

# Гіпертензивні кризи: діагностика і лікування. Консенсус Асоціації кардіологів України та Української асоціації боротьби з інсультом

О.М. Пархоменко<sup>1</sup> (Київ), К.М. Амосова<sup>1</sup> (Київ), Г.В. Дзяк<sup>1</sup> (Дніпропетровськ),  
В.З. Нетяженко<sup>1</sup> (Київ), О.І. Іркін<sup>1</sup> (Київ), Б.М. Голобородько<sup>1</sup> (Одеса),  
О.А. Коваль<sup>1</sup> (Дніпропетровськ), М.П. Копиця<sup>1</sup> (Харків), В.О. Шумаков<sup>1</sup> (Київ),  
В.К. Ташук<sup>1</sup> (Чернівці), Я.М. Лутай<sup>1</sup> (Київ), В.М. Коваленко<sup>1</sup> (Київ),  
Ю.М. Сіренко<sup>1</sup> (Київ), Є.П. Свіщенко<sup>1</sup> (Київ), Т.С. Міщенко<sup>2</sup> (Харків),  
Л.А. Дзяк<sup>2</sup> (Дніпропетровськ), М.Є. Поліщук<sup>2</sup> (Київ), П.В. Волошин<sup>2</sup> (Харків),  
І.П. Шлапак<sup>3</sup> (Київ), В.І. Черній<sup>3</sup> (Донецьк), І.І. Титов<sup>3</sup> (Івано-Франківськ),  
Р.О. Ткаченко<sup>3</sup> (Київ), І.Р. Малиш<sup>3</sup> (Київ), О.А. Лоскутов<sup>3</sup> (Київ),  
Л.В. Згржебловська<sup>3</sup> (Київ), Н.М. Смирнова<sup>3</sup> (Донецьк), Г.А. Городник<sup>3</sup> (Донецьк)

*Вельмишановні колеги!*

Пропонуємо розглянути документ, що має характер угоди (консенсусу) експертів з надзвичайно актуальної проблеми сучасної медицини – гіпертензивних кризів. Її важливість визначається не лише великою поширеністю артеріальної гіпертензії серед населення України і численними випадками дестабілізації перебігу, а й високою частотою розвитку ускладнень з пошкодженням органів-мішеней. Багато з цих ускладнень розвиваються раптово і є загрозливими для життя (гострі порушення коронарного і мозкового кровообігу, розшарування стінок аорти тощо), інші – мають відстрочений характер і призводять до прогресуючого порушення функції органів. Тому проблема своєчасної діагностики та лікування гіпертензивних кризів набуває особливої актуальності для фахівців різного профілю, а не лише кардіологів. Це стало підґрунтям для створення документа за участю комітету експертів різних медичних спеціальностей, які вперше спільно розглядають проблему гострого підвищення артеріального тиску з позиції лікаря-кардіолога, невропатолога, анестезіолога-реаніматолога, акушера-гінеколога. З урахуванням сучасних уявлень про патофізіологічні закономірності формування гіпертензивного кризу в різних клінічних ситуаціях підходи до зниження артеріального тиску можуть відрізнятися і мати різне прогностичне значення. Тому представлена перша спроба мультидисциплінарного підходу до проблеми гіпертензивних кризів не є остаточною і вимагає подальшого розвитку за участю більшої кількості фахівців.

Висловлюю подяку всім, хто взяв активну участь у підготовці й всебічному обговоренні цього документа.

**О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України,  
голова робочої групи з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України,  
керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового  
центра «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

<sup>1</sup> Асоціація кардіологів України

<sup>2</sup> Українська асоціація боротьби з інсультом

<sup>3</sup> Асоціація анестезіологів України

## Гіпертензивні кризи

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найпоширеніших хвороб у сучасному світі, на яку страждає приблизно третина дорослого населення [1]. Впровадження нових антигіпертензивних препаратів дозволило суттєво знизити вірогідність виникнення невідкладних гіпертензивних станів (до менш ніж 1 % від загальної кількості хворих), але ускладнення АГ і досі – серед основних причин виклику «швидкої допомоги» та госпіталізації хворих кардіологічного профілю [2].

Ускладнений гіпертензивний криз (ГК) є станом, який безпосередньо загрожує життю хворого. За відсутності лікування смертність пацієнтів з ускладненим ГК сягає 70–80 % протягом 1 року [3]. Водночас адекватний контроль артеріального тиску (АТ) дозволяє знизити цей показник до 10 % [4].

Рекомендації розроблено робочими групами з невідкладної кардіології та артеріальної гіпертензії Асоціації кардіологів України у співпраці з Науково-практичним товариством неврологів, психіатрів і наркологів України та присвячено питанням діагностики й лікування ГК.

### Визначення

Гіпертензивний криз – це раптове значне підвищення АТ від нормального або підвищеного рівня, яке майже завжди супроводжується появою чи посиленням розладів з боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи.

Критеріями ГК є:

- раптовий початок;
- значне підвищення АТ;
- поява або посилення симптомів з боку органів-мішеней.

Залежно від того, чи є ураження органів-мішеней, а також від необхідності термінового зниження АТ вирізняють:

- ускладнені кризи, які характеризуються гострим або прогресуючим ураженням органів-мішеней, становлять пряму загрозу життю хворого та потребують негайного (від кількох хвилин до однієї-двох годин) зниження АТ;
- неускладнені кризи – без гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней, становлять потенційну загрозу життю хворого і потребують швидкого (протягом кількох годин) зниження АТ.

Таким чином, термін «ускладнений гіпертензивний криз» об'єднує низку клінічних станів, за яких неконтрольоване підвищення АТ призводить до дисфункції органів-мішеней зворотного або незворотного характеру (табл. 1).

Найчастіше при ускладненому ГК спостерігають розвиток гострої серцевої недостатності (СН), яка виявляється гострим набряком легенів (22,5 %) або декомпенсацією хронічної СН (12 %). У 25 % хворих реєструють гостре порушення мозкового кровообігу, у 12 % – гострий коронарний синдром (ГКС), у 4,5 % – внутрішньочерепну або субарахноїдальну кровотечу, у 4,5 % – еклампсію та у 2 % – розшарування аорти. У 83 % хворих спостерігають ураження одного з органів-мішеней, у 14 % – двох. Три та більше органів уражені приблизно у 3 % хворих з ускладненим ГК [6].

### Епідеміологія

Завдяки розробленню та впровадженню в клінічну практику рекомендацій з лікування АГ на базі сучасних антигіпертензивних засобів суттєво знизилася частота реєстрації неускладнених та ускладнених ГК. Хоча статистичні дані останнім часом досить обмежені, вважають, що ГК хоча б раз у житті розвивається у 1–5 % хворих на АГ [7, 8].

Таким чином, з огляду на частоту АГ у загальній популяції, ГК є досить поширеним невідкладним станом. В одному з досліджень ГК були причиною 27,5 % усіх госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії лікарні загального профілю [6].

ГК частіше виникають у пацієнтів старших вікових груп, чоловіків та осіб негроїдної раси. Ускладнені ГК у чоловіків відзначають майже вдвічі частіше, ніж у жінок [9, 10].

У більшості випадків причиною ГК є неадекватність призначеної антигіпертензивної терапії або недотримання режиму прийому препаратів. Так, у деяких дослідженнях понад 50 % пацієнтів з ГК не приймали рекомендованого лікування протягом як мінімум одного тижня до госпіталізації [11]. Таким чином, неконтрольований АТ є основним фактором ризику розвитку ГК. Предикторами неадекватного контролю АТ були визначені старший вік, менша кількість антигіпертензивних препаратів, декомпенсований цукровий діабет, гіперліпідемія, СН та нефропатія [12].

Таблиця 1  
Клінічні прояви ускладнених гіпертензивних кризів [5]

Неврологічні	Гіпертензивна енцефалопатія
	Транзиторна ішемічна атака
	Гострий ішемічний інсульт
	Гострий геморагічний інсульт
	Субарахноїдальна кровотеча
Серцево-судинні	Інфаркт міокарда/нестабільна стенокардія
	Гостра декомпенсована серцева недостатність
	Гострий набряк легенів
Інші	Гостра ниркова недостатність
	Ретинопатія
	Еклампсія
	Мікроангіопатична гемолітична анемія

## Патофізіологія

Фактори, які призводять до значного та швидкого підвищення АТ у пацієнтів з ГК, до кінця не з'ясовані. У деяких випадках ГК може розвиватися *de novo*, хоча у більшості пацієнтів виявляли в анамнезі первинну або вторинну АГ [13].

Розвитком ГК можуть ускладнюватися такі захворювання та стани:

- гіпертонічна хвороба;
- захворювання нирок:
  - паренхіматозні хвороби нирок,
  - хронічний пієлонефрит,
  - первинний гломерулонефрит,
  - судинно-гломерулярні захворювання,
  - тубулоінтерстиціальний нефрит;
- захворювання ниркових судин:
  - стеноз ниркової артерії,
  - фібромускулярна дисплазія,
  - атеросклеротичне ураження;
- токсична дія лікарських препаратів та наркотичних засобів;
- вагітність;
- ендокринні захворювання;
- захворювання центральної нервової системи.

Вважають, що початковим етапом у розвитку ГК є стрімке підвищення системного судинного опору (за рахунок вивільнення гуморальних вазоконстрикторів із стінки судини) на тлі порушення нормальної авторегуляції АТ [14, 15].

Як наслідок, значне та швидке підвищення внутрішньосудинного тиску спричинює пошкодження ендотелію, збільшення проникності

стінки судини, активацію тромбоцитів, запуск каскаду зсідання крові і накопичення фібрину. Результатом цих процесів є прогресування ендотеліальної дисфункції з розвитком фібриноїдного некрозу артеріол та подальшим вивільненням великої кількості вазоконстрикторів (рис. 1). Якщо це хибне коло вчасно не розірвати, виникає тканинна ішемія з ураженням органів-мішеней та посилюються порушення авторегуляторних механізмів.

У розвитку та прогресуванні ГК важливу роль відіграють дисфункція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), затримка натрію та рідини, гостре порушення барорефлексу на тлі автодизрегуляції.

У нормі РААС підтримує та регулює рівень АТ [16]. Надлишок синтезу реніну стимулює вироблення великої кількості ангіотензину II, який є дуже потужним вазоконстриктором, що призводить до підвищення судинного опору та збільшення АТ. Високий рівень реніну (більше  $0,65 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$ ) визначається при так званому R-типі (реніновому типі) АГ та деяких видах ГК. При порушенні функціонування РААС, з патофізіологічної точки зору, виправданим є застосування  $\beta$ -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або ревааскуляризація/денервація/видалення ішемізованої нирки [16].

Навпаки, у пацієнтів з так званим V-типом АГ основну роль відіграє затримка натрію та рідини при нормальному або навіть дещо зниженому рівні реніну. Ці пацієнти найкращим чином відповідають на терапію діуретиками, блокаторами альдостерону, блокаторами кальцієвих каналів та  $\alpha$ -адреноблокаторами [16].

Хоча запропонована класифікація (залежно від рівня реніну) є корисною, проте її використання дуже обмежене, оскільки у більшості випадків під час ГК інформації про рівень реніну в пацієнтів немає.

Артеріальний барорефлекс допомагає підтримувати АТ на належному рівні та запобігає значним його коливанням. Гостре порушення барорефлекторної відповіді в основному пов'язано з хірургічними втручаннями внаслідок пошкодження функції язикоглоткового та блукаючого нервів або при ендартеректомії сонних артерій, але можливе також на тлі гострого інсульту (порушення стовбурових функцій), при генетичних вадах хромафінної тканини, фео-

хромоцитомі, променевої терапії голови, шиї або пухлинах гортані та глотки [17].

Підвищення АТ унаслідок гострого порушення барорефлексу може бути дуже значним (систоличний АТ (САТ) близько 300 мм рт. ст.) та іноді супроводжується значною брадикардією або блокадами серця. Для лікування цієї групи хворих рекомендовано використовувати центральні симпатолітики (клонідин, урапідил) для зниження АТ, а у випадку блокад серця – встановлення електрокардіостимулятора.

Велику роль у виникненні та прогресуванні ГК відіграє порушення авторегуляції локального мозкового, коронарного та/або ниркового кровотоку. В осіб з нормальним АТ авторегуляторні механізми центральної нервової системи зазнають перенавантаження у разі САТ понад 170–180 мм рт. ст., що призводить до набряку головного мозку з підвищенням внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), головного болю, підвищеної судомної активності, енцефало- та ретинопатії [18].

Пошкодження місцевої регуляції ниркового кровотоку зумовлене переобтяженням механізмів зворотного зв'язку та еферентних артеріол

клубочків в умовах значного підвищення АТ. Наслідком цього є розвиток протеїнурії, зниження продукції сечі та в крайньому випадку розвиток СН.

### Вторинні гіпертензивні кризи

Ішемічні ураження органів-мішеней (у результаті тромботичної оклюзії) можуть бути не лише наслідком, а й часто причиною розвитку ГК. Значне підвищення АТ спостерігають у хворих з ГКС, гострим інсультом, гострою СН. Можливий також розвиток ГК у результаті порушення функції щитоподібної залози, вживання токсичних речовин (кокаїну, амфетамінів, стероїдів), а також у разі різкої відміни деяких медичних препаратів (клонідину,  $\beta$ -адреноблокаторів). Причиною незначної (< 0,3 %) частини ГК є феохромоцитомом [19, 20].

Незважаючи на рідкісний характер захворювання (1 випадок на 500 000 населення), диференційна діагностика феохромоцитоми повинна проводитися у всіх хворих з ГК. Можливими причинами ГК є також стеноз ниркових артерій (< 1 % випадків), гострий гломерулонефрит,

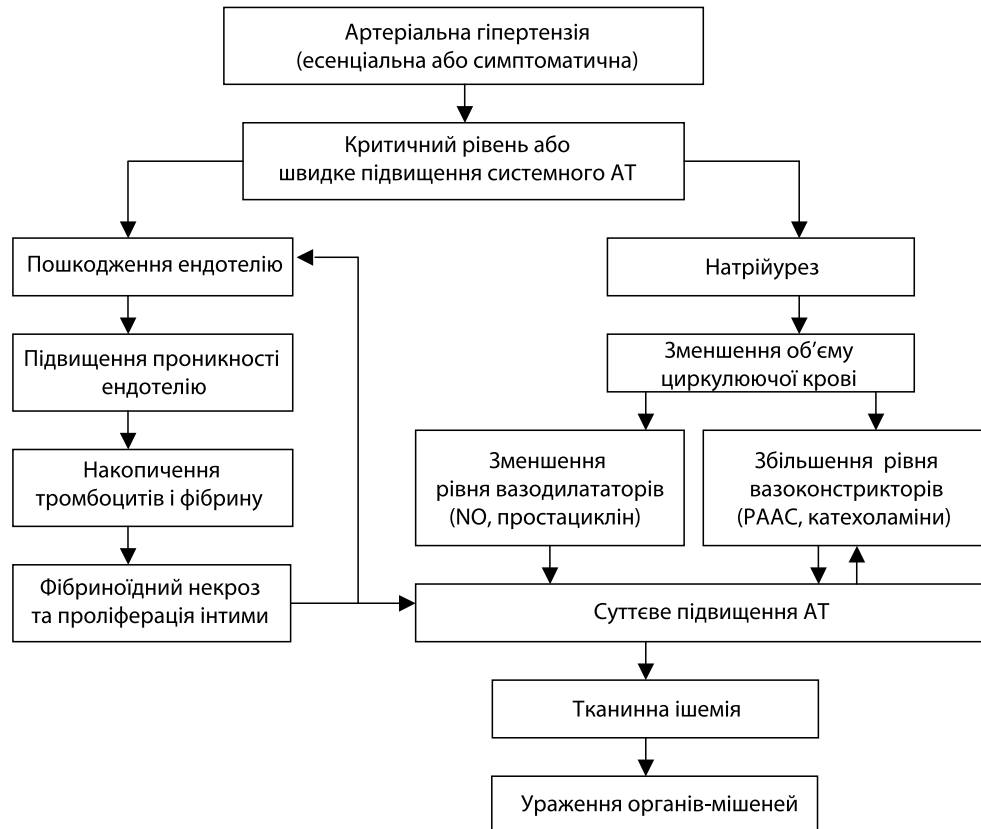


Рис. 1. Патогенез гіпертензивних кризів (зі змінами за С. Kitiyakara, N.J. Guzman) [21].

еклампсія–пreekлампсія, стан після трансплантації нирки, післяопераційний період.

### **Центральна нервова система**

Механізми авторегуляції забезпечують постійність мозкового кровотоку при широкому спектрі перфузійного тиску. Пацієнти з хронічною АГ здатні переносити більш високі рівні АТ до зриву авторегуляції. Водночас, у цієї категорії хворих відзначено підвищення судинного опору, через що вони більш схильні до розвитку ішемії головного мозку у разі зниження кровотоку в умовах нормалізації АТ.

Різке підвищення рівня АТ може призвести до збільшення мозкового кровотоку, підвищення ВЧТ та набряку мозку [21]. Одним із клінічних проявів набряку головного мозку і мікрогеморагій на тлі порушення авторегуляції мозкового кровотоку в умовах ГК є гіпертензивна енцефалопатія [22].

### **Серцево-судинна система**

Пацієнти з тривалим анамнезом АГ характеризуються підвищенням жорсткості стінки судин, збільшенням рівня САТ і пульсового АТ, розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [22].

Ці фактори призводять до зниження коронарної перфузії та збільшення потреби міокарда у кисні. В умовах ГК ЛШ не може компенсувати різке підвищення системного судинного опору, що є причиною гострої лівошлуночкової недостатності і набряку легень або гострої ішемії міокарда [5].

### **Сечовидільна система**

Хронічне підвищення АТ у пацієнтів з АГ викликає ремоделювання дрібних артерій нирок з розвитком ендотеліальної дисфункції та порушенням їх здатності до вазодилатації. В цих умовах порушується авторегуляція ниркового кровообігу, коли внутрішньоклубочковий тиск не підтримується на постійному рівні, а починає змінюватися залежно від коливань системного АТ. В умовах ГК таке порушення авторегуляції може супроводжуватися гострою ішемією нирок та (у крайньому випадку) розвитком гострої ниркової недостатності [5].

### **Діагноз**

Найважливішим завданням початкового етапу діагностики є відокремлення хворих з ускладненими і неускладненими ГК, тобто пошук

ознак можливого ураження органів-мішеней. Ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження у багатьох випадках дозволяють з'ясувати природу АГ, ступінь підвищення АТ, ураження того чи іншого органа-мішені, а також визначити план подальшого обстеження і лікування.

### **Анамнез**

При зборі анамнезу захворювання необхідно звернути увагу на тривалість АГ; звичайні («робочі») рівні АТ; визначити можливі ураження органів-мішеней у минулому та супутні захворювання; деталізувати антигіпертензивну терапію, що проводиться, та її дотримання; визначити прийом ліків (симпатоміметиків, нестероїдних протизапальних засобів, трав'яних препаратів) або наркотичних засобів (кокаїну, амфетаміну, ефедрину), які могли спровокувати розвиток ГК. Причиною розвитку ГК може також стати різка відміна прийому β-адреноблокаторів та центральних симпатолітиків (рикошетна гіпертензія).

Симптоми, що виникають у хворих з ГК, можна умовно поділити на загальні та локальні [8, 23].

До загальних симптомів належать: почервоніння або блідість шкіри і обличчя, пітливість, запаморочення, серцебиття, сухість у роті, шум у вухах, страх, збудження, тремор тощо. Локальні симптоми залежать від ураження конкретного органа-мішені: ангінозний біль (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ), дисекція аорти), задишка (гострий набряк легенів), біль у спині (дисекція аорти), головний біль, порушення свідомості, вогнищева неврологічна симптоматика, нудота, блювання, порушення зору (внутрішньочерепна або субарахноїдальна кровотеча, гіпертензивна енцефалопатія), кровотеча (післяопераційна).

### **Фізикальне обстеження**

Визначення АТ обов'язково повинно проводитися на обох руках. Суттєва різниця показників (більш ніж 20 мм рт. ст.) може свідчити про наявність розшарування аорти. Вимірювання АТ у різних положеннях (стоячи та лежачи) дозволить виявити приховане зневоднення, яке часто спостерігають у пацієнтів з ГК (посилення діурезу за рахунок компенсаторного виділення натрію). Треба ще раз підкреслити необхідність застосування манжети необхідного розміру для вимірювання АТ, оскільки використання замалої

Таблиця 2

Симптоми/ознаки у хворих з неускладненими та ускладненими гіпертензивними кризами [6]

Симптоми/ ознаки	Гіпертензивний криз		P
	неускладнений, %	ускладнений, %	
Головний біль	22	3	<0,001
Носова кровотеча	17	0	<0,001
Біль у грудях	9	27	<0,005
Задишка	9	22	<0,02
Психомоторне збудження	10	0	<0,004
Неврологічний дефіцит	3	21	<0,001

манжети може штучно збільшувати рівні АТ у пацієнтів з надлишковою масою тіла [24, 25].

Обстеження серцево-судинної системи повинно також включати оцінку нових шумів та додаткових тонів. Так, діастолічний шум над аортою може підтвердити діагноз розшаровуючої аневризми, а наявність ритму галопу, посилення акценту другого тону над легеневою артерією або посилення систолічного шуму мітральної регургітації є ознаками прогресуючої СН. Ознаками прогресування СН також можуть виступати розширення яремних вен, збільшення печінки та посилення периферичних набряків. Розвиток гострої лівошлункової недостатності характеризується появою застійних хрипів у нижніх відділах або над всією поверхнею легенів. Під час ГК можуть виникати пароксизмальна тахікардія або фібриляція передсердь, що значно погіршує клінічну ситуацію у таких хворих.

Наявність атеросклеротичного процесу в будь-якому судинному басейні, особливо в курців, повинна застерегти щодо реноваскулярного характеру АГ. Підтвердженням цього діагнозу може бути наявність систолічного/діастолічного шуму над місцем проекції цих судин на передню черевну стінку.

У кожного хворого треба провести ретельне неврологічне та офтальмологічне обстеження. Наявність вогнищевої неврологічної симптоматики свідчить про розвиток ішемічного або геморагічного інсульту. Загально мозкова симптоматика, порушення свідомості можуть свідчити про розвиток гіпертензивної енцефалопатії. Діагноз гіпертензивної енцефалопатії встановлюють лише після остаточного заперечення інших причин порушення діяльності

центральної нервової системи, зокрема ішемічного/геморагічного інсульту, субарахноїдальної кровотечі. Всім хворим треба провести обстеження очного дна. Ретинопатія третього (плазморагії та геморагії; світло-жовті «тверді» й сірувато-білі «м'які» ексудати; білі «ватоподібні» вогнища) або четвертого (набряк зорового нерва та дегенеративні зміни сітківки) ступеня за класифікацією Keith – Wagner – Barker також є ознакою ускладненого ГК [26].

Неускладнені ГК характеризуються відсутністю клінічних ознак гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней, проте вони становлять потенційну загрозу життю хворого, оскільки несвоєчасне надання допомоги може призвести до появи ускладнень і смерті. Такі кризи супроводжуються, як правило, появою чи посиленням симптомів з боку органів-мішеней (інтенсивним головним болем, болями у ділянці серця, екстрасистолею) або з боку вегетативної нервової системи (вегетативно-судинні порушення, тремтіння, часте сечовиділення).

Відмінності у клінічній симптоматиці ускладнених та неускладнених ГК наведено в табл. 2.

Залежно від того, з боку яких органів з'явилися симптоми, виділяють церебральні та кардіальні неускладнені ГК. Гіпоталамічні пароксизми (за старою термінологією – дієнцефально-вегетативні кризи) є проявом церебрального кризу. Підвищення САТ до 240 мм рт. ст. або діастолічного АТ (ДАТ) до 140 мм рт. ст. слід також розцінювати як ГК, незалежно від того, з'явилися симптоми з боку органів-мішеней чи ще ні, оскільки для кожного хворого воно є небезпечним. Загрозливим є також значне підвищення АТ у ранній післяопераційний період через ризик виникнення кровотечі.

### Лабораторна діагностика

Проведення лабораторної діагностики дозволяє отримати додаткову інформацію щодо ураження органів-мішеней. Так, обов'язковим базисним аналізом є загальний аналіз крові з мікроскопічною оцінкою формених елементів на наявність шистоцитів, які свідчать про розвиток мікроангіопатичної гемолітичної анемії. Визначення загального рівня сечовини, креатиніну, електролітів допомагає у діагностиці ураження нирок. З цією метою важливо провести аналіз сечі на наявність гематурії та/або протеїнурії (тест-смужка), а також мікроскопічний аналіз сечі на наявність змінених чи незмінених

Таблиця 3  
Обов'язкові та додаткові обстеження у пацієнтів з гіпертензивними кризами

Обстеження	Лабораторні	Загальний аналіз крові з мікроскопією Загальний аналіз сечі (гематурія, протеїнурія) Біохімічний аналіз крові (калій, натрій, креатинін, сечовина)
Обов'язкові	Інструментальні	Електрокардіографія Обстеження очного дна
	Суміжні спеціалісти	Невролог Офтальмолог
	Гостра серцева недостатність	Ехокардіографія трансторакальна Рентгенографія органів грудної клітки
	Гострий коронарний синдром	Ехокардіографія трансторакальна Визначення рівня кардіоспецифічних ферментів
Додаткові	Розшарування аорти	Черезстравохідна ехокардіографія Комп'ютерна томографія органів грудної клітки Аортографія УЗД черевної порожнини
	Внутрішньочерепна кровотеча Інсульт Енцефалопатія	Комп'ютерна томографія голови без контрасту Магнітнорезонансна томографія
	Гостра ниркова недостатність	УЗД органів черевної порожнини
	Гостра післяопераційна кровотеча	УЗД/комп'ютерна томографія – пошук внутрішньої післяопераційної кровотечі Динаміка гематокриту та гемоглобіну

еритроцитів. Зменшення об'єму циркулюючої крові та вторинний гіперальдостеронізм, який виникає внаслідок цього, можуть бути причиною гіпокаліємії та метаболічного алкалозу. Іноді гостра ішемія печінки на тлі ГК спричинює підвищення рівня печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансферази та аланінаміно-трансферази).

Додатковими аналізами крові є проведення токсикологічних, ендокринологічних досліджень, а також тесту на вагітність, які іноді допомагають у з'ясуванні причини ГК. Так, при підозрі на вторинний характер АГ додатково вимірюють рівень реніну, альдостерону чи катехоламінів.

### Інші методи діагностики

Електрокардіограма є обов'язковим методом обстеження всіх хворих з ГК. Вона дозволяє виявити ознаки гострої ішемії або ІМ у гостру фазу ГК, а також оцінити наявність гіпертрофії міокарда, яка пов'язана з попередньою АГ. Важливими діагностичними дослідженнями при ГК є рентгенографія органів грудної клітки та ехокардіографія. За допомогою рентгенографії визначають контури серця, аорти і легеневої артерії, ознаки застою у легенях. За допомогою ехокардіографії уточнюють розміри камер серця, аорти, стан внутрішньосерцевої гемодинаміки [226].

Необхідність проведення інших інструментальних та лабораторних методів діагнос-

тики залежить від того, ураження яких органів-мішеней були виявлені або запідозрені при зборі анамнезу та фізикальному обстеженні (табл. 3).

Слід пам'ятати, що проведення діагностичних процедур не повинно затягуватися, їх необхідно проводити паралельно з терапевтичними заходами.

Незважаючи на те, що план лабораторного та інструментального обстеження хворих з ускладненим ГК виглядає досить чітким, багато з цих пацієнтів не отримують належного обстеження протягом перебування у відділенні інтенсивної терапії. Так, результати двох нещодавніх досліджень свідчать, що належний біохімічний аналіз крові проводять лише у 70–73 %, електрокардіографію – у 53–70 %, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки – у 24–46 %, аналіз сечі – у 43–44 % хворих. Всі необхідні аналізи було вчасно виконано менше ніж у 10 % хворих, та лише дві третини пацієнтів були вчасно оглянуті офтальмологом (обстеження очного дна) [27, 28].

### Принципи ведення хворих з гіпертензивними кризами

Найважливішим питанням при лікуванні хворого з ускладненим чи неускладненим ГК є визначення швидкості й ступеня зниження АТ.

Таблиця 4

Препарати, які використовують для лікування неускладнених гіпертензивних кризів [30, 33, 34]

Препарат	Доза	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії	Побічні ефекти (застереження)
Каптоприл	Початкова – 12,5–25 мг, повторний прийом через 90–120 хв (можливо збільшення дози до 50–100 мг)	Перорально – 15–30 хв, сублінгвально – 10–20 хв	30–90 хв	Перорально – 6–8 год, сублінгвально – 2–6 год	Гіпотензія, ниркова недостатність, гіперкаліємія, кашель, набряк Квінке Протипоказаний – при двобічному стенозі ниркових артерій
Клонідин	0,1–0,2 мг перорально, повторювати кожну годину за необхідності до сумарної дози 0,6–0,7 мг	30–60 хв	2–4 год	8–16 год	Гіпотензія (особливо ортостатична), сонливість, сухість у роті Не рекомендований – при порушенні провідності
Лабеталол	200–400 мг перорально, повторна доза кожні 2–3 год	30–90 хв	1–2 год	2–12 год	Бронхоспазм, негативний інотропний ефект, атріовентрикулярна блокада, нудота, підвищення печінкових ферментів, запаморочення

Водночас сьогодні немає результатів високоякісних проспективних досліджень, які б вирішували це питання. Сучасні принципи лікування ГК базуються не тільки на абсолютних показниках підвищення АТ, а й враховують те, чи є ураження того чи іншого органа-мішені. У будь-якому випадку перед тим як розглянути рекомендовані темпи зниження АТ, незалежно від його вихідного рівня, при терапії пацієнтів з ГК необхідно орієнтуватися на загальний стан хворого, а не лише на показники АТ.

### Лікування неускладнених ГК

Більшість пацієнтів із значним підвищенням АТ не мають ознак гострого ураження органів-мішеней, тобто мають неускладнені ГК. Терапія таких хворих може проводитися амбулаторно, але з обов'язковим повторним контролем стану пацієнта протягом 24 год. У разі неможливості амбулаторного контролю пацієнти повинні бути госпіталізовані. Хворого необхідно заспокоїти та розмістити у темному комфортному приміщенні. Рекомендовано повільне, поступове зниження АТ (протягом 12–24 год) шляхом перорального прийому антигіпертензивних препаратів. Швидке зниження АТ може призвести до порушення авторегуляції та спричинити значне зниження перфузії життєво важливих органів (мозок, серце, нирки), їх ішемії та розвитку інфаркту [29].

Швидке та значне зниження АТ є особливо небезпечним у пацієнтів старших вікових груп, із супутнім периферичним атеросклерозом, відомим атеросклеротичним ураженням вінцевих та мозкових судин, тобто з високим ризиком розвитку ішемічних ускладнень [30].

Метою терапії хворих з неускладненими ГК є зниження АТ до індивідуально прийняттого рівня

(у більшості випадків 160/110 мм рт. ст.) протягом кількох годин. Більшість авторів не рекомендують застосовувати сублінгвальне та внутрішньом'язове введення антигіпертензивних препаратів у зв'язку з непередбаченим фармакодинамічним ефектом [36].

Найчастіше для лікування неускладнених ГК використовують каптоприл, клонідин, лабеталол та інші  $\beta$ -адреноблокатори, фуросемід (табл. 4).

Застосування ніфедипіну короткої дії для лікування ГК протипоказане, оскільки швидкість та ступінь зниження АТ при його прийомі (особливо сублінгвально) важко контролювати, у зв'язку з чим підвищується ризик ішемії мозкових або вінцевих судин [31–33].

У разі вегетативних порушень ефективними є седативні препарати, зокрема бензодіазепінові похідні, які можна використовувати *per os* або у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, а також піроксан та дроперидол.

### Лікування ускладнених гіпертензивних кризів

#### Догоспітальний етап

Основним завданням догоспітального етапу допомоги хворим з ускладненими ГК є швидка госпіталізація у блоки кардіореанімації або відділення інтенсивної терапії. Лікування хворих на цьому етапі повинно бути спрямовано на забезпечення життєво важливих функцій та усунення симптоматики з боку органів-мішеней, яка напругу загрожує життю хворого. При цьому зниження рівня АТ не є першочерговим завданням, навпаки – швидке зниження АТ є загрозовим для хворого та може посилити ішемію та дисфункцію органів-мішеней. Тобто, таких хворих треба лікувати сим-



птоматично, а не ставити за мету зниження рівня АТ. У більшості випадків на догоспітальному етапі немає необхідності у застосуванні специфічної антигіпертензивної терапії, а усунення симптомів ураження органа-мішені призводить до зниження рівня АТ.

*Алгоритм дій на догоспітальному етапі*

1. Забезпечити прохідність дихальних шляхів та при потребі налагодити штучну вентиляцію легенів.

2. Покласти пацієнта в комфортне положення.

3. Забезпечити подачу кисню.

4. Забезпечити моніторування життєвих функцій та електрокардіограми.

5. Налагодити внутрішньовенний доступ.

6. Заспокоїти пацієнта. Треба забезпечити адекватне знеболення та в деяких випадках (наприклад, кокаїнова інтоксикація тощо) медикаментозну седацію. Препаратами вибору є морфіну гідрохлорид, фентаніл та діазепам.

7. Симптоматичне та антигіпертензивне лікування повинно проводитися згідно зі стандартами залежно від ураження органів-мішеней (табл. 5):

А. Рекомендоване внутрішньовенне введення препаратів. Препаратами вибору є лабеталол, нітрогліцерин, урапідил. У хворих з ознаками гіперволемії (гостра СН, набряк легенів) необхідне введення фуросеміду. Режими застосування вказані в табл. 6. Задля запобігання гіпотензії не рекомендовано використовувати нітрогліцерин протягом 48 год після останнього застосування інгібіторів 5-фосфодіестерази (силденафіл, тадалафіл та ін.).

Б. Через складність адекватного контролю темпів зниження АТ застосування антигіпертензивної терапії у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу на догоспітальному етапі у більшості випадків не рекомендоване [35].

В. Не рекомендовано сублінгвальне та внутрішньом'язове введення антигіпертензивних препаратів у зв'язку з непередбаченим фармакодинамічним ефектом [36].

Г. Застосування ніфедипіну короткої дії для лікування ГК протипоказано, оскільки швидкість та ступінь зниження АТ при його прийомі (особливо сублінгвально) важко контролювати [31–33].

8. У разі виникнення гіпотензивної реакції рекомендоване внутрішньовенне введення сольових ізотонічних розчинів, за неефективності – симпатоміметиків та пресорних амінів.

**Госпітальний етап**

Усіх хворих з ускладненими ГК необхідно госпіталізувати у блоки кардіореанімації або відділення інтенсивної терапії з можливістю постійного моніторування параметрів центральної гемодинаміки та життєво важливих функцій. Антигіпертензивну терапію здійснюють шляхом внутрішньовенного введення препаратів. Метою антигіпертензивної терапії більшості ускладнених ГК є зниження рівня середнього АТ на 20–25 % протягом 1–2 год. Треба уникати більш швидких темпів зниження АТ для попередження ятрогенної мозкової, ниркової та/або коронарної ішемії [37].

Ці рекомендації базуються на особливостях авторегуляції мозкового, ниркового та коронарного кровотоку підтримувати сталий рівень перфузії при зниженні АТ у межах 20–25 % [38].

Якщо стан пацієнта залишається стабільним, можна продовжувати зниження АТ протягом наступних 2–6 год. Метою терапії є зниження АТ до «робочих» (характерних для пацієнта) рівнів протягом 24–48 год лікування. Симптоми й ознаки можливого ішемічного ураження органів-мішеней на тлі зниження АТ мають ретельно контролюватися протягом усього періоду спостереження [37, 39].

Для лікування ускладнених ГК використовують низку медичних препаратів, які належать до різних класів та мають різні механізми дії. Антигіпертензивний препарат вибирають з урахуванням препарат-специфічних та пацієнт-специфічних факторів.

До препарат-специфічних факторів відносять особливості фармакокінетики та фармакодинаміки препарату, а також можливі побічні ефекти й особливості введення препарату, контролю за його дією. «Ідеальний» антигіпертензивний препарат для лікування ускладненого ГК повинен вводитися внутрішньовенно, мати швидкий початок та припинення дії, легко титруватися, мати підтверджену ефективність, безпечність та прийнятну вартість. На цей час в Україні зареєстровано обмежену кількість препаратів, схвалених для застосування при ускладнених ГК, – нітрогліцерин, нітропрусид, лабеталол, есмолол, еналаприлат, урапідил. Основні характеристики препаратів представлено в табл. 6.

Вибираючи антигіпертензивний препарат, необхідно також враховувати низку чинників, що стосуються самого пацієнта: вік, расу, стать,

Таблиця 5  
Диференційований підхід до терапії хворих з ускладненими гіпертензивними кризами

Ускладнення	Початок терапії	Мета терапії	Препарати вибору	Не рекомендовані препарати
Гостра гіпертензивна енцефалопатія	Вихідний рівень	Зниження АТс на 25 % протягом 8 год	Лабеталол, урапідил	Нітропрусид, гідралазин, ніфедипін
Гострий шемічний інсульт	Проведення ТЛТ САТ > 185 або ДАТ > 110 мм рт. ст.	Зниження та підтримання САТ < 180 і ДАТ < 105 мм рт. ст. протягом 24 год	Лабеталол, урапідил	Нітропрусид, гідралазин, ніфедипін
	Без ТЛТ САТ > 220 або ДАТ > 120 мм рт. ст.	Зниження АТс на 10–15 % за 2–3 год, на 15–25 % протягом 24 год	Лабеталол, урапідил	Нітропрусид, гідралазин, ніфедипін
Геморагічний інсульт	САТ > 180 або АТс > 130 мм рт. ст.	Нормальний ВЧТ – САТ < 160 та АТс < 110 мм рт. ст. протягом 24 год. Підвищений ВЧТ – САТ < 180, АТс < 130 та перфузійний тиск головного мозку > 60–80 мм рт. ст. Зниження САТ до 140 мм рт. ст. вважається безпечним	Лабеталол, урапідил	Нітропрусид, гідралазин, ніфедипін
Субарахноїдальна кровотеча	САТ > 160 мм рт. ст.	До операції – зниження та підтримання САТ < 140 мм рт. ст., після операції – підтримання рівня САТ < 200 мм рт. ст.	Лабеталол, урапідил Німодипін усім хворим (запобігання мозковому вазоспазму)	Нітропрусид, гідралазин, ніфедипін
ГКС	САТ > 160 або ДАТ > 100 мм рт. ст.	Зниження АТс на 20–30 %	β-адреноблокатори, нітрогліцерин Альтернативні: урапідил	Нітропрусид, еналаприлат
Гостра лівшлунчкова недостатність	Вихідний рівень	Зниження АТс на 20–30 %	Основні – нітрогліцерин/нітропрусид + пельвовий діуретик Альтернативні: урапідил, еналаприлат	Есмолол, метопролол, лабеталол
Розшарування аорти	САТ > 120 мм рт. ст.	САТ 100–120, АТс < 80 мм рт. ст. (бажано зменшення ЧСС < 60 за 1 хв)	Есмолол/лабеталол/метопролол (перший ряд) або дилтіазем/верапаміл (при про-типоказаннях до β-адреноблокаторів) + нітропрусид, нікардипін, еналаприлат, урапідил (другий ряд – у разі недостатнього ефекту β-адреноблокаторів)	Призначення вазодилаторів до застосування β-адреноблокаторів
Інтра- та післяопераційна АГ	САТ або АТс > 20 % від вихідного до операції	Зниження ДАТ на 10–15 % або до 110 мм рт. ст. за 30–60 хв. У цілому зниження АТс не більше 25 %. Зниження АТ проводиться на тлі помірної інфузійної терапії	Урапідил, лабеталол, есмолол	–
	Кардіохірургія – АТ > 140/90 або АТс > 105 мм рт. ст.	Підтримання САТ < 140 та ДАТ < 90 мм рт. ст.	Урапідил, нітрогліцерин, лабеталол, есмолол, нітропрусид натрію	Не рекомендоване застосування β-адреноблокаторів при супутній СН
Еклампсія/прееклампсія	САТ > 160 або ДАТ > 105 мм рт. ст.	САТ 140–160 та ДАТ 90–105 мм рт. ст.	Сульфат магнію, лабеталол, урапідил, ніфедипін	Інгібітори АПФ, нітропрусид, діуретики
Гіперсимпатикотонія (феохромоцитома/інтоксикація кокаїном, амфетамінами тощо/синдром відміни клонідину)	Початковий рівень	Зниження АТс на 20–30 %	Урапідил Альтернативні: нітрогліцерин, нітропрусид, верапаміл	β-адреноблокатори без попереднього призначення α-адреноблокаторів

Примітка. АТс – середній АТ; ТЛТ – тромболітична терапія.

Таблиця 6  
Основні препарати для лікування ускладнених гіпертензивних кризів (зареєстровані в Україні)

Препарат	Механізм дії	Дозування	Початок дії	Тривалість дії (після припинення інфузії)	Побічні ефекти	Показання до застосування (препарати вибору)	Протипоказання/застереження
Нітрогліцерин	Нітрово-дилататор (переважно венозний)	5 мкг/хв, підвищення на 5–10 мкг/хв кожні 5 хв до макс. 200 мкг/хв	2–5 хв	5–10 хв	Головний біль, блювота, метемоглобінемія, толерантність при тривалому використанні	ГКС, гостра СН	Протипоказаний при закритокутовій глаукомі та підвищенні ВЧТ Обережно при порушенні мозкового або ниркового кровообігу
Нітропрусид натрію	Нітрово-дилататор (артеріальний та венозний)	0,5 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> , підвищення до макс. 8–10 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> , при дозі > 4 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> інфузія тіосульфату для зниження токсичності	Негайно	1–2 хв	Ціанідоподібний ефект Нудота/блювота, головний біль, судоми	Гостра СН	Протипоказаний при вагінності та гострій СН зі збільшенням серцевого викиду, ІМ Обережно при патології нирок та печінки, анемії, ішемії міокарда, підвищенні ВЧТ
Урапідил	Периферичний α-адреноблокатор та центральний стимулятор серотонінових 5HT <sub>1A</sub> -рецепторів	10–50 мг в/в болус (повторення кожні 5 хв до зниження АТ або до 100 мг), за необхідності – інфузія зі швидкістю макс. 2 мг/хв, підтримувальна доза 9 мг/год	2–5 хв	4–6 год	Запаморочення, головний біль, нудота	Гостра гіпертензивна енцефалопатія, гострий ішемічний/геморагічний інсульт, перопераційна АГ, гіперсимпатикотонія, можливе використання при прееклампсії, еклампсії	Протипоказаний при аортальному стенозі Обережно при патології нирок та печінки, у пацієнтів похилого віку
Есмолол	Кардіоселективний β <sub>1</sub> -адреноблокатор	500 мкг/кг навантажувальна доза, далі інфузія 50 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> (макс. 300 мкг·кг <sup>-1</sup> ·хв <sup>-1</sup> )	1–2 хв	10–20 хв	Брадикардія, бронхоспазм, нудота, атріовентрикулярна блокада	ГКС, розшарування аорти	Див. для лабеталолу, виведення не залежить від функції печінки та нирок
Лабеталол	Неселективний β- і α-адреноблокатор (співвідношення α/β активності як 7/1)	20 мг в/в болусно, далі 20–80 мг кожні 10 хв або інфузія 0,5–2 мг/хв (макс. 300 мг/добу)	5–10 хв	2–6 год	Брадикардія, бронхоспазм, нудота/блювота, атріовентрикулярна блокада	Гострий ішемічний/геморагічний інсульт, гостра гіпертензивна енцефалопатія, розшарування аневризми аорти	Не використовувати у хворих з бронхіальною астмою та ХОЗЛ, гострою систолічною СН, брадикардією, блокадами серця чи печінковою недостатністю
Еналаприл	Інгібітор АПФ	0,625–1,25 мг за 5 хв кожні 4–6 год, збільшення дози на 1,25 мг до макс. 5 мг кожні 6 год	15–30 хв	12–24 год	Запаморочення, головний біль Гіпотензія	Гостра СН	Протипоказаний при вагінності, гострій нирковій недостатності, стенозі ниркових артерій Не рекомендовано при гострому ІМ

Примітка. ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легенів; в/в – внутрішньовенно.

ймовірність вагітності, ступінь зневоднення, ураження того чи іншого органа-мішені, наявність супутніх захворювань. Як правило, пацієнти старшої вікової групи (понад 65 років) більш чутливі до антигіпертензивної терапії, тому лікування цих хворих слід починати з менших доз. Функції нирок та печінки визначають швидкість елімінації препаратів та/або їх активних/токсичних метаболітів, тому їх важливо враховувати перед вибором препарату і його дози.

Основні характеристики, особливості використання та дозування, можливі побічні ефекти, а також цільові групи хворих для різних антигіпертензивних препаратів, зареєстрованих в Україні для лікування ускладнених ГК, представлено нижче.

### **Нітропрурид натрію**

За своїми фармакодинамічними властивостями нітропрурид натрію належить до артеріальних та венозних вазодилаторів і здатний зменшувати як після-, так і переднавантаження [40, 41].

Цей препарат характеризується значною антигіпертензивною ефективністю, швидким початком та нетривалістю дії (період напіввиведення – 3–4 хв), тобто за фармакокінетичними особливостями наближається до ідеального засобу для лікування ускладненого ГК. Втім нітропрурид має низку властивостей, які значно обмежують його використання. Це і можливість швидкого виникнення тахіфілаксії, і необхідність використання спеціальних заходів для запобігання його деградації під дією світла, і утворення значної кількості цитотоксичних вільних радикалів у результаті надлишку оксиду азоту [42, 43], але найголовніше – загроза інтоксикації ціанідами.

Приблизно 44 % від загальної маси нітропруриду становлять ціаніди, які вивільнюються в організмі людини без участі ферментів [44]. Вони блокують процеси клітинного дихання [45, 46], що може клінічно виявлятися «безпричинною зупинкою серця», розвитком коми, енцефалопатії, судом або незворотної вогнищевої неврологічної симптоматики [47]. На теперішній час немає достатньо чутливих та доступних методів моніторингу інтоксикації ціанідами [44].

Тому нітропрурид натрію слід використовувати тільки за відсутності або неефективності інших антигіпертензивних препаратів, тривалість його введення повинна бути якомога

коротшою, а швидкість інфузії – не перевищувати  $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  [8]. Метаболізм ціанідів відбувається в печінці за наявності достатньої кількості тіосульфату [48].

Тіоцеанат, який утворюється внаслідок цієї хімічної реакції, приблизно у 100 разів менш токсичний, ніж ціаніди. Він виводиться з організму людини переважно через нирки. Тому для знезараження та виведення ціанідів необхідні задовільне функціонування печінки і нирок та достатня кількість тіосульфату.

У разі необхідності застосування великих доз нітропруриду натрію ( $4\text{--}10 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ ) або якщо тривалість інфузії перевищує 30 хв, рекомендують застосовувати тіосульфат натрію [48].

Нітропрурид натрію в основному використовують у хворих з набряком легенів або при розшаровуючій аневризмі аорти, коли необхідно швидко та значно знизити рівень АТ. Препарат зменшує мозковий кровообіг та підвищує рівень ВЧТ, що значно обмежує його використання у хворих з неврологічними гіпертензивними станами [49–52]. У хворих на ішемічну хворобу серця нітропрурид може викликати значне зменшення регіонального кровотоку (ефект обкрадання) [53]. У зв'язку зі збільшенням летальності пацієнтів із гострим ІМ його застосування у цієї категорії хворих протипоказано [54].

### **Нітрогліцерин**

Як і нітропрурид натрію, нітрогліцерин належить до нітровазодилаторів, але на відміну від попереднього не має вираженого артеріального ефекту (виявляється лише у великих дозах) [55] та впливає в основному на венозний тонус, зменшуючи переднавантаження серця. В умовах зниження об'єму циркулюючої крові, що є характерною рисою всіх (окрім набряку легенів) ускладнених ГК, це призводить до зменшення серцевого викиду та є небажаним у хворих з порушеннями мозкового та ниркового кровообігу. У деяких хворих за рахунок дефіциту об'єму циркулюючої крові виникнення значної гіпотензії та рефлекторної тахікардії виявляли вже на початку терапії нітрогліцерином [56].

При лікуванні ускладненого ГК внутрішньовенну інфузію нітрогліцерину слід починати зі швидкості 5 мкг/хв. Швидкість інфузії може збільшуватися на 5 мкг/хв кожні 3–5 хв – до 20 мкг/хв. Якщо зниження АТ є недостатнім, подальше підвищення швидкості інфузії прово-

дять на 10 мкг/хв кожні 3–5 хв. Максимальна швидкість інфузії – 200 мкг/хв. Досягнення хоча б часткового антигіпертензивного ефекту на будь-якому етапі змушує уповільнити темпи збільшення швидкості інфузії, рекомендовані вище [57].

Фармакокінетика нітрогліцерину дуже близька до нітропрусиду натрію та наближається до ідеального антигіпертензивного засобу. Ефект препарату реєструється вже через 2–5 хв від початку інфузії та триває 5–10 хв після її закінчення.

Завдяки зменшенню переднавантаження, а також прямому коронаровасодилатуючому ефекту, нітрогліцерин є препаратом вибору в пацієнтів з ГКС (у більшості хворих у поєднанні з  $\beta$ -адреноблокаторами) та гострою СН (набряк легенів) [58].

Суттєвою проблемою при використанні нітрогліцерину є розвиток толерантності до його дії, яка у деяких випадках розвивається дуже швидко від початку застосування [59].

Головний біль виникає приблизно у третини хворих і є найчастішим побічним ефектом, при тривалому використанні можливий розвиток метгемоглобінемії [37].

### **Урапідил**

Урапідил є препаратом з комбінованим механізмом: селективною блокадою  $\alpha_1$ -адренорецепторів та центральною симпатолітичною дією. Антигіпертензивна активність урапідилу зумовлена зниженням судинного опору за рахунок блокади периферичних  $\alpha_1$ -адренорецепторів та центральної симпатолітичної дії, яка реалізується через активацію серотонінових 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторів довгастого мозку [60, 61].

На відміну від інших вазодилаторів, за рахунок центральних механізмів дії урапідил не викликає розвитку рефлекторної тахікардії у відповідь на зниження АТ [62].

Також урапідил не порушує мозкового, ниркового чи коронарного кровообігу, не впливає на рівень ВЧТ, має нейропротекторні властивості (препарат рекомендований Європейською організацією інсульту з метою зниження АТ, коригування гемодинаміки під час лікування гострого ішемічного інсульту) та не погіршує функцію ЛШ [64–70]. Це дозволяє використовувати його для лікування ускладнених ГК з ураженням різних органів-мішеней.

Також досить вивченим є використання препарату для лікування періопераційної АГ [71–75],

контролю АТ у хворих на геморагічний інсульт, гострий набряк легенів [76–80]. Урапідил рекомендований для надання невідкладної допомоги хворим на АГ під час вагітності [229].

Введення препарату починають з внутрішньовенного болюсу 2–10 мл (10–50 мг). При недостатньому антигіпертензивному ефекті (через 5 хв) болюсне введення повторюють у дозі 2–10 мл (10–50 мг) до досягнення бажаного рівня АТ чи сумарної дози препарату 100 мг.

За необхідності урапідил вводять крапельно, швидкість крапельного введення залежить від індивідуальної реакції АТ. Рекомендована максимальна початкова швидкість – 2 мг/хв. Підтримувальна доза – у середньому 9 мг/год. Ефект препарату при внутрішньовенному введенні починається на 2-й хвилині і триває 4–6 год.

Препарат добре переноситься. Найчастішими побічними явищами (1–2 % хворих) є запаморочення, головний біль [81].

Урапідил слід обережно застосовувати у пацієнтів похилого віку, із супутньою патологією печінки та нирок. Протипоказаний при аортальному стенозі.

### **Есмолол**

Есмолол є селективним блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторів ультракороткої дії. Як  $\beta$ -адреноблокатор есмолол має негативний інотропний та хронотропний ефект та не впливає на тонус судин, що дозволяє використовувати його у комбінації з вазодилаторами. Введення препарату починають з дози 0,5–1,0 мг/кг протягом 1 хв, з наступною інфузією зі швидкістю 50 мкг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>. За необхідності можливе збільшення швидкості інфузії до 300 мкг·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup> [82].

Ефект есмололу спостерігають уже через 1 хв [83].

Препарат швидко метаболізується естеразами еритроцитів, тому дія препарату спостерігається лише протягом 10–20 хв (період напіввиведення – 9 хв) [84].

Метаболізм препарату не змінюється у хворих з порушеннями функції печінки та нирок, але може уповільнюватися при супутній анемії.

Есмолол використовують у пацієнтів з ГКС та збереженою систолічною функцією ЛШ [58, 85], іноді – при розвитку АГ, коли збільшуються частота скорочень серця (ЧСС), АТ та серцевий викид у відповідь на гіперсимпатикотонію [85–88].

Під час введення есмололу слід контролювати ЧСС, особливо у пацієнтів старших вікових груп. Есмолол внаслідок негативного інотропного ефекту може спричинити прогресування симптоматики СН [37, 89].

Незважаючи на досить високу кардіоселективність, есмолол необхідно обережно застосовувати у пацієнтів з обструктивними захворюваннями легенів, хоча декілька досліджень виявили добру переносність препарату в цієї категорії хворих [90].

Протипоказаннями для застосування есмололу є брадикардія, блокади серця та декомпенсована СН. Використання  $\beta$ -адреноблокаторів у вигляді монотерапії на тлі гіперсимпатикотонії може спричинити вторинну стимуляцію  $\alpha$ -адренорецепторів за рахунок вивільнення надлишку катехоламінів. У цьому випадку спостерігають констрикцію периферичних артерій, що супроводжується підвищенням рівня АТ та посиленням ішемії органів-мішеней, що може мати фатальні наслідки [91].

Тому  $\beta$ -адреноблокатори не слід застосовувати в пацієнтів з ускладненими ГК на тлі інтоксикації кокаїном чи при феохромоцитомі (особливо перед використанням  $\alpha$ -адреноблокаторів) [92].

### Лабеталол

Лабеталол – це препарат, який має властивості неселективного  $\beta$ - та селективного  $\alpha_1$ -адреноблокатора. При внутрішньовенному використанні превалює  $\beta$ -адреноблокуючий ефект (співвідношення  $\alpha/\beta$ -адреноблокади як 1/7) [21].

На відміну від справжніх  $\beta$ -адреноблокаторів, лабеталол майже не змінює серцевий викид, незначною мірою впливає на ЧСС та, на відміну від  $\alpha$ -адреноблокаторів, не викликає рефлекторної тахікардії. Препарат майже не впливає на мозковий кровообіг та не підвищує ВЧТ [93], а також не порушує нирковий і коронарний кровообіг, що дозволяє використовувати його при більшості ускладнених ГК [94–96].

Препарат за рахунок водорозчинних властивостей майже не проникає через плацентарний бар'єр, що дозволяє використовувати його при лікуванні ГК у вагітних [97].

З огляду на неселективність  $\beta$ -адреноблокуючого ефекту, лабеталол протипоказаний у хворих з обструктивними захворюваннями ле-

генів. Препарат може посилювати симптоматику СН та погіршувати атріовентрикулярну провідність [98].

Застосування лабеталолу починають з навантажувальної дози 20 мг, яку вводять внутрішньовенно болюсно. У подальшому препарат використовують у вигляді повторних болюсних ін'єкцій від 20 до 80 мг, з інтервалом 10 хв, до досягнення бажаного рівня АТ, або у вигляді внутрішньовенної інфузії, починаючи зі швидкості 1–2 мг/хв і поступовим її збільшенням у разі неефективності [99].

Гіпотензивний ефект препарату починається через 2–5 хв, сягає максимуму через 5–15 хв та триває 2–4 год. Лабеталол знешкоджується у печінці шляхом зв'язування з глюкуроною кислотою [100].

### Еналаприлат

Еналаприл належить до інгібіторів АПФ, які перешкоджають утворенню сильного вазоконстриктора ангіотензину II з ангіотензину I. Частково ефект цих препаратів також зумовлений вазодилатуючим ефектом брадикініну, рівень якого підвищується в результаті блокади АПФ [101].

Застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з АГ знижує загальний периферичний опір судин практично без впливу на ЧСС, величину серцевого викиду та тиск заклинювання легеневої артерії [102].

Еналаприл використовують у дозі 1,25 мг (внутрішньовенне введення протягом 5 хв) кожні 6 год. З огляду на фармакокінетичні характеристики, еналаприл лише умовно можна віднести до препаратів для лікування ускладнених ГК. Він характеризується тривалим часом до початку (15–30 хв) і піку (до 4 год) гіпотензивного ефекту та значною тривалістю дії (12–24 год), що, з одного боку, не дозволяє у стислий термін досягнути бажаного ефекту, з другого – ускладнює ведення хворих при розвитку гіпотензії. Більший гіпотензивний ефект еналаприлу спостерігають у пацієнтів з високим рівнем ангіотензину II та підвищеною активністю реніну в плазмі крові [103].

Саме ця категорія хворих потребує ретельного моніторингу АТ для запобігання гіпотензії. Максимальна доза еналаприлу – 5 мг внутрішньовенно кожні 6 год. Початкова доза еналаприлу в пацієнтів, які приймають діуретики, та у пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс

креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) повинна бути знижена до 0,625 мг. При недостатній ефективності вводять повторно 0,625 мг еналаприлу через 1 год і потім 1,25 мг кожні 6 год.

Еналаприл зазвичай використовують як препарат другого ряду в пацієнтів з декомпенсованою СН та у хворих з неврологічними гіпертензивними станами, а також у пацієнтів з неускладненими ГК [8, 104].

Внутрішньовенне введення еналаприлу не рекомендоване у пацієнтів з гострим ІМ та білатеральним стенозом сонних артерій. Інгібітори АПФ протипоказані при вагітності, тому їх не використовують для лікування еклампсії та прееклампсії.

## **Особливості корекції артеріального тиску при ускладнених гіпертензивних кризах залежно від ураження органа-мішені**

### **Гострий коронарний синдром**

Часто у хворого з ГКС та підвищеним рівнем АТ дуже важко визначити, чи є це підвищення первинним (причина ГКС), чи розвинулося у відповідь на гостре порушення коронарного кровообігу. Але підходи до контролю АТ у більшості випадків є однаковими і визначаються рівнем АТ на момент оцінки та до розвитку ГКС, наявністю ускладнень ГКС (гостра СН, механічні ускладнення та ін.) та ураження інших органів-мішеней.

Специфічну антигіпертензивну терапію слід починати при підвищенні САТ  $> 160$  мм рт. ст. та/або ДАТ  $> 100$  мм рт. ст. Метою терапії є зниження середнього АТ на 20–30 % протягом години [105]. Проведення тромболітичної терапії можливе, тільки якщо рівень АТ становить  $< 185/110$  мм рт. ст. [58]. Препаратами вибору для контролю АТ у хворих з ГКС є нітрогліцерин та  $\beta$ -адреноблокатори.

Нітрогліцерин знижує гемодинамічне навантаження на серце (в основному переднавантаження), зменшує його потребу в кисні та енергетичні затрати, розширює вінцеві судини, що, окрім зниження АТ, забезпечує додатковий клінічний ефект при гострій ішемії міокарда і робить нітрогліцерин препаратом вибору у цих хворих. Втім перед призначенням нітропрепаратів у хворого слід з'ясувати можливість прийому інгібіторів 5-фосфодіестерази. Застосування нітратів на тлі препа-

ратів цієї групи може спричинити розвиток значної гіпотензії, тому протягом 24 (силденафіл) – 48 (тадалафіл) годин від останнього прийому інгібіторів 5-фосфодіестерази використання нітропрепаратів протипоказане [106].

Альтернативою нітрогліцерину можуть виступати  $\beta$ -адреноблокатори. Щодо можливості раннього внутрішньовенного призначення препаратів цієї групи пацієнтам з гострим ІМ одностайності немає. Кілька досліджень виявили зниження летальності хворих [107, 108], зменшення розміру ІМ [109–111], запобігання порушенням ритму серця та зменшення кількості реінфарктів при ранньому внутрішньовенному призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів [112]. Найбільший ефект спостерігали у пацієнтів без елевації сегмента ST [113].

Утім, за результатами найбільшого дослідження COMMIT (45 852 хворих), внутрішньовенне призначення метопрололу (особливо у перші 24 год) у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST (окрім запобігання реінфарктам та порушенням ритму серця) достовірно збільшувало ризик кардіогенного шоку [114].

Тому на сьогодні у пацієнтів з ГКС тільки значне підвищення АТ та розвиток тахіаритмій є показанням для застосування внутрішньовенних  $\beta$ -адреноблокаторів [115].

Протипоказаннями для призначення  $\beta$ -адреноблокаторів є помірна або виражена СН та набряк легенів, брадикардія ( $< 60$  скорочень серця за 1 хв), ознаки порушення периферичного кровообігу, атріовентрикулярна блокада 2–3-го ступеня або обструктивне захворювання легенів.

Інгібітори АПФ рекомендовано всім хворим на гострий ІМ за відсутності протипоказань вже з першої доби захворювання [116–118]. Утім внутрішньовенне введення еналаприлу цим пацієнтам у дослідженні CONSENSUS II супроводжувалося збільшенням летальності, що швидше було пов'язано з розвитком гіпотензії [119]. Тому призначення внутрішньовенних інгібіторів АПФ у хворих з ГКС (у тому числі й для лікування ГК) протипоказане.

Як альтернативу  $\beta$ -адреноблокаторам і нітратам при ГКС можна використовувати урапідил [120].

### **Гострий набряк легенів**

Приблизно 50 % пацієнтів з гострим набряком легенів (ГНЛ) мають підвищені рівні АТ

(САТ > 140 мм рт. ст.). У частини хворих така гіпертензивна реакція не є первинною, а розвивається у відповідь на задишку, збудження та/або стенокардитичний біль. Тому таким хворим треба налагодити оксигенотерапію, заспокоїти та забезпечити адекватне знеболення. Препаратом вибору в цьому випадку є морфін, який має також деякі інші позитивні ефекти у хворих з ГНЛ. Метою подальшого лікування цієї категорії хворих є зниження перед- і післянавантаження та забезпечення достатнього діурезу. Зниження АТ дозволяє зменшити потреби серця у кисні та підвищити серцевий викид. При ГНЛ зниження АТ необхідно проводити терміново та швидко. Препаратами вибору є нітрогліцерин та нітропрурид натрію, які використовують на тлі сечогінної терапії [58, 121]. Схеми введення препаратів представлено в табл. 5.

В одному нерандомізованому відкритому дослідженні було продемонстровано перевагу використання високих доз нітрогліцерину (повторні болюсні ін'єкції 2 мг кожні 3 хв) для зниження АТ над стандартною схемою (внутрішньовенна інфузія) у хворих з ГНЛ на тлі ГК (САТ  $\geq$  160 мм рт. ст. або середній АТ  $\geq$  120 мм рт. ст.) [122].

Група інтенсивного лікування характеризувалася значно меншою частотою випадків госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (37,9 проти 80,0 %), проведення інтубації (13,8 проти 26,7 %) та підвищення рівня тропоніну (17,2 проти 28,9 %). У одного (3,4 %) хворого групи активного лікування відзначено розвиток симптоматичної гіпотензії, в групі стандартної терапії – в жодному випадку. Тому така схема застосування нітрогліцерину може використовуватися тільки після ретельного виваження можливих користі й ризику та потребує подальшого підтвердження.

Альтернативою нітровоазодилаторам для зниження АТ у хворих з ГНЛ може бути застосування урапідилу. Цей препарат, на відміну від інших вазодилаторів, не викликає розвитку рефлекторної тахікардії [62], що особливо важливо у хворих з гострою СН. У дослідженні NITURA використання урапідилу (на тлі оксигенотерапії, морфіну та діуретиків) у хворих з ГК, ускладненими ГНЛ, супроводжувалося значнішим зниженням АТ та більш суттєвим поліпшенням респіраторних і метаболічних показників, ніж застосування нітрогліцерину [123].

### Гостре розшарування аорти

Розшарування аорти (РАо) – це невідкладний кардіологічний стан, який характеризується ушкодженням середнього шару аорти (медії) у вигляді його сепарації, з подальшим проникненням і поширенням крові вздовж аортальної стінки. У більшості випадків (90 % хворих) проникнення крові в стінку аорти відбувається через пошкодження її внутрішнього шару (інтими) напряду або за рахунок пенетрації атеросклеротичної виразки [124], але можливе також первинне утворення гематоми у середньому шарі аорти в результаті кровотечі з *vasa vasorum* [125, 126].

Прогноз хворих з РАо є вкрай несприятливим – до 40 % хворих помирає миттєво, надалі летальність становить близько 1 % хворих протягом кожної наступної години та 5–20 % під час або ж одразу після оперативного втручання [127–129].

Тому при РАо своєчасна діагностика та швидкий початок терапії мають надзвичайно велике значення. Підходи до лікування гострого розшарування грудної аорти залежать від її анатомічного розташування. За класифікацією Стенфорда виділяють два типи РАо: тип А – охоплює всі розшарування, які залучають висхідну аорту, і тип В – всі розшарування без ураження висхідної частини аорти [124].

Коливання АТ є дуже частим явищем у цієї категорії пацієнтів. За даними реєстру IRAD, у 71 % хворих з розшаруванням типу В та у 36 % хворих з розшаруванням типу А рівень САТ становить понад 150 мм рт. ст. [130, 131]. Навпаки, близько 20 % хворих при госпіталізації мають стійку гіпотензію або симптоми шоку [228]. Саме ця категорія хворих характеризується найгіршим прогнозом [132].

Часткова оклюзія основних гілок аорти (у тому числі підключичних артерій) за рахунок розшарування може бути причиною помилково низьких результатів при вимірюванні АТ. Тому вимірювання слід обов'язково проводити на обох руках та обох ногах пацієнта.

Основою початкового етапу ведення хворих з РАо є запобігання подальшому розшаруванню за рахунок зменшення гемодинамічного стресу та одночасне визначення хворих, які потребують хірургічного або ендovasкулярного втручання.

Для вирішення першого питання необхідно пам'ятати, що поширення дисекції обумовлене



не тільки рівнем АТ, а й параметрами роботи ЛШ, а саме швидкістю його скорочення (dP/dt) та ЧСС. Тому  $\beta$ -адреноблокатори (есмолол, лабеталол, метопролол або пропранолол), які впливають на всі зазначені компоненти патогенезу, є препаратами вибору для лікування хворих з РАо. Метою терапії є зниження ЧСС до менш ніж 60 за 1 хв та підтримання САТ у межах 100–120 мм рт. ст. [133].

У пацієнтів з відносними протипоказаннями для використання  $\beta$ -адреноблокаторів (астма, СН, хронічне обструктивне захворювання легень тощо) препаратом вибору може бути есмолол, який характеризується надзвичайно малим періодом напіввиведення. При непереносності  $\beta$ -адреноблокаторів прийнятною альтернативою може бути застосування недигідропіридинових антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем). Утім зниження ЧСС у хворих зі значною аортальною регургітацією повинно проводитися дуже обережно, оскільки може спровокувати розвиток гострої СН.

Використання  $\beta$ -адреноблокаторів у більшості випадків не дозволяє адекватно контролювати рівень АТ, тому рекомендоване застосування вазодилаторів [130, 134, 135].

У дослідженні [136] пацієнти з РАо для цільового зниження АТ у середньому потребували призначення 4 різних антигіпертензивних препаратів. Для цього можна використовувати внутрішньовенне введення нітропрусида натрію, нітрогліцерину, нікардипіну та низки інших антигіпертензивних засобів [124]. Проте треба пам'ятати, що призначення вазодилаторів перед  $\beta$ -адреноблокаторами є дуже небезпечним і може спровокувати розвиток рефлекторної тахікардії й підвищення сили серцевих скорочень, які є факторами ризику подальшого розшарування [229].

Адекватна аналгезія на тлі внутрішньовенного введення опіатів дозволяє значно підвищити ефективність антигіпертензивної терапії, передусім за рахунок зменшення симпатичної активації.

Усім пацієнтам у випадку розшарування аорти необхідна консультація кардіохірурга для визначення необхідності хірургічного лікування [124]. За відсутності тяжкої супутньої патології хірургічне втручання показано всім хворим з розшаруванням типу А [137].

Пацієнти з РАо типу В потребують інтенсивної медикаментозної терапії. Операцію

у цьому випадку проводять лише у разі неможливості стабілізувати стан хворого (прогресування дисекції, синдром недостатньої перфузії, нестабільність гемодинаміки тощо) [130, 138–141].

Після стабілізації стану за рахунок хірургічного втручання та внутрішньовенної антигіпертензивної терапії більшість хворих з РАо потребують призначення тривалої антигіпертензивної терапії. Ця терапія, окрім  $\beta$ -адреноблокатора, повинна включати інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину, застосування яких може зменшити подальшу дилатацію аорти [124].

### **Гостра гіпертензивна енцефалопатія**

Гостра гіпертензивна енцефалопатія (ГГЕ) – це невідкладний стан, який зумовлений гострим набряком головного мозку на тлі ГК та характеризується розвитком неврологічної (в основному загальнономозкової симптоматики) у вигляді порушення свідомості, головного болю, епілептичних нападів, менінгеального синдрому. ГГЕ займає проміжне положення між неускладненим ГК і гострим інсультом та діагностується тільки у разі заперечення останнього.

ГГЕ, як правило, розвивається у пацієнтів з тривалим анамнезом АГ. Порушення авторегуляції мозкового кровотоку в цих хворих призводить до збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра у відповідь на значне підвищення АТ [142].

При цьому виникають умови для фільтрації плазми крові до тканин мозку та розвитку його вазогенного набряку. Погіршення реологічних властивостей крові за рахунок зменшення її рідкої частини та компресія мікроциркуляторного русла набряклими тканинами призводять до виникнення ділянок ішемії головного мозку. Подальше пошкодження та некроз артеріол на тлі значного підвищення АТ є причиною їх паретичного розширення та посилення набряку головного мозку, що обумовлює клінічну картину захворювання [143].

Провідним клінічним симптомом ГГЕ є головний біль. У більшості випадків головний біль супроводжується нудотою, блюванням, вестибулярними (запаморочення, нестійкість, відчуття похитування) та/або зоровими (фотопсії, випадіння полів зору) порушеннями, судомним синдромом. На відміну від інсульту, стійких вогнищевих неврологічних симптомів не спостерігається,

але можливий розвиток минущої розсіяної дрібновогнищевої симптоматики (оніміння чи парестезії кінцівок, язика, губ, слабкість у кінцівках тощо), зумовленої вогнищевою ішемією головного мозку. Тяжкість стану хворого з ГГЕ визначається рівнем порушення свідомості, який може змінюватися від незначного (кволість, сплутаність) до розвитку коми [144, 145].

ГГЕ – це діагноз, який встановлюють шляхом заперечення інших можливих причин для виникнення неврологічної симптоматики (насамперед, ішемічного та геморагічного інсультів, субарахноїдальної кровотечі, новоутворення тощо). Дуже важливо швидко і правильно встановити діагноз ГГЕ, оскільки підходи до зниження АТ при різних неврологічних невідкладних станах різні. Тому, окрім обов'язкового огляду невролога і офтальмолога [146], цим хворим якнайшвидше рекомендовано проведення магнітнорезонансної (краще) або комп'ютерної томографії. Ознаки набряку головного мозку за відсутності його вогнищового ураження, травми чи крововиливу є підтвердженням діагнозу ГГЕ [147].

Механізми авторегуляції забезпечують відносно сталий рівень мозкового кровотоку в умовах значних коливань параметрів центральної гемодинаміки (рис. 2). Морфофункціональна перебудова мозкових артерій у пацієнтів зі стійкою АГ призводить до зміщення кривої авторегуляції вправо. Це дозволяє, з одного боку, пристосовуватися до значних підвищень АТ без суттєвих змін у рівні мозкового кровотоку, але, з другого боку, призводить до виникнення ішемії у разі швидкого або значного зниження АТ [29, 142].

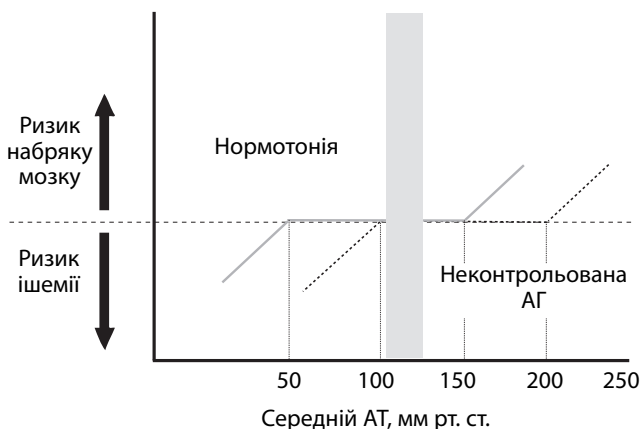


Рис. 2. Авторегуляція мозкового кровотоку у хворих з нормальним і підвищеним рівнем АТ (пояснення у тексті). Вказано рекомендований безпечний рівень для зниження АТ у пацієнтів з неврологічними ускладненнями (заштрихований прямокутник).

Тому в пацієнтів з ГГЕ (особливо при тривалому гіпертензивному анамнезі) рекомендований поміркований підхід до ступеня та швидкості зниження рівня АТ. Вважається, що зниження середнього АТ на 25 % протягом 8 год або ДАТ до 100–110 мм рт. ст. є досить безпечним та дозволяє повернутися у межі авторегуляції [148].

Фармакологічні препарати для зниження АТ у хворих з ГГЕ не повинні мати побічних ефектів з боку центральної нервової системи. Використовують урапідил, лабеталол. Не рекомендовано застосовувати ніфедипін, нітропрусид та гідралазин. Нітропрусид можна призначати лише у разі неефективності інших препаратів, а також при ДАТ вище 140 мм рт. ст. [148].

Препаратами вибору для лікування набряку мозку є салуретики (фуросемід, торасемід). На відміну від осмодіуретиків, ці препарати не призводять до відстроченого підвищення ВЧТ унаслідок гіперосмолярності. За неефективності таких методів терапії застосовують барбітурати та декомпресійну хірургію.

### Ішемічний інсульт

У більшості пацієнтів з гострим ішемічним інсультом (ГІІ) спостерігають суттєве підвищення АТ у перші години захворювання, з подальшим його мимовільним зниженням протягом наступних кількох діб [149, 150].

Підвищення АТ може бути зумовлене стресовою реакцією на розвиток порушення мозкового кровообігу, нудотою, болем, попередньою АГ, відповіддю на гіпоксію або підвищення ВЧТ [151, 152].

У механізмах розвитку гострої гіпертензивної реакції при порушенні мозкового кровообігу також суттєву роль відіграє порушення барорефлексу [153]. Залежність перебігу ГІІ від рівня АТ до кінця не з'ясовано. У деяких дослідженнях було підтверджено зв'язок між підвищенням вихідного рівня АТ та несприятливим перебігом захворювання [154, 155], у деяких – такої залежності не виявляли. Це свідчило, що підвищення АТ при ГІІ має проєктивний характер і спрямоване на підтримання адекватного внутрішньомозкового кровотоку, особливо в періінфарктній зоні [156–158].

Згідно з іншими дослідженнями, ця залежність мала U-подібний характер, тобто ускладнення частіше спостерігали в пацієнтів з дуже високими і низькими рівнями АТ [159–161]. Так, у дослідженні L.G. Stead та співавторів спостерігали збільшення летальності серед хворих з

рівнем САТ < 155 мм рт. ст. і > 220 мм рт. ст. та рівнем ДАТ < 70 мм рт. ст. і > 105 мм рт. ст. [162]. Продемонстровано також взаємозв'язок несприятливого прогнозу зі збільшенням пульсового АТ [163].

Теоретично приводом для зниження АТ у пацієнтів з ГІ є можливість зменшення набряку головного мозку, запобігання геморагічній трансформації та профілактика подальшого судинного пошкодження. Негайне зниження АТ необхідне також при ураженні інших органів-мішеней або розвитку гіпертензивної енцефалопатії [152, 164]. З другого боку – активне зниження АТ може призвести до погіршення неврологічної симптоматики за рахунок зниження перфузії ішемізованих ділянок головного мозку, які утворюються навколо основного вогнища [165, 166]. Оптимальним рівнем АТ у хворих з АГ в анамнезі є рівень 180–190/105 мм рт. ст., без АГ – 160/90 мм рт. ст.

Більшість досліджень, в яких перевіряли ефективність раннього активного зниження АТ у пацієнтів з ГІ, зазнали невдачі. Причому негативні наслідки швидкого зниження АТ у цієї категорії пацієнтів не залежали від того, чи використовували для цього специфічні антигіпертензивні препарати. Так, J. Oliveira-Filho та співавтори продемонстрували зниження АТ у середньому на 28 % протягом першої доби ГІ, незалежно від використання антигіпертензивних препаратів, при цьому зниження АТ на кожні 10 % призводило майже до подвоєння кількості ранніх ускладнень [167].

У дослідженні J. Castillo та співавторів погіршення неврологічної симптоматики, збільшення розміру вогнища ураження та кількості несприятливих подій, враховуючи смерть, асоціювалося зі зниженням як САТ, так і ДАТ більше ніж на 20 мм рт. ст. [161].

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні INWEST несприятливий ефект німодипіну при ГІ був пов'язаний саме зі зниженням АТ на тлі його прийому [168, 169].

Водночас при застосуванні інших препаратів (інгібітор АПФ та  $\beta$ -адреноблокатор) у дослідженні СННІPS зниження АТ у пацієнтів з ГІ не призвело до погіршення результатів лікування і навіть знижувало летальність. 179 хворих з АТ  $\geq$  160 мм рт. ст. до 36 год від початку симптоматики ГІ починали отримувати лізиноприл, лабеталол чи плацебо. Дози препаратів збільшувалися до досягнення цільових значень САТ 145–

150 мм рт. ст. або його зниження на 15 мм рт. ст. У результаті лікування рівень САТ був значно нижчим в активній групі, ніж у групі контролю, як через 24 год, так і через 2 тиж від моменту рандомізації. Не виявлено відмінностей між групами за частотою розвитку серйозних побічних явищ протягом періоду спостереження, погіршення неврологічної симптоматики у перші 72 год, а також смерті/недієздатності через 2 тиж від початку лікування. Було встановлено тенденцію до зниження частоти виникнення смерті від усіх причин через 3 міс спостереження в групі активного лікування (9,7 проти 20,0 %,  $P=0,05$ ) [170].

У дослідженні COSSACS ( $n=763$ ) доведено, що продовження антигіпертензивної терапії в гостру фазу ГІ призводить до значного зниження АТ, але не зменшує вірогідності розвитку смерті/недієздатності через 2 тиж спостереження, а також не впливає на кількість серйозних побічних явищ та основних серцево-судинних подій протягом 6 міс [171].

Зменшення частоти виникнення смерті та несприятливих судинних подій після гострого інсульту продемонстрували в дослідженні ACCESS із застосуванням блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану. Кандесартан призначали з першої доби гострого ішемічного інсульту з поступовим збільшенням дози препарату при рівні САТ > 160 мм рт. ст. або ДАТ > 100 мм рт. ст., а з 7-ї доби у разі необхідності додавали інші антигіпертензивні засоби. При дуже високих рівнях АТ застосовували невідкладну внутрішньовенну його корекцію. Проте позитивних ефектів кандесартану не спостерігали протягом перших місяців лікування, а достовірне розходження кривих починалося лише після 1 року [172].

У нещодавньому опублікованому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні SCAST ( $n=2029$ ) у пацієнтів з ГІ та АТ > 140 мм рт. ст. також не виявили позитивного ефекту раннього (протягом перших 7 днів) призначення кандесартану на розвиток основних серцево-судинних подій (смерть/нефатальний ІМ/інсульт) протягом 6 міс спостереження. Функціональний стан пацієнтів, які приймали кандесартан, за модифікованою шкалою Rankin через 6 міс було оцінено навіть як гірший, ніж у групі контролю ( $P=0,048$ , хоча в цьому дослідженні достовірною вважали різницю при  $P<0,025$ ) [173].

Таблиця 7

Рекомендовані режими антигіпертензивної терапії для хворих з гострим геморагічним інсультом, яким планується чи проводилася тромболітична терапія [174]

А. Контроль АТ у пацієнтів з гострим геморагічним інсультом, яким планується проведення тромболітичної терапії чи інтервенційного втручання
1. Якщо рівень САТ > 185 мм рт. ст. або ДАТ > 110 мм рт. ст. – почати антигіпертензивну терапію
2. Якщо рівень АТ лишається > 185/110 мм рт. ст. – тромболітичну терапію не призначати
Б. Контроль АТ під час та після проведення тромболітичної терапії або інтервенційного втручання. Необхідно моніторувати АТ кожні 15 хв під час тромболітичної терапії та 2 год після її проведення, потім кожні 30 хв протягом наступних 6 год та кожну 1 год протягом 16 год

У результаті аналізу результатів 37 досліджень (загалом 9008 пацієнтів), в яких тестували ефективність 13 різних антигіпертензивних препаратів, не виявили статистично значущих переваг ранньої антигіпертензивної терапії у хворих з ГІІ порівняно з контролем. У групі активного лікування залежність несприятливих подій від змін АТ мала U- чи J-подібний характер – як значне зниження, так і будь-яке підвищення АТ асоціювалося з погіршенням результатів лікування. Найкращі результати в групі активного лікування спостерігали при досить помірному (від 8,1 до 14,6 мм рт. ст.) зниженні рівня САТ [174].

Результати досліджень є досить неоднозначними, але у більшості свідчать про безпечність поміркованого підходу до зниження АТ у хворих з ГІІ та підвищенням АТ. Водночас досі чітко не встановлено рівні АТ, які потребують невідкладного лікування, а також не визначені швидкість та межа для його зниження. На сьогодні підвищений АТ у пацієнтів з ГІІ коригують з огляду на можливість проведення тромболітичної терапії. Хворим, яким планується введення тканинного активатора плазміногену, невідкладне зниження АТ рекомендоване при підвищенні САТ > 185 мм рт. ст. та/або ДАТ > 110 мм рт. ст., оскільки перевищення цих рівнів є протипоказанням для введення тромболітичного препарату. В інших пацієнтів межею для невідкладного лікування визначено рівні САТ > 220 мм рт. ст. та ДАТ > 120 мм рт. ст. [175].

Зниження АТ повинно проводитися дуже обережно, щоб запобігти посиленню неврологічної симптоматики за рахунок погіршення внутрішньомозкової гемодинаміки. Доцільним вважається зниження середнього АТ на 15–25 % протягом першої доби [98, 175].

Вибір антигіпертензивного препарату залежить від швидкості та тривалості (у випадку погіршення неврологічної симптоматики на тлі зниження АТ) його дії, від можливих побічних

ефектів та від впливу на внутрішньомозковий кровообіг.

На сьогодні з метою зниження АТ у пацієнтів з ГІІ рекомендоване застосування лабеталолу, урапідилу. З огляду на відсутність негативного впливу на внутрішньомозковий кровообіг в цілому та на кровообіг у періінфарктній зоні при ГІІ, Європейською організацією інсульту урапідил рекомендований для корекції АТ при гострому порушенні мозкового кровообігу.

Режими антигіпертензивної терапії представлено в табл. 7. При цьому для запобігання розвитку гіпотензивної реакції необхідно суворо дотримуватися рекомендованих протоколів щодо режиму введення препаратів та чітко контролювати рівень АТ [176].

Нітропрусид натрію та ніфедипін підвищують рівень ВЧТ і порушують авторегуляцію внутрішньомозкового кровообігу [50–52], тому використання цих препаратів при ГІІ протипоказане. Нітропрусид можна використовувати лише як засіб «останньої надії» у разі неефективності інших антигіпертензивних препаратів та ДАТ вище 140 мм рт. ст. за необхідності швидкого зниження АТ (наприклад, супутній набряк легень чи розшарування аорти). У випадку отримання хворим антигіпертензивної терапії до інсульту, він продовжує її приймати в гострий період інсульту. Пацієнти з нелікованою АГ, починаючи з другого тижня захворювання, повинні приймати комбіновані антигіпертензивні препарати.

### Геморагічний інсульт

У хворих на геморагічний інсульт прогноз захворювання, насамперед, визначається об'ємом внутрішньочерепної гематоми (ВЧГ), збільшення якої відбувається протягом перших годин (особливо перших 3 год) та суттєво уповільнюється або припиняється через 1 добу [177, 178].

Об'єм ВЧГ напряму корелює зі ступенем підвищення САТ ( $\geq 160$  мм рт. ст.) [179], яке

Таблиця 8  
Корекція артеріального тиску у хворих з гострим геморагічним інсультом

При САТ > 200 мм рт. ст. або середньому АТ > 150 мм рт. ст. – інтенсивне зниження АТ за допомогою тривалої внутрішньовенної інфузії з частим монітуванням АТ (кожні 5 хв)
При САТ > 180 мм рт. ст. або середньому АТ > 130 мм рт. ст. з підвищенням або підозрою на підвищення ВЧТ – монітування ВЧТ та зниження АТ за допомогою переривчастої або тривалої внутрішньовенної інфузії з підтриманням тиску перфузії головного мозку 60–80 мм рт. ст.
При САТ > 180 мм рт. ст. або середньому АТ > 130 мм рт. ст. без підвищення/підозри на підвищення ВЧТ – помірне зниження АТ (середній АТ до 110 або 160/90 мм рт. ст.) за допомогою переривчастої або тривалої внутрішньовенної інфузії з монітуванням АТ і стану пацієнта кожні 15 хв

спостерігається у 46–75 % хворих з внутрішньочерепною кровотечею (ВЧК) [180–182].

Потенційними патофізіологічними механізмами підвищення АТ вважають стресіндуковану активацію нейроендокринної системи (симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму, глюкокортикоїдної системи) та підвищення ВЧТ. АГ теоретично може сприяти гідростатичному збільшенню гематоми та перигематомного набряку, а також збільшувати ймовірність повторної кровотечі [194].

За результатами метааналізу, підвищення САТ від 140 до 150 мм рт. ст. у перші 12 год від розвитку ВЧК супроводжувалося майже вдвічі більшим ризиком виникнення смерті або обмеженням дієздатності [154, 183].

На жаль, даних щодо впливу зниження АТ на розмір ВЧГ сьогодні небагато. Навпаки, теоретично є загроза, що активне зниження АТ може погіршити перфузію головного мозку та спричинити його ішемічне ураження. Тому в рекомендаціях Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту 2007 р. було закріплено досить поміркований підхід до корекції АТ у хворих з ВЧК (табл. 8) [184].

Цей підхід, передусім, базувався на думці експертів та результатах невеликих клінічних досліджень. Проте у низці експериментальних та клінічних робіт не виявили зон гіпоперфузії або порушень авторегуляції мозкового кровотоку навколо ВЧГ, які б могли спричинити ішемічне ураження головного мозку [180, 185–189].

Кілька нерандомізованих клінічних досліджень також підтвердили безпечність раннього зниження АТ або навіть показали поліпшення клінічного перебігу захворювання у хворих з ВЧГ. У дослідженні S. Koch та співавторів порівнювали стандартну (середній АТ 110–130 мм рт. ст.) та інтенсивну (середній АТ < 110 мм рт. ст.) антигіпертензивну терапію у пацієнтів з ВЧК, які були рандомізовані у перші 8 год (у середньому

(3,2±2,2) год) від появи симптомів захворювання. Рівень середнього АТ утримували стандартними препаратами, згідно з рутинною клінічною практикою (лабеталол, нікардипін або нітропрусид натрію) протягом 48 год. У середньому необхідного рівня АТ досягали через (87,1±59,6) та (163,5±163,8) хв у групах стандартної та інтенсивної терапії відповідно. Через 90 діб відмінностей між групами за частотою раннього погіршення неврологічної симптоматики, розмірами гематоми та навколөгематомного набряку і клінічними результатами спостереження не виявлено [190].

А. Qureshi та співавтори оцінювали переносність та безпечність інтенсивної антигіпертензивної терапії (гідралазин та лабеталол) у 27 пацієнтів з ВЧК. Утримували САТ нижче 160 мм рт. ст. та ДАТ – менше 90 мм рт. ст. протягом принаймні 24 год від розвитку захворювання. Погіршення неврологічної симптоматики спостерігали у 2 (7,4 %) хворих, збільшення розміру ВЧГ у 2 (9,1 %) з 22 пацієнтів, яким проводили повторну комп'ютерну томографію. Автори зробили висновок щодо можливості раннього застосування інтенсивної фармакотерапії гострого підвищення АТ у хворих з ВЧК [191].

У лютому 2010 р. було опубліковано результати дослідження АТАСН, в якому хворих розподілили на три групи залежно від цільових рівнів САТ: 170–200, 140–170 та 110–140 мм рт. ст. У дослідження залучали хворих із симптомами спонтанної ВЧК у межах 6 год від розвитку захворювання та САТ ≥ 170 мм рт. ст. Зниження та утримання цільових рівнів АТ протягом 18–24 год досягали шляхом внутрішньовенної інфузії нікардипіну за стандартною схемою. Із 774 скринюваних хворих рандомізували лише 60 пацієнтів – 18, 20 та 22 пацієнти відповідно у 1-шу, 2-гу та 3-тю групи. Цільових рівнів САТ було досягнуто у всіх пацієнтів з 1-ї та 2-ї групи та у 13 (59,1 %) пацієнтів 3-ї групи. Погіршення неврологічної симптоматики протягом перших

24 год спостерігали у 1 (6 %), 2 (10 %) та 4 (18 %) пацієнтів, а розвиток серйозних побічних явищ протягом 72 год – у 0; 1 (5 %) та 3 (14 %) пацієнтів з 1-ї, 2-ї та 3-ї групи. Через 3 міс спостереження померло відповідно 3 (17 %), 2 (10 %) та 5 (23 %) пацієнтів. Частота небажаних побічних явищ була меншою, ніж очікували перед початком дослідження, тому автори зробили висновок про безпечність інтенсивного підходу до зниження АТ у хворих з ВЧК [192].

Результати дослідження стали підставою для проведення нового проекту – АТАСН-II. Його мета – визначити можливість запобігання смерті та обмеження дієздатності через 90 днів шляхом інтенсивної антигіпертензивної терапії нікардипіном у перші 24 год від розвитку захворювання. У дослідження залучають пацієнтів з ВЧК у межах 3 год від першої неврологічної симптоматики та рівнем САТ 180–240 мм рт. ст. Цільовий САТ у групі інтенсивної терапії становить  $\leq 140$  мм рт. ст., у групі контролю –  $\leq 180$  мм рт. ст. Набір пацієнтів розпочався в 2010 р., запланована кількість учасників – близько 1300 [193].

У дослідження INTERACT залучали пацієнтів зі спонтанною ВЧК протягом 6 год від виникнення симптоматики та підвищеним рівнем САТ (150–220 мм рт. ст.). У подальшому хворих розподіляли у групи стандартного (САТ  $\leq 180$  мм рт. ст.) та активного контролю АТ (зниження САТ  $\leq 140$  мм рт. ст. протягом 1 год від початку терапії та утримання такого рівня протягом тижня). Для зниження АТ використовували найбільш застосовувані у клініці препарати за стандартною схемою (урапідил та/або фуросемід понад 80 % хворих з групи інтенсивного лікування). У 2008 р. було опубліковано результати першої фази дослідження (203 пацієнти у групі інтенсивної та 201 пацієнт у групі стандартної терапії). Через 1 год після рандомізації середній САТ у групі стандартного контролю становив 167 мм рт. ст., у групі інтенсивного контролю – 153 мм рт. ст. ( $P < 0,0001$ ), середній рівень САТ від 1-ї до 24-ї години – відповідно 157 та 146 мм рт. ст. ( $P < 0,0001$ ). Через 24 год лікування в групі інтенсивного контролю АТ відзначено на 22,6 % менший приріст розміру ВЧГ ( $P = 0,06$ ), а також значно менший відсоток хворих із суттєвим ( $> 33$  % чи 12,5 мл) збільшенням розміру ВЧГ ( $P = 0,05$ ). Частота виникнення небажаних побічних явищ та смерті протягом 90 днів спостереження суттєво не відрізнялася. Отримані результати дозволили авторам зробити висновок, що ранне інтенсивне

зниження АТ у хворих з ВЧК є досяжним, добре переноситься та, ймовірно, призводить до зменшення приросту ВЧГ [76].

Таким чином, на сьогодні лишаються дійсними рекомендації щодо помірною зниження АТ у хворих зі спонтанною ВЧК з урахуванням рівня ВЧТ. Водночас, з огляду на дані попередніх досліджень, у пацієнтів з ВЧК і САТ 150–220 мм рт. ст. гостре зниження АТ до 140 мм рт. ст. може вважатися безпечним. Саме це положення знайшло відображення у нових рекомендаціях Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту 2010 р. [194].

### Субарахноїдальний крововилив

Субарахноїдальний крововилив (САК) нетравматичного генезу – це досить частий патологічний процес (до 5 % усіх інсультів), який полягає у проникненні крові в субарахноїдальний простір за рахунок розриву мішкоподібної аневризми або артеріовенозної мальформації. Основний метод лікування цього захворювання – хірургічний (або інвазивний). Завдання медикаментозної терапії полягає у запобіганні й лікуванні набряку мозку, повторного крововиливу та ангіоспазму. Тому контроль АТ є дуже важливою складовою медикаментозної терапії. Хоча на сьогодні немає однозначних даних, чи впливає адекватний контроль АТ на вірогідність повторного крововиливу, більшість досліджень підтверджують розвиток цього ускладнення у пацієнтів з підвищеним рівнем та значними коливаннями АТ [195, 196]. У цих дослідженнях розвиток повторної кровотечі асоціювався з рівнем САТ понад 150–160 мм рт. ст.

На сучасному етапі метою антигіпертензивної терапії у хворих із САК у передопераційний період є підтримання САТ нижче 140 мм рт. ст. та ДАТ нижче 90 мм рт. ст. [197, 198].

Для досягнення цільових рівнів АТ використовують тривалу внутрішньовенну інфузію нікардипіну, лабеталолу чи есмололу. Слід уникати використання нітропрусида натрію у зв'язку з можливістю підвищення ВЧТ і токсичністю у разі тривалого використання [199].

На противагу цьому – урапідил не впливає на рівень ВЧТ та дозволяє надійно і безпечно контролювати АТ у цих хворих [200].

Після САК у 30–70 % хворих реєструють спазм артерій основи головного мозку, який призводить до суттєвого погіршення дистального мозкового кровотоку. Як правило, ознаки

вазоспазму спостерігаються з 3–5-ї доби, сягають максимуму на 5–14-ту добу та минають наприкінці 2–4-го тижня [201, 202].

Приблизно у половини хворих погіршення внутрішньомозкової гемодинаміки внаслідок вазоспазму призводить до виникнення нового неврологічного дефіциту, який може минати чи призводити до розвитку інфаркту мозку [203, 204].

Для запобігання й лікування мозкового вазоспазму оперативні втручання з приводу САК слід проводити якнайшвидше. Вже з перших годин після розвитку САК усі хворі повинні приймати німодипін (60 мг 4 рази на добу). Даних щодо ефективності інших антагоністів кальцію на цей час немає [199, 205].

Лікування порушень мозкового кровообігу внаслідок мозкового вазоспазму полягає у збільшенні об'єму циркулюючої крові (*hypervolemia*), гемодилуції (*haemodilution*) та підвищенні рівня АТ (*hypertension*) – «правило 3h» [199].

У деяких хворих у цей період спостерігають спонтанне підвищення рівня АТ, яке у більшості випадків має компенсаторний характер і спрямоване на підтримання належного рівня мозкового кровообігу [206].

Тому у хворих із САК у післяопераційний період (ліквідована причина повторної кровотечі) антигіпертензивна терапія не проводиться, якщо рівень САТ становить до 200 мм рт. ст. [198].

### Еклампсія та прееклампсія

АГ ускладнює перебіг вагітності приблизно у 12 % жінок та є причиною материнської смертності у 18 % випадків [207].

Терапія прееклампсії/еклампсії є досить складною та полягає у контролі обміну рідини, профілактиці виникнення судом та нормалізації АТ [208–210].

Лікування АГ не є патогенетичним, але необхідне для матері та плода. Зниження АТ має на меті запобігання розвитку гіпертензивної енцефалопатії та мозкових крововиливів. Слід прагнути довести АТ до безпечного рівня (140/90–150/100 мм рт. ст., не нижче!), який забезпечує збереження адекватного мозкового та плацентарного кровотоку. Швидке й різке зменшення рівня АТ може викликати погіршення стану матері та плода.

Антигіпертензивну терапію проводять у разі підвищення САТ понад 160 мм рт. ст. та/або ДАТ

понад 105 мм рт. ст. [211, 212]. Вона має на меті зниження та підтримання АТ на оптимальному рівні, що дозволить, з одного боку, запобігти розвитку ВЧК, СН та інфаркту/відшарування плаценти, а з другого – не призведе до погіршення мозкового та/або плацентарного кровообігу [213].

Вважають, що «оптимальний» рівень САТ становить 140–160 мм рт. ст., ДАТ – 90–105 мм рт. ст. Досить вузький діапазон цільових рівнів АТ у поєднанні з нестабільністю його показників, що є характерною рисою для хворих з прееклампсією/еклампсією, зумовлює необхідність постійного моніторингу таких хворих у відділеннях інтенсивної терапії. Застосування великих доз магнію також потребує щогодинного контролю діурезу та рівня глибоких сухожильних рефлексів.

Ідеального препарату для контролю АТ у хворих з прееклампсією/еклампсією не існує. Традиційно з цією метою використовують гідралазин. Цей препарат незначною мірою проникає через плацентарний бар'єр та не призводить до погіршення плацентарного кровообігу. У більшості випадків він добре переноситься, але може призводити до розвитку побічних ефектів (головний біль, нудота, блювання, рефлекторна тахікардія), які важко відрізнити від загострення прееклампсії. Препарат також характеризується відстроченою, непередбачуваною та тривалою гіпотензивною дією, що значно обмежує його застосування [214].

*Гідралазин*: 20 мг (1 мл) препарату розчиняють у 20 мл 0,9 % розчину хлориду натрію, вводять повільно внутрішньовенно по 5 мл (5 мг гідралазину) кожні 10 хв, доки ДАТ не знизиться до безпечного рівня (90–100 мм рт. ст.). За необхідності повторюють внутрішньовенне введення гідралазину по 5–10 мг щогодини або 12,5 мг внутрішньом'язово кожні 2 год.

З метою зниження рівня АТ у вагітних може також використовуватися лабеталол [215–218]. Він є водорозчинним препаратом, тому майже не проникає через плацентарний бар'єр. Пряме порівняння застосування лабеталолу та гідралазину в рандомізованому клінічному дослідженні не виявило у матерів суттєвих розбіжностей за частотою виникнення гіпотензії, у той час як терапія гідралазином частіше супроводжувалася тахікардією. Новонароджені також не відрізнялися за основними показниками, окрім гіпотензії і брадикардії,

частота яких була значно вищою при застосуванні лабеталолу. За результатами цього дослідження обидва препарати було визнано прийнятними для лікування тяжкої АГ під час вагітності [230].

*Лабеталол* застосовують спочатку внутрішньовенно 10 мг, через 10 хв, за відсутності адекватної реакції (ДАТ вище 110 мм рт. ст.) – додатково ще 20 мг препарату. АТ контролюють кожні 10 хв, і якщо ДАТ зберігається вище 110 мм рт. ст., вводять 40 мг, а потім 80 мг лабеталолу (максимально до 300 мг).

За відсутності лабеталолу можливе застосування ніфедипіну 5–10 мг під язик. Якщо ефекту немає, то через 10 хв необхідно дати ще 5 мг препарату під язик. Слід пам'ятати, що на тлі введення сульфату магнію ніфедипін може призвести до швидкого розвитку гіпотензії.

*Урапідил*. Початкова доза урапідилу становить 6,5 мг, через 5 хв, якщо немає адекватної реакції, – додатково ще 2,5 мг препарату. АТ контролюють кожні 10 хв. У подальшому продовжують інфузію урапідилу зі швидкістю 2–4 мг/год до стабілізації АТ або до закінчення пологів.

Урапідил та дигідралазин однаково ефективно знижували рівень АТ у вагітних жінок з прееклампсією. Водночас гемодинамічні ефекти урапідилу були більш передбачувані, та цей препарат краще переносився [78, 79].

В іншому дослідженні використання урапідилу асоціювалося зі значно меншим впливом на гемодинамічні параметри новонароджених, ніж внутрішньовенне введення дигідралазину [80].

Урапідил рекомендовано для надання невідкладної допомоги хворим на АГ під час вагітності (Європейське товариство кардіологів, 2011).

Як антиконвульсант з одночасною антигіпертензивною дією використовують сульфат магнію, що є препаратом вибору для профілактики та лікування судом, які у госпіталізованих жінок виникають унаслідок недостатнього лікування тяжкої прееклампсії. Магnezіальну терапію починають з моменту госпіталізації, якщо ДАТ > 105 мм рт. ст. Стартову дозу – 4 г сухої речовини (16 мл 25 % розчину сульфату магнію) – вводять шприцом дуже повільно протягом 15 хв (у разі еклампсії – протягом 5 хв). Підтримувальну терапію стандартно починають з дози 1 г сухої речовини сульфату магнію на годину.

Застосування інгібіторів АПФ і нітропрусида натрію у вагітних протипоказане.

### Гіпертензивний криз унаслідок гіперсимпатикотонії

Найчастіше цей вид ГК спричинений вживанням засобів симпатоміметичної дії, таких як кокаїн чи амфетаміни, рідше спостерігається у хворих з феохромоцитомою, а також при одночасному прийомі інгібіторів моноаміноксидази та продуктів харчування, які містять тираміни (тверді сири, алкогольні напої, білкові суміші). Розвиток гіперсимпатикотонії можливий також у пацієнтів, які різко відмінили прийом клонідину або β-адреноблокаторів.

При лікуванні таких ГК не слід використовувати β-адреноблокатори, принаймні як препарати першого ряду. Блокада β-адренорецепторів може підвищити вміст катехоламінів у плазмі крові та посилити активацію α-адренорецепторів. Наслідком такої активації є спазм вільцевих артерій із розвитком гострої ішемії міокарда, прогресуюче підвищення АТ та збільшення летальності [92, 219, 220].

Навіть для лабеталолу, який протягом тривалого часу теоретично розглядали як ідеальний препарат для лікування цієї категорії хворих, немає підтвердження ефективності у клінічній практиці за рахунок переважної блокади β-адренорецепторів [221–225]. Препаратами вибору для лікування таких хворих є периферичні α-адреноблокатори (в Україні лише урапідил) або нітрогліцерин/нітропрусид у комбінації з діазепамом. Можливе використання верапамілу [226].

### Періопераційна гіпертензія

Періопераційну АГ спостерігають приблизно у 25 % пацієнтів із супутньою АГ. Враховуючи значну поширеність гіпертонічної хвороби (у 2009 р. в Україні зареєстровано близько 12 млн хворих), проблема передопераційної підготовки, інтра- та післяопераційного ведення цих хворих набуває значної актуальності у зв'язку з високим ризиком серцево-судинних ускладнень та смерті на тлі коливань АТ. Особливою проблемою є також зростання ризику геморагічних ускладнень.

Виникнення періопераційного підвищення АТ найчастіше спостерігають під час увідного наркозу; інтраопераційно – за рахунок стимуляції симпатичної нервової системи у відповідь на біль; у ранній післянаркозний період – через біль, гіпотермію, гіпоксію або перенавантаження рідиною під час хірургічного втручання;



через 24–48 год після операції – у відповідь на перерозподіл рідини з позасудинного простору до судин. Післяопераційне підвищення АТ може також зумовлюватися відміною антигіпертензивної терапії. Найчастіше АТ зростає при операціях на сонних артеріях, черевній аорті, периферичних артеріях, органах черевної або грудної порожнини. Підвищення ДАТ > 110 мм рт. ст. є передопераційним маркером розвитку серцево-судинних подій під час та одразу ж після операції. Таким чином, усі пацієнти, які приймають антигіпертензивну терапію, повинні продовжувати це робити безпосередньо до проведення операції, включаючи ранок перед втручанням.

### **Передопераційна гіпертензія**

У більшості випадків передопераційна АГ відповідає критеріям неускладненого ГК. Підвищення АТ не призводить до ураження органів-мішеней, а лише становить потенційну загрозу для хворого. Крім того, у більшості випадків перед оперативним втручанням є достатньо часу для адекватного зниження АТ. Утім сам факт передопераційної АГ (САТ > 180 мм рт. ст. або ДАТ > 110 мм рт. ст.) у чоловіків пов'язаний зі зростанням ризику смерті після несерцевого хірургічного втручання у більш ніж 3–4 рази. Тому планові операції слід відстрочити до адекватного контролю АТ.

Суттєве підвищення АТ у пацієнтів перед невідкладним хірургічним втручанням без безпосереднього ураження органів-мішеней теж розглядають як неускладнений ГК. У цьому випадку АТ необхідно знижувати безпосередньо перед операцією, бажано препаратами короткої дії, що дозволить запобігти виникненню кровотеч та ураженню життєво важливих органів під час та після операції.

Особливу увагу слід звертати на пацієнтів, які приймають клонідин для контролю АТ. Раптова відміна препарату може призвести до рикошетного синдрому з розвитком ГК, подібного до феохромоцитоми, особливо у хворих, які приймають β-адреноблокатори. Тому перед виконанням планового втручання необхідно поступово перевести хворого на прийом інших антигіпертензивних препаратів або застосувати клонідин перед невідкладною операцією. У разі розвитку рикошетного синдрому використовують внутрішньом'язове введення клофеліну.

При шунтуванні периферичних судин, аорто-коронарному шунтуванні, ендартеректомії сонної артерії, резекції внутрішньомозкової пухлини та операціях з видалення артеріальної аневризми контроль АТ під час втручання є особливо важливим для запобігання появі ускладнень, тому передопераційна підготовка цієї категорії хворих повинна проводитися дуже ретельно.

Як ускладнені розглядають передопераційні ГК у пацієнтів з гострою дисекцією аорти, АГ вагітних та з феохромоцитомою. Ці стани потребують активного зниження АТ перед втручанням та під час операції за принципами, рекомендованими для таких нозологій.

### **Інтра- та післяопераційна гіпертензія**

Гостре підвищення САТ або середнього АТ на 20 % і більше під час хірургічної операції розглядають як ускладнений ГК. Найчастіше ГК виникають під час операцій на серці, магістральних судинах (сонна артерія, аорта), нирках, голові та шиї, нейрохірургічних втручаннях та операціях з приводу травм (опіки, травми голови), проте можливі й при будь-якому оперативному втручанні під загальною чи місцевою анестезією.

Здебільшого препарати для наркозу спричиняють зниження АТ, проте деякі (наприклад, кетамін) здатні різко дестабілізувати гемодинаміку і спровокувати інтраопераційну АГ, особливо при застосуванні у вигляді монотерапії.

Нерідко причиною розвитку інтраопераційної АГ є неадекватна загальна анестезія. В таких випадках усунення АГ передбачає, насамперед, переоцінку глибини загальної анестезії, при потребі – поглиблення анестезії, а відтак – застосування антигіпертензивних засобів.

Частою причиною інтраопераційної АГ є використання вазоконстрикторів (адреналіну гідрохлориду) окремо (аплікація на слизові оболонки) або разом з місцевими анестетиками (інфільтраційна або провідникова анестезія). Ця ситуація є типовою для стоматологічних, отоларингологічних, офтальмологічних, ендоскопічних оперативних втручань. Причому подібні випадки інтраопераційної АГ реєструють тоді, коли використовують не готову форму місцевого анестетика, а готують суміш місцевого анестетика й адреналіну гідрохлориду *ex tempore*. При цьому, за умови ретельного моніторингу АТ, зростання САТ може сягати 45–70 %. У результаті у хворих

навіть після одного перенесеного інтраопераційного епізоду ГК може розвиватися гостра гіпертонічна енцефалопатія, клінічними ознаками якої є сповільнене пробудження, психомоторне збудження, судомна готовність, нудота та/або блювота, виражений головний біль, прояви атаксії. Інтраопераційні ГК, як правило, посилюють об'єм операційної крововтрати.

Післяопераційну АГ визначають як підвищення САТ  $\geq 190$  мм рт. ст. та/або ДАТ  $\geq 100$  мм рт. ст. за результатами двох послідовних вимірювань. Розвиток АГ, яка є досить частим явищем у ранній післяопераційний період, пов'язують зі збільшенням тонуусу симпатичної нервової системи та збільшенням судинного опору. Основними причинами дестабілізації АТ є післяопераційний біль, психоемоційні реакції, пропуск дози антигіпертензивного препарату або їх комбінації перед операцією тощо. Підвищення АТ, як правило, починається приблизно через 10–20 хв після втручання та триває до 4–6 год. Якщо адекватно і своєчасно не провести лікування, то різко зростає ризик розвитку кровотечі, цереброваскулярної події або ІМ. Поширеність післяопераційної АГ варіює від 4 до 35 % залежно від популяції хворих і виду оперативного втручання. Найбільший ризик відзначено у хворих з операціями на серці та магістральних судинах.

### Лікування періопераційної гіпертензії

Найкращий результат має профілактика періопераційної АГ. У більшості хворих підвищення АТ під час або після операції виникає у відповідь на порушення тривалого режиму антигіпертензивної терапії. Тому рекомендовано перед втручанням (хоча б за декілька діб) перевести хворого на прийом препаратів тривалої дії, останню дозу антигіпертензивного засобу прийняти зранку перед операцією, а після неї якнайшвидше відновити прийом звичної терапії.

Передопераційну АГ перед невідкладним оперативним втручанням лікують за принципом терапії неускладнених ГК. При цьому оптимально застосовувати антигіпертензивні засоби короткої дії і такі, що не мають негативної фармакологічної взаємодії з препаратами для наркозу.

Наявність підвищеного АТ у пацієнтів, яким планується проведення планової операції, потребує більш ретельного підбору терапії з

бажаним використанням препаратів тривалої дії. У пацієнтів з анамнезом гіпертонічної хвороби рівень ДАТ у межах 110 мм рт. ст. не є приводом для затримки хірургічного втручання.

Під час та одразу ж після оперативного втручання рівень АТ рекомендовано підтримувати у межах 20 % від передопераційного. При лікуванні інтра- та післяопераційної АГ загальноприйнятної думки щодо темпів зниження та цільових рівнів АТ (особливо у пацієнтів некардіологічного профілю) не існує. Рішення стосовно виду терапії часто приймається біля ліжка хворого анестезіологом і хірургом, з урахуванням вихідних рівнів АТ, супутньої патології та можливого ризику ускладнень. У більшості випадків метою терапії є зниження середнього АТ не більше ніж на 25 % за допомогою парентеральних антигіпертензивних засобів. У перші 30–60 хв терапії необхідно досягти зменшення ДАТ на 10–15 % чи приблизно до 110 мм рт. ст. На тлі зниження АТ рекомендовано проводити помірну інфузійну терапію сольовими розчинами задля поповнення об'єму циркулюючої крові, відновлення перфузії та запобігання стрімкому зниженню АТ та гіперперфузії життєво важливих органів (насамперед головного мозку та нирок). Повернутися до вихідних рівнів АТ рекомендовано через 24–48 год.

У пацієнтів кардіохірургічного профілю рекомендовано більш активний підхід. Антигіпертензивну терапію у цьому випадку слід починати при рівні АТ  $> 140/90$  мм рт. ст. або рівні середнього АТ 105 мм рт. ст. і більше.

Біль і тривога також сприяють підвищенню АТ, тому їх слід припинити ще до початку антигіпертензивної терапії. Усуненню підлягають також такі можливі причини для підвищення АТ у післяопераційний період, як гіпотермія з ознобом, гіпоксемія, гіперкапнія, переповнення сечового міхура.

Для стабілізації АТ у разі виникнення періопераційного ускладненого ГК доведеним є використання урапідилу, лабеталолу та есмололу. Переваги використання того чи іншого антигіпертензивного препарату в різних категорій хірургічних хворих тестувалися у багатьох клінічних дослідженнях. Проте слід зауважити, що на тлі дії пропофолу згадані засоби можуть надмірно знижувати АТ, тому їх застосування вимагає більш ретельного контролю АТ.

Одним із препаратів, який з успіхом зарекомендував себе в терапії періопераційної АГ, є

селективний  $\alpha$ -адреноблокатор урапідил. Окрім блокади периферичних  $\alpha$ -адренорецепторів, урапідил взаємодіє із серотоніновими 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторами судино-рухового центру довгастого мозку, завдяки чому корекція АТ на тлі його застосування не спричинює розвитку рефлекторної тахікардії. Вплив урапідилу на рівень АТ та інші гемодинамічні показники у кардіохірургічних хворих з періопераційною АГ вивчали у низці досліджень. Антигіпертензивна ефективність урапідилу була еквівалентною до такої нітропрусиду натрію і фентоламіну, та була кращою, ніж у нітрогліцерину. Урапідил також з успіхом використовували у низці досліджень для лікування періопераційної АГ у загальнохірургічній практиці.

## Підсумки

Наведений документ є міждисциплінарним консенсусом щодо діагностики та лікування артеріальних гіпертензивних кризів. Він має характер узгоджувального і відповідає сучасним уявленням фахівців різних спеціальностей щодо діагностики та лікування цих станів. Автори сподіваються, що він знайде відгук як у лікарів загальної практики, так і у відповідних спеціалістів. Першою ознакою прийняття і визнання практичної значущості цього документа слід вважати підтримку його Асоціацією кардіологів України – він був узгоджений та затверджений під час проведення Національного конгресу кардіологів України у вересні 2011 р. Подальше впровадження практичних аспектів розробленого документа буде залежати від зусиль фахівців суміжних з кардіологією спеціальностей та його прийняття лікарями загальної практики.

## Література

- Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 199–206.
- Shayne P.H., Pitts S.R. Severely increased blood pressure in the emergency department // *Ann. Emerg. Med.* – 2003. – Vol. 41 (4). – P. 513–529.
- Webster J., Petrie J.C., Jeffers T.A., Lovell H.G. Accelerated hypertension – patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients // *Q. J. Med.* – 1993. – Vol. 86. – P. 485–493.
- Rhoades R., Planzer R. *Human Physiology*. – 3rd ed. – Fort Worth: Saunders College Publishing, 1996.
- Aggarwal M., Khan I.A. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies // *Cardiology. Clin.* – 2006. – Vol. 24 (1). – P. 135–146.
- Zampaglione B., Pascale P., Marchisio M. et al. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 27. – P. 144–147.

- National Heart Lung Blood Institute. Hypertension Facts. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/>. Accessed January 6, 2010.
- Marik P.E., Varon J. Hypertensive crises: challenges and management // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – P. 1949–1962.
- Bennett N.M., Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases // *Amer. J. Public Health*. – 1988. – Vol. 78. – P. 636–640.
- Potter J.F. Malignant hypertension in the elderly // *Q. J. Med.* – 1995. – Vol. 88. – P. 641–647.
- Tumlin, J.A., Dunbar, L.M., Oparil S. et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial: fenoldopam Study Group // *Acad. Emerg. Med.* – 2000. – Vol. 7. – P. 653–662.
- Okonofua E.C., Simpson K.N., Jesri A. et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 345–351.
- Tisdale J.E., Huang M.B., Borzak S. et al. Risk factors for hypertensive crisis: importance of out-patient blood pressure control // *Fam. Pract.* – 2004. – Vol. 21. – P. 420–424.
- Ault M.J., Ellrodt A.G. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension // *Amer. J. Emerg. Med.* – 1985. – Vol. 3. – P. 10–15.
- Wallach R., Karp R.B., Reves J.G. et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors // *Amer. J. Cardiology*. – 1980. – Vol. 46. – P. 559–565.
- Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions // *Amer. J. Hypertension*. – 2001. – Vol. 14. – P. 1154–1167.
- Ketch T., Biaggioni I., Robertson R.M. et al. Four faces of baroreflex failure. Hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia and malignant vagotonia // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2518–2523.
- McGregor E., Isles C.G., Jay J.L. et al. Retinal changes in malignant hypertension // *Brit. Med. J.* – 1986. – Vol. 1. – P. 233–234.
- Fitzgerald P. Endocrine disorders // *Current medical diagnosis and treatment* / Eds. S. McPhee, M. Papadakis. – N.Y.: McGraw Hill Lange, 2010. – P. 1058–1061.
- Madani R., Al-Hashmi M., Bliss R., Lennard T.W.J. Ectopic pheochromocytoma: does the rule of tens apply? // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31. – P. 849–854. Available at: <http://www.springerlink.com/content/f401572886u41812>. Accessed January 6, 2010.
- Kitiyakara C., Guzman N.J. Malignant hypertension and hypertensive emergencies // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 133–142.
- Heilpern K. Pathophysiology of hypertension // *Ann. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 51 (Suppl. 3). – P. 5–6.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Носенко Н.С. Гипертензивные кризисы: классификация и современное лечение // *Кардиология*. – 2002. – № 2. – С. 88–94.
- Graves J.W. Prevalence of blood pressure cuff sizes in a referral practice of 430 consecutive adult hypertensives // *Blood Press. Monit.* – 2001. – Vol. 6. – P. 17–20.
- Linfors E.W., Feussner J.R., Blessing C.L. et al. Spurious hypertension in the obese patient: effect of sphygmomanometer cuff size on prevalence of hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 1984. – Vol. 144. – P. 1482–1485.
- Keith N.M., Wagener H.P., Barker N.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis // *Amer. J. Med. Sci.* – 1939. – Vol. 197. – P. 332–343.
- Characteristics and management of patients presenting to the emergency department with hypertensive urgency // *J. Clin. Hypertension*. – 2006. – Vol. 8. – P. 12–18.
- Evaluation and treatment of patients with severely elevated BP in academic emergency departments: A multicenter study // *Ann. Emerg. Med.* – 2006. – Vol. 47. – P. 230–236.
- Strandgaard S., Olesen J., Skinho J.E. et al. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension // *Brit. Med. J.* – 1973. – Vol. 1. – P. 507–510.

30. Vaidya C.K., Ouellette J.R. Hypertensive urgency and emergency // *Hospital Physician*. – 2007. – P. 43–50.
31. Rehman F., Mansoor G.A., White W.B. «Inappropriate» physician habits in prescribing oral nifedipine capsules in hospitalized patients // *Amer. J. Hypertension*. – 1996. – Vol. 9 (10, Pt 1). – P. 1035–1039.
32. National Heart, Lung, and Blood Institute. New analyses regarding the safety of calcium-channel blockers: a statement for health professional from the National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda (MD): U.S. Dept. of Health and Human Services; 1995.
33. Rosei E.A., Salvetti M., Farsang C. Treatment of hypertensive urgencies and emergencies // *European Society of Hypertension scientific newsletter: update on hypertension management*. – 2006. – Vol. 7. – P. 28.
34. Vidt D.G. Hypertensive crises. Cleveland clinic. Center for Continuing Education // [www.clevelandclinicmeded.com](http://www.clevelandclinicmeded.com).
35. Millin M.G., Gullett T., Daya M.R. EMS management of acute stroke-out-of-hospital treatment and stroke system development (resource document to NAEMSP position statement) // *Prehospital Emerg. Care*. – 2007. – Vol. 11. – P. 318–325.
36. Grossman E., Messerli F.H., Grodzicki T., Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? // *JAMA*. – 1996. – Vol. 276. – P. 1328–1331.
37. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
38. Flanigan J.S., Vitberg D. Hypertensive emergency and severe hypertension: what to treat, who to treat, and how to treat // *Med. Clin. North Amer.* – 2006. – Vol. 90. – P. 439–451.
39. National Heart Lung and Blood Institute. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. [www.nhlb.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf](http://www.nhlb.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf) (accessed 2009 Jun 22).
40. Friederich J.A., Butterworth J.F. Sodium nitroprusside: twenty years and counting // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol. 81. – P. 152–162.
41. Robin E.D., McCauley R. Nitroprusside-related cyanide poisoning: time (long past due for urgent, effective interventions) // *Chest*. – 1992. – Vol. 102. – P. 1842–1845.
42. Nakamura Y., Yasuda M., Fujimori H. et al. Cytotoxic effect of sodium nitroprusside on PC12 cells // *Chemosphere*. – 1997. – Vol. 34. – P. 317–324.
43. Gobbel G.T., Chan T.Y., Chan P.H. Nitric oxide- and superoxide-mediated toxicity in cerebral endothelial cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – Vol. 282. – P. 1600–1607.
44. Pasch T., Schulz V., Hoppenshauser G. Nitroprusside-induced formation of cyanide and its detoxication with thiosulphate during deliberate hypotension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 5. – P. 77–85.
45. Niknahad H., O'Brien P.J. Involvement of nitric oxide in nitroprusside-induced hepatocyte cytotoxicity // *Biochem. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 51. – P. 1031–1039.
46. Izumi Y., Benz A.M., Clifford D.B. et al. Neurotoxic effects of sodium nitroprusside in rat hippocampal slices // *Exp. Neurol.* – 1993. – Vol. 121. – P. 14–23.
47. Vesey C.J., Cole P.V., Simpson P.J. Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man // *Brit. J. Anaesth.* – 1976. – Vol. 48. – P. 651–659.
48. Hall V.A., Guest J.M. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulphate prophylaxis // *Amer. J. Crit. Care*. – 1992. – Vol. 2. – P. 19–27.
49. Hartmann A., Buttinger C., Rommel T. et al. Alteration of intracranial pressure, cerebral blood flow, autoregulation and carbon dioxide-reactivity by hypotensive agents in baboons with intracranial hypertension // *Neurochirurgia*. – 1989. – Vol. 32. – P. 37–43.
50. Kondo T., Brock M., Bach H. Effect of intra-arterial sodium nitroprusside on intracranial pressure and cerebral autoregulation // *Jpn. Heart J.* – 1984. – Vol. 25. – P. 231–237.
51. Griswold W.R., Reznik V., Mendoza S.A. Nitroprusside-induced intracranial hypertension [letter] // *JAMA*. – 1981. – Vol. 246. – P. 2679–2680.
52. Anile C., Zanghi F., Bracali A. et al. Sodium nitroprusside and intracranial pressure // *Acta Neurochir.* – 1981. – Vol. 58. – P. 203–211.
53. Mann T., Cohn P.F., Holman L.B. et al. Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease: results in 25 patients and comparison with nitroglycerin // *Circulation*. – 1978. – Vol. 57. – P. 732–738.
54. Cohn J.N., Franciosa J.A., Francis G.S. et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study // *New Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 306. – P. 1129–1135.
55. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68. – P. 283–297.
56. Elkayam U., Kulick D., McIntosh N. et al. Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure // *Circulation*. – 1987. – Vol. 76. – P. 577–584.
57. Rhoney D., Peacock W.F. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1 // *Amer. J. Health Syst. Pharm.* – 2009. – Vol. 66. – P. 1343–1352.
58. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (23). – P. 2909–2945.
59. Hirai N., Kawano H., Yasue H. et al. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1446–1450.
60. van Zwieten P.A., Blauw G.J., van Brummelen P. Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and alpha-adrenoceptor activity // *Drugs*. – 1990. – Vol. 40 (Suppl. 4). – P. 1–8.
61. Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: current usage considerations // *Adv. Ther.* – 2010. – Vol. 27 (7). – P. 1–18.
62. van der Stroom J., van Wezel I., Vergoesen J. et al. Comparison of the effects of urapidil and sodium nitroprusside on haemodynamic state, myocardial metabolism and function in patients during coronary artery surgery // *Brit. J. Anaesth.* – 1996. – Vol. 76. – P. 645–651.
63. Fozard J., Mir A. Are 5-HT receptors involved in the antihypertensive effect of urapidil? // *Brit. J. Pharm.* – 1987. – Vol. 90. – P. 24.
64. Wusten R., Hemelrijck J., Mattheussen M. et al. Der einfluss von nifedipin und urapidil auf die autoregulation der zerebralen durchblutung in gegenwart einer intrakraniellen raumforderung [in German] // *Anasth. Intensivther. Notfallmed.* – 1990. – Vol. 25. – P. 140–145.
65. de Leeuw P.W., van Es P.N., de Bruyn H.A., Birkenhager W.H. Renal haemodynamic and neurohumoral responses to urapidil in hypertensive man // *Drugs*. – 1988. – Vol. 35 (Suppl. 6). – P. 74–77.
66. Lavrijssen A.T., Kroon A.A., Fuss-Lejeune M. et al. Renal haemodynamics and sodium excretory capacity during urapidil treatment in patients with essential hypertension // *J. Hypertension*. – 2000. – Vol. 18. – P. 963–969.
67. Gregorini L., Marco J., Kozakova M. et al.  $\alpha$ -Adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 482–490.
68. Prehn J.H., Backhauss C., Karkoutly C. et al. Neuroprotective properties of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists in rodent models of focal and global cerebral ischemia // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 203. – P. 213–222.
69. Gregorini L., Marco J., Palombo C. et al. Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic block-

- ing agents // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1998. – Vol. 31. – P. 992–1001.
70. Kozakova M., Marco J., Heusch G. et al. The  $\alpha_1$ -adrenergic blocker urapidil improves contractile function in patients 3 months after coronary stenting: A randomized, double-blinded-study // *Amer. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – № 2. – P. 2–7.
71. Olmos M., Vidarte M.A., Ballester J.A. et al. Efficacy of a single dose of urapidil for preventing arterial hypertension during the prebypass period in coronary surgery // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2000. – Vol. 47. – P. 337–342.
72. Gob E., Barankay A., Richter J.A. Control of hypertension during cardiopulmonary bypass with urapidil and phentolamine // *Arzneimittelforschung.* – 1981. – Vol. 31. – P. 1479–1481.
73. Hess W. Urapidil versus clonidine. Acute haemodynamic effects during control of intraoperative hypertensive episodes // *Drugs.* – 1990. – Vol. 40 (Suppl. 4). – P. 77–79.
74. Puchstein C., van Aken H., Zander J., Lawin P. The use of urapidil in the postoperative period // *Anaesthesist.* – 1984. – Vol. 33. – P. 22–227.
75. Gosse P., Tauzin-Fin P., Sesay M.B. et al. Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of alphaadrenergic receptors with urapidil: what dose? // *J. Hum. Hypertension.* – 2009. – Vol. 23. – P. 605–609.
76. Anderson C.S., Huang Y., Wang J.G. et al. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT): a randomised pilot trial // *Lancet. Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 391–399.
77. Binder M. et al. The nitura study – effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema // *Intensive Care Medicine.* – 1998. – Vol. 24 (6). – P. 557–563.
78. Wacker J., Werner P., Walter-Sack I., Bastert G. Treatment of hypertension in patients with preeclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 318–325.
79. Wacker J.R., Wagner B.K., Briese V. et al. Antihypertensive therapy in patients with preeclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2006. – Vol. 127. – P. 160–165.
80. Schulz M., Wacker J., Bastert G. Effect of Urapidil in antihypertensive therapy of preeclampsia on newborns [in German] // *Zentralbl. Gynakol.* – 2001. – Vol. 123. – P. 529–533.
81. Lanchetti A. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects. Italian Urapidil Study Group // *Blood Press. Suppl.* – 1995. – Vol. 3. – P. 38–46.
82. Gray R.J. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short-acting beta-adrenergic blocker // *Chest.* – 1988. – Vol. 93. – P. 398–403.
83. Varon J., Marik P.E. Clinical review: the management of hypertensive crises // *Crit. Care.* – 2003. – Vol. 7. – P. 374–384.
84. Singh P.P., Dimich I., Sampson I. et al. A comparison of esmolol and labetalol for the treatment of perioperative hypertension in geriatric ambulatory surgical patients // *Can. J. Anaesth.* – 1992. – Vol. 39. – P. 559–562.
85. Mooss A.N., Hilleman D.E., Mohiuddin S.M. et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy // *Ann. Pharmacother.* – 1994. – Vol. 28. – P. 701–703.
86. Balsler J.R., Martinez E.A., Winters B.D. et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias – *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 89. – P. 1052–1059.
87. Gray R.J., Bateman T.M., Czer L.S. et al. Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery // *Amer. J. Cardiology.* – 1985. – Vol. 56. – P. 49–56.
88. Muzzi D.A., Black S., Losasso T.J. et al. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery // *Anesth. Analg.* – 1990. – Vol. 70. – P. 68–71.
89. Gray R.J., Bateman T.M., Czer L.S. et al. Comparison of esmolol and nitroprusside for acute post-cardiac surgical hypertension // *Amer. J. Cardiology.* – 1987. – Vol. 59. – P. 887–891.
90. Sheppard D., DiStefano S., Byrd R.C. et al. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma // *J. Clin. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 26. – P. 169–174.
91. Martin J.F., Higashiyama E., Garcia E. et al. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2004. – Vol. 83. – P. 125–136.
92. Lange R.A., Cigarroa R.G., Flores E.D. et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade // *Ann. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 112. – P. 897–903.
93. Olsen K.S., Svendsen L.B., Larsen F.S. et al. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and auto-regulation in healthy humans // *Brit. J. Anaesth.* – 1995. – Vol. 75. – P. 51–54.
94. Pearce C.J., Wallin J.D. Labetalol and other agents that block both  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptors // *Cleve Clin. J. Med.* – 1994. – Vol. 61. – P. 59–69.
95. Wallin J.D. Adrenoreceptors and renal function // *J. Clin. Hypertension.* – 1985. – Vol. 1. – P. 171–178.
96. Marx P.G., Reid D.S. Labetalol infusion in acute myocardial infarction with systemic hypertension // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 8. – P. 233–238.
97. Vigil-De Gracia P., Lasso M., Ruiz E. et al. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2006. – P. 157–162.
98. Grossman E., Ironi A.N., Messerli F.H. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments // *Drug Saf.* – 1998. – Vol. 19. – P. 99–122.
99. Rosei E.A., Trust P.M., Brown J.J. et al. Intravenous labetalol in severe hypertension // *Lancet.* – 1975. – Vol. 2. – P. 1093–1094.
100. Kanot J., Allonen H., Kleimola T. et al. Pharmacokinetics of labetalol in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1981. – Vol. 19. – P. 41–44.
101. Barbe F., Su J.B., Guyene T.T. et al. Bradykinin pathway is involved in acute hemodynamic effects of enalaprilat in dogs with heart failure // *Amer. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270. – P. 1985–1992.
102. McAreavey D., Robertson J.I. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and moderate hypertension // *Drugs.* – 1990. – Vol. 40. – P. 326–345.
103. Hirschl M.M., Binder M., Bur A. et al. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on blood pressure response to intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crises // *J. Hum. Hypertension.* – 1997. – Vol. 11. – P. 177–183.
104. Gomez Angelats E., Bragulat Baur E. Hypertension, hypertensive crisis, and hypertensive emergency: approaches to emergency department care // *Emergencias.* – 2010. – Vol. 22. – P. 209–219.
105. Diercks D.B., Ohman E.M. Hypertension with acute coronary syndrome and heart failure // *Ann. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 51 (Suppl. 3). – P. 34–36.
106. Kloner R.A., Hutter A.M., Emmick J.T. et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1855–1860.
107. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group // *Lancet.* – 1986. – Vol. 2. – P. 57–66.
108. Hjalmarson A., Herlitz J., Holmberg S. et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67 (6 Pt 2). – P. 26–32.
109. Reduction of infarct size by the early use of intravenous timolol in acute myocardial infarction. International Collaborative Study Group // *Amer. J. Cardiology.* – 1984. – Vol. 54. – P. 14–15.
110. Jurgensen H.J., Andersen M.P., Bechsgaard P. et al. Effect of acute and long-term beta-adrenergic blockade with alprenolol in definite or suspected myocardial infarction. Study design, patient characteristics and conduct of the study // *Acta medica Scandinavica.* – 1984. – Vol. 680. – P. 8–17.

111. Galcera-Tomas J., Castillo-Soria F.J., Villegas-Garcia M.M. et al. Effects of early use of atenolol or captopril on infarct size and ventricular volume: A double-blind comparison in patients with anterior acute myocardial infarction // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 813–819.
112. Herlitz J., Edvardsson N., Holmberg S. et al. Goteborg Metoprolol Trial: effects on arrhythmias // *Amer. J. Cardiology*. – 1984. – Vol. 53. – P. 27–31.
113. Herlitz J., Hjalmarson A., Swedberg K. et al. Effects on mortality during five years after early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction // *Acta Med. Scand.* – 1988. – Vol. 223. – P. 1622–231.
114. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366 (9497). – P. 1622–1632.
115. O'Connor R.E., Brady W., Brooks S.C. et al. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. Part 10: Acute Coronary Syndromes // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 787–817.
116. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343 (8906). – P. 1115–1122.
117. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1) // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345 (8951). – P. 686–687.
118. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 2202–2212.
119. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 678–684.
120. Yao D.K., Jia S.Q., Wang L., Li H.W., Zhang Y.C., Wang Y.L., Wang L.X. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome // *Eur. J. Inter. Med.* – 2009. – Vol. 20 (2). – P. 152–157.
121. Elliott W.J. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 316–325.
122. Levy P., Compton S., Welch R. et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis // *Ann. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 50. – P. 144–152.
123. Schreiber W., Woisetschlager C., Binder M. et al. The nitura study – effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema // *Intensive Care Medicine*. – 1998. – Vol. 24 (6). – P. 557–563.
124. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 266–369.
125. O'Gara P.T., DeSanctis R.W. Acute aortic dissection and its variants. Toward a common diagnostic and therapeutic approach // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1376–1378.
126. Nienaber C.A., Sievers H.H. Intramural hematoma in acute aortic syndrome: more than one variant of dissection? // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 284–285.
127. Anagnostopoulos C.E., Prabhakar M.J., Kittle C.F. Aortic dissections and dissecting aneurysms // *Amer. J. Cardiology*. – 1972. – Vol. 30. – P. 263–273.
128. Hirst A.E. Jr., Johns V.J. Jr., Kime S.W. Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases // *Medicine (Baltimore)*. – 1958. – Vol. 37. – P. 217–279.
129. Masuda Y., Yamada Z., Morooka N. et al. Prognosis of patients with medically treated aortic dissections // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 7–13.
130. Suzuki T., Mehta R.H., Ince H. et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108 (Suppl. 1). – P. 312–317.
131. Trimarchi S., Nienaber C.A., Rampoldi V. et al. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 357–364.
132. Tsai T.T., Bossone E., Issebacher E.M. et al. Clinical characteristics of hypotension in patients with acute aortic dissection // *Amer. J. Cardiology*. – 2005. – Vol. 95. – P. 48–52.
133. Tsai T.T., Nienaber C.A., Eagle K.A. Acute aortic syndromes // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3802–3813.
134. Tsai T.T., Fattori R., Trimarchi S. et al. Long-term survival in patients presenting with type B acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 2226–2231.
135. Khoynzhad A., Plestis K.A. Managing emergency hypertension in aortic dissection and aortic aneurysm surgery // *J. Card. Surg.* – 2006. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 3–7.
136. Eggebrecht H., Schmermund A., von Birgelen C. et al. Resistant hypertension in patients with chronic aortic dissection // *J. Hum. Hypertension*. – 2005. – Vol. 19. – P. 227–231.
137. Hagan P.G., Nienaber C.A., Issebacher E.M. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 897–903.
138. Mehta R.H., O'Gara P.T., Bossone E. et al. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 40. – P. 685–692.
139. Estrera A.L., Miller C.C. III, Safi H.J. et al. Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 384–389.
140. Umana J.P., Lai D.T., Mitchell R.S. et al. Is medical therapy still the optimal treatment strategy for patients with acute type B aortic dissections? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 124. – P. 896–910.
141. Mehta R.H., Suzuki T., Hagan P.G. et al. Predicting death in patients with acute type A aortic dissection // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 200–206.
142. Immink R.V., van den Born B.J., van Montfrans G.A. et al. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 (15). – P. 2241–2245.
143. Heaton E.B., Brust J.C., Feinfeld D.A., Thomson G.E. Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension // *Neurology*. – 1982. – Vol. 32 (2). – P. 127–132.
144. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему // *Кардиология*. – М.: Медиа-Сфера, 2004. – Т. 44. – № 3. – С. 4–8.
145. Tsou T.P., Yen Z.S., Fang C.S. et al. Hypertensive encephalopathy // *J. Emerg. Med.* – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 85–86.
146. Amraoui F., van Montfrans G.A., van den Born B.J. Value of retinal examination in hypertensive encephalopathy // *J. Hum. Hypertension*. – 2009.
147. Schilling S., Hartel C., Gehl H.B., Sperner J. MRI findings in acute hypertensive encephalopathy // *Eur. J. Neurol.* – 2003. – Vol. 10 (3). – P. 329–330.
148. Pancioli A.M. Hypertension management in neurologic emergencies // *Ann. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 51 (Suppl. 3). – P. 24–27.
149. 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.
150. Jorgensen H.S., Nakayama H., Christensen H.R. et al. Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study

- // *Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 13. – P. 204–209.
151. Phillips S.J. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 131–136.
152. Johnston K.C., Mayer S.A. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61. – P. 1030–1031.
153. Sykora M., Diedler J., Polia S. et al. Blood Pressure Course in Acute Stroke Relates to Baroreflex Dysfunction // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 30. – P. 172–179.
154. Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath P.M. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 18–24.
155. Carlberg B., Asplund K., Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 1372–1375.
156. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O. et al. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 156–159.
157. Aslanyan S., Fazekas F., Weir C.J. et al. GAIN International Steering Committee and Investigators. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 2420–2425.
158. Semplicini A., Maresca A., Boscolo G. et al. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 211–218.
159. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Phillips S.J. et al. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial // *Stroke.* – 2002. – 33. – P. 1315–1320.
160. Vemmos K.N., Tsvigoulis G., Spengos K. et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 255. – P. 257–265.
161. 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. 520–526.
162. Stead L.G., Gilmore R.M., Decker W.W. et al. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65. – P. 1179–1183.
163. Aslanyan S., Weir C.J., Lees K.R. GAIN International Steering Committee and Investigators. Elevated pulse pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with poor stroke outcome // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 153–155.
164. Kaplan N.M. Management of hypertensive emergencies // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1335–1338.
165. Goldstein L.B. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 137–141.
166. Powers W.J. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43 (Pt. 1). – P. 461–467.
167. Oliveira-Filho J., Silva S.C., Trabuco C.C. et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61. – P. 1047–1051.
168. Ahmed N., Wahlgren N.G. Effects of blood pressure lowering in the acute phase of total anterior circulation infarcts and other stroke subtypes // *Cerebrovasc. Dis.* – 2003. – Vol. 15. – P. 235–243.
169. Wahlgren N.G., MacMahon D.G., DeKeyser J. et al. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 1994. – Vol. 4. – P. 204–221.
170. Potter J., Mistri A., Brodie F. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post stroke (CHHIPS) – a randomised controlled trial // *Health Technol. Assess.* – 2009. – Vol. 13 (9). – P. 1–73.
171. Robinson T.G., Potter J.F., Ford G.A. et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial // *Lancet. Neurology.* – 2010. – Vol. 9. – P. 767–775.
172. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Acute Candesartan Cilixelil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilixelil Therapy in Stroke Survivors // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 1699–1703.
173. Sandset E.C. et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 741–750.
174. Geeganage C.M., Bath P.M.W. Relationship between Therapeutic Changes in Blood Pressure and Outcomes in Acute Stroke: A Metaregression // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 775–781.
175. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 1655–1711.
176. Bugnicourt J.M., Duru C., Picard C., Godefroy O. Decrease in blood pressure after intravenous administration of urapidil during recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30 (9). – P. 1675–1680.
177. Davis S.M., Broderick J., Hennerici M. et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66. – P. 1175–1181.
178. Kazui S., Naritomi H., Yamamoto H. et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1783–1787.
179. Ohwaki K., Yano E., Nagashima H. et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 1364–1367.
180. Qureshi A.I. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 176–187.
181. Wallace J.D., Levy L.L. Blood pressure after stroke // *JAMA.* – 1981. – Vol. 246. – P. 2177–2180.
182. Qureshi A.I., Ezzeddine M.A., Nasar A. et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States // *Amer. J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 25. – P. 32–38.
183. Zhang Y., Reilly K.H., Tong W. et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China // *J. Hypertension.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1446–1452.
184. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 2001–2023.
185. Qureshi A.I., Wilson D.A., Hanley D.F. et al. No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage // *Neurology.* – 1999. – Vol. 52. – P. 266–272.
186. Carhuapoma J.R., Wang P.Y., Beauchamp N.J. et al. Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 726–732.
187. Zazulia A.R., Dinger M.N., Videen T.O. et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2001. – Vol. 21. – P. 804–810.
188. Kidwell C.S., Saver J.L., Mattiello J. et al. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage // *Neurology.* – 2001. – Vol. 57. – P. 1611–1617.
189. Powers W.J., Zazulia A.R., Videen T.O. et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intrac-

- erebral hemorrhage // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 18–24.
190. Koch S., Romano J.G., Forteza A.M. et al. Rapid blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: feasibility and safety // *Neurocrit. Care*. – 2008. – Vol. 8. – P. 316–321.
191. Qureshi A.I., Mohammad Y.M., Yahia A.M. et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage // *J. Intensive Care Med*. – 2005. – Vol. 20. – P. 34–42.
192. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage // *Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 637–648.
193. Clinical Trials.gov. Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage-II <http://clinicaltrials.gov/>.
194. Morgenstern L.B. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2010. – 41. – P. 2108.
195. Ohkuma H., Tsurutani H., Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1176–1180.
196. Fujii Y., Takeuchi S., Sasaki O. et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg*. – 1996. – Vol. 84. – P. 35–42.
197. Bambakidis N.C., Selman W.R. Subarachnoid hemorrhage // *Critical care neurology and neurosurgery* / Ed. J.I. Suarez. – Totowa, N.J.: Humana Press, 2004. – P. 365–377.
198. Suarez J.I., Tarr R.W., Selman W.R. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *New Engl. J. Med*. – 2006. – Vol. 354 (4). – P. 387–396.
199. Bederson J.B., Connolly E.S., Batjer H.H. et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 994.
200. Hussein S., Seifert V. The postoperative treatment of hypertension with urapidil in patients with cerebrovascular aneurysms // *Anasth. Intensivther. Notfallmed*. – 1989. – Vol. 24 (6). – P. 373–376.
201. Heros R.C., Zervas N.T., Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update // *Ann. Neurol*. – 1983. – Vol. 14. – P. 599–608.
202. Fisher C.M., Roberson G.H., Ojemann R.G. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm: the clinical manifestations // *Neurosurgery*. – 1977. – Vol. 1. – P. 245–248.
203. Sundt T.M. Jr., Kobayashi S., Fode N.C., Whisnant J.P. Results and complications of surgical management of 809 intracranial aneurysms in 722 cases: related and unrelated to grade of patient, type of aneurysm, and timing of surgery // *J. Neurosurg*. – 1982. – Vol. 56. – P. 753–765.
204. Kassell N.F., Kongable G.L., Torner J.C. et al. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention // *Stroke*. – 1985. – Vol. 16. – P. 587–590.
205. Rinkel G.J., Feigin V.L., Algra A. et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2005. – Vol. 1. – CD000277–CD000277.
206. Claassen J., Hirsch L.J., Kreiter K.T. et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage // *Clin. Neurophysiol*. – 2004. – Vol. 115. – P. 2699–2710.
207. Koonin L.M., MacKay A.P., Berg C.J. et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1987–1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; CDC Surveillance Summaries 46. – P. 17–36.
208. Belfort M.A., Anthony J., Saade G.R. et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia // *New Engl. J. Med*. – 2003. – Vol. 348. – P. 304–311.
209. Coetzee E.J., Dommissie J., Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe preeclampsia // *Brit. J. Obstet. Gynaecol*. – 1998. – Vol. 105. – P. 300–303.
210. Lucas M.J., Leveno K.J., Cunningham F.G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia // *New Engl. J. Med*. – 1995. – Vol. 333. – P. 201–205.
211. Martin J.N. Jr., Thigpen B.D., Moore R.C. et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure // *Obstet. Gynecol*. – 2005. – Vol. 105. – P. 246–254.
212. Cunningham F.G. Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important // *Obstet. Gynecol*. – 2005. – Vol. 105. – P. 237–238.
213. Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia // *Obstet. Gynecol*. – 2005. – Vol. 105. – P. 402–410.
214. O'Malley K., Segal J.L., Israili Z.H. et al. Duration of hydralazine action in hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 1975. – Vol. 18. – P. 581–586.
215. Cressman M.D., Vidt D.G., Gifford R.W. Jr. et al. Intravenous labetalol in the management of severe hypertension and hypertensive emergencies // *Amer. Heart J*. – 1984. – Vol. 107. – P. 980–985.
216. Elatrous S., Nouira S., Ouanes Besbes L. et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nifedipine and labetalol // *Intens. Care Med*. – 2002. – Vol. 28. – P. 1281–1286.
217. Huey J., Thomas J.P., Hendricks D.R. et al. Clinical evaluation of intravenous labetalol for the treatment of hypertensive urgency // *Amer. J. Hypertension*. – 1988. – Vol. 1. – P. 284–289.
218. Mabie W.C., Gonzalez A.R., Sibai B.M. et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol*. – 1987. – Vol. 70. – P. 328–333.
219. Pitts W.R., Lange R.A., Cigarroa J.E. et al. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management // *Prog. Cardiovasc. Dis*. – 1997. – Vol. 40. – P. 65–76.
220. Hollander J.E. The management of cocaine-associated myocardial ischemia // *New Engl. J. Med*. – 1995. – Vol. 333. – P. 1267–1272.
221. Gay G.R., Loper K.A. The use of labetalol in the management of cocaine crisis // *Ann. Emerg. Med*. – 1988. – Vol. 17. – P. 282–283.
222. Dusenberry S.J., Hicks M.J., Mariani P.J. Labetalol treatment of cocaine toxicity [letter] // *Ann. Emerg. Med*. – 1987. – Vol. 16. – P. 235.
223. Spivey W.H., Schoffstall J.M., Kirkpatrick R. et al. Comparison of labetalol, diazepam, and haloperidol for the treatment of cocaine toxicity in a swine model [abstract] // *Ann. Emerg. Med*. – 1990. – Vol. 19. – P. 467–468.
224. Catravas J.D., Waters I.W. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 1981. – Vol. 217. – P. 350–356.
225. Boehrer J.D., Moliterno D.J., Willard J.E. et al. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans // *Amer. J. Med*. – 1993. – Vol. 94. – P. 608–610.
226. Hollander J.E. Cocaine intoxication and hypertension // *Ann. Emerg. Med*. – 2008. – Vol. 51 (Suppl. 3). – P. 18–20.
227. Сіренко Ю.М. Діагностичні та лікувальні заходи при гіпертензивних кризах // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 3. – С. 64–70.
228. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 2262–2267.
229. Erbel R., Engberding R., Daniel W. et al. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection // *Lancet*. – 1989. – Vol. 1. – P. 457–461.
230. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011.