

Неосложненный гипертонический криз или высокая вариабельность артериального давления?

А.В. РОДИОНОВ

ФГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Неосложненный гипертонический криз (ГК) — одна из частых причин обращения за медицинской помощью, особенно у пожилых пациентов. Нередко за ГК принимают тяжелую бессимптомную артериальную гипертонию (АГ), а также ситуационное повышение артериального давления (АД) у пациентов с его высокой вариабельностью. Применение антигипертензивных препаратов короткого действия в этих ситуациях не только не показано, но и может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В последнее десятилетие показано, что повышение вариабельности АД — независимый прогностический фактор, увеличивающий риск развития ССО. Среди основных групп антигипертензивных препаратов наибольшим потенциалом в снижении вариабельности АД обладают антагонисты кальция, главным образом амлодипин. Таким образом, антагонисты кальция можно рассматривать в качестве препаратов первого ряда для пациентов с высокой вариабельностью АД.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертонический криз, неосложненный гипертонический криз, вариабельность артериального давления, антагонисты кальция.

Hypertensive urgency or high blood pressure variability?

A.V. RODIONOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Hypertensive urgency (HU) is a common reason particularly for elderly patients to seek medical advice. Severe asymptomatic hypertension and situational high blood pressure (BP) in patients with its high variability is frequently taken as HU. The use of short-acting antihypertensive drugs is not only indicated in these situations, but it may also increase the risk of cardiovascular events (CVE). Over the past decade, increased BP variability is an independent predictor for a higher risk of CVE. Among the major groups of antihypertensive drugs, there are calcium antagonists, mainly amlodipine, which has the greatest potential to reduce BP variability. Thus, calcium antagonists can be considered as first-line drugs for patients with high BP variability.

Keywords: hypertension, hypertensive crisis, hypertensive urgency, blood pressure variability, calcium antagonists.

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

АК — антагонисты кальция

ГК — гипертонический криз

САД — систолическое АД

СМАД — суточное мониторирование АД

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

Неосложненное резкое повышение артериального давления (АД) — одна из ведущих причин обращения за медицинской помощью не только в России, но и во многих европейских странах. Поскольку в нашей стране неотложная медицинская помощь легкодоступна и бесплатна, некоторые пациенты предпочитают систематическому лечению артериальной гипертонии (АГ) ситуационное снижение высокого АД силами сотрудников «скорой помощи». Сам по себе термин «криз» (в английском языке неосложненный гипертонический криз (ГК) обозначают словосочетанием *hypertensive urgency*) подразумевает необходимость проведения определенного объема неотложных мероприятий. Это, как правило, отвечает пожеланиям пациентов, а также укладывается в привычную логику поведения врача. Однако в последние годы появляется все больше данных, что интенсивная терапия неосложненного ГК препаратами короткого действия не только не полезна, но в ряде случаев может быть вредна.

Современная практическая классификация подразделяет ГК на осложненные (*hypertensive emergency*) и неосложненные (*hypertensive urgency*). Под осложненным

ГК понимают клинические ситуации, в которых повышение АД до непривычно высоких уровней ($\geq 180/120$ мм рт.ст.) сопровождается угрожающими жизни поражениями органов-мишеней (ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, острый коронарный синдром, расслоение аорты, острая гипертоническая ретинопатия и т.д.) [1]. В этих случаях показана интенсивная антигипертензивная терапия парентеральными препаратами короткого действия, однако целевое АД зависит от конкретной клинической ситуации, например, при расслоении аорты систолическое АД (САД) следует снижать до 100–120 мм рт.ст., тогда как при ишемическом инсульте АД не следует снижать, если оно исходно не превышает 185/110 мм рт.ст. у пациентов — кандидатов на тромболизис или не превышает 220/120 мм рт.ст. у пациентов, которым не показан тромболизис [2, 3].

Контактная информация:

Родионов А.В. — к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1;
e-mail: rodionov@mma.ru

Определение неосложненного ГК гораздо менее отчетливое. В тексте клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов от 2013 г. по диагностике и лечению АГ неосложненный ГК описывают как «изолированное резкое повышение АД без признаков острого поражения органов-мишеней», при этом пороговый уровень АД, который можно использовать для диагностики этого состояния, не указывается [1]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ неосложненный ГК описывают как «остро возникшее выраженное повышение АД (>180/120 мм рт.ст.), не сопровождающееся острым клинически значимым нарушением функции органов-мишеней» [4].

На протяжении многих лет для лечения неосложненного ГК в России традиционно использовали «три К»: клонидин, каптоприл и коринфар (нифедипин короткого действия). В мире в последние годы все чаще обсуждается вопрос о необходимости менее агрессивного подхода к терапии пациентов с неосложненным ГК, поскольку резкое снижение АД может привести к гипоперфузии головного мозга и миокарда [5, 6]. Европейские рекомендации в части лечения неосложненных ГК очень лаконичны: *эта ситуация не относится к неотложным и подлежит коррекции путем возобновления или интенсификации медикаментозной терапии, а также купирования тревоги* [1].

При анализе российских публикаций, посвященных ГК, также можно отметить, что на смену агрессивной терапии парентеральными препаратами (магнесии сульфат, дроперидол) и пероральным препаратам с очень быстрым началом действия приходят препараты с более плавным началом и более длительной продолжительностью действия. Помимо традиционного каптоприла в качестве возможных вариантов лечения рассматривают амлодипин, карведилол, а также моксонидин, т.е. фактически те же препараты, которые применяют для лечения хронической АГ [7, 8].

Достаточно часто за неосложненный ГК принимают тяжелую бессимптомную АГ. Уже очевидно, что повышение АД как таковое чаще всего не имеет клинических проявлений и зачастую пациенты даже при САД 200–260 мм рт.ст. не испытывают неприятных симптомов. Подобные уровни АД могут регистрироваться как при эссенциальной АГ, так и при некоторых вторичных АГ (вазореальная АГ, первичный гиперальдостеронизм и т.д.). Однако многие врачи, впервые увидев такого пациента на приеме, стремятся во что бы то ни стало как можно скорее снизить АД каптоприлом, нифедипином, а иногда и раствором магния сульфата, полагая, что подобная тактика лечения уменьшает риск развития инсульта. На самом деле быстрое снижение АД пациенту с неизвестным характером АГ, с неизвестной реакцией на препараты не только бесполезно, но может быть и вредно, особенно у пожилых людей [6].

Вторым распространенным заблуждением можно считать попытку лечения антигипертензивными препаратами каких-либо симптомов (головная боль, головокружение, тошнота и т.д.), которые сам пациент связывает с повышением АД. Нередко пациенты формулируют запрос на лечение таким образом: «Мое рабочее АД 110/70 мм рт.ст., а повышение до 150/90 мм рт.ст. — это для меня уже гипертонический криз». К сожалению, заблуждение о существовании причинно-следственной связи между появ-

лением симптомов и повышением АД еще достаточно распространено, поэтому многим пациентам рекомендуют в этой ситуации гипотензивные препараты короткого действия. На самом деле, АГ 1-й степени принципиально не может сопровождаться симптомами, так как у любого человека естественные суточные колебания АД в пределах 30–40 мм рт.ст. (вариационный размах) вполне укладываются в физиологическую норму. Следовательно, в этих ситуациях нужно лечить не ГК, а основное заболевание (головную боль напряжения, доброкачественное позиционное головокружение и т.д.). Иными словами, при подобном сценарии не «мягкое» повышение АД вызывает симптомы, а, наоборот, дискомфортные симптомы нарушенной работы других органов и систем вызывают незначительное физиологическое повышение АД.

Очевидными причинами истинных ГК могут стать отсутствие подобранной терапии и/или низкая степень соблюдения схемы назначенной терапии. В качестве особой причины можно выделить синдром отмены β-блокаторов. У молодых людей причиной криза может быть злоупотребление психостимуляторами (амфетамины, кофеин и т.д.). Психоэмоциональный стресс — типичная причина повышения АД для пациентов в любом возрасте. В последнее время активно обсуждают применение в этой ситуации транквилизаторов, которые иногда можно предпочесть антигипертензивным препаратам [9].

Однако наиболее многочисленная группа пациентов, регулярно получающая терапию «неосложненных ГК», представлена пожилыми пациентами, у которых увеличение жесткости артерий создает предпосылки к повышению пульсового АД и вариабельности АД, что проявляется значительными колебаниями АД в течение суток. А.В. Недоступ и соавт. [10] предложили назвать эту форму АГ «лабильной артериальной гипертензией пожилых». Лечение таких пациентов представляет собой непростую задачу, поскольку эпизоды значительного повышения АД у них чередуются с эпизодами гипотонии, соответственно назначая пролонгированные препараты, врачи опасаются избыточного снижения АД, особенно в ночные часы.

Рассмотрим подробнее тактику ведения таких пациентов.

Прежде всего следует тщательно собрать анамнез и убедиться в должной степени соблюдения больным схемы назначенной терапии. Зачастую лабильность АД у таких пациентов обусловлена не истинной высокой вариабельностью, а приемом препаратов от случая к случаю и отказом от лечения при «нормальном» АД. Во-вторых, следует проанализировать сопутствующую терапию. Иногда избыточное снижение АД может возникать не столько на фоне гипотензивных средств, сколько быть побочным эффектом «сосудистых препаратов» (пентоксифиллин, ницерголин и т.д.), пролонгированных нитратов, α-адреноблокаторов (для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин), седативных средств для постоянного приема и т.д. В этой ситуации нужно скорректировать терапию и отменить «лишние» препараты, которые не имеют доказательной базы в конкретной ситуации [11].

По-видимому, самым большим заблуждением в этой ситуации следует считать рекомендацию систематического приема препаратов короткого действия по потребности особенно это касается применения короткодействующего нифедипина (10 мг) внутрь либо сублингвально. Нифеди-

пин короткого действия вызывает снижение АД за счет периферической вазодилатации, что может привести к неконтролируемому снижению АД и феномену обкрадывания. Имеются убедительные данные, что быстрое снижение АД на фоне приема нифедипина вызывает риск тяжелой гипотензии и гипоперфузии/ишемии миокарда и головного мозга. Начиная с середины 2000-х годов нифедипин короткого действия не упоминается ни в одном из документов, принятых международными медицинскими сообществами. Более того, появляются все новые данные о том, что применение нифедипина при неосложненных ГК повышает риск развития ишемического инсульта [12]. Еще одна опасность избыточно агрессивной терапии неосложненного ГК заключается в том, что нагрузочные дозы пероральных антигипертензивных препаратов могут кумулировать и вызывать гипотонию. Всем хорошо известен сценарий, когда пожилой человек, желая снизить АД, начинает в тревоге принимать один за другим все имеющиеся у него дома гипотензивные препараты, в результате чего развивается тяжелая клинически проявляющаяся гипотония, порой приводящая к нарушению мозгового кровообращения.

Как мы уже упоминали, значительное число пациентов, которые лечатся по поводу «неосложненных ГК», составляют люди с повышенной вариабельностью АД. Интерес к проблеме изучения вариабельности АД возник в начале 2000-х годов, когда японские авторы, Y. Nata и соавт. [13] показали, что вариабельность измеренного на приеме у врача АД можно рассматривать как предиктор инсульта у пожилых пациентов. В 2002 г. те же авторы продемонстрировали влияние повышенной вариабельности диастолического АД на риск развития инфаркта миокарда [14].

Традиционно вариабельность АД рассматривают как показатель, рассчитываемый по результатам суточного мониторинга АД (СМАД), который выражается в виде стандартного отклонения (*SD*) всех измерений, полученных в течение суток, а также отдельно дневных и ночных изменений. Существуют также понятия «внутри-визитной» вариабельности, которая представляет собой неоднородность показателей АД на протяжении нескольких десятков минут (в течение визита к врачу), а также «межвизитной» (долгосрочной) вариабельности, которая отражает неоднородность показателей АД на разных визитах в течение одного года или нескольких лет при неизменяемой терапии [15]. Очевидно, что СМАД как метод оценки вариабельности легко доступен в клинической практике, и на его показатели вполне можно ориентироваться при определении тактики лечения пациентов, тогда как «внутри-визитная» и долгосрочная вариабельность рассматриваются преимущественно в рамках клинических исследований.

Важные данные, касающиеся прогностического значения долгосрочной вариабельности АД, получены в субанализе ASCOT, опубликованном в 2010 г. Показано, что «межвизитную» вариабельность САД можно рассматривать как прогностический фактор инсульта, независимый от среднего уровня САД [16]. Аналогичные данные, подтверждающие прогностическое значение вариабельности САД и диастолического АД, измеренных при самостоятельных измерениях, в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) получены в исследова-

нии Finn-Home (1866 пациентов) [17]. Ранее сходные результаты получены японскими авторами в исследовании Ohasama (2455 пациентов) [18].

Таким образом, не вызывает сомнений целесообразность определения вариабельности АД и ее прогностической значимости. Однако возникает сугубо практический вопрос, какие препараты в большей степени способны снижать вариабельность АД. Наиболее значительной работой в этом отношении, по-видимому, следует считать метаанализ A. Webb и соавт. [19], в который включено 389 исследований. Наиболее клинически значимое снижение вариабельности АД (дисперсионное отношение 0,81) получено в группе антагонистов кальция — АК (в большинстве исследований использовали амлодипин). На втором месте находилась группа тиазидных диуретиков.

В 2011 г. в исследовании X-CELLENT прицельно изучали сравнительное влияние кандесартана, индапамида и амлодипина на вариабельность АД. Кандесартан не влиял на вариабельность АД, индапамид достоверно снижал суточную и дневную вариабельность, тогда как амлодипин достоверно уменьшал вариабельность как в целом за сутки, так и отдельно в дневные и ночные часы [20].

Наконец, в 2014 г. J. Wang и соавт. [21] выполнен метаанализ 5 исследований, в том числе CAMELOT, ALLHAT и ASCOT (47 558 пациентов), в котором показано, что амлодипин достоверно снижает вариабельность АД по сравнению с атенололом и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, но не с хлорталидоном.

Все крупные многоцентровые исследования и большинство небольших исследований, вошедших в метаанализы, были выполнены у пациентов, получавших оригинальный амлодипин (норваск). Является ли свойство амлодипина снижать вариабельность АД эффектом всего класса АК? По-видимому, да. Однако с учетом большого полиморфизма класса АК к этому заключению следует относиться с осторожностью. Так, отсутствуют данные о влиянии новых АК, лерканидипина, лацидипина и нитрендипина на вариабельность АД и прогноз у больных с АГ.

Таким образом, способность АК, а именно амлодипина, снижать вариабельность АД может рассматриваться как преимущественное показание к его назначению у пациентов с лабильной АГ. В этом контексте остается лишь один вопрос, безопасно ли назначение препаратов длительного действия, к которым относятся все современные АК, пациентам, у которых в течение суток, особенно ночью, возможны эпизоды нормального или пониженного АД. На этот вопрос отчасти дает ответ метаанализ ABC-H, в котором показано, что прогноз у пациентов, имеющих избыточное снижение ночного АД, в значительной степени зависит от того, получает ли пациент медикаментозную терапию. Выявление суточного профиля АД с избыточным его снижением (*over-dipper*) у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию, ассоциировано с повышением риска развития ССО; если же избыточное снижение АД развивалось у пациентов, получавших антигипертензивные препараты, то это не приводило к ухудшению прогноза [22].

Подводя итоги, следует еще раз отметить, что не все пациенты, у которых состояние исходно расценивается как неосложненный ГК, нуждаются в интенсивной терапии препаратами короткого действия, поскольку избы-

точно агрессивное лечение может увеличивать риск развития тяжелых ССО. Очень важно на этапе первичной диагностики дифференцировать истинный неосложненный ГК от хронической нелеченой АГ с высокой вариабельностью АД. Пролонгированные антигипертензивные препараты из группы АК, в первую очередь амлодипин,

снижают вариабельность АД, следовательно, их можно рассматривать в качестве препаратов первого ряда для пациентов с лабильной АГ.

Конфликт интересов: чтение лекций для компаний Pfizer, КРКА, Gedeon Richter, Sanofi.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-1938.
doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c
2. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2002;17:937.
3. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, Rodriguez P, Turri D, Forcada P, Ferdinand KC, Kotliar C; Group of Investigators of the REHASE Program. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:662.
doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00001.x
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015;10(1): 5-30.
5. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens*. 2008;22(9):596-607.
doi:10.1038/jhh.2008.25
6. Varon J, Elliott WJ. Management of severe asymptomatic hypertension (hypertensive urgencies) in adults. Nov 29, 2016. Accessed December 27, 2016. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-severe-asymptomatic-hypertension-hypertensive-urgencies-in-adults>
7. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: диагностика и лечение // Чазов Е.И., Чазова И.Е. *Руководство по артериальной гипертензии*. М.; 2005:676-689.
8. Терещенко С.Н., Плавунин Н.Ф. *Гипертонические кризы*. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
9. Salinaro F, Gabba M, Mussinelli R. Hypertensive crises treatment in the real-world: are anti-anxiety drugs effective anti-hypertensive agents? *European Heart Journal*. 2016;37(Suppl.):1228-1229.
10. Недоступ А.В., Федорова В.И., Дмитриев К.В. Лабильная артериальная гипертензия пожилых пациентов, клинические проявления, состояние вегетативной регуляции кровообращения, подходы к лечению. *Клиническая медицина*. 2000;78(7):27-32.
11. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(1):11-22.
doi:10.1177/2042098615615472
12. Burton TJ, Wilkinson IB. The dangers of immediate-release nifedipine in the emergency treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2008;22(4):301-302.
doi:10.1038/sj.jhh.1002324
13. Hata Y, Kimura Y, Muratani H, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, Yokouchi M, Imai Y, Ozawa T, Fujii J, Omae T. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2000;23:553-560.
14. Hata Y, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, Yokouchi M, Imai Y, Ozawa T, Fujii J, Omae T. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. 2002;16:141-146.
15. Parati G, Liu X, Ochoa JE, Bilo G. Prognostic relevance of blood pressure variability: role of long-term and very long-term blood pressure changes. *Hypertension*. 2013;62(4):682-684.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01801
16. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahluf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905.
doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X
17. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012;59(2):212-218.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657
18. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-1050.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620
19. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):906-915.
doi:10.1016/S0140-6736(10)60235-8
20. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58(2):155-160.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383
21. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(5):340-349.
doi:10.1016/j.jash.2014.02.004
22. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC; ABC-H Investigators. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693-700.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981

Поступила 09.01.2017