

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

УРАПИДИЛ В ЛЕЧЕНИИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОВЫШЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Н.И. Гапонова^{1*}, В.Р. Абдрахманов¹, С.Н. Терещенко²

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

² Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Урапидил в лечении неотложных состояний, обусловленных повышением артериального давления

Н.И. Гапонова^{1*}, В.Р. Абдрахманов¹, С.Н. Терещенко²

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

² Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обсуждают результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных препарату урапидил, совмещающему центральный антигипертензивный эффект с периферической вазодилатацией. Отражены области применения, подчеркнута хорошая переносимость и безопасность препарата. Подробно изложены способы применения урапидила при различных клинических ситуациях, сопровождающихся острым повышением артериального давления.

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

РФК 2012;8(5):703–707

Urapidil in the treatment of medical emergencies caused by blood pressure increase

N.I. Gaponova^{1*}, V.R. Abdrahmanov¹, S.N. Tereschenko²

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

² Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Center. Tretiya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Results of experimental and clinical studies devoted to urapidil combining central antihypertensive effect with peripheral vasodilatation are discussed. Scope of urapidil application is described; its good tolerability and safety are highlighted. Urapidil mode of application in different clinical situations accompanying by acute increase in blood pressure is specified.

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

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):703–707

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

Введение

Последние годы характеризуются неуклонным ростом распространенности в Российской Федерации артериальной гипертонии (АГ) и ее угрожающих жизни осложнений — гипертонических кризов (ГК). По результатам клинико-статистического анализа вызовов бригад скорой медицинской помощи за 2005–2009 гг. такой рост в Москве превысил 14% [1].

В нашей стране, согласно рекомендациям РМОГ/ВНОК, принято следующее определение ГК: «Остро возникшее выраженное повышение артериального давления, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней» [2].

Сведения об авторах:

Гапонова Надежда Ильинична — к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Абдрахманов Васил Рауфович — д.м.н., профессор той же кафедры

Терещенко Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Некупированные своевременно гипертонические кризы являются показанием к госпитализации больных, большинство из которых при развитии осложненных кризов требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, пребывание в которых с каждым годом становится более затратным. Прямые и непрямые затраты на лечение ассоциированных с АГ инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, транзиторных ишемических атак составляют, соответственно, 35,1 и 8,9 млрд. руб. в год [3]. Ежегодные потери из-за убыли трудоспособного населения вследствие инсульта, затрат на социальную поддержку инвалидов достигают 16,5–22 млрд. руб. [4,5].

Следует отметить, что развитие ГК сопряжено с ухудшением прогноза больных с АГ. По данным отечественного ретроспективного многоцентрового исследования ОСАДА (Оптимальное Снижение Артериального Давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с Артериальной гипертензией) даже неосложненные ГК способствуют значимому увеличению частоты и риска сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, часто рецидивирующие и трудно купируемые ГК обусловлены неадекватностью амбулатор-

ного лечения АГ, а также недостаточной приверженностью больных к регулярной антигипертензивной терапии [6].

Возможности купирования гипертонических кризов. Урапидил

Своевременное купирование ГК становится крайне важным для предупреждения перехода неосложненного криза в осложненный с дальнейшим прогрессирующим поражением органов-мишеней. При этом пероральная антигипертензивная терапия нередко оказывается неэффективной или ее проведение затруднено такими обстоятельствами, как тошнота и рвота, сопровождающие криз, что требует парентерального применения лекарственных средств. До настоящего времени спектр лекарственных средств с управляемым антигипертензивным действием остается достаточно ограниченным, при этом некоторые из них способны вызывать серьезные побочные эффекты.

К сожалению, в реальной клинической практике часто используются малоэффективные препараты, такие как дибазол, магния сульфат и т.п. С одной стороны, это связано с большей доступностью и сравнительно низкой стоимостью таких препаратов, с другой — устоявшимися принципами терапии кризов. Эффективность такого подхода достаточно низка, при этом нередко наблюдается рецидивирующее течение ГК.

С точки зрения эффективности и надежности купирования ГК наиболее перспективными являются антигипертензивные препараты с многофакторным действием. Такие препараты влияют на разные патогенетические механизмы развития ГК и одновременно обладают нейтрализующим действием на активацию контррегулирующих механизмов, таких как рефлекторная тахикардия в ответ на снижение АД. Примером такого типа препаратов является урапидил (Эбрантил, Такеда/Никомед). Этот препарат в течение двух десятилетий с успехом применяется для экстренного снижения АД при ишемическом и геморрагическом инсульте. Согласно недавно опубликованным рекомендациям Европейской организации инсульта (European Stroke Organization — ESO, 2008), он рекомендован к применению в острой фазе инсульта как одно из средств первого выбора [7]. В нашей стране лекарство зарегистрировано лишь недавно, и в качестве эффективного антигипертензивного препарата урапидил включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.12.2011 №2199-р).

Урапидил обладает комбинированным действием, сочетающим центральный и периферический механизмы. Препарат селективно блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы, что сопровождается снижением периферического сосудистого сопротивле-

ния. В центральной нервной системе урапидил действует на активность сосудодвигательного центра путем стимуляции серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов хемочувствительной зоны продолговатого мозга и латерального ретикулярного ядра, что проявляется в предотвращении рефлекторного увеличения тонуса симпатической нервной системы. В связи с этим при применении препарата, как правило, не развивается рефлекторная тахикардия, обусловленная вазодилатацией [8].

Важно отметить гемодинамические эффекты урапидила:

- снижает периферическое сосудистое сопротивление;
- сбалансированно снижает систолическое и диастолическое АД;
- снижает пред- и постнагрузку на сердце, тем самым повышая эффективность сердечных сокращений;
- эффективно снижает повышенное АД, не вызывая рефлекторную тахикардию;
- не повышает внутричерепное давление;
- снижает повышенное давление в малом круге кровообращения у больных с легочной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Фармакокинетика урапидила

При внутривенном введении урапидила отмечается двухфазное снижение концентрации препарата: α -фаза — с быстрым снижением, β -фаза — с медленным снижением. Период полного распределения препарата занимает около 35 мин, а период полувыведения составляет в среднем 3 ч. Сравнительно низкая степень связывания с белками плазмы крови (около 80%) объясняет факт отсутствия нежелательного взаимодействия урапидила с лекарственными средствами, сильно связывающимися с белками плазмы крови.

Показания к применению

1. Острая гипертоническая энцефалопатия
2. Гипертонический криз при:
 - мозговом инсульте
 - острой сердечной недостаточности
 - остром коронарном синдроме
 - хронической обструктивной болезни легких
 - острой почечной недостаточности
 - расслаивающей аневризме аорты
3. Управляемая гипотензия во время хирургических вмешательств.

Способ применения урапидила

Первоначальная доза урапидила составляет 12,5–25 мг или 2,5–5,0 мл 0,5% раствора (в 1 мл раствора содержится 5 мг препарата), при этом подобранное количество препарата вводится внутривенно медлен-

но, оптимально в течение 5 мин. При более быстром введении препарата возможно развитие коллаптоидного состояния. Как правило, препарат начинает действовать уже через 3–5 мин, а выраженный клинический эффект наблюдается через 15 мин. Продолжительность действия урапидила составляет 4–6 ч. При недостаточном терапевтическом эффекте первоначальной дозы целесообразно повторное введение этой же дозы с интервалом не менее 10–15 мин. При недостаточном эффекте повторяют инъекцию урапидила в дозе 50 мг. При клинических ситуациях, которые сопровождаются длительным повышением АД (гипертоническая энцефалопатия, инсульт и т.п.), оптимально внутривенное капельное введение урапидила – 100–250 мг препарата, разведенного в 250–500 мл 0,9% раствора натрия хлорида, с начальной скоростью 2 мг в мин. Инфузионный способ введения препарата позволяет проводить контролируемое, плавное снижение АД, что особенно актуально при остром нарушении мозгового кровообращения, когда избыточное снижение АД может привести к гипоперфузии, с прогрессированием ишемии вплоть до некроза. С другой стороны, получены данные, что избыточно повышенное АД в остром периоде инсульта является независимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания, повышенной смертности и инвалидизации [9]. В связи с этим, в последнее время появляется все больше данных о том, что контролируемое снижение АД в остром периоде инсульта оказывает благоприятное влияние на прогноз заболевания [10]. В Северной Америке и большинстве европейских стран, для контролируемого снижения АД в острой фазе инсульта используется внутривенное введение урапидила как при ишемическом, так и геморрагическом вариантах заболевания. В экспериментах с развитием острого нарушения мозгового кровообращения внутривенное введение урапидила способствовало уменьшению зоны некроза [11]. В клинической практике внутривенное введение урапидила больным с гипертоническими кризами оказывало нормализующее влияние на мозговой кровоток, устраняя спазм артериол, увеличивая венозный отток и повышая исходно сниженную скорость мозгового кровотока [12]. Как показало исследование INTERACT (Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial), раннее снижение урапидилом избыточно повышенного АД у больных с подтвержденными при компьютерной томографии внутримозговыми кровоизлияниями способствовало снижению темпа увеличения гематомы и ее разрежению в течение первых 72 ч после развития инсульта [13]. Применение урапидила в неотложной терапии гипертонической энцефалопатии наряду с улучшением церебральной гемодинамики способствует нормализации неврологического статуса [14, 15]. При этом препарат имеет преимущество перед другими ан-

тигипертоническими средствами, так как при применении урапидила не нарастает внутричерепное давление и не развивается синдром «рикошета» [16].

Таким образом, применение урапидила значительно расширяет возможности эффективного контроля АД в остром периоде инсульта, при развитии гипертонической энцефалопатии, а также для индукции управляемой гипотензии при проведении нейрохирургических вмешательств [17]. В связи с этим урапидил может рассматриваться в качестве препарата выбора при необходимости экстренного снижения АД в таких ситуациях. Внутривенное введение урапидила оказалось эффективным также для достижения адекватного контроля АД при разнообразных хирургических вмешательствах, в частности, на коронарных сосудах [18], при интубации трахеи во время общей анестезии и т.п. [19]. Возможность применения урапидила при остром коронарном синдроме изучена лишь в единичных работах. При исследовании перфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме во время проведения первичной ангиопластики показано, что урапидил способен улучшать коронарный кровоток, перфузию миокарда и функцию левого желудочка [20].

В ряде исследований был выявлен положительный эффект при внутривенном введении урапидила у больных с выраженной сердечной недостаточностью. Так, в группе больных с ГК, осложненным отеком легких на фоне положительного гемодинамического эффекта препарата наблюдалось повышение насыщения артериальной крови кислородом (с 87% до 94% [21]). Урапидил может применяться для нормализации гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложненной вторичной легочной гипертензией, при этом наряду с нормализацией системного АД препарат вызывал значимое снижение АД в легочной артерии [22, 23].

Урапидил оказывает положительное влияние на симптомы у больных с доброкачественной гипертрофией предстательной железы и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Такие эффекты α -блокады имеют особое значение у пожилых пациентов с ГК, учитывая распространенность сопутствующих заболеваний с возрастом [24].

Противопоказаниями к применению урапидила являются:

- открытый боталлов проток;
- стеноз устья аорты;
- возраст до 18 лет;
- беременность и период лактации.

Переносимость и безопасность

В целом урапидил характеризуется хорошей переносимостью [25]. Нежелательные явления препарата на-

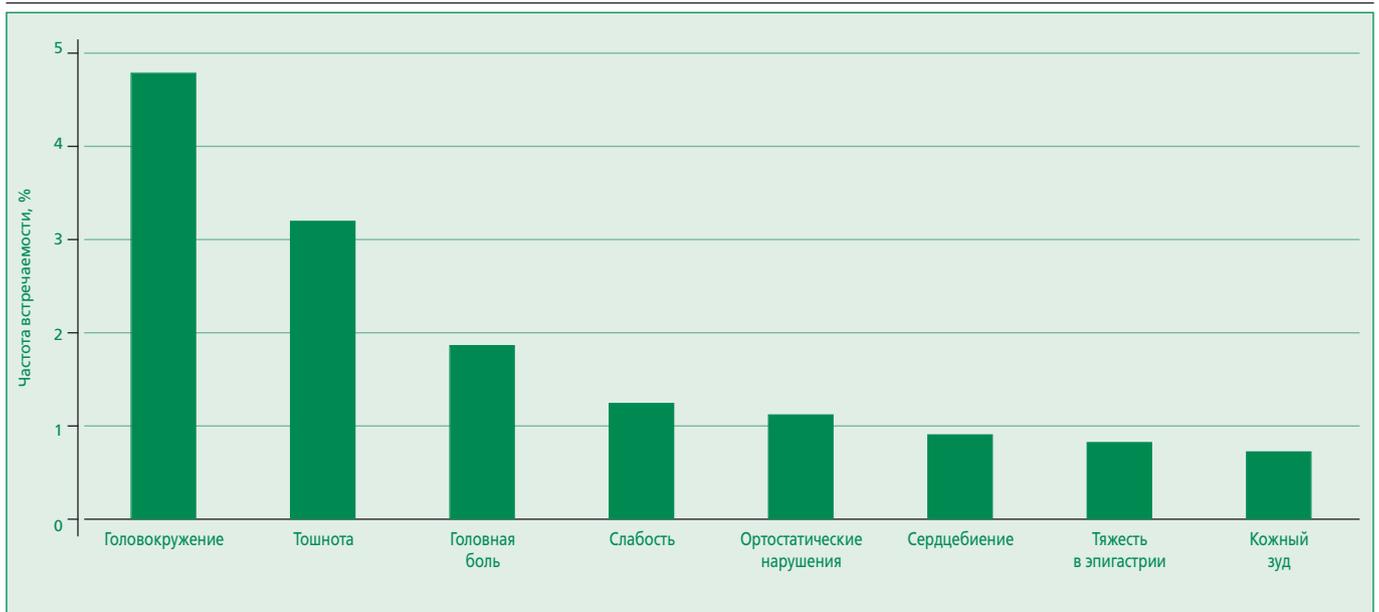


Рисунок 1. Профиль нежелательных явлений урапидила [25]

блюдаются достаточно редко (рис. 1). Как правило, нежелательные явления были кратковременными и исчезали в течение нескольких минут. Так, у больных, обратившихся за скорой медицинской помощью в связи с острым повышением АД, медикаментозная коррекция нежелательных явлений не потребовалась ни в одном случае [26]. Следует также придерживаться рациональных режимов назначения капсульной формы препарата для перорального применения. При таком способе предпочтительным является прием 60 мг 2 раза в сут, так как при однократном приеме 120 мг в сут риск побочных эффектов, в частности, головокружение, общая слабость — оказывался выше [27].

При передозировке урапидила наблюдается головокружение, заторможенность, реже ортостатическая гипотензия вплоть до коллапса. Возможно развитие аллергических реакций (кожный зуд, экзантема). У отдельных пациентов описаны редкие случаи так называемого «серотонинового синдрома», который характеризуется беспокойством пациентов, дезориентацией, тремором, гипервентиляцией, мышечным гипертонусом [28]. При резком снижении АД необходимо придать пациенту положение с приподнятыми ногами и проводить инфузионную терапию с целью нормализации гемодинамики. При недостаточности этих мероприятий целесообразно добавить вазопрессорные амины (допамин).

Взаимодействие урапидила

Необходимо учитывать возможность гипотензивного действия урапидила при совместном приеме других антигипертензивных препаратов, а также на фоне постоянного приема больными α -адреноблокаторов (доксазозин, тамсулозин и т.п.). Коллаптоидные состояния

могут развиваться при гиповолемии (например, вследствие рвоты), а также на фоне приема алкоголя. До настоящего времени отсутствуют клинические данные о применении урапидила у детей до 18 лет. У пожилых пациентов первоначальная доза должна быть снижена, т.к. у таких пациентов наблюдается снижение объема распределения препарата, а время полувыведения более продолжительное.

Заключение

Суммируя эффекты урапидила, необходимо отметить преимущество его использования для купирования ГК:

- двойной механизм действия: центральный, обусловленный стимуляцией серотониновых $5HT_{1A}$ -рецепторов сосудодвигательного центра, и периферический — с блокадой постсинаптических α_1 -адренорецепторов;
- наличие двух лекарственных форм препарата (ампулы, капсулы), что расширяет возможности применения в различных клинических ситуациях;
- сбалансированное снижение систолического и диастолического АД;
- снижение пред- и постнагрузки на сердце, способствующее повышению эффективности сердечных сокращений;
- отсутствие рефлекторной тахикардии, обусловленной вазодилатацией;
- быстрое начало (3–5 мин) и достаточная продолжительность действия (4–6 ч);
- возможность контролируемого снижения избыточно повышенного АД с улучшением перфузии головного мозга у больных с ОНМК, при минимальном влиянии на внутричерепное давление;

- положительное влияние на мочевые симптомы у пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы и нейродисфункцией мочевого пузыря.

Урапидил отличается относительно небольшой стоимостью, удобен в применении, хорошо переносится, тем самым может быть рекомендован для использования

в широкой клинической практике, начиная с догоспитального этапа в условиях оказания скорой медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Gaponova N.I., Plavunov N.F., Tereshchenko S.N. et al. Clinico-statistical analysis of arterial hypertension complicated with hypertensive crisis in Moscow in 2005–2009. *Kardiologiya* 2011;51(2):40–4. Russian (Гапонова Н.И., Плавунов Н. Ф., Бараташвили В. Л., и др. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в Москве за 2005–2009 гг. *Кардиология* 2011; (2): 40–44).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
- Leonova M.V., Erofeeva S.B., Vykov A.V., Belousov Iu.B. Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive therapy: advantages of fixed combinations. *Kardiologiya* 2008;48(1):43–50. Russian (Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: Преимущества фиксированных комбинаций. *Кардиология* 2008; (1): 43–50).
- Yakhno N.N., Vilenskiy B.S. Stroke as a medical and social issue. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2005; (12):807–15. Russian (Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема. *Русский Медицинский Журнал* 2005; (12):807–15).
- Putilina M.V., Soldatov A.M. Cerebral stroke in the elderly: clinical features, course and treatment. *Mezhdunarodnyy Nevrologicheskiy Zhurnal* 2006; (3): 11–17. Russian (Путилина М.В., Солдатов А.М. Церебральные инсульты в старческом возрасте: особенности клинической картины, течение, лечение. *Международный Неврологический Журнал* 2006; (3): 11–17).
- Kolos I.P., Chazova I.E., Tereshchenko S.N., Nakonechnikov S.N. Risk of cardiovascular complications in patients with frequent hypertensive crises. *Ter Arkh* 2009;81(9):9–12. Russian (Колос И.П., Чазова И.Е., Терещенко С.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертоническими кризами. Предварительные результаты многоцентрового ретроспективного исследования случаев – контроль ОСАДА. *Тер архив* 2009; (9): 9–12).
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
- Gillis R.A., Dretchen K.L., Namath I. et al. Hypotensive effect of urapidil: CNS site and relative contribution. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 103–109.
- Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol* 2009; 8: 938–48.
- Leira R., Millan M., Diez-Tejedor E. et al. Age Determines the Effects of Blood Pressure Lowering During the Acute Phase of Ischemic Stroke: The TICA Study. *Hypertension* 2009; 54: 769–74.
- Prehn J.H., Welsch M., Backhaus C. et al. Effects of serotonergic drugs in experimental brain ischemia: evidence for a protective role of serotonin in cerebral ischemia. *Brain Res* 1993; 63: 10–20.
- 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., Рябинин В.А., Лукьянов М.М. Лечение гипертонических кризов с использованием комплексного динамического контроля. *ТОП Медицина* 1998; (2): 6–8).
- Arima H., Anderson C.S., Wang J.G. et al. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial Investigators. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010; 56(5): 852–58.
- Grossman E., Hironi A.N., Messerli F.H. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf* 1998; 19: 99–122.
- Migneco A., Ojetti V., De Lorenzo A. et al. Hypertensive crises: diagnosis and management in the emergency room. *Eur Rev Med Pharmacol Sciences* 2004; 8: 143–52.
- Morrell D.F. Qualitative controlled hypotension. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy* 2007; (3): 127–34. Russian (Morrell D.F. Качественная управляемая гипотензия. *Медицина Неотложных Состояний* 2007; (3): 127–34).
- Hirschl M.M., Seidler D., Mullner M. et al. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *Hypertens* 1996; 24: 1684–89.
- Hess W., Schulte-Sasse U., Tarnow J. et al. Comparison of phentolamine and urapidil in controlling acute intra-operative hypertension in patients subjected to coronary artery bypass surgery *Eur J Anaesthesiol* 1985; 2(1): 21–27.
- Santiveri X., Ledesma M.: Urapidil en anestesiologia *Farmacologia e indicaciones. Rev Esp Anestesiologia* 1988; 45: 189–97.
- Yao 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 Intern Med* 2009; 20(2):152–57.
- Aljotas-Reig J., Bove-Farre I., De Cabo-Frances F. et al. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 130–133.
- Drobinski G., Montalescot G., Fossier J.M. et al. Haemodynamic effects of intravenous urapidil in patients with advanced left ventricular failure. *Drugs* 1990; 40(4): 63–64.
- Adnot S., Radermacher P., Andrivet P. et al. Effects of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation: perfusion ratios in patients with congestive heart failure. *Drugs* 1990; 40 (4): 65–66.
- Yamanishi T., Yasuda K., Homma Y. et al. A multicenter placebo-controlled, double-blind trial of urapidil, an alpha-blocker, on neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol* 1999;35: 45–51.
- Dolley M., Goa K.L. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56(5): 529–955.
- Grishin O.V., Popov V.A., Farber M.A. et al. New features intensive antihypertensive therapy in the pre-hospital setting. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'* 2011; (2): 9–14. Russian (Гришин О.В., Попов В.А., Фарбер М.А. и др. Новые возможности интенсивной антигипертензивной терапии на догоспитальном этапе. *Скорая Медицинская Помощь* 2011; (2): 9–14).
- Trimarco B., Rosiello G., Feldhaus P. Efficacy of once-daily urapidil treatment in mild or moderate essential hypertension assessed by ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Drugs* 1988; 35 Suppl 6: 173–181.
- Beller K.D., Boer R., Sanders K.H. et al. Blockade of α 1-adrenoceptors favourable in hypotension induced by stimulation of serotonin 1A receptors in conscious dogs? *Drugs* 1990; 40 (4): 38–41.

Поступила: 06.09.2012

Принята в печать: 20.10.2012