

УРАПИДИЛ: СОВРЕМЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

А.В. Мелехов*, Ю.И. Островская

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность урапидила, а также определить оптимальное целевое систолическое артериальное давление (АД) при лечении гипертонического криза, осложненного геморрагическим инсультом.

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов в возрасте 46-87 лет (42 мужчины и 44 женщины), госпитализированных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Пациенты были рандомизированы на две группы: стандартное лечение (n=20) или лечение урапидилом (n=66). Эффективность лечения оценивали по клиническим данным, динамике АД и частоте сердечных сокращений, измеренных неинвазивным методом. Проведена оценка выживаемости пациентов в группах.

Результаты. Смертность в группе урапидила составила 33%, а в группе стандартной терапии – 70%. В группе урапидила систолическое АД снизилось с 208 (203-222) мм рт.ст. до 159 (149-180) и до 145 (141-153) мм рт.ст. к 20-й и 220-й мин, соответственно ($p < 0,001$ для обоих), а диастолическое АД – со 108 (102-119) мм рт.ст. до 90 (82-97) и 82 (80-90) мм рт.ст., соответственно. В группе стандартной терапии также отмечена значимая динамика АД. Целевой уровень систолического АД 136-147 мм рт.ст. ассоциировался с лучшей выживаемостью пациентов.

Заключение. Пациенты из группы урапидила достигли целевого уровня АД уже к 20-й мин от начала лечения, что сопровождалось лучшей выживаемостью.

Ключевые слова: гипертонический криз, геморрагический инсульт, урапидил.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):373-378

Urapidil: modern medicine for the treatment of hypertensive crises

A.V. Melekhov*, Yu.I. Ostrovskaya

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To study the antihypertensive efficacy of urapidil, as well as to determine the optimal target level of systolic blood pressure (BP) in patients with hypertensive crisis complicated by a hemorrhagic stroke.

Material and methods. Patients (n=86) aged 46-87 years (42 men and 44 women) who were admitted to hospital with hypertensive crisis complicated by a hemorrhagic stroke were included into the study. Patients were randomized into two groups: standard treatment (n=20) or urapidil treatment (n=66). The efficacy of treatment was assessed by clinical data, BP and heart rate dynamics. Patient survival was also assessed.

Results. Mortality in urapidil group was 33% vs 70% in standard therapy group. Systolic BP in urapidil group decreased from 208 (203-222) mm Hg to 159 (149-180) and to 145 (141-153) mm Hg after 20 and 220 minutes, respectively, ($p < 0.001$ for both), and diastolic BP from 108 (102-119) mm Hg to 90 (82-97) and 82 (80-90) mm Hg, respectively. Significant BP dynamics was also observed in standard therapy group. The target systolic BP level of 136-147 mm Hg was associated with better patient survival.

Conclusion. The patients in urapidil group reached the target BP by the 20-th minute from the start of treatment, and this was accompanied by a better survival.

Key words: hypertensive crisis, hemorrhagic stroke, urapidil.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):373-378

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): avmelekhov@gmail.com

В июне 2013 г. в Милане состоялся очередной конгресс, посвященный артериальной гипертензии (АГ) и профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Одним из наиболее заметных событий на этом крупнейшем международном форуме стало представление новых рекомендаций по лечению АГ Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов [1]. Новое руководство содержит несколько ключевых отличий от предыдущих версий этого документа.

В частности, целевой уровень систолического артериального давления АД (АД) 140 мм рт.ст. установлен единым для всех категорий пациентов. Кроме того, для отдельной группы пациентов, имеющих сахарный диабет, принят целевой уровень диастолического АД (ДАД) 85 мм рт.ст. Увеличивается роль суточного мониторинга АД (СМАД) в обследовании таких пациентов, обычное измерение АД врачом и пациентом также остается чрезвычайно важным. Основные клас-

сы антигипертензивных препаратов остались прежними. Несколько изменился подход к комбинированной антигипертензивной терапии.

Раздел, касающийся неотложных состояний, прежде всего гипертонических кризов, практически не претерпел изменений, в этом отношении европейские рекомендации по-прежнему совпадают с отечественными [2].

Гипертонический криз определяется как резкое повышение систолического АД (САД) или ДАД – более 180 мм рт.ст. или 120 мм рт.ст., соответственно, проявляющееся прогрессирующим поражением органов-мишеней (дисциркуляторная энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острая левожелудочковая недостаточность, расслоение аорты, почечная недостаточность или эклампсия). Гипертонические кризы на основании поражения органов-мишеней подразделяются на осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие). При неосложненном гипертоническом кризе лечение в основном осуществляется врачами амбулаторного звена, а при осложненном кризе в большинстве случаев необходима экстренная госпитализация.

Сведения об авторах:

Мелехов Александр Всеволодович - к.м.н.,

доцент кафедры госпитальной терапии № 2 РНИМУ

им. Н.И. Пирогова

Островская Юлия Игоревна – аспирант той же кафедры

В новых рекомендациях тактика ведения пациентов с гипертоническим кризом по-прежнему описана очень кратко. Конкретный алгоритм действий по снижению АД определен только у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным развитием острой левожелудочковой недостаточности и расслаивающей аневризмы. Это – снижение САД на 25% за 5-10 минут и достижение целевого уровня САД 100-110 мм рт.ст. не более чем за 20 минут [1]. В новых Европейских рекомендациях, так же, как и в отечественных, сказано, что снижение АД у пациентов с гипертоническим кризом должно осуществляться не более чем на 25% от исходного уровня в течение первых часов, а дальнейшая тактика ведения пациентов не описана. Существуют лишь размытые сведения о том, что дальнейшее снижение АД должно осуществляться в соответствии с состоянием больного. При этом нет никаких различий в тактике ведения пациентов с зависимости от исходного уровня, не указаны целевые цифры АД. Для снижения АД у пациентов с гипертоническим кризом рекомендовано применение как пероральных и сублингвальных, так и внутривенных форм гипотензивных препаратов в зависимости от степени повышения АД и клинической симптоматики. Используют препараты с относительно быстрым и коротким действием.

Сравнительно недавно на отечественном фармакологическом рынке появился препарат урапидила – Эбрантил® (Такеда).

Наряду с мощным гипотензивным действием урапидил имеет дополнительные благоприятные эффекты, которые обуславливают актуальность его применения у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным нарушениями мозгового кровообращения. Однако тактика гипотензивной терапии именно у этого контингента больных вызывает большое количество разногласий.

Поэтому нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение эффективности урапидила, а также определение оптимального целевого систолического АД при лечении пациентов с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Для этих пациентов оправдана более агрессивная тактика гипотензивной терапии, чем у больных с ишемическим инсультом.

Материал и методы

В исследование были включены 86 пациентов в возрасте 46-87 лет (42 мужчины и 44 женщины), госпитализированных в отделение нейрореанимации ГКБ №12 с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом.

Критериями исключения были: ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, нарушения ритма и проводимости, онкологические заболевания,

анемии средней и тяжелой степени, гемодинамически значимые клапанные пороки, в том числе протезированная декомпенсация хронической сердечной недостаточности, декомпенсация сахарного диабета.

После оценки факторов риска АГ, изучения показателей центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии, сопутствующих клинических состояний и неврологического обследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы: лечения, принятого в отделении нейрореанимации (n=20), и лечения препаратом урапидила (Эбрантил® (Такеда); n=66). Рутинно применяемая в отделении нейрореанимации гипотензивная терапия проводилась диуретиками, антагонистами кальция (преимущественно нимодипин для внутривенного введения), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Пациентам из группы урапидила назначалась инфузия в дозе 10-50 мг струйно в зависимости от темпа снижения АД. При необходимости болюсное введение повторялось. После снижения АД до целевого уровня пациентам была назначена поддерживающая доза урапидила: 100 мг внутривенно со скоростью 9 мг/ч через перфузионный насос. После окончания инфузии поддерживающей дозы пациенты получали лечение пероральными формами гипотензивных препаратов (иАПФ, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, диуретиками).

Эффективность проводимого лечения оценивались по клиническим данным и по результатам АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), измеренных неинвазивным методом.

Среди исследуемой популяции 13 пациентов подверглись хирургическому вмешательству по поводу внутримозговой гематомы. Такие пациенты были направлены на операцию после купирования гипертонического криза, со стабильными цифрами АД. Это был наиболее тяжелый контингент больных с самым плохим прогнозом, поэтому в статистическом анализе эти пациенты считались живыми на момент операции.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Выживаемость в группах была оценена методом Каплана-Мейера. Межгрупповые различия были оценены методом Манна-Уитни, значимость изменений – методом Вилкоксона.

Результаты

Период наблюдения за пациентами составил 11 (1-71) дней.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню САД, ДАД, ЧСС, объему гематомы (табл. 1). Более того, у пациентов из группы урапидила уровень исходного САД был достоверно выше, чем в группе стандартной терапии. Смертность в группе ура-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Параметр	Группа урапидила (n=66)	Группа стандартной терапии (n=20)	Значимость (p)
Возраст, лет	60,5 (53-72)	59 (49-71)	НЗ
Мужчин, n (%)	32 (48,4)	10 (50)	НЗ
Исходное САД, мм рт.ст.	212,5 (203-224)	204 (196-216)	p=0,05
Исходное ДАД, мм рт.ст.	111 (103-120)	109 (99-116)	НЗ
ЧСС, ударов в минуту	72 (69-78)	77 (73-85)	p=0,007
Объем гематомы, мл	20 (12-47)	20 (12-43)	НЗ
Перенесших операцию, n (%)	9 (13,6)	4 (20)	НЗ
Смертность, n (%)	22 (33,3)	14 (70)	p=0,002

НЗ – не значимо

пидила составила 33%, а в группе стандартной терапии – 70%.

Оказалось, что урапидил значимо больше снижал САД к 20 мин лечения и поддерживал оптимальный уровень САД к 220 мин. Снижение САД к 20-й мин в группе стандартной терапии было так же значимо, однако целевой уровень был достигнут лишь к 220 мин (рис. 1). Подобная картина наблюдалась и с ДАД (рис. 2).

На рисунке 3 видно, что в группе урапидила отмечено значимое снижение САД уже к 20 мин от начала лечения и поддержание достигнутого уровня САД до 220-й мин лечения. Кроме того, гипотензивная терапия урапидилом ассоциировалась с лучшей выживаемостью.

Как и ожидалось, снижение АД не сопровождалось увеличением ЧСС в обеих группах. Напротив, в группе стандартной терапии ЧСС несколько снизилась.

Следующим этапом была оценка оптимального целевого уровня САД. Для этой цели мы разделили всех пациентов по медиане САД к 20-й мин на две группы: с САД ≥ 162 мм рт. ст. и с САД < 162 мм рт. ст. Оказалось, что пациенты с САД < 162 мм рт. ст. на 20-й мин лечения имели лучшую выживаемость (рис. 4).

Далее для определения целевого уровня АД пациенты были разделены на три группы по терциям по уровню САД к 20-й мин лечения. Оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имеют пациенты, у которых на 20-й мин лечения САД было на уровне 136-147 мм рт. ст (рис. 5).

Обсуждение

В условиях высокой распространенности АГ в целом и гипертонических кризов в частности, вопрос ведения таких пациентов представляется насущным и требует более детального рассмотрения.

Голландские специалисты в 2010 г. выпустили очередную пересмотр отдельных рекомендаций, посвященных гипертоническим кризам [3].

Несмотря на то, что в них также не описаны ни целевые цифры, ни четкий алгоритм ведения пациентов, подобные рекомендации имеют ряд преимуществ. В частности, в них суммированы данные о гипотензивных препаратах, применяемых для купирования гипертонического криза в зависимости от конкретной клинической ситуации (табл. 2).

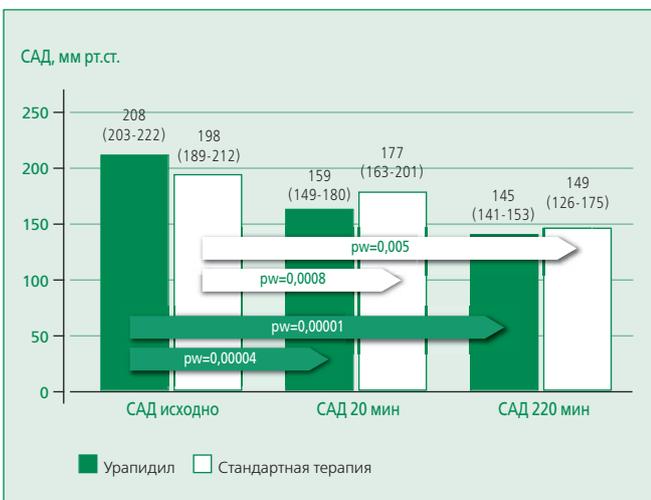


Рисунок 1. Динамика систолического АД в группах

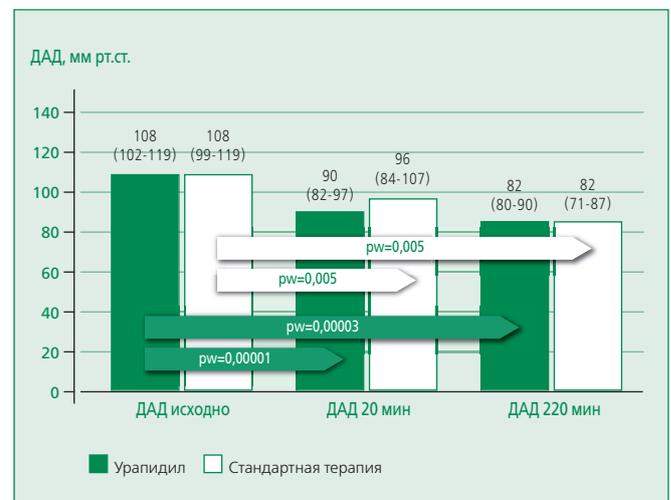


Рисунок 2. Динамика диастолического АД в группах

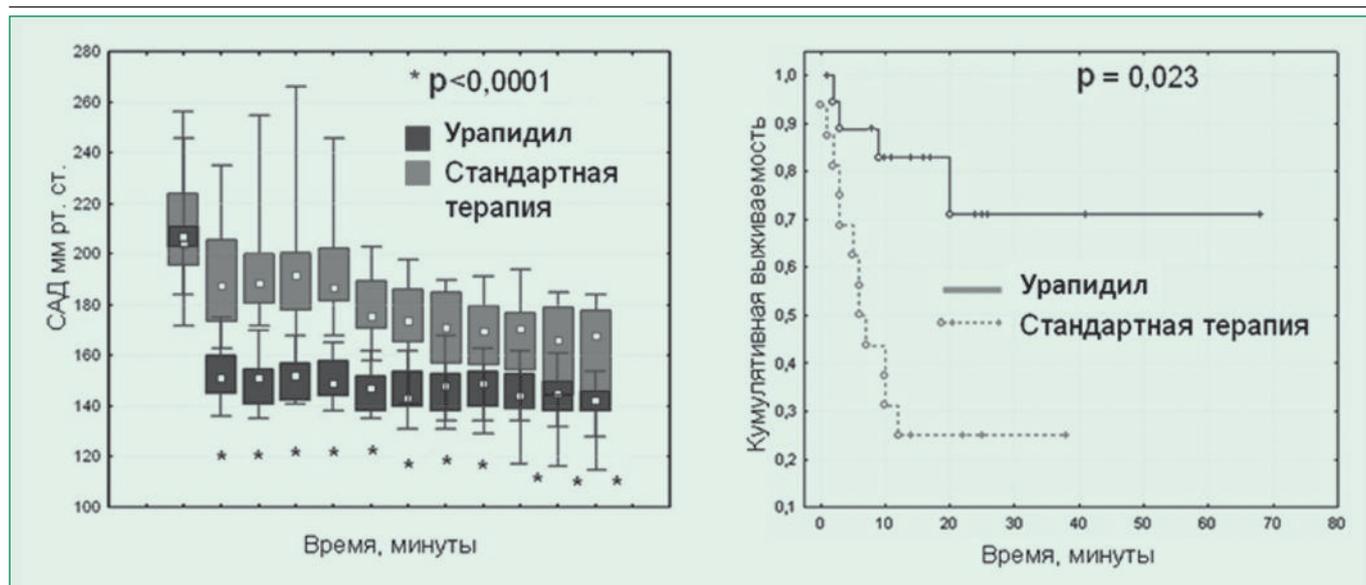


Рисунок 3. Динамика систолического АД и выживаемость в группах

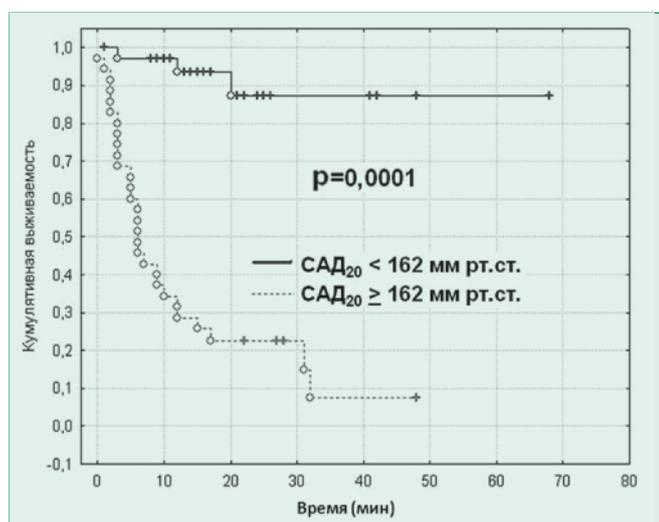


Рисунок 4. Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных по медиане САД к 20-й мин (кривые Каплана-Мейера; n=86)

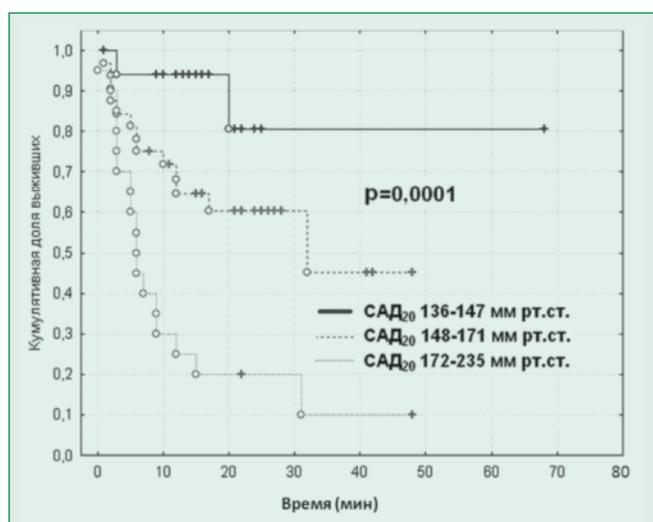


Рисунок 5. Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных на тертили по уровню САД к 20-й мин (кривые Каплана-Мейера; n=86)

Из табл. 1 видно, что чаще других для лечения гипертонических кризов в качестве основного препарата применяют лабеталол, а в виде альтернативной терапии – нитропруссид натрия.

Эффективность лабеталола (α - и β -адреноблокатор) для лечения гипертонического криза доказана во многих клинических исследованиях [4]. Однако применение этого препарата может быть ограничено наличием у пациента нарушений проводимости, сердечной недостаточности, бронхиальной обструкции. Кроме того, в России этот препарат не используется.

Нитропруссид натрия при внутривенном введении обладает чрезвычайно быстрым действием и при титрации обеспечивает управляемый контроль АД. Эти преимущества делают его незаменимым при необходимости незамедлительного снижения АД, например, перед опе-

ративным вмешательством. Однако применение нитропруссиды может вызвать чрезмерный гипотензивный ответ, что у ряда пациентов (например, при наличии ОНМК по ишемическому типу) может привести к серьезным последствиям. Кроме того, применение нитропруссиды противопоказано пациентам с повышенным внутричерепным давлением (ВЧД), что также ограничивает его использование у пациентов с церебральной патологией [5]. Введение нитропруссиды требует тщательного мониторинга АД, что возможно только в условиях отделения интенсивной терапии. Кроме того, не следует забывать о том, что данный препарат является токсичным и способствует образованию циангеоглобина. Токсичность препарата усугубляется у больных, получающих диуретики, а также при различных хирургических вмешательствах [6].

Таблица 2. Выбор гипотензивного препарата в зависимости от особенностей течения гипертонического криза [3]

Состояние	Препарат выбора	Альтернативная терапия
Гипертонический криз, сопровождающийся ретинопатией, микроангиопатией или острой почечной недостаточностью	Лабеталол	Нитропруссид Никардипин Урапидил
Гипертоническая энцефалопатия	Лабеталол	Никардипин Нитропруссид
Расслоение аорты	Нитропруссид и эсмолол	Лабеталол
Острая левожелудочковая недостаточность	Нитропруссид с петлевым диуретиком	Урапидил с петлевым диуретиком
ОНМК по ишемическому типу и АД выше 220/120 мм рт.ст.	Лабеталол	Никардипин Нитропруссид
Ишемия миокарда / инфаркт миокарда	Нитроглицерин	Лабеталол
ОНМК по геморрагическому типу и АД выше 180 мм рт.ст.	Лабеталол	Никардипин Нитропруссид
Преэклампсия и эклампсия	Лабеталол	Никардипин
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		

В связи с определенными недостатками традиционно используемых гипотензивных препаратов постоянно продолжается поиск оптимальных лекарственных средств для купирования гипертонических кризов, которые обладали бы максимальной эффективностью и безопасностью.

Сравнительно недавно на отечественном фармакологическом рынке появился препарат урапидила – Эбрантил® (Такеда). За рубежом накоплен большой опыт применения его практически при всем спектре неотложных состояний в гипертензиологии. Из табл. 1 видно, что препарат рекомендуют применять как альтернативную терапию у пациентов с гипертоническим кризом, сопровождающимся острой левожелудочковой недостаточностью, острой почечной недостаточностью, ретинопатией и микроангиопатией.

Урапидила гидрохлорид является блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Кроме того, он вызывает слабую блокаду β -адренорецепторов. Урапидил также обладает центральным гипотензивным эффектом за счет стимуляции серотониновых 1A-рецепторов сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге. Все три механизма действия синергически вызывают вазодилатацию, снижают общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД без развития рефлекторной тахикардии. В отличие от антагонистов α_2 -адренорецепторов понтомедуллярной области центральной нервной системы (метилдопы, клонидина), урапидил не влияет на центрально расположенные α_2 -адренорецепторы. Блокада этих рецепторов активизирует периферическую симпатическую нервную систему и вследствие этого увеличивает частоту сердечных со-

кращений. Урапидил является единственным α -блокатором, у которого не описываются существенные нежелательные явления [2,3].

Помимо гипотензивного эффекта урапидила активно изучаются другие возможности его применения, в частности, его влияние на коронарный кровоток. Так, в работе Yao D. и соавт. оценивалось влияние урапидила на перфузию миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (n=54), которым проводилась чрескожная коронарная реваскуляризация (ЧКВ) [7]. Пациентов рандомизировали в группу интракоронарного введения 12,5 мг урапидила (n=27) и контрольную группу. Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, объему и особенностям поражения коронарного русла и сопутствующему лечению.

Показано, что время распространения контраста в группе урапидила после баллонной дилатации было достоверно ниже, чем в контрольной группе. В группе урапидила было отмечено восстановление сегмента ST у 93% пациентов, в то время как в контрольной группе – только у 70% (p=0,04). Фракция выброса левого желудочка, измеренная с помощью эхокардиографии, через 30 дней после проведения реваскуляризации была значимо выше в группе урапидила по сравнению с контрольной группой (p=0,04). Таким образом, было показано, что интракоронарное введение урапидила улучшает коронарный кровоток, перфузию миокарда и функцию левого желудочка после ЧКВ у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [7].

Для лечения гипертонических кризов, осложненных развитием ОНМК, особенно важно отсутствие влияния препарата на ВЧД. При наличии повышенного ВЧД, кро-

ме риска вклинения ствола мозга, есть и еще одна опасность: чем выше ВЧД, тем ниже перфузионное давление в сосудах головного мозга. В связи с этим особенно важным является отсутствие риска повышения ВЧД при применении урапидила [8]. Кроме того, урапидил оказывает минимальное воздействие на мозговой кровоток, способствуя нормальной перфузии даже в условиях ишемии мозга, что особенно важно у пациентов с гипертоническим кризом и с наличием атеросклероза церебральных сосудов или ОНМК по ишемическому типу [9].

Заключение

В ходе проведенного исследования было показано, что урапидил (Эбрантил®, Такеда) – эффективный гипотензивный препарат у такого тяжелого континген-

та больных, как пациенты с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Пациенты из группы урапидила достигли целевого уровня АД уже к 20-й мин от начала лечения, что сопровождалось лучшей выживаемостью. Кроме того, урапидил не вызывал увеличения ЧСС, что выгодно отличает его от других препаратов из группы α -адреноблокаторов.

Также нами были определены целевые цифры САД (136-147 мм рт.ст.), которые ассоциировались с лучшей выживаемостью. Этот уровень САД должен быть достигнут уже к 20-й мин от начала лечения.

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

Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357
2. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension* 2010 (3): 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
3. Van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision. *Neth J Med* 2011;69(5):248-55.
4. Sarafidis PA, Georgianos PI, Malindretos P, Liakopoulos V. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: focus on newer agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(8):1089-106
5. Owens WB. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(3):205-11.
6. Fredrich J, Butterworth JJ. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995; 81:152-162.
7. Yao D, Jia S, Wang L et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: 152-157.
8. Anger C, van Aken H, Feldhaus P et al. Permeation of the blood-brain barrier by urapidil and its influence on intracranial pressure in man in the presence of compromised intracranial dynamics. *J Hypertens Suppl* 1988;6(2):S63-4.
9. Bugnicourt JM, Duru C, Picard C, Godefroy O. Decrease in blood pressure after intravenous administration of urapidil during recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke. *Clin Ther*. 2008;30(9):1675-80.

Поступила: 14.08.2013

Принята в печать: 15.08.2013