

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ ПРИКАЗОМ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ И ЕВРОПЕЙСКИМИ ПРОТОКОЛАМИ

Киреев И.В., Жаботинская Н.В., Гарбуз Н.В.,

Воронов А.С., Кладько Е.А, Пугачова М.И.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

По данным официальной статистики Минздрава на 1 января 2011 года в Украине зарегистрировано более 12 млн. больных артериальной гипертензией, что составляет около 32% взрослого населения страны [5]. Наблюдается устойчивый рост распространенности артериальной гипертензией на 170% по сравнению с 2000 годом. Такой рост является свидетельством эффективной работы учреждений здравоохранения, оказывающих первичную медицинскую помощь, по выявлению артериальной гипертензии. Показатель распространенности артериальной гипертензии по возрасту в городской популяции составляет 29,6% как у мужчин, так и у женщин [5]. С появлением антигипертензивных средств, заболеваемость гипертензивными кризами снизилась с 7% до примерно 1% больных с артериальной гипертензией. Кроме того, выживаемость в течение 1 года увеличилась более чем на 90%. [7]

Гипертензивный криз – это клинический синдром внезапного неконтролируемого подъема артериального давления, приводящего к прогрессирующей дисфункции органов-мишеней или реальному риску ее развития, а также к появлению нейровегетативных расстройств [1, 4]. В этих условиях, артериальное давление должно быть снижено более агрессивно течении от нескольких минут до нескольких часов.

Различают экзо- и эндогенные причины гипертензивных кризов [1]. Ведущее место среди экзогенных причин занимают психоэмоциональный стресс, метеорологические колебания, избыточное потребление поваренной соли и жидкости; физическая нагрузка; злоупотребление алкоголем; прекращение приёма антигипертензивных лекарственных средств (таких как клофелин), избыточная инсоляция; интеркуррентные заболевания; курение; использования контрацептивов. К эндогенным причинам развития гипертензивных кризов относят временное усиление вторичного альдостеронизма с задержкой натрия и воды, а также избыточное выделение ренина, обусловленное преходящими нарушениями почечного кровотока, острую ишемию головного мозга, повышение чувствительности альфа-адренорецепторов артериол к катехоламинам при длительном лечении. Во многих случаях эти причины и механизмы комбинируются.

Ведущая роль в патогенезе гипертензивного криза принадлежит взаимодействию системных и локальных факторов, что приводит к повышению артериального давления, формированию системных и локальных гемодинамических нарушений, в том числе церебральных, коронарных, почечных, периферических макро- и микроциркуляторных. Основным следствием этого является

развитие тканевой и органной ишемии [1, 4]. Основные симптомы гипертензивных кризов будут зависеть от органа-мишени, втянутого в процесс в каждом конкретном случае.

По течению гипертензивные кризы подразделяются на осложнённые и неосложнённые [1, 5]. Осложнённые кризы, сопровождаются признаками ухудшения мозгового, коронарного, почечного кровообращения и требующие снижения артериального давления в течение первых минут и часов с помощью парентеральных препаратов. Неосложнённые гипертензивные кризы характеризуются отсутствием поражения органов-мишеней и относятся к состояниям, требующим снижения артериального давления в течение нескольких часов. Выделяют следующие формы неосложнённых гипертензивных кризов: нейровегетативная, водно-солевая, судорожная [1, 4, 5].

Перечень препаратов, рекомендуемых для купирования гипертензивных кризов, несколько отличаются в Европейских и Украинских рекомендациях. Так из группы вазодилататоров гайдлайнами рекомендуется использование нитропруссид – препарата короткого действия; начало действия – немедленное, продолжительность действия 1-2 мин., может вызывать побочные явления: тошноту, рвоту, мышечные подёргивания. В связи с тем, что нитропруссид метаболизируется до цианида, а затем в тиоцианид, который элиминируется почками, существует потенциальная опасность токсичности при длительном использовании, или если у пациента есть почечная или печеночная недостаточность. Необходима осторожность при применении препарата при высоком внутричерепном давлении, азотемии или хронической почечной недостаточности [3, 6, 7, 10]. Гидралазин – артериоларный вазодилататор. Начало действия 10-20 мин. при в/в введении и 20-30 минут при в/м, продолжительность действия в соответствии 60-240 и 240-360 мин. Может вызвать побочные явления: тахикардия, головная боль, тошноту, покраснение лица, обострение стенокардии. Рекомендован при эклапсии. Согласно как украинским, так и европейских протоколам из группы вазодилататоров для купирования гипертонического криза рекомендуется нитроглицерин. Начало действия препарата через 2-5 минут, продолжительность действия 5-10 мин. Рекомендуются больным с ИБС. Может вызвать побочные явления: головная боль, рвоту, развитие толерантности при длительном применении [3, 6, 7, 8, 10].

Лабеталол – альфа-бета-блокатор. Рекомендуется преимущественно у пациентов с острым расслоением аорты и пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний почек. Начало действия препарата через 5-10 минут, продолжительность действия 180-360 мин. Может вызвать побочные явления: рвоту, бронхоспазм, головокружение, ортостатическую гипотензию [3, 6, 7, 10]. Эсмолол – бета-блокатор короткого действия. Начало действия через 1-2 минуты, продолжительность действия 10-20 мин. Может вызвать побочные явления: гипотензию, тошноту, бронхоспазм, нарушение ритма, сердечную недостаточность. Преимущественно показан при расслоении аорты [3, 6, 7, 10]. В Украине из этой же группы рекомендован неселективный бета-блокатор пропранолол. Начало действия через 1-1,5 часа, продолжительность действия 4-10 часов. Может вызвать побочные явления: головокружение, тошноту, брадикардию,

AV блокаду, сердечную недостаточность, гипотензию, гипогликемию. Противопоказан больным с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких, декомпенсированной сердечной недостаточностью, сахарном диабете, при почечной и/или печеночной недостаточности, гипертиреозе [1, 3, 4, 5].

Фенолдопам – периферический агонист рецепторов допамина. Увеличивает почечный кровоток, поэтому особенно эффективен для больных с хронической почечной недостаточностью. Начало действия менее чем через 5 минут, продолжительность действия 30 мин. Может вызвать побочные явления: тахикардию, головную боль, тошноту, покраснение лица [6, 7, 10].

Из группы блокаторов кальциевых каналов в Европейских протоколах рекомендуется клевидипин. Начало действия через 2-5 минуты, продолжительность действия 5-15 мин. Может вызвать такие побочные явления как тахикардия, головная боль, тошнота, гипертриглицеридемия. Препарат противопоказан при острой сердечной недостаточности, больным с аллергией на сою и яйца, при нарушениях липидного обмена, необходима осторожность при применении у больных с ИБС [6-11]. Следующий рекомендованный препарат из этой группы – никардипин. Начало действия через 5-10 минут, продолжительность действия 15-30 до 240 мин. Может вызвать побочные явления: тахикардию, головную боль, локальный флебит, покраснение лица. Никардипин противопоказан при острой сердечной недостаточности [6-10]. В Украине из группы блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда рекомендован препарат нифедипин. Начало действия через 10 минут, продолжительность действия 30-60 мин. Может вызвать побочные явления: головокружение, головную боль, слабость, ортостатическую гипотензию, гиперемиию лица, периферические отеки [1, 3-5].

Согласно Европейским протоколам из группы ингибиторов АПФ для купирования гипертензивных кризов рекомендован эналаприлат. Начало действия препарата через 15-30 минут, продолжительность действия составляет 360-720 мин. Рекомендуются больным с недостаточностью левого желудочка, следует избегать применения у больных инфарктом миокарда. Может вызвать побочные явления: резкое падение артериального давления у больных с высоким уровнем ренина [6-11]. В Украине из группы ингибиторов АПФ рекомендован каптоприл. Начало действия при приеме внутрь через 15-60 минут, при сублингвальном использовании через 15-30 минут, продолжительность действия соответственно 4-6 и 2-4 часа. Может вызвать побочные явления: тахикардию, ортостатическую гипотензию, периферические отеки [1, 3-5].

Следует выделить препараты, рекомендованные для купирования гипертонического криза только Украинским протоколом [5]. Клонидин – альфа-адреномиметик. Начало действия при приеме внутрь через 30-60 минут, при в/в введении через 10-20 минут, продолжительность действия в соответствии 8-12 и 4-8 часа. Рекомендован больным с открытоугольной глаукомой. Клонидин противопоказан при гиперчувствительности, кардиогенном шоке, выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга, облитерирующих заболеваниях периферических артерий, нарушениях ритма [3]. Также рекомендуется фуросемид – петлевой диуретик. Начало действия через 5 минут, продолжительность действия 2-3 часа. Может вызвать побочные явления: тошноту, понос, покраснение

кожи, зуд, головокружение, мышечную слабость, жажду. Противопоказан в первой половине беременности, гипокалиемии, печеночной коме, терминальной стадии почечной недостаточности, механической непроходимости мочевых путей [3]. При гипертоническом кризе с отеком мозга, при эклампсии рекомендован магния сульфат. Начало действия препарата при в/м введении через 30 минут, при в/в введении через 1 минуту, продолжительность действия соответственно 3-4 часа и 30 минут. Может вызвать угнетение дыхания [3]. Бендазол (дибазол) – препарат из группы средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Начало действия через 15 минут, продолжительность действия более 1 часа. Препарат обычно хорошо переносится пациентами, в единичных случаях отмечались, головокружение и кожные аллергические реакции [3]. При применении препарата в форме раствора для парентерального применения возможны болевые ощущения в месте инъекции.

Для нейровегетативной формы гипертензивного криза характерно внезапное начало; преимущественное повышение систолического давления с увеличением пульсового; озноб; возбуждение; чувство страха, раздражительность; гиперемия и влажность кожных покровов; жажда; головная боль; тошнота; расстройства зрения в виде «мушек» или пелены перед глазами; тахикардия; в конце криза – учащенное, обильное мочеиспускание с выделением светлой мочи [1, 4]. При купировании нейровегетативной формы гипертензивного криза необходимо постепенное снижение артериального давления на 15-25% от исходного или до показателей артериального давления ниже 160/110 мм рт.ст. в течение 12-24 часов [1, 4]. Для фармакотерапии нейровегетативной формы гипертензивного криза рекомендован нифедипин или клонидин или сочетание этих препаратов. При отсутствии эффекта переходят на парентеральное введение клонидина до достижения необходимого артериального давления; при недостаточном эффекте дополнительно вводят внутривенно 40 мг фуросемида. При сохраняющемся эмоциональном напряжении дополнительно вводят 5-10 мг диазепам внутрь, внутримышечно или внутривенно. При сохранении тахикардии дают пропранолол 20-40 мг под язык или внутрь [5].

При водно-солевой форме гипертензивного криза отмечают менее острое начало; преимущественное повышение диастолического давления с уменьшением пульсового; сонливость, вялость; бледность; отечность; головная боль; тошнота, рвота; парестезии; кратковременные слабость в конечностях, гемипарезы, афазия, диплопия. При купировании водно-солевой формы гипертонического криза степень снижения артериального давления такая же, как при нейровегетативной форме [1, 4]. Для фармакотерапии водно-солевой формы гипертензивного криза рекомендовано сочетание фуросемида внутрь однократно и нифедипина под язык каждые 30 мин. или сочетание фуросемида внутрь однократно и каптоприла с гидрохлортиазидом под язык или внутрь. При недостаточном эффекте необходимо дополнительно принять внутрь 20-40 мг фуросемида; при выраженной неврологической симптоматике может быть эффективно внутривенное введение 240 мг теofilлина [5].

При судорожной форме гипертензивного криза наблюдаются: резкое повышение как систолического, так и диастолического АД; психомоторное воз-

буждение; интенсивная головная боль; головокружение; тошнота, многократная рвота; тяжелые расстройства зрения – преходящая слепота, двоение в глазах и др.; потеря сознания; клонико-тонические судороги. Степень снижения артериального давления при купировании судорожной формы гипертензивного криза такая же как при других неосложнённых гипертензивных кризах [1, 4]. Применяют диазепам 10-20 мг внутривенно медленно до устранения судорог, дополнительно можно использовать магния сульфат внутривенно очень медленно и фуросемид 40-80 мг внутривенно медленно [5].

Критериями диагностики осложненного гипертензивного криза являются следующие: относительно внезапное начало; индивидуально высокий уровень артериального давления (диастолическое АД превышает 120-130 мм рт.ст.); наличие признаков нарушения функции ЦНС, энцефалопатии с общемозговой и очаговой симптоматикой; нейровегетативные расстройства; кардиальная дисфункция различной степени выраженности; выраженные офтальмологические признаки; впервые возникшие или усугубившиеся нарушения функции почек [1, 4].

При купировании гипертензивного криза, осложненного энцефалопатией рекомендовано постепенное снижение среднего АД на 20% в течение 2-8 часов или диастолического АД до 100-110 мм рт.ст. в течение 1 часа, а затем постепенное снижение АД до нормального уровня в течение 48-72 часов [10]. Препаратами выбора являются лабеталол, никардипин, эсмолол [6-11].

Согласно Европейским рекомендациям тактика фармакотерапии гипертензивного криза, осложненного геморрагическим инсультом или субарахноидальным кровоизлиянием, зависит от наличия признаков повышенного внутричерепного давления [6-11]. Если есть такие признаки необходимо поддерживать систолическое АД ниже 180 мм рт.ст. в течение первых 24 часов после начала гипертензивного криза. У пациентов без повышенного внутричерепного давления целевой уровень систолического АД должен составлять ниже 160 мм рт.ст. в течение первых 24 часов после появления симптомов. Препаратами выбора для купирования криза являются лабетолол, никардипин и эсмолол; следует избегать использования нитропрусида и гидралазина. Согласно Украинскому протоколу необходима стабилизация АД на уровне, превышающем на 5-10% мм рт.ст. привычный для больного уровень АД [2]. Для этого рекомендуют медленное (в течение 7-10 мин.) внутривенно введение магния сульфата. При наличии противопоказания к применению магния сульфата рекомендован нифедипин под язык (разжевать), а при невозможности использовать такой путь введения (например, при коме) – дибазол внутривенно или внутримышечно [2].

У больных с гипертензивным кризом, осложненным ишемическим инсультом, снижение АД необходимо начинать, если систолическое АД выше 220 мм рт.ст. или диастолическое АД выше 120 мм рт.ст., если пациент не получает фибринолитические препараты. Целевыми уровнями АД является систолическое АД ниже 185 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 110 мм рт.ст. После проведения фибринолиза, систолическое АД следует поддерживать ниже 180 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 105 мм рт.ст. в течение 24 часов. Препаратами выбора являются лабетолол и никардипин [6-11]. Согласно Украинскому протоколу оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом ре-

комендуется применение селективного альфа-адреноблокатора урапидила, селективных бета-блокаторов: эсмолола, метопролола, ингибитора АПФ эналаприлата [2, 5].

У больных с гипертензивным кризом, осложненным приступом стенокардии среднее АД должно быть снижено на 60-100 мм рт. ст. Таким больным необходимо дать таблетку нитроглицерина под язык и сразу ввести нитроглицерин внутривенно капельно до получения эффекта [5]. При недостаточном эффекте рекомендуется применение пропранолола под язык. Также обязательно необходимо провести обезболивание. Необходимо избегать применения гидралазина, так как он вызывает рефлекторную тахикардию и увеличение сердечного выброса [5].

Купировать гипертензивный криз, осложненный острым коронарным синдромом необходимо, если систолическое АД выше 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД выше 100 мм рт. Уровень АД необходимо уменьшить на 20-30% от исходного уровня. Препаратами выбора являются бета-блокаторы (лабеталол, эсмолол), которые снижают частоту сердечных сокращений, уменьшают сердечный выброс, и нитроглицерин сублингвально, в аэрозоле или спрее [6-11]. При необходимости приём нитроглицерина повторяют каждые 5-10 минут под контролем АД и пульса.

Если развитие гипертензивного криза осложнилось отеком легких, то таким больным необходимо дать таблетку, а лучше аэрозоль нитроглицерина под язык и сразу ввести нитроглицерин внутривенно капельно до получения эффекта. Также необходимо ввести фуросемид внутривенно медленно и провести оксигенотерапию [5]. Согласно Европейским гайдлайнам рекомендовано применение нитропруссид натрия. Хороший эффект демонстрирует применение клевидипина [6-11].

Целью фармакотерапии гипертензивного криза, осложненного расслоением аорты, является поддержание систолического АД менее 110 мм рт, если нет признаков остановки кровообращения, и частоты сердечных сокращений менее 65 в мин [6-11]. Для купирования таких кризов рекомендована комбинация бета-блокаторов (лабеталола, эсмолола [6-11], пропранолола [1,4, 5]) до достижения ЧСС 60 в минуту под контролем АД и ЭКГ и наркотических анальгетиков (морфина сульфата до устранения болевого синдрома и одышки, либо до появления побочных эффектов (гипотензии, угнетения дыхания, рвоты) [6-11]. Однако необходимо избегать применения бета-блокаторов, если есть регургитация аортального клапана или подозрение на тампонаду сердца. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, никардипин) являются альтернативой бета-блокаторам. Вазодилататор нитропруссид является дополнительным препаратом, если АД резистентной к фармакотерапии [6-11].

При гипертоническом кризе, осложненном острой сердечной недостаточностью, среднее АД должно быть снижено на 60-100 мм рт. ст. Препаратами выбора для купирования криза являются нитроглицерин в/в или сублингвально и эналаприлат [6-11]. Согласно украинскому протоколу рекомендовано введение фуросемида внутривенно [5]. Необходимо с осторожностью относиться к

применению сосудорасширяющих средств, особенно в дополнение к диуретикам при систолическом АД выше 140 мм рт.

Для купирования гипертензивного криза, вызванного феохромоцитомой, препаратами выбора являются диазепам, фентоламин, и нитроглицерин или нитропруссид. Необходимо избегать применения бета-адреноблокаторов перед введением фентоламина [6-11].

Преэклампсия характеризуется повышением систолического АД выше 140 мм рт.ст., диастолического АД выше 90 мм рт и развитием протеинурии у беременных женщин [7-10]. Наиболее угрожающим осложнением преэклампсии является развитие HELLP синдрома, характеризующегося гемолизом, повышением печеночных ферментов и снижением уровня тромбоцитов. У женщин с эклампсией или преэклампсией систолическое АД должно быть ниже 160 мм рт.ст., диастолическое – ниже 110 мм рт в дородовом и родовом периодах. Препаратами выбора являются гидралазин, лабетолол и нифедипин [7]. Метилдофа является пероральным препаратом выбора. С целью предупреждения судорог возможно в/в применение сульфата магния. Необходимо помнить, что нифедипин и сульфата магния могут вызывает резкое падение АД. Следует избегать применения нитропруссида, ингибиторов АПФ [1,4,5].

Для фармакотерапии гипертензивных кризов, связанных с внезапной отменой антигипертензивных средств рекомендовано применение быстродействующей лекарственной формы соответствующего антигипертензивного препарата. Например, клонидин или пропранолол, или нифедипин [5].

Таким образом, Украинским протоколом в отличие от Европейских гайдлайнов, рекомендуются препараты с более отсроченным началом действия и более длительным временем действия. Такой выбор препаратов может вызывать определённые трудности в быстром снижении АД. Кроме того, Украинским протоколом преимущественно рекомендованы препараты для перорального, сублингвального и внутримышечного применения, что затрудняет контроль вводимой дозы препарата и её коррекцию при необходимости.

Литература.

1. Довженко М.Н. Гіпертензивні кризи: сучасні принципи терапії // Укр. мед. газета. – 2006. – № 4. – С. 34-35.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт. Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012 року
3. Компендиум. Лекарственные препараты / [ред. В.Н. Коваленко]. – Киев: Морион, 2014. – 2050с.
4. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: Моріон, 2002.
5. Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги. Гіпертонічний криз. Наказ МОЗ України № 34 від 15 січня 2014 року
6. В. J. H. Van den Bom, J.J. Beutler, C.A.J.M. Gaillard Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision
7. <http://emedicine.medscape.com/> Hypertensive Emergencies Christy Hopkins, MD, MPH; David FM Brown
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. 23rd European Meeting on Hypertension & Cardio-

vascular Protection. Available at <http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESC-ESH-Guidelines-2013.pdf>. Accessed June 24, 2013.

9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee // *JAMA*. – 2013. № 18

10. Pharmacotherapy / [Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey]. – USA: Mc Graw Hill Medical, 2008. – 1164p.

11. Wallace Jonson, My-le Nquen, Ronak Patel Hypertension crisis in the emergency department // *Journal of Medicine*. – 2011. Vol. 1