БЛОКАДА АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ УРАПИДИЛА

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

В статье рассматриваются свежие (за последние два года) данные исследований альфа-адреноблокатора урапидила как средства выбора при тяжёлой рефрактерной гипертензии, для создания управляемой гипотензии, а также при амбулаторном лечении в составе комбинированной терапии.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 103–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-103-106>

Ключевые слова: симпатическая блокада, комбинированная терапия, управляемая гипотензия, Эбрантил®.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к.м.н., М.А., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, РАС — ренин-ангиотензиновая система.

Рукопись получена 30.07.2015

Рецензия получена 03.08.2015

Принята к публикации 10.08.2015

ADRENORECEPTORS BLOCKING: RECENT DATA ON URAPIDIL USAGE

Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.

The article is focused on recent (last two years) data from the trials of alpha-adrenoblocker urapidil as a drug of choice for severe refractory hypertension, for controlled hypotension, and for outpatient care as part of combination therapy.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 103–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-103-106>

Key words: sympathetic block, combination therapy, controlled hypotension, Ebrantil®.

SBEI HPE RNRMU n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia.

Развитие фармакологии движется в сторону всё более управляемых и всё более селективных воздействий на патологические цепочки гомеостаза. Выделение конкретных механизмов, ответственных за то или иное клиническое состояние, позволяет создавать средства, блокирующие эти механизмы, а особенности фармакокинетики вносят вклад в предсказуемость и управляемость эффекта.

В отношении артериального давления (АД), в частности, артериальной гипертензии (АГ), ключевой точкой медицинского влияния является симпатическая активность. Её роль в повышении давления, в вазоконстрикции и задержке жидкости, в развитии тахикардии несомненна и известна давно. Современные исследования так или иначе пытаются влиять на симпатическую активность фармакологически или физически: воздействуя на каротидный синус или денервируя почки [1, 2]. Однако инвазивные или малоинвазивные вмешательства не всегда возможны и не всегда показаны. Фармакологическое влияние было и остаётся одним из важнейших в медицинской практике. В том числе, ввиду своей простоты и относительной свободы от осложнений.

Несмотря на это, тяжёлая АГ по-прежнему остаётся проблемой для клинической практики. Это отмечают в своём анализе 1254 случаев неконтролируемой гипертензии Petrák et al. (2015). Целью их исследования была оценка назначаемой терапии в такой ситуации — когда требуется не менее двух

препаратов в высоких дозах. Авторы отмечают, что наиболее часто назначаются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС, 97%), блокаторы медленных кальциевых каналов (83%) и диуретики (82%). Неадекватная комбинация средств отмечалась в 40,1% случаев. Среди ошибок в назначении комбинированной терапии показаны двойная блокада РАС (25,2%), применение средств со сходными точками приложения (28,1%). В последнем варианте чаще всего применялось два центрально действующих препарата (13,5%) [3].

Повлиять селективно и управляемо на симпатический тонус при АГ — тяжёлой, резистентной — сегодня можно посредством селективного быстродействующего адреноблокатора урапидила. По данным указанного исследования Petrák et al., для лечения рефрактерной гипертензии он был назначен в 24,1% случаев.

Фармакодинамическое действие урапидила связано с блокадой постсинаптических α_1 -адренорецепторов, с центральным симпатолитическим эффектом, а также с умеренным β -адреноблокирующим эффектом. Он снижает общее периферическое сопротивление сосудов, при этом не вызывая рефлекторной тахикардии; снижает постнагрузку на левый желудочек. В результате, возможно повышение исходно сниженного сердечного выброса и, при нормальном ритме сердца, происходит увеличение минутного объёма.

Урапидил доступен под торговой маркой Эбрантил® (Такеда ГмбХ, Германия) в виде капсул для перорального применения и в виде раствора для внутривенного введения. Фармакокинетика пероральной формы следующая. После приёма до 90% препарата всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации в плазме через 4-6 часов. Период полувыведения 4,7 часа, поэтому препарат выпускается в виде капсул пролонгированного действия. Метаболизирование происходит в печени, выведение — на 50-70% почками. Эбрантил® проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Распределение раствора для внутривенного введения (обычно в дозе 25 мг) происходит в течение 35 минут, наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата. После болюсного введения период полувыведения составляет 2,7 часа. Эбрантил® слабо связывается с белками плазмы.

Методы точного исследования фармакокинетики продолжают разрабатываться: Li et al. (2014) сообщают о простом и чувствительном полярографическом методе, Saxena et al. (2014) предлагают масс-спектрометрию [4, 5].

Формы применения препарата предполагают следующие показания к его приёму, связанные с АГ. Раствор используется для купирования гипертонического криза, при тяжёлой или рефрактерной гипертензии, а также для создания управляемой гипотензии во время и после хирургических вмешательств. Капсулы назначаются в составе комбинированной терапии при АГ тяжёлой степени.

Противопоказания Эбрантила® неспецифичны и понятны: гиперчувствительность, беременность и лактация, возраст до 18 лет ввиду неустоявшихся свойств для этой группы пациентов, непереносимость компонентов капсулы препарата, а также для парентеральной формы — пороки сердца: аортальный стеноз и открытый Боталлов проток.

Применение препарата не ограничено АГ как нозологией. Синдром тяжёлой, рефрактерной гипертензии — ситуация, в которой управляемая быстрая симпатическая блокада может быть единственным выходом.

При заболеваниях аорты необходимое снижение АД может быть достигнуто урапидилом. Wu et al. (2014), изучив назначения в этой ситуации, указывают, что в целях управляемого снижения давления применение никардипина сопровождается частым применением эсмола. Они исследовали 120 случаев заболеваний аорты, из которых в 47 назначался урапидил, в 73 — никардипин. Хотя целевые значения быстрее достигались у больных при назначении никардипина, более чем в шесть раз чаще в этом случае также использовался эсмолол (ОШ 6,02; 95% ДИ 1,8-21,6; $p=0,004$), а кроме того, оказался достоверно более длительным период госпитализации в отделе-

нии интенсивной терапии (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,5-10,3; $p=0,006$). При этом, смертность в период нахождения в блоках интенсивной терапии не была отличной достоверно для группы никардипина [6].

Согласно инструкции к применению, урапидил не разрешён при беременности, однако возможно его использование для борьбы с преэклампсической токсемией и эклампсией. Diemunsch et al. (2015) сообщают о пилотном исследовании этого препарата для данных показаний в сравнении с никардипином для последующей проверки в расширенном протоколе [7]. Kutlesič et al. (2015) указывают на возможность применения урапидила при лечении эклампсии после введения лабеталола [8]. Stocks (2014) рассматривает этот препарат в своём обзоре средств борьбы с преэклампсией [9].

Урапидил показывает хорошие результаты для использования при многофакторной сердечной недостаточности (сочетающейся с АГ или сахарным диабетом) у пожилых людей. Yang et al. (2015) провели рандомизацию 72 пациентов пожилого возраста, используя урапидил в сравнении с нитроглицерином. В группе получавших урапидил было достоверно ниже систолическое давление, а кроме того, оказался достоверно меньшим уровень N-терминального про-B-натрийуретического пептида и более высокими фракция выброса левого желудочка, сердечный индекс, конечный диастолический объём левого желудочка. В обеих группах был снижен уровень глюкозы плазмы натощак. Авторы заключают, что по улучшению функции сердца, по снижению АД урапидил лучше нитроглицерина и является полезным терапевтическим средством у больных с многофакторной сердечной недостаточностью [10].

Распространённой проблемой в лечении АГ являются пики подъёма давления, выходящие за рамки равномерного эффекта длительно действующих препаратов. Наиболее часто резкое повышение давления происходит в ранние утренние часы, а также в вечернее время. На эти периоды, при выявлении такой особенности гипертонического профиля пациента, желательно назначить дополнительную гипотензивную терапию короткодействующими средствами. Chaundary et al. (2015) рассматривают урапидил как средство подобного вмешательства. Они предлагают хрономодулированную систему в виде капсул, включающих гранулы быстрого высвобождения и растворяющиеся постепенно минитаблетки. Их растворение должно быть рассчитано таким образом, чтобы содержащийся препарат всасывался в кровь в нужное время. Урапидил как короткодействующий препарат был бы полезен в обоих вариантах, действуя немедленно при вечернем подъёме давления и высвобождаясь отсроченно в ранние утренние часы [11].

Минушкина (2014) указывает на возможности применения парентеральной формы урапидила для

ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

**Надёжный контроль
гипертензивных кризов**

Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®

Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочные реакции:** тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердцебиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. **Особые указания:** нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

лечения гипертонических кризов. В обзоре показано, что двойной механизм действия (α -блокатор и центральный симпатолитик) создаёт предпосылки эффективности и безопасности препарата, особенно, при тяжёлой вторичной гипертензии: например, при феохромоцитоме и эклампсии [12]. Механизм действия урапидила особенно важен при симпатoadреналовых эксцессах — состояниях, когда ключевым патогенетическим механизмом является активация симпатической нервной системы. К этим состояниям, кроме феохромоцитомы, могут относиться синдромы рефрактерной гипертензии, а также состояния нарушения кровотока в мелких артериях (“no reflow” при чрескожном коронарном вмешательстве), тяжёлое ночное апноэ [13].

В работах приводятся данные исследования урапидила при искусственном кровообращении. Wang et al. (2014) применяли препарат во время операций протезирования аортального или митрального клапана. Три равные группы пациентов ($n=90$) получали фентоламин, урапидил или оба препарата. Регистрировался ряд гемодинамических параметров (включая среднее АД, восстановление спонтанного ритма сердца после снятия зажима с аорты), фармакологические особенности (необходимая доза допамина), показатели маркеров воспаления (фактора некроза опухоли — ФНО α , интерлейкина 6 — ИЛ-6). В целом, выраженных особенностей по среднему давлению ни в одной из трёх групп не было. Достоверно длиннее был промежуток между введением гипотензивных препаратов, а также ниже уровни ФНО α и ИЛ-6, в группе двух средств, нежели фентоламина или ура-

пидила отдельно ($p<0,05$). Авторы подчёркивают, что при применении с урапидилом фентоламин не вызывает гипотонии, при этом контролируя гипертензию во время экстракорпорального кровообращения [14].

Имеются данные преимущества урапидила для контроля послеоперационной гипертензии. Wand et al. (2014) исследовали 497 больных после удаления опухоли, у которых развивалась послеоперационная гипертензия. Для её купирования использовали сублингвальный нифедипин 10 мг, внутривенный нитроглицерин в виде микроинфузии или урапидил 12,5 мг болюсно на 20 мл физраствора. Однозначно менее эффективным и стабильным был контроль АД в группе нифедипина. В сравнении нитроглицерина с урапидилом, последний был более эффективен, а также вызывал меньше сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Авторы делают вывод о наибольшей безопасности и эффективности урапидила для контроля ранней послеоперационной гипертензии [15].

Как показывают Гапонова и соавт. (2014), дополнительными благоприятными эффектами урапидила являются снижение давления в лёгочной артерии и улучшение проходимости бронхов [16]. В целом, этот препарат уже зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство лечения АГ и сопутствующих ей состояний и условий. Как в неотложной практике, так и в амбулаторной, быстрое управляемое снижение симпатического тонуса может предотвратить тяжёлые последствия гипертонического криза или рефрактерного к терапии длительно повышенного АД.

Литература

- Chobanian-Jürgens K, Jordan J. Electrical carotid sinus stimulation: chances and challenges in the management of treatment resistant arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2015; 17: 587.
- Hannawi B, Ibrahim H, Baker CM. Renal denervation: past, present and future. *Rev Cardiovasc Med*, 2015; 16: 114-24.
- Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, et al. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *Journal of Hum Hypert*, 2015; doi:10.1038/jhh.2014.24.
- Li K, Li Y, Yang L, et al. Sensitive determination of urapidil at an electrochemically pretreated glassy carbon electrode by linear sweep voltammetry. *Analyt Meth*, 2014; 6: 6548-54.
- Saxena A, Gupta AK, Praveen K, et al. Quantification of urapidil in human plasma using ultra performance liquid chromatography — electrospray ionization mass spectrometry for pharmacokinetic study in healthy indian volunteers. *Int J Pharm and Pharm Sc*, 2014; 6: 565-70.
- Wu KS, Zhou JC, Li HY et al. Antihypertensive therapy with nicardipine for patients with aortic disease is associated with more esmolol usage than urapidil. *J Thorac Dis*, 2014; 6: 1765-71.
- Diemunsch P, Garcia V, Lyons G, et al. Urapidil versus nicardipine in preeclamptic toxemia: a randomised feasibility study. *EJA*, 2015; 32: 1-2.
- Kutlesić MS, Kutlesić RM, Koratević GP. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic patients: neuroradiological manifestation, pathogenesis and management. *Med Pregl*, 2015; 68: 53-8.
- Stocks G. Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management. *EJA*, 2014; 31: 183-9.
- Yang W, Zhou YJ, Fu Y, et al. A multicenter, randomized, trial comparing urapidil and nitroglycerin in multifactor heart failure in the elderly. *Am J Med Sci*, 2015; July 7.
- Chaundary SS, Patel HK, Parejiya PB, et al. chronomodulated drug delivery system of urapidil for the treatment of hypertension. *Int J Pharm Investig*, 2015; 5(2): 107-13.
- Minushkina LO. Treatment of hypertensive emergencies and malignant hypertension: the possibility of using urapidil. *Kardiologiya*, 2014; 54: 70-4. Russian (Минушкина Л. О. Лечение гипертонических кризов и злокачественной гипертензии: возможности применения урапидила. *Кардиология*, 2014; 54: 70-4).
- Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sympathetic activity and arterial hypertension: potential for correction. *Russ J Cardiol*, 2013; 2: 61-4. Russian (Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О. Симпатическая активность и артериальная гипертензия: возможности коррекции. *Российский кардиологический журнал*, 2013; 2: 61-4).
- Wang F, Chen B, Liu Y, et al. Effect of urapidil combined with phentolamine on hypertension during extracorporeal circulation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014; 34: 1342-6.
- Wand D, Wang Z, Lou N. Efficacy of urapidil, nifedipine and nitroglycerin for the treatment of postoperative hypertension after tumorectomy. *Chin J Emerg Med*, 2014; 23: 335-9.
- Gaponova NI, Abdrakhmanov VR, Kadyshew VA, et al. Combined action antihypertensive agent urapidil: effectiveness and safety in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 13(1): 57-63. Russian (Гапонова Н. И. Абдрахманов В. Р., Кадышев В. А. и др. Антигипертензивный препарат комбинированного действия урапидил: эффективность и безопасность применения в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014; 13(1): 57-63).