

**Опубликовано в:** **Материалы научно-практической конференции службы скорой помощи на Кавказе, Кисловодск, 2013, с. 29-35.**

**Автор(ы):** **Тараканов А.В., Лось Е.Г., Кудинова Т.Ю., Ханаков О.А.**  
РостГМУ, ГБСМП, г. Ростов-на-Дону

**Название статьи:** **Гипертензивные кризы на скорой помощи. Почему так много препаратов?**

**Ключевые слова:** **Гипертензивный криз, артериальная гипертензия, СКЭНАР**

**Аннотация:** В данной статье дается классификация гипертензивных кризов, а также рассматривается функциональная система регуляции артериального давления (АД), объясняющая наличие большого разнообразия лекарственных гипотензивных препаратов. Доказывается, что идеального препарата, снижающего АД, не существует и врачам приходится выбирать наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства в каждом конкретном случае. Далее рассматриваются некоторые современные лекарственные препараты для купирования неосложненных гипертензивных кризов (ГК), имеющиеся на вооружении скорой медицинской помощи. Для купирования ГК предлагается применение не только медикаментозных, но и немедикаментозных методов воздействия, например с помощью чрезкожной нейроадаптивной стимуляции (СКЭНАР).

## **ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ КРИЗЫ НА СКОРОЙ ПОМОЩИ. ПОЧЕМУ ТАК МНОГО ПРЕПАРАТОВ?**

Гипертензивный криз (ГК) – это состояние, при котором отмечается выраженное повышение АД, сопровождающееся появлением или усугублением клинических симптомов и требующее быстрого контролируемого снижения АД для предупреждения повреждения органов-мишеней (JNC VII, 2003). Возникновению ГК способствуют как экзогенные, так и эндогенные факторы; первое – отражение нашей повседневной жизни.

Существует большое количество классификаций ГК, основанных как на патогенетических, так и на клинических критериях, призванных дифференцировать подход к терапии этого состояния. Уже это свидетельствует о неоднозначности проблемы. Выделяют: «гипертонию ударного объема» и «гипертонию периферического сопротивления»; церебральный и кардиальный типы с астматическим, ангинозным и аритмическим вариантами; гиперкинетический, гипокинетический и эукинетический варианты кризов; нейровегетативную, отечную и судорожную формы; ренин-ангиотензин- и натрий-объем-зависимые и множество других.

В настоящее время признание и распространение на скорой помощи (СП) получила простая клиническая классификация ГК. Выделяют осложненные (emergencies, жизнеугрожающие, неотложные) и неосложненные (urgencies, жизнеугрожающие, экстренные) ГК. Данная классификация была закреплена в рекомендациях JNC VI в 1997 г. и получила международное признание ВОЗ и Международного общества гипертонии (ВОЗ-МОГ, 1999).

Основной проблемой на СП является лечение и профильная госпитализация больных при осложненных ГК. В тоже время на долю неосложненных ГК падает огромное количество вызовов не по показаниям для службы СП, которых в 4-5 раз больше, а доля в структуре всех вызовов достигает 15-25%. Уже эти факты говорят о необходимости большого запаса разнообразных препаратов для лечения ГК с его разнообразными осложнениями.

Другой причиной большого разнообразия препаратов, декларируемых в проекте Приложения к Порядку СП, является сама система регуляции АД в организме. Только при наличии оптимального давления крови в тканевых капиллярах могут протекать метаболические процессы на оптимальном для организма уровне. Согласно П.К. Анохину в организме существует функциональная система регуляции АД. Вообще под функциональными системами понимаются динамические, саморегулирующиеся организации, избирательно объединяющие различные органы и уровни нервной и гуморальной регуляции для достижения определенных, полезных для организма результатов, обеспечивающих его нормальное функционирование. Кровяное давление – это пластичный показатель и эта особенность возникла в процессе эволюции, что позволяет организму приспособиться к изменяющимся условиям внешней среды.

Уровень АД определяется равновесием между сердечным выбросом (СВ) и периферическим сосудистым сопротивлением (ОПС). Величина СВ зависит от венозного возврата и, тем самым, от объема циркулирующей крови и количества натрия в организме. Внезапное нарушение равновесия может приводить к повышению АД.

Все колебания артериального давления воспринимаются барорецепторами, расположенными в стенках сосудов и сердца. Сигналы от барорецепторов по афферентным нервам поступают к нейронам различных уровней ЦНС и, в первую очередь, к структурам продолговатого мозга и гипоталамусу. При повышении или понижении АД «включается» система ауторегуляции, направленная на восстановление параметра. Изменяются работа сердца, тонус сосудов, масса циркулирующей крови. Эта система также может регулироваться.

Особая роль в управлении различными эффекторными механизмами функциональной системы поддержания АД принадлежит гуморальным влияниям. К числу веществ, обладающих выраженным прессорным действием, относятся гормон мозгового вещества надпочечников адреналин, гормон задней доли гипофиза вазопрессин, ангиотензин-II и др. Вещества сосудорасширяющего действия - ацетилхолин, гистамин, кинины, простагландины; одна из основных ролей в регуляции АД отводится оксиду азота.

Однако, каким бы ни был генез стимулов, вызывающих гипертонус сосудов, клетками-мишенями и реализаторами его являются гладкомышечные клетки. В реализации сокращения обязательно участвуют ионы кальция. Это конечное звено регуляции АД. В гладкомышечной клетке сосудов кальций взаимодействует с кальмодулином. Это приводит к активации фосфорилирования миозина и его связыванию с актином. В результате образуется актино-миозиновый комплекс и происходит сокращение гладких мышц сосудов.

Особенностью лиц с длительным анамнезом АГ является сдвиг ауторегуляторной кривой вправо, связанный с ремоделированием сосудистой стенки, что приводит к необратимому повышению ОПСС и ГК возникает тогда, когда компенсаторные возможности организма недостаточны и происходит срыв механизмов ауторегуляции кровотока. В тоже время возникновение и выраженность острого повреждения органов-мишеней обусловлены не столько высоким абсолютным уровнем АД, сколько степенью его относительного повышения у данного пациента.

Основная цель лечения ГК – это контролируемое снижение АД до безопасного уровня и для предотвращения развития осложнений. В данной статье мы рассматриваем некоторые современные лекарственные препараты для купирования неосложненных ГК. При них рекомендуется назначение лекарственных препаратов, обеспечивающих постепенное снижение АД в течение нескольких часов (до 24 часов), после чего необходим переход на плановый прием антигипертензивных средств. Рекомендуется назначать препараты внутрь или сублингвально. При сублингвальном приеме лекарственное средство не подвергается действию желудочного сока и попадает в системный кровоток, минуя печень, что увеличивает его биодоступность и ускоряет наступление лечебного эффекта. Лечение может проводиться превентивно самим больным или в амбулаторных условиях и, как правило, не требует экстренной госпитализации пациентов. По национальным рекомендациям

экстренная госпитализация показана только пациентам с некупирующимися и осложненными формами ГК.

Препарат для лечения неосложненного ГК должен отвечать следующим требованиям: эффективное гипотензивное действие с постепенным снижением АД; отсутствие серьезных побочных эффектов; удобство приема и простота дозирования; возможность пациента самостоятельно принимать препарат; положительное влияние на отдаленный прогноз у больных АГ. Такого идеального препарата не существует и приходится выбирать наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства в каждом конкретном случае.

Слишком стремительное снижение АД может угрожать развитием ишемических расстройств в головном мозге, сердце, почках и др. органах. Особенно это актуально для пациентов пожилого возраста. Поэтому при лечении ГК необходимо снижать САД примерно на 25% от исходных цифр и ДАД на 10% не менее чем в течение 1 часа.

Реально для СП предложены несколько групп препаратов. Каптоприл и эналаприл блокируют ангиотензин превращающий фермент (АПФ) и предотвращают переход ангиотензина I в ангиотензин II, препятствуя инактивации эндогенных вазодилаторов – брадикинина и ПГЕ<sub>2</sub>, повышают активность эндотелиального релаксирующего и предсердно-натрийуретического фактора, обладают гипотензивным, кардиопротективным и нефропротективными эффектами. Они уменьшают высвобождение норэпинефрина из нервных окончаний, образование аргинин-вазопрессина и эндотелина-1, которые обладают вазоконстрикторными свойствами. Каптоприл применяется сублингвально и внутрь, а эналаприл существует и для в/в введения. Это связано с наличием лекарственной формы – активного метаболита эналаприлата.

Препараты снижают ОПСС и АД, уменьшают постнагрузку и преднагрузку, сопротивление в легочных капиллярах, способствуют повышению СВ и минутного объема сердца, понижает секрецию альдостерона и антидиуретического гормона. Препараты расширяют артерии в большей степени, чем вены. Гипотензивный эффект не зависит от активности ренина плазмы. Снижение артериального давления возможно при нормальной и даже сниженной концентрации гормона, что обусловлено воздействием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы. Снижение АД в отличие от прямых вазодилаторов (гидралазина, миноксидила и др.) не сопровождается рефлекторной тахикардией и приводит к снижению потребности миокарда в кислороде.

Учитывая, что конечным звеном патогенеза ГК является повышение тонуса сосудов, для сокращения которых требуются ионы кальция, патогенетически оправдано применение антагонистов кальциевых каналов. В Приложении к Порядку СП дается только один препарат – нифедипин. Необходимо помнить, что на фоне его приема возникает слишком быстрое (от 5 до 30 минут) и значительное, вплоть до гипотонии, снижение АД; его действие непродолжительно и часто приводит к развитию побочных эффектов, связанных с вазодилатацией и активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Имеются данные об использовании сублингвально в условиях СП препаратов амлодипин, исрадипин и фелодипин. Они обладают улучшенным фармакокинетическим профилем, отсутствием активации симпатoadреналовой системы и более высокой вазоселективностью, которая проявляется меньшей выраженностью ино- и хронотропного действия и меньшим угнетением атриовентрикулярной проводимости. Исрадипин, например, блокирует не только кальциевые каналы L-типа в мембранах гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитах, но и каналы R-типа в клетках эндотелия сосудов, способен проникать через гемато-энцефалический барьер.

Не утратил своего значения и клонидин. Препарат является агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов (малые и средние дозы) и имидазолиновых рецепторов, обладает центральным гипотензивным эффектом, понижает симпатический тонус, уменьшает выделение катехоламинов надпочечниками, вызывает брадикардию, имеет слабым нейро- и кардиопротективными эффектами. Клонидин может оказывать стимулирующее влияние на периферические постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы, приводя к вазоконстрикции и

повышению АД. Эффект иногда наблюдается после быстрого в/в введения клонидина. Препарат улучшает почечный кровоток, снижает секрецию ренина, уменьшает церебральный кровоток, но и понижает внутричерепное и внутриглазное давление. Обладает умеренным М-холиноблокирующим действием, в некоторых случаях регистрируется анальгетический эффект, также вызывает седацию. Потенцирует средства для наркоза, особенно кетамина, эффект наркотических анальгетиков. Особенностью клонидина является его способность уменьшать соматовегетативные проявления опиатной и алкогольной абстиненции с ослаблением чувства страха, сердечно-сосудистых и другие расстройств.

Важным шагом явилось включение в список ЛП на СП препарата моксонидин (физиотенз). Моксонидин относится к селективным агонистам  $\text{I}_1$ -имидазолиновых рецепторов и в значительно меньшей степени -  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Моксонидин через систему тормозных интернейронов солитарного тракта способствует угнетению активности сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящих симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему (тонический и рефлекторный контроль). Это приводит к тому, что на фоне лечения снижается концентрация норэпинефрина и эпинефрина, ренина, ангиотензина II (в покое и при нагрузке), предсердного натрийуретического фактора (при нагрузке) и альдостерона плазмы крови. Препарат уменьшает резистентность тканей к инсулину, стимулирует высвобождение гормона роста. Моксонидин положительно влияет на купирование показателей оксидативного стресса, развивающегося при гипертензивной кризе. Препарат обладает значительно меньшим седативным эффектом и свойством вызывать сухость во рту, чем клофелин, метилдопа и другие препараты центрального действия.

Относительно новым ЛС на СП является отечественный препарат проксодолол (альбетор). Он относится к неселективным  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторам без внутреннего симпатомиметического эффекта с сосудорасширяющими свойствами. Его основные фармакодинамические эффекты: антигипертензивный, антиангинальный и антиаритмический; относится он к антиаритмикам класса II. При любом введении замедляет ритм сердца, расширяет сосуды, снижает ОПСС, уменьшает минутный объем крови (снижение выброса). В связи с неселективностью может повышать тонус бронхов за счет блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов. После в/в введения спустя 3-4 часа возможен подъем АД, что требует контроля за состоянием пациента и добавочной терапии. Имеется положительный опыт сублингвального использования альбетора.

Значительными темпами входит на СП еще один лекарственный препарат урапидил (эбрантил) - блокатор периферических адренорецепторов. Оказывает гипотензивное действие и снижение ОПС за счет уменьшения потока центральных симпатических сосудосуживающих импульсов и частично - периферическим постсинаптическим  $\alpha_1$ -адреноблокирующим действием. Урапидил обладает также слабым  $\beta$ -адреноблокирующим эффектом. Центральное действие препарата заключается, вероятно, в стимуляции серотониновых  $1A$ -рецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга. При использовании урапидила не нарушается чувствительность рефлекторных механизмов, участвующих в сердечно - сосудистой регуляции и поддержании гомеостаза. Поэтому ортостатическая гипотензия и феномен «первой дозы» наблюдаются редко. Частота сердечных сокращений при его введении достоверно не меняется, снижение артериального давления сопровождается улучшением клинического состояния пациентов.

Использование урапидила обладает нормализующими эффектами в зависимости от исходного типа гемодинамики, что делает его безопасным при ведении в условиях скорой помощи. При кризе с гиперкинетической реакцией снижение АД достигалось преимущественно за счет уменьшения исходно повышенных показателей сердечного выброса. С эукинетическим типом гемодинамики купирование криза происходило за счет снижения повышенного ОПС без достоверных изменений сердечного выброса. При гипокинетическом типе антигипертензивное действие происходило за счет снижения повышенного ОПС с повышением исходно сниженного сердечного выброса.

В/в введение препарата улучшает не только центральную гемодинамику, но и

оказывает нормализующее влияние на мозговое кровообращение. Устраняется спазм артериолярных сосудов головного мозга, увеличивается венозный отток, повышается исходно сниженная скорость мозгового кровотока. Может применяться при инсультах, так как обладает минимальным действием по изменению перифокального церебрального кровотока. Препарат увеличивает почечный кровоток, понижает давление в сосудах легких.

В реальных условиях в России на этапе СМП для купирования ГК также используются дибазол, сульфат магния, пентамин, дроперидол, фуросемид, дротаверин и другие препараты – более 20 наименований. Согласно теории функциональных систем, в здоровом организме депрессорные влияния всегда достаточны, чтобы устранить любые эпизодически возникающие отклонения. Такое свойство саморегуляции артериального давления П. К. Анохин назвал «золотым правилом». Следовательно, существует возможность снижения повышенного АД путем активации депрессорных механизмов ауторегуляции. Для осуществления этой задачи возможно применение не только медикаментозных, но и немедикаментозных методов воздействия, например с помощью чрезкожной нейроадаптивной стимуляции (СКЭНАР), используя методы рефлексологического подхода. Немедикаментозное лечение безопасно, не вызывает развития анафилаксии и других нежелательных эффектов лекарственных препаратов и может применяться на догоспитальном этапе.

Таким образом, существование функциональной системы регуляции АД, как динамической, саморегулирующейся организации, избирательно объединяющие различные органы и уровни нервной и гуморальной регуляции для достижения нужного АД, с целью обеспечения нормального функционирования организма объясняет большое количество лекарственных препаратов. Знание и понимание их фармакокинетических фармакодинамических эффектов позволит купировать ГК своевременно, адресно и безопасно для пациента.