

# Обзор лекарственных препаратов, рекомендуемых и применяемых для лечения гипертонического криза.

*Полосьяниц О.Б., Вёрткин А.Л., Лукьянчикова О.В.*

*Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи (МГМСУ), Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи (ННПОСМП, Москва)*

## **Резюме:**

Несмотря на большую распространенность гипертонического криза (ГК) в клинической практике, изученный и понятный механизм его возникновения, существует множество противоречивых подходов к лечению. Если тактика в последние годы стабильная и согласованная и сводится в основном к необходимости разными способами снижать АД, то подход к перечню рекомендованных препаратов для купирования ГК различается значительно.

## *Ключевые слова:*

*Гипертонический криз, лечение, острое нарушение мозгового кровообращения, уровень доказательности, урапидил, центральный  $\alpha 1$ -адреноблокатор, бета-адреноблокирующее действие, период полувыведения, клиренс, период полувыведения.*

Анализируя различные публикации, клинические рекомендации, локальные руководства и стандарты обращает внимание насколько велико количество приводимых препаратов, сколь разнообразен их состав. Интересно также, что во многие учебники и руководства, выпущенные в последние годы, механически перенесены препараты 60-70 годов, которые в настоящее время не используются вовсе.

Анализ всех препаратов для лечения ГК, приводимых в разнообразной литературе, выпущенной на русском языке и, в общем, предназначенной для российских врачей, позволяет выделить следующие группы по пригодности:

- Эффективные препараты, имеющие достаточный доказательный уровень и включенные в современные клинические рекомендации (т.н., «согласованные»), которые можно также разделить на:
  - Зарегистрированные в России, имеющиеся в наличии в аптечной сети и медицинских учреждениях.

- Не зарегистрированные в РФ или зарегистрированные, но не находящиеся в маркетинге, и, следовательно, не доступные для использования.
- Малоэффективные или опасные, до сих пор имеющиеся в практике.

Остановимся вначале на двух последних категориях. Любимой комбинацией советского врача при ГК было сочетание внутривенного (иногда и внутримышечного) введения растворов дибазола и папаверина. Миотропный спазмолитик папаверин обладает крайне низкой эффективностью на снижение АД, при этом вызывает большой спектр нежелательных действий, что давно привело к изъятию ГК в его показаниях к применению. Дибазол оказывает некоторое положительное действие на мозговой кровоток – способствует уменьшению местных расстройств кровообращения в головном мозге (с понижением височного давления) (Шмырев В.И., 1998-2003), но гипотензивный потенциал его сомнителен, поэтому он может применяться только в дополнение к другим препаратам при церебральной симптоматике. Как самостоятельное средство при ГК он бесполезен.

Другой «лидер» по использованию – введение сернокислой магнезии внутримышечно – небезопасный, малоэффективный и крайне болезненный и неудобный метод для пациента, до сих пор имеет своих поклонников. Помимо инфильтратов и абсцессов ягодичной области, данный способ вызывает, так называемое «магнезиальное оглушение» - осложнение, которое маскировать более серьезное поражение ЦНС.

Существует несколько исследований, проведенных в нашей стране (Верткин А. Л., Городецкий В.В., Тополянский А.В., 2000, Фиалко В.А., 1996, Родченко А.В., 1988), которые показали, что с одной стороны эффективность подобного лечения сопоставима с эффектом плацебо, с другой – приводит к возрастанию неблагоприятных исходов: госпитализаций, повторных вызовов и клинических исходов – инсультов и инфарктов. Тем не менее, хотя и значительно реже на запрос в интернете «лечение гипертонического криза» «фатальная» тройка встречается как минимум в 7-10 ссылке.

Среди других, в настоящее время экзотических лекарств, можно встретить упоминание об использовании нейролептика аминазина, спазмолитика но-шпы, дроперидола, требующего определенный навык применения, комбинации анальгина и димедрола, потенциально вообще не обладающей гипотензивной активностью, петлевого диуретика фуросемида, имеющего ограниченные и четко определенные показания при ГК.

Как показал Голиков А.П. в своем исследовании водного баланса на высоте ГК с помощью метода двухчастотной импедансометрии, у 42% больных существует дефицит жидкости в организме, у 41% - отклонений от должного уровня нет и лишь у 17% имеется ее задержка. Это демонстрирует, что у 83% нет прямых показаний для применения

мочегонных средств. Исключение представляют больные с острой левожелудочковой недостаточностью, при которой мочегонные препараты должны применяться с другой и всем понятной мотивацией.

Использование малоэффективных и подчас опасных препаратов при ГК, как было показано в исследовании Л. Хохлова и Е.Г. Лилеевой (2008), проведенном на скорой медицинской помощи в Ярославле, приводит к увеличению стоимости лечения и не может быть пригодно в современных условиях. Данное исследование показало еще и экономическую выгоду эффективного лечения современным средствами.

Следующая группа, на которой хотелось кратко остановиться – это препараты, приводимые в зарубежных рекомендациях, обладающие доказанной эффективностью, но отсутствующие в России. Так, одним из стандартов лечения ГК во многих ситуациях является использование нитропрусида натрия. Несмотря на нежелательные явления, связанные, прежде всего, с резким снижением АД и опасностью цианидной интоксикации, данное средство из-за своей высокой гипотензивной активности, и потому показанное в ситуациях, когда необходимо быстро в течение нескольких минут снизить критично высокое АД, рекомендуется и используется. В нашей стране данный препарат в настоящее время не производится и информация о регистрации не доступна.

Также не зарегистрирован и другой «экстренный» препарат пентамин. 20-25 лет назад он присутствовал в арсенале стационаров и скорой помощи, и врачи с большим стажем помнят его действие, наступающее «на игле» и, в общем то, исчезающее при прекращении введения. Способность пентамина вызывать управляемую гипотензию, пригодна в условиях интенсивной терапии, но не может быть подходящей для условий скорой помощи у пациентов с неосложненным ГК.

Два интересных и эффективных препарата лабеталол и фенолдопам, являющиеся стандартом экстренной гипотензивной помощи во многих странах в первую очередь при феохромоцитоме и расслаивающейся аневризме аорты, в России отсутствуют и последние сведения о их регистрации относятся к 90 гг. прошлого века. Возможно, в будущем они появятся и у нас, но до этого момента включать их в руководства и стандарты является неразумным. То же самое можно сказать и о гидралазине, который в России зарегистрирован только в виде таблеток. Появившиеся сведения о российском препарате альбетор требуют пока накопления клинических сведений о его эффективности, особенно на догоспитальном этапе.

Таким образом, присутствие во многих рекомендациях неэффективных и опасных препаратов с одной стороны, эффективных, но не зарегистрированных в России, а потому

не доступных с другой, лишает эти рекомендации какой либо ценности для практического врача.

Что же все-таки есть и может реально применяться в России для лечения ГК? Какие препараты согласованы в нашей стране для применения в различных условиях по экстренным и неотложным гипертензивным показаниям? Далее мы попытаемся дать ответ на этот вопрос.

В связи с принятыми в настоящее время принципами ГК разделяют на неосложненный – неотложный (urgency) и осложненный – жизнеугрожающий (emergency). В соответствие с этим и все препараты делятся в зависимости от их предназначения для лечения той или иной разновидности криза. Не останавливаясь подробно на принципах терапии каждой разновидности ГК (чему уже было посвящено множество статей ННПОСМП), кратко можно сказать, для лечения неосложненного ГК в основном используются пероральные препараты, а для осложненного – парентеральные. Далее рассмотрим препараты подробно.

При неосложненном ГК АД должно быть снижено в течение 12-24 часов с использованием в основном пероральных гипотензивных препаратов короткого действия. При этом целью является первоначальное снижение АД на 15-20% с последующей его нормализацией в течение суток с последующим назначением базисной гипотензивной терапии. Препаратами выбора в такой ситуации являются антагонист кальция нифедипин, ингибитор АПФ каптоприл, бета-адреноблокаторы пропранолол и метопролол. Для них характерно быстрое наступление фармакодинамического эффекта – в течение получаса, короткий период полувыведения – около 4-х часов, отсутствие значимых побочных эффектов при разовом применении и возможность перехода на поддерживающую терапию. В некоторых рекомендациях и статьях упоминаются также пероральные празозин, доксазозин, эналаприл, карведилол и другие. Первые из них – альфа-блокаторы и мощные вазодилататоры, могут вызвать значительное снижение АД вплоть до ортостатических реакций и усугубления циркуляторных нарушений в головном мозге, другие, напротив, развивают гипотензивное действие слишком медленно для купирования неотложного состояния. Доказательств их эффективности и пригодности при каких-либо конкретных ситуациях, подтвержденных клиническими исследованиями пока не получено, а применение при ГК не указано в аннотации.

Итак, рассмотрим наиболее изученные при ГК гипотензивные пероральные средства.

**Нифедипин** – первый в группе дигидропиридиновый антагонист кальция был создан в 1980 году компанией Байер, является в настоящее время одним из самых изученных лекарственных средств. Для лечения ГК применима обычная форма препарата, в

таблетках или капсулах, а имеющиеся формы длительного действия, можно использовать для постоянной терапии АГ. Прием 10 мг препарата однократно вызывает снижение АД через 15-20 минут примерно на 15-30% от исходного и эффект сохраняется в течение 4 часов. При необходимости нифедипин можно принять повторно до достижения желаемого эффекта. У некоторых пациентов (пожилые, с выраженным атеросклеротическим поражением сосудов) может наблюдаться выраженное снижение АД с развитием мозговой дисциркуляции, что требует ограничение использования нифедипина у подобных категорий пациентов. Необходимо отметить, что нифедипин является одним из самых мощных из известных вазодилататоров и, за редким исключением, всегда снижает АД в той или иной степени. Значительное расширение периферических артериол при приеме короткодействующего препарата вызывает рефлекторный выброс катехоламинов и связанное с этим учащение сердечных сокращений, покраснение лица и др. поэтому он противопоказан при нестабильной стенокардии, тахикардии и тахиаритмии и синусовой тахикардией, феохромоцитоме.

Интересным является тот факт, что нифедипин практически не всасывается в ротовой полости (van Harten J. et al., 1987) и долгое время существовавшая рекомендация для ускорения эффекта разжевать или рассосать препарат не имела под собой какой-либо основы. Однако ускорение действия могло быть связано как с психологическим эффектом, так и с более быстрым всасыванием мелкодисперсного препарата в желудке. Биодоступность нифедипина составляет около 60%. Препарат полностью метаболизируется в печени и выводится с мочой в виде неактивных метаболитов. Он может быть использован при почечной недостаточности, так как не нарушает функцию почек, и, за счет механизма действия непосредственно на вазоспазм, эффективен в такой ситуации.

Нифедипин короткого действия скомпрометировал себя для лечения стабильной артериальной гипертензии из-за негативного воздействия на конечные точки. В первую очередь это было показано у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда и связано, возможно, с гиперактивацией симпатической нервной системы. Поэтому возможность применения нифедипина короткого действия при артериальной гипертензии вообще и ГК в частности часто ставится под сомнение. Однако аргументами за его применение при ГК может быть накопленный положительный опыт в различных клинических исследованиях, относительную безопасность при использовании строго по показаниям и с учетом противопоказаний, хорошая осведомленность о нем практических врачей.

В качестве безопасной альтернативы в настоящее время рассматриваются другие препараты, одним из которых является каптоприл.

**Каптоприл** – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) также является первым в своей группе, заявленным для клинического применения. В дозе 12,5–25 мг сублингвально или внутрь приводит к снижению АД в течение 20-30 мин и эффект сохраняется около 4 часов. Снижение АД более плавное, чем при приеме нифедипина, однако так же могут наблюдаться ортостатические реакции у чувствительных к и-АПФ лиц. Противопоказанием к применению каптоприла является ангионевротический отек в прошлом при приеме ингибиторов АПФ, эклампсия беременных, гиперкалиемия, двухсторонний стеноз почечных артерий.

В результате частичного метаболизма в печени, он образует неактивные соединения и выводится почками в неизменном виде. Биодоступность каптоприла 75%, пища замедляет его всасывание. Каптоприл в настоящее время является препаратом выбора при большинстве клинических ситуаций, связанных с неосложненным гипертоническим кризом.

**Пропранолол** и **метопролол** являются представителями третьей фармакологической группы – бетаадреноблокаторов и по своим характеристикам также пригодны для купирования неосложненного ГК при пероральном приеме.

Пропранолол (таблетки 10 и 40 мг), метопролол (таблетки 25 и 50 мг) – при сублингвальном приеме обоих препаратов умеренное снижение АД наблюдается в среднем в течение получаса и значительно варьирует у различных пациентов, продолжительность действия – 3-4 часа. Эффективная доза пропранолола составляет 5-20 мг, метопролола – 25-50 мг.

Противопоказанием к их применению являются хронические обструктивные болезни легких, облитерирующие заболевания сосудов, атрио-вентрикулярная блокада 2-3 степени, с осторожностью их необходимо применять при сахарном диабете.

Пропранолол в отличие от метопролола обладает горьким вкусом, что затрудняет его сублингвальный прием.

Бета-блокаторы являются препаратами выбора у молодых пациентов, с выраженной вегетативной симптоматикой, тахикардией, а также при ГК ассоциированных с приемом алкоголя. Данная группа не ухудшает, а даже улучшает мозговое и коронарное кровообращение и поэтому может использоваться как у пациентов с подобными сопутствующими заболеваниями и так в качестве дополнительной терапии при осложненном ГК.

Больные с неосложненным ГК должны быть под наблюдением врача как минимум 6 часов после лечения, в том числе для выявления побочных реакций использованных гипотензивных препаратов и осложнения ГК. Так как самым важным является назначение или коррекция постоянной гипотензивной терапии правильным будет направление этих больных в школы артериальной гипертензии.

Парентеральные лекарственные препараты для лечения осложненного ГК.

**Эналаприлат** (энап Р) универсальный гипотензивный препарат для купирования осложненного ГК представляет собой активный метаболит эналаприла. Выпускается в ампулах содержащих 1,25 мг в 2 мл. Вводится внутривенно струйно в течение 5 мин в дозе 0,625-1,25 мг. Как и у всех и-АПФ механизм действия эналаприлата связан с блокадой превращения ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II, вследствие чего снижается периферическое сопротивление. Начало эффекта через 15 мин после введения, максимум действия через 30 мин, продолжительность действия - около 6 ч. Четкой зависимости доза-эффект не отмечено, увеличение или уменьшение дозы зависит в основном от сопутствующего состояния пациента.

Среди побочных эффектов препарата в редких случаях отмечается гипотония, эналаприлат оказывает минимальное влияние на мозговой кровоток. Противопоказаниями к его применению являются гиперчувствительность к ингибиторам АПФ, беременность, порфирия, детский возраст. Эналаприлат следует с осторожностью использовать при аортальном и митральном стенозах, двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, системных заболеваниях соединительной ткани, почечной недостаточности и у пожилых. При умеренно выраженной хронической почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Таким образом, эналаприлат является препаратом выбора при острой сердечной недостаточности с отеком легкого, острым коронарном синдроме (в сочетании с нитратами), при нарушении мозгового кровообращения. В настоящее время обсуждается его использование при повышении АД, связанном с беременностью, педиатрической практике и др.

**Урапидил** (эбрантил) - центральный  $\alpha_1$ -адреноблокатор, обладающий также слабым бета-адреноблокирующим действием. Период полувыведения после болюсного введения составляет около 3 часов, снижение АД наблюдается через 5 минут. У пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью объем распределения и клиренс урапидила снижены, а период полувыведения увеличен. Большинство побочных эффектов обусловлены резким падением АД при болюсном введении, которое можно предотвратить, используя медленные капельные инфузии под

контролем АД и состояния. Так, препарат отличается относительно небольшой стоимостью, легок в применении, хорошо переносится и не требует специального мониторинга жизненных функций, исключительно пригоден для использования на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи.

**Эсмолол** (Бревиблок) – селективный бета-адреноблокатор ультракороткого действия, начальная доза 250-500 мкг/кг вводится болюсом в течение 1-3 мин, затем допустимо повторное введение. Возможно вводить в виде инфузии со скоростью 50-100 мг/кг/мин до достижения необходимого эффекта. Период полувыведения 6-8 минут, продолжительность действия около 20 минут. Препарат выбора при феохромоцитоме. Эсмолол возможно комбинировать с вазодилататорами для коррекции тахикардии. Из недостатков эсмолола следует отметить нежелательные явления (бронхоспазм, способность вызвать или усугубить нарушения проводимости сердца), необходимость мониторинга сердечной деятельности и, следовательно, делает его неподходящим для догоспитального этапа, высокую стоимость.

**Магния сульфат** используют при осложненном ГК в виде медленного только ВНУТРИВЕННОГО введения в дозе 5-20 мл 25% раствора. Начало гипотензивного действия 15-25 минут, продолжительность значительно варьирует. Препарат выбора при неотложных гипертензивных состояниях связанных с беременностью (эклампсии и преэклампсии). Предполагается использоваться при ГК, осложненных гипертензивной энцефалопатией.

**Клонидин** (клофелин) – препарат ограниченного применения при осложненном кризе. В первую очередь показан в ситуациях, связанных с синдромом его отмены. Резкое снижение АД у пациентов с коронарным и мозговым атеросклерозом при использовании клонидина может усугубить имеющиеся ишемические изменения, поэтому препарат у таких лиц необходимо применять очень осторожно, учитывая все «за и против». Необходимо помнить также и то, что гипотензивный эффект клонидина усиливается при сочетании с диуретиками и другими гипотензивными препаратами. Категорически противопоказан у пациентов с алкогольиндуцированным ГК, так как усиливает угнетающее действие алкоголя на ЦНС.

**Таким образом, несмотря на отсутствие многих рекомендуемых в мировой литературе гипотензивных препаратов для лечения неотложной гипертензии, в России существует достаточный спектр средств эффективных и безопасных, позволяющих в различных клинических ситуациях оказать квалифицированную помощь.**