

# Эффективность и безопасность урапидила при лечении неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления

*Н.И. Гапонова, С.Н. Терещенко, В.Р. Абдрахманов, В.Л. Бараташвили*

Артериальная гипертензия (АГ) и ее наиболее серьезное осложнение – гипертонические кризы (ГК) относятся к числу наиболее актуальных медико-социальных проблем в Российской Федерации. В последние годы число пациентов с ГК в нашей стране продолжает расти, и требуется постоянное совершенствование лечебно-диагностической тактики и внедрение в практику наиболее эффективных методов купирования ГК [1, 2]. Антигипертензивные препараты, рекомендуемые для широкой клинической практики, должны отвечать ряду требований, к важнейшим из которых относятся:

- эффективность препарата, имеющего достаточный доказательный уровень и включенного в современные клинические рекомендации;
- регистрация в Российской Федерации, обеспечивающая доступность препарата для практического применения.

К сожалению, до настоящего времени выбор лекарственных средств с предсказуемым антигипертензивным эффектом весьма ограничен и включает нитроглицерин, натрия нитропруссид и эсмолол, причем последние два препарата практически не применяются в отечественной скорой помощи [3].

В связи с вышеизложенным большой практический интерес представляет препарат урапидил (Эбрантил), зарегистрированный в 2009 г. в Российской Федерации.

## Фармакологическое действие урапидила

### Фармакодинамика

Урапидил обладает двойным механизмом действия: периферическим – за счет блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов,

способствующей вазодилатации, и центральным – заключающимся в предотвращении рефлекторной тахикардии благодаря стимуляции тормозных рецепторов серотонина 5HT<sub>1A</sub> продолговатого мозга и ретикулярного ядра [4].

В исследованиях последних десятилетий была подтверждена важная роль серотонина в патогенезе и прогрессировании АГ. Серотонинергические нейроны активно участвуют в регуляции артериального давления (АД). В частности, бульбоспинальная серотониновая проекция, нисходящая из вентролатеральной части мозгового вещества, вызывает прессорную реакцию, опосредованную через серотониновые рецепторы.

Экспериментальные данные показали, что центральная гипотензивная активность урапидила обусловлена его агонистическим действием на 1A-рецепторы серотонина в центральной нервной системе [5, 6]. В исследованиях, проведенных радиоизотопным методом, выявлено, что наряду со сродством к  $\alpha_1$ -адренорецепторам урапидил обладает также селективной аффинностью к 1A-рецепторам серотонина. При этом выявлена корреляция между аффинностью урапидила к 1A-рецепторам серотонина и их центральной гипотензивной активностью [7–9].

В свою очередь, центральная гипотензивная активность в сочетании с периферической  $\alpha_1$ -блокадой адренорецепторов обуславливает комплексную антигипертензивную эффективность урапидила, который, несмотря на его вазодилатирующее действие, обычно не вызывает рефлекторной тахикардии. Эти эффекты заключаются в одной молекуле, поэтому урапидил можно рассматривать как истинный гибридный препарат [10–12]. Такое сбалансированное действие урапидила принципиально отличает его от других антагонистов  $\alpha_1$ -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 и постнагрузку на сердце, способствуя тем самым повышению эффективности сердечных сокращений. Препарат также снижает тонус легочной артерии и поэтому может применяться у пациентов с АГ и ГК на фоне хронической легочной патологии.

**Надежда Ильинична Гапонова** – канд. мед. наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ.

**Сергей Николаевич Терещенко** – профессор, рук. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России, зав. кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ.

**Василь Рауфович Абдрахманов** – профессор, кафедра скорой медицинской помощи МГМСУ.

**Владимир Леванович Бараташвили** – докт. мед. наук, зам. гл. врача Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, Москва.

Урапидил не влияет на углеводный обмен и не вызывает задержки жидкости в организме.

### Фармакокинетика

После внутривенного введения первоначальной дозы 25 мг урапидила отмечается двухэтапное снижение концентрации препарата: сначала быстрое ( $\alpha$ -фаза), затем медленное ( $\beta$ -фаза). Период распределения препарата в среднем составляет 35 мин. Период полувыведения после внутривенного болюсного введения составляет около 3 ч (1,8–3,9 ч). Связь с белками плазмы крови 80%. Почками выводится 50–70% урапидила, 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 замедлен.

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

### Способы применения и режим дозирования урапидила

1. Внутривенное струйное введение. Урапидил 10–50 мг вводится медленно, под контролем 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/ч, 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 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 (Эбрантила), а именно непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса и капельная инфузия для поддержания оптимального уровня АД после пер-

воначального антигипертензивного эффекта с помощью струйного внутривенного введения.

### Применение урапидила при лечении гипертонических кризов

Обнадеживающие результаты с использованием урапидила были получены при лечении больных с тяжелой АГ и ГК [13–19].

Так, в открытом контролируемом исследовании, проведенном на базе НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского, 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 [15]. 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 действия урапидила в зависимости от исходного состояния центральной гемодинамики [15]. 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 гипокINETическом типе кровообращения антигипертензивное действие урапидила реализовывалось 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 [16]. При этом 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 с и с повышением до 100 мг, трехкратно с 5-минутными интервалами. Эффективность препарата при купировании ГК оценивалась по снижению исходного систолического АД на 20% и/или диастолического АД ниже 100 мм рт. ст. через 5, 10, 15 и 20 мин. Оптимальным считалось достижение диастолического АД при инсульте  $\leq 120$  мм рт. ст., при подозрении на расслоение аорты – значение систолического АД 100–110 мм рт. ст. Купирование ГК было эффективным к 10-й минуте наблюдения у

63% пациентов, к 15-й минуте – у 88% и к 20-й минуте – у 94%. Зафиксировано снижение ЧСС, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения на догоспитальном этапе – 40 мин [16].

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 [20]. 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 со 111 до 94 в 1 мин (за 15 мин).

В группе больных с ГК, осложненным отеком легких, наряду с положительным гемодинамическим эффектом урапидила наблюдалось повышение насыщения артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) с 87 до 94% к 20-й минуте (рисунок) [16, 21], в то время как нитроглицерин снижает  $\text{SaO}_2$ .

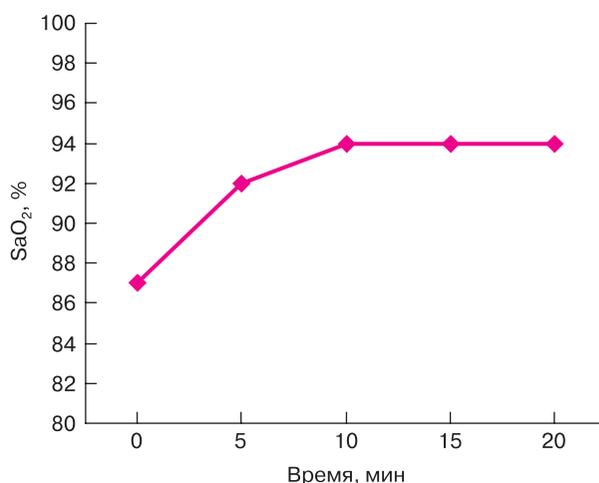
Был выявлен положительный эффект при внутривенном введении урапидила у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых выраженная левожелудочковая недостаточность осложнялась вторичной легочной гипертензией [22]. В обследованной группе урапидил вызывал значительное снижение давления в легочной артерии и снижение общего сосудистого сопротивления.

Как известно, АГ, особенно кризовый вариант болезни, тяжело протекает у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), так как на фоне эссенциальной гипертонии повышение симпатической активности способствует развитию вторичной легочной гипертензии [23, 24]. 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 [25]. При этом не было зафиксировано увеличение ЧСС и ухудшение показателей газового состава крови.

При детальном анализе функции внешнего дыхания у больных АГ и ХОБЛ констатировано отсутствие негативного влияния урапидила. Более того, у ряда больных препарат вызывал дозозависимую бронходилатацию [23].

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



Динамика  $\text{SaO}_2$  на фоне внутривенного введения 25 мг урапидила у больных тяжелой АГ, осложненной левожелудочковой недостаточностью. (По [16].)

болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Усугубляющим фактором послеоперационного периода у таких больных служит увеличение внутрилегочного шунтирования, обусловленное снижением сократительной способности сердца и повышением содержания воды в легких, что обычно наблюдается при искусственном кровообращении [26, 27]. По мере нарастания шунтирования ухудшается насыщение гемоглобина артериальной крови 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 перед традиционными вазодилататорами, такими как нитропруссид натрия [28].

Так как тахикардия после АКШ 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 [29].

Многие сосудорасширяющие препараты, в том числе нитропруссид натрия и нитроглицерин, подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, увеличивая шунтирование крови в легких и тем самым ухудшая артериальную оксигенацию [26, 30]. После введения урапидила существенного увеличения шунтирования или снижения напряжения кислорода в артериальной крови не наблюдалось, так как урапидил не подавляет гипоксическую легочную вазоконстрикцию [28].

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

## Применение урапидила для снижения АД у пациентов с ГК на фоне острого нарушения мозгового кровообращения

Урапидил на протяжении последних двух десятилетий успешно применяется для снижения АД при ишемическом и геморрагическом инсульте в большинстве европейских стран. Согласно рекомендациям Исполнительного комитета Европейской инсультной организации [31], урапидил благодаря управляемому снижению АД и хорошей переносимости может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с мозговым инсультом [31, 32]. Первоначальная доза урапидила у таких пациентов составляет 10–50 мг, препарат вводится медленно, под контролем АД [33]. 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 [30–34]. Инфузионный способ введения урапидила может обеспечивать более плавное и безопасное снижение АД. Длительность инфузии зависит от тяжести заболевания, получаемого эффекта и переносимости и может составлять до 24–48 ч.

### Побочное действие

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

Таким образом, применение урапидила, оказывающего управляемое антигипертензивное действие, расширяет возможности успешного лечения неотложных состояний, обусловленных повышением АД. В практическом плане

особую значимость приобретает способность урапидила обеспечивать эффективный контроль АД при жизнеугрожающих осложнениях ГК, таких как мозговой инсульт, острый коронарный синдром, расслаивающая аневризма аорты и т.п.

### Список литературы

1. Терещенко С.Н. и др. // Кардиология. 2011. № 2. С. 40.
2. Руксин В.В., Гришин О.В. // Кардиология. 2011. № 2. С. 45.
3. Руксин В.В., Гришин О.В. // Мед. критических состояний. 2009. № 6. С. 44.
4. Hirschl M.M. // Drugs. 1995. V. 50. P. 991.
5. Fozard J.R., Mir A.K. // Br. J. Pharmacol. 1987. V. 90. P. 24P.
6. Gross G. et al. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1987. V. 336. P. 597.
7. Gillis R.A. et al. // Drugs. 1988. V. 35. Suppl. 6. P. 20.
8. Kolassa N. et al. // Am. J. Cardiol. 1989. V. 64. P. 7D.
9. Sanders K.H. et al. // Curr. Opin. Cardiol. 1989. V. 4. Suppl. 4. P. S49.
10. Giuntoli F. et al. // Curr. Ther. Res. 1991. V. 49. P. 296.
11. Dooley M., Goa K.L. // Drugs. 1998. V. 56. P. 929.
12. van Zwielen P.A. et al. // Drugs. 1990. V. 40. Suppl. 4. P. 1.
13. Späh F. et al. // Drugs. 1990. V. 40. Suppl. 4. P. 58.
14. Hirschl M.M. et al. // J. Hypertens. 1996. V. 24. P. 1684.
15. Семенова Е.В. и др. // ТОП-Медицина. 1998. № 2. С. 6.
16. Aljotas-Reig J. et al. // Am. J. Emerg. Med. 2001. V. 19. P. 130.
17. Cherney D., Strans Sh. // J. Gen. Intern. Med. 2002. V. 17. P. 937.
18. Елагин Р.И. // Consilium Medicum. 2003. № 7. С. 1.
19. Rosei E.A. et al. // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2007. № 2. С. 66.
20. Yao D. et al. // Eur. J. Int. Med. 2009. V. 20. P. 152.
21. Schreier W. et al. // Int. Care Med. 1998. V. 24. P. 557.
22. Adnot S. et al. // Drugs. 1990. V. 40. Suppl. 4. P. 65.
23. Cazzola M. et al. // Drugs. 1990. V. 40. Suppl. 4. P. 71.
24. Задюченко В.С. и др. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких: Монография. М., 2005.
25. Späh F. et al. // Drugs. 1990. V. 40. Suppl. 4. P. 69.
26. Castelhy P.A. et al. // Anesth. Analg. 1982. V. 61. P. 231.
27. Sivak E.D. et al. // Crit. Care Med. 1982. V. 10. P. 593.
28. Mollhoff T. et al. // Drugs. 1990. V. 40. Suppl. 4. P. 73.
29. Wallard R. et al. // Am. J. Cardiol. 1980. V. 46. P. 559.
30. Flaherty J.T. et al. // Circulation. 1982. V. 65. P. 1072.
31. 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. V. 25. P. 457.
32. Левин О.С. и др. // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010. № 1. С. 28.
33. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI. М., 2010.
34. Mullen M.T. et al. // J. Hum. Hypertens. 2009. V. 23. P. 559. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832