

Лечение гипертонического криза: взгляд с позиций доказательной медицины

Е.В. Шляхто, А.О. Конради
НИИ Кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

В отношении артериальной гипертензии (АГ) как в мире, так и в Российской Федерации существуют четкие стандарты выбора лекарственной терапии, а также относительно ясны вопросы определений и классификации [1-3]. Однако реальное внедрение этих стандартов происходит достаточно медленно и далеко не всегда на практике соблюдаются рекомендации по выбору препаратов и цели терапии. Одной из наиболее проблематичных в этом отношении сфер является оказание неотложной помощи при гипертонических кризах. Данные состояния в практическом здравоохранении по-прежнему имеют неоднозначную трактовку определения и еще большие индивидуальные различия в выборе лечебных мероприятий, основанные на устаревших представлениях, личном опыте и субъективных суждениях. В то же время в печати чаще всего обсуждаются вопросы хронической терапии АГ, а лечение неотложных состояний, и в частности гипертонических кризов, освещается недостаточно. Это обстоятельство связано, по-видимому, с одной стороны, с тем, что аналогичным вопросам уделено недостаточное внимание даже в международных рекомендациях. С другой стороны, международные стандарты лечения неотложных состояний существенно отличаются от традиционных отечественных представлений и более сложны для выполнения на практике, так как предполагают использование лекарственных препаратов или их форм, не получивших в России широкого распространения или даже не имеющих государственной регистрации. Кроме того, если для выработки тактики долгосрочного лечения артериальной гипертензии стандарты и рекомендации основываются на результатах многочисленных проспективных клинических исследований, т.е. на принципах доказательной медицины, то в отношении непосредственной тактики для ряда неотложных состояний эти результаты долгосрочных наблюдений сегодня отсутствуют. Наконец, лечение неотложных состояний в большинстве случаев лежит за рамками кардиологии как специальности и предполагает участие других специалистов, что еще более усложняет унификацию врачебной тактики.

Настоящий обзор посвящен стандартизованным подходам к лечению состояний, связанных с острым подъемом АД, основанным на данных доказательной медицины в свете имеющихся сегодня международных и российских рекомендаций. Авторы ставили задачу обобщить имеющиеся данные о патофизиологических механизмах гипертонических кризов, а также ближайших и отдаленных результатах различных схем терапии прежде всего с позиций эффективного и безопасного применения, что является основой принципа доказательной медицины. Несмотря на это, многие вопросы лечения АГ в острых ситуациях по-прежнему являются спорными, а применяемые методы лечения недостаточно доказанными, на что также обращается внимание читателей.

Определение. Согласно рекомендациям ВНОК 2001 г. [1], сегодня понятие о гипертонических кризах и их классификации приведено в соответствие с мировыми представлениями (рекомендации JNC [2]). К данным состояниям относят все случаи, когда резкое и значимое повышение АД привело к той или иной ситуации, представляющей непосредственную опасность для боль-

ного. Поскольку основу для врачебной тактики в данном случае составляет не столько уровень АД или патогенетический механизм, приведший к его повышению, а возникшее осложнение и, соответственно, срочность врачебных мероприятий, то все состояния, при которых требуется в той или иной степени быстрое снижение АД, подразделяют на две большие группы.

1. Состояния, требующие неотложной терапии (hypertensive emergencies) (снижения АД в течение первых минут и часов при помощи парентерально вводимых препаратов).

Неотложной терапии требует такое повышение АД, которое ведет к появлению или усугублению симптомов со стороны «органов-мишеней» - нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда, острой левожелудочковой недостаточности, расслаивающей аневризме аорты, эклампсии, инсульту. Незамедлительное снижение АД может потребоваться также при травме центральной нервной системы, у послеоперационных больных при угрозе кровотечения и др. Лечение подобных состояний осуществляется, как правило, в стационаре в блоке интенсивной терапии.

2. Состояния, при которых требуется снижение АД в течение нескольких часов (hypertensive emergencies).

Само по себе резкое повышение АД, не сопровождающееся появлением симптомов со стороны других органов, требует обязательного, но не столь неотложного вмешательства и может купироваться пероральным приемом препаратов с относительно быстрым действием. Лечение неосложненного гипертонического криза возможно без госпитализации.

Таким образом, абсолютный уровень АД не является критерием диагноза гипертонического криза. Следует отметить, что большинство больных, госпитализируемых по данному показанию, имеют уровень диастолического АД более 120 мм рт. ст. [4].

Патогенез. Отметим, что классические представления об артериальном давлении как произведении сердечного выброса и сосудистого сопротивления сегодня не претерпели изменений и по-прежнему не отрицается факт, что для повышения АД необходимо либо увеличение сердечного выброса или внутрисосудистого объема жидкости, либо усиление вазоконстрикции, либо сочетание этих причин. Участие ренин-ангиотензиновой системы в подъеме АД может быть различным от ключевой роли при таких состояниях, как синдром злокачественной АГ, до малосущественной при преобладании задержки натрия и воды (эклампися). В связи с этим весьма перспективным в мире считается подход к лечению пациентов на основе активности ренина плазмы (АРП) [5]. Если она высока, то наиболее эффективными препаратами будут ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II и β -блокаторы, если АРП низка, то эффект достигается лишь от диуретиков, α -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов. К сожалению, подобный подход применим лишь при наличии достаточного количества времени и технической возможности для оценки АРП, последнее обстоятельство лимитирует его применение в нашей стране.

Общие принципы лечения больного с кризом. Ситуация выбора препарата у больного с кризом осложняется скудностью имеющихся данных обследования, необходимостью быстрого принятия решения и наличием осложнений, которые могут определять этот выбор.

В России это усугубляется и материально-техническими трудностями (оценка уровня АРП, катехоламинов, возможности магнитно-резонансных методов обследования и др.).

1. При лечении криза первоначально следует выявить признаки, которые определяют степень срочности снижения АД. Кроме того, ряд данных анамнеза может позволить установить непосредственную причину резкого повышения АД (синдром отмены некоторых лекарств, использование сопутствующей терапии и др.).
2. Из лабораторных обследований следует оценить уровень электролитов в сыворотке, креатинин, клинический анализ крови и анализ мочи. В обязательном порядке выполняются электрокардиограмма и рентгенограмма органов грудной клетки. При наличии технической возможности делают забор крови на катехоламины и АПР, несмотря на то, что результаты такого анализа могут быть получены не ранее чем через сутки.
3. Необходимо специально зафиксировать внимание на возможности расслаивающей аневризмы аорты, так как в данном случае тактика ведения меняется.
4. При отсутствии подозрений на расслоение аорты следует использовать по очереди лекарственные препараты, влияющие на различные звенья патогенеза. Наличие эффекта или его отсутствие будет служить индикатором соответствия лечения основному патогенетическому механизму подъема АД, поскольку в данном случае это является единственным ориентиром. В качестве первой линии желательно применять препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему (РАС) — ингибитор АПФ (табл. 1). Затем используется препарат смешанного действия (α - и β -блокатор) для определения возможного вклада катехоламинового механизма и, наконец, тестируется последнее патогенетическое звено — задержка жидкости и назначается фуросемид. Порядок назначения препаратов может изменяться с учетом индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации, в частности вероятности побочных эффектов [5]. Фентоламин становится препаратом первого выбора при подозрении на криз при феохромоцитоме, диу-

Таблица 1

Препараты для лечения гипертонических кризов

Группа препаратов	Препараты	
	для перорального приема	для парентерального приема
Ингибиторы АПФ	Каптоприл	Эналаприлат
Диуретики	Фуросемид	Фуросемид
Препарат центрального действия	Клонидин Гуанфацин	
β -блокаторы	Метопролол	Эсмолол Метопролол
α -блокаторы	Празозин Теразозин Доксазозин	Фентоламин
α - и β -блокаторы	Лабеталол Карведилол	Лабеталол
Периферический вазодилатор		Нитропруссид натрия

ретики — при очевидной клинической и анамнестической картине водно-солевого криза. В случае наличия противопоказаний для β -блокаторов (бронхиальная астма) используются ганглиоблокаторы или антагонисты кальция недигидропридинового ряда.

Основные препараты для лечения кризов

Ингибиторы АПФ. Данную группу препаратов в большинстве случаев рекомендуется применять в первую очередь, так как их использование помогает одновременно ответить на вопрос об участии РАС в патогенезе данного состояния и блокировать токсические эффекты ангиотензина II на сосудистую стенку при злокачественной АГ. Эти препараты также предпочтительны у больных с сердечной недостаточностью, включая острую левожелудочковую недостаточность, при остром коронарном синдроме. Они противопоказаны при эклампсии беременных. Из рекомендуемых препаратов — каптоприл перорально и эналаприлат при внутривенном введении — обеспечивают снижение АД в течение первого часа.

Антиадренергические средства. Фентоламин (при подозрении на феохромоцитому) обладает немедленным действием. Быстрый ответ предполагает обследование в отношении феохромоцитомы. α -блокаторы эффективны также при низкорениновой АГ.

Диуретики (фуросемид). Используются при объемзависимых кризах, а также у больных с явлениями сердечной недостаточности. Эффект достигается в течение 30–60 мин. Дозу можно увеличивать до появления диуретического ответа.

Препараты центрального действия. Показаны при синдроме отмены данной группы препаратов. У таких пациентов могут также использоваться одновременно α - и β -адреноблокаторы.

Нитропруссид натрия. Данный препарат при внутривенном введении обладает чрезвычайно быстрым действием и при гибком дозировании обеспечивает управляемый контроль АД. Эти преимущества делают его незаменимым в ряде ситуаций, например при необходимости снижения АД перед оперативным вмешательством. Однако применение нитропрусида может вызвать чрезмерный гипотензивный ответ, что у ряда больных может привести к серьезным последствиям.

Введение нитропрусида натрия требует инвазивного мониторингирования АД в условиях отделения интенсивной терапии. Не следует забывать о том, что данный препарат является токсичным и способствует образованию циангемоглобина при большой скорости введения. Токсичность усугубляется у больных, получающих диуретики, а также при хирургических вмешательствах [6].

Среди прочих препаратов эффективное снижение АД могут обеспечить нейролептики (дроперидол), используемые при остром коронарном синдроме и в ряде других ситуаций.

При наличии угрожающих осложнений (hypertensive emergencies) АД должно быть снижено на 25% в первые 2 ч и до 160/100 мм рт. ст. в течение последующих 2–6 ч. Не следует снижать АД слишком быстро для предотвращения ишемии ЦНС, почек и миокарда. При уровне АД выше 180/120 мм рт.ст. его следует измерять каждые 15–30 мин.

При лечении больного с неосложненным гипертоническим кризом амбулаторно используют пероральные препараты: β -блокаторы (метопролол), антагонисты кальция (нифедипин), клофелин, короткодействующие ингибиторы АПФ (каптоприл), α -блокаторы (празозин, теразозин). Снижение АД при отсутствии существенного поражения органов-мишеней должно производиться постепенно в течение 24–48 ч для исключения его возможного резкого падения.

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

АГ и инсульт

ОНМК по ишемическому типу. Практически у 80% больных с ишемическим инсультом наблюдается в той или иной степени повышение АД. Однако до сих пор вопрос лечения АГ у этой категории пациентов остается спорным. Это связано, прежде всего, с тем, что АД при инсульте спонтанно снижается до исходного уровня через 4 дня [7]. Вопрос о тактике — скорости и степени снижения АД у больных с острым нарушением мозгового кровообращения следует рассматривать с позиций изменений ауторегуляции мозгового кровотока. Следует помнить, что нижний предел ауторегуляции у больных с АГ существенно выше, чем у здоровых лиц, и снижение АД даже на 25% исходного может сопровождаться ухудшением кровотока в ишемизированных зонах мозга [8]. В этом аспекте интерес вызывает ряд рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что снижение АД у больных с инсультом может не улучшать прогноз. Так, в исследовании, которое было призвано ответить на вопрос о целесообразности применения тканевых активаторов плазминогена у больных с ишемическим инсультом, назначение антигипертензивной терапии сопровождалось 4-кратным увеличением риска смерти и худшим неврологическим прогнозом [9].

В другом контролируемом применении использование нимодипина у больных с ОНМК по ишемическому типу привело к увеличению летальности в первые месяцы от начала заболевания [10]. По-видимому, для изменений мозгового кровотока имеет значение выбор лекарственного препарата. Так, ряд исследований показал, что назначение ингибиторов АПФ, α -блокато-

ров и клонидина относительно безопасно для кровообращения в ишемизированной зоне и прогноза [11].

ОНМК по геморрагическому типу. В данном случае АГ наблюдается практически у всех больных и не склонна к спонтанному регрессу. Препаратом, обеспечивающим существенное улучшение прогноза больных с субарахноидальным кровоизлиянием, зарекомендовал себя нимодипин [12], который, тем не менее, может вызывать значимую гипотензию при внутривенном введении и обуславливать последующее назначение вазопрессоров. Использование нифедипина в данном случае более проблематично, так как показано возможное снижение перфузионного давления, а отдаленный прогноз таких пациентов не оценивался [12].

Относительно благоприятные результаты были получены у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы при лечении никардипином [14].

Таким образом, сегодня лечение АГ у больного с ОНМК по-прежнему представляется проблематичным с точки зрения имеющихся доказательств его пользы и безопасности. Эффективность активной антигипертензивной терапии при ишемическом типе инсультов не доказана, а применение антагонистов кальция у больных с кровоизлияниями в мозг нередко лимитировано гипотензивными реакциями [15, 16].

Расслаивающая аневризма аорты

Артериальная гипертензия встречается практически у всех пациентов с расслоением аорты. Среди основных факторов, которые обеспечивают риск расслоения аорты, выделяют артериальное давление, число сердечных сокращений и собственно сократительную силу миокарда, что в целом обеспечивает силу пульсовой волны. Естественно, что основу медикаментозной терапии у больных с подозрением на расслоение аорты будут составлять β -блокаторы и/или ганглиоблокаторы. При недостаточной эффективности и подготовке к оперативному вмешательству рекомендуется введение нитропрусида натрия. Использование блокаторов кальциевых каналов допустимо лишь при одновременном назначении β -адреноблокаторов. Целевым уровнем АД в данном случае является минимально переносимый [5, 17].

Инфаркт миокарда

Лечение инфаркта миокарда, включая отдаленный прогноз, является наиболее изученной проблемой. β -блокаторы и ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость больных и являются препаратами первой линии [18-20]. Несмотря на хороший антигипертензивный эффект использование блокаторов кальциевых каналов группы дигидропиридинов не рекомендуется при на-

Таблица 2

Выбор препарата при неотложных состояниях, связанных с повышением АД

Состояние	Препараты выбора	Комментарии
Расслаивающая аневризма аорты	β -блокатор (эсмолол) Лабеталол Нитропруссид натрия вместе с β -блокатором	Избегать гидралазина. АД снижать до максимально низких значений
Острый коронарный синдром	β -блокаторы Ингибиторы АПФ Нитроглицерин	Постепенное снижение АД Избегать прямых вазодилататоров
Острое нарушение мозгового кровообращения	Кровоизлияние — нимодипин Эсмолол, лабеталол Нитропруссид натрия	При ишемическом типе: ингибитор АПФ, клонидин, целесообразность быстрого снижения АД сомнительна
Эклампсия	Гидралазин, α -метилдопа, лабеталол, урапидил Сульфат магния (судорожный синдром)	Избегать ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, диуретиков, нитропрусида натрия
Острая левожелудочковая недостаточность	Нитропруссид натрия Нитроглицерин Эналаприлат Фуросемид Морфин	Избегать β -блокаторов, гидралазина
АГ при хирургических вмешательствах	Нитропруссид натрия Нитроглицерин (особенно после коронарной хирургии)	Имеется опасность тромбозов при гипотонии
Катехоламиновый криз	Фентоламин Лабеталол	Избегать диуретиков
Почечная недостаточность	Гидралазин, лабеталол	Избегать β -блокаторов
Пожилые пациенты	Использование более низких доз всех препаратов	Быстрое снижение АД более опасно Опасность ортостатической гипотонии
Синдром отмены клонидина	Клонидин Лабеталол Фентоламин + β -блокатор	Возможно использование трансдермальной формы клонидина

личии острой ишемии миокарда. Применение нитропруссида натрия может сопровождаться повышением сегмента ST, тогда как нитроглицерин при внутривенном введении обеспечивает не менее надежное снижение АД и антиишемический эффект [21].

Преэклампсия-эклампсия

До сих пор патофизиологические механизмы развития данного синдрома остаются неизвестными. АГ у беременных характеризуется повышением чувствительности сосудов к прессорным агентам, в первую очередь к ангиотензину II, а также выраженной эндотелиальной дисфункцией.

α -метилдопа традиционно считается препаратом выбора при лечении АГ у беременных благодаря отсутствию тератогенных эффектов. При тяжелой АГ, преэклампсии и эклампсии список препаратов, безопасных и эффективных при парентеральном применении, весьма ограничен. Эффективен лабеталол, а также гидралазин, однако последний вызывает тахикардию, гипотензию и задержку жидкости. Альтернативными препаратами являются антагонисты кальция. Ингибиторы АПФ и диуретики противопоказаны. Нитропруссид натрия у данной категории пациентов должен использоваться с чрезвычайной осторожностью [22]. Эффективным методом снижения АД является введение сульфата магния, что показано в обязательном порядке при угрозе судорог или их появлении [23].

Таким образом, в лечении гипертонических кризов до сих пор остается много «белых пятен». Это связано с тем, что больные с неотложной патологией не являются

оптимальными объектами для клинических исследований и отдаленные эффекты терапии изучены недостаточно. Большинство препаратов, эффективно использующихся в настоящее время при лечении кризов, никогда не проходили тестирования в рандомизированных клинических исследованиях. Принятые схемы лечения во многом являются эмпирическими и основываются на известных патофизиологических механизмах, клиническом опыте и фармакологических свойствах препаратов [5, 24]. Стандартный подход к лечению данных состояний заключается в быстром, но не чрезмерном снижении артериального давления. В лечении больного следует руководствоваться целью не снижения АД как такового, а уменьшения повреждения «органов-мишеней», что требует учета возможного развития их гипоперфузии. Выбор препарата должен основываться на имеющихся осложнениях и основных патогенетических механизмах, лежащих в основе повышения АД, а также учитывать возможные побочные эффекты.

Abstract

The paper is dedicated to the standards of treatment of hypertensive crises from the view of evidence-based medicine. The general principals of treatment of hypertensive urgencies and emergencies are presented in relation to complications and concomitant diseases. The major antihypertensive drugs used for acute blood pressure reduction are characterized and the algorithm of their administration is discussed. The scheme of treatment in clinical cases of hypertensive urgencies such as stroke, myocardial infarction, eclampsia and aortic dissection is also presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия, 2001, т. 7, приложение.
2. The Sixth Report of the Joint national committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Archive of Internal Medicine, 1997, Volume 157:2413-2446.
3. Chalmers J. et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertens 1999; 17: 151 -185.
4. Benett N., Shea S. Hypertensive crises: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. Am J Pub Health 1988; 78:636-640.
5. Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Management of Hypertensive Crises: the scientific basis for treatment decisions. AHJ 2001; 14:1154-1167.
6. Fredrich J., Butterworth J.I. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. Anesth Analg 1995; 81:152-162.
7. Wallace J., Levy L.L. Blood pressure after stroke. JAMA 1981; 246:2177-2180.
8. Strandard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive therapy on the tolerance of acute, drug induced hypotension. Circulation 1976; 53:720-727.
9. Brott N., Lu M., Kothari R., et al. Hypertension and its treatment in NINDS rt-PA stroke trial. Stroke 1998; 29:1504-1509.
10. Kaste M., Fogelholm R., Erila T. et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemiparetic stroke. Stroke 1994; 29:1504-1509.
11. Powers W. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. Neurology 1993; 43:461-467.
12. Radhakrishnan D., Menon D. Haemodynamic effects of intravenous nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir 1995. 137:62-69.
13. Feigin V., Rinkel G., Alga A. et al. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review Neurology 1998; 50:876-883.
14. Haley E.J., Kassell N., Torner J. A randomized controlled trial of high dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study J Neurosurg 1999; 78:53-547.
15. Lisk D., Grotta J., Lamki L. et al. Should hypertension be treated in acute stroke: a randomized controlled trial using single photon emission computer tomography. Arch Neurol 1993; 50:855-862.
16. Adams R., Powers W. Management of hypertension on acute intracerebral hemorrhage. Crit Care Clin 1997; 13:131-161.
17. Pretre R., von Segesser L. Aortic dissection. Lancet 1997; 349:1461-1464.
18. ACE inhibitor myocardial infarction collaborate group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of the individual data from 100000 patients in randomized trials. Circulation 1998; 97:2202-2212.
19. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. N Eng J Med 1992; 327:669-677.
20. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. et al. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339:489-497.
21. Chialarello M., Gold H., Leinbach R. et al. Comparison between effects of nitroprusside and nitroglycerin in ischemic injury during acute myocardial infarction. Circulation 1976; 54:766-773.
22. Working Group on high blood pressure in pregnancy: report of the National High Blood Pressure Education Program Working On High Blood Pressure In Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-S22.
23. Witlin A.G., Sibai B.M. Magnesium sulfate in preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 1998; 92:883-889.
24. Calhoun D., Oparil S. Treatment of hypertensive crises N Eng J Med 1990; 323:1177-1183.