

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Тунис

Алена Владимировна

**ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ОСЛОЖНЕННЫХ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРИЗОВ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Андреев Аркадий Николаевич

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Боровкова Татьяна Анатольевна

г. Екатеринбург - 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ КРИЗЫ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Гипертензивный криз: современные понятия и основы патогенеза	13
1.2. Особенности патогенеза, клинической картины, терапевтической тактики при гипертензивных кризах, осложненных острым коронарным синдромом	18
1.3. Особенности патогенеза, клинической картины, терапевтической тактики при церебральных осложнениях гипертензивных кризов	21
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	29
2.1. Общая характеристика групп наблюдений	29
2.2. Методы исследования	33
2.2.1. Общие методы исследования	33
2.2.2. Динамическое определение показателей гемодинамики	36
2.3. Методы статистической обработки полученных результатов	40
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ КРИЗАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПРИ ИХ ЛЕЧЕНИИ РАЗНЫМИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ	42
3.1. Сравнительные клинико-гемодинамические характеристики	42
3.2. Сравнительная характеристика показателей интегральной реовазографии тела	47
Резюме.	52
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ КРИЗАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ГЕМОРРАГИЧЕСКОМУ ТИПУ, ПРИ ИХ ЛЕЧЕНИИ РАЗНЫМИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ	54
4.1. Сравнительные клинико-гемодинамические характеристики	54
4.2. Сравнительная характеристика показателей интегральной реовазографии тела	61

Резюме.	65
Глава 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРИЗОВ.....	67
Резюме.	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
- АД - артериальное давление
- ВНОК - Всероссийское Научное Общество Кардиологов
- ГБ - гипертоническая болезнь
- ГК - гипертензивный криз
- ЛЖ - левый желудочек
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДШВ - дозатор шприцевой внутривенный
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИРГТ - интегральная реовазография тела
- КИТ - коэффициент интегральной тоничности
- КР - коэффициент резерва
- КТ - компьютерная томография
- МК - мозговой кровоток
- МОК - минутный объем крови
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- ОИМ - острый инфаркт миокарда
- ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
- ОКС - острый коронарный синдром
- ОКСбпST - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
- ОКСпST - острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
- ОЛЖН - острая левожелудочковая недостаточность
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
- НА - наркотические анальгетики
- ПИТ - палата интенсивной терапии
- САД - систолическое артериальное давление
- СИ - сердечный индекс

СМА - средняя мозговая артерия

УО - ударный объем

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦНС - центральная нервная система

ЦПД - центральное перфузионное давление

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и состояние проблемы. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении сердечно-сосудистой патологии, заболеваемость и смертность при ее развитии остаются достаточно высокими. Также значимыми являются уровень инвалидизации пациентов и экономические затраты на их лечение и реабилитацию. В настоящее время в Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 56% от общей смертности, и при этом 32,6% случаев обусловлены болезнями системы кровообращения внецеребрального уровня, а 23,4% - цереброваскулярными заболеваниями, в первую очередь, инсультами [5,8].

Наиболее распространенным патологическим состоянием, чаще всего приводящим к развитию острых сосудистых катастроф, является артериальная гипертензия (АГ), которая выявляется более чем у 15% молодого и 60% пожилого населения [17]. Актуальность проблемы АГ обусловлена и тем, что у 30-40% пациентов повышение АД протекает латентно, всего треть больных получает гипотензивные средства, и только в 10% случаев отмечается эффект от лечения [23,58]. Именно длительно протекающая и зачастую недиагностированная АГ является ведущим фактором риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, а смертность от АГ растет экспоненциально с увеличением как диастолического, так и систолического артериального давления (АД) [179]. Более того, летальность находится в прямой зависимости от частоты развития такого осложнения АГ, как гипертензивный криз (ГК) [5,14,210].

Несмотря на значительно расширившийся арсенал антигипертензивных средств с различными механизмами действия, обращаемость пациентов, страдающих АГ, за экстренной медицинской помощью не снижается, и составляет не менее 25%. Только в г. Екатеринбурге в течение года регистрируется не менее 65.000 вызовов скорой помощи вследствие развития ГК [3,4,5]. Даже с учетом того, что ГК развиваются у 1-7% страдающих АГ и

являются одной из наиболее частых ситуаций в неотложной кардиологии, эта тема продолжает оставаться недостаточно освещенной в научной литературе, а незначительное число крупных многоцентровых клинических исследований не позволяет практическому врачу выработать единую тактику их купирования. В связи с этим актуальной задачей современной кардиологии является разработка эффективных стратегий лечения и профилактики основных осложнений АГ, в первую очередь, гипертензивных кризов.

Важнейшей характеристикой, определяющей тяжесть ГК, является наличие осложнений, которые наблюдаются не менее чем в 28% случаев [41]. Осложненные, или угрожающие жизни ГК сопровождаются развитием потенциально фатального повреждения органов-мишеней, причем наиболее часто страдают сосудистые системы сердца, почек и головного мозга. Среди наиболее значимых осложнений ГК можно выделить развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [5] и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в особенности по геморрагическому типу [7,142]. Поэтому определение патогенетических механизмов развития нарушений гемодинамики при осложненных ГК и разработка основанной на этом тактики ведения больного с ГК, осложненного ОКС или ОНМК, является важнейшей терапевтической задачей, а правильный выбор терапии в остром периоде осложненного ГК определяет прогноз заболевания. Исходя из сказанного, результаты представленной диссертационной работы сводятся к разработке дифференцированного подхода к лечению осложненных ГК с детальным анализом клинико-гемодинамических аспектов данных неотложных состояний.

Цель исследования. На основе изучения сходства и различий патогенетических аспектов развития гипертензивных кризов, осложненных ОКС или ОНМК по геморрагическому типу, разработать и внедрить обоснованную и адекватную тактику их дифференцированной терапии в условиях оказания неотложной помощи.

Задачи исследования.

1. Выявить сравнительные клинико-гемодинамические особенности развития и течения гипертензивных кризов, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу.

2. Разработать и внедрить оптимальную тактику дифференцированного лечения ГК, осложненных ОКС, в условиях оказания неотложной помощи, в зависимости от использования базовых лекарственных средств: клофелина или эналаприла малеата.

3. Разработать и внедрить оптимальную тактику дифференцированного лечения ГК, осложненных ОНМК по геморрагическому типу, в условиях оказания неотложной помощи, в зависимости от использования базовых лекарственных средств: адалата или эналаприла малеата.

4. На основании данных интегральной реовазографии тела (ИРГТ) показать дифференциально-диагностическое и прогностическое значение параметров гемодинамики при двух сравниваемых вариантах осложненных гипертензивных кризов.

Научная новизна исследования.

Впервые изучены сравнительные клинико-гемодинамические особенности развития и течения гипертензивных кризов, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу.

Впервые определено дифференциально-диагностическое и прогностическое значение параметров ИРГТ при различных вариантах гипертензивных кризов, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности применения внутривенных форм гипотензивных препаратов клофелина и эналаприла малеата у больных с гипертензивным кризом, осложненным ОКС, и представлены клинические и инструментальные доказательства избранной

тактики ведения больных. Показан положительный антигипертензивный и стабилизирующий системные гемодинамические параметры эффект инъекционной формы клофелина у больных с гипертензивным кризом, осложненным ОКС. Установлена возможность и необходимость применения клофелина в комплексной терапии ГК, осложненного ОКС.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности применения внутривенных форм гипотензивных препаратов адалата и эналаприла малеата у больных с гипертензивным кризом, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, и представлены клинические и инструментальные доказательства избранной тактики ведения больных. Показан положительный антигипертензивный и стабилизирующий системные и церебральные гемодинамические параметры эффект инъекционной формы адалата у больных с гипертензивным кризом, осложненным ОНМК по геморрагическому типу. Установлена возможность и необходимость применения адалата в комплексной терапии ОНМК у больных с кризовым течением гипертонической болезни.

Разработана в целом тактика дифференцированного подхода к обследованию и лечению гипертензивных кризов, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу, в условиях неотложной помощи, в зависимости от их клинического течения.

Практическое значение исследования.

Полученные результаты подтверждают необходимость дифференцированного подхода к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера его осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

Выявленные критерии эффективности при использовании внутривенного введения клофелина у пациентов с ГК, осложненным ОКС, и адалата у больных с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, позволяют рекомендовать данные лекарственные средства для широкого

внедрения при лечении рассматриваемых форм патологии в условиях неотложной помощи.

Результаты, полученные с помощью ИРГТ, позволяют рекомендовать к широкому применению данный диагностический метод для уточнения вариантов осложнений ГК и определения прогноза в каждом конкретном случае.

Положения, выносимые на защиту.

1. При лечении ГК, осложненных ОКС, позитивная динамика показателей АД и состояния больного в целом практически не зависит от используемого варианта терапии, тогда как динамика ЧСС более стабильна при использовании клофелина в качестве базового препарата, нежели в случае применения энапа.

2. В процессе мониторинга с помощью ИРГТ состояния больных с ГК, осложненным ОКС и лечившихся с использованием энапа, определяются такие прогностически негативные моменты, как повышение УИ в среднем на 45-й минуте наблюдения, отчетливо совпадающее с «пиком» увеличения ЧСС, и снижением КР; подобного рода эффекты отсутствуют в случае применения клофелина.

3. Отмечается достоверно более значимая позитивная динамика купирования коронарного болевого синдрома при лечении ГК, осложненного ОКС, при использовании клофелина, чем при использовании энапа.

4. При лечении ГК, осложненного ОНМК по геморрагическому типу использование адалата оказалось более эффективным и безопасным, позволив достичь быстрого и стабильного снижения АД при стабильной динамике ЧСС.

5. В процессе мониторинга с помощью ИРГТ состояния больных с ГК, осложненным ОНМК и лечившимися с использованием адалата, комплексное улучшение показателей центральной, периферической и церебральной гемодинамики, пролонгирующее антигипертензивное действие

адалата, позволяет рассматривать его как препарат выбора для пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу.

6. Результаты, полученные с помощью метода ИРГТ подтверждают необходимость дифференцированного подхода к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в работу отделения анестезиологии и реаниматологии, блока интенсивной терапии кардиологического и неврологического отделений МБУ ЦГКБ №24; используются в учебном процессе Уральской государственной медицинской академии для студентов 4-6 курсов лечебно-профилактического факультета, интернов, ординаторов, аспирантов, и на курсах повышения квалификации по реаниматологии и анестезиологии.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Личное участие автора выразилось в предложении идеи и цели научного исследования, в разработке необходимых методологических подходов. Самостоятельно автором произведены набор материала, клинические обследования и лечебные мероприятия, принято активное участие в инструментальных и лабораторных исследованиях, сформулированы основные положения, результаты, выводы, практические рекомендации; математический анализ и статистическая обработка полученных результатов и их внедрение в клиническую практику здравоохранения.

Автор выражает глубокую благодарность всем специалистам, клиническим и научным коллективам, в творческом сотрудничестве с которыми вы

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации доложены на совещаниях кафедры внутренних болезней №2 и кафедры реаниматологии и анестезиологии УГМА, совместно с сотрудниками ЦГКБ №24 и ЦГКБ №6.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 - в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на ... страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3 глав собственных наблюдений и исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических

рекомендаций и библиографии. Список литературы включает 211 источников, из них 120 отечественных и 91 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 5 таблицами и 21 рисунком.

Глава 1.

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ КРИЗЫ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гипертензивный криз: современные понятия и основы патогенеза

Болезни сердечно-сосудистой системы в настоящее время занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и за рубежом [21,113,202,203]. Из них наиболее распространенным патологическим состоянием является артериальная гипертензия (АГ), которая выявляется более чем у 15% молодого и 60% пожилого населения экономически развитых стран [17]. Актуальность проблемы АГ обусловлена и тем, что у 30-40% пациентов повышение АД протекает латентно, всего треть больных получают гипотензивные средства, и только в 10% случаев отмечается эффект от лечения [23,58,201]. Именно длительно протекающая и зачастую недиагностированная АГ является ведущим фактором риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, а смертность от АГ растет экспоненциально с увеличением как диастолического, так и систолического артериального давления (АД) [23,96,54,55,179]. Более того, летальность находится в прямой зависимости от частоты развития такого осложнения АГ, как гипертензивный криз (ГК) [5,14,210].

Несмотря на значительно расширившийся арсенал антигипертензивных средств с различными механизмами действия, обращаемость пациентов, страдающих АГ, за экстренной медицинской помощью не снижается, и составляет не менее 25% [21,206,207]. Только в г. Екатеринбурге в течение года регистрируется не менее 65.000 вызовов скорой помощи вследствие развития ГК [3,4,5]. Несмотря на то, что ГК развиваются у 1-7% страдающих АГ и являются одной их наиболее частых ситуаций в неотложной

кардиологии, эта тема продолжает оставаться недостаточно освещенной в научной литературе, а незначительное число крупных многоцентровых клинических исследований не позволяет практическому врачу выработать единую тактику их купирования. В связи с этим актуальной задачей современной кардиологии является разработка эффективных стратегий лечения и профилактики основных осложнений АГ, и, в первую очередь, гипертензивных кризов [139].

Итак, ГК - это состояние индивидуально значимого повышения систолического и/или диастолического АД у больного первичной (эссенциальной) или вторичной (симптоматической) АГ, сопровождающееся появлением или усугублением клинической симптоматики и требующее немедленного контролируемого снижения АД для предупреждения или ограничения повреждения органов-мишеней [4,5,20,25,205,208].

Гипертензивный криз является состоянием с комплексным патогенезом, в котором основные роли играют генетическая предрасположенность к вазоспазмам, недостаточность функционирования α - и β - рецепторов, высокое содержание циркулирующего в крови ангиотензина II (АТ II) и норадреналина, недостаточность кининогена, кининов или простагланцинов, повреждение эндотелия сосудов и снижение «выделения» вазодилатирующих веществ [17,117], как следствие - повышение симпатического и снижение парасимпатического тонуса нервной системы [131,169,204].

Доказано, что при ГК происходит гиперстимуляция ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к запуску порочной цепной реакции, включающей повреждение сосудов, ишемию тканей и дальнейшее перепроизводство ренина [127]. Обнаружено, что из-за избытка катехоламинов, АТ II, альдостерона, вазопрессина, тромбксана, эндотелина I и недостатка эндогенных вазодилататоров, таких как NO и простагландин I₂, нарушается местная реакция периферического сопротивления сосудов [148]. Вслед за повреждением эндотелия развиваются гипоперфузия и

фибриноидный некроз артериол с повышением их проницаемости. Важным аспектом клинических проявлений и прогноза ГК является сопутствующая активация системы коагуляции [5]. В результате всех этих патологических проявлений возникает дисбаланс между взаимосвязанными механизмами, определяющими уровень АД: сердечным выбросом или минутным объемом крови (МОК), характеризующим «работу сердца»; общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС), зависящим от баланса медиаторов вазоконстрикции и вазодилатации; и объемом циркулирующей крови (ОЦК), изменяющемуся в результате воздействия нейрогуморальных факторов [119,120]. Повышение ОПСС является следствием увеличения тонуса артериол за счет вегетативных влияний и задержки натрия, а прирост МОК обеспечивается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ОЦК [30].

На развитие ГК существенное влияние оказывают длительность течения АГ с сопутствующими ей функционально-морфологическими изменениями органов-мишеней, стрессовые факторы, изменение метеоусловий, психологический тип личности пациента, и многие другие обстоятельства, которые не всегда удается установить ретроспективно [73,76,79,209]. Статистически показано, что 50-70% вызовов скорой помощи по поводу ГК связаны с отсутствием базисной терапии или несистематическим приемом антигипертензивных средств [186].

Клинические варианты ГК обуславливаются в основном скоростью нарастания системного АД и степенью нарушения регионарного кровообращения [116]. В Российских национальных рекомендациях указывается, что в большинстве случаев ГК развиваются при систолическом АД более 180 мм рт. ст. и/или диастолическом АД выше 120 мм рт. ст.; при этом подчеркивается, что возможно развитие ГК и при менее выраженном повышении АД [34,35,45,64].

Важнейшей характеристикой, определяющей тяжесть ГК, является наличие осложнений, которые наблюдаются не менее чем в 28% случаев

[5,36]. Поэтому основным тактическим ориентиром для дифференцированного лечения ГК служит деление их на осложненные и неосложненные [40,47,78]. Неосложненный ГК, или не угрожающий жизни пациента, не носит признаков острого поражения органов-мишеней и не требует госпитализации; для лечения подобного состояния достаточно комбинированной пероральной антигипертензивной терапии в амбулаторных условиях [45].

Осложненный, или угрожающий жизни ГК сопровождается развитием острого клинически значимого и потенциально фатального повреждения органов-мишеней, предписывающего немедленную госпитализацию и парентеральное лечение, как правило, в блоке интенсивной терапии [27,89]. Наиболее часто при осложненных ГК страдают сосудистые системы сердца, почек и головного мозга [5,127,170].

Определение тактики ведения больного с ГК, осложненным сердечно-сосудистой и/или мозговой катастрофой является важной терапевтической задачей, начиная с первых минут этого события и до стабилизации показателей (или состояния) локальной и системной гемодинамики организма, психоэмоционального статуса пациента [84]. Правильно выбранная терапия в остром периоде осложненного ГК прямо коррелирует с прогнозом [90]. Во время снижения давления при ГК скорость уменьшения АД должна соответствовать тяжести гипертонического криза и возрасту пациента [29,74].

Целью антигипертензивной терапии является неуклонное, но постепенное и контролируемое снижение АД до уровня, при котором сохраняется достаточная перфузия жизненно важных органов [5]. Таким образом, в большинстве случаев задачей лечения является не нормализация АД, а выход из опасной зоны, т.е. снижение степени АГ до уровня 150-170/95-100 мм рт.ст [35]. Быстрая нормализация АД (до 120-135/70-85 мм р.ст.) показана только особым контингентам: беременным женщинам с поздним токсикозом; детям и подросткам с острым гломерулонефритом;

больным с начинающимся расслаиванием стенок аорты [45]. У остальных пациентов резкое снижение АД может привести к существенному ухудшению мозгового, коронарного, почечного кровотока и вызвать дополнительные сосудистые осложнения [22,26,79]. Критериями эффективности противокризисовой терапии является снижение среднего АД на 20-25% от исходного уровня в течение 15-40 минут [14]. Выбор препарата, тактика его применения и способ ведения зависят не только от цифр АД, но и от клинических вариантов ГК, наличия и степени поражения органов-мишеней [92,93].

В современный рекомендованный список лекарственных средств (ЛС), предназначенных для купирования неосложненного ГК, входят нифедипин [144,145,182,172,177], каптоприл, клонидин (клофелин) [5,189], карведилол (или другие бета-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности и с вазодилатирующим действием) [44], фуросемид и др. [15,34,35,45].

Согласно тем же рекомендациям ВНОК [34,35,45], при лечении осложненных ГК используются вазодилататоры: эналаприлат (при острой недостаточности левого желудочка) [16,20]; нитроглицерин (предпочтителен при ОКС и острой недостаточности левого желудочка) [60,61]; нитропруссид натрия (является препаратом выбора при гипертонической энцефалопатии, однако следует иметь ввиду, что он может повышать внутричерепное давление) [32]; бета-адреноблокаторы (при расслаивающей аневризме аорты и ОКС) [44,60,61]; антиадренергические средства (фентоламин при подозрении на феохромоцитому) [60,61]; диуретики (фуросемид при острой недостаточности левого желудочка) [60,61]; нейролептики (дроперидол) [24]; ганглиоблокаторы (пентамин) [51]. Недавно на российском фармацевтическом рынке появился препарат эбрантил (урапидил), относящийся к блокаторам постсинаптических альфа-1-адренорецепторов [21,95].

Но, несмотря на кажущийся достаточным арсенал препаратов, окончательно не разработана единая тактика оказания лекарственной помощи при ГК, в особенности осложненных, что требует дальнейшего изучения для формирования стандартов неотложной помощи.

1.2. Особенности патогенеза, клинической картины, терапевтической тактики при гипертензивных кризах, осложненных острым коронарным синдромом

При АГ, даже без сопутствующей ИБС, уже может иметь место относительная коронарная недостаточность вследствие несоответствия доставки крови по коронарным сосудам потребностям гипертрофированного миокарда [18,59,62,196]. Конечно, относительный дефицит коронарного кровоснабжения компенсируется системным повышением АД и увеличением объемного коронарного кровотока за счет повышения перфузионного давления [97,152,168]. Но этот хрупкий баланс может нарушаться в условиях ГК, при котором катехоламиновый и оксидативный стрессы, дополнительные механические факторы (боковое давление на стенку коронарного сосуда, силы «сдвига» эндотелия и др.) провоцируют или усугубляют эндотелиальную дисфункцию в наиболее уязвимых участках коронарного русла [165,66,132,133]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, становится в этом случае одним из пусковых моментов формирования ОКС [125]. Очевидно, что при развитии ГК на фоне ИБС указанная цепь событий легче реализуется на ранимой атеротромботической бляшке [30,48,77,102].

ОКС со стойким подъемом сегмента ST или впервые выявленной полной блокадой левой ножки пучка Гиса, как правило, свидетельствует о полной тромботической окклюзии коронарной артерии, и первоочередной задачей лечения становится как можно более быстрое восстановление

кровотока в пораженном участке миокарда, т.е. реперфузии [11,31,56,61,181].

Однако возможности медикаментозного тромболитического лечения лимитируются уровнем АД, который должен быть менее 180/110 мм рт. ст., не считая других противопоказаний к применению тромболитиков [155,193]. Следовательно, идеальной альтернативой реперфузионной стратегии является механический тромболитический, т.е. экстренная ангиопластика и/или стентирование пораженной коронарной артерии [121,122].

При невозможности осуществить интервенционную стратегию лечения ОКС с подъемом сегмента ST, тактика лечения будет аналогична таковой при ОКС без подъема сегмента ST [60,61]. Вместе с тем, внутрикoronарное вмешательство (коронароангиография и последующая реваскуляризация) возможно независимо от успеха медикаментозной терапии [38,80,136].

Итак, при развитии ОКС на фоне ГК, жизненно важной становится задача предотвращения развития острого инфаркта миокарда или хотя бы ограничение его размеров [12,81,137,185]. Возможно, что подъем АД вторичен по отношению к ОКС, т.е. имеет стрессорную природу, ибо носит компенсаторный характер [98]. Но даже если это криз, адекватная терапия ОКС в большинстве случаев решает и проблему снижения АД [106,107,180].

Также актуальной задачей при купировании ГК, осложненного ОКС, является адекватная коррекция гемодинамики [138] и вегетативных реакций [98], являющихся неотъемлемым компонентом патогенеза данного состояния и механизма развития болевого синдрома [30,33,37,143,153].

Больным с гипертоническим кризом, осложнившимся ОКС, необходимо назначение наркотических анальгетиков в/в струйно [187], нитроглицерина в/в капельно в комбинации с бета-блокатором [60]. Использование только вазодилататора может повысить сердечный выброс и усугубить ситуацию, поэтому ему должно предшествовать введение бета-адреноблокатора [44,53].

Морфин или другие наркотические анальгетики в адекватной дозировке обеспечивают и обезболивание, и снижение АД [42,87,99]. Если боль не купирована, сохраняется повышенное АД и тахикардия, внутривенно струйно или капельно вводятся бета-адреноблокаторы (эсмолол 0,5 мг/кг в/в струйно в течении минуты, затем капельно 0,05 мг/кг/мин; метопролол в/в струйно медленно по 5 мг трижды с 5 мин интервалом) и нитроглицерин 10-20 мкг в минуту в/в капельно [30,87].

При наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов используются антагонисты кальция: верапамил 5-10 мг в/в болюсом в течение 2-3 минут или дилтиазем 0,25 мкг/кг в/в струйно в течении 2 минут с переходом (при необходимости) на капельную инфузию 10-15 мг в час. Антагонисты кальция особенно эффективны при коронарораспазме, однако надо быть уверенным в состоятельности систолической функции левого желудочка ($ФВ \geq 40\%$) [4,33,36].

Уже на догоспитальном этапе лечения ОКС должно быть начато введение гепарина, однако, как и при медикаментозном тромболизисе, цифра $АД \geq 180/120$ мм рт. ст. могут стать препятствием для антикоагулянтной терапии [3,5,36].

Рассматривая вопросы купирования осложненных ГК, необходимо отметить, что в данные рекомендации не было включено такое ЛС, как клофелин, давно и с успехом применяющееся в неотложной медицинской помощи [160]. На наш взгляд, применение этого препарата особенно актуально при ГК, осложненным ОКС [2,86]. В данной клинической ситуации актуальной задачей является адекватная коррекция гемодинамических сдвигов, вегетативных реакций, являющихся неотъемлемым компонентом патогенеза данного состояния и механизма развития болевого синдрома. Использование клофелина в этом случае представляется возможным в связи с такими его положительными фармакодинамическими эффектами, как гипотензивным, седативным, самостоятельно обезболивающим и пролонгирующим действием при

одновременном назначении анальгетиков [1]. Клофелин, являясь центральным симпатолитиком, наиболее уместен при возбуждении, беспокойстве, повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) при наличии гиперкинетического типа кровообращения [160,189]. Клофелин показан пациентам пожилого и старческого возраста, не ухудшает коронарный кровоток, улучшает мозговое и периферическое кровообращение, задерживает высвобождение норадреналина в ЦНС, что весьма кстати, т.к. у стариков способность к синтезу катехоламинов снижена [1].

Вместе с этим, провокация брадикардии, снижение сердечного выброса и способность вызывать и усугублять депрессию предписывают осторожное использование клофелина при сердечной недостаточности, депрессии, дисфункциях синусового и атрио-вентрикулярного узлов. Седативный эффект клофелина может вызвать сонливость [2,63]. Другие побочные эффекты, возникающие при наращивании дозы – сухость во рту, дисфункция ЖКТ, головокружение заставляют с осторожностью применять данное ЛС и проводить постоянный контроль гемодинамических параметров, а также требует дальнейшего изучения механизма действия клофелина на локальную и системную гемодинамику.

1.3. Особенности патогенеза, клинической картины, терапевтической тактики при церебральных осложнениях гипертензивных кризов

Основными церебральными осложнениями ГК являются развитие острой гипертензивной энцефалопатии, преходящих и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Установлено, что у больных АГ ОНМК отмечаются в 7 раз чаще, чем в популяции [7,178]. Именно АГ более чем в 50% случаев является фактором риска развития ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак, в 60% - внутримозговых кровоизлияний, в 30% - субарахноидальных кровоизлияний [8,129,194].

Патологические изменения головного мозга обуславливают развивающиеся при АГ патологические процессы в сосудистой системе [104]. Системное атеросклеротическое поражение в сочетании с АГ приводит к снижению эластичности артерий, формированию микроаневризм, дисфункции барорецепторных зон дуги аорты и каротидных синусов, ишемизации головного мозга и почек, нарушая регуляцию гемодинамики как механическим, так и гуморальным путем [13,167,190]. Именно нарушение системного гомеостаза лежит в основе патогенеза нарушений функций как мозгового, так и сочетанного с ним коронарного кровотока [85,166].

Повышение АД приводит к спазму мозговых сосудов и снижению перфузии головного мозга [134]. Длительное время возможно поддержание мозгового кровотока на должном уровне за счет компенсаторной вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла глубинных отделов мозга [...]. Когда по тем или иным причинам, чаще всего, при развитии ГК, возможность ауторегуляции этих сосудов утрачивается, возникает нарушение перфузии головного мозга, что приводит к развитию ишемических и некротических изменений [57,83].

При повышении давления в сосудах головного мозга происходит компенсаторное сужение артериол, направленное на поддержание постоянного кровотока [52]. Этот ангиоспазм может быть причиной нарушения микроциркуляции и ишемизации мозговой ткани, а повышенное внутрисосудистое давление - приводит к разрыву сосудов и кровоизлиянию в мозг [...]. Считается, что вследствие неспособности артериол постоянно поддерживать высокий тонус, спазм переходит в дилатацию, при которой повышается проницаемость стенок сосудов для жидкой части крови и создаются условия для развития отека мозга с развитием энцефалопатии [103,146].

При острой цереброваскулярной патологии отмечается снижение интенсивности реакции мозговых сосудов на острое изменение перфузионного давления, т.е. уменьшается ауторегуляционный резерв

системы мозгового кровообращения, что приводит впоследствии и к срыву ауторегуляции кровообращения в целом, замыкая «порочный круг» [115].

Тесная связь общего и мозгового кровообращения предопределяет взаимные изменения тонуса церебральных и коронарных сосудов [32,57,157]. Наблюдения также показали, что при острых нарушениях мозгового кровообращения часто возникают острые кардиальные дисфункции, в то же время острая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда нередко сопровождаются последующим развитием инсультов [69]. Более того, отмечалось сочетанное одновременное развитие мозговой и сердечной катастроф [161]. Установлена патологическая вариабельность сердечного ритма при расстройствах мозгового кровообращения [147]; описаны инфарктоподобные изменения электрокардиограммы при геморрагическом инсульте, обусловленные рефлекторным вазоспазмом и токсическим действием компонентов крови [114,161].

Любое кризовое течение АГ практически облигатно сопровождается развитием так называемых лакунарных инсультов (ЛИ) мозга, являющихся, по существу, осложнениями АГ [70,141]. ЛИ - один из видов ишемических нарушений мозгового кровообращения, характеризующийся развитием небольших очагов некроза в глубоких отделах мозга вследствие поражения интрацеребральных артерий и являются одной из самых частых патологоанатомических и МРТ находок, и составляют, по данным разных авторов, от 26,6% до 65,5% [13]. Осложнениями множественных ЛИ являются прогрессирующие нарушения когнитивных функций, а в остром периоде, в первую очередь, внутримозговые кровоизлияния [124,130].

Итак, кровоизлияние в мозг (внутримозговая гематома) - клиническая форма ОНМК, обусловленная разрывом мозгового сосуда и проникновением крови в паренхиму. Основными причинами кровоизлияния являются резкие повышения АД, травмы, артерииты, коагулопатии и опухоли мозга. Данные причины приводят к развитию гематом при наличии предшествующих морфологических изменений артерий: гиалиноза с формированием

микроаневризм артерий малого калибра и артериол и локальных некрозов интимы [184]. Именно поэтому многие авторы рассматривают длительное кризовое течение АГ как предвестник и основной фактор развития подобного типа ОНМК [142]. В течение первых часов после произошедшего кровоизлияния на КТ определяется возрастание плотности до 80 ед. Хаунсфилда, а также «масс-эффект» [75], что является следствием повышения содержания гемоглобина и образования сгустка. Область гематомы окружена зоной пониженной плотности, развивающейся вследствие отека ткани мозга. Через несколько дней плотность гематомы уменьшается, и диагностика становится затруднительной. От местоположения кровоизлияния и его объема зависит прогноз заболевания: локализация вблизи желудочков головного мозга, приводящая к окклюзии ликворных путей, сопровождавшаяся прорывом крови в желудочковую систему свидетельствует о неблагоприятном прогнозе; гематома небольших размеров с локализацией в базальных ганглиях обуславливает меньшее число летальных исходов [183]. Разумеется, при развитии любого вида внутримозгового кровоизлияния необходимо комплексное обследование сосудов головного мозга с целью выявления в них морфологических изменений, в первую очередь, аневризм [45,151].

В остром периоде ОНМК Е.И. Гусев и др. [114] выявили взаимосвязи церебральной и центральной гемодинамики, выражающиеся в снижении мозгового кровообращения не только в церебральном бассейне, но и в целом, при одновременном увеличении показателей насосной функции сердца в первые сутки мозговой катастрофы и с последующим её снижением к концу третьей недели; при этом падение сердечного индекса менее 1,8 явилось прогностически негативным. Также установлено, что в первые часы геморрагического инсульта развивается гиперкинетический тип кровообращения с дальнейшим переходом от к гипокинетическому, причем наибольшие нарушения центральной гемодинамики возникают в течение

семи дней. У больных с ишемическим инсультом, напротив, на протяжении всего острого периода регистрируется гипокинетический тип [114].

В.Д. Трошин [108,109] также сообщает о том, что в остром периоде кровоизлияния в головной мозг наблюдаются разные гемодинамические типы кровообращения. В первые часы геморрагического инсульта развивается гиперкинетический тип кровообращения, характеризующийся повышением системного АД, МОК и УО, неизменным общим периферическим сосудистым сопротивлением. В дальнейшем наблюдается переход от гиперкинетического типа кровообращения к гипокинетическому, сопровождающегося снижением МОК и УО и повышением ОПСС. Наибольшие нарушения центральной гемодинамики возникают в течение 2-7 суток заболевания. У больных же с инфарктом мозга в первые часы его развития и на протяжении острого периода выявляется гипокинетический тип кровообращения с различной степенью снижения МОК и УО и повышения ОПСС. Следовательно, изменения гемодинамических показателей при ГК, осложненных различными типами ОНМК, могут явиться диагностически-прогностическими критериями и обоснованием дальнейшей тактики ведения пациентов [109].

Поэтому лечение ГК, осложненного ОНМК, является сложной терапевтической задачей [149]. Повышение АД в острый период инсульта и необходимость его снижения является дискуссионной проблемой неврологии и кардиологии [49]. На Первой Международной конференции по проблемам артериальной гипертензии и профилактики инсульта был подведен итог выполненных исследований. В управлении АД в острый период инсульта остаются нерешенными десять наиболее важных вопросов, которые касаются необходимости коррекции АД в острый период инсульта, временных интервалов для начала антигипертензивной терапии и уровень АД для ее старта, выбора, титрации дозы и путей введения препаратов, снижающих АД, в зависимости от типа инсульта и его локализации, влияния лекарственных средств на церебральный кровоток и гемостаз [67,140].

При ишемическом инсульте совершенно необязательны наличие АГ в анамнезе и острое повышение АД в качестве его причины, т.к. достаточно часто ишемический инсульт имеет кардиоэмболическую природу, и повышение АД может быть всего лишь компенсаторным механизмом [151]. Следовательно, при ГК, осложненном ишемическим инсультом любой этиологии, рекомендуется осторожное снижение АД только при крайне высоких его цифрах с соблюдением оптимального баростатического режима для исключения гипоперфузии мозга и ухудшения венозного оттока [128,154]. Кроме того, у большинства пациентов с ишемическим инсультом АД спонтанно снижается через 4 дня [151].

При лечении же ГК, осложненного геморрагическим инсультом, в сравнении с ишемическим, экстренность мероприятий по снижению АД возрастает [150]. При развившемся кровоизлиянии высокое АД не склонно к спонтанному регрессу, а сложность лечения заключается и в смешанной природе инсульта, совмещающего в себе кровоизлияние и ишемию [151]. Спазм сосудов вокруг зоны - это не только компенсаторная попытка сосудистой системы мозга воспрепятствовать увеличению кровоизлияния, но и реальная угроза возникновения очагов ишемии и инфаркта мозга. Клиническая ситуация осложняется и тем, что у данной категории пациентов часто наблюдается спонтанное и волнообразное повышение АД, в том числе в посткризовом периоде [158,159].

Один из важнейших компонентов терапии инсульта, осложняющего ГК - поддержка системной гемодинамики с необходимой коррекцией сердечной деятельности [135]. Нельзя забывать, что за клиникой ишемической атаки мозга могут скрываться не менее грозные осложнения гипертонического криза - апоплектиформный дебют острого инфаркта миокарда, расслоение аорты, пароксизм гемодинамически несостоятельной аритмии [108]. Для антигипертензивной терапии целесообразно использовать управляемые средства короткого действия, например эсмолол, лабеталол [38]. Более безопасными, а при отсутствии эсмолола и лабеталола более

предпочтительными, остаются ИАПФ (эналаприлат) [16], а также клофелин, увеличивающий микроциркуляцию и мозговой кровоток в ишемизированной зоне [1]. Также активно применяется антагонист кальция нимодипин (нимотоп), действующий преимущественно на мозговые сосуды и обладающий способностью блокировать поступление кальция в нервные клетки [156]. Исследования показали, что применение нимодипина способствует уменьшению количества и выраженности повреждений нейронов, увеличивает мозговой кровоток, обеспечивает защиту нейронов в пограничной зоне ишемического повреждения [67]. Применение нимодипина не вызывает синдрома «обкрадывания», поскольку препарат более активно действует в том месте, где имеется повреждение гемато-нейронального барьера, и значительно уменьшает величину и темпы развития отека мозга [177].

Но на сегодняшний день арсенал препаратов для интенсивного снижения и длительного контроля АД при ГК, осложненного именно геморрагическим инсультом, невелик. Большинство ЛС гипотензивного ряда требуют повторного введения через определенные промежутки времени, а длительная внутривенная инфузия общеизвестных антигипертензивных средств не апробирована в связи с возможными нежелательными эффектами [8,36].

Для снижения активации симпатической нервной системы рекомендовано использование бета-адреноблокаторов (эсмолол, метопролол) [38]; коррекция повышенного внутричерепного давления регулируется комбинацией маннитола и лазикса; также хорошо зарекомендовал себя эналаприл, оказывающий минимальное влияние на мозговой кровоток [16]. Но при применении этих ЛС необходимо учитывать состояние сократительной функции левого желудочка [61].

С 2004 г. в медицинской литературе приводятся данные об успешном применении инъекционной формы препарата адалата - антагониста медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда [39,126]. Одним

из положительных качеств этого гипотензивного препарата является возможность его внутривенного длительного ведения через шприцевой дозатор. Эта характеристика данного препарата и явилась обоснованием для его применения у пациентов с ГК осложненным ОНМК по геморрагическому типу [67].

Резюме. Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о достигнутом прогрессе в совершенствовании тактики и лечения осложненных ГК. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, окончательно не разработаны стандарты оказания лекарственной помощи при таких осложнениях ГК, как ОКС и ОНМК по геморрагическому типу, а исследования изменений гемодинамики не имеют достаточного обоснования и не определяют дифференцированную тактику при неясной клинической картине. Именно эти нерешенные вопросы послужили поводом для нашего исследования.

Глава 2.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Общая характеристика групп наблюдений

Настоящее исследование проводилось с 2006 по 2011 годы в городском бюджетном учреждении здравоохранения «Центральная городская клиническая больница №24» (главный врач Фадеев М.Г.), на базе кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России» (заведующий кафедрой профессор Андреев А.Н.), при участии врачей и среднего медицинского персонала отделений анестезиологии и реанимации и интенсивной терапии ОАР-ПИТ (заведующий Орлов А.В.) и кардиологии (заведующая Тунис А.В.).

В исследование были включены 128 больных, длительно страдающих гипертонической болезнью, с развившимися осложненными ГК. Возраст пациентов составил от 38 до 72 лет ($m=55\pm 4,8$); из них 55 мужчин и 73 женщины. Из всех больных 123 (96,1%) были доставлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи, у 5 (3,9%) осложненные ГК констатированы как внутрибольничные в течение первых суток пребывания в стационаре.

Все 128 пациентов первоначально были госпитализированы в ОАР-ПИТ, где и осуществлялись все лечебно-диагностические мероприятия. Лечение и обследование пациентов проводились непосредственно автором.

Исходя из цели и задач диссертационной работы, все пациенты, входящие в исследование, были подразделены на две группы наблюдений.

1-я группа состояла из пациентов с ГК, осложненными ОКС ($n=67$; 52,3%; из них мужчин 38, женщин 29). Критериями установления диагноза «ОКС» явились выраженный ангинозный приступ, не купирующийся после сублингвального приема нитроглицерина, продолжающийся более 15 минут

до первого контакта с врачом, сопровождающейся ЭКГ- изменениями, характерными для ишемии или повреждения миокарда (депрессия или подъем сегмента ST, резкое снижение амплитуды зубца R, инверсия зубца T, впервые или повторно возникшая острая блокада ножек пучка Гиса).

В соответствии с целью и задачами работы, больные 1-й группы были подразделены методом конвертов на 2 подгруппы: 1-ю основную (n=35; из них мужчин 19, женщин 16), и 1-ю сравнения (n=32; из них мужчин 19, женщин 13). Пациентам 1-й основной подгруппы проводилась базисная лекарственная терапия ГК препаратом клофелин в дозе 0,01 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл; 1-й подгруппы сравнения - препаратом энап (эналаприла малеат) в дозе 1,25 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл.

В зависимости от изменений сегмента ST пациенты получали соответствующую терапию: после купирования ГК в течение ближайших минут больным с ОКСПST (n=13) была назначена тромболитическая терапия (стрептокиназа 1500000 МЕ или актилизе 100 МЕ); 54 пациентам с диагнозом ОКСбST - низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксопарин 80 мг 2 раза в день подкожно. Данные сравнительной терапии приводятся в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная терапия пациентов 1-й группы (n=67)

Лекарственные средства	1-я основная подгруппа (n=35; 52,3%), терапия клофелином		1-я подгруппа сравнения (n=32; 47,7%), терапия энапом	
	n	%	n	%
Нитраты	34	97,1%	31	96,9%
Бета-адреноблокаторы	32	91,42%	29	90,7%
Антагонисты кальциевых каналов	2	5,71%	2	6,25%
Ингибиторы АПФ	32	91,42%	29	90,7%
Антагонисты рецепторов к ангиотензину	2	5,71%	2	6,25%
Диуретики	33	94,28%	30	93,75%
НФГ	2	5,71%	2	6,25%
НМГ	33	94,28%	30	93,75%
Аспирин	34	97,1%	31	96,9%
Клопидогрель	5	14,28%	5	15,62%

ТЛТ	8	22,85%	7	21,87%
ИПП	28	80%	26	81,25%
Наркотические анальгетики	27	77,14%	28	87,5%

Как следует из табл. 1, терапия в обеих сравниваемых подгруппах была полностью сопоставима ($p>0,05$).

Антагонисты кальциевых каналов (группа верапамила) назначались тем больным, у которых были абсолютные противопоказания к применению бета-адреноблокаторов. Из наркотических анальгетиков были назначены морфин 10 мг (70%), промедол 20 мг (23%), фентанил 0,1 мг (7%).

В последующем 27 (40,3%) больных с формирующимся острым инфарктом миокарда были переведены в отделения интервенционной кардиологии ГКБ №33 и Екатеринбургского кардиологического центра для проведения экстренной коронароангиографии с последующим стентированием. Прочие 40 (59,7%) пациентов продолжили лечение в кардиологическом отделении с диагнозом: ИБС: нестабильная стенокардия. Летальных исходов в 1-й группе наблюдений не было на протяжении всего периода лечения.

2-ую группу наблюдений составили пациенты с ГК, осложненными ОНМК по геморрагическому типу ($n=61$; 47,7%; из них мужчин 32, женщин 29). Диагноз ОНМК по геморрагическому типу был установлен совместно с врачом неврологом на основании клинической картины, результатов люмбальной пункции и компьютерно-томографического (КТ) исследования. Основу ОНМК представляли небольших размеров внутримозговые кровоизлияния ($n=53$; 86,89%), которые диагностировалась клинически, с помощью люмбальной пункции и после проведения КТ: на основании появления очага («масс-эффекта») с плотностью до 80 ед. Хаунсфилда, и зоны пониженной плотности вокруг, развивающейся вследствие отека ткани мозга [75]. У остальных 8 (13,11%) больных были выявлены внутричерепные гематомы значительно больших размеров, в связи с чем в дальнейшем они

были госпитализированы в нейрохирургическое отделение ГКБ №40 для оперативного лечения. Прочие 53 (86,89%) пациента впоследствии лечились в неврологическом отделении с последующим дополнительным обследованием сосудов головного мозга. Ни в одном случае как клинически, так и на основании нейровизуализационных исследований не было выявлено гематом, локализовавшихся непосредственно вблизи желудочков головного мозга, приводящих к окклюзии ликворных путей, сопровождавшихся прорывом крови в желудочковую систему. Летальных исходов во 2-й группе наблюдений за весь период наблюдения не было.

2-я группа также была подразделена методом конвертов на 2-ю основную подгруппу (n=30; мужчин 17, женщин 13), в которой больные получали в качестве базисной лекарственной терапии препарат адалат (нифедипин) в дозе 5 мг внутривенно через дозатор шприцевой внутривенный, и 2-ю подгруппу сравнения (n=31; мужчин 15, женщин 16), получавших препарат энап - эналаприла малеат в дозе 1,25 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл.

Данные проведенного комплексного медикаментозного лечения приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная терапия пациентов 2-й группы (n=61)

Лекарственные средства	2-я основная подгруппа (n=30; 49,2%), терапия адалатом		2-я подгруппа сравнения (n=31; 50,8%), терапия энапом	
	n	%	n	%
Бета-адреноблокаторы	20	66,67%	20	64,52%
Ингибиторы АПФ	12	40%	13	41,93%
Антагонисты рецепторов к ангиотензину	10	33,33%	12	38,7%
Диуретики	23	76,67%	24	77,42%
Барбитураты: натрия оксибутират 20%; натрия тиопентал 1000 мг	25	83,33%	26	83,87%
Транквилизаторы: сибазон 10 мг	24	80%	24	77,42%
ИВЛ	7	23,33%	7	22,58%

Нейролептики: дроперидол 1 мг	14	46,67%	18	58,06%
----------------------------------	----	--------	----	--------

Как следует из табл. 2, терапия в обеих сравниваемых подгруппах 2-й группы наблюдений также, как и в 1-й группе, была полностью сопоставима ($p > 0,05$).

Критериями исключения явились все прочие варианты ГК; ХСН III и IV ФК (NYHA); тяжелые формы сахарного диабета в период суб- или декомпенсации; выраженная бронхолегочная патология в фазе обострения; индивидуальная непереносимость и наличие противопоказаний к ЛС, применяемым в исследовании.

Критерии прекращения исследования: индивидуальная непереносимость ЛС или развитие побочных эффектов медикаментозной терапии.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общие методы исследования

Все исследования проводились на основе добровольного информированного согласия больных на проведение лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ.

Все пациенты первоначально были госпитализированы в ОАР-ПИТ, с осуществлением лечебно-диагностических мероприятий, предусмотренных российскими и международными стандартами [34,35,121,122,197,198,199]. Были проведены следующие методы исследования.

Стандартные клиничко-диагностические, лабораторные и инструментальные исследования, предусмотренные медико-экономическими стандартами IV уровня.

Мониторирование АД в течение первых суток с интервалом 5 минут первые 45 минут, затем через 15 минут в течение 2-3 часов, далее через 30

минут в течение 3-4 часов, затем через 60 минут после стабилизации состояния центральной гемодинамики.

Круглосуточное мониторирование ЭКГ в трех стандартных отведениях аппаратом «Филипс и Шиллер» в 12-ти стандартных отведениях через 30-40 минут первые 3-6 часов в зависимости от степени поражения миокарда.

Мониторирование ЧСС, ЧДД, SpO₂ аппаратом COMEN («Монитор пациента мультипараметровый STAR 8000»).

В 1-й группе для полноценной оценки болевого синдрома, сопровождающего ОКС, в динамике, была применена Карта оценки болевого синдрома, разработанная О.Ю. Кузнецовой, Э.Э Ереминой в 2003 г., и модернизированная в нашей клинике.

Карта оценки болевого синдрома до и после терапии

ВРЕМЯ (указать)

Характеристика болевого синдрома до терапии. Эпизод № ...

Выраженность	Характер	Иррадиация	Моторная реакция
0 - отсутствует	0 - отсутствует	0 - отсутствует	0 - отсутствует
1 - слабая	1 - ощущение тяжести	1 - локальная	1 - напряжен
2 - умеренная	2 - давящая	2 - в виде парестезий	2 - беспокоен
3 - сильная	3 - сжимающая	3 - в 1 область	3 - жестикуляция
4 - очень сильная	4- прокалывающая	4 - в 2 области	4 - вынужденное положение
5 - нетерпимая	5 - раздирающая	5 - широкая	5 - мечется

Терапия: (указать)

Субъективный эффект:

- а) быстрый (не требующий повторного ведения анальгетиков)
- б) затянувшийся (требующий ведения анальгетиков)
- в) отсутствие эффекта (требующий продолжения экстренной терапии)

Полное купирование боли (через сколько минут)

а) ослабление выраженности симптомов

б) повышение удовлетворенности

в) ощущения благополучия

ВРЕМЯ (указать)

Характеристика болевого синдрома после терапии. Эпизод № ...

Выраженность	Характер	Иррадиация	Моторная реакция
0 - отсутствует	0 - отсутствует	0 - отсутствует	0 - отсутствует
1 - слабая	1 - ощущение тяжести	1 - локальная	1 - напряжен
2 - умеренная	2 - давящая	2 - в виде парестезий	2 - беспокоен
3 - сильная	3 - сжимающая	3 - в 1 область	3 - жестикуляция
4 - очень	4- прокалывающая	4 - в 2 области	4 - вынужденное

сильная			положение
5 - нетерпимая	5 - раздражающая	5 - широкая	5 - мечется

Динамика АД

ВРЕМЯ											
САД											
ДАД											
ЧСС											
ЧДД											

У всех пациентов 2-й группы наблюдений для дифференциальной диагностики ОНМК по геморрагическому типу был использован принятый алгоритм [103,151]: 1 - выявление анамнеза гипертонической болезни; 2 - проведение компьютерно-томографического (КТ) исследования; 3 - проведение люмбальной пункции.

КТ головного мозга проводилась на аппарате SOMATOM Emotion фирмы SIEMENS. Кровоизлияние в мозг (внутричерепная гематома) диагностировалось на основании появления очага («масс-эффекта») с плотностью до 80 ед. Хаунсфилда [75], что является следствием повышения содержания гемоглобина и образования сгустка, и зоны пониженной плотности вокруг, развивающейся вследствие отека ткани мозга.

Также пациентам 2-й группы наблюдений, для оценки параметров мозгового кровотока, безопасности и достаточности проводимой терапии, проводилась ультразвуковая транскраниальная доплерография (УЗДГ) с определением линейной скорости кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии (СМА). УЗДГ проводилась четырехкратно в динамике: до начала лечения при поступлении больного в ОРИТ-ПИТ, через 60 минут, 12 часов и 24 часа.

УЗДГ обследование проводилось на компьютерной системе TC2020 Pioneer EME - Nicolet (Германия- США) датчиком 2 мГц для исследования кровотока височным доступом. Определение скоростных показателей кровотока основано на эффекте К. Доплера - изменении частоты

ультразвуковых колебаний, отраженных движущимся объектом [110]. Величина доплеровского сдвига зависит от направления и скорости движения крови, косинуса угла между осью сосуда и ультразвуковым пучком, скорости распространения ультразвука в тканях. Разница частот пропорциональна скорости движения частиц, т.е. форменных элементов крови. Анализ доплерограмм строится на оценке 5 основных показателей: скоростных, реактивности сосудов, кинематики, состояния доплеровского спектра, периферического сопротивления. Наибольшее диагностическое значение имеет средняя ЛСК - среднее значение показателя в центральном канале сосуда за сердечный цикл [110].

2.2.2. Динамическое определение показателей гемодинамики

Мониторирование показателей гемодинамики проводилось по методике интегральной реографии тела (ИРГТ) с помощью аппарата Диамант (комплекс КМ-АР-01, комплектация «Диамант-М», сертификат соответствия Госстандарта РФ №РОСС RU.МЕ01.В05934), предназначенного для непрерывного контроля состояния человека в практике анестезиологии и интенсивной терапии [19,51].

ИРГТ представляет собой метод измерения изменений базового импеданса, или импедансометрию, в виде автоматической регистрации пульсации электрического сопротивления грудной клетки, голени и пальца ноги, отражающих перераспределение пульсации крови в артериальной системе большого круга кровообращения [163]. Метод ИРГТ позволяет количественно оценить состояние системного артериального тонуса, точнее артериального импеданса [28,51]. Главными достоинствами метода являются не только неинвазивность, точность измерения импеданса и достоверные критерии клинической оценки, но, в первую очередь, возможность одновременного получения информации о функционировании всех отделов системы кровообращения [10,111]. Метод импедансометрии основан на способности биологических тканей проводить электрический ток. Электропроводность тканей определяется их структурными и

функциональными свойствами, представляющими комплекс морфофункциональных и физико-химических характеристик [112]. Импеданс тела изменяется при заболеваниях; с другой стороны, малые величины тестируемого тока не оказывают влияния на динамику исследуемых патологических процессов [9,43]. Существуют медленные и быстрые изменения импеданса, выявляемые с помощью различных частот зондирующего тока. Изменения напряжения между электродами регистрируются путем измерения трех компонентов сигнала: первый оценивает основное сопротивление и называется базовым импедансом, являясь результатом состояния объемов клеток, межклеточного пространства и объема циркулирующей жидкости; второй связан с дыханием и составляет около 3% всего объема сопротивления; третий синхронен сердечной деятельности, и при прохождении крови через образования грудной клетки регистрируемый синхронно сердцебиениям сигнал получил название «кардиограммы сопротивляемости», и на него приходится менее 1% общего сопротивления [175]. Рост электропроводности связывают с увеличением суммарного сечения сосудов, в результате чего между электродами возрастает масса крови, являющейся хорошим электрическим проводником по сравнению с другими тканями, сопротивление которых выше [175]. Эритроциты в состоянии покоя плохо проводят ток, поэтому главным проводником является сыворотка крови. Но, проводимость эритроцитов в движении значительно увеличивается. При неизменном объеме увеличение скорости приводит к падению электрического сопротивления [10]. Электропроводность крови увеличивается в области частот выше 100 кГц. Поэтому для регистрации кровотока используется как раз данная частота, так как в более низких частотных диапазонах емкость крови не меняется. Указанная методика применяется и исходя из того, что электрический импеданс пульсирующей в сосуде крови имеет зубчатую форму, при этом пульсации скорости и импеданса синхронны [28,82].

С помощью метода ИРГТ в динамике исследовались следующие параметры состояния гемодинамики [111].

Ударный, или систолический объем крови (УОК) - систолический объем крови, выбрасываемый в аорту желудочком сердца за одну систолу, измеряемый в мл и составляющий в норме 60-90 мл.

Ударный индекс (УИ) - показатель УОК в расчете на единицу поверхности тела, измеряемый в мл/мин. и составляющий у здоровых людей $42-47 \pm 8,5$ мл/мин.

Минутный объем крови (МОК), или сердечный выброс - общее количество крови, выбрасываемое сердцем в аорту за одну минуту, измеряемый в л/мин., составляющий в норме 4-6 л/мин.

Сердечный индекс (СИ) - величина МОК, выраженная к площади поверхности тела; л/(мин*м²), составляющий в норме $3,10 \pm 0,7$ л/(мин*м²).

Показатели УОК и МОК в связи с прямой корреляцией их с индивидуальными особенностями организма (рост, вес, возраст) могут значительно варьировать. Показатели же УИ и СИ, приведенные к единице поверхности тела, являются стандартными величинами с небольшими зонами рассеивания значений, подчиняющиеся нормальному закону распределения.

Для определения типа кинетики кровообращения дополнительно в комплексе определяли общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) - суммарное сопротивление параллельных сосудистых сетей большого круга кровообращения в зависимости от градиента давления и скорости кровотока.

Для оперативной индивидуальной оценки изменений МОК использовали специальный показатель - коэффициент резерва (КР), представляющий собой отношение фактического (измененного) МОК к должной величине этого показателя для условий покоя. Данный показатель позволяет объективно оценить состояние гемодинамики на фоне проводимой комплексной терапии. С помощью КР оценивали по степени превышения (или снижения) должной величины МОК различные нагрузочные, в том

числе гипоксические, реакции организма. Многочисленные проверки показали, что у здоровых людей величина КР удивительно стабильна и составляет $100\pm 10\%$ [28]. Последнее дает возможность оценивать состояние кровообращения больного с учетом его индивидуальных особенностей, и указать степень соответствия сердечного выброса его должному значению. Эта система оценки полностью согласуется с оценкой по СИ, однако она нагляднее и удобнее для оперативного применения. КР выражают в процентах по отношению к должному МОК физиологического покоя в положении лежа.

Оценку общего тонуса артериальной системы осуществляли по коэффициенту интегральной тоничности (КИТ). КИТ наглядно представляет, какую долю времени занимает диастолический участок от вершины комплекса ИРВТ в продолжительности всего кардиоцикла. КИТ обозначают целыми числами (без указания %), прямо пропорциональными величине артериального импеданса. КИТ не должен превышать 85, т.к. это значение указывает на развитие централизации кровообращения и нарушение проходимости сосудов, что является прогностически неблагоприятным фактором.

Таким образом, на основе методов исследования, диагностики и лечения, разработан дизайн диссертационной работы, представленный на рис. 1.



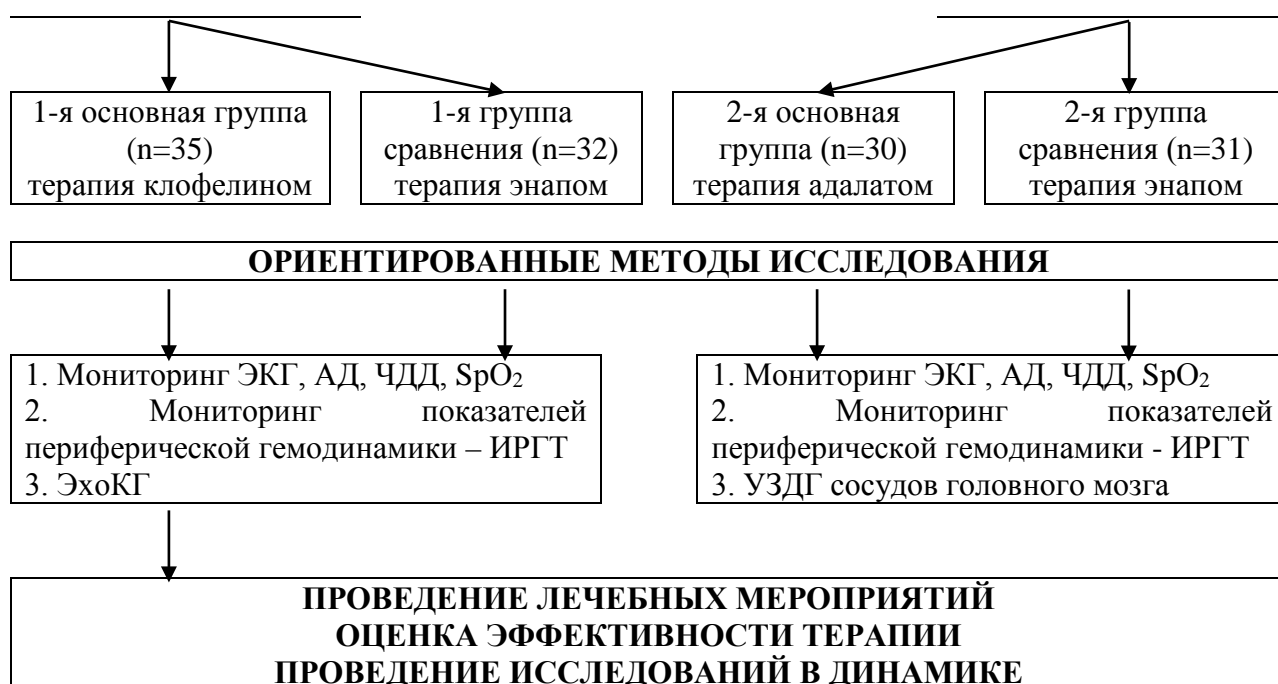


Рис. 1. Дизайн исследования.

2.3. Методы статистической обработки полученных результатов

Статистический анализ проведен с использованием программного комплекса Number Cruncher Statistics Software 2001 с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений, доверительных интервалов [100,101,118]. Оценку значимости различий между сравниваемыми выборками осуществляли с использованием параметрического t-критерия при 95% доверительном интервале. Для каждой выборки показателей рассчитывали числовые характеристики распределения. Для сравнения полученных в разных группах результатов, выраженных в качественной шкале (процентные соотношения), использовался критерий χ^2 . Для оценки нормальности распределения количественных данных использовались критерии Шапиро-Уилка и Андерсона-Дарлинга. Для

сравнения полученных в разных группах результатов терапии, выраженных в количественной шкале, использовался непараметрический дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса с критерием множественных сравнений Z Крускала-Уоллиса.

Глава 3.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ КРИЗАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПРИ ИХ ЛЕЧЕНИИ РАЗНЫМИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ

В данной главе рассматриваются клинико-гемодинамические характеристики пациентов 1-й группы наблюдений при оказании им неотложной помощи, т.е. купирования ГК с помощью препаратов различных фармакологических групп. Данную 1-ю группу наблюдений составили пациенты с ГК, осложненными ОКС (n=67), которые, в соответствии с целью и задачами работы, и в зависимости от проводимого им лечения, были подразделены методом конвертов на 2 подгруппы: 1-ю основную (n=35; 52,3%), и 1-ю сравнения (n=32; 47,7%). Пациентам 1-й основной подгруппы проводилась базисная лекарственная терапия ГК препаратом клофелин в дозе 0,01 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл; 1-й подгруппы сравнения - препаратом энап (эналаприла малеат) в дозе 1,25 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл. В качестве исследуемых показателей были избраны АД, ЧСС, характеристика коронарного болевого синдрома и результаты исследования ИРГТ.

3.1. Сравнительные клинико-гемодинамические характеристики

Разумеется, одним из основных критериев эффективности терапии любого ГК, в том числе осложненного ОКС, является положительная динамика АД в процессе проводимого лечения. Более того, достаточно быстрая динамика снижения АД не должна сопровождаться высокой вариабельностью как АД, так и сердечного ритма, так как это негативно повлияло бы на прогноз основного заболевания [45,60,61]. На рис. 2-4 приведена сравнительная динамика значений САД, ДАД и ЧСС в

исследуемых подгруппах в течение первого часа проводимой интенсивной терапии.

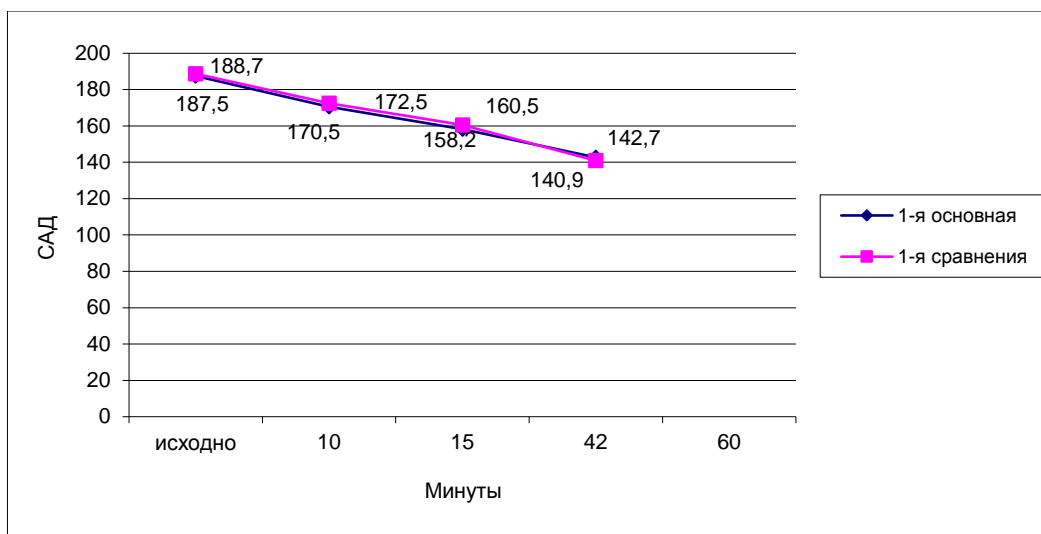


Рис. 2. Динамика САД в исследуемых подгруппах 1-й группы.

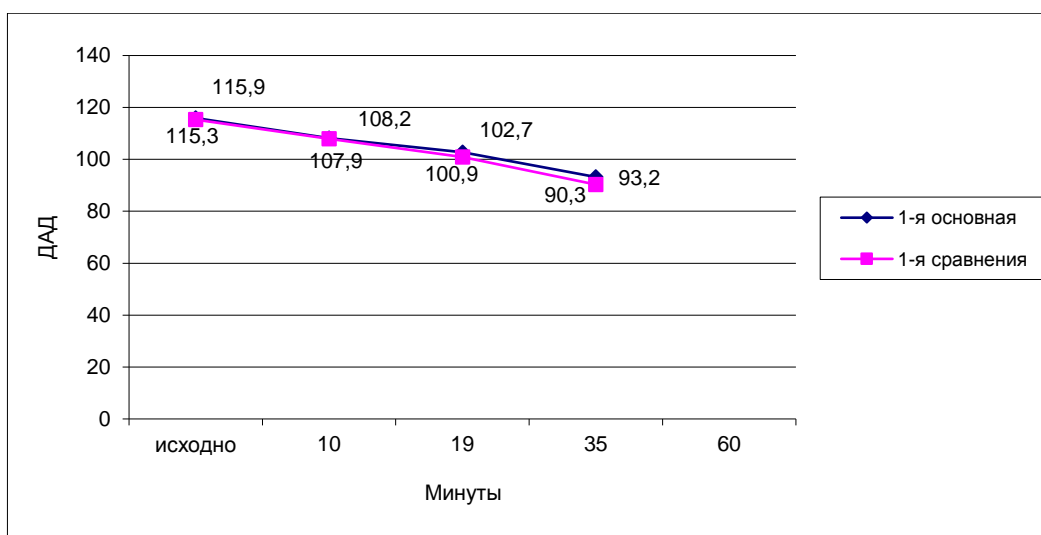


Рис. 3. Динамика ДАД в исследуемых подгруппах 1-й группы.

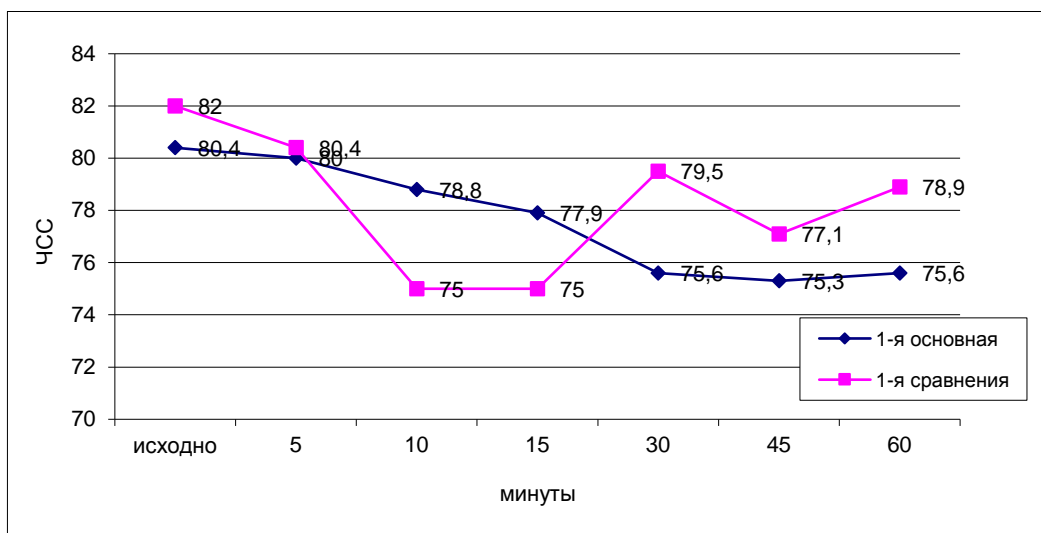


Рис. 4. Динамика ЧСС в исследуемых подгруппах 1-й группы.

Как следует из рис. 2-4, средние значения САД в сравниваемых подгруппах до начала терапии были практически одинаковыми (сопоставимыми; $p > 0,05$). Так, в 1-й основной подгруппе до начала лечения уровень САД составил 187,5 мм рт. ст., в 1-й группе сравнения - 188,7 мм рт. ст. Первый пик статистически значимого снижения САД наблюдался на 18-й минуте от начала терапии: в 1-й основной группе он составил 158,2 мм рт. ст., т.е. АД снизилось на 15,6% от исходного, а в 1-й группе сравнения соответственно 160,5 мм рт. ст. – снижение на 14,9% от исходного. Важно, что улучшение общего субъективного самочувствия больных в обеих подгруппах наблюдалось на несколько минут раньше, чем достижение рекомендуемых ВНОК показателей САД, а именно на 15-ой минуте после начатого лечения. Снижение же САД до рекомендуемых ВНОК цифр было достигнуто в среднем через 42 минуты после начала терапии: в 1-й основной группе - 142,7 мм рт. ст. (на 44,8 мм рт. ст.; 23,9% от исходного АД; $p < 0,05$), а в 1-й группе сравнения - 140,9 мм рт. ст. (на 47,8 мм рт. ст.; 25,3% от исходного АД; $p < 0,05$). Несмотря на различный механизм действия ЛС, применяемых в 1-й основной и 1-й подгруппах сравнения, статистически достоверного различия снижения САД в динамике не выявлено.

Динамика ДАД на фоне терапии различными по механизму действия ЛС также не выявила статистически достоверной разницы ($p < 0,05$). При исходном ДАД в 1-й основной группе и 1-й группе сравнения, соответственно 115,9 и 115,3 мм. рт. ст., первая кривая достоверного снижения ДАД наблюдалась через 19 минут после начала терапии в обеих подгруппах (рис. 3). В 1-й основной подгруппе ДАД снизилось до 102,7 мм рт. ст., а в 1-й группе сравнения - до 100,9 мм рт. ст. ($p > 0,001$). Снижение ДАД до рекомендуемых ВНОК цифр в подгруппах лечения ГК, осложненных ОКС, было достигнуто на 35-й минуте. В 1-й основной группе этот

показатель снизился до 93,2 мм рт. ст. (на 19,6%); в 1-й группе сравнения - до 90,3 мм. рт. ст., т.е. на 21,7% от исходного ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й подгруппе сравнения, у больных, лечившихся с использованием энапа, вариабельность ЧСС была достоверно выше, чем в 1-й основной подгруппе ($p < 0,05$) – среди пациентов, получавших лечение клофелином, хотя и не была сопоставима с колебаниями САД и ДАД, где выраженной вариабельности не отмечено (рис. 4).

Таким образом, данные динамики САД, ДАД и ЧСС указывают не только на высокую клиническую эффективность проводимого лечения, но и на менее выраженную вариабельность показателей АД и ЧСС именно в 1-й основной подгруппе (терапия клофелином), что можно объяснить снижением под действием препарата тонуса симпатической нервной системы и, следовательно, его центральным седативным и анальгетическим действием. Важно, что ни в одном наблюдении нами не отмечены такие описанные побочные эффекты клофелина, как «короткая фаза» повышения АД и развитие брадикардии [2,86].

Безусловно, при лечении ГК, осложненного ОКС, необходимо учитывать не только стабилизацию параметров гемодинамики, но и купирование коронарного болевого синдрома. Как указывалось в Главе 2, для развернутой характеристики болевого синдрома была применена Карта оценки болевого синдрома, разработанная и используемая в нашей клинике с 2003 г. В данной Карте в баллах учитываются выраженность, характер, иррадиация боли и «моторная» реакция пациента. Более того, субъективная оценка больным улучшения своего состояния после или на фоне проведенной терапии, на сегодняшний день является одним из требований фармакотерапии и имеет прямую корреляцию с ее эффективностью [24,37,50]. Поэтому сочетанное улучшение субъективных данных и гемодинамических показателей в процессе лечения с точки зрения клинической медицины положительно характеризует применяемую терапевтическую тактику. На рис. 5 графически приводится динамика

болевого синдрома в подгруппах наблюдения до и после лечения, оцениваемая в баллах по Карте оценки болевого синдрома.

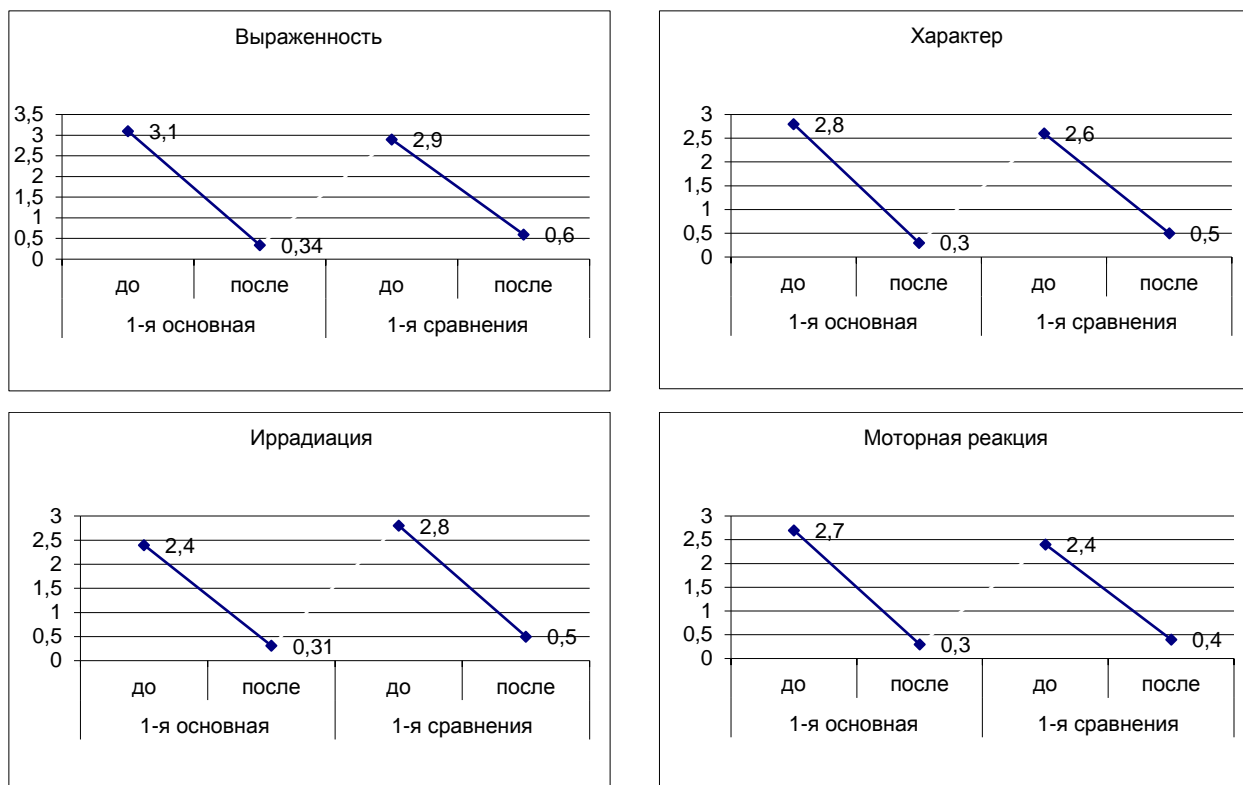


Рис. 5. Динамика болевого синдрома до и после лечения в подгруппах 1-й группы наблюдения в баллах, согласно Карте оценки болевого синдрома.

Как следует из данных, представленных на рис. 5, при поступлении пациентов в ОРИТ-ПИТ, до начала терапии, разницы в критериях болевого синдрома между подгруппами не выявлено ($p > 0,05$). Но, в процессе лечения, достоверно уменьшились описанные выше признаки болевого синдрома в обеих подгруппах ($p < 0,05$). Так, в 1-й основной подгруппе выраженность болевого синдрома снизилась на 89% (от 3,1 до 0,34 баллов), характер - на 89,3% (от 2,8 до 0,3 баллов), иррадиация - на 87,1% (от 2,4 до 0,31 баллов), моторная реакция - на 88,9% (от 2,7 до 0,3 баллов); $p < 0,001$. В 1-й подгруппе сравнения эти показатели выглядели соответственно: выраженность боли

уменьшилась на 79,3% (от 2,9 до 0,6 баллов), характер - на 80,8% (от 2,6 до 0,5 баллов), иррадиация - на 82,1% (от 2,8 до 0,5 баллов), моторная реакция - на 83,3% (от 2,4 до 0,4 баллов); $p < 0,001$. Также при сравнении данных показателей отмечено, что в 1-й основной подгруппе (терапия клофелином) интенсивность болевого синдрома значительно снизилась в сравнении с 1-й подгруппой сравнения (терапия энапом); $p < 0,005$. В процессе клинического наблюдения установлено также достоверное уменьшение потребности в наркотических анальгетиках и, соответственно, снижение вероятности рецидива болевого синдрома в 1-й основной подгруппе (терапия клофелином). Это подтверждается тем, что рецидивы болевого синдрома у пациентов 1-й основной подгруппы отмечены в 2 (6,25%) случаях, 1-й подгруппы сравнения – в 8 (22,85%); $p < 0,05$.

3.2. Сравнительная характеристика показателей интегральной реовазографии тела

Учитывая недостаточную информативность приведенных выше характеристик эффективности проводимой терапии, для полной объективизации полученных данных оценивались показатели состояния периферической гемодинамики по данным интегральной реовазографии тела (ИРГТ) с использованием аппарата «Диамант-М» (Глава 2). Метод ИРГТ позволяет количественно оценить изменение показателей гемодинамики в процессе лечения, влияние антигипертензивной терапии на состояние гемодинамики, и ее эффективность. Преимуществом мониторинга, динамического наблюдения и оценки данных параметров является возможность своевременного выявления изменения насосной функции сердца до развития проявлений острой недостаточности кровообращения. Это особенно важно при таких неотложных состояниях, как ГК, осложненный ОКС, когда лечебные мероприятия включают в себя препараты, значительно влияющие на системную и локальную гемодинамику [51].

В табл. 3 приводится динамика основных показателей ИРГТ во временном интервале в течение первого часа проведения интенсивной терапии.

Таблица 3

Динамика показателей ИРГТ в 1-й группе наблюдений

Показатели	10 минут		15 минут		30 минут		45 минут		60 минут	
	1-я основная	1-я сравнения	1-я основная	1-я сравнения	1-я основная	1-я сравнения	1-я основная	1-я сравнения	1-я основная	1-я сравнения
УОК, мл	73,7	74,2	73,5	75,5	72,4	74,1	71,8	71,2	72,0	70,2
УИ, отн. ед.	38,9	45,3	38,8	43,5	38,2	50,7	49,1	43,4	38,0	42,8
МОК, л/мин	4,75	4,90	4,78	5,49	4,85	4,67	4,49	4,96	4,53	4,93
СИ, л/(мин·м ²)	2,50	2,99	2,52	3,16	2,56	3,19	3,07	3,02	2,79	3,00
ОПСС, ед.	1871	1559	1860	1613	1831	1693	1762	1540	1961	1550
КР	110,3	118,4	111,0	120,0	112,7	117,7	115,9	116,7	105,3	113,1
КИТ	81,3	83,9	80,3	80,2	79,9	81,3	82,4	83,1	81,6	81,5

Как следует из табл. 3, в сравниваемых подгруппах в течение первого часа интенсивной терапии не отмечено статистически достоверной динамики такого показателя, как УОК, который в течение всего периода наблюдения находился в пределах нормальных величин (60-90 л/мин) и варьировал незначительно ($p > 0,05$). УИ, коррелирующий с показателем УОК, в 1-й основной группе на 45-й минуте незначительно повысился до 49,1 ($p > 0,05$), но к 60-й минуте вновь пришел к исходным величинам; в 1-й группе сравнения УИ также незначительно повысился на 30-й минуте с возвращением к исходному через час. Но указанное повышение УИ на фоне лечения энапом совпало по времени с внезапным «пиком» увеличения ЧСС (рис. 4), чего не произошло у больных, в лечении которых использовался

клофелин. В обеих подгруппах за период наблюдения УИ также как и УОК находился в пределах величин нормального распределения.

МОК незначительно варьировал в пределах нормальных значений (4,0-6,0 мл) в обеих подгруппах; несмотря на то, что в 1-й основной группе МОК к 60-й минуте снизился от 4,75 до 4,53, статистически достоверной разницы не получено ($p > 0,05$). Динамика показателя СИ, коррелирующего с МОК, также была статистически недостоверной в обеих подгруппах, но обращает на себя внимание тот факт, что изначально сниженный СИ в обеих подгруппах наблюдения в конце первого часа терапии несколько увеличился, хотя и не достиг нормальных величин ($3,1 \pm 0,7$); $p > 0,05$.

Для углубленной оценки состояния гемодинамики на фоне проводимой комплексной терапии был использован такой показатель ИРГТ, как коэффициент резерва (КР), являющийся критерием оперативной индивидуальной оценки изменений МОК и представляющий собой отношение фактического (измененного) МОК к должной величине этого показателя для условий покоя ($100 \pm 10\%$). По степени изменения КР оценивали степень соответствия МОК (сердечного выброса) его должному значению. Динамика КР во временном интервале в течение первого часа проведения интенсивной терапии в подгруппах сравнения приведена на рис. 6.

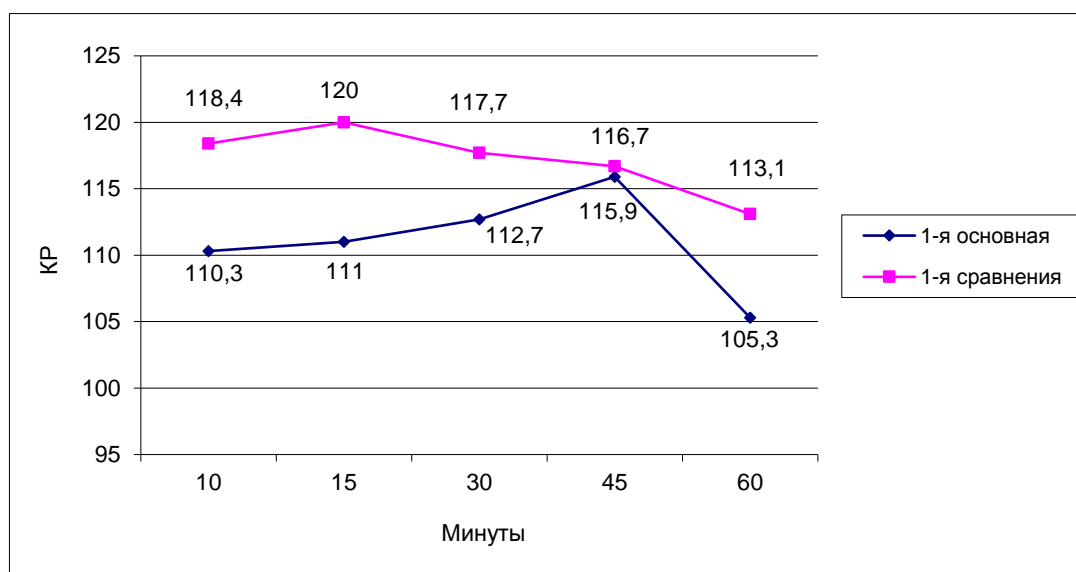


Рис. 6. Динамика показателей КР в 1-й группе наблюдений.

Как следует из рис. 6, в 1-й основной группе при изначальном недостоверном повышении КР от должного - 110,3 ($p>0,05$), после проведенной терапии (клофелин) через 60 минут КР достоверно снизился до границ референтных значений - 105,3 (4,75%; $p<0,05$). В 1-й группе сравнения (терапия энапом) КР, изначально более высокий как от верхней границы референтных значений, так и по отношению к 1-й основной подгруппе - 118,4 ($p<0,05$), снизился до 113,1 (4,48%; $p<0,05$). Несмотря на кажущееся отсутствие различий ($p>0,05$), более значимая тенденция к нормализации КР отмечена в 1-й основной подгруппе, чем в 1-й подгруппе сравнения, соответственно 4,75% и 4,48%. Это подтверждает лучшую результативность терапии с использованием клофелина при ГК, осложненных ОКС.

Также методом ИРГТ мы оценили общий тонус артериальной системы (артериальный импеданс) согласно коэффициенту интегральной тоничности (КИТ). Динамика показателей КИТ приведена на рис. 7.

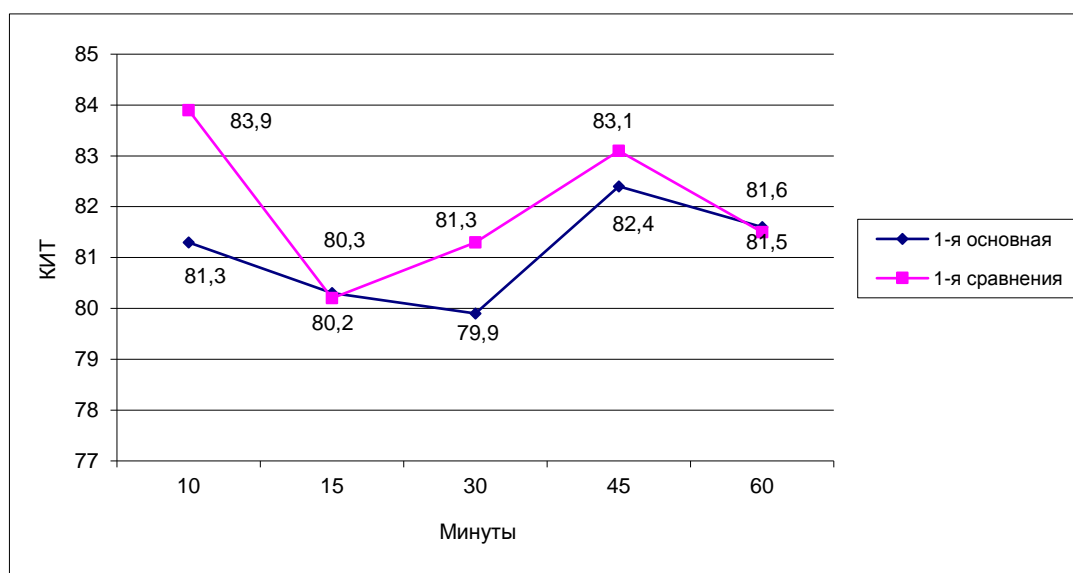


Рис. 7. Динамика показателей КИТ в 1-й группе.

Изначально показатель КИТ в обеих сравниваемых подгруппах был достоверно повышен от границ нормальных значений (73-77): соответственно 81,3 и 83,9; $p<0,05$. После проведенной терапии показатели

КИТ практически не изменились, соответственно до 81,6 и 81,5 ($p>0,05$). Централизация кровообращения и нарушение проходимости сосудов возникает только при КИТ >85 и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе; в наших наблюдениях КИТ не превысил 83.

Такой показатель состояния периферической гемодинамики, как ОПСС, изначально сниженный, в 1-й основной подгруппе изменился недостоверно: от 1871 до 1961 ($p>0,05$); в 1-й подгруппе сравнения - от 1559 до 1550 ($p>0,05$) (рис. 8). На основании сравнения данных показателей можно утверждать, что при использовании в лечении ГК клофелина показатели ОПСС все же приближаются к норме, а при использовании энапа не только не нормализуются, но даже продолжают снижаться, пусть и незначительно.

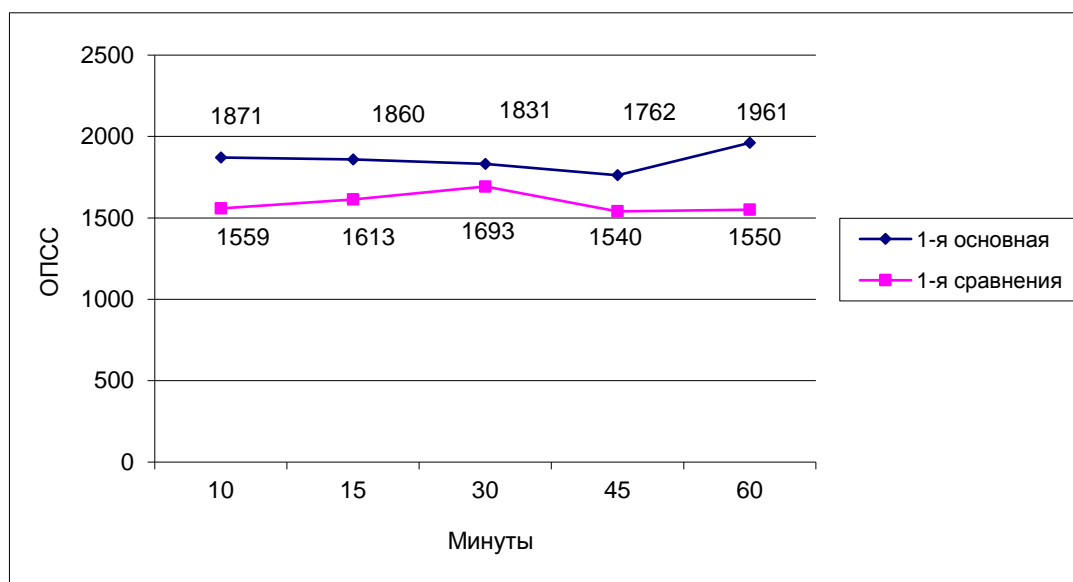


Рис. 8. Динамика показателей ОПСС в 1-й группе.

Кроме уже сказанного, анализ комплекса представленных показателей позволил определить тип кровообращения у пациентов 1-й группы как гиперкинетический и свидетельствовал о корреляции увеличения тяжести ГК с увеличением же длительности и тяжести течения гипертонической болезни, а также о наличии уже сформировавшегося «порочного круга» с вовлечением всей сосудистой системы организма в целом. На основании положительного изменения параметров гемодинамики, субъективных ощущений пациентов и

отсутствия побочных эффектов можно сделать вывод о достаточной эффективности терапии в обеих подгруппах наблюдения и об отсутствии негативного влияния применяемых ЛС на организм больных.

Резюме. На основе сравнительного анализа динамики клинических и гемодинамических показателей при использовании в лечении больных с ГК, осложненными ОКС, двух вариантов медикаментозной терапии, выявлено следующее.

Динамика позитивных изменений САД и ДАД представлялась линейной в обеих сравниваемых подгруппах и не зависела от используемого варианта терапии. Также не имел решающего значения выбор препарата по отношению к субъективно отмечаемому улучшению в состоянии больного, которое опережало достижение целевых, рекомендованных ВНОК показателей САД. В отличие от этого, динамика ЧСС представлялась отчетливо более «плавной» и стабильной у лиц, в лечении которых использовался клофелин. Более того, при использовании энапа отмечалось повышение УИ на 45-й минуте мониторингования состояния больных с помощью ИРГТ, и данное повышение УИ совпало по времени с «пиком» увеличения ЧСС, чего не наблюдалось у больных, лечившихся клофелином. КР, указывающий на степень соответствия МОК его должному значению и имеющий прогностическую ценность, при использовании в лечении ГК клофелина стремился к нормальным показателям, тогда как у больных, в лечении которых использовался энап, пусть незначительно, но еще более снижался, что являлось негативным фактором. Наконец, лучшая динамика в отношении изучаемых критериев коронарного болевого синдрома также отмечена у больных, в лечении которых применялся клофелин.

Таким образом, учитывая положительные гемодинамические и выраженный анальгезирующий эффекты клофелина у пациентов с ГК, осложненным ОКС, возможно рекомендовать данное ЛС при выборе стартовой терапии ГК, осложненного ОКС. Данный метод лечения позволяет не только полноценно купировать это неотложное состояние, добиться

анальгетического, седативного эффекта и психологического комфорта пациента, но и снизить дозы наркотических анальгетиков, небезопасных для больных с ОКС вследствие своих побочных эффектов (угнетение дыхательного центра, делирий и др.). Выше изложенные данные, подтвержденные статистически, обосновывают дополнительные показания к применению клофелина не только при неосложненных ГК, но и при кризах, осложненных ОКС, и позволяют нам внести клофелин в список препаратов, жизненно необходимых для данной категории пациентов.

Глава 4.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ КРИЗАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ГЕМОРРАГИЧЕСКОМУ ТИПУ, ПРИ ИХ ЛЕЧЕНИИ РАЗНЫМИ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ

2-я группа наблюдений включала пациентов с ГК, осложненными ОНМК по геморрагическому типу (n=61; 47,7%), и также была в зависимости от вариантов проводимого им лечения подразделена методом конвертов на 2-ю основную подгруппу (n=30), в которой больные получали в качестве базисной лекарственной терапии ГК препарат адалат (нифедипин) через ДШВ-1 (дозатор шприцевой внутривенный) в дозе 5 мг в разведении физиологическим раствором 20 мл, и 2-ю группу сравнения (n=31), где пациенты получали препарат энап - эналаприла малеат в дозе 1,25 мг внутривенно медленно в течение 15 минут в разведении физиологическим раствором 20 мл.

В отличие от терапии ГК, сопровождающихся развитием ОНМК по ишемическому типу, где тактика быстрого снижения АД является спорной, и темпы снижения АД окончательно не определены [49,103], при ГК, сопровождающемся ОНМК по геморрагическому типу, немедленное снижение АД является обязательным с целью профилактики нарастания внутримозговой гематомы, и снижает вероятность летального исхода [151]. Поэтому при поступлении данной категории пациентов в ОИР-ПИТ безотлагательно были начаты мероприятия по интенсивному снижению АД.

4.1. Сравнительные клинико-гемодинамические характеристики

Сравнительная динамика изменения значений АД и ЧСС в исследуемых подгруппах в течение первого часа терапии представлена на рис. 9-11.

Важно отметить, что достигнутое снижение АД в обеих подгруппах сохранялось и в течение последующего периода наблюдения.

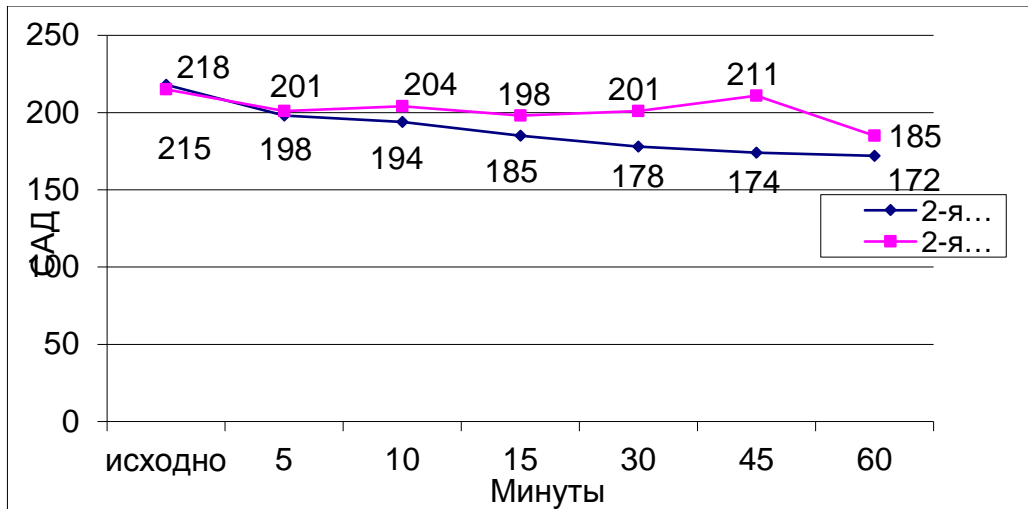


Рис. 9. Динамика САД в подгруппах наблюдения 2-й группы.

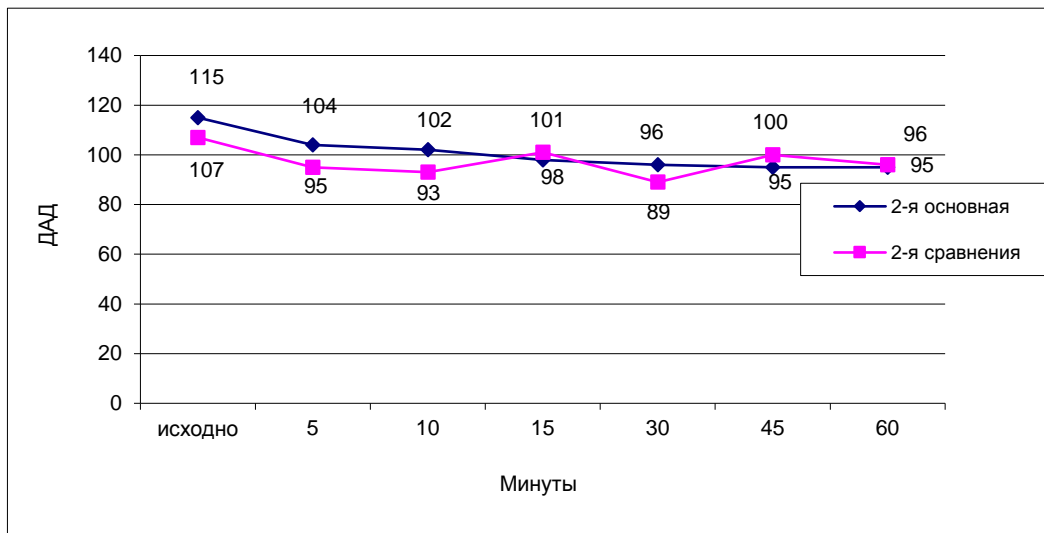


Рис. 10. Динамика ДАД в подгруппах наблюдения 2-й группы.

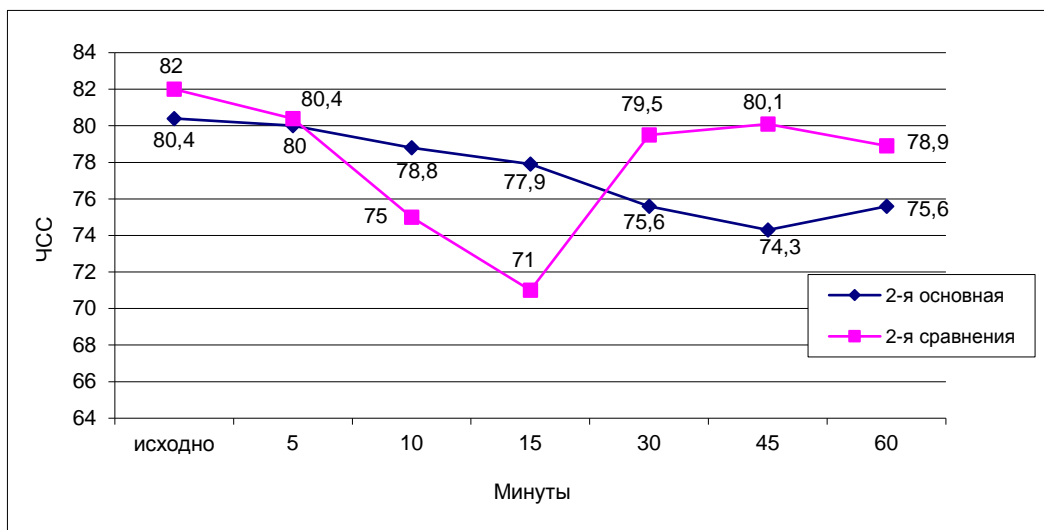


Рис. 11. Динамика ЧСС в подгруппах наблюдения 2-й группы.

Необходимо отметить, что изначальные усредненные показатели САД у больных 2-й группы наблюдений, в отличие от 1-й группы (с ГК, осложненными ОКС), были значительно более высокими: во 2-й основной подгруппе на 12,2% выше, чем в 1-й основной подгруппе (соответственно 215 и 187,5 мм рт.ст.), во 2-й подгруппе сравнения – на 14% выше, чем в 1-й подгруппе сравнения (соответственно 218 и 188,7 мм рт.ст.) при практически аналогичных среди пациентов обеих групп показателях ЧСС, что вполне объяснимо с точки зрения принципиальных различий в патогенезе ОКС и ОНМК по геморрагическому типу [32]. Указанные различия стартовых показателей САД уже сами по себе предполагали проведение более интенсивных мер по снижению АД в наиболее короткие сроки с целью предотвращения дальнейшего развития геморрагического инсульта и/или повторного внутричерепного кровоизлияния.

Как следует из рис. 9-11, во 2-й основной подгруппе внутривенное введение адалата с начальной скоростью 1,25 мг/час через 24 минуты привело к снижению САД в среднем на 18%, а ДАД - на 14% ($p < 0,005$). В последующем при продолжении введения препарата с той же скоростью наблюдалось медленное, в течение 50 минут, снижение САД и ДАД еще на 2% и 1% соответственно. В среднем на 63-й минуте САД снизилось на 22%, а ДАД - на 17%. Колебание цифр АД во временном интервале составляло: для САД на $11,5 \pm 4$ мм рт. ст., для ДАД на $7,8 \pm 3,5$ мм рт. ст. После достижения целевого для данного состояния уровня АД скорость инфузии была снижена до 1,0 мг/час. При этом на фоне медленной инфузии адалата дальнейшего повышения АД не наблюдалось.

Во 2-й подгруппе сравнения после внутривенного введения энапа 1,25 мг динамика снижения САД и ДАД представлялась иной в сравнении с результатами, полученными у представителей 2-й основной подгруппы, и различно варьировала во временном интервале (рис. 10-11). Более того,

значимое снижение цифр этих показателей чередовалось с повышением АД на 45-й минуте, причем как систолического, так и диастолического: САД - практически до изначальных показателей - до 211 мм рт.ст., ДАД – до 100 мм. рт. ст., Это могло представлять опасность дальнейшего прогрессирования ОНМК по геморрагическому типу. Указанное неблагоприятное в прогностическом отношении развитие ситуации привело к необходимости повторного введения гипотензивных препаратов для снижения и последующей стабилизации АД. Также было отмечено значимое арифметическое колебание цифр АД во 2-й подгруппе сравнения в течение первых суток лечения.

В итоге, несмотря на то, что изначально и через 60 минут интенсивной терапии сравнительные показатели САД и ДАД в подгруппах были сопоставимы ($p > 0,05$), очень важным явился факт значимо меньшей вариабельности АД, а также потребности в дополнительном введении лекарственных средств во 2-й основной подгруппе (терапия адалатом). Именно это определило лучший прогноз у лиц с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу.

При анализе динамики ЧСС в сравниваемых подгруппах (рис. 11) установлено, что во 2-й подгруппе сравнения вариабельность ЧСС была достоверно больше, чем во 2-й основной подгруппе ($p < 0,05$). Данную вариабельность можно сопоставить с колебаниями САД и ДАД, также более выраженными во 2-й подгруппе сравнения, что указывает на нестабильность гемодинамики при применении именно энапа у пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу. Кажущийся на первый взгляд благоприятным эпизод отчетливого снижения ЧСС при терапии энапом на 15-й минуте наблюдения за больными оказался очень кратковременным, быстро сменившимся повторным увеличением ЧСС практически до исходного уровня. Это также свидетельствует о недостаточной эффективности терапии энапом в сложившейся ситуации.

Поскольку при лечении ГК, осложненного ОНМК, необходимо учитывать не только параметры системной гемодинамики, но и локальной, в частности, показатели мозгового кровотока, был применен метод транскраниальной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ).

При проведении УЗДГ исследования оценивалась средняя ЛСК в СМА, сравниваемая с условной нормой, варьирующей в пределах 34-48 см/с [110], как показатель, имеющий наибольшее диагностическое и прогностическое значение. При выраженном увеличении скорости мозгового кровотока снижаются показатели реактивности церебральных сосудов, что при развитии ОНМК свидетельствует о дестабилизации мозгового кровообращения, нарушении кровоснабжения головного мозга и истощении компенсаторных возможностей не только цереброваскулярного резерва, но и гемодинамики в целом. Это является прогностически неблагоприятным критерием, требующим усиления проводимых мероприятий, направленных на снижение скоростных показателей мозгового кровотока именно при развитии ОНМК по геморрагическому типу [151]. Исходя из сказанного, именно снижение скоростных показателей мозгового кровотока параллельно снижению АД, являлось целью проводимой терапии ГК, осложненных геморрагическими внутримозговыми катастрофами. При этом целевыми значениями ЛСК в СМА являлись стандартные, представленные в литературе [110].

Параметры ЛСК в СМА в динамике по подгруппам наблюдений и в зависимости от динамики САД и ДАД представлены на рис. 12-13.

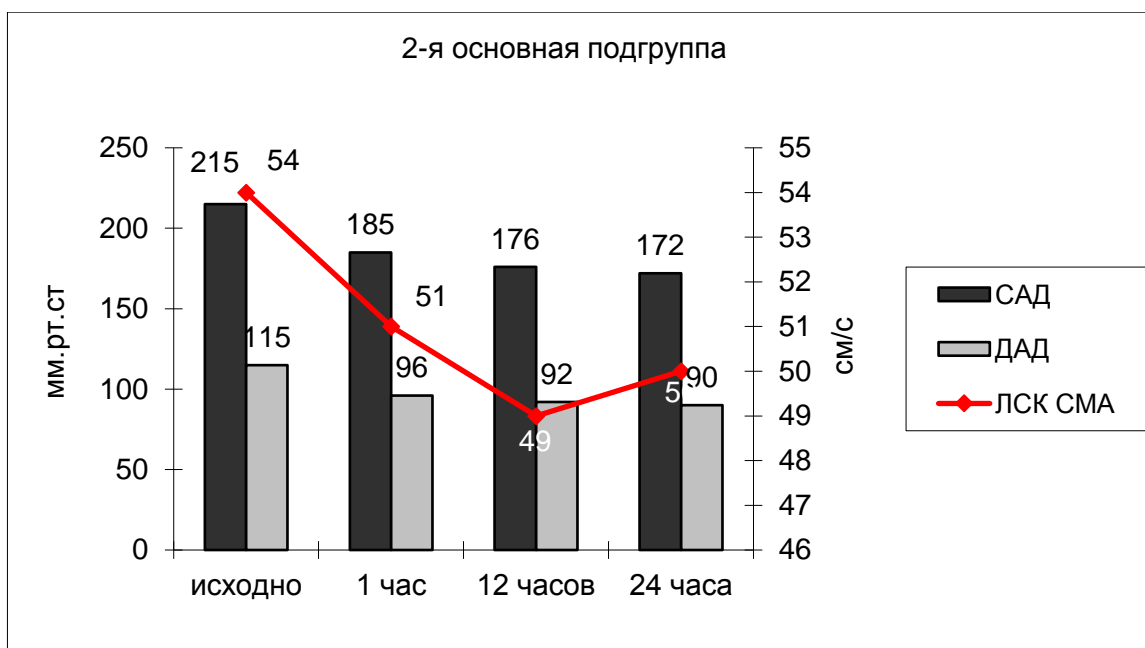


Рис. 12. Динамика ЛСК в СМА во временном интервале в зависимости от динамики САД во 2-й основной подгруппе.

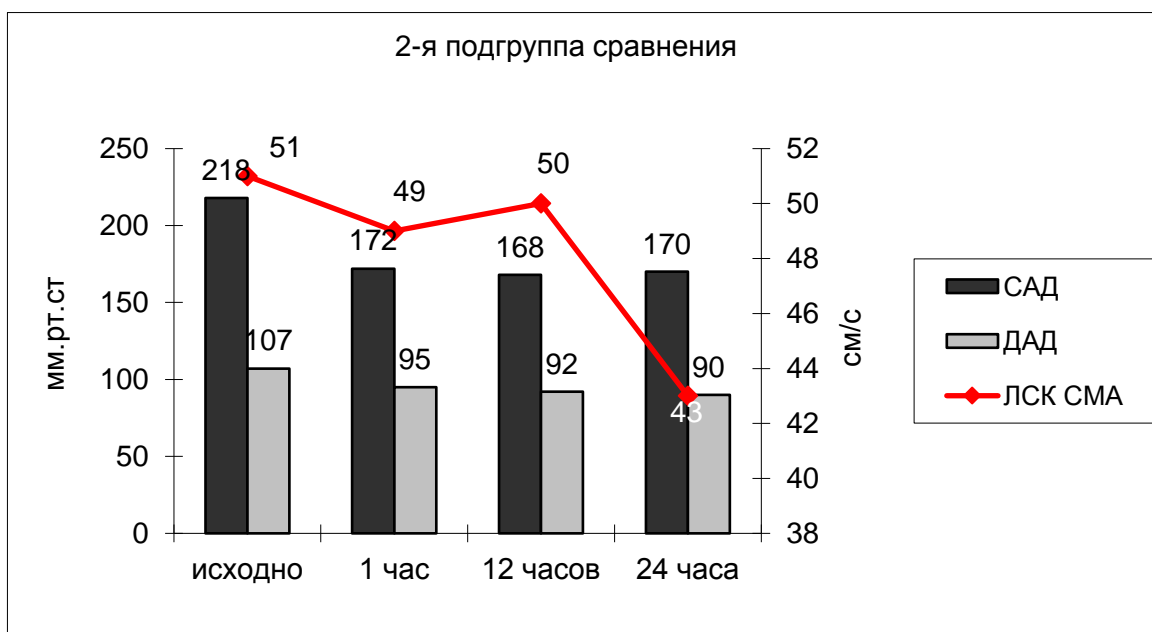


Рис. 13. Динамика ЛСК в СМА во временном интервале в зависимости от динамики САД во 2-й подгруппе сравнения.

Как следует из рис. 12-13, в обеих подгруппах наблюдения выявлено снижение ЛСК в СМА через 24 после начала терапии, коррелирующее со снижением САД и ДАД, что указывает на уменьшение сосудистого спазма, присущее острым нарушениям мозгового кровообращения, и тенденцию к нормализации процессов церебральной гемодинамики.

Но общая трактовка динамики ЛСК в СМА в подгруппах наблюдения представляется неоднозначной. Если во 2-й основной подгруппе (терапия адалатом) снижение ЛСК в СМА было достаточно «плавным», и в течение часа от начала лечения ЛСК уменьшилась от 54 до 50 см/с (7,41%; $p > 0,05$) с последующей стабилизацией в течение суток, то во 2-й подгруппе сравнения (терапия энапом) такой закономерности не отмечено. Достоверное снижение ЛСК было достигнуто только через 24 часа от начала лечения, причем в течение первых 12 часов ЛСК в СМА практически не изменилась. Именно в этой подгруппе в течение этого времени 8 (25,8%) пациентам потребовалось дополнительное введение гипотензивных средств вследствие повторных повышений АД, а у трех пациентов на фоне повторных подъемов АД было выявлено значимое колебание цифр скорости кровотока в СМА. Далее снижение ЛСК в СМА имело характер «провала», и составило от 51 до 43 см/с (15,68%; $p < 0,05$). Надо сказать в дополнение, что при лечении с использованием адалата небольшое, но вполне отчетливое снижение скоростных показателей мозгового кровотока зафиксировано в пределах первых 12 часов, т.е. в период, наиболее опасный для прогрессирования кровоизлияния или же повторения геморрагической катастрофы. На фоне терапии энапом снижение скоростных показателей мозгового кровотока, на первый взгляд, более значимо, но зафиксировано указанное снижение только через сутки, а в наиболее опасный в плане интенсификации кровоизлияния период, т.е. первые 12 часов, энап оказался значительно менее эффективен. Более того, 8 больных, переведенных впоследствии в нейрохирургическое отделение, относились именно ко 2-й подгруппе сравнения. Таким образом, терапия адалатом во 2-й основной подгруппе оказалась наиболее эффективной, безопасной и быстросействующей в отношении влияния на церебральную гемодинамику, а значит, наиболее прогностически благоприятной.

Это подтверждается данными дополнительного проведенного исследования церебрального перфузионного давления (ЦПД). При терапии

адалатом вариабельность ЦПД не выходила за рамки допустимой (75-110 мм рт. ст) [32]. В группе терапии энапом в двух случаях отмечено снижение ЦПД ниже 50 мм рт. ст., в связи с чем были предприняты соответствующие меры устранения гипоперфузии (отмена гипотензивных препаратов, назначение на определенный период малых доз вазопрессоров (допамин, добутрекс со скоростью 3-5 мкг/кг/мин, не более на 30-40 минут в обеих случаях).

Таким образом, данные динамики АД, ЧСС и УЗДГ указывают на значимую и чреватую повторными осложнениями, в том числе церебральной гипоперфузией, вариабельность гемодинамических показателей именно во 2-й подгруппе сравнения (терапия энапом), что может явиться неблагоприятным прогностическим фактором возможного повторного внутримозгового кровоизлияния.

4.2. Сравнительная характеристика показателей интегральной реовазографии тела

Влияние проводимой терапии на состояние периферической гемодинамики оценивалось мониторингом показателей ИРГТ: в первые часы - в непрерывном режиме, в последующем - с интервалами в 15-30-60 минут.

В табл. 4 приводится динамика основных показателей ИРГТ во временном интервале в течение первых 6 часов проведения интенсивной терапии.

Таблица 4

Динамика показателей ИРГТ во 2-й группе наблюдений

Показатели	30 минут		60 минут		120 минут		180 минут		360 минут	
	2-я основная	2-я сравнения	2-я основная	2-я сравнения	2-я основная	2-я сравнения	2-я основная	2-я сравнения	2-я основная	2-я сравнения
УОК, мл	74,8	75,1	73,5	74,0	73,1	73,4	72,6	72,2	71,9	70,8
УИ, отн. ед.	39,3	40,3	39,1	41,6	38,4	46,7	40,1	44,4	38,4	43,8
МОК, л/мин	4,68	4,87	4,66	4,99	4,86	4,87	4,55	4,86	4,54	4,83

СИ, л/ (мин·м ²)	2,81	2,78	2,8	2,59	2,62	3,07	2,7	2,9	2,76	2,81
ОПСС, ед.	2101	2016	2104	2069	2256	1828	2092	1925	2102	1918
КР	125	126	123	113	116	139	117	132	117	131
КИТ	77,2	75,6	77	80	78,8	75,5	77,4	73,8	77,8	73,6

Примечание: исходные показатели и показатели через 30 минут полностью совпали в цифровом значении ($p>0,05$), поэтому не были указаны отдельной графой.

Как следует из табл. 4, в сравниваемых подгруппах в течение первого часа и последующих 6 часов проведения интенсивной терапии не отмечено статистически достоверной динамики таких показателей, как УОК и УИ, которые в течение всего периода наблюдения находились в пределах нормальных величин и варьировали незначительно ($p>0,05$).

Динамика показателя СИ, коррелирующего с МОК, была статистически недостоверной в обеих подгруппах наблюдения. Необходимо отметить, что вариабельность изначально несколько сниженного СИ ($p>0,05$) не имела достоверной взаимосвязи с проводимой интенсивной терапией, так как при развившемся ОНМК эта вариабельность недопустима в связи с возможностью ухудшения мозгового кровотока, а относительная стабильность этого показателя имеет важное значение для сохранения ауторегуляции мозговых артерий и лучшего прогноза.

КР, применяемый для оценки изменений МОК в динамике, во 2-й основной подгруппе имел тенденцию к снижению, нормализации уже в течение первого часа ($p>0,05$) и последующей стабилизации в течение 6 часов наблюдения (рис. 14). Во 2-й подгруппе сравнения КР, напротив, оказался весьма вариабельным и повысился от 126 до 131 ($p>0,05$), что является неблагоприятным показателем в рассматриваемой ситуации.

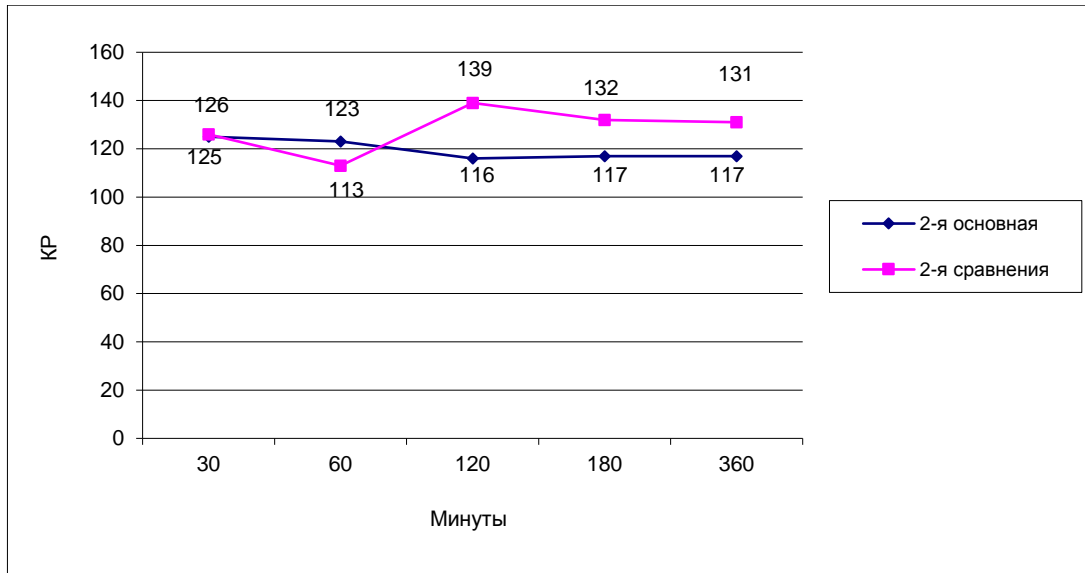


Рис. 14. Динамика показателей КР во 2-й группе наблюдений.

Показатель КИТ, показывающий влияние проводимой терапии на изменение сосудистой стенки, во 2-й основной группе изменился незначительно ($p > 0,05$); во 2-й подгруппе сравнения также, как и КР, был высоко вариабелен и значительно повысился в течение первого часа проводимой терапии до 80 ($p < 0,05$), но с последующим быстрым снижением. Динамика КИТ представлена на рис. 15.

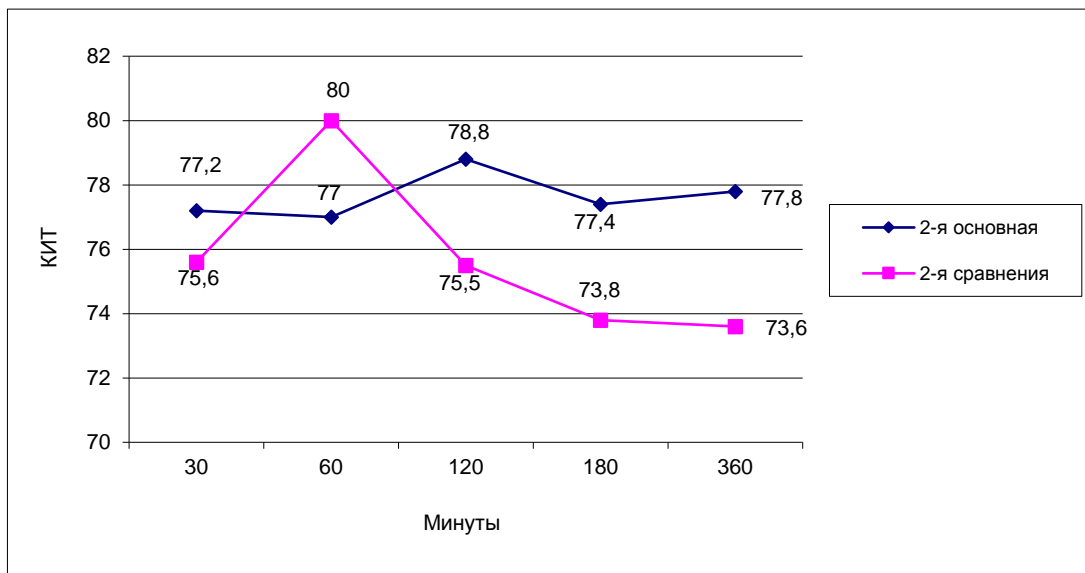


Рис. 15. Динамика показателей КИТ во 2-й группе наблюдений.

Динамика показателей ОПСС приводится на рис. 16.

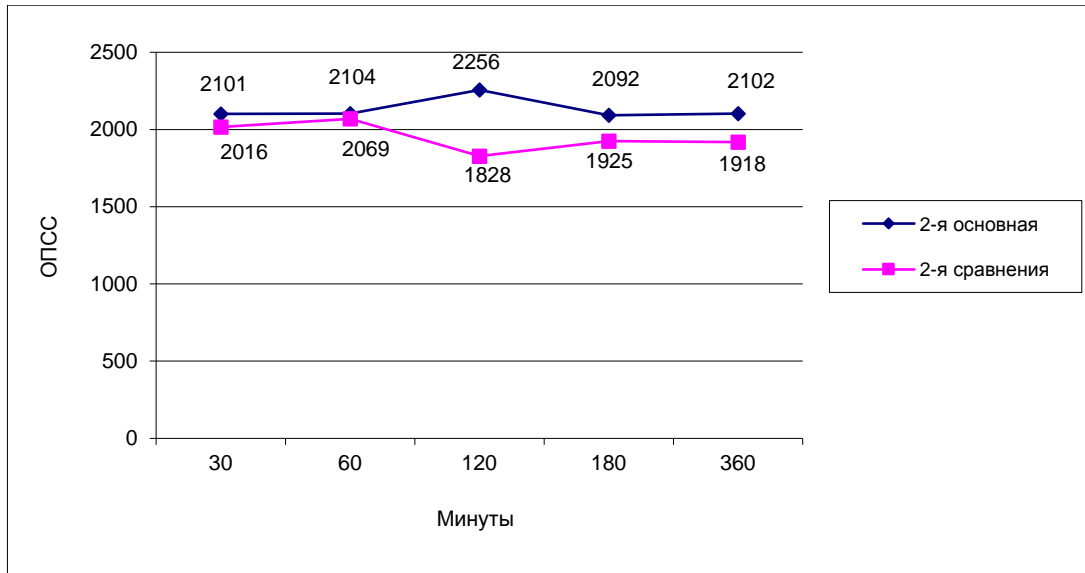


Рис. 16. Динамика показателей ОПСС во 2-й группе наблюдений.

ОПСС, изначально повышенное в обеих сравниваемых подгруппах ($p < 0,05$ от нормальных величин), во 2-й основной подгруппе оставалось стабильно высоким в течение всего периода наблюдения, от 2101 до 2102 ($p > 0,05$), с «пиком» повышения на 120-й минуте, на фоне снижения АД, что является позитивным моментом. Во 2-й подгруппе сравнения, при терапии энапом, ОПСС наоборот, уже на 120 минуте значительно снизилось от 2016 до 1828 (9,33%; $p < 0,05$), и оставалось достаточно стабильным, что, на первый взгляд, также кажется достаточно позитивным, но только в отношении ОПСС, а не в плане комплексной оценки эффективности проводимых терапевтических мероприятий, суммарный анализ которой приводится ниже. Разница показателей ОПСС сохранялась во время наблюдения в течение 6 часов после введения препаратов.

Как следует из полученных данных, в процессе лечения во 2-й основной подгруппе при терапии адалатом (со скоростью 1,25/1,0 мг в час через ДШВ) не выявлено статистически достоверного колебания показателей периферической гемодинамики, и, следовательно, какого-либо отрицательного действия препарата на сердечную деятельность у больных с ГК, осложненным ОНМК. При анализе показателей ИРГТ получены следующие результаты: а) не наблюдалось достоверного изменения

показателей СИ, УО, МОК; б) первая кривая достоверного снижения ОПСС зафиксирована в среднем через 75 минут; в) после снижения АД в среднем через 90 минут наблюдалось повышение ОПСС. Полученные результаты представляют большую важность именно для лечения больных ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, т.к. значимое колебание показателей центральной и периферической гемодинамики в момент острого развития геморрагического инсульта не только истощает механизмы ауторегуляции мозгового и системного кровообращения и способствует дополнительному спазмированию сосудов мозга, но и приводит к риску повторного кровоизлияния с последующим необратимым поражением головного мозга.

Во 2-ой подгруппе сравнения, после проведенной терапии энапом отмечено некоторое арифметическое повышение показателей СИ (с 2,78 до 2,81), КР (с 126 до 131) с одновременным снижением ОПСС (с 2016 до 1918). Следует отметить, что в данной подгруппе не выявлена статистически значимая вариабельность этих показателей, даже при дополнительном применении других гипотензивных препаратов. Влияние энапа на состояние сосудистой стенки также носит стабильный характер, что отражено в динамике КИТ (75,6; 73,6). Тем не менее, именно в данной подгруппе относительно часто наблюдались эпизоды повышения АД, которые купировались повторным внутривенным введением гипотензивных препаратов. Вариабельность ЧСС также была достоверно больше, чем во 2-й основной подгруппе ($p < 0,05$) и соответствовала колебаниям АД. Следовательно, при геморрагическом инсульте лечение эналаприлом, с учетом наличия некоторой нестабильности показателей центрального, периферического и мозгового кровотока, является менее эффективным и должно применяться ограниченно.

Резюме. При сравнительном анализе динамики клинических и гемодинамических показателей при использовании в лечении больных с ГК, осложненными ОНМК по геморрагическому типу, двух вариантов

медикаментозной терапии, выявлены определенные различия как в характеристиках изначальных показателей гемодинамики, так и в отношении различного влияния на клинические и гемодинамические характеристики разных вариантов проводимой терапии ГК.

Использование адалата оказалось более эффективным и безопасным для купирования ГК у больных с геморрагическим инсультом. Терапия адалатом позволила достичь быстрого и стабильного снижения АД при стабильной же динамике ЧСС, что очень важно с точки зрения снижения вероятности прогрессирования внутричерепного кровоизлияния и/или недопущения его рецидива в самые короткие сроки. Динамика показателей ИРГТ практически полностью подтверждает данную позицию, хотя все же оставляет некоторые сомнения в плане нормализации изначально повышенных показателей ОПСС, которые показывают лучшую тенденцию к снижению не на фоне терапии адалатом, а, наоборот, на фоне лечения с использованием сравниваемого препарата – энапа. Но, с учетом лучшего, быстрого и более стабильного позитивного эффекта именно адалата, в сравнении с энапом, рассматривая в комплексе улучшение показателей центральной, периферической и церебральной гемодинамики, пролонгирующее антигипертензивное действие адалата, можно рекомендовать адалат как препарат выбора для пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу.

Глава 5.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРИЗОВ

Настоящее исследование посвящено сравнительному анализу клинических и гемодинамических характеристик двух различных типов осложненных ГК: с развившимися ОКС и ОНМК по геморрагическому типу. Кажущееся различие этих нозологий объединяет фон, на котором произошли сосудистые катастрофы, а именно гипертензивный криз. Поэтому в нашей работе акцент сделан на изучение и разработку наиболее эффективного способа купирования собственно ГК, который явился этиологической основой, реализовавшимся фактором риска для обоих вариантов осложнений – ОКС и ОНМК по геморрагическому типу. Именно поэтому для сравнения коронарного и цереброваскулярного патологического процесса, развившегося на высоте криза, был избран не ишемический, а именно геморрагический характер ОНМК, т.к. геморрагический инсульт, в отличие от ишемического инсульта, требует, согласно современным мировым рекомендациям [103,151], быстрого снижения АД с целью недопущения дальнейшего развития, прогрессирования или же повторения в самые ближайшие сроки внутричерепного кровоизлияния. Тем не менее, разный клинико-патогенетический характер осложнений предполагает изучение и сопоставление не только клинических ситуаций и состояния гемодинамики, но и разработку различных подходов к лечению, особенно в первые часы проведения интенсивной терапии.

В предыдущих главах уже были представлены сравнительные данные о состоянии гемодинамики пациентов двух сравниваемых групп, потребовавшие разных медикаментозных подходов. В табл. 5 приведены наиболее значимые параметры как двух сравниваемых групп, так и

выделенных внутри каждой группы подгрупп исходно и через час интенсивной терапии.

Таблица 5

Сопоставления показателей гемодинамики в группах наблюдения

Подгруппы наблюдений (n=128)	Показатели									
	САД / ДАД (мм. рт. ст)		СИ л/ (мин·м ²)		КР		КИТ		ОПСС (ед.)	
	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час
1-я группа, ГК осложненный ОКС (n=67)										
1-я основная (n=35) терапия клофелином	188,7/ 115,9	142,7/ 93,2	2,5	2,79	110,3	105,3	81,3	81,6	1871	1961
1-я сравнения (n=32) терапия энапом	187,5/ 115,3	140,9/ 90,3	2,99	3,0	118,4	113,1	83,9	81,5	1559	1550
2-я группа, ГК осложненный ОНМК по геморрагическому типу (n=61)										
2-я основная (n=30) терапия адалатом	218/ 115	172/ 96	2,81	2,76	126	117	77,2	77,8	2101	2104
2-я сравнения (n=31) терапия энапом	215/ 107	185/ 95	2,78	2,81	125	131	75,6	73,6	2016	2069

Как следует из табл. 5, у пациентов 1-й группы наблюдений при достоверно более низком, чем у больных 2-й группы, САД до начала лечения ($p < 0,05$), цифры ДАД, напротив, были сопоставимы ($p > 0,05$). После лечения во всех четырех подгруппах АД было приведено к рекомендуемым значениям, как это уже было показано в 3-й и 4-й главах диссертации. Но указанные рекомендованные значения САД у представителей двух

сравниваемых групп были достигнуты в совершенно разные сроки, о чем свидетельствуют сравнительные данные снижения САД по группам и подгруппам в течение первого часа наблюдения, представленные на рис. 17. Темп же снижения САД, определяемый траекторией представленного графика, оказался при этом практически одинаковым во всех подгруппах наблюдения (рис. 17).

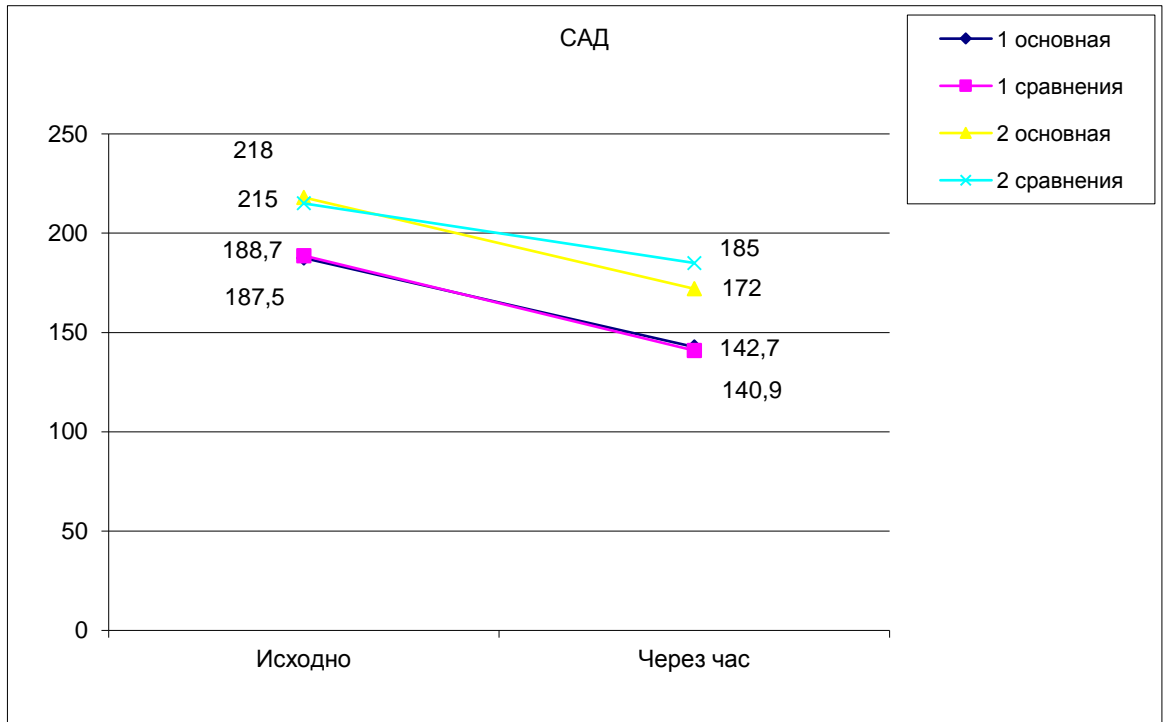


Рис. 17. Сравнительная динамика САД в течение первого часа лечения ГК в подгруппах наблюдения.

У больных с ГК, осложненным ОКС (1-я группа), через 1 час показатели САД достигли рекомендованных значений независимо от используемого в лечении ГК препарата – клофелина или энапа, хотя, как было показано ранее, под влиянием клофелина снижение САД происходило более равномерно, стабильно, не требуя дополнительного введения лекарственных средств. Во 2-й группе (ОНМК по геморрагическому типу) мы наблюдаем совершенно иную картину. Здесь через 1 час САД остается достаточно высоким, особенно во 2-й подгруппе сравнения при купировании ГК энапом (на 7,6% выше, чем во 2-й основной подгруппе). Более того, более

низкая эффективность гипотензивного действия энапа в сравнении с адалатом (2-я основная подгруппа) сопровождалась не линейным, а «скачкообразным» снижением САД, что потребовало дополнительной медикаментозной терапии.

При сравнении динамики ДАД в подгруппах наблюдения (рис. 18) принципиальных различий не выявлено, что может быть объяснено и тем, что изначальные показатели ДАД в сравниваемых подгруппах были полностью сопоставимыми.

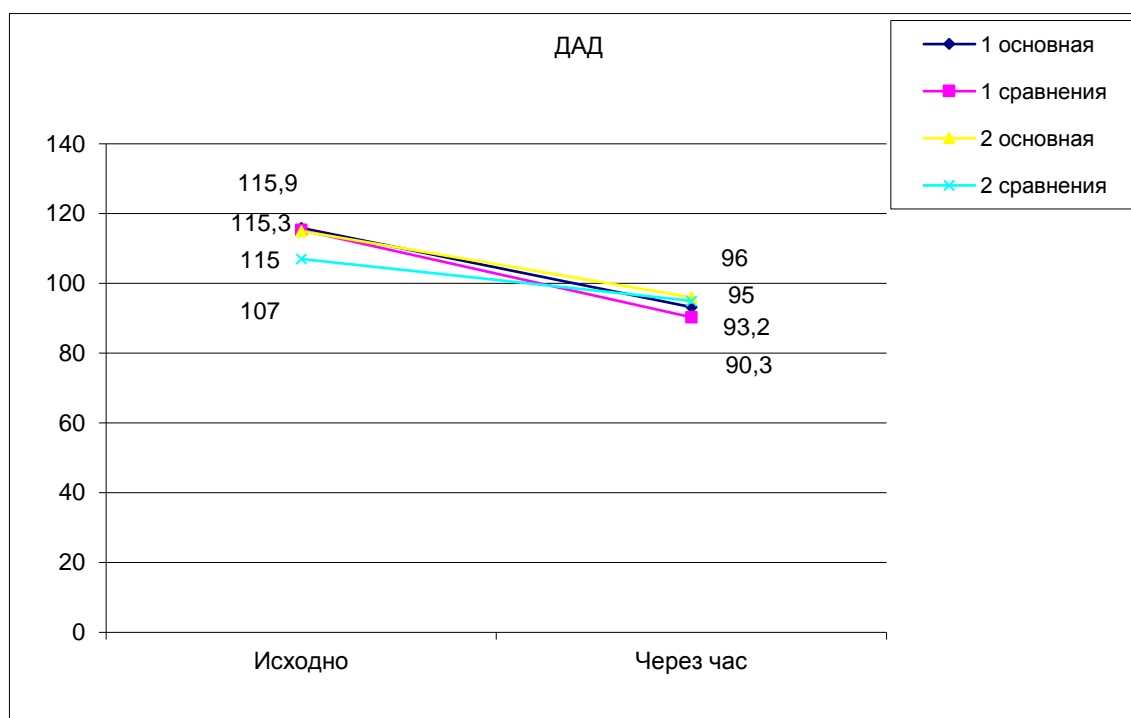


Рис. 18. Сравнительная динамика ДАД в течение первого часа лечения ГК в подгруппах наблюдения.

Какие-либо различия в показателях ЧСС исходно и через 1 час наблюдения в сравниваемых подгруппах отсутствовали. Но, как показано на рис. 4 в Главе 3 и на рис. 11 в Главе 4, при лечении с использованием энапа (1-я и 2-я подгруппы сравнения) выявлена выраженная вариабельность ЧСС вне зависимости от характера осложнения ГК: ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

При сопоставлении данных, полученных методом ИРГТ, обращает на себя внимание, что усредненный показатель СИ (табл. 5) был снижен во всех подгруппах в сравнении с принятой нормой ($3,10 \pm 0,7$ л/ (мин·м²)), и его значения варьировали недостоверно ($p > 0,05$). Но только в 1-й основной подгруппе, при ГК, осложненных ОКС, у пациентов, лечившихся с использованием клофелина в качестве базового средства, мы видим прирост значений СИ на $0,29$ л/ (мин·м²) (11,6%) от исходного уровня в течение первого часа наблюдения. Это представляется нам важным именно для больных с ОКС, т.к. свидетельствует об улучшении насосной функции сердца и благоприятном прогнозе. У пациентов 1-й подгруппы сравнения, лечившихся с использованием энапа, прирост показателей СИ практически отсутствует – с $2,99$ до $3,0$ л/ (мин·м²), т.е. всего на $0,3\%$; $p > 0,05$ (по отношению к приросту СИ при лечении клофелином – $p < 0,0001$). Данное сравнение позволяет высказаться в пользу использования именно клофелина у больных с ГК, осложненным ОКС. Во 2-й группе, где ГК осложнился развитием ОНМК по геморрагическому типу, сравнительные результаты динамики СИ в первый час наблюдения не позволяют отдать предпочтение тому или иному используемому медикаментозному средству – адалату либо энапу.

При анализе КР, КИТ и ОПСС по группам наблюдения обращает на себя внимание их изначальное несоответствие у больных 1-й и 2-й групп, т.е. при разном характере развившихся осложнений ГК. Достоверно более высокими во 2-й группе, в сравнении с 1-й, оказались показатели КР и ОПСС, более низкими – КИТ.

КР у пациентов 1-й группы наблюдений оказался изначальнее ниже, чем у больных 2-й группы ($p < 0,05$). Значения КР во 2-й основной подгруппе превысили значения КР в 1-й основной подгруппе на $12,5\%$ (126 и $110,3$), показатели КР во 2-й подгруппе сравнения - выше аналогичных в 1-й подгруппе сравнения на $5,3\%$ (125 и $118,4$). Данные различий КР в сравнении исходно и через час наблюдения представлены на рис. 19.

Как следует из рис. 19, КР в 1-й группе наблюдений достоверно снизился до практически нормальных значений после часа лечения; во 2-й группе наблюдений КР, несмотря на проводимую интенсивную терапию, не нормализовался, а во 2-й подгруппе сравнения (терапия энапом) даже увеличился. Учитывая тот факт, что КР является критерием оперативной индивидуальной оценки изменений МОК и представляет собой отношение фактического МОК к должной его величине, можно утверждать, что сохранение высоких значений КР при развитии геморрагического инсульта свидетельствует о сохранении опасности дальнейшего прогрессирования внутричерепного кровотечения при сохраненном значимо повышенном САД (рис. 17). Тем не менее, при лечении с использованием адалата больных 2-й основной подгруппы значения КР все же стремятся к норме, а при терапии энапом недопустимо повышаются на фоне высоких цифр САД. Таким образом, терапия энапом ГК, осложненных ОНМК по геморрагическому типу, на основании анализа параметров гемодинамики, оказывается малоэффективной и чреватой возможным прогрессированием и/или продолжением внутричерепного кровотечения.

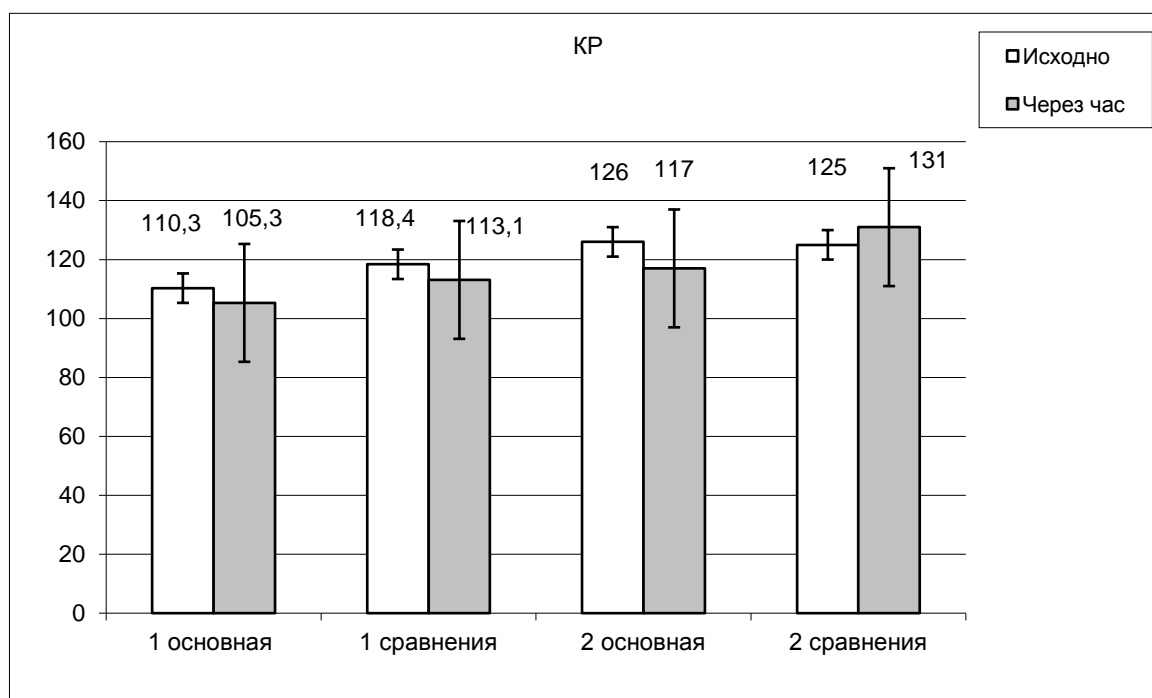


Рис. 19. Сравнительная динамика КР в течение первого часа лечения ГК в подгруппах наблюдения.

КИТ, напротив, во 2-й группе наблюдений, у больных с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, находился в пределах субнормальных величин ($p>0,05$) и оставался практически на исходном уровне во 2-й основной подгруппе при лечении адалатом (рис. 20).

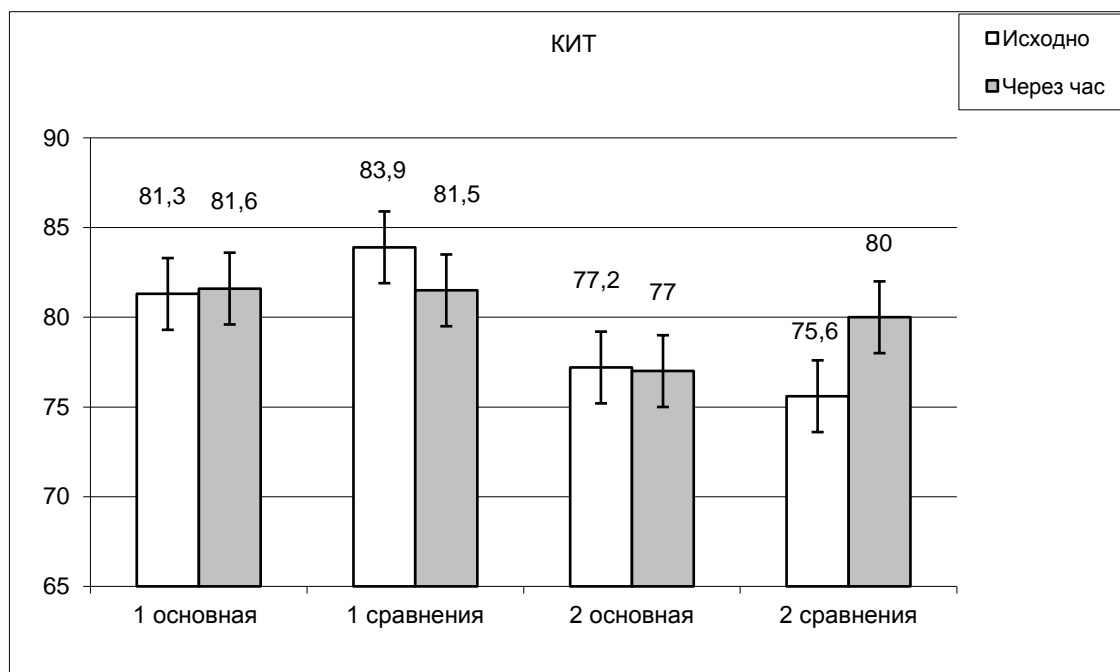


Рис. 20. Сравнительные значения КИТ в динамике в течение первого часа наблюдения в процессе лечения ГК.

Средние значения КИТ во 2-й основной подгруппе были ниже аналогичных значений в 1-й основной подгруппе на 5% (81,3 и 77,2), а средние же значения КИТ у больных 2-й подгруппы сравнения - на 9,9% ниже, чем в 1-й подгруппе сравнения (соответственно 83,9 и 75,6).

Во 2-й подгруппе сравнения показатели КИТ в процессе лечения все же увеличились, хотя и не достигли критических величин (>85), при которых можно было бы предполагать развитие централизации кровообращения и нарушения проходимости сосудов, т.е. неблагоприятный прогноз и снижение компенсаторных возможностей церебрального кровотока в случае развития цереброваскулярной катастрофы. Тем не менее, увеличение

показателей КИТ во 2-й подгруппе сравнения свидетельствует о недостаточной эффективности энапа при осложнении ГК геморрагическим инсультом, и о возможном дальнейшем нарушении компенсаторных механизмов мозгового кровотока.

У пациентов 1-й группы (ГК, осложненный ОКС) КИТ был достаточно высоким как изначально, так и в период первого часа наблюдения и терапии ГК. Но здесь с помощью энапа удалось добиться хотя бы минимального, с 83,9 до 81,5, т.е. на 2,9%, снижения значения КИТ, тогда как на фоне терапии клофелином зафиксировано даже некоторое повышение данного показателя – с 81,3 до 81,6, т.е. на 0,4%. Следовательно, общий тонус артериальной системы, умеренно позитивно отреагировавший на лечение энапом, никак не отреагировал на терапевтические мероприятия с использованием клофелина, и это необходимо учитывать при разработке тактики ведения больных с ГК, осложненными ОКС.

Изначальные усредненные показатели ОПСС были достоверно выше у больных 2-й группы – с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу ($p < 0,05$), в сравнении с пациентами 1-й группы – с ГК, осложненными ОКС (рис. 21). Исходные значения ОПСС у больных 2-й основной подгруппы на 10,9% превысили аналогичные значения 1-й основной подгруппы (2101 и 1871), для 2-й подгруппы сравнения по отношению к 1-й подгруппе сравнения превышение показателей ОПСС достигло 22,7% (2016 и 1559).

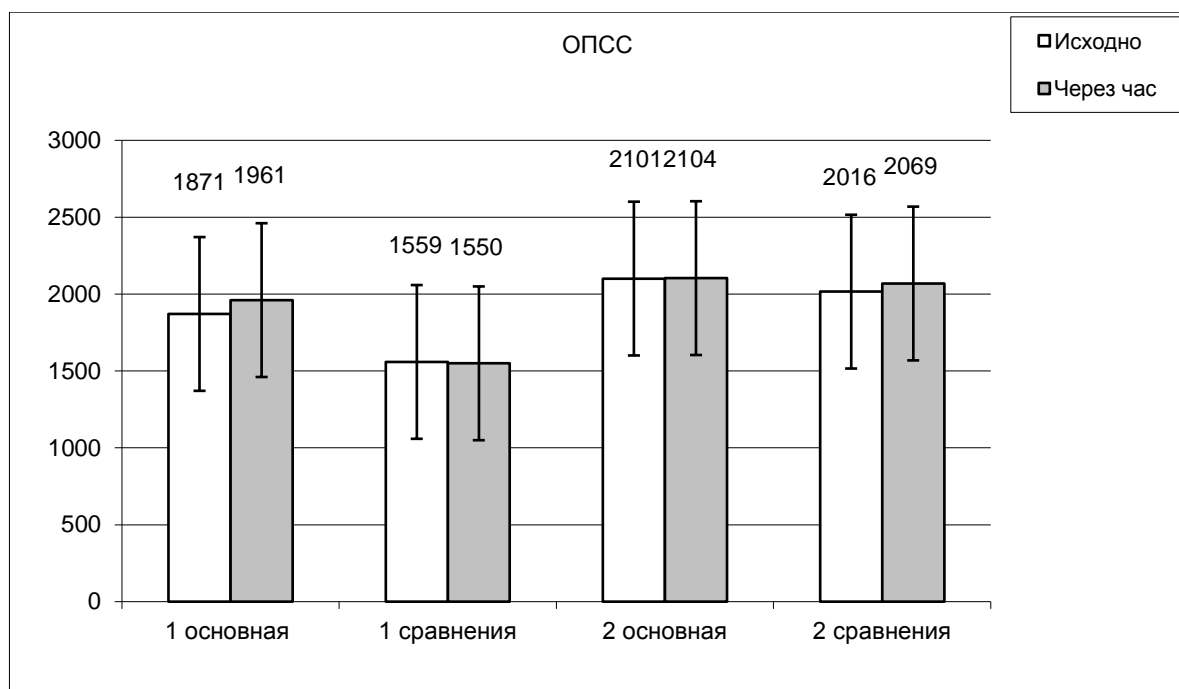


Рис. 21. Сравнительные значения ОПСС в динамике в течение первого часа наблюдения в процессе лечения ГК.

Данные различия в показателях ОПСС сохранялись в динамике, на фоне проводимой терапии ГК любыми лекарственными препаратами. Иначе, при развитии ГК, осложненного ОКС, наблюдался условно гипокINETический тип кровообращения, а при развитии ГК, осложненного ОНМК по геморрагическому типу - гиперкинетический, и целью в том и другом случае являлась нормализация показателей ОПСС, но разнонаправленная: в 1-й группе – в сторону их повышения, во 2-й группе – наоборот, в сторону понижения, причем в самые короткие сроки.

Как следует из рис. 21, изначально сниженные по отношению к нормальным величинам показатели состояния периферической гемодинамики, т.е. ОПСС, при лечении ГК с помощью клофелина (1-я основная подгруппа) проявили отчетливую тенденцию к нормализации, увеличившись на 4,8%, хотя и не достигли рекомендуемых нормальных значений. Еще более низкие, на 16,7%, чем в 1-й основной группе, показатели ОПСС во 1-й подгруппе сравнения (лечение энапом), не только не

увеличились, но даже несколько уменьшились, на 0,6%, по сравнению с исходными величинами, что свидетельствует о неэффективности энапа для нормализации состояния периферической гемодинамики у лиц с ГК, осложненными ОКС.

Совершенно иную динамику ОПСС мы наблюдаем во 2-й группе, при ГК, сопровождающихся ОНМК по геморрагическому типу. Здесь при изначально повышенных значениях ОПСС таковые остались через 1 час практически на прежнем уровне во 2-й основной подгруппе (адалат), и указанная стабильность, как показано в Главе 4, сохранялась и в дальнейшем, хотя на 2-м часе наблюдения был отмечен еще больший подъем значений ОПСС до 2256, но с последующим снижением до 2092-2102. Во 2-й подгруппе сравнения (энап), более низкие (на 4,05% в сравнении с 2-й основной подгруппой) показатели ОПСС в течение 1-го часа наблюдения повысились на 2,6%, но затем, через 2 часа (Глава 4) значительно снизились на 9,33% ($p < 0,05$). Но, при развитии гиперкинетического типа кровообращения, что наблюдается у во 2-й группе и является прогностически неблагоприятным моментом для развития внутричерепного кровоизлияния, даже казалось бы незначительное повышение показателей ОПСС в течение ближайшего часа наблюдения может оказаться фатальным, усиливая и продолжая внутричерепное кровотечение. Выявленный факт свидетельствует о «запоздавшем» позитивном действии энапа, и позволяет рассматривать именно адалат как препарат выбора в данной клинической ситуации.

Резюме. Сравнение целого ряда как исходных показателей, так и их динамики при лечении больных с коронарными и церебральными осложнениями ГК, показало существенные различия в данных показателях и, исходя из этого, необходимость принципиально разной тактики лечения ГК у лиц с ГК, осложненными, с одной стороны, ОКС, с другой, ОНМК по геморрагическому типу. Изначально более высокие цифры САД у лиц с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу в сочетании с опасностью нарастания или же повторения геморрагической цереброваскулярной

катастрофы, требуют проведения достаточно интенсивных мероприятий по лечению ГК и быстрому снижению САД, что эффективнее достигается использованием адалата в качестве базовой терапии ГК, чем с использованием энапа. Кроме того, применение адалата позволяет в короткие сроки оптимизировать у этих больных основные показатели гемодинамики, регистрируемые с помощью ИРГТ, в частности КР, КИТ, ОПСС, что определяет лучший прогноз, подтвержденный позитивной клинической динамикой, и не вызвать при этом такие негативные эффекты, как централизация кровообращения и снижение компенсаторной церебральной перфузии.

При развитии ОКС в качестве осложнения ГК, регистрируется не столь высокое, как при геморрагической церебральной катастрофе, изначальное САД, которое лучше и быстрее удается привести к рекомендуемым целевым показателям, чем у больных с геморрагическим инсультом, но, опять же, при использовании клофелина, а не энапа. При этом также более стабильно, без «скачков» оптимизируются показатели ИРГТ, чего, к сожалению, не происходит столь гладко и в наиболее короткие сроки на фоне лечения ГК с помощью энапа. Единственным позитивным моментом использования энапа у пациентов с развитием ОКС на фоне ГК является более отчетливая, чем при использовании клофелина, положительная реакция общего тонуса артериальной системы, что необходимо учитывать в ряде случаев ведения больных с ГК, осложненными ОКС. Наконец, необходимо отметить, что больные с развивающимся ОНМК по геморрагическому типу требуют более длительного, чем при развитии ОКС, наблюдения в условиях ПИТ, что и проводилось в наших наблюдениях, но в то же время более быстрой нормализации как системного, так и церебрального кровотока даже по отношению к тому, что было достигнуто. В целом можно рекомендовать в качестве базового средства лечения ГК у больных с развивающимся на фоне данного криза ОКС клофелин, а при развитии ОНМК по геморрагическому типу – адалат, отказавшись в подавляющем большинстве случаев от

использования энапа в том и другом случае разных по патогенезу осложнений. Приведенные сравнительные результаты лечения заставляют пересмотреть некоторые стандарты оказания неотложной помощи при ГК, сопровождающихся разными осложнениями.

С другой стороны, учитывая высокую вероятность пролонгирования геморрагической церебральной катастрофы в первые минуты и часы наблюдения, можно предположить, что в первый час у больных с ОНМК по геморрагическому типу можно было бы еще более усилить гипотензивную терапию, достигнув снижения САД до целевых показателей в более короткие сроки – аналогично тому, как это было сделано у пациентов 1-й группы наблюдений. Вероятно, при подобного рода предполагаемой тактике энап оказался бы совершенно непригодным, т.к. вероятность развития неконтролируемой гипоперфузии мозга еще более бы возросла. Адалат, напротив, мог бы разрешить данную проблему, причем необходимо разработать новый стандарт терапии ГК, осложненного ОНМК по геморрагическому типу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное диссертационное исследование было задумано и проведено с учетом того, что при существующих стандартах, определяющих тактику ведения больных с ГК, остаются недостаточно разработанными вопросы данной тактики при условии возникновения на фоне ГК разных по характеру клинических проявлений и разных по патогенезу осложнений, таких как ОКС и ОНМК по геморрагическому типу. Это и определило цель исследования – на основе изучения сходства и различий патогенетических аспектов развития ГК, осложненных ОКС или ОНМК по геморрагическому типу, разработать и внедрить обоснованную и адекватную тактику их дифференцированной терапии в условиях оказания неотложной помощи.

Задачи исследования включали изучение сравнительных клинико-гемодинамических особенностей развития и течения ГК, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу, с привлечением для дифференциальной диагностики и дифференцированных же подходов к терапии ГК результатов, полученных с помощью использования ИРГТ.

Для решения поставленной цели были привлечены 128 клинических наблюдений больных обоего пола в среднем возрасте $55 \pm 4,8$ лет, которые по поводу развившегося ГК были госпитализированы в ОАР ПИТ ЦГКБ №24 г. Екатеринбурга, где осуществлялись все лечебно-диагностические мероприятия в порядке оказания неотложной помощи при купировании ГК. Указанные 128 наблюдений по характеру развившихся осложнений ГК были подразделены на две сравниваемые группы: 1-я (n=67) – с формированием ОКС на фоне ГК; 2-я (n=61) – с формированием ОНМК по геморрагическому типу на фоне же ГК. Диагноз выделенных осложнений в обеих сравниваемых группах был подтвержден как клинически, так и с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования и не вызывал сомнений.

Пациенты как 1-й, так и 2-й группы получали лечение в соответствии с принятыми стандартами. Но, по характеру используемых базовых медикаментозных средств лечения ГК, обе выделенные группы наблюдений были подразделены методами случайной выборки (конвертов) на четыре подгруппы - по две (основную и сравнения) в каждой группе. У пациентов 1-й основной подгруппы лечение ГК, осложненного ОКС, проводилось с использованием в качестве базового медикаментозного препарата клофелина, у пациентов 1-й группы сравнения с аналогичным осложнением ГК использовался энап. Больные 2-й основной подгруппы, у которых на фоне ГК развился геморрагический инсульт, получали базовую терапию адалатом, представители 2-й подгруппы сравнения, также с ОНМК по геморрагическому типу, получали в качестве базового средства лечения ГК энап. Клофелин больным 1-й основной подгруппы вводился внутривенно в дозе 0,01 мг в разведении физиологическим раствором 20,0 мл. Адалат (нифедипин) представителям 2-й основной подгруппы также вводился внутривенно в дозе 5,0 мг при разведении физиологическим раствором 20,0 мл. Препарат энап (эналаприла малеат) пациентам обеих подгрупп сравнения (1-й и 2-й) вводился в дозе 1, 25 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором в количестве 20,0 мл.

Результаты проведенных сравнительных обследований и сравнительного же наблюдения больных обеих групп и четырех выделенных подгрупп показали отчетливые различия как в характере клинических и гемодинамических показателей представителей 1-й и 2- групп наблюдений, так и в результативности проводимого лечения в сравниваемых подгруппах наблюдений.

Разумеется, уже при планировании представленной диссертационной работы мы полностью отдавали себе отчет в том, что в силу принципиальных различий патогенетических механизмов развития того или же иного осложнения ГК – ОКС или ОНМК по гипертоническому типу – терапия в обоих случаях не может быть абсолютно стандартной и одинаковой у двух

сравниваемых категорий пациентов. И действительно, в 1-й группе использовались коронаролитики, анальгетики, тромболитические средства, антикоагулянты, а во 2-й по понятным причинам указанные средства лечения не использовались. Но как при лечении больных – представителей 1-й группы, так и представителей 2-й группы основной тактической задачей неотложных терапевтических мероприятий являлось купирование ГК, и в этом плане казалось бы несопоставимые по патогенезу и клинической картине развившихся осложнений пациенты двух сравниваемых групп оказались полностью сопоставимыми, хотя и потребовали определенных различий в схеме обследования и наблюдения и в предпочтениях различных медикаментозных средств, предназначенных для лечения больных с ГК. Если больные с ОКС при изначально более низком САД значительно быстрее отреагировали на наши терапевтические мероприятия по снижению АД и в дальнейшем не потребовали анализа изменений основных показателей гемодинамики, которые уже через 60 минут терапии оказались стабильными, то пациенты с ОНМК по гемррагическому типу с изначально более высоким САД оказались более резистентными к проводимым мероприятиям по снижению АД, что потребовало более продолжительного анализа их показателей гемодинамики. Кроме того, в схему обследования больных с развившимся на фоне ГК геморрагическим инсультом было дополнительно включено проводимое в динамике УЗДГ исследование, дававшее представление не только о динамике системного кровообращения, но и мозгового кровотока, в частности в СМА головного мозга, что существенно дополняло наши представления о происшедших и происходящих изменениях именно в ведущей в данной ситуации «мишени» ГК - системе церебрального кровотока, церебральной перфузии.

В принципе, указанные различия в определенной степени оказались предсказуемыми, т.к. действительно для развития геморрагического инсульта, в отличие от ишемического характера катастроф ряда органов – «мишеней» АГ, будь то миокард или же головной мозг, требуются более

высокие значения САД, на фоне которых и происходит повреждение сосудистой стенки. И конечно же, для проведения неотложных терапевтических мероприятий в связи с ГК, послужившим триггером развития того или много осложнения, требуются как разные медикаментозные средства, так и разная система интенсивного наблюдения за состоянием больного в условиях ПИТ. И если при лечении ГК, сопровождавшегося ОКС, достаточно было очень стабильного и постепенного, без «скачков» снижения АД и стабилизации ЧСС при отчетливом уменьшении болевого синдрома в течение достаточно короткого периода времени, а именно 60 минут, что было достигнуто при использовании клофелина в качестве базового медикаментозного средства, но не достигнуто при применении энапа, то лечение ГК у лиц с таким его осложнением, как геморрагический инсульт, оказалось в значительной степени сложнее. И в последнем случае необходимым являлось не только стабильное снижение САД, но, пожалуй, его ускоренное снижение, несмотря на изначально более высокие показатели. Это было достигнуто с помощью адалата, но не достигнуто при использовании энапа, хотя даже адалат при тех рекомендованных дозах, которые применялись в данном исследовании, и означенной в работе схеме его введения все же оставил необходимость более быстрой стабилизации АД на целевых показателях, при которых исключалась бы возможность продолжения или же повторения внутричерепного кровоизлияния. Тем не менее, именно использование адалата в сочетании с целым комплексом терапевтических мероприятий не позволило ухудшиться состоянию ряда больных, как это произошло на фоне лечения ГК с помощью энапа, когда 8 пациентов были переведены в нейрохирургическую клинику непосредственно из ПИТ в связи с продолжающимся внутричерепным кровотечением и образованием внутричерепной гематомы. Кроме того, именно на фоне лечения энапом наблюдались такие нежелательные эффекты, как централизация кровообращения, нестабильность снижения скоростных показателей в

системе СМА и снижение ЦПД в структурах головного мозга ниже 50 мм рт. ст. при норме 75-110 мм рт. ст, что оказалось чреватым в плане развития гипоперфузии и привело к отмене гипотензивных препаратов, даже к назначению вазопрессоров.

Но наиболее интересные различия как в плане изначальных значений, так и их динамики на фоне лечения ГК с помощью разных медикаментозных средств были обнаружены при проведении всем наблюдавшимся пациентам методики ИРГТ, включающей исследование показателей УОК, УИ, МОК, ОПСС, КР и КИТ. Подобного рода исследования не так часто проводятся в медицинских учреждениях у больных, поступивших в состоянии ГК, тем более в первые часы и при динамическом наблюдении на фоне применения разных вариантов лечения ГК. Но, как показывают результаты наших исследований, именно эти исследования дают необходимую информацию в плане проведения целого ряда терапевтических мероприятий.

Средние изначальные показатели гемодинамики у больных 1-й и 2-й группы, имевших разные варианты осложнений ГК, при исследовании с помощью ИРГТ оказались отчетливо различными, и особенно это касалось КР, КИТ и ОПСС. Значения КИТ оказались более высокими у представителей 1-й группы наблюдений, КР и ОПСС – 2-й. Наибольшие различия в процентном отношении, на 22,7%, выявлены для стартовых показателей ОПСС в 1-й и 2-й подгруппах сравнения, т.е. у лиц с разным характером осложнений ГК, но лечившихся с использованием одного и того же препарата – энапа.

Такие показатели, как УОК и УИ, отражающие величину систолического объема крови, не претерпевали достоверных изменений в динамике периода наблюдения у представителей обеих сравниваемых групп, оставаясь в пределах нормальных значений. Привлекло к себе внимание только незначительное повышение УИ на 30-й минуте с возвращением к исходному через 1 час у представителей 1-й подгруппы сравнения, получавших лечение ГК энапом, и только потому, что данное повышение

совпало по времени с внезапным «пиком» увеличения ЧСС. Подобного не произошло у больных 1-й основной подгруппы, получавших лечение клофелином, и данный феномен позволил отдать предпочтение именно последнему.

Значения МОК варьировали в нормальных пределах у представителей обеих сравниваемых групп наблюдений, хотя у представителей 1-й основной подгруппы МОК к 60-й минуте несколько снизился от 4,75 до 4,53, что не имело принципиального значения. Изначально сниженные показатели СИ, коррелирующие с МОК, несколько увеличились в процессе проведения терапевтических мероприятий, в особенности в 1-й группе наблюдений, но все же не достигли нормальных значений. И это представлялось нам позитивным, так как при развившемся ОНМК по геморрагическому типу вариабельность МОК и связанного с ним СИ является нежелательной и даже недопустимой в связи с возможным ухудшением мозгового кровотока. Относительная стабильность МОК и СИ, наоборот, является позитивной в отношении сохранения ауторегуляции мозговых артерий и, естественно, лучшего прогноза.

Но при оценке показателей МОК в условиях проведения неотложных терапевтических мероприятий, как это имело место в наших наблюдениях, необходимо также учитывать отношение фактического (измененного) МОК к должной величине этого показателя для условий покоя ($100 \pm 10\%$), т.е. КР, значения которого определяют степень соответствия МОК его должному значению. Именно значения КР оказались различными не только на старте проводимого лечения у представителей двух сравниваемых групп, как указано выше, но и в динамике, при лечении ГК разными медикаментозными средствами. Если у представителей 1-й основной подгруппы умеренно повышенный КР отчетливо снизился до границ референтных значений уже в течение 1 часа проводимой терапии клофелином, то в 1-й группе сравнения, при терапии ГК с помощью энапа, изначально более высокие показатели КР снизились не столь значимо и так и не достигли нормальных величин.

Показатели КР у представителей 2-й основной подгруппы снижались на фоне проводимой терапии с использованием адалата уже в течение первого часа наблюдения при последующей стабилизации в течение 6 часов. Применение энапа у больных 2-й подгруппы сравнения КР не привело к ожидаемому результату; даже наоборот, на фоне лечения с использованием энапа средние значения КР еще более повысились, что неблагоприятно в ситуации развития ОНМК по геморрагическому типу. Таким образом, лечение ГК с помощью энапа оказалось недостаточно эффективным как при осложнении ОКС, так и геморрагическим инсультом.

Артериальный импеданс, оцениваемый с помощью показателя КИТ, изначально более повышенный среди представителей 1-й группы наблюдений, переносивших ОКС на фоне ГК, в сравнении с больными 2-й группы, у которых развилось ОНМК по геморрагическому типу, неоднозначно реагировал на проводимые терапевтические мероприятия с использованием разных препаратов для купирования ГК. Показатели КИТ практически не изменились у представителей 1-й группы вне зависимости от варианта проводимой терапии ГК, но не превысили при этом уровня 85, свидетельствующего о возможности неблагоприятного прогноза в связи с централизацией кровообращения и нарушением проходимости сосудов. А вот во 2-й группе наблюдений среди больных, лечившихся с применением энапа, было отмечено неожиданное и резкое повышение показателей КИТ уже в первый час проводимой терапии, хотя и с последующим снижением, правда довольно резким. Подобный поворот событий заставляет настороженно относиться к использованию энапа в лечении ГК, осложненных ОНМК по геморрагическому типу, так как нет уверенности в том, что повышение средних значений КИТ до 80 является верхней границей и не превысит таковую при ряде иных условий.

Изначально более низкие показатели периферической гемодинамики – ОПСС у представителей 1-й группы, в сравнении с больными 2-й группы наблюдений, стремились к норме при использовании клофелина в базовой

терапии ГК, тогда как применение энапа никак не повлияло на динамику указанных показателей, вызвав даже дальнейшее их очень незначительное снижение. У больных 2-й группы, перенесших на фоне ГК геморрагический инсульт, наоборот, на фоне использования в комплексной терапии энапа отмечено в течение 1-2 часов снижение изначально повышенных показателей ОПСС при их стабилизации в дальнейшем, и это, пожалуй, единственный позитивный момент применения энапа в системе неотложных мероприятий при ГК, как осложненных ОКС, так и ОНМК по геморрагическому типу. Хотя, с другой стороны, возможно рассматривать «пик» повышения показателей ОПСС на фоне снижения АД в течение двух часов наблюдения больных, лечившихся адалатом, также как положительный момент компенсаторного значения. Тем не менее, возможности энапа в плане снижения ОПСС необходимо учитывать, на наш взгляд, при назначении лечения у ряда пациентов, в частности при очень высоких стартовых показателях ОПСС, свидетельствующих о выраженном гиперкинетическом типе кровообращения и о вероятной корреляции увеличения тяжести ГК с увеличением же длительности и тяжести течения гипертонической болезни при уже сформировавшемся «порочном круге» с вовлечением всей сосудистой системы организма в целом. Но тут надо отметить, что после проведенной терапии энапом у больных 2-й подгруппы сравнения отмечено, как уже указывалось, некоторое повышение показателей СИ (с 2,78 до 2,81), КР (с 126 до 131). Следует также отметить, что в данной подгруппе не выявлена статистически значимая вариабельность всех показателей ИРГТ даже при дополнительном применении у данной категории больных других гипотензивных препаратов. Влияние энапа на состояние сосудистой стенки также носит стабильный характер, что отражено в динамике КИТ (75,6; 73,6). Тем не менее, именно в данной подгруппе относительно часто наблюдались эпизоды повышения АД, которые купировались повторным внутривенным введением гипотензивных препаратов. Вариабельность ЧСС также была достоверно больше, чем во 2-й основной подгруппе ($p < 0,05$) и

соответствовала колебаниям АД. Следовательно, при геморрагическом инсульте лечение эналаприлом, с учетом наличия некоторой нестабильности показателей центрального, периферического и мозгового кровотока, является менее эффективным, хотя в ряде случаев может применяться.

Итогом представленного научного исследования является, на наш взгляд, углубление наших знаний не только о клинических, но и о целом ряде патогенетических различий в формировании и развитии таких осложнений ГК, как ОКС и ОНМК по геморрагическому типу. Это особенно заметно при сравнительном изучении и анализе показателей гемодинамики, меняющихся не только по отношению к варианту рассматриваемого осложнения ГК, но и в динамике, на фоне использования разных вариантов купирования ГК при помощи разных медикаментозных средств. В работе показаны очень тонкие изменения, происходящие в гемодинамических показателях больных при проведении им неотложных мероприятий по поводу осложненных ГК. Именно с учетом этих изменений, касающихся динамики как системного, так и церебрального кровотока, удастся отдать предпочтение тем или иным видам базовой медикаментозной терапии ГК в случаях развития различных по патогенезу осложнений. Внедрение в практику ПИТ кардиологического профиля полученных нами данных и необходимые изменения в связи с этим стандартов терапии ГК окажут несомненное позитивное влияние на прогноз.

ВЫВОДЫ

1. При лечении ГК, осложненных ОКС, позитивная динамика показателей АД и состояния больного не зависит от используемого варианта терапии, тогда как динамика ЧСС менее вариабельна при использовании клофелина в качестве базового препарата, нежели в случае применения энапа.

2. В процессе мониторингования с помощью ИРГТ при ГК, осложненных ОКС и лечившихся с использованием энапа, определяются

такие прогностически негативные моменты, как повышение УИ в среднем на 45-й минуте наблюдения, отчетливо совпадающее с «пиком» увеличения ЧСС, и снижением КР; подобного рода эффекты отсутствуют в случае применения клофелина.

3. Отмечается достоверно более значимая позитивная динамика купирования коронарного болевого синдрома при лечении ГК, осложненного ОКС, при использовании клофелина, чем при использовании энапа.

4. При лечении ГК, осложненного ОНМК по геморрагическому типу использование адалата более эффективно и безопасно, чем использование энапа, и позволяет достичь быстрого и стабильного снижения АД при столь же стабильной динамике ЧСС.

5. У пациентов с ГК, осложненными ОНМК и лечившимися с использованием адалата, установлено комплексное достоверное улучшение показателей центральной, периферической и церебральной гемодинамики, что позволяет рассматривать данный препарат как средство выбора у этих больных.

6. Результаты, полученные с помощью метода ИРГТ подтверждают необходимость дифференцированного подхода к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов, в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходим дифференцированный подход к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера его осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

2. Учитывая положительные гемодинамический и анальгезирующий эффекты клофелина у пациентов с ГК, осложненным ОКС, возможно рекомендовать данное ЛС при выборе стартовой терапии ГК, осложненного ОКС в дозе 0,01 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл, в течение 3-6 минут. Доказанная эффективность данного метода лечения позволяет внести клофелин в список жизненно важных лекарственных средств и стандарты оказания неотложной помощи данной категории пациентов.

3. С учетом доказанных положительных эффектов адалата в дозе 5 мг через дозатор шприцевой внутривенный, вводимого со средней скоростью 12,5 мл/час, на системную и церебральную гемодинамику у пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, целесообразно рекомендовать адалат как средство «первого ряда» для купирования данного типа криза, и внести его в стандарты оказания неотложной помощи.

4. Результаты, полученные с помощью ИРГТ, позволяют рекомендовать к широкому применению данный диагностический метод для уточнения вариантов осложнений ГК и определения прогноза в каждом конкретном случае. С учетом доступности, воспроизводимости и доказанной диагностической ценности необходимо использовать метод ИРГТ в повседневной практике отделений реанимации и интенсивной терапии для проведения дифференциальной диагностики и мониторинга динамики состояния пациентов с осложненными ГК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анальгезирующий эффект клофелина в купировании коронарогенных болей / А.Н. Андреев, А.А. Герасимов, М.С. Ибрагимов, Л.П. Ходыкина. - Геронтология, гериатрия, медицинская помощь ветеранам войн: Материалы научно-практ. конф. - Екатеринбург, 2001. - С. 10-11.
2. Андреев А.Н. Двухфазное действие клофелина: реальность или преувеличение /А.Н. Андреев, М.С. Ибрагимов, Л.П. Ходыкина. - Геронтология, гериатрия, медицинская помощь ветеранам войн: Материалы научно-практ. конф.- Екатеринбург, 2001.-С.12-13.
3. Андреев А.Н. Алгоритм оказания помощи при гипертонических кризах / А.Н. Андреев, В.И. Белокриницкий. - Преимущество в оказании экстренной помощи на до- и госпитальном этапах: Материалы научно-практ. конф. - Екатеринбург, 2002. - С. 26-31.
4. Андреев А.Н. Экстренная медицинская помощь при острой артериальной гипертензии на догоспитальном этапе / А.Н.Андреев, В.И. Белокриницкий, В.П. Дитятев //Медицинский консультативный журнал (в помощь практическому врачу).- Екатеринбург, 2004. - С. 13-19.
5. Андреев А.Н. Гипертензивные кризы / А.Н. Андреев, В.И. Белокриницкий, В.П. Дитятев. - Екатеринбург, 2007. - 239 с.
6. Арабидзе Г.Г. Гипертонические кризы / Г.Г. Арабидзе // Кардиология. - 1999. - № 10. - С. 86 - 88.
7. Артериальная гипертония и головной мозг / В.И. Скворцова, А.Ю. Боцина, К.В. Кольцова, И.А. Платонова, К.И. Почигаева, К.В. Соколов, Т.В. Творогова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - №10. - С. 68-78.
8. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова, К.В. Соколов, Н.А. Шамалов // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - №11. - С. 57-65.

9. Астахов А.А. Методический подход к исследованиям медленно-волновых процессов у здоровых и больных / А.А. Астахов // Колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы: Материалы IV Всероссийской научно-практ. конф. - Челябинск, 24-25 мая 2004.- Челябинск, 2004. - С. 138.
10. Астахов А.А. Физиологические основы биоимпедансного мониторинга гемодинамики а в анестезиологии (с помощью системы «Кентавр») / А.А. Астахов. - Челябинск, 1996. - 334 с.
11. Белоусов Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б. Белоусов - М.: Бионика, 2002. - 357 с.
12. Болевой синдром / Под ред. В.А. Михайловича и Ю.Д. Игнатова. - М.: Медицина, 1990.- 189 с.
13. Боровкова Т.А., Мякотных В.С. Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте // Успехи геронтологии.- 2010.- Т. 23, №3.- С. 409-420.
14. Верткин А.Л. Гипертонический криз / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // Consilium medicum, 2000. - №9. - С. 362-367.
15. Верткин А.Л. Догоспитальная помощь при внезапном повышении артериального давления и гипертоническом кризе / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // Неотложная помощь, 2001. - №4. - С. 36 - 42.
16. Верткин А.Л. Лечение эналаприлатом гипертонического криза, осложненного нарушением мозгового кровообращения / А.Л. Верткин, О.Б. Полосьянц, М.И. Лукашов // Трудный пациент.- 2006.- № 4. - С.14-19.
17. Вилкинсон Я.Б. Артериальная гипертензия / Я.Б. Вилкинсон, В. Стефен Уоринг, Д.Р. Кокрофт: пер. с англ. - Эдинбург, 2003. - 230 с.
18. Выделение гемодинамических типов острого инфаркта миокарда и их значение для лечения и прогноза / В.А. Серебрянников, В.Б. Аретинский, С.С. Барац, И.М. Хейнонен. - Свердловск, 1982. - 11 с.

19. Гельфанд Б.Р. Мониторинг в отделениях интенсивной терапии / Б.Р. Гельфанд, Г.В. Лысенко // Сердце. - 2003. - Т.2, №1(7). - С. 20-28.
20. Гиляревский С.Р. Современные подходы к лечению больных с острым выраженным повышением артериального давления и гипертоническим кризом / С.Р. Гиляревский, И.М. Кузьмина // Кардиология.-2010.-№ 9.- С. 71-90.
21. **Гипертонические кризы в кардиологии: место урапидила /** Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Н.Х. Багманова, О.П. Артюхов, И.П. Дармаева // Кардиология. - 2012. - №1. - С. 86-90.
22. Гипертонические кризы при первичной артериальной гипертензии: состояние сердечно-сосудистой системы и особенности центральной гемодинамики / В.А. Люсов, Е.В. Евсиков, Ю.М. Машукова, Р.А. Шарипов // Российский кардиологический журнал. - 2007. - № 5. - С. 6 - 17.
23. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин - М.: - 1997. - 399 с.
24. Голиков А.П. Боль и обезболивание в неотложной кардиологии. / А.П. Голиков // Анестезиология и Реаниматология. - 1994. - № 7. - С. 6-10.
25. Голиков А.П. Неотложная терапия / А.П. Голиков, А.М. Закин. - М., 1994. - 185 с.
26. Голиков А.П. Лечение кризов при гипертонической болезни // Клиническая медицина. - 2005. - №5. - С. 50-52.
27. Голиков А.П. Новые возможности дифференцированной терапии гипертонических кризов под мониторным наблюдением / А.П. Голиков, Е.В. Семенова // Топ - Медицина. - 1997. - № 5. - С. 4-8.
28. Голованова И.С. Комплексная оценка функционального состояния системы кровообращения и дыхания методом интегральной реографии тела / Голованова И.С. - Томск: Изд. ТПУ, 2000. – 20 с.
29. Горбачев В.В. Практическая кардиология / В.В. Горбачев. - Минск: В.Школа, 1997. - Том I. - 367 с.

30. Грацианский Н.А. Варианты изменения гемодинамики в остром периоде инфаркта миокарда и значение их выделения для терапии / Н.А. Грацианский, Ю.А.Карпов, А.С.Ягубова//Кардиология.-1979.-№1.-С.17-23.
31. Грицюк А.И. Клинико-патогенетические варианты затяжных форм острого инфаркта миокарда / А.И. Грицюк, В.З. Нетяженко // Тер. архив. - 1987.- №5. - С. 31-37.
32. Громов В.С. К вопросу о взаимоотношении центральной и церебральной гемодинамики при внутричерепной гипертензии / В.С. Громов, А.А. Белкин, А.П. Левит //Интенсивная терапия.-2007.-№3(11). -С.178-183.
33. Даниленко А.М. Применение верапамила и обзидана при купировании отека легких у больных с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе / А.М. Даниленко, К.Ю. Джавадов, В.М. Радионов. - Проблемы взаимодействия до- и госпитального этапов скорой медицинской помощи и их решение в крупном городе: Материалы научно-практ. конф. - Екатеринбург, 2003.- С. 139-144.
34. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). - 2008. - № 6.
35. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) // // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). - 2010. - № 6.
36. Дитятев В.П. Принципы дифференцированной терапии гипертензивных кризов / В.П. Дитятев // Медицинский консультативный журнал (в помощь практическому врачу).- Екатеринбург, 2004. - №3. - С. 63-69.

37. Довгалевский П.Я. Острый коронарный синдром - патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем, и что надо делать? / П.Я. Довгалевский // Сердце. - 2002. - Т.1. - №1(11). - С. 13-16.
38. Дон Х. Принятие решений в интенсивной терапии: пер. с англ. / Х. Дон. - М.: Медицина, 1995. - 224 с.
39. Жиров И.В. Осложненные гипертонические кризы: место внутривенных блокаторов кальциевых каналов / И.В. Жиров // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. - 2007. - № 4. - С. 19-23.
40. Задионченко В.С. Врачебная тактика при гипертонических кризах / В.С. Задионченко, Е.В. Горбачева//Сердце.- 2002.- №5, Том 1. -С. 235-238.
41. Задионченко В.С. Гипертонические кризы / В.С. Задионченко, Е.В. Горбачева // Русский медицинский журнал, 2002. - №5. - С. 628-630.
42. Зозуля А.А. Эндогенные опиоды при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / А.А. Зозуля, О.Б. Степура // Кардиология. - 1999. - Т.39, № 7. - С. 40-48.
43. Исупов А.Б. Состояние и регуляция гемодинамики, медленных колебаний гемодинамики больных дисциркуляторной энцефалопатией и при ее сочетаниях с иной сердечно-сосудистой патологией: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.13; защищена 25 декабря 2005 / Исупов Андрей Борисович. - Екатеринбург, 2005. - 152 с.
44. Карведилол в лечении среднетяжелой эссенциальной гипертонии / Ж.Д. Кобалава, С.Н. Терещенко, Ю.В. Ктовская, Л.Г. Александрия // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - Т. 3. - С. 35-37.
45. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г. Вопросы комбинированной терапии / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2010. - №4. - С. 1290.
46. Клиническая фармакология / Под ред. А.Г. Гилмана.- М., 2006.-С.582-774.

47. Кобалава Ж.Д. Гипертонические кризы: существуют ли реальные противоречия в классификации и лечении? / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков // Сердце. - 2003. - №3 (Т. 2). - С.116 - 127.
48. Кобалава Ж.Д. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия / Ж.Д. Кобалава // Concilium medicum.-2000. - Т.2, № 11.- С. 485-490.
49. Козиолова Н.А. Особенности течения артериальной гипертензии в остром периоде ишемического инсульта и оценка ее коррекции эпросартаном / Н.А. Козиолова, В.А. Парфенов, С.В. Селезнева // Международный медицинский бюллетень. - 2007. - № 9. - С. 2-12.
50. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы / А.Л. Кривошапкин. - Великобритания: Королевский медицинский центр, 1997. -21 с.
51. Кровообращение и анестезия / под ред. К.М. Лебединского. - СПб, 2012: «Человек». - 1076 с.
52. Крылов В.В. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии /В.В. Крылов, С.А. Гусев, Г.П.Титова, А.С. Гусев/М.: Медицина.-208с.
53. Кузьмин, В.В. Лекции по современным методам лечения болевых синдромов / В.В. Кузьмин, В.А. Бабаев, В.М. Егоров. - Екатеринбург, 2001. - 123 с.
54. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь / Кушаковский М.С. - С-Петербург.: СОТИС, 1995. - 311 с.
55. Ланг Г.Ф. Вопросы патологии кровообращения и клиники сердечно-сосудистых болезней. Вып.1. / Г.Ф. Ланг. - Л., ОГИЗ, 1936, Государственное издательство биологической и медицинской литературы, Ленинградское отделение. - 140 с.
56. Левтов В.А. Реология крови / В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шабрина.- М.: Медицина, 1982.- 269 с.

57. Лелюк В.Г. Церебральное кровообращения и артериальное давление / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. - М.: 2004. - 303 с.
58. Леонова М.В. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) / М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, Л.Л. Штейнберг // Фарматека, 2009 - № 12. - С. 98-103.
59. Лечебная тактика в неотложной кардиологии: республиканский сборник научных трудов / Под ред. А.П. Голикова. - М., 1992. - 186 с.
60. Лечение острого коронарного синдрома без подъемов ST на ЭКГ: Российские рекомендации.- 2001. - 21 с.
61. Лечение острого коронарного синдрома: Рекомендации рабочей группы Европейского Кардиологического Общества. - 2001. - 23 с.
62. Лещинский Л.А. Инфаркт миокарда / Л.А. Лещинский. - Екатеринбург-Ижевск, 1995. - 95 с.
63. Лужников Е.А. Острые отравления клофелином / Е.А. Лужников, В.Е. Сенцов, Г.Н. Суходолова. - Екатеринбург, 1998. - 186 с.
64. Лукьянов М.М. Гипертонические кризы: основные положения диагностики, лечения и профилактики / М.М. Лукьянов, А.П. Голиков // Болезни сердца и сосудов. - 2010. - №3. - С. 37 - 40.
65. Меерсон Ф.З. Защита сердца от ишемических повреждений: роль стресс - лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда /Ф.З. Меерсон // Российский кардиолог. журнал. - 2001. - №5(31) - С. 49 - 59.
66. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца / С.С. Михайлов. - М.: Медицина, 1987. - 288 с
67. Моисеев С.В. Антагонисты кальция и инсульт / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2004. - № 5. - С. 13 - 21.
68. Мордовин В.Ф. Фокальное повреждение белого вещества головного мозга у больных артериальной гипертонией по данным 5-летнего проспективного исследования / В.Ф. Мордовин, Н.П. Афанасьева // Артериальная гипертензия - 2004. - № 1(10). - С. 23 - 25.

69. Мякотных В.С. Состояние проводящей системы у больных с эпилептическими припадками / Мякотных В.С., Антюфьев В.Ф. // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1991. - № 6. - С. 50 - 55.
70. Мякотных В.С. Кардиоваскулярная и цереброваскулярная патология в пожилом и старческом возрасте: клинические и морфологические аспекты взаимоотношений / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова // Успехи геронтологии.- СПб, 2008.- Т. 21, №1.- С. 100-107.
71. Мякотных В.С. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейропсихическими расстройствами / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова. - Екатеринбург : Издательство Уральской государственной медицинской академии, 2009.- 141 с.
72. Мякотных В.С. Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова // Успехи геронтологии.- 2010.- Т. 23, №3.- С. 409-420.
73. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А.Л. Мясников // М.: Медицина, 1965. - 615 с.
74. Национальные клинические рекомендации / Всероссийское научное общества кардиологов: под ред. Р.Г. Оганова. - М., 2009. - 528 с.
75. Нейрорадиология / Т.Н. Трофимова, Н.И. Ананьева, Ю.В. Назинкина, А.К. Карпенко, А.Д. Халиков. - СПб.: изд. дом СПб МАПО. - 2005.- 284 с.
76. Неотложная кардиология: под ред. А.Л. Сыркина.- М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 520 с.
77. Оганов Р.Г. Ишемическая болезнь сердца (профилактика, диагностика, лечение) / Р.Г. Оганов. -М.: МПЦ, 1997. - 76 с.
78. Особенности кризового течения гипертонической болезни. /А.П. Голиков, В.А. Рябинин, М.М. Лукьянов, Б.В. Давыдов, П.П. Голиков // Кардиология. - 1999. - Т.39, № 9. - С. 13-15.

79. Особенности течения, лечения и профилактики гипертонических кризов у пожилых / Н.Н. Боровков, Н.В. Аминева, М.Т. Сальцева, В.П. Носов // Клиническая медицина. - 2000. - №4 - С. 56 - 58.
80. Острые коронарные синдромы у пациентов старших возрастных групп: особенности клинического течения, диагностики и профилактики рецидивов / В.Б. Симоненко, А.Я. Фисун, А.Н. Тесля, А.С. Безруков, А.В. Демьяненко // Военно-мед. журнал. - 2004. - №9. - С. 53.
81. Острый инфаркт миокарда: республиканский сборник научных трудов: под ред. Б.Д. Комарова и А.П. Голикова. - М., 1981. - 182 с.
82. Парин В.В. Математические методы анализа сердечного ритма / В.В. Парин, Р.М. Баевский.- М.: Медицина, 1968.- 167 с.
83. Петриков С.С. Терапия при церебральном ангиоспазме / С.С. Петриков // Интенсивная терапия. - 2007. - №3(11). - С. 191-193.
84. Полосьянц О.Б. Лечение осложненного гипертонического криза на догоспитальном этапе / О.Б. Полосьянц, А.Л. Верткин // Артериальная гипертензия. - 2004. - №2. - С. 122-126.
85. Практическая кардионеврология / Под ред. З.А. Суслиной и А.В. Фонякина. - М., 2010. - 304 с.
86. Применение клофелина для купирования болевого синдрома у больных острым инфарктом миокарда / А.А. Зайцев, Ю.Д. Игнатов, О.Ю. Кузнецова, В.В. Руксин // Анестезиология и реаниматология. - 1988. - №6. - С. 30-33.
87. Провоторов А.Л. Обезболивание при инфаркте миокарда. / А.Л. Провоторов, Б.И. Барташевич, В.М. Усков // Российский Кардиологический Журнал. - 2000. - №3. - С. 49-53.
88. Прохорович Е.А. Выбор гипотензивного препарата в клинической практике / Е.А. Прохорович // Болезни сердца и сосудов. - 2010. - №3. - С. 41-44.
89. Процедуры и техники в неотложной медицине / Под ред. Р. Ирвина, Дж. Риппе и др. - М.: Бином, 2011. - С. 267 - 285.

90. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова и Ю.Н. Беленкова. - М., 2004. - 971 с.
91. Руксин В.В. Неотложная кардиология / В.В. Руксин. - СПб, 1998. - 469 с.
92. Руксин В.В. Экстренная помощь при артериальной гипертензии / В.В. Руксин. - М., 2009. - 48 с.
93. Руксин В.В. Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления / В.В. Руксин, О.В. Гришин, Ю.В. Соколова, А.М. Алексеев // Международный медицинский бюллетень. - 2010. - № 21. - С. 8-9.
94. Савченко В.П. Терапия критических состояний / В.П. Савченко, Т.В. Савченко. - М., 2004. - 318 с.
95. Семенова Е.В. Клиническая эффективность Эбрантила (урапидила) при купировании гипертонических кризов. - М., 1999. - 29 с.
96. Симоненко В.Б. Превентивная кардионеврология / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. - СПб., 2008. - 223 с.
97. Скорость распространения пульсовой волны и риск развития фатальных исходов у больных с артериальной гипертензией, перенесших обострение ишемической болезни сердца / М.С. Кочкина, М.А. Евдокимова, О.Ю. Асейчева, Н.Е. Резниченко, О.С. Чумакова, Т.Н. Бакланова, Б.А. Сидоренко, Д.А. Затейщиков // Кардиология. - 2012. - №2. - С. 4-11.
98. Смирнов В.М. Исследования в хронических экспериментах роли тонуса симпатического нерва в регуляции деятельности сердца / В.М. Смирнов // Российский кардиологический журнал. - 2001. - № 2. - С. 54-58.
99. Смольников П.В. Полный справочник обезболивающих и вспомогательных препаратов / П.В. Смольников. - М., 1999. - 505 с.
100. Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Г. Стентон. - М., 1999. - 459 с.

101. Стрелков Р.Б. Таблицы Стрелкова и экспресс метод статистики / Р.Б. Стрелков.- М.: ПАИМС.- 1999.- 96 с.
102. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью / Е.В. Шляхто, А.О. Кондари, Д.В. Захаров, О.Г. Рудоманов // Кардиология. - 1999. - Т.39, № 2. - С. 49 - 55.
103. Стулин И.Д. Инсульт с точки зрения доказательной медицины / И.Д. Стулин, Р.С. Мусин, Ю.Б. Белоусов // Качественная клиническая практика - 2003. - №4. - С. 1-16.
104. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина. - М.: Атмосфера, 2005. – 368 с.
105. Сухотин С.К. Гипертонические кризы / С.К. Сухотин, П.Б. Деркаченко // Актуальные вопросы интенсивной терапии. - 2004. - № 14-15. - С.111-114.
106. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы / С.Н. Терещенко // Справочник поликлинического врача. - 2006. - №4 (9).
107. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы, современные принципы терапии / С.Н. Терещенко // Системные гипертензии. - 2004. - № 6 (2).
108. Трошин В.Д. Неотложная неврология / В.Д. Трошин. - М.: МИА, 2006. 590 с.
109. Трошин В.Д. Острые нарушения мозгового кровообращения / В.Д. Трошин, А.В. Густов, О.В. Трошин. - Нижний Новгород, 2000. - 438 с.
110. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты / Б.В. Гайдар, И.П. Дуданов, В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов.- Петрозаводск: Изд. Петрозаводского ун-та, 1994. - 26 с.
111. Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы / Под ред. Б.И. Ткаченко. - Л.: Наука, 1984. - С. 382 - 403.
112. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в практической медицине и профилактике / А.Н. Флейшман. - Новосибирск: Наука.; Сибирское предприятие РАН, 1999.- 264 с.

113. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 1998. - 347 с.
114. Церебральная и центральная гемодинамика у больных вертебрально-базиллярным инсультом / Е.И. Гусев, Л.И. Пышкина, Ф.К. Дзугаева, А.А. Кабанов//Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.-1994.- №3.-С. 9-11.
115. Чазов Е.И. Лечение гипертонической болезни как основа профилактики инсульта / Е.И. Чазов // Инсульт: приложение к Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - Вып. 9. - С. 79-80.
116. Шляхто Е.В. Течение гипертонического криза: взгляд с позиций доказательной медицины / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Качественная медицинская практика. - 2002. - №2. - С.75-79.
117. Эрина Е.В. Актуальные проблемы патогенеза, лечения и профилактики гипертонических кризов / Е.В. Эрина // Кардиология. - 1988. - № 8. - С. 108 - 115.
118. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - СПб.: ВМА, 2000.-268 с.
119. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (обзор - часть 1) / И.С. Явелов, Н.А. Грацианский, Ю.А. Зуйков // Кардиология. - 1997. - №2. - С. 61-69.
120. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (обзор - часть 2) / И.С. Явелов, Н.А. Грацианский, Ю.А. Зуйков // Кардиология. - 1997. - №3. - С. 74-80.
121. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 1016 - 1030.

122. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non - st segment elevation myocardial infarction / A Report of the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // JACC. - 2000. - N36. - P. 970-1062.
123. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors // E. Heart. - 2003. - Vol. 34. - P.1699 - 1703.
124. American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group//Stroke.-2007.-Vol.38.-P.2001-2023.
125. Anestiadis B.C.H. Pathomorphosis of atherosclerosis and aging / B.C.H. Anestiadis, I.T. Tsipile //Advances in Gerontology.-2007.-Vol.20, №3.- P. 82.
126. Bertolissi M. Comparison of intravenous nifedipine and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension after cardiac surgery / M. Bertolissi, A. De Monte, F. Giordano // Minerva Anestes. -1998 Jul - Aug64(7-8). P.321-328.
127. Black P.H. Stress, inflammation and cardiovascular disease / P.H. Black, L.D. Garbutt // J. Psychosom. Res. - 2002. - Vol. 52, №1. - P. 1-23.
128. Blood pressure and stroke: an overview of published trials / C.M. Lawes, D.A. Bennet, V.L. Feigin, A. Rodgers //Stroke.-2004.-Vol. 35.- P. 776-785
129. Blood pressure level and relation to other cardiovascular risk factors. / L.C. Toftager, J.F. Hansen, C. Sorum, V.L. Feigin, A. Rodgers // EuroHeart J. - 1994. Vol. 15 (Abstr. Suppl.) - P. 598(3210).

130. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and haematoma enlargement / K. Ohwaki, E. Yano, H. Nagashima et al. // *Stroke*. - 2004. - Vol.35. - P.1364 - 1367.
131. Blumenfeld J.D. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions / J.D. Blumenfeld, J.H. Laragh // *Am. J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 14. - P. 1154-1167.
132. Braunwald E. Unstable angina: a classification / E. Braunwald // *Circulation*. - 1989.- Vol. 80. - P. 410-414.
133. Braunwald E. Management of unstable angina based on considerations of etiology / E. Braunwald // *Heart*. - 1999. - Vol. 82. - P. 15-17.
134. Britton M. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls / M. Britton, A. Carlsson, U. de Point // *Stroke*. - 1986. - Vol. 17. - P. 861 - 864.
135. CHEP (Canadian Hypertension Educational Program). Hypertension and stroke: 2005 Canadian Hypertension Educational Program recommendations // *Can. J. Neurol. Sci.* - 2005. - Vol. 32. - P. 403-408.
136. Cherchia S. Mechanisms of cardiac ischemic pain and coronary angiographic findings in patients with silent ischemia. / S. Cherchia, A. Margonato // *Herz*. - 1987. - Vol. 12. - P. 387-391.
137. Chester M. Лечение стенокардии (пер. с англ.) / M. Chester, С. Hammond, A. Leach. - М.: Сервье, 2000.
138. Chierchia, S. Hemodynamic monitoring in painless myocardial ischemia. / S. Chierchia, L. Lassari, A. Maseri // *Am. J. Cardiol.*-1987.-Vol.47.-P.446-449.
139. Combination therapy in hypertension / A.H. Gradman, J.N. Basile, B.L. Carter, et al. // *J. Am. Soc. Hypertens.*- 2010. - Vol. 4. - P. 42-50.
140. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial // *Lancet Neurol*. - 2009. - Vol.8. - P.48 - 56.
141. Cupini L.M. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions / L.M. Cupini // *Arch. Neurol.* - 2001. = Vol. 58, № 4. - P. 577-581

142. Davis S.M. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome a intracerebral hemorrhage / S.M. Davis, X. Broderick, M. Hennerici // Neurology. - 2006. -Vol. 66. - P. 1175 - 1181.
143. Diagnosing and Managing Unstable Angina / E. Braunwald, R. Jones, D. B. Mark et al. // Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 613 - 622.
144. Direct Cardiac and Peripheral Vascular Effects of Intracoronary and Intravenous Nifedipine / S. Terris, P.D. Bourdillon, D.T. Chang, B. Pitt. 1986 The American Journal of Cardiology. - 1986. - Vol. 58 (1).
145. Dupuis J.Y. Intravenous nifedipine for prevention of myocardial ischaemia after coronary revascularization / J.Y. Dupuis, H.J. Nathan, S. Laganier // Can. J. Anaesth. 1992. - Vol. 39(10).- P.1012 - 1022.
146. Effects of blood pressure levels on fatality after acute stroke / K. Okumura, Y. Ohya, A. Maehara et al. //J. Hypertens.-2005.- Vol.23. - P.1217-1223.
147. Elkind M.S.V. Direct thrombin inhibition: a novel approach to stroke prevention in patients with atrial fibrillation / M.S.V. Elkind, R.L. Sacco // Stroke. - 2004. - Vol. 35. -P. 1519-1522.
148. Elliott H.L. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the ACTION database in patients with angina / H.L. Elliott, P.A. Meredith // J. Human. Hypertension, 25 Feb. 2010. - Vol. 10. - P.1038.
149. European Society of Hypertension Scientific Newsletter // Update on Hypertension Management.-2006; Vol.7. - P. 28.
150. European Stroke Initiative Writing Committee, Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee// Cerebrovasc. Dis.-2006.-Vol.22.-P. 294 - 316.
151. EUSI: Европейские рекомендации по ведению инсульта / Пер. с англ. - Екатеринбург, 2004. - 48 с.

152. Falk E. Coronary plaque disruption / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 657 - 71.
153. Gorlin R. Pathophysiology of cardiac pain / R. Gorlin // *Circulation*. - 1965. - Vol. 39. - P. 138 - 148.
154. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association. American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups // *Stroke* 2007. - Vol. 38. - P. 1655-1711.
155. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction / *N Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 673 - 682.
156. Influence of antihypertensive treatment with isradipine and spirapril on LVN and small vessel morphology / P.A. Thurman, N. Stephens, P. Kennedy et al. // *Euro. Heart J.* - 1996. - Vol. 17(Abstr. Suppl.). - P. 340(188).
157. Influence of arterial hypertension on brain circulation in carotid occlusive disease patients: abstr. / J.D. Bogatenkova, L.A. Narbut, N.M. Potashova, T.N. Enkina, V.A. Sorokoumov// *The European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress*. - St. Petersburg, Russian Federation, May 11-14, 2006. - St. Petersburg, 2006. - P. 589.
158. INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial // *Lancet Neurol.* - 2008. - Vol.7. - P. 391 - 399.
159. IrIarik P.E. Hypertensive Crises. Challenges and Management / P.E. IrIarik, L. Varon // *Chest*. - 2007. - Vol. 131. - P.1949 - 1962.
160. James С. Использование альфа-2-адренергических агонистов для регионарной анестезии (клинический обзор применения клонидина 1984-1995 гг.), пер. с англ. / С. James, M.D. Eisenach, D.K. Marc // *Анестезиология*. - 1996. - № 3. - С. 23-35.

161. Komrad M.S. Myocardial infarction and stroke / M.S. Komrad // Neurology. - 1984. - Vol. 34, №11. - P. 1403 - 1409
162. Kozakova M. Assessment of diastolic and systolic coronary flow velocity during stepwise dipyridamole infusion / M. Kozakova // Eurp. Heart J. - 1994. - Vol. 15 (Abstr. Suppl.). - P. 577.
163. Kubicek W.G. A Bibliography of publications related to impedance cardiography / W.G. Kubicek.- Compiled by W.G. Kubicek.- Minneapolis: Minnesota, 1993.- 114 p.
164. Laragh's L. Lesson XXV: How to Mechanistically Diagnose and Correctly Treat a Hypertensive Crisis // AJH, September 2001.-Vol. 14, N. 9, Part 1.
165. Lee A.Y.S. Naloxone reduces release of creatine kinase in the isolated ischemic rat heart. / A.Y.S. Lee, T.M. Wong // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1985. Vol. 179. - P. 219 - 221.
166. Lefevre P. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis / P. Lefevre, G. Chinetti, J. Fruchart // J. Clin. Investigations. - 2006. - Vol. 116.- P. 571-580.
167. Leonardi-Bee L. IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial / L. Leonardi-Bee, P.M. Bath, S.L. Phillips, P.A. Sandercock // Stroke. - 2002. -Vol. 33. - P.1315 - 1320.
168. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 2844 -2850.
169. Linden W. Individualized stress management for primary hypertension: A Randomized Trial / W. Linden, J.W. Lenz, A.H. Con // Arch. Intern. Med. -2001. - Vol.-161. - P. 1071-1080.
170. Lip G.Y. Management of patients with myocardial infarction and hypertension / G.Y. Lip, C. Lydakis, D.G. Beevers // Europ. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 1125-1134.
171. Lombard M.C. Pain / M.C. Lombard, J.M. Bessen. - Ph., 1989. - Vol. 37. - P. 335 - 345.

172. Mansoor A.F. The Dangers of Immediate-Release Nifedipine for Hypertensive Crises /A.F. Mansoor, H. Keefer// Pharm. Therapeut.-2002.-Vol. 27(7).
173. Mayberg M. Nimodipine /M.Mayberg. - Springer-Verlag, 1991.-P.71-82.
174. Messerli F.H. Cardiovascular drug therapy / F.H. Messerli. - Philadelphia: Saunders Co., 1990. - P. 341.
175. Mohapatra S.N. Noninvasive cardiovascular monitoring by electrical impedance technique / S.N. Mohapatra.- London: Pitman, 1981.- P. 33-69
176. Motsch J. Spinal administration of alpha-2-adrenoceptor agonists and opioids or local anesthetic agents / J. Motsch // Eingegangen. 8. - November 1994. - Angenommen. 11. - Juli 1995.
177. Nifedipine in Hypertensive Emergencies: a Prospective Study. Schillinger D. J. Emerg. Med. -1987. Vol. 5 (6). -P. 463-474.
178. Nolfe G. Editorial comment - trends in stroke mortality/ G. Nolfe // Stroke. - 2003. - Vol. 34. - P. 2347-2348.
179. O'Donnell Cj. Как диастолическое, так и систолическое артериальное давление является детерминантом риска развития сердечно - сосудистых осложнений: Интернет-перевод / Cj. ODonnell, W.B. Kannel // Hypertension. - 1998. - Vol. 16(6). - P. 3-7.
180. Patterns of secondary prevention in older patients undergoing coronary artery bypass grafting during hospitalization for acute myocardial infarction / J.M. Foody, F.D. Ferdinand, D. Galusha, S.S. Rathore, F.A. Masoudi // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 24-28
181. Prevalence of ST-deviation and its relation to other CV-risk factors in male hypertensive patients / L.C. Toftager, J.F. Hansen, C. Sorum et al.// Euro. Heart J. - 1994. - Vol. 15(Abstr. Suppl.). - P. 289(1551).
182. Prolonged infusion of clevidipine results in safe and predictable blood pressure control in patients with acute severe hypertension / L. Varon, W. Peacock, N. Garrison et al. // Chest.- 2007. - Vol. 132(4), suppI:477. S. Accessed. July 4, 2008.

183. Provenzale J.M. Systematic review of CT and MR perfusion imaging for assessment of acute cerebrovascular disease / J.M. Provenzale, K. Shah, U. Patel, D.C. McCrory // *Am. J. Neuroradiol.*- 2008.- Vol. 29 (8).- P. 1476-1482.
184. Qureshi A.I. Acute blood pressure management - the North American perspective. Update on cerebral hemorrhage trials session. Presented at the International Stroke Conference; New Orleans; February 20, 2008. Available at: www.scienceondemand.org/stroke2008/sessions/player.tml?sid=08020172.758.
185. Randich A. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems / A. Randich, W. Maixner // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1984. - Vol. 23. - P. 343 - 367.
186. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al.//*J. Hypertens.*-2009. - Vol. 27. - P. 2121-2158.
187. Rockemann M.G. Epidurale and intrathekale Anwendung von alpha2 - Adrenozeptor - Agonisten zur postoperativen Analgesie. Epidural and intrathecal administration of 2 -adreno - ceptor agonists for postoperative pain relief. / M.G. Rockemann, W. Seeling // *Eingegangen.* 4. - Januar. - 1995, *Angenommen.* 11. - Juli. - 1995. -P. 133 -138.
188. Rodriguez G., Varon L. Clevidipine: a unique agent for the critical care practitioner // *Crit. Care Shock.*- 2006. - Vol. 9. - P. 9 - 15.
189. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain / F. Crea, G. Pupita, A. Galassi et al. // *Circulation.* - 1990. - Vol. 81.- P. 164 - 172.
190. Rothwell P.M. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease / P.M. Rothwell, S.C. Howard, J.D. Spence // *Stroke.* - 2003. - Vol. 34(11). - P. 2583 - 2592.
191. Sander D. Extent of Cerebral White Matter Lesions Is Related to Changes of Circadian Blood Pressure Rhythmicity / D. Sander // *Arch. Neurol.*- 2000. – Vol. 57. – P.1302-1307.
192. Sastre J. Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis/J. Sastre, F.V. Pallardo, J. Vina//*Life.*-2000.-Vol. 49.- P. 427-435.

193. Sequence and magnitude of ventricular volume changes in painful and painless myocardial ischemia / E. Davies, W. Bencivelli, G. Frasso et al. // *Circulation*. - 1988. - Vol. 78. - P. 310-319.
194. Stamler J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks & US population data. / J. Stamler, R. Stamler, J.D. Neaton // *Arch. Of Internal Medicine*. - 1993. - Vol. 153. - P. 598 - 615.
195. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA* - 2002. - Vol. 288. - P. 2981-2997.
196. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation / D. Harrison, A. Florentine, L. Brooks et al. // *Circulation*. - 1988. - Vol. 77(5). - P. 1108 - 1114.
197. The JNC V Report. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V) // *Arch. Intern. Med.*- 1993. - Vol.123. - P. 153 - 154.
198. The JNC VI Report. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Sixth Report (JNC VI) // *Arch. Intern. Med.* - 1997. -Vol. 157. - P. 2413-2446.
199. The JNC VII Report. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure(JNC VII) // *JAMA*. - 2003, May 21. - Vol. 289:19 (reprinted).- P. 2560-2572.
200. The Pathogenesis of Acute Pulmonary Edema Associated with Hypertension // *N. Engl. J. Med.*- 2001. Vol. 344. - P. 17-22.
201. The risk of myocardial infarction associated with anti - hypertensive drug therapies / B.M. Pasty, S.R. Herbert, T.D. Koepsell et al. // *JAMA*. - 1995. - Vol. 274. - P. 620 - 625.

202. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol. 25. - P. 1105-1187.
203. The Task Force on The Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction pre-hospital management / *Euro. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 43 - 63.
204. Tisdale J.E. Risk factors for hypertensive crisis: importance of out-patient blood pressure control / J.E. Tisdale, M.B. Huang, S. Borzak // *Family Practice.* - 2004. - Vol. 21, №4. - P. 420-424.
205. Tuncel M. Hypertensive emergencies: etiology and management / M. Tuncel, V.C. Ram // *Am. J. Cardiovasc Drugs.* - 2003. - №3 (1). - P. 21-31.
206. Varon J. Clinical review: The management of hypertensive crises / J. Varon, P.E. Marik // *Critical Care.* - 2003. - Vol. 7. - P. 374-384.
207. Varon J. The diagnosis and management of hypertensive crises / J. Varon // *Chest.* - 2000. - Vol. 118. - P. 214-227.
208. Vaughan C.J. Hypertensive emergencies / C.J. Vaughan, N. Delanty // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 411-417.
209. Ventricular hypertrophy and ventricular arrhythmias in essential hypertension / J.M. MacLenachan, E. Henderson, K. Morris et al. // *Scott. Med. J.* - 1986. - Vol. 31(4). - P. 261 - 262.
210. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee // *Hypertens.* - 1999. - Vol. 17. - P. 151-183.
211. Yriola H. Comprison of haemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with coronary artery disease / H. Yriola // *Acta. Anesth. Scand.* - 1983. - Vol. - 27. - P. 117-122.