КУПИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА: МЕСТО УРАПИДИЛА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

Купирование осложненного гипертонического криза в практике терапевта: место урапидила и результаты исследования

Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

Цель. Сравнить эффективность и безопасность урапидила (раствор для внутривенного введения 5 мг/мл в ампулах по 5 и 10 мл) и эналаприлата (раствор для внутривенного введения 1.25 мг/мл в ампулах по 1 мл) в лечении осложненных гипертонических кризов при эссенциальной артериальной гипертонии (АГ) 1-3 ст.

Материал и методы. В сравнительное рандомизированное исследование включены 70 пациентов. Пациенты были рандомизированы в группу лечения урапидилом (раствор для внутривенного введения, начальная доза 12,5 мг, при отсутствии эффекта через 15 мин было возможно повторное введение 12,5 мг урапидила) или эналаприлата (раствор для внутривенного введения; начальная доза 1,25 мг/мл). Оценивали частоту достижения целевого артериального давления (АД) и динамику АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах.

Результать. Частота достижения целевого АД в группе лечения урапидилом была выше, чем эналаприлатом (96,7% против 73,3%; р<0,001), за первый час систолическое АД (САД) в группе урапидила снизилось с 210,5±13,6 до 157,8±8,3 мм рт.ст. (р<0,05), а диастолическое АД (ДАД) — с 115,7±8,5 до 86,9±9,1 мм рт.ст. (р<0,05). В группе эналаприлата за первый час САД снизилось с 208,1 до 182,5 мм рт.ст. (р<0,05), ДАД — с 114,8 до 95,0 мм рт.ст. (р<0,05). В течение 6 ч в группе урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий гипотензивный эффект. Оба препарата не оказывали достоверного влияния на ЧСС. Ни в одной группе не было выявлено значимых нежелательных явлений. За последующие 72 ч у пациентов обеих групп не было зарегистрировано острых сосудистых событий.

Заключение. Урапидил является эффективным и безопасным препаратом для купирования осложненных гипертонических кризов, эффективность которого не уступает эналаприлату.

Ключевые слова: осложненный гипертонический криз, урапидил, эналаприлат, сравнительное исследование.

РФК 2011;7(5):549-554

Arresting of complicated hypertensive crises in the physician's practice: urapidil value and study results

G.P. Arutyunov, L.G. Oganezova

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

Aim. To compare the efficacy and safety of urapidil (i/v solution 5 mg/ml in 5 and 10 ml ampoules) and enalaprilat (i/v solution 1.25 mg/ml in 1 ml ampoules) in the treatment of complicated hypertensive crises in patients with arterial hypertension, 1-3 degrees.

Material and methods. Patients with complicated hypertensive crisis (n=70) were included into the comparative randomized study. Patients were randomized for treatment with urapidil (the initial dose 12.5 mg; if there was no effect after 15 minutes it was possible to re-infused urapidil 12.5 mg) or enalaprilat (the initial dose 1.25 mg). The frequency of target blood pressure (BP) achievement, BP and heart rate dynamics, as well as safety of treatment were evaluated in groups during 6 hours.

Results. The frequency of target BP achievement in the urapidil treatment group was higher than this in enalaprilat group (96.7 vs 73.3%; p<0.001), for the first hour systolic BP (SBP) in the urapidil group reduced from 210.5±13.6 to 157.8±8.3 mmHg (p<0.05), and diastolic BP (DBP) - from 115.7±8.5 to 86.9±9.1 mmHg (p<0.05). In the enalaprilat group in the first hour SBP reduced from 208.1 to 182.5 mmHg (p<0.05), DBP - from 114.8 to 95.0 mmHg (p<0.05). During next 6 hours the urapidil group demonstrated longer lasting antihypertensive effect in comparison with enalaprilat. Both drugs did not have a significant effect on heart rate and showed no significant adverse events. In next 72 hours no one acute vascular event was registered in the patients of both groups.

Conclusion. Urapidli is an effective and safe drug for arresting of complicated hypertensive crises. Its efficacy is not inferior to this of enalaprilat. **Key words:** complicated hypertensive crisis, urapidil, enalaprilat, comparative study.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):549-554

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lianaogan@gmail.com

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявляется у 25-30% взрослого населения развитых стран мира. В России ситуация еще более неблагоприятная: по данным эпидемиологического исследования, распространенность АГ среди мужчин составила 39,2%, а среди женщин — 41,1% [1]. Несмотря на развитие медицины и увеличение доли пациентов с АГ, постоянно получающих антигипертензивные препараты, гипертонические кризы (ГК) и их купирование остается крайне актуальной проблемой современной медицины. По данным разных исследователей, ГК развиваются у 1-7% больных АГ [2-5], до-

Сведения об авторах:

Арутюнов Григорий Павлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Оганезова Лиана Григорьевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

стигая в России 40 млн случаев в год [6], а в США — 500 тыс случаев ГК ежегодно [7]. Парадоксально, но в последнее десятилетие наблюдается тенденция не к снижению, а к увеличению числа ГК. Так, в Москве количество вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с ГК увеличилось с 236 540 в 2005 г. до 317 604 в 2009 г.

В рекомендациях РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008 г.) приведено точное и наиболее принятое в нашей стране определение понятия ГК — «остро возникшее выраженное повышение артериального давления (АД), сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней» [6].

Также ГК называют критическое повышение АД, при котором систолическое АД (САД) превышает 180 мм рт.ст., а диастолическое (ДАД) — 120 мм рт.ст. [8,9]. Это пороговое значение, однако, не является единогласно принятым, т.к. тяжесть клинической картины определяется не только абсолютными значениями АД, но также и величиной и частотой повышения АД [10,11].

При минимальной субъективной и объективной симптоматике ГК рассматривают как неосложненные, а при наличии опасных проявлений с субъективными и объективными признаками церебральных, сердечно—сосудистых и вегетативных нарушений называют осложненными [12].

Своевременное и адекватное купирование ГК крайне важно для предотвращения перехода неосложненного ГК в осложненный и прогрессирующего поражения органов-мишеней. В ряде случаев пероральная терапия неэффективна и необходимо применение парентеральных средств. Кроме того, внутривенная терапия более управляема, чем пероральный или сублингвальный прием препаратов. На сегодняшний день проблема лечения ГК усугубляется тем, что выбор лекарственных средств с предсказуемым и управляемым антигипертензивным действием резко ограничен, причем некоторые из данных препаратов имеют значительные побочные эффекты.

Одним из перспективным препаратов является урапидил, который при быстром наступлении эффекта обладает наибольшей продолжительностью действия. Гипотензивный эффект урапидила объясняется, в первую очередь, селективной блокадой альфа1-адренорецепторов. Но в отличие от других антагонистов альфа1-адренорецепторов (например, празозина), которые действуют лишь на периферии, вызывая выраженную вазодилатацию, урапидилу свойственно центральное действие. В отличие от клонидина или гуанфацина, гипотензивный эффект которых объясняется центральным действием, центральный гипотензивный эффект урапидила связан не со стимуляцией альфа2адренорецепторов, а со стимуляцией серотониновых 5-НТ1А рецепторов хемочувствительной зоны продолговатого мозга и латерального ретикулярного ядра. Благодаря этому урапидил снижает активность преганглионарных симпатических нейронов и поэтому, несмотря на активное сосудорасширяющее и гипотензивное действие, не вызывает рефлекторной тахикардии. Более того, даже при быстром внутривенном введении урапидил не вызывает сколько-нибудь существенных нарушений сердечного выброса. Показано, что гипотензивное действие урапидила сопровождается не снижением, а повышением перфузии некоторых органов и тканей, в частности почек, кишечника и конечностей. Это происходит из-за того, что урапидил не препятствует симпатическим реакциям на физиологический стимул и не влияет на депрессорные и прессорные реакции, индуцированные барорецепторами (способность барорецепторов регулировать сердечное и системное кровообращение остается сохранной) [13].

На настоящий момент не было проведено сравнительных исследований урапидила у больных с осложненным ГК и внутривенной формы ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприлата, который обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как систолического, так и диастолического АД и довольно часто используется при лечении ГК в России. В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного исследования эналаприлата с урапидилом.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности и безопасности препарата урапидил (раствор для внутривенного введения 5 мг/мл в ампулах по 5 мл и 10 мл) в сравнении с эналаприлатом (раствор для внутривенного введения 1,25 мг/мл в ампулах по 1 мл) в лечении осложненных гипертонических кризов при эссенциальной АГ 1-3 степени. В рамках исследования проводилось 2 подысследования — по оценке влияния урапидила на показатели центральной гемодинамики и функцию почек.

Материал и методы

Пациенты. Критерии включения:

- 1. мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 70 лет;
- 2. установленный диагноз «первичная АГ 1-3 степени»;
- 3. наличие осложненного гипертонического криза, определяемого как повышение диастолического артериального давления (ДАД) выше 100 мм рт.ст., и признаков поражения органов-мишеней, таких как гипертензивная энцефалопатия, стенокардия, носовое кровотечение;
- 4. наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании;
- 5. отсутствие введения парентеральных форм гипотензивных препаратов на догоспитальном этапе.

Критерии невключения: сердечно-сосудистые катастрофы в течение 3 мес до начала исследования, любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (сердечная недостаточность, анемия, сахарный диабет, аутоиммунные, онкологические заболевания, сильные аллергические реакции, заболевания соединительной ткани и др.), вторичные АГ, гиперчувствительность к урапидилу, эналаприлу и вспомогательным веществам, входящим в состав изучаемых препаратов, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток; возраст до 18 лет, беременность, период лактации.

Критерий исключения: обнаружение признаков заболевания почек со снижением клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, вычисленных по формуле Кокрофта-Голта.

Критерии эффективности лечения: исчезновение или выраженное уменьшение клинической симптоматики ГК и снижение уровня САД<180 и ДАД<120 мм рт.ст. (или снижение ДАД на 20-25% в течение 60-120 мин при исходном ДАД<120 мм рт.ст.).

Оценивалась также продолжительность гипотензивного эффекта (от момента первого введения исследуемого препарата в течение 6 ч).

У всех пациентов получали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Дизайн исследования. Набор пациентов в данное открытое рандомизированное сравнительное исследование осуществлялся в течение 6 мес.

Исследование включало следующие периоды:

- 1. Скрининг оценка соответствия критериям включения / исключения.
- 2. Период рандомизации.
- 3. Период открытого лечения, который будет длиться до 6 ч.
- 4. Период наблюдения до 72 ч.

Во время скрининга после установления диагноза «осложненный ГК» пациентов просили находиться в горизонтальном положении в течение 30 мин без какого-либо гипотензивного лечения. В это время проводились забор крови и мочи для лабораторных исследований, измерение показателей центральной гемодинамики (центрального артериального давления [ЦАД], скорости пульсовой волны и индекса аугментации методом аппланационной тонометрии), электрокардиография (ЭКГ), измерение ЧСС и АД. Измерение АД осуществлялось ручным тонометром на основе аускультативного метода Н.С. Короткова на обеих руках в положении сидя дважды с 2-мин интервалом. Рука, на которой получено наиболее высокое артериальное давление при первом измерении, использовалась для всех измерений АД во время последующих визитов.

После скрининга, если пациент все еще удовлетворял всем критериям включения, пациенты методом случайных чисел были распределены на 2 группы лечения — урапидилом и эналаприлатом.

Урапидил (Эбрантил; Никомед, Германия), раствор для внутривенного введения 5 мг/мл в ампулах 5 мл и 10 мл, вводился внутривенно медленно в начальной дозе 12,5 мг; при отсутствии эффекта через 15 мин было возможно повторное введение 12,5 мг урапидила с дальнейшими интервалами не менее 15 мин до наступления эффекта или суммарной дозы 75 мг.

Эналаприлат (Энап Р; KRKA, Словения), раствор для внутривенного введения в ампулах 1,25мг/мл, вводили внутривенно медленно в течение 5 мин. Повторное введение было возможно только через 6 ч.

При отсутствии эффекта или при повторном повышении АД в течение 45 мин после начала лечения было возможно назначение пероральной терапии (каптоприл сублингвально в дозе 25 мг).

Значимые нежелательные явления (ЗНЯ) определялись как снижение САД ниже 100 мм рт.ст. с появлением транзиторной симптоматики со стороны нервной или сердечно-сосудистой систем. Нежелательные явления (НЯ) определялись как появление жалоб пациента без изменения неврологического статуса или изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для статистической обработки использовали статистический пакет Statistica 6.0. При изложении результатов пользовались методами описательной статистики. Все количественные показатели представлены в форме среднее значение (М)±стандартное отклонение (SD). Для суждения о значимости различий между сравниваемыми показателями рассчитывали критерий Стьюдента (Student's t-values). Статистически значимыми признавали значения p<0,05.

Результаты

Всего в исследование включены 70 пациентов, из них в группе урапидила выбыло 4 пациента (1 отзыв согласия и 3 — СКФ<60 мл/мин), в группе эналаприлата — 5 человек (2 — отзыв согласия, 3 — СКФ<60 мл/мин). В конечный анализ данных были включены, соответственно, 31 и 30 человек из исследуемых групп.

Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Эффективность лечения

Частота достижения целевого давления (в соответствии с критериями эффективности, установленными в данном исследовании) в группе урапидила была достоверно выше в сравнении с группой эналаприлата (96,7% против 73,3%; p<0,001), где 8 пациентам потребовалось назначение дополнительной гипотензивной терапии (рис. 1 а,б). При введении второй дозы урапидила целевого давления достигли 100% пациентов.

Динамика АД, ЧСС и показателей центральной гемодинамики

За первый час САД в группе урапидила снизилось с 210.5 ± 13.6 до 157.8 ± 8.3 мм рт.ст. (p<0.05), а ДАД — с 115.7 ± 8.5 до 86.9 ± 9.1 мм рт.ст. (p<0.05). В группе эналаприлата за первый час САД снизилось с 208.1 до 182.5 мм рт.ст. (p<0.05), ДАД — с 114.8 до 95.0 мм рт.ст. (p<0.05) (рис. 2).

Оценивалась также продолжительность гипотензивного эффекта (от момента первого введения препарата в течение 6 ч) (рис. 3). В группе урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий гипотензивный эффект.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа	
	Урапидил (n=31)	Эналаприлат (n=30)
Возраст, лет	60,61±8,31	60,77±8,20
Женщины, n (%)	20 (64,5)	18 (60)
САД, мм рт.ст.	210,49±13,63	208,13±13,6
ДАД, мм рт.ст.	115,71±8,54	114,8±6,53
ЧСС, уд/мин	83,16±11,23	80,23±9,93
ОНМК в анамнезе, %	6,45	3,33
ОИМ в анамнезе, %	9,7	13,3
Стенокардия в анамнезе, %	16,1	16,7
Клинические проявления: • гипертензивная		
энцефалопатия, %	25,8	33,3
• стенокардия, %	19,3	23,4
• носовое кровотечение, % • энцефалопатия+носовое	19,3	13,3
кровотечение, %	35,5	30
СКФ, мл/мин	73,45±7,79	70,37±7,57

Влияние на ЧСС

Оба препарата не оказывали достоверного влияния на ЧСС (рис. 4). В группе урапидила ЧСС снизилось с $85,5\pm16,9$ до $85,3\pm11,9$ уд/мин (p>0,05), в группе эналаприлата — с $87,4\pm10,0$ до $86,2\pm7,9$ уд/мин (p>0,05).

Нежелательные явления

Ни в одной группе не было выявлено ЗНЯ. В группе урапидила у 1 пациента (3,2%) наблюдалось снижение АД за первые 15 мин (САД на 25% [со 180 до 135 мм рт.ст.], ДАД на 27% [с 126 до 92 мм рт.ст.]), что сопровождалось появлением головной боли. При дополнительном обследовании данного пациента было выявлен атеросклероз сонных артерий. Также у 1

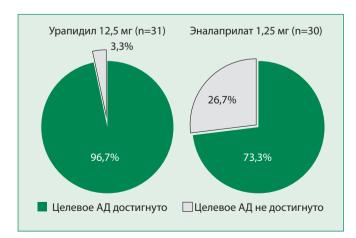


Рис. 1. Достижение целевого давления после введения первой дозы исследуемых препаратов

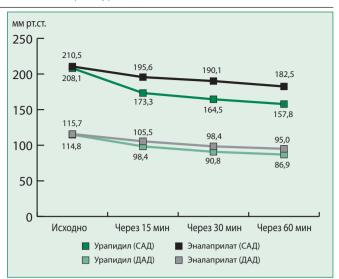


Рисунок 2. Динамика САД и ДАД после внутривенного введения урапидила и эналаприлата в течение первого часа

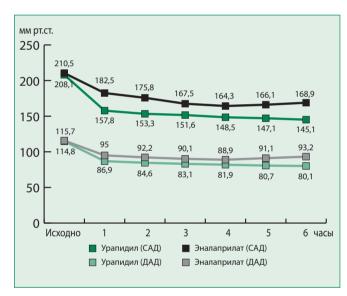


Рисунок 3. Динамика САД и ДАД в течение 6 ч после внутривенного введения первой дозы урапидила и эналаприлата

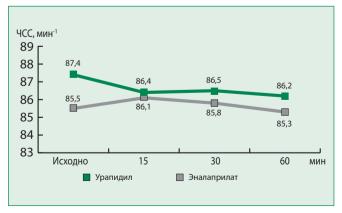


Рисунок 4. Динамика ЧСС после внутривенного введения первой дозы урапидила и эналаприлата

(3,2%) пациента было отмечено появление головокружения.

В группе эналаприлата отмечалось появление незначительной головной боли (n=1; 3,3%) и головокружения (n=1; 3,3%).

Наблюдение в течение 72 ч

Поскольку пациентам через 6 ч назначалась другая комбинированная терапия, то в течение последующего времени (до 72 ч) контролировалось развитие острых сосудистых событий (нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), которые не были выявлены ни в одной группе исследования.

Обсуждение

Осложненные гипертонические кризы, несмотря на развитие фармакологии и улучшение контроля артериального давления у населения, остаются большой проблемой, с которой ежедневно сталкиваются терапевты и кардиологи. Число рекомендованных препаратов неуклонно растет, однако исследований по сравнению эффективности этих препаратов в лечении ГК, а также их безопасности, крайне мало. Эналаприлат — это единственный внутривенный ингибитор АПФ, разрешенный для купирования ГК, который достаточно часто используется на этапе скорой помощи и в стационарах России. Урапидил — блокатор постсинаптических альфа-1-рецепторов, также обладающий центральным действием, благодаря чему он является эффективным антигипертензивным эффектом без влияния на ЧСС. В этой связи очень важно, что урапидил был зарегистрирован в Российской Федерации.

В настоящем исследовании 73,3% пациентов достигли целевого давления при лечении эналаприлатом, что согласуется с данными других исследований [2,5]. Однако процент пациентов невысок, кроме того, неудобство применения этого препарата заключается в том, что клиническое действие наступает не в первые минуты, а начинается почти через 15 мин после в/в введения. Кроме того, период полувыведения эналаприлата на начальной стадии составляет приблизительно 11 ч, при этом он наблюдается в плазме крови на протяжении 96 ч, а повторное его введение возможно лишь через 6 ч. Отмечена хорошая переносимость данного препарата, однако его эффективность при ГК можно расценить как среднюю.

Урапидил — препарат, который обеспечивает начало снижения АД уже в течение 5 мин после введения, через 15 мин можно наблюдать уже выраженный клинический эффект. Период полувыведения после внутривенного болюсного введения составляет 2,7 ч (1,8-

3,9 ч), при неэффективности первой дозы урапидил можно повторно вводить уже через 15 мин.

В данном исследовании доля респондеров на 1-ю дозу урапидила составила 96,7%, на 2-ю дозу — 100%. Важно, что статистически достоверная разница между 2 группами лечения достигнута уже на 15-й мин после введения препаратов. Время до наступления эффективного снижения систолического и диастолического АД (САД<180 и ДАД<120 мм рт. ст., что составило минимум 15% от исходного значения) наблюдалось в группе урапидила уже на 15-й мин, в то время как в группе эналаприлата — лишь на 120-й мин.

Кроме того, продолжительность и стабильность гипотензивного эффекта урапидила были больше, чем в группе эналаприлата. В группе урапидила не было выявлено повторного подъема АД, в то время как в группе эналаприлата на 5-м ч после введения препарата наблюдается тенденция к повышению САД и ДАД (p>0.05).

В данном исследовании также показано, что повышения ЧСС на фоне лечения урапидилом и эналаприлатом не происходило. Это также согласуется с данными других исследований урапидила и отличает урапидил от альфа1-адреноблокаторов без центрального действия. Так, при сопоставимом снижении АД доксазозин достоверно увеличивал ЧСС в сравнении с плацебо (Δ 25%; p<0,05), в то время как урапидил — нет (Δ 12%; p>0,05). И при сравнении групп урапидила и доксазозина выявлено, что ЧСС в группе доксазозина была достоверно выше (p<0,05) [14].

Преимущества урапидила продемонстрированы и при его сравнении с нифедипином (сублингвально). В группе нифедипина процент пациентов, достигших целевого давления после первой дозы препарата, составил 70%, в то время как в группе эбрантила — 92%, причем не было пациентов, не достигших целевого давления [15]. Также урапидил сравнивали с нитропруссидом натрия при ГК. При сопоставимом снижении АД (р=0,18) в группе нитропруссида натрия побочные эффекты наблюдались у 7 пациентов, а в группе урапидила — лишь у 2 [16].

Применение в данном исследовании невысокой дозы урапидила (12,5 мг вместо 25 мг, которые ранее применялись в ряде работ) привело к более плавному снижению АД и редкому возникновению НЯ, число которых было сопоставимо с группой эналаприлата.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день благодаря развитию фармакологической отрасли возможно выбирать эффективные и безопасные препараты для купирования осложненных ГК.

Литература

- Oganov R.G. The development of preventive cardiology in Russia. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2004; 3(3) part 1: 10–14. Russian (Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3) ч.1: 10–14).
- 2. Varoni, Marik P.E. The diagnosis and management of hypertensive crises. Chest 2000; 118: 214-27.
- 3. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356:411-7.
- Eliott W.J. Clinical features and management of selected hypertensive emergrncies. J Clin Hypertens 2004; 6:587-92.
- 5. Aggarwal M., Khan I.A. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol Clin 2006; 24:135-46.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Assembly of Experts SCRF, RM-SAH. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7 (6) suppl 2: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Совет экспертов ВНОК, РМО-АГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6) приложение 2: 1-32).
- Rhoney D., Peacock W.F. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1. Am J Health-Syst Pharm 2009; 66:1343-52
- 8. Bales A. Hypertensive crisis. How to tell if it's an emergency or an urgency. Postgrad Med 1999; 105: 119-126, 130.
- Zampaglione B., Pascale C., Marchisio M., Santoro A. The use of lacidipine in the management of hypertensive crises: a comparative study with nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (Suppl 5): S116-118.

- 10. Gifford R. Management of hypertensive crises. JAMA 1991; 226: 829-835.
- 11. Finnerty FA. Hypertensive encephalopathy. Am J Med 1972; 52: 672-78.
- 12. Vertkin A.L., Gorodetskiy V.V., Topolyanskiy A.V. et al. Prehospital and other assistance to the sudden increase in blood pressure and hypertensive crisis. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2001; 9(20): 863-867. Russian (Верткин А.Л., Городецкий В.В., Тополянский А.В. и др. Догоспитальная помощь при внезапном повышении АД и гипертоническом кризе. Русский медицинский журнал 2001; 9(20): 863-867).
- 13. Лукьянов М.М., Голиков А.П. Гипертонические кризы: основные положения диагностики, лечения и профилактики. Consilium-medicum 2010; 3:37-40.
- 14. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Wonisch M., Brussee H. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate. Eur J Clin Pharmacol 2007;63(3):259-62.
- Hirschl M.M., Seidler D., Zeiner A. et al. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. Am J Emerg Med 1993;11(6):653-6.
- Hirschl M.M., Binder M., Bur A. et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensiv emergencies. Intensive Care Med 1997;23(8):885-8.

Поступила 23.09.2011 Принята в печать 28.09.2011