

Первый опыт оценки сравнительной эффективности лечения гипертонического криза в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии

А.А. Вёрткин¹, Ф.Ф. Хамитов¹, Е.А. Майборода², Т.Г. Литвин¹, Н.О. Ховасова^{1*}

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²Городская клиническая больница № 81 Департамента здравоохранения Москвы. Москва, Россия

Comparative effectiveness of hypertensive crise management in the post-surgery period after carotid endarterectomy: first results

A.L. Vertkin¹, F.F. Khamitov¹, E.L. Mayboroda², T.G. Litvin¹, N.O. Khovasova^{1*}

¹Moscow State Medico-Stomatological University, ²Moscow City Clinical Hospital No. 81. Moscow, Russia

Цель. Определить сравнительную эффективность различных антигипертензивных препаратов для купирования гипертонического криза (ГК) в раннем послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ).

Материал и методы. В исследование включили 39 пациентов (14 женщин и 25 мужчин), средний возраст $65,6 \pm 6,6$ лет, находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии. Всем пациентам была выполнена операция КЭЭ, осложнившаяся в раннем послеоперационном периоде ГК. Пациенты были разделены на 3 группы (гр.). В гр. I для купирования ГК применяли нимодипин, во II — эналаприлат, в III гр. — урапидил.

Результаты. Внутривенное введение всех трех препаратов приводит к развитию антигипертензивного эффекта. Достоверное снижение артериального давления (АД) наблюдается при применении нимодипина и урапидила. В то же время нимодипин провоцирует рефлекторную тахикардию, отсутствующую при использовании урапидила.

Заключение. По результатам исследования из трех режимов антигипертензивной терапии для купирования ГК в раннем послеоперационном периоде после КЭЭ, более оправданным является урапидил. Он снижает АД без появления рефлекторной тахикардии и клинической гипотензии, что характеризует урапидил как эффективный и безопасный препарат для экстренной помощи при ГК.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, каротидная эндартерэктомия, гипертонический криз, урапидил, нимодипин, эналаприлат.

Aim. To compare the effectiveness of different antihypertensive medications in the management of hypertensive crise (HC) in the early post-surgery period after carotid endarterectomy (CEE).

Material and methods. The study included 39 patients (14 women, 25 men; mean age $65,6 \pm 6,6$ years) hospitalised to the Cardiovascular Surgery Department of a major Moscow City hospital. All patients underwent CEE, with a HC developed in the early post-surgery period. All participants were divided into three groups: in Group I, HC was treated with nimodipine, while Groups II and III received enalaprilat and uradipil, respectively.

Results. Intravenous administration of all three medications resulted in an antihypertensive effect. A significant reduction in blood pressure (BP) levels was observed after the administration of nimodipine and uradipil. However, nimodipine caused reflectory tachycardia, which was not observed in patients treated with uradipil.

Conclusion. The results obtained are consistent that out of the three studied medications, uradipil appeared the most appropriate for the HC management in the early post-CEE period. It reduced BP levels without causing reflectory tachycardia or clinical hypotension, which confirms clinical effectiveness and safety of uradipil as a medication of choice for the urgent HC management.

Key words: Cerebrovascular disease, atherosclerosis, carotid endarterectomy, hypertensive crise, uradipil, nimodipine, enalaprilat.

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: natashahov@mail.ru

[¹Вёрткин А.А. — зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ¹Хамитов Ф.Ф. — профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии, ²Майборода Е.А. — врач — кардиолог, ¹Литвин Т.Г. — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ¹Ховасова Н.О. (*контактное лицо) — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) вышли в России на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди всех причин смерти населения.

Среди всех мозговых инсультов (МИ) 80 % составляют инсульты ишемического типа (ИИ) [1,9]. ~ 95 % всех ишемических нарушений головного мозга — транзиторных ишемических атак (ТИА) и МИ, связаны с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий головного мозга и кардиоэмболией [2,7,11]. Более половины сосудистых причин имеют атеросклеротический генез [4,8,10].

Радикальным способом, существенно снижающим риск развития ИИ, является хирургическое лечение [2,6]. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) — наиболее часто выполняемая сосудистая операция на магистральных артериях, кровоснабжающих головной мозг, с целью профилактики или лечения МИ.

По данным современных клинико-эпидемиологических исследований до 50-60 % пациентов с проявлениями мультифокального атеросклероза, требующих хирургического лечения, составляют больные с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). Согласно данным литературы, следует считать опасным дооперационный уровень артериального давления (АД) > 170/90 мм рт.ст. или высокое диастолическое АД (ДАД) > 110 мм рт.ст. [5].

Многие клиницисты считают периоперационное повышение АД фактором риска (ФР) и связывают с этим развитие до 10,2 % неврологических осложнений, образование раневых гематом. Описаны случаи геморрагического инсульта (ГИ), развившегося на фоне неконтролируемой АГ вскоре после КЭЭ, в связи с чем высокий подъем АД оценивается как серьезное осложнение раннего послеоперационного периода.

ГК представляет собой одно из распространенных состояний, требующих urgentной помощи. Несмотря на большое количество антигипертензивных препаратов (АГП), перечень медикаментозных средств для парентерального применения, используемых для лечения ГК остается весьма ограниченным [3]. К тому же, некоторые из этих препаратов имеют серьезные побочные эффекты (ПЭ).

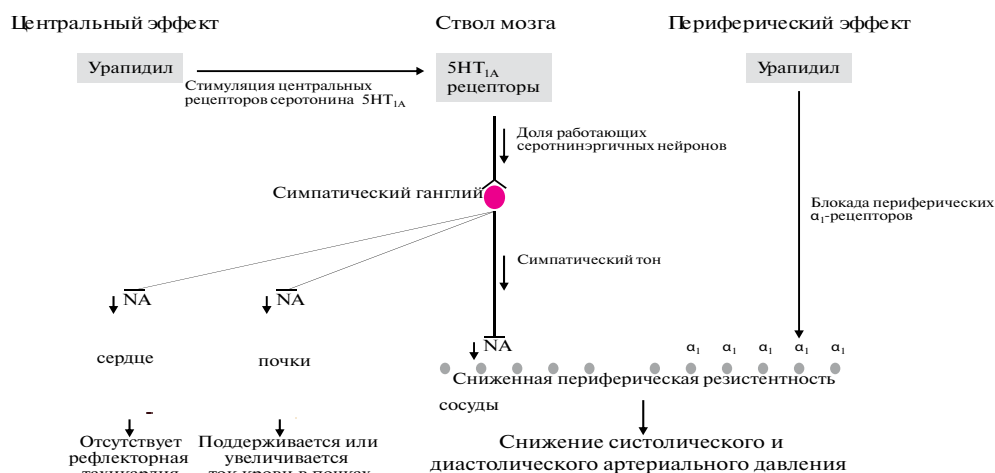
В последние годы активно разрабатываются АГП с многофакторным действием, в частности влияющие на разные патогенетические механизмы развития ГК и одновременно нейтрализующие контррегулирующие механизмы, такие как, развитие рефлекторной тахикардии в ответ на снижение АД. Примером такого препарата служит урапидил (Эбрантил®, НИКОМЕТ, Германия).

Целью настоящего исследования явилась оценка сравнительной эффективности различных АГП для купирования ГК в раннем послеоперационном периоде после КЭЭ.

Материал и методы

В исследование были включены 39 пациентов: 14 женщин и 25 мужчин, средний возраст $65,6 \pm 6,6$ лет, находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии многопрофильного стационара скорой медицинской помощи г. Москвы. Всем пациентам была выполнена операция КЭЭ, осложнившаяся в раннем послеоперационном периоде ГК. Пациенты, у которых развивались другие осложнения в послеоперационном периоде, были исключены из исследования. Показание к операции — симптомное или асимптомное сужение внутренних сонных артерий (ВСА) в устье > 70 %.

До операции все пациенты прошли общеклиническое и инструментальное обследование; была назначена немедикаментозная и медикаментозная терапия в соответствии с существующими рекомендациями.



Langtry HD et. Al., Drugs; 38 (6) : 900-40, 1989 (Dec) Sheiban I. Eur. Heart J 13 Suppl.,A: 37-44. 1992 (Jun) Adnot S et al. American Review of Respiratory Disease 135:288-293 1987

Рис. 1 Механизм действия урапидила (центральный и периферический).

Исследуемые пациенты отличались значительной отягощенностью фоновой и сопутствующей патологии, что, вероятно, связано с пожилым возрастом больных (таблица 1).

Среди коморбидной патологии лидировала сердечно-сосудистая: так, у всех пациентов была выявлена АГ, у 51,3 % — ишемическая болезнь сердца (ИБС), в т.ч. у 23 % с перенесенным ранее инфарктом миокарда (ИМ), у 12,8 % пациентов имели нарушения ритма, преимущественно мерцательная аритмия (МА). Фоном для кардиоваскулярной патологии послужили метаболические нарушения, такие как ожирение (Ож) — 38,5 % и сахарный диабет (СД) — 15,4 %. Другая соматическая патология встречалась несколько реже: хронический бронхит в 61,5 % случаев, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в 23 % и хронический пиелонефрит у 12,8 % пациентов. При этом более чем у 70 % пациентов помимо основного заболевания имели сочетание двух или более сопутствующих соматических болезней.

Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, входили в группу (гр.) высокого коронарного риска и нуждались в немедикаментозных и медикаментозных мероприятиях по вторичной профилактике, предусмотренных существующими отечественными и международными рекомендациями.

У всех пациентов по данным ультразвуковой доплерографии сосудов УЗДС был выявлен гемодинамически значимый стеноз сонных артерий (СА): от 70 % до 79 % у 9 (23,1 %) больных, от 80 % до 89 % — у 22 (56,4 %) и от 90 % до 99 % — у 8 (20,5 %). Всем пациентам была выполнена КЭЭ в устье внутренней СА (ВСА) по методике эверсионной КЭЭ.

Случайным методом пациенты были разделены на 3 гр. У пациентов гр. I (n=18) для купирования ГК применяли нимодипин внутривенно (в/в) капельно через инфузомат 2 мг/ч в течение первых 2 ч и продолжали при необходимости в течение первых сут. послеоперационного периода в дозе 1 мг/ч. Во II гр (n=11) использовался эналаприлат 1,25 мг (1 мл) в/в капельно в разведении 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида каждый ч в течение первых 2 ч послеоперационного периода (при необходимости повторяли инфузию через 6 ч). В III гр. (n=10) для лечения ГК использован урапидил в средних дозах 250 мг при скорости в/в введения 2 мг/мин в первые 2 ч послеоперационного периода в виде непрерывной инфузии с помощью перфузатора. Все препараты вводились в режиме монотерапии. Пациенты всех гр. были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии (таблица 2).

Статистическую обработку проводили с использованием критерия Крускала-Уоллиса. “Нулевая гипотеза”

Таблица 1
Распределение больных по сопутствующей патологии

Патология	n=39
АГ	39
ИБС	20
ИМ в анамнезе	9
МА	5
Сосудистая мозговая недостаточность I ст.	18
Сосудистая мозговая недостаточность II ст.	5
Сосудистая мозговая недостаточность III ст.	13
Сосудистая мозговая недостаточность IV ст.	3
Атеросклероз артерий нижних конечностей	21
Ож	15
Хронический бронхит	24
СД	6
Язвенная болезнь	9
Хронический пиелонефрит	5

об отсутствии достоверности различий между сравниваемыми выборками отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Эбрантил® — антигипертензивный препарат с комплексным механизмом действия: блокадой преимущественно постсинаптических α_1 -адренорецепторов периферических сосудов и стимуляцией 5HT_{1a} рецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга (рисунок 1).

Зарегистрированными показаниями к использованию урапидила являются: ГК; рефрактерная АГ или тяжелая степень (ст.) ее выраженности; управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

Урапидил относится к числу, так называемых, гибридных препаратов, обладающих многофакторной активностью и совмещающих ряд фармакологических функций в одной химической структуре. Блокируя α_1 -адренорецепторы, препарат снижает вазоконстрикторный эффект катехоламинов и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). В результате центрального действия тормозится активность центров регуляции кровообращения, что также приводит к снижению повышенного тонуса сосудов, и, кроме того, предупреждается рефлекторная симпатикотония и не возникает выраженной тахикардии в ответ на периферическую вазодилатацию.

По данным ранее проведенных исследований, препарат не вызывал резких изменений со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), не про-

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных по гр.

Гр. больных	Средний возраст (лет)	Пол		Длительность заболевания АГ (лет)	Ст. АГ		
		М	Ж		1	2	3
I n=18	62,7±7,2	11 (61 %)	7 (39 %)	5,4±4,2	0	7(39 %)	11(61 %)
II n=11	63,7±10	6 (55 %)	5 (45 %)	8,1±5,7	0	3(27 %)	8(73 %)
III n=10	69,0±9,5	8 (80 %)	2 (20 %)	12,5±8,0	0	4(40 %)	6(60 %)

Примечание: $p > 0,05$.

Таблица 3

Изменения АД по группам				
	Показатели	Гр. I	Гр. II	Гр. III
Исходное	САД	176,5±26,7	175,9±24,0	182,0±19,0
	ДАД	87,2±15,8	97,8±13,2	99,3±14,3
	ЧСС	78,9±14,9	90,9±17,5	88,3±14,2
Через 15 мин	САД	140,2±31,0	171,8±31,8	164,0±19,3
	ДАД	79,8±14,9	89,0±18,6	91,7±10,2
	ЧСС	77,2±12,4	88,2±14,9	82,2±8,4
Через 30 мин	САД	135,0±28,0	167,4±21,4	158,5±17,5
	ДАД	77,8±15,3	89,2±12,9	89,0±6,8
	ЧСС	82,8±11,7	85,1±11,0	81,3±7,2
Через 60 мин	САД	126,0±16,7	161,4±18,0	146,5±20,8
	ДАД	78,0±12,4	87,8±9,6	80,8±5,8
	ЧСС	89,7±10,2	76,9±10,1	78,2±5,7
Через 120 мин	САД	127,0±17,6*	157,4±17,2	140,8±20,2*
	ДАД	73,5±8,5*	85,8±9,1	79,5±8,4*
	ЧСС	88,0±12,7	77,7±9,5	72,7±4,3*

Примечание: *соответствует значению $p < 0,05$.

исходило уменьшения коронарного, церебрального и почечного кровотока, наблюдалось улучшение сократимости ишемизированных участков миокарда и улучшение насосной функции сердца в условиях снижающегося АД у больных с АГ.

Эбрентил® не ухудшает функцию почек и печени, у больных СД не влияет на уровень глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина. В экспериментах на крысах размеры вызванного перевязкой СА очага некроза головного мозга были меньших размеров у животных, которым вводили урапидил.

В исследовании Gregorini L, Marco J, Bernies M внутрикоронарное введение урапидила предотвращало или прерывало рефлекторный спазм коронарных артерий (КА), возникающий после ротационной артерэктомии, чего не наблюдалось в большинстве случаев после внутрикоронарного введения 9 мг изосорбида динитрата или предварительного лечения антагонистами кальция (АК).

При лечении больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких урапидил способствовал улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений.

Введение в/в урапидила целью купирования ГК, наряду с улучшением показателей центральной гемодинамики, оказывает нормализующее влияние на церебральный кровоток, по сравнению с клофелином: происходит уменьшение выраженного спазма мелких артериальных и артериоларных сосудов головного мозга, улучшение венозного оттока, увеличение сниженного артериального кровоснабжения головного мозга и повышение исходно сниженной объемной скорости мозгового кровотока.

Лечение урапидилом больных с ГК достоверно уменьшает дисбаланс системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной системы, наблюдающихся на высоте ГК. Происходит достоверное снижение уровня кортизола сыворотки, как показателя стрессорной реакции организма.

В исследованиях на животных было показано, что при искусственно вызываемом остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) с помощью перевязки

СА, меньшая зона некроза наблюдалась у животных, которым вводили урапидил.

По данным литературы разницы между урапидилом и препаратами сравнения нитредипином и нифедипином СР и по их способности снижать АД не было обнаружено [12,13]. По сравнению с другими α -блокаторами урапидил и празозин оказывали сходное снижающее действие в отношении систолического и диастолического АД (САД и ДАД), не наблюдалось значимого отличия в уровне ответа и сердечном ритме [14].

Урапидил в сравнении с АГП, оказывающими центральное действие, не показал значительной разницы по снижению ДАД по сравнению с клонидином или α -метилдопа [15].

Урапидил в комбинации с нифедипином показал значительное снижение ДАД у пациентов, не отвечающих на один нифедипин. Комбинация урапидил + нифедипин была так же эффективна, как метопролол + нифедипин [16,17].

Комбинация урапидила и гидрохлоротиазида (Гхт) значительно снижала АД по сравнению с предшествующей монотерапией урапидилом или Гхт [18].

Фармакотерапия урапидилом у пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) оказывает положительный эффект на липидный профиль (ЛП) [19]. В противоположность метопрололу, урапидил оказывает положительный эффект на ЛП у пациентов с мягкой или умеренной АГ [20]. Преимущественный положительный эффект влияния урапидила на ЛП был даже выше в подгруппе пациентов высоким уровнем риска по сравнению со всеми пациентами [21].

Введение в/в урапидила для лечения интраоперационной АГ по эффективности сравнимо с нитропруссидом и фентоламином, но лучше, чем кетансерин и клонидин. Снижен риск тахикардии по сравнению с нитропруссидом [22-24].

Урапидил эффективно уменьшает АГ при нейрохирургии и общей анестезии, и сравним с динитратом изосорбида при хирургии абдоминальной аорты.

При лечении ГК урапидил был лучше, чем нитроглицерин и сравним с диазоксидом и нитропруссидом

натрия. Отмечено меньше ПЭ, чем у нитропрусида натрия [25-27].

Оценка эффективности препаратов оценивалась через 15, 30, 45, 60, 120 мин от начала введения с помощью измерения уровня АД аппаратом ДОН фирмы "Медиком".

Результаты и обсуждение

АГТ оказала положительное влияние на показатели АД во всех трех гр. пациентов. Тенденция к снижению АД появилась уже через 15 мин введения, а нормальных значений достигли через 120 мин от начала лечения у 73 % пациентов. Отмечается более быстрый эффект по нормализации АД в гр., получавшей нимодипин (I). В целом САД за время введения достоверно ($p < 0,05$) снизилось на 28 % от исходного, а ДАД на 15,7 %. Одновременно зарегистрировано нарастание ЧСС в I гр. на 11 % по сравнению с исходными показателями (таблица 2).

В гр., получавшей эналаприлат (II), АД снижалось более медленно. За время мониторингования, САД снизилось на 10,5 %, а ДАД — на 12,3 % от исходного показателя. ЧСС тоже имела тенденцию к снижению и составила 14,5 %.

Введение урапидила оказало положительное влияние на все исследуемые показатели гемодинамики. САД за время введения достоверно снизился на 22,6 %, ДАД — на 19,9 % ($p < 0,05$). Отмечается также достоверное снижение ЧСС (по сравнению с другими гр.) — 17,7 %.

Выявлена высокая положительная корреляция между динамикой ЧСС и выраженностью антигипертензивного эффекта у пациентов II и III гр. ($r = 0,96$, $p < 0,05$) (таблица 3).

Таким образом, в/в введение всех 3 препаратов приводит к развитию быстрого антигипертензивного эффекта. Достоверное снижение АД наблюдается

при применении нимодипина и урапидила. В то же время нимодипин провоцирует рефлекторную тахикардию, отсутствующую при использовании других препаратов. По литературным данным сердечный ритм ниже при лечении урапидилом [12,13].

Наиболее медленный антигипертензивный эффект достигается при использовании эналаприлата, это соответствует положению, что урапидил более эффективен, чем эналаприл и нифедипин [27].

За время наблюдения, ни у одного пациента не было зарегистрировано тяжелых ПЭ. У 3 (7,7 %) пациентов (2 — из I и 1 — из III гр.) отмечалась тошнота, прошедшая самостоятельно в течение 15-20 мин. Клиническая гипотензия во время введения не развилась ни у одного из пациентов. В то же время у 2-х пациентов I гр. развилась стойкая гипотензия на 2 и 3 сут. после операции, потребовавшая отмены АГП.

Заключение

Учитывая пожилой возраст пациентов с клинически значимым атеросклерозом СА и нуждающихся в оперативном лечении, а также отягощенный коморбидный фон, необходим поиск современных методов профилактики и лечения наиболее часто встречающихся осложнений в послеоперационном периоде. При операции КЭЭ на первом месте по частоте и прогнозу стоит ГК. По данным результатов исследования из трех режимов АГТ для купирования ГК в раннем послеоперационном периоде после КЭЭ более оправданным является урапидил. Он вызывает снижение АД без появления рефлекторной тахикардии и клинически выраженной гипотензии, что характеризует урапидил как эффективный и безопасный препарат для экстренной помощи при ГК.

Литература

1. Баркаускас Е. Риск, связанный с каротидной эндартэктомией у пациентов с инфарктом головного мозга. *Ангиол сосуд хирург* 2005; 11(1): 103-11.
2. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии. М.: ДЕНОВО 2000; 448 с.
3. Верткин А.Л. Руководство по скорой медицинской помощи. М: Гэотар 2010.
4. Казанчан П.О., Скрылев С.И., Попов В.А. и др. Сравнительная оценка "классической" и "эверсионной" каротидной эндартэктомии. *Ангиол сосуд хирург* 1995; 2: 37.
5. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. *РМЖ* 2008; 16(12): 1694-700.
6. Покровский А.В., Темиряев С.М. Атеросклеротические стенозы сонных артерий и хирургическая профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения. *Ангиол сегодня* 2002; 10: 2-8.
7. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Белоярцев Д.Ф. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов каротидной эндартэктомии в зависимости от методики операции. *Ангиол сосуд хирург* 2005; 11(1): 93-101.
8. Суслина З.А., Фоякин А.В., Пирадов М.А. Современное состояние и перспективы кардионеврологии. *Практ ангиол* 2009; 1/1: 54-7.
9. De Fabritiis A, Conti E, Coccheri S. Management of patients with carotid stenosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 381-5.
10. Reimers B, Cernetti C, Sacca S, et al. Carotid artery stenting with cerebral filter protection. *Angiol Vase Surg* 2002; 8(3): 57-62.
11. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004; 292 (15): 1845-52.
12. Winn K, Solleder P, Wurst W. Lowering of Blood Pressure with Urapidil and Nitrendipine, Respectively. A Comparative Study Regarding Antihypertensive Efficacy. (Ger.). *Muench-Med-Wochenschr* 1990; 132/20: 333-6.
13. Stumpe KO, Feldhaus P, Haerlin R. Antihypertensive effect and toleration of urapidil in comparison with nifedipine in a multicenter double-blind study. *Fortschritte der Medizin* 1989; 107/1: 42-5.
14. Grassi G, Seravalle G, Mancia G, Zanchetti A. Hemodynamic

- and neural effects of urapidil and prazosin in essential hypertensives. Blood pressure 1994; Supplement 4: 13-8.
15. Feldstein CA, Olivieri AO, Sabarfs RP. Comparison between the effects of urapidil and methyldopa on left ventricular hypertrophy and haemodynamics in humans. Drugs 1988; 35 (Suppl 6): 90-7.
 16. Mizuno K, Fukuchi S. Antihypertensive effectiveness of urapidil alone and in combination with nifedipine in mild to moderate essential hypertension. Current Therapeutic Research — Clinical and Experimental 1991; 50/2: 274-81.
 17. Zanchetti A. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects. Italian Urapidil Study Group. Blood pressure. Supplement 3 (1995): 38-46.
 18. Farwell R, Dal Palu C, Pessina A, et al. Antihypertensive Efficacy of Urapidil Versus Hydrochlorothiazide Alone in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension and of their Combination in Nonresponders to Monotherapy. Drugs 1990; 40/Suppl. 4: 60-2.
 19. Goto Y. Effects of sustained-release urapidil on essential hypertension and hyperlipidemia: A multicenter clinical trial. Current Therapeutic Research — Clin Exper 1992; 51/6: 870-6.
 20. Zanchetti A, Aloisi B, D Ippolito R, et al. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: Efficacy and metabolic effects. Blood Press 1995; 4/3: 38-46.
 21. Fariello R, Boni E, Corda L, et al. Influence of a New Multifactorial Antihypertensive on Blood Pressure and Metabolic Profile in Essential Hypertension Associated with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Eur Heart J 1992; 13/Suppl. A: 65-9.
 22. Hess W, Schulte Sasse U, Tarnow J, Veit S. Comparison of phen-tolamine and urapidil in controlling acute intra-operative hypertension in patients subjected to coronary artery bypass surgery. Eur J Anaesthesiol 1985; 2/1: 21-7.
 23. Van der Stroom JG, van Wezel HB, Langemeijer JJ, et al. A randomized multicenter double-blind comparison of urapidil and ketanserin in hypertensive patients after coronary artery surgery. J Cardioth Vasc Anesth 1997; 11/6: 729-36.
 24. Petry A, Wulf H, Baumgärtel M. The influence of ketanserin or urapidil on haemodynamics, stress response and kidney function during operations for myocardial revascularisation. Anaesthesia 1995; 50/4: 312-6.
 25. Schreiber W, Woisetschläger C, Binder M, et al. The nitura study--effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. Intens care Med 1998; 24/6: 557-63.
 26. Gasparovic V, Vrhovac B, Ivanovic D, et al. Urapidil vs. Diazoxide in Patients with Malignant Hypertension or Hypertensive Crisis. Acta Pharm Jugosl 1989; 39/3: 219-23.
 27. Hirschl MM, Binder M, Bur A, et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. Intens care Med 1997; 23/8: 885(81995): 312-6.

Поступила 20/06-2011