

Антигипертензивный препарат комбинированного действия урапидил: эффективность и безопасность применения в клинической практике

Гапонова Н. И.¹, Абдрахманов В. Р.¹, Кадышев В. А.², Соколов А. Ю.²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, ²Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова. Москва, Россия

В работе отражены возможности применения антигипертензивного препарата комбинированного действия урапидила в клинической практике лечения пациентов с острым повышением артериального давления (АД). Подтверждены высокая эффективность и хорошая переносимость препарата; рассмотрены механизм действия, фармакодинамика и фармакокинетика урапидила. Обсуждаются результаты основных клинических исследований, демонстрирующих антигипертензивную эффективность и безопасность урапиди-

ла. Приведены дополнительные благоприятные эффекты препарата, в частности, способность снижать повышенное АД в легочной артерии, улучшать проходимость в бронхах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, урапидил, лечение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (1): 57–63
Поступила 17/12–2013

Принята к публикации 11/01–2014

Combined action antihypertensive agent urapidil: effectiveness and safety in clinical practice

Gaponova N. I.¹, Abdrakhmanov V. R.¹, Kadyshv V. A.², Sokolov A. Yu.²

¹A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, ²A. S. Puchkov Emergency Medical Care Station. Moscow, Russia

The paper reviews the clinical practice potential of a combined action antihypertensive medication urapidil for the treatment of patients with acute elevation of blood pressure (BP) and confirms urapidil effectiveness and good tolerability. Urapidil action mechanisms, pharmacodynamics, and pharmacokinetics are discussed, together with the results of the key clinical trials which have demonstrated antihypertensive effectiveness

and safety of this agent. Additional beneficial effects of urapidil, such as reduction of the increased pulmonary artery BP and improvement of bronchial conductivity, are also described.

Key words: arterial hypertension, urapidil, treatment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (1): 57–63

АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГК — гипертонический криз, ДАД — диастолическое АД, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, ESO — European stroke organization (Европейская инсультная организация).

Артериальная гипертензия (АГ) стала глобальной мировой проблемой современности. Более 1 млрд. жителей планеты имеют повышенный уровень артериального давления (АД). Распространенность АГ среди взрослого населения Российской Федерации (РФ) превышает 40% [1, 2]. Тревожным фактом последних лет является растущее число наиболее серьезного осложнения АГ — гипертонических кризов (ГК). Проведенный клинико-статистический анализ частоты вызовов бригад скорой медицинской помощи г. Москвы выявил неуклонный рост количества ГК за период с 2005 по 2011 гг. Среднегодовая динамика роста числа ГК составила 14,1% [3]. Необходимо отметить, что рост таких вызовов подтверждается как абсолютным числом вызовов, так и отношением вызовов к общему количеству населения г. Москвы (рисунок 1).

Указанная ситуация настойчиво диктует необходимость внедрения в клиническую практику эффективных методов лечения пациентов с ГК. Антигипертензивные препараты, рекомендуемые для купирования ГК, должны отвечать ряду требований, важнейшими из которых являются:

- эффективность и безопасность препарата, имеющего доказательный уровень и включенного в клинические рекомендации;
- регистрация в РФ, обеспечивающая доступность препарата для практического применения.

К сожалению, до настоящего времени выбор лекарственных средств с предсказуемым и безопасным антигипертензивным эффектом в РФ остается весьма ограниченным. В связи с этим, большой практический интерес представляет

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел. моб.: 8 (910) 433-04-83,

e-mail: nade-gaponova@yandex.ru

[Гапонова Н. И.* — профессор кафедры скорой медицинской помощи, Абдрахманов В. Р. — профессор кафедры скорой медицинской помощи, Кадышев В. А. — заместитель главного врача по лечебной части, Соколов А. Ю. — врач-кардиолог].

препарат урапидил (Эбрантил, Такеда, Япония), зарегистрированный в РФ. Препарат включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.12.2011г № 2199-р) и в приказ Минздрава России от 07.08.2013г № 549н “Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи”.

Фармакологические свойства урапидила

Фармакодинамика

Урапидил обладает двойным механизмом действия (рисунок 2). Основной антигипертензивный эффект препарата обусловлен избирательной блокадой постсинаптических α_1 -адренорецепторов, благодаря чему снижается периферическое сосудистое сопротивление.

Второй механизм действия урапидила, отличающего его от других α_1 -адреноблокаторов заключается в стимуляции центральных серотониновых рецепторов типа 5 HT_{1A}, расположенных в хемочувствительной зоне продолговатого мозга и латераль-

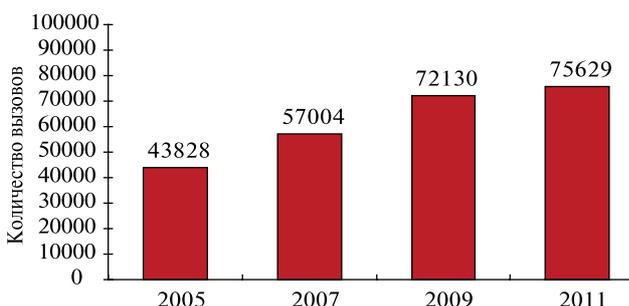
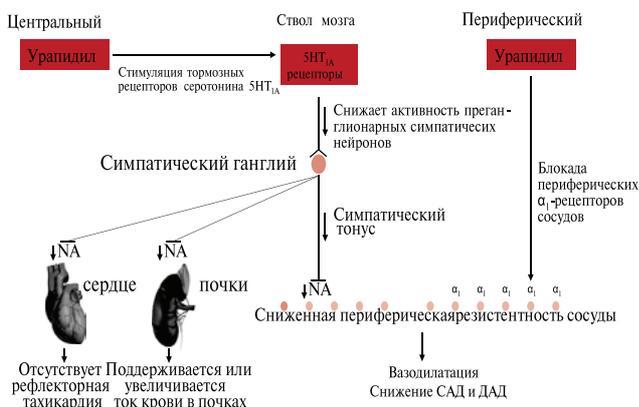


Рис. 1 Динамика вызовов бригад скорой медицинской помощи г. Москвы к больным с ГК за 2005–2011 гг.



Langtry HD, et al. *Drugs* 1989; 38 (6): 900–40, 1989 (Dec).
Sheiban I. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl, A: 37–44. (Jun)
Adnot S, et al. *Am Review of Respiratory Disease* 1987; 135: 288–93.

Рис. 2 Механизмы действия урапидила (центральный и периферический).

ного ретикулярного ядра. В результате снижается активность преганглионарных симпатических нейронов, вследствие чего, несмотря на выраженное сосудорасширяющее действие, антигипертензивный эффект урапидила не сопровождается рефлекторной тахикардией.

Следует подчеркнуть, что даже при быстром внутривенном (в/в) введении препарата не наблюдаются достоверные изменения сердечного выброса [4]. Более того, благодаря снижению пред- и постнагрузки на сердце урапидил способствует повышению эффективности сердечных сокращений [5]. Препарат расслабляет тонус легочной артерии и поэтому может применяться у пациентов с ГК на фоне хронической легочной патологии [6, 7]. Урапидил не влияет на углеводный обмен и не вызывает задержки жидкости в организме.

Антигипертензивное действие урапидила сопровождается не снижением, а повышением перфузии ряда органов и тканей, в частности, почек, кишечника, 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, т.е. способность барорецепторов регулировать системное и органное кровоснабжение остается сохранной [8]. Благодаря этому урапидил значительно реже, чем классические α_1 -адреноблокаторы (например, празозин) вызывает ортостатическую гипотензию [9].

Фармакокинетика

При в/в введении первоначальной дозы 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала быстрое снижение (α -фаза), а затем медленное (β -фаза). Период распределения препарата составляет ~35 мин. Большая часть урапидила метаболизируется в печени. Период полувыведения после в/в болюсного введения составляет ~3 ч (1,8–3,9 ч). Связь с белками плазмы крови составляет 80%. 50–70% урапидила выводится почками, остальное — через кишечник в виде неактивных метаболитов. Препарат проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. У пожилых пациентов, а также у больных с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью объем распределения и клиренс урапидила снижены, а период полувыведения увеличен [8]. Урапидил противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, при аортальном стенозе, беременности и в период лактации.

Антигипертензивное действие урапидила может усиливаться при одновременном приеме блокаторов α -адренорецепторов и других антигипертензивных средств, а также при гиповолемии и при приеме алкоголя.



ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

**Надёжный контроль
гипертензивных кризов**



Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.

Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Баталов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочные реакции:** тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердцебиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. **Особые указания:** нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

Способ применения и режим дозирования урапидила

Рекомендуются следующие способы введения:

— В/в струйное введение. 10–50 мг урапидила вводится медленно под контролем АД. Первоначальное снижение уровня АД, как правило, наступает через 3–5 мин. В зависимости от антигипертензивного эффекта возможно повторное введение препарата. Полный терапевтический эффект, как правило, наступает через 20–30 мин.

— В/в капельная или непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса. Средняя поддерживающая доза урапидила составляет 9 мг/час, т.е. 250 мг урапидила растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или декстрозы (1 мг=44 капли=2,2 мл). Допустимое максимальное соотношение урапидила — 4 мг препарата на 1 мл инфузионного раствора. Рекомендуемая начальная скорость инфузии — 2 мг/мин. Скорость капельного введения зависит от динамики АД. Раствор для капельного введения готовят следующим образом: 250 мг урапидила (10 ампул по 5 мл или 5 ампул по 10 мл) добавляют к 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или раствора декстрозы.

При использовании перфузионного насоса 100 мг урапидила (4 ампулы по 5 мл или 2 ампулы по 10 мл) вводят в шприц насоса и разводят до 50 мл 0,9% раствором натрия хлорида или декстрозы.

— Для обеспечения контролируемого снижения возможно сочетание двух вышеуказанных способов применения урапидила (Эбрантила), а именно, непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса и капельная инфузия для поддержания оптимального уровня АД после первоначального антигипертензивного эффекта с помощью струйного в/в введения [10].

Применение урапидила при гипертонических кризах

Высокая эффективность и хорошая переносимость урапидила были подтверждены при лечении пациентов с ГК. Открытое, контролируемое исследование, проведенное на базе НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, показало, что у больных с ГК урапидил при средней скорости введения 0,6 мг/мин в средней дозе 50 мг (от 25 до 75 мг) вызывал статистически достоверное снижение систолического АД (САД) на 26%, диастолического АД (ДАД) на 23% [11]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не менялась, что объясняется торможением центральной симпатической активации под воздействием урапидила. Снижение АД сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и не вызывало развития серьезных побочных эффектов.

Были выявлены особенности антигипертензивного эффекта урапидила в зависимости

от исходного состояния центральной гемодинамики. При ГК с гиперкинетической реакцией снижение АД достигалось преимущественно за счет уменьшения исходно повышенных показателей сердечного выброса. У больных с эукинетическим типом гемодинамики купирование ГК происходило за счет снижения повышенного периферического сосудистого сопротивления без достоверных изменений сердечного выброса. При гипокинетическом типе кровообращения антигипертензивное действие урапидила происходило за счет снижения повышенного периферического сосудистого сопротивления. Благодаря снижению постнагрузки и облегчению работы сердца исходно сниженный сердечный выброс в указанной группе достоверно повышался.

По мнению авторов [11], при тяжелых ГК показано в/в болюсное введение 25 мг урапидила в течение 3–5 мин, с последующей инфузией из расчета 5–40 мг/ч в течение 4–6 ч.

Сравнительное исследование эффективности при лечении пациентов с осложненными ГК выявило более продолжительный и стабильный характер антигипертензивного действия урапидила по сравнению с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлатом [12]. При в/в введении первоначальной дозы урапидила 12,5 мг снижение АД начиналось уже в течение первых 5 мин, а через 15 мин наблюдался выраженный клинический эффект с достижением целевого уровня АД у 96,7% больных, в то время как начало действия эналаприлата отмечалось через 15 мин и только 73,3% больных достигли целевого уровня. Следует также отметить то, что в группе урапидила не было выявлено повторного подъема уровня АД, в то время как в группе эналаприлата на 5 ч после в/в введения препарата наблюдалась тенденция к повышению АД. В обследованной группе больных (n=31) не наблюдалось серьезных побочных эффектов урапидила. Лишь у одного пациента отмечалось избыточное снижение АД за первые 15 мин: САД на 25% (со 180 мм рт.ст. до 135 мм рт.ст.) и ДАД на 27% (126 мм рт.ст. до 92 мм рт.ст.), что сопровождалось появлением головной боли.

Применение урапидила в неотложной кардиологии

Изучена возможность применения урапидила при остром коронарном синдроме. При исследовании перфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме во время выполнения первичной ангиопластики показано, что урапидил способен улучшать коронарный кровоток, перфузию миокарда и функцию левого желудочка [13].

Урапидил с успехом применяется для стабилизации уровня АД у пациентов с ишемической болезнью

ню сердца после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Усугубляющим фактором послеоперационного периода у таких больных, служит увеличение внутрилегочного шунтирования, обусловленное снижением сократительной способности сердца и повышением содержания жидкости в легких, что обычно наблюдается при искусственном кровообращении [14, 15]. По мере нарастания шунтирования ухудшается насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом. Для контроля АД и устранения гипертензии в послеоперационном периоде у больных с АКШ, как правило, применяются антигипертензивные препараты — нитропруссид натрия, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов и другие вазодилататоры. В то же время, как показано в сравнительных исследованиях, урапидил обладает рядом преимуществ перед традиционными вазодилататорами, такими как нитропруссид натрия [16]. Так как тахикардия после АКШ может привести к усиленному потреблению кислорода миокардом, и в результате к миокардиальной ишемии, в этом аспекте урапидил, при применении которого ЧСС остается стабильной, может быть оптимальным препаратом для устранения периперационной гипертензии [17].

Многие сосудорасширяющие препараты, в т.ч. нитропруссид натрия и нитроглицерин, подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, увеличивая шунтирование в легких, и тем самым ухудшают артериальную оксигенацию [14, 18].

После введения урапидила существенного увеличения шунтирования или снижения напряжения кислорода в артериальной крови не наблюдалось, т.к. урапидил не подавляет гипоксическую легочную вазоконстрикцию [16].

Таким образом, оказалось, что в отношении оксигенации и ЧСС урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с нитропруссидом натрия и нитроглицерином при неотложной терапии гипертензии после АКШ.

Применение урапидила для лечения легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Обнадеживающие результаты были получены при терапии вторичной легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В/в введение таким пациентам урапидила в средней дозе 44 мг сопровождалось достоверным снижением давления в легочной артерии, давления заклинивания в легочных капиллярах и легочного сосудистого сопротивления [14]. Важно подчеркнуть, что урапидил, в отличие от вазодилататоров типа нитропруссид натрия, не подавляет гипоксическую вазоконстрикцию в легких, поэтому не наблюдается ухудшение арте-

риальной оксигенации [19]. Также не было отмечено негативное влияние препарата на функцию внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Более того, у ряда пациентов препарат вызывал дозозависимую бронходилатацию [20].

Применение урапидила для контроля уровня АД у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Особого подхода при лечении осложненных ГК требуют пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), т.к. избыточное или быстрое снижение АД способствует нарастанию ишемии головного мозга [21]. Вместе с тем, с повышением АД ассоциируется риск прогрессирования мозгового инсульта (МИ), усугубление имеющегося неврологического дефицита [22]. Была констатирована достоверная связь между избыточно повышенным уровнем АД и смертностью у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами [23–25].

В последние годы, для эффективного контроля уровня АД у пациентов с МИ в большинстве европейских стран успешно применяется урапидил. Согласно рекомендациям Исполнительного комитета Европейской инсультной организации (European stroke organization (ESO)) и Авторского комитета ESO, именно урапидил, благодаря управляемому снижению АД и хорошей переносимости, рассматривается препаратом выбора у пациентов с МИ [26].

Первоначальная доза урапидила у таких пациентов составляет 10–50 мг препарата, вводимого медленно под контролем АД. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно повторное введение препарата до максимально допустимой дозы в 100 мг. Пациентам, у которых антигипертензивный эффект урапидила оказывается недостаточно стойким, целесообразно проводить капельную инфузию препарата со скоростью введения от 5 до 40 мг/ч — в среднем 15 мг/ч. Инфузионный способ введения урапидила обеспечивает плавное и безопасное снижение АД. Длительность инфузии зависит от тяжести заболевания, получаемого эффекта, переносимости и может продолжаться до 24–48 ч.

В Северной Америке и европейских странах для контролируемого снижения уровня в острой фазе МИ используется в/в введение урапидила, как при ишемическом, так и геморрагическом вариантах заболевания. В клинической практике в/в введение урапидила больным с ГК, оказывало нормализующее влияние на мозговой кровоток, устраняя спазм артериол, увеличивая венозный отток и повышая исходно сниженную скорость мозгового кровотока [11].

Как показало исследование INTERACT (*Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial*), раннее снижение урапидилом избыточно повышенного АД у больных с подтвержденными при компьютерной томографии внутричерепными кровоизлияниями способствовало снижению темпа увеличения гематомы и ее разрешению в течение первых 72 ч после развития МИ [27].

Применение урапидила в неотложной терапии гипертонической энцефалопатии наряду с улучшением церебральной гемодинамики способствует нормализации неврологического статуса [28, 29]. Препарат имеет преимущество перед другими антигипертензивными средствами, т.к. при применении урапидила не нарастает внутричерепное давление и не развивается синдром “рикошета” [30].

Таким образом, применение урапидила значительно расширяет возможности эффективного контроля АД в остром периоде МИ как ишемического, так и геморрагического, при развитии гипертонической энцефалопатии, а также для индукции управляемой гипотензии при проведении нейрохирургических вмешательств [31]. В связи с этим урапидил может рассматриваться в качестве препарата выбора при необходимости экстренного снижения АД в таких ситуациях.

Применение урапидила на догоспитальном этапе

Важным аспектом изучения эффективности и безопасности урапидила является анализ опыта применения препарата на догоспитальном этапе. Открытое проспективное исследование, выполненное на базе службы “061” скорой помощи г. Барселоны (Испания), подтвердило высокую эффективность и безопасность урапидила при купировании экстренных ГК [32]. Скорая медицинская помощь оказывалась пациентам с ГК, осложненным гипертонивной энцефалопатией, МИ, острой левожелудочковой недостаточностью, расслоением аневризмы аорты. Методом постоянного неинвазивного мониторинга оценивались САД, ДАД и среднее АД, а также ЧСС. Урапидил вводился в/в, начиная с дозы 25 мг, и, повышая до 100 мг, троекратно с 5-минутным интервалом в соответствии со снижением уровня АД. Эффективность препарата оценивалась по степени снижения исходного САД на 20% и/или снижения ДАД <100 мм рт.ст. через 5, 10, 15 и 20 мин от начала лечения. Оптимальным рассматривалось достижение ДАД при МИ ≤ 120 мм рт.ст., при подозрении на расслоение аневризмы аорты значение САД — 100–110 мм рт.ст. Купирование криза было эффективным к 10-й мин — у 88% и к 20-й мин — у 94% пациентов. Зафиксировано снижение ЧСС — в среднем по группе со 111 ± 23 уд/мин до 94 ± 11 уд/мин.

Руксин В. В. и др. [33] провели сравнительное исследование эффективности применения урапидила, альбетора и клонидина у пациентов с ГК на догоспитальном этапе. Наиболее выраженная антигипертензивная активность была выявлена у урапидила, при этом снижение САД и ДАД через 30 мин после в/в введения 25–50 мг препарата в среднем составило 30,1% и 26,9%.

Переносимость и безопасность

В целом урапидил характеризуется хорошей переносимостью. Нежелательные явления препарата наблюдаются достаточно редко. Как правило, нежелательные явления были кратковременными и исчезали в течение нескольких мин. У больных, обратившихся за скорой медицинской помощью, в связи с острым повышением АД, медикаментозная коррекция нежелательных явлений не потребовалась ни в одном случае [33, 34].

При передозировке урапидила наблюдается головокружение, заторможенность, реже ортостатическая гипотензия вплоть до коллапса. Возможно развитие аллергических реакций (кожный зуд, экзантема). У отдельных пациентов описаны редкие случаи так называемого “серотонинового синдрома”, который характеризуется беспокойством пациентов, дезориентацией, тремором, гипервентиляцией, мышечным гипертонусом [35]. При резком снижении АД необходимо придать пациенту положение с приподнятыми ногами и проводить инфузионную терапию с целью нормализации гемодинамики. При недостаточности этих мероприятий целесообразно добавить вазопрессорные амины (допамин).

Взаимодействие урапидила

Необходимо учитывать возможность гипотензивного действия урапидила при совместном приеме других антигипертензивных препаратов, а также на фоне постоянного приема большими α -адреноблокаторов (доксазозин, тамсулозин и т.п.). Коллаптоидные состояния могут развиваться при гиповолемии (например, вследствие рвоты), а также на фоне приема алкоголя. До настоящего времени отсутствуют клинические данные о применении урапидила у детей до 18 лет. У пожилых пациентов первоначальная доза должна быть снижена, т.к. у таких пациентов наблюдается снижение объема распределения препарата, а время полувыведения более продолжительное.

Заключение

Суммируя эффекты урапидила необходимо отметить преимущества его использования для купирования ГК:

- двойной механизм действия: центральный, обусловленный стимуляцией серотониновых $5HT_{1A}$ -рецепторов сосудодвигательного центра,

и периферический — с блокадой постсинаптических α_1 -адренорецепторов;

- быстрое начало (3–5 мин) при в/в введении и достаточная продолжительность антигипертензивного действия (8–12 ч);
- сбалансированное снижение САД и ДАД;
- отсутствие рефлекторной тахикардии, не смотря на выраженную вазодилатацию;
- отсутствие ортостатической гипотензии и феномена первой дозы;
- возможность контролируемого снижения избыточно повышенного АД с улучшением пер-

фузии головного мозга у больных с ОНМК, при минимальном влиянии на внутричерепное давление.

Таким образом, урапидил является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, расширяющим возможности успешного лечения неотложных состояний, обусловленных повышением уровня АД. Особую значимость приобретает способность препарат обеспечивать надежный контроль АД при жизнеугрожающих осложнениях ГК, таких как МИ, острый коронарный синдром и т.п.

Литература

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Shal'nova SA, Kukushkin SK, Manoshkina EM, et al. Arterial hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12: 39–2. Russian (Шальнова С. А., Кукушкин С. К., Маношкина Е. М. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12: 39–2).
3. Hypertensive crises. Edited by Tereshhenko SN, Plavunova NF. М., MEDpress-inform 2013; 207 p. Russian (Гипертензивные кризы. Под ред. Терещенко С. Н., Плавунова Н. Ф., М., МЕДпресс-информ 2013; 207 с).
4. Leonetti G, Terzoli L, Zanchetti A. Systemic haemodynamic and humoral changes during urapidil treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 1988; 6 (2): 25–9.
5. Langtry HD, Mammen GJ, Sorkin EM. Urapidil: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of hypertension. *Drugs* 1989; 38: 900–40.
6. Spah F, Kottmann R, Grosser KD, et al. Effects of urapidil in patients with mild pulmonary vascular hypertension. *Drugs* 1990; 40 (4): 69–70.
7. Zadiyonchenko VS, Pogonchenkova IV, Adasheva TV. Arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. М. 2005; 134 p. Russian (Задияонченко В. С., Погонченкова И. В., Адашева Т. В. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М. 2005; 134 с).
8. Ramage AG. The mechanism of the sympathoinhibitory action of urapidil: role of 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 998–1002.
9. Gillis RA, Dretchen KL, Namath I, et al. Hypotensive effect of urapidil: CNS site and relative contribution. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 103–9.
10. Medicines Register of Russia RLS. Encyclopedia of medicines. 18th edition. М. RLS-MEDIA, 2009; 1440 p. Russian (Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. 18-й вып. М. РЛС-МЕДИА 2009; 1440 с).
11. Semenova EV, Golikov AP, Ryabinin VA, Luk'yanov MM. Treatment of hypertensive crisis with an integrated dynamic control. *TOP Medicina* 1998; 2: 6–8. Russian (Семенова Е. В., Голиков А. П., Рябинин В. А., Лукьянов М. М. Лечение гипертензивных кризов с использованием комплексного динамического контроля. *ТОП Медицина* 1998; 2: 6–8).
12. Arutyunov GP, Oganezova LG. Relief of the complicated hypertensive crisis in the practice of the therapist: a place of urapidil and results of research. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2011; 7 (5): 549–54. Russian (Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г. купирование осложненного гипертензивного криза в практике терапевта: место урапидила и результаты исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7 (5): 549–54).
13. Yao DK, Jia SQ, Wang L, et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2009; 20 (2): 152–7.
14. Castelhy PA, Lear S, Lear E, et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231–5.
15. Sivak ED, Starr NJ, Grave JW, et al. Extra vascular lung water values in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Critic Care Med* 1982; 10: 593–6.
16. Mollhoff T, Rosiers P, van Aken H. Urapidil, sodium nitroprusside and nitroglycerin: effects on haemodynamics, venous admixture and arterial oxygenation after coronary artery bypass grafting. *Drugs* 1990; 40 (4): 73–6.
17. Wallard R, Karp RB, Reves JG, et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery. A study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559–65.
18. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, et al. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65: 1072–7.
19. Adnot S, Radermacher P, Andrivet P, et al. Effects of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation: perfusion ratios in patients with congestive heart failure. *Drugs* 1990; 40 (4): 65–6.
20. Cazzola M, Spinazzi A, Santangelo G, et al. Acute effects of urapidil on airway response in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1990; 40 (4): 71–2.
21. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (third revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (6), appendix 2: 32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), приложение 2: 32).
22. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994; 344: 156–9.
23. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18–24.
24. Robinson TG, Waddington A, Ward-Close STN, Potter JF. The predictive role of 24-hour compared to casual blood pressure levels on outcome following acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 264–72.
25. Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U, Manktelow B, Fotherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001; 19: 2127–34.
26. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
27. Arima H, Anderson CS, Wang JG, et al. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial Investigators. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010; 56 (5): 852–8.
28. Grossman E, Hironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf* 1998; 19: 99–122.
29. Migneco A, Ojetti V, De Lorenzo A, et al. Hypertensive crises: diagnosis and management in the emergency room. *Eur Rev Med Pharmacol Sciences* 2004; 8: 143–52.
30. *Morrell DF*. Quality controlled hypotension. *Medicina неотложных состояний* 2007; 3: 127–34. Russian (*Morrell DF*. Качественная управляемая гипертензия. *Медицина неотложных состояний* 2007; 3: 127–34).
31. Hirschl MM, Seidler D, Mullner M, et al. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *Hypertens* 1996; 24: 1684–9.
32. Aljotas-Reig J, Bove-Farre I, De Cabo-Frances F, et al. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 130–3.
33. Ruksin VV, Grishin OV, Jashhenkova SV. New features of the intensive care in the prehospital. *Skoraja medicinskaja pomoshh'* 2011; 2: 9–14. Russian (Руксин В. В., Гришин О. В. Яценкова С. В. Новые возможности интенсивной терапии на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь* 2011; 2: 9–14).
34. Dolley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56 (5): 529–55.
35. Beller KD, Boer R, Sanders KH, et al. Blockade of α_1 -adrenoceptors favourable in hypotension induced by stimulation of serotonin_{1A} receptors in conscious dogs? *Drugs* 1990; 40 (4): 38–41.