

УДК 616.12-008.331.1:616.831

НИКОНОВ В.В., САВИЦКАЯ И.Б.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## ВОЗМОЖНОСТИ УРАПИДИЛА ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (обзор литературы и собственные наблюдения)

**Резюме.** У подавляющего большинства пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) наблюдается артериальная гипертензия. Не рекомендуется рутинное снижение артериального давления (АД) в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения. Неотложная гипотензивная терапия показана при повышении цифр АД до 220/120 мм рт.ст., ее следует применять с осторожностью при сочетании ОНМК с сердечной недостаточностью, аортальной диссекцией, острым инфарктом миокарда, острой почечной недостаточностью, при необходимости проведения тромболитика. Препарат выбора в остром периоде ОНМК — урапидил, инъекционная и капсулированная форма. Урапидил является эффективным и безопасным средством гипотензивной терапии при остром нарушении мозгового кровообращения. Он вызывает более быстрое и стойкое снижение систолического и диастолического АД при отсутствии компенсаторной тахикардии. Урапидил улучшает эмоциональный фон больных, наблюдается высокий комплаенс к терапии.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, гипотензивная терапия, урапидил.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в структуре сердечно-сосудистой патологии занимают одно из ведущих мест по причине смертности, инвалидности и обуславливают значительные затраты на лечение. На сегодняшний день имеются бесспорные доказательства вклада артериальной гипертензии в возникновение инсульта. В Украине первичная профилактика возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с повышенным артериальным давлением (АД) регламентируется Приказом МЗ Украины от 03.07.2006 года № 436 «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «кардиология», п. 1.2 «Протокол оказания медицинской помощи больным с гипертонической болезнью (эссенциальной артериальной гипертензией) I–II стадии». В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях доказано, что использование гипотензивных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией достоверно снижает риск развития инсульта.

С другой стороны, существуют убедительные данные о частоте артериальной гипертензии в остром периоде, а также неоднозначные данные по поводу целесообразности коррекции последней в остром периоде.

Контроль АД при острых цереброваскулярных заболеваниях — достаточно сложная задача, так как нельзя значимо снижать АД, однако необходим

адекватный медикаментозный контроль с целью ограничения чрезмерного его подъема. Это связано с тем, что роль повышения артериального давления при остром нарушении мозгового кровообращения неоднозначна. Повышение может быть компенсаторной реакцией на нарушенный механизм ауторегуляции мозгового кровотока, направленной на поддержание адекватной мозговой перфузии. В то же время гипертензия приводит к нарастанию отека мозга и, как следствие, к ухудшению его перфузии (рефлекс Кушинга), развитию гипертонической энцефалопатии и трансформации ишемии в геморрагическое пропитывание. В большинстве случаев трудно разграничить, что привело к повышению артериального давления — криз или компенсация.

Так является ли повышенное в первые часы после инсульта АД клинически полезным или клинически вредным феноменом? Противоречивость приведенных выше данных снимается концепцией U-образной зависимости между уровнем АД в первые сутки после инсульта и его исходом, которая

Адрес для переписки с авторами:

Никонов Вадим Владимирович

E-mail: nikonov\_vv@mail.ru

© Никонов В.В., Савицкая И.Б., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

подтверждается данными целого ряда исследований [5, 9]. Согласно этой концепции как слишком высокое, так и слишком низкое АД связано с неблагоприятным исходом инсульта и ранним ухудшением неврологического статуса. Однако какой уровень АД в острой фазе инсульта следует считать оптимальным, остается неясным. По-видимому, в условиях срыва ауторегуляции мозгового кровотока грань между умеренным («полезным») повышением АД, при котором поддерживается мозговая перфузия, и более высокими («вредным») его значениями, при которых усиливается отек мозга и тем самым ухудшается перфузия, достаточно тонка и может быть не универсальной, а индивидуальной.

По данным K. Hoedt-Rasmussen, S.L. Dawson и соавт. [1, 2], цереброваскулярная реактивность нарушается сразу после начала инсульта, и церебральный кровоток становится пассивно зависимым от уровня системного АД. Редукция церебрального кровотока, в свою очередь, может неблагоприятно влиять на жизнеспособность зоны ишемической полутени [1, 14]. Артериальное давление, как правило, спонтанно снижается в течение первых нескольких дней после инсульта [5, 6]. С другой стороны, артериальная гипертензия в остром периоде инсульта повышает риск повторного события.

Рост артериального давления в остром периоде инсульта можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на улучшение кровоснабжения зоны ишемической полутени посредством усиления коллатерального кровотока.

Так, по данным José Castillo и соавт. [12], на примере 304 больных с инсультом показано, что снижение систолического и диастолического АД более чем на 20 мм рт.ст. в сутки ассоциируется с ухудшением неврологического статуса, увеличением объема инфаркта и худшим исходом через 3 месяца после дебюта инсульта. Риск ранней неврологической симптоматики, неблагоприятного исхода и смертности увеличился на 6, 25 и 7 % соответственно, в то время как для каждых 10 мм рт.ст. > 180 мм рт.ст. риск ранней неврологической симптоматики увеличивался на 40 %, а неблагоприятного исхода — на 23 % без влияния на смертность. Средний объем инфаркта возрастал на 7,3 и 5,5 см<sup>3</sup> на каждые 10 мм рт.ст. ≤ 180 и > 180 мм рт.ст. Прогноз ухудшался с повышением уровня среднего АД на каждые 10 мм рт.ст. Не существует также окончательного мнения, насколько быстро можно снижать повышенное АД. Эти эффекты исчезали после коррекции артериальной гипертензии.

В большинстве исследований по сравнению эффективности гипотензивных средств разных групп не выявлено преимуществ какого-либо класса препаратов. В исследовании BASC (Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration) анализируются данные, полученные в 65 исследованиях (11 500 пациентов). Имеется недостаточно информации, чтобы оценить влияние различных антигипертензивных препаратов (антагонисты кальция, бета-блокаторы,

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ряд других средств) на исход инсульта. В настоящее время рекомендации по коррекции АД в остром периоде инсульта являются результатом консенсуса ведущих специалистов по лечению инсульта. Согласно рекомендациям European Stroke Initiative (2003) [6], в клинической практике следует придерживаться следующих подходов:

1. Рутинное снижение артериального давления не рекомендуется, за исключением чрезвычайно высоких значений (> 200–220 мм рт.ст. — систолическое артериальное давление или 120 мм рт.ст. — диастолическое при ишемическом инсульте, > 180/105 мм рт.ст. — при геморрагическом), подтвержденных повторными измерениями.

2. Неотложная гипотензивная терапия показана при сочетании острого нарушения мозгового кровообращения с сердечной недостаточностью, аортальной диссекцией, острым инфарктом миокарда, острой почечной недостаточностью, при тромболизисе. Но гипотензивную терапию в вышеперечисленных случаях следует применять с осторожностью.

3. Рекомендуемое целевое артериальное давление у пациентов:

— с гипертензией в анамнезе: 180/100–105 мм рт.ст.;

— без гипертензии в анамнезе: 160–180/90–100 мм рт.ст.;

— при тромболизисе следует избегать систолического АД выше 180 мм рт.ст.

Какие препараты в настоящее время рекомендуются к использованию для коррекции артериального давления в остром периоде инсульта?

Согласно существующим Приказам МЗ Украины № 602 от 03.08.2012 года «Об утверждении и введении в действие медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при ишемическом инсульте» и № 34 от 15.01.2014 года «Об утверждении и введении в действие медико-технологических документов по стандартизации экстренной медицинской помощи», контроль и коррекция АД относятся к обязательным срочным мерам в случае острого нарушения мозгового кровообращения.

Так, коррекция АД не проводится при систолическом АД ниже 220 мм рт.ст. и/или диастолическом АД не менее 100–120 мм рт.ст. АД можно снижать не более чем на 10–15 % от исходного уровня.

Для уменьшения АД используются такие лекарственные средства:

— альфа-/бета-блокаторы (лабеталол — 5–20 мг болюсно, а при необходимости постоянная инфузия 2–5 мг/мин);

— селективные альфа-адреноблокаторы (урапидил — 1,25–2,5 мг в/в болюсно с последующей инфузией 5–40 мг/ч);

— селективные бета-блокаторы (эсмолол — 250–500 мг в/в болюсно с последующей инфузией 50–100 мкг/кг/мин, метопролол — 5–10 мг болюсно);

— ингибиторы АПФ (эналаприл — 0,625–1,25 мг внутривенно струйно в течение 5 минут).

Идеальный гипотензивный препарат в интенсивной терапии острого нарушения мозгового кровообращения должен вводиться внутривенно, иметь быстрое начало и прекращение действия, легко титроваться, иметь подтвержденную эффективность, безопасность и приемлемую стоимость.

Внимание врачей инсультных клиник привлекает урапидил, который может быть использован как средство для экстренного купирования артериальной гипертензии при ОНМК с последующим переходом на пероральный прием препарата как самостоятельно, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами.

С момента верификации инсульта урапидил может быть использован в/в струйно медленно в дозе 5–10 мл (25–50 мг), эта же доза может быть введена повторно через 5–15 минут при отсутствии должного уровня АД. Инфузия урапидила возможна при помощи как стандартных систем для в/в вливаний (25–50 мл в разведении на 500 мл физиологического раствора, скорость введения 30 капель в минуту), так и перфузоров (со скоростью 2 мг/мин). Инъекционную форму рекомендуется использовать не более 7 дней, далее переходить на пероральный прием.

Урапидил — гипотензивное средство с центральным и периферическим механизмом действия. Данная уникальная комбинация способна уменьшать преднагрузку (снижает давление в легочных капиллярах и легочной артерии) и постнагрузку (уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов) на миокард. Также урапидил снижает общее сопротивление в сосудах почек и, соответственно, улучшает кровообращение в почках, не повышая внутричерепное давление. В многочисленных исследованиях показано, что урапидил обладает антиагрегационными свойствами, что чрезвычайно важно при оказании помощи больному в остром периоде инсульта. Внутривенное введение урапидила приводит к быстрому и стойкому антигипертензив-

ному эффекту в течение 2 минут. Обращает на себя внимание продолжительное действие препарата (до 8–9 часов). Этого времени вполне достаточно, чтобы эффективно стабилизировать гемодинамику.

Нередко в практике неотложных состояний приходится слышать от врачей догоспитального этапа: зачем нам новые неизвестные препараты, когда есть хорошо проверенная временем магнезия? В связи с этим особое внимание хотелось бы заострить на «шаблонном» средстве для лечения гипертонических кризов — магнезии сульфате. Он представляет интерес как препарат выбора при гипертоническом кризе, осложненном отеком головного мозга. Однако магнезия сульфат должен использоваться ограниченно ввиду наличия риска развития электролитных нарушений вплоть до угнетения дыхания, блокады сердечной проводимости. Если рассматривать магнезия сульфат как гипотензивное средство, то он действует как антагонист кальция, путем вытеснения кальция из мест его связывания. Начало действия магнезия сульфата практически мгновенное при в/в введении и через 1 час — при в/м. Длительность действия препарата 30 минут при в/в введении и 3–4 часа — при в/м, что является крайне недостаточным в случае неотложного состояния — инсульта. Урапидил благодаря наличию центрального (стимуляция рецепторов серотонина — конкурентное ингибирование серотонина с норадреналином за счет связывания с рецепторами — дополнительное снижение АД, отсутствие тахикардии) и периферического механизма действия (блокада альфа-1-адренорецепторов) выгодно отличается от сульфата магнезия началом действия через 2–10 минут и стойким снижением АД даже при тяжелых, рефрактерных гипертонических кризах. Побочные эффекты при применении сульфата магнезия: замедление дыхания, одышка, сердцебиение, гиперемия, ослабление мышечного тонуса, брадикардия; при применении урапидила, как правило при введении больших доз, наблюда-

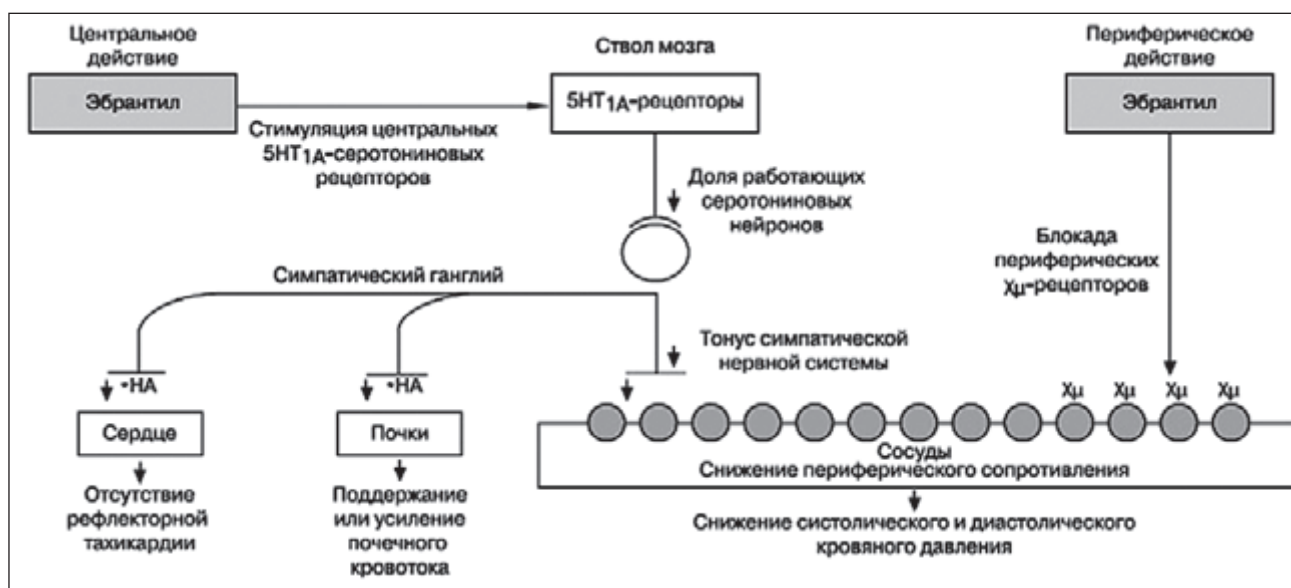
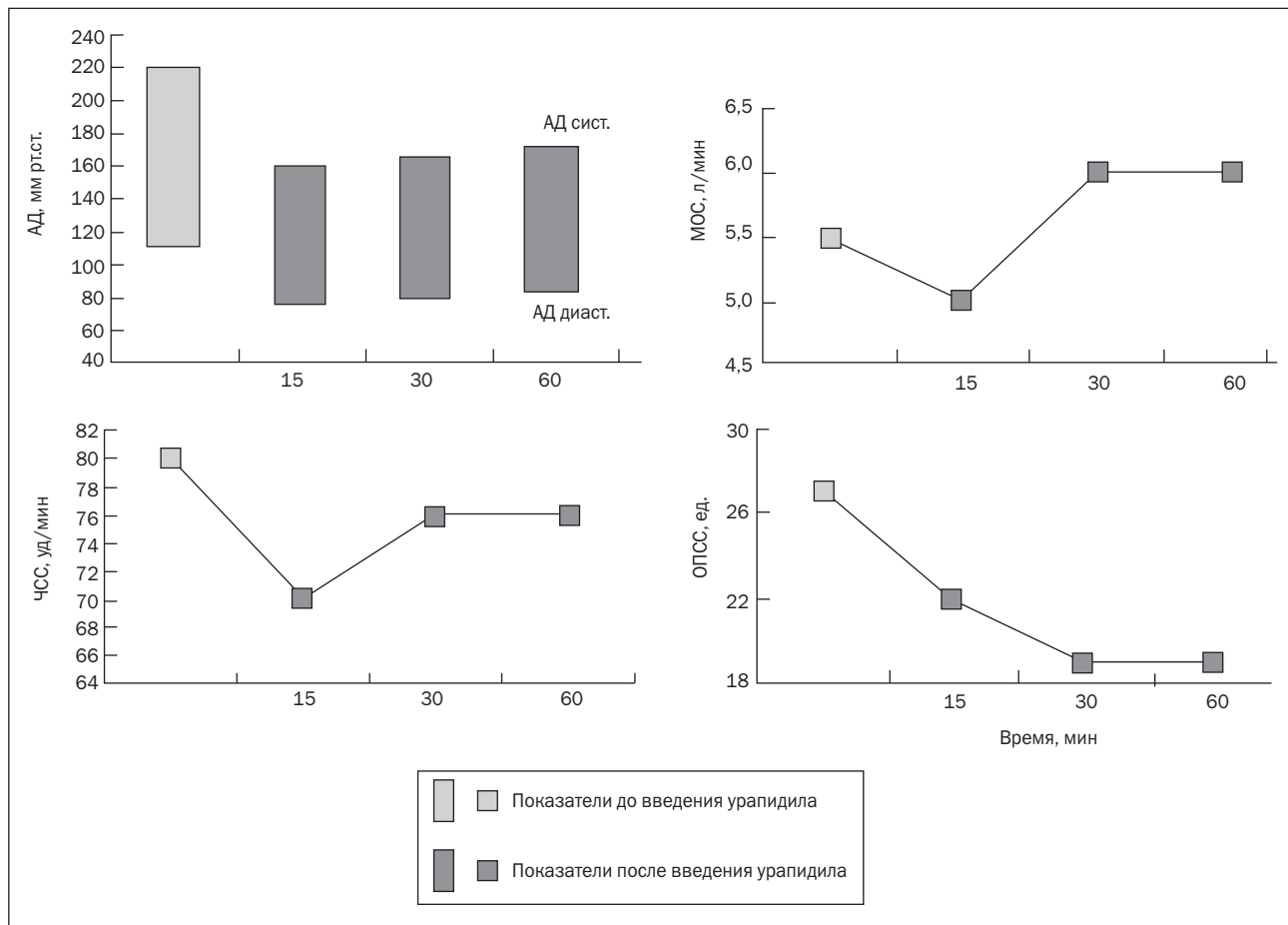


Рисунок 1. Механизм действия урапидила

Примечание: НА — норадреналин.



**Рисунок 2. Систолическое и диастолическое артериальное давление, число сердечных сокращений, сердечный выброс и общее периферическое сопротивление до и после внутривенного введения 25 мг урапидила больным с эссенциальной гипертензией (по Leonetti G., Terzoli L., Zanchetti A. // J. Hypertens. 1988; 6: 25-29)**

**Примечания:** ЧСС – частота сердечных сокращений; МОС – минутный объем сердца (сердечный выброс); ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

ются головокружение, тошнота и др. Урапидил следует осторожно назначать пациентам пожилого возраста с сопутствующей патологией печени и почек, при гиповолемии. Противопоказан при аортальном стенозе.

Таким образом, урапидил имеет преимущества и большие возможности как гипотензивное средство при ОНМК. Он внесен в рекомендации по лечению осложненных гипертонических кризов в странах Европы и острых нарушений мозгового кровообращения в Северной Америке [8, 9, 11, 16]. Эффективность урапидила показана на примере его использования у 11 больных в работах Е.А. Коваль и соавт. [17] для лечения гипертонических кризов, осложненных острым нарушением мозгового кровообращения. Целевой уровень АД был достигнут уже через 20 минут введения препарата и оставался достоверно более низким, чем до начала лечения, и в течение часа наблюдения. Также в исследуемой группе отмечалось более быстрое регрессирование неврологической симптоматики.

По нашим наблюдениям, урапидил позволяет более быстро снизить систолическое и диастолическое АД при остром нарушении мозгового

кровообращения без явлений компенсаторной тахикардии. И, что очень важно, удавалось стойко удерживать целевые цифры АД. Случаи гипотензии и повторного повышения АД в группе урапидила наблюдались только у 2 больных из 28, что свидетельствует о более эффективной и стойкой коррекции АД при осложненных гипертонических кризах. Кроме этого, обращено внимание на еще одно очень интересное свойство урапидила — улучшение эмоционального состояния больного. Это можно попытаться объяснить тем, что урапидил, обладая центральным симпатолитическим действием, опосредованно стимулирует серотониновые 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы в центральной нервной системе. Агонистическое влияние урапидила на 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы приводит к снижению импульсной активности серотонинергических нейронов, что ингибирует их возбуждающие входы к симпатическим нейронам. Подобная ингибция снижает активность симпатической нервной системы на уровне рецепторов и способствует улучшению настроения, повышает комплаенс к терапии. Данное свойство требует дальнейшего изучения с участием большей выборки больных.

## Выводы

1. Не рекомендуется рутинное снижение АД в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения.

2. Неотложная гипотензивная терапия показана при повышении цифр АД до 220/120 мм рт.ст., ее следует применять с осторожностью при сочетании ОНМК с сердечной недостаточностью, аортальной диссекцией, острым инфарктом миокарда, острой почечной недостаточностью, при необходимости проведения тромболитика.

3. Препарат выбора в остром периоде ОНМК — урапидил, инъекционная и капсулированная форма.

4. Урапидил является эффективным и безопасным методом гипотензивной терапии при остром нарушении мозгового кровообращения.

5. Вызывает более быстрое и стойкое снижение систолического и диастолического АД при отсутствии компенсаторной тахикардии.

6. Урапидил улучшает эмоциональный фон больных, наблюдается высокий комплаенс к терапии.

## Список литературы

1. Hoedt-Rasmussen K., Skinhoj E., Paulson O. et al. Regional cerebral blood flow in acute apoplexy: The luxury perfusion syndrome of brain tissue // *Arch. Neurol.* — 1967. — Vol. 17. — P. 271-281.
2. Dawson S.L., Blake M.J., Panerai R.B., Potter J.F. Dynamic but not static cerebral autoregulation is impaired in acute ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2000. — Vol. 10. — P. 126-132.
3. Eames P.J., Blake M.J., Dawson S.L. et al. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 72. — P. 467-472.
4. Britton M., Carlsson A., De Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls // *Stroke.* — 1986. — Vol. 17. — P. 861-864.

5. Harper G., Castleden C.M., Potter J.F. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke // *Stroke.* — 1994. — Vol. 25. — P. 1726-1729.

6. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: Update 2003 // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — Vol. 16. — P. 311-337.

7. Anderson C.S. et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7. — P. 391-399.

8. National Heart Foundation of Australia (National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee). Guide to management of hypertension 2008. Updated August 2009.

9. Rosei E.A., Salvetti M. Treatment of hypertensive urgencies and emergencies // *European Society of Hypertension Scientific Newsletters: Update on Hypertension Management.* — 2006. — P. 7-28.

10. Spah F., Grosser K.D., Thieme G. Acute haemodynamic effects of urapidil and nifedipine in hypertensive urgencies and emergencies // *Drugs.* — 1990. — 40 (Suppl. 4). — P. 58-59.

11. The European Stroke Initiative Executive Committee // *Cerebrovascular Dis.* — 2003. — 16. — P. 311-337.

12. Castillo J., Leira R., Garcia M.M. et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 520-527.

13. Денисюк В.І. Гіпертонічні кризи: стандарти діагностики, надання невідкладної допомоги та профілактика // *Артеріальна гіпертензія.* — 2010. — № 2. — С. 42-47.

14. Иркин О.И. Современная тактика лечения больных с гипертензивными кризами // *Медицина неотложных состояний.* — 2010. — № 2. — С. 23-25.

15. AHA/ASA Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 1655-1711.

16. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management — Update 2003 // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — № 16. — P. 311-337.

17. Коваль Е.А., Михайличенко Д.С., Павленко А.Н., Пешехонова О.Н. и др. Эффективность и безопасность урапидила у пациентов с гипертоническими кризами, осложненными острым нарушением мозгового кровообращения // *Медицина неотложных состояний.* — 2012. — № 1.

Получено 21.01.16 ■

Ніконов В.В., Савицька І.Б.

Харківська медична академія післядипломної освіти

### МОЖЛИВОСТІ УРАПІДИЛУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ (огляд літератури та власні спостереження)

**Резюме.** У переважній більшості хворих на гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) спостерігається артеріальна гіпертензія. Не рекомендується рутинне зниження артеріального тиску (АТ) у гострому періоді гострого порушення мозкового кровообігу. Невідкладна гіпотензивна терапія показана при підвищенні цифр АТ до 220/120 мм рт.ст., її слід застосувати обережно при поєднанні ГПМК із серцевою недостатністю, аортальною дисекцією, гострим інфарктом міокарда, гострою нирковою недостатністю, за необхідності проведення тромболітизму. Препарат вибору в гострому періоді ГПМК — урапидил, ін'єкційна і капсульована форма. Урапидил є ефективним і безпечним засобом гипотензивної терапії при гострому порушенні мозкового кровообігу. Він викликає більш швидко і стійке зниження систолического і диастолического АТ за відсутності компенсаторної тахикардії. Урапидил покращує емоційний фон хворих, спостерігається високий комплаєнс до терапії.

**Ключові слова:** гостре порушення мозкового кровообігу, гипотензивна терапія, урапидил.

Nikonov V.V., Savytska I. B.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### LIMITATIONS OF URAPIDIL USE IN ACUTE CEREBROVASCULAR DISEASE (Review of Literature and Own Observations)

**Summary.** The overwhelming number of patients with acute cerebrovascular disease (ACD) has arterial hypertension. The routine blood pressure (BP) reduction is not recommended in the acute period of acute cerebrovascular disease. Emergency antihypertensive therapy is indicated when BP increases up to 220/120 mm Hg, it should be used carefully if ACD is combined with heart failure, aortic dissection, acute myocardial infarction, acute renal failure, if there is a the need for thrombolysis. The drug of choice in the acute period of ACD is urapidil, injection and encapsulated form. Urapidil is an effective and safe drug of antihypertensive therapy in acute cerebrovascular disease. It causes a more rapid and persistent decrease in systolic and diastolic BP in the absence of compensatory tachycardia. Urapidil improves the emotional state of patients, there is a high compliance to therapy.

**Key words:** acute cerebrovascular disease, antihypertensive therapy, urapidil.