ПРИМЕНЕНИЕ УРАПИДИЛА – АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

В.Р. Абдрахманов, Н.И. Гапонова*, Н.Ф. Плавунцов

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных антигипертензивному действию препарата урапидил, обладающего центральным и периферическим действием. Выделены группы пациентов, которым показано применение урапидила. Подробно изложен режим дозирования и способы применения урапидила при различных клинических ситуациях, сопровождающихся острым повышением артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, антигипертензивная терапия, урапидил.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):559–564

Use of urapidil – antihypertensive drug with double action – new direction in treatment of hypertensive crises

V.R. Abdrakhmanov, N.I. Gaponova*, N.F. Plavunov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Results of clinical trials devoted to urapidil, antihypertensive drug having central and peripheral mode of actions are reviewed. Target groups of patients for urapidil use are specified. Dosage regimen and methods of urapidil use in different clinical situations with acute increase in arterial blood pressure are described in details.

Key words: arterial hypertension, hypertensive crisis, antihypertensive therapy, urapidil.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;559–564

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nade-gaponova@yandex.ru

Артериальная гипертензия и гипертонические кризы (ГК) являются важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Неадекватный контроль уровня артериального давления (АД) остается основной причиной смертности, как в развитых, так и в развивающихся странах.

Осложненные гипертонические кризы (ГК), протекающие с острым поражением органов-мишеней, представляют опасность для жизни, поэтому требуют быстрого контролируемого снижения уровня АД. В настоящее время в клинической практике имеется широкий спектр лекарственных средств для лечения кризов. Вместе с тем, выбор антигипертензивных препаратов (АГП) с предсказуемым эффектом для купирования ГК остается весьма ограниченным.

Оптимальный антигипертензивный препарат для лечения осложненных ГК должен соответствовать следующим критериям:

- иметь парентеральную форму;
- обладать быстрым началом действия при внутривенном введении;
- позволять достигать контролируемого снижения АД;
- легко титроваться;
- обладать подтвержденной эффективностью и безопасностью.

При выборе конкретного препарата для купирования ГК необходимо также учитывать тот факт, что пациенты с АГ часто имеют сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хроническую сердечную недостаточность и т.д.

В последние годы для контролируемого снижения АД у пациентов с ГК активно используется антигипертензивный препарат урапидил (Эбрантил, Такеда). Препарат зарегистрирован в Российской Федерации и включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный Правительством Российской Федерации.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №549н (2013) урапидил включен в перечень препаратов для оказания скорой медицинской помощи. Урапидил успешно применяется для

Сведения об авторах:

Абдрахманов Васил Рауфович – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Гапонова Надежда Ильинична – д.м.н., профессор той же кафедры

Плавунцов Николай Филиппович – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Рисунок 1. Двойной механизм антигипертензивного действия урапидила

купирования гипертонических кризов в практике бригад скорой медицинской помощи г. Москва.

Фармакодинамика урапидила

Урапидил обладает двойным механизмом антигипертензивного действия (рис. 1):

- периферическим – за счет блокады α_1 -адренорецепторов, расположенных в артериальных сосудах;
- центральным – благодаря стимуляции центральных серотониновых 1A-рецепторов.

В результате блокады α_1 -адренорецепторов снижается периферическое сосудистое сопротивление с развитием вазодилатации и улучшением микроциркуляции. Центральный компонент антигипертензивного действия урапидила заключается в агонистическом эффекте препарата на $5HT_{1A}$ -рецепторы, что приводит к снижению активности серотонинергических нейронов, с последующим подавлением возбуждающих импульсов, активирующих симпатические нейроны. При этом выявляется корреляция между сродством урапидила к серотониновым 1A-рецепторам и их центральной гипотензивной активностью [1-3].

В свою очередь, центральная гипотензивная активность в сочетании с периферической α_1 -блокадой адренорецепторов обуславливает комплексную антигипер-

тензивную эффективность урапидила, который, несмотря на его вазодилатирующее действие, не вызывает рефлекторную тахикардию. Эти эффекты заключаются в одной молекуле, поэтому урапидил можно рассматривать как истинный гибридный препарат [4-6].

Сбалансированное действие урапидила принципиально отличает его от других антагонистов α_1 -адренорецепторов (празозина и т.п.), которые оказывают только периферическое сосудорасширяющее действие, часто сопровождаемое нежелательными гемодинамическими последствиями – развитием рефлекторной тахикардии и снижением сердечного выброса.

Урапидил снижает преднагрузку на сердце (за счет снижения давления в легочной артерии и легочных капиллярах), а также постнагрузку (вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления).

Подтверждено благоприятное влияние урапидила при лечении пациентов АГ с метаболическими нарушениями. Применение урапидила у больных сахарным диабетом сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови натощак. Также отмечено достоверное снижение концентрации триглицеридов и холестерина за счет снижения уровня липопротеидов низкой плотности [7].

Фармакокинетика урапидила

После внутривенного введения первоначальной дозы 25 мг урапидила отмечается двухэтапное снижение концентрации препарата: сначала быстрое снижение (α -фаза), затем – медленное (β -фаза). Период расщепления препарата в среднем составляет 35 мин. Период полувыведения после внутривенного болюсного введения составляет около 3 час (1,8- 3,9 час). Связь с белками плазмы крови – 80%. Основная часть урапидила (до 70%) выводится почками, и остальное выводится через кишечник в виде неактивных метаболитов. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. У пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной патологией, а также у пожилых больных клиренс урапидила снижен, а период полувыведения удлинен.

Урапидил противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, аортальном стенозе, беременности и в период лактации. Гипотензивное действие может усиливаться при одновременном приеме альфа-адреноблокаторов и других антигипертензивных средств, а также при гиповолемии и при приеме алкоголя.

Способ применения и режим дозирования урапидила

1. Внутривенное струйное введение. Урапидил 10-50 мг вводится медленно, под контролем уровня АД. Первоначальное снижение АД, как правило, наступает через 3-5 мин. В зависимости от антигипертензивного эффекта возможно повторное введение препарата. Полный терапевтический эффект наступает через 20-30 мин.
2. Внутривенная капельная или непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса. Средняя поддерживающая доза урапидила составляет 9 мг/час, т.е. 250 мг урапидила растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или декстрозы (1 мг=44 капли=2,2 мл).

Допустимое максимальное соотношение урапидила – 4 мг препарата на 1 мл инфузионного раствора. Рекомендуемая начальная скорость инфузии – 2 мг/мин. Скорость капельного введения зависит от динамики уровня АД.

Раствор для капельного введения готовят следующим образом: 250 мг урапидила (10 ампул по 5 мл или 5 ампул по 10 мл) добавляют к 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или раствора декстрозы.

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

3. Для обеспечения контролируемого снижения возможно сочетание двух вышеуказанных способов

применения урапидила, а именно – непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса и капельная инфузия для поддержания оптимального уровня АД после первоначального антигипертензивного эффекта с помощью струйного внутривенного введения.

Применение урапидила при гипертонических кризах

Обнадеживающие результаты с использованием урапидила были получены при лечении пациентов с тяжелой артериальной гипертензией и ГК. Исследование, проведенное на базе НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского [8], показало, что у больных с ГК урапидил при средней скорости введения 0,6 мг/мин в средней дозе 50 мг (от 25 до 75 мг) вызывал статистически достоверное снижение систолического АД на 26%, диастолического АД – на 23% за счет периферической вазодилатации и воздействия препарата на рецепторы сосудодвигательного центра. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не менялась, что объясняется торможением центральной симпатической активации под воздействием урапидила. Снижение АД сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и не вызывало развития серьезных побочных эффектов.

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

Урапидил оказался эффективным и безопасным при купировании ГК на догоспитальном этапе [9]. Скорая медицинская помощь оказывалась пациентам с осложненными ГК, в частности, с такими поражениями органов-мишеней, как гипертензивная энцефалопатия, острая левожелудочковая недостаточность, мозговой инсульт, расслаивающая аневризма аорты. Урапидил вводился внутривенно, начиная с дозы 25 мг в течение 20 сек с повышением до 100 мг, трехкратно с 5-минутными интервалами. Эффективность препарата при купировании ГК оценивалась по степени снижения исходного систолического АД на 20% и/или снижению диастолического АД ниже 100 мм рт. ст. через 5, 10, 15

и 20 мин. Оптимальным считалось достижение диастолического АД при инсульте ≤ 120 мм рт.ст., при подозрении на расслоение аорты – значение систолического АД 100-110 мм рт.ст. Купирование ГК было эффективным к 10-й мин наблюдения у 63% пациентов, к 15-й мин – у 88%, а к 20-й мин – у 94% пациентов. Зафиксировано снижение ЧСС, которое сохранилось в течение всего периода наблюдения на догоспитальном этапе – 40 мин [9].

У пациентов с ГК, осложненным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, урапидил в первоначальной дозе 12,5 мг внутривенно оказывал четко выраженный терапевтический эффект с достоверными различиями по сравнению с контрольной группой [10]. При этом оказывались выше фракция выброса левого желудочка, концентрация миокардиального оксида азота, в то время как пиковые значения МВ-КФК и тропонина Т были достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Урапидил успешно применялся при ГК, осложненном расслоением аорты (16). Лечение начинали с внутривенного введения 25 мг препарата, с последующим увеличением дозы спустя 5 мин до 50 мг. Положительный эффект был достигнут у всех 16 больных, при этом ЧСС снизилась в среднем с 111 до 94 в мин.

В группе больных ГК, осложненным отеком легких, наряду с положительным гемодинамическим эффектом урапидила наблюдалось повышение насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2) с 87% до 94% к 20-й мин [11], в то время как нитроглицерин снижал SaO_2 .

Был выявлен положительный эффект при внутривенном введении урапидила у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых выраженная левожелудочковая сердечная недостаточность осложнялась вторичной легочной гипертензией [12]. В обследованной группе урапидил вызвал значимое снижение давления в легочной артерии и снижение общего сосудистого сопротивления.

Как известно, АГ, особенно кризовый вариант болезни, тяжело протекает у больных с сопутствующей ХОБЛ, так как на фоне эссенциальной гипертензии повышение симпатической активности способствует развитию вторичной легочной гипертензии [13-14]. У таких больных при медленном (в течение 10 мин.) введении урапидила в средней дозе 44 мг было достигнуто улучшение состояния: достоверно снизились давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах и легочное сосудистое сопротивление [15]. При этом не было зафиксировано увеличение ЧСС и ухудшение показателей газового состава крови.

При детальном анализе функции внешнего дыхания у больных АГ и ХОБЛ констатируется отсутствие негативного влияния урапидила. Более того, у ряда боль-

ных препарат вызывал дозозависимую бронходилатацию [13].

Таким образом, урапидил оказался эффективным препаратом для снижения артериального давления у больных АГ и ХОБЛ.

В практике неотложной кардиологии актуальной является проблема развития АГ у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях коронарного шунтирования (КШ). Усугубляющим фактором послеоперационного периода у таких больных служит увеличение легочной фракции шунта, обусловленное снижением сократительной способности сердца и повышением содержания воды в легких, что обычно наблюдается при искусственном кровообращении [16-17].

По мере нарастания шунтирования ухудшается насыщение гемоглобина артериальной кислородом. Для контроля АД и устранения гипертензии в послеоперационном периоде у больных с АКШ, как правило, применяются антигипертензивные препараты – нитропруссид натрия, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов и другие вазодилататоры. В то же время, как показано в сравнительных исследованиях, урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными вазодилататорами, такими как нитропруссид натрия [18].

Так как тахикардия после КШ может привести к усиленному потреблению кислорода миокардом, и, в результате, к миокардиальной ишемии, в этом аспекте урапидил, при применении которого ЧСС остается стабильной, может быть оптимальным препаратом для устранения постоперационной гипертензии [19].

Многие сосудорасширяющие препараты, в том числе нитропруссид натрия и нитроглицерин, подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, увеличивая фракцию шунтирования крови в легких и, тем самым, ухудшая артериальную оксигенацию [20-21]. После введения урапидила существенного увеличения шунтирования или снижения напряжения кислорода в артериальной крови не наблюдалось, так как урапидил не подавляет гипоксическую легочную вазоконстрикцию [18].

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

Применение урапидила у пациентов с гипертоническими кризами, осложненными острым нарушением мозгового кровообращения

Урапидил успешно применяется для контролируемого снижения АД при ишемическом и геморрагическом инсульте в большинстве европейских стран. Со-

гласно рекомендациям Исполнительного комитета Европейской организации по борьбе с инсультом, урапидил благодаря управляемому снижению АД и хорошей переносимости, рассматривается как препарат выбора у пациентов с мозговым инсультом [22-23]. Эффективность урапидила как при геморрагическом, так и ишемическом инсульте была убедительно доказана в ряде международных исследований. Так, в исследовании INTERACT (Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial) изучалось влияние урапидила на объемы гематомы и перифокального отека мозга у пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием. По сравнению с группой стандартного лечения антигипертензивная терапия урапидилом, проведенная не позже 6 час от начала заболевания, сопровождалась статистически достоверным уменьшением объема гематомы, что ускорило регресс неврологической симптоматики и снизило уровень летальности [24].

Положительное влияние препарата на регресс неврологической симптоматики обусловлено отсутствием при его введении повышения внутричерепного давления и снижения церебральной перфузии, в отличие, например, от нитропруссид натрия [25].

В связи с вышеизложенным, внутривенное введение урапидила рассматривается как один из основных методов, рекомендуемых для контролируемого снижения избыточного повышения АД:

- у пациентов с ишемическим инсультом с уровнем АД > 220/120 мм рт.ст.
- у пациентов с геморрагическим инсультом с уровнем АД > 180/105 мм рт.ст. [26].

Первоначальная доза урапидила у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения составляет 10-50 мг препарата, вводимого внутривенно медленно под контролем АД.

При недостаточном терапевтическом эффекте возможно повторное введение препарата до максимально допустимой дозы 100 мг. Пациентам, у которых антигипертензивный эффект урапидила оказывается недостаточно стойким, целесообразно проводить капельную инфузию препарата со скоростью введения от 5 до 40 мг/ч, в среднем 15 мг/ч [21-23].

Инфузионный способ введения урапидила обеспечивает плавное и контролируемое снижение АД. Длительность инфузии зависит от тяжести заболевания, получаемого эффекта, переносимости и может продолжаться до 24-48 ч.

Эффекты урапидила у пациентов с заболеваниями мочеполовой системы

Урапидил снижает сосудистое сопротивление в почках, тем самым улучшая почечный кровоток. Препарат уменьшает симптомы доброкачественной гипертрофии предстательной железы и устраняет дис-

функцию, обусловленную нейрогенным мочевым пузырем [27].

Побочные эффекты

Побочное действие урапидила, как правило, обусловлено его гипотензивным эффектом. Самыми распространенными побочными эффектами являются головокружение, головная боль; обычно они кратковременные и не требуют отмены препарата. Среди нечастых нежелательных эффектов (менее 1% наблюдений) можно отметить сердцебиение, тошноту и рвоту, а также повышенное потоотделение. К редким эффектам (менее 0,1%) относятся аллергические реакции (кожный зуд, экзантема) и тромбоцитопения (при длительном применении).

Заключение

На основе анализа приведенных данных можно выделить группы пациентов, которым показано применение урапидила:

1. Пациенты с ГК, независимо от исходного состояния центральной гемодинамики: при гиперкинетической реакции внутривенное введение урапидила приводит к снижению АД за счет уменьшения повышенных показателей сердечного выброса, а при гипокинетическом типе кровоснабжения – в результате снижения периферического сосудистого сопротивления и облегчения работы сердца.

2. Пациенты с острым повышением АД в процессе хирургических вмешательств (кардиохирургия, нейрохирургия и др.) так как урапидил позволяет достигать быстрого и управляемого снижения АД, не вызывая при этом тахикардию и ухудшение артериальной оксигенации.

3. В неотложной неврологии, в частности, при ГК, осложненных острым нарушением мозгового кровообращения, урапидил удобен для снижения избыточного повышения АД: свыше 220/120 мм рт.ст. у пациентов с ишемическим инсультом и свыше 180/105 мм рт.ст. при геморрагическом инсульте.

4. При коморбидной патологии, в частности, при ГК, развивающихся у пациентов с сахарным диабетом, ХОБЛ, ХСН, так как урапидил положительно влияет на углеводный и липидный обмен, снижает исходно повышенное давление в легочной артерии, а благодаря снижению пред- и постнагрузке на миокард, облегчает работу сердца.

5. У пациентов с АГ и заболеваниями мочеполовой системы урапидил наряду со снижением АД уменьшает симптомы доброкачественной гиперплазии предстательной железы и устраняет дисфункцию мочевого пузыря.

Таким образом, применение урапидила, оказывающего управляемое антигипертензивное действие,

расширяет возможности успешного лечения неотложных состояний, обусловленных острым повышением АД. В практическом плане особую значимость приобретает способность урапидила обеспечить эффективный контроль АД при жизнеугрожающих осложнениях ГК, таких как мозговой инсульт, острый

коронарный синдром, расслаивающая аневризма аорты и т.п.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Gillis R.A., Kellar K.J., Quest J.A., et al. Experimental studies on the neurocardiovascular effects of urapidil. *Drugs* 1988; 35: 20-33.
2. Kolassa N., Beller K.D., Sanders K.H. Involvement of brain 5HT_{1A} - receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 7-10.
3. Sanders K.H., Beller K.D., Eltze M., et al. Urapidil and some analogs with high affinities for serotonin-1A and α_1 -adrenoceptor binding sites show potent hypotensive activity upon central administration. *Current Opinion Cardiol* 1989; 4: S49- S55.
4. Giuntoli F., Gabbani S., Natali A. et al. Treatment of hypertensive emergencies with urapidil. *Cur Ther Res* 1991; 49: 296-299.
5. Dooley M., Goa K.L. Urapidil A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56: 929-55.
6. Van Zwieten P.A., Blauw G.J., van Brummelen P. Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and α -adrenoceptor activity. *Drugs* 1990; 40:1-8.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 304-7.
8. Semenova E.V., Golikov A.P., Ryabinin V.A., Luk'yanov M.M. Treatment of hypertensive crises in an integrated dynamic control. *TOP Meditsina* 1998; (2): 6-8. Russian (Семенова Е.В., Голиков А.П., Рыбинин В.А., Лукьянов М.М. Лечение гипертонических кризов с использованием комплексного динамического контроля. *ТОП Медицина* 1998; (2): 6-8.
9. Alijotas-Reig, Bove-Farre, De Cabo-Frances et al. Effectiveness and Safety of Prehospital Urapidil for Hypertensive Emergencies. *Amer J of Emergency Med* 2001; 2: 130-3.
10. Vao D.K., Jia S.Q., Wang L. et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST - elevation acute coronary syndrome. *Eur J Int Med* 2009; 20: 152-7.
11. Schreier W., Woisetschlager C., Binder M. et al. Effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1998; 24: 557-63.
12. Adnot S., Radermacher P., Andrivet P., et al. Effects of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation: perfusion ratios in patients with congestive heart failure. *Drugs* 1990; 40: 65-6.
13. Cazzola M., Spinazzi A., Santangelo G., et al. Acute effects of urapidil on airway response in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1990; 40: 71-2.
14. Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Adasheva T.V. Arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: Anaharsis; 2005. Russian (Задюченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М.: Анахарсис; 2005).
15. Späh F., Kottmann R., Grosser K.D., et al. Effects of urapidil in patients with mild pulmonary vascular hypertension. *Drugs* 1990; 40: 69-70.
16. Castelly P.A., Lear S., Lear E., et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
17. Sivak E.D., Starr N.J., Grave J.W., et al. Extra vascular lung water values in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Critic Care Med* 1982; 10: 593-6.
18. Mollhoff T., Rosiers P., van Aken H. Urapidil, sodium nitroprusside and nitroglycerin: effects on haemodynamics, venous admixture and arterial oxygenation after coronary artery bypass grafting. *Drugs* 1990; 40: 73-6.
19. Wallard R., Karp R.B., Reves J.G., et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery. A study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559-65.
20. Castelly P.A., Lear S., Cottrill J.E., et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
21. Flaherty J.T., Magee P.A., Gardner T.L., et al. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65: 1072-7.
22. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
23. Levine O.S., Ugol'tseva N.I., Dudarova M.A. Control of blood pressure in acute stroke. *Aktual'nye Voprosy Bolezney Serdtsa i Sosudov* 2010; 1: 28-34. Russian (Левин О.С., Угольцева Н.И., Дударова М.А. Контроль артериального давления в остром периоде инсульта. *Актуальные Вопросы Болезней Сердца и Сосудов* 2010; 1: 28-34).
24. Anderson C.S., Heeley E., Huang Y. et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial *Lancet Neurol* 2008; 7: 391-9.
25. Hirschl M.M., Binder M., Bur A. et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Med* 1997; 23: 885-9.
26. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke : J Amer Heart Association 2013; 1-87.
27. Buch. J. Urapidil, a Dual Acting Antihypertensive Agent: Current Usage Considerations. *Adv Ther* 2010; 7: 1-18.

Поступила: 17.10.2014

Принята в печать: 20.10.2014