

Место урапидила (Эбрантила) в лечении гипертонической болезни

Г.Е. Гендлин, Ю.И. Островская

Лечение гипертонических кризов

Гипертонический криз – неотложное состояние, вызванное чрезмерным повышением артериального давления (АД) и проявляющееся клинической картиной поражения органов-мишеней.

Гипертонические кризы независимо от уровня повышения артериального давления подразделяются на экстренные и неотложные (осложненные и неосложненные). Экстренные гипертонические кризы характеризуются опасными для жизни поражениями органов-мишеней, такими как энцефалопатия, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторные ишемические атаки, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, острая левожелудочковая недостаточность, эклампсия, расслаивающаяся аневризма аорты и др. Кроме того, к экстренным гипертоническим кризам относят также прогрессирующую злокачественную гипертензию, так как при ней возможно внезапное развитие вышеперечисленных осложнений. При неотложных гипертонических кризах у пациентов отмечается значительное повышение уровня АД без явных клинических симптомов поражения органов-мишеней. Лечение экстренных гипертонических кризов подразумевает безотлагательное введение парентеральных гипотензивных препаратов, в то время как снижение АД при неотложных кризах производят в течение 24–48 ч с помощью пероральных препаратов и госпитализация обычно не требуется [1].

Гипертонические кризы развиваются приблизительно у 7% больных гипертонической болезнью и являются одной из самых частых причин вызова бригад скорой медицинской помощи. Распространенность артериальной гипертензии составляет 39,2% среди мужчин, 41,1% среди женщин. Эффективное лечение получают 17,5% женщин и 5,7% мужчин. Увеличение распространенности гипертонической болезни привело к значительному росту числа гипертонических кризов. Так, в Москве за 5 лет количество гипертонических кризов выросло на 9% [2].

Уже на догоспитальном этапе необходимо в кратчайшие сроки произвести дифференциальную диагностику между экстренным и неотложным гипертоническим кризом. Для этого проводят сбор анамнеза, оценивают состояние больного, выполняют диагностические мероприятия (ЭКГ, исследование глазного дна, оценка скорости клубоч-

ковой фильтрации, при необходимости выполняют компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию головного мозга). Эти мероприятия позволяют выбрать наиболее подходящее лечение. Однако при подозрении на экстренный гипертонический криз требуется неотложная терапия, даже до получения результатов обследования.

Для купирования экстренных гипертонических кризов парентеральное введение лекарственных препаратов позволяет достичь эффекта более быстро, делает терапию более управляемой, нежели при использовании пероральных форм тех же лекарств. Необходимо отметить, что скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч. Целевые значения достигаются в течение нескольких часов (не более 24–48 ч) от начала терапии.

Распространенный в клинической практике в настоящее время метод купирования экстренных гипертонических кризов основан на исследовании, опубликованном в 1959 г. Была продемонстрирована возможность снижения АД с помощью нитропруссиды в течение нескольких минут [3]. В настоящее время считается, что эффективно снижают АД при гипертонических кризах нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, α -адреноблокаторы, антагонисты кальция. Наиболее изученными являются нитраты, поэтому именно они долгое время считались препаратом выбора (табл. 1). Тем не менее в настоящее время помимо нитратов для купирования гипертонического криза рекомендованы и другие группы лекарств (см. табл. 1). Выбор препарата основывается на анализе сопутствующей патологии, возможности развития побочных эффектов и остается на усмотрение лечащего врача [1].

К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований эффективности и безопасности внутривенного применения α -блокаторов при гипертонических кризах.

Блокада α_1 -адренорецепторов гладкой мускулатуры артериол и венул приводит к вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, снижению АД. В малом круге кровообращения под влиянием α -адреноблокаторов также происходит расширение легочных артериол, что приводит к снижению давления в легочной артерии.

α_2 -адренорецепторы расположены в симпатических окончаниях. Их активация тормозит выработку норадреналина. Поэтому для лечения гипертонической болезни предпочтительнее использовать селективные α_1 -адреноблокаторы, так как они не влияют на пресинаптические α_2 -адренорецепторы, не увеличивают выход норадреналина в синаптическую щель, а следовательно, не вызывают тахикардию.

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.
Геннадий Ефимович Гендлин – профессор.
Юлия Игоревна Островская – аспирант.

Таблица 1. Сравнительная характеристика гипотензивных препаратов

Группа	Представители	Путь введения	Преимущества	Недостатки
Соединения оксида азота. Венозный и артериальный вазодилатор прямого действия	Нитропруссид натрия	Парентеральный	Немедленное наступление эффекта после введения препарата. Показан при всех видах гипертонических кризов	С осторожностью применяется при повышении внутричерепного давления. Вызывает рефлекторную тахикардию, возможна тяжелая гипотензия
	Нитроглицерин	Парентеральный	Преимущественно венозный вазодилатор. Особо показан при левожелудочковой недостаточности, ОКС	Гипотензия, головная боль
Антагонисты кальция	Никардипин	Парентеральный	Безопасен при ХПН, хорошие результаты при сочетании гипертонического криза с субарахноидальным кровоизлиянием	Противопоказан при ХСН, ОКС, расслаивающей аневризме аорты
β-блокаторы	Эсмолол	Парентеральный	Быстрое наступление эффекта (1–2 мин); хороший эффект при сочетании гипертонического криза с ОКС, расслаивающей аневризмой аорты, тахикардиями	Может вызывать бронхообструкцию, брадикардию
	Урапидил	Парентеральный	Не вызывает рефлекторную тахикардию. С успехом применяется при всех видах гипертонических кризов; эффект длится в течение 4–6 ч	Отсутствуют противопоказания. Побочные эффекты редки
α- и β-адрено-блокатор	Лабеталол	Парентеральный	Рекомендован для лечения большинства гипертонических кризов	Вызывает тошноту, рвоту, бронхоспазм, парадоксальную гипертензивную реакцию
α-адреномиметик	Клонидин	Пероральный	Продолжительность действия 6–12 ч	Противопоказан больным с ОНМК

Обозначения: ОКС – острый коронарный синдром, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Из побочных действий α-адреноблокаторов необходимо отметить возможное развитие ортостатической гипотензии. Препараты этой группы противопоказаны при ишемической болезни сердца (так как они повышают потребность миокарда в кислороде), при тахикардиях, аортальном стенозе, незаращенном боталловом протоке, констриктивном перикардите.

Урапидил (Эбрантил) является блокатором постсинаптических α₁-адренорецепторов. Кроме того, урапидил оказывает слабое β-адреноблокирующее действие. Урапидил также обладает центральным гипотензивным действием (за счет стимуляции серотониновых 1A-рецепторов сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге). Все три механизма синергически вызывают вазодилатацию, снижают общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД без рефлекторной тахикардии.

В отличие от метилдопы, клонидина и гуанфацина, являющихся антагонистами α₂-адренорецепторов понтомедуллярной области центральной нервной системы, урапидил не влияет на центрально расположенные α₂-адренорецепторы. Блокада этих рецепторов активирует периферическую симпатическую нервную систему и вследствие этого повышает АД и частоту сердечных сокращений. Центральный гипотензивный эффект урапидила связан с его селективным стимулирующим действием на серотонин-1A-рецепторы центральной нервной системы, имен-

но это позволяет избежать типичного для этой группы препаратов побочного действия – тахикардии [4–6].

Эффективность и безопасность урапидила для купирования как неотложных, так и экстренных гипертонических кризов доказана в клинических испытаниях. В одном из них проводилось сравнение эффективности различных групп гипотензивных препаратов для парентерального введения. Была доказана наибольшая чувствительность к лечению (96%) урапидилом по сравнению с другими препаратами (эналаприлат для внутривенного введения, нифедипин в капсулах для сублингвального приема, нифедипин в форме сублингвального спрея) [7].

В 2001 г. в Испании было проведено открытое проспективное исследование продолжительностью 6 мес, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности приема урапидила для купирования экстренных гипертонических кризов. При этом было доказано, что уровень парциального давления кислорода улучшился у всех пациентов, включая пациентов со вторичным отеком легких вследствие экстренного гипертонического криза. Однако, учитывая небольшое количество пациентов с отеком легких, оказалось невозможным выявить значимое статистическое различие [15].

Имеются данные об успешном применении урапидила при преэклампсии и эклампсии. Исследователями были отмечены более предсказуемый гемодинамический эффект препарата и его лучшая переносимость пациентками

(в сравнении с дигидралазином). Кроме того, было отмечено меньшее влияние урапидила на деятельность сердечно-сосудистой системы новорожденных при его применении для лечения преэклампсии (по сравнению с дигидралазином) [7, 16].

Урапидил с большим успехом используется для снижения АД во время операций на коронарных артериях, на брюшной аорте, с целью профилактики гипертонических кризов у пациентов, которым планируется оперативное лечение феохромоцитомы [17].

Имеются сообщения, что урапидил эффективен при снижении АД у пациентов с общемозговой симптоматикой. При использовании урапидила не происходит повышения внутричерепного давления и перфузия головного мозга не нарушается, в связи с чем он успешно применяется в нейрореанимации, нейрохирургии и неврологических отделениях. В 2009 г. в США проводилось исследование INTERACT, в котором было изучено влияние гипотензивной терапии на объем гематомы и перифокального отека в первые 72 ч после острого геморрагического инсульта. В исследование было включено 404 пациента с подтвержденными по данным КТ внутричерепными гематомами и повышенным систолическим АД, причем гипотензивную терапию начинали не позднее 6 ч после инсульта. Критериями эффективности было измерение объема внутричерепной гематомы и зоны перифокального отека через 24 и 72 ч по данным КТ. Анализ полученных данных показал, что раннее интенсивное снижение АД снижает темп увеличения гематомы, способствует ее разрежению в течение первых 72 ч после развития ОНМК и не оказывает влияния на перифокальный отек [18].

Таким образом, урапидил может быть использован в качестве средства первого ряда для купирования гипертонического криза. В отличие от ряда других препаратов для купирования гипертонических кризов (фентоламин, фенолдопам, никардипин, гидралазин) урапидил не вызывает рефлекторную тахикардию. Благоприятный эффект урапидила на легочные сосуды делает его особенно привлекательным у пациентов с гипертоническим кризом и отеком легких, а также у больных с легочной гипертензией.

Длительная плановая гипотензивная терапия

В настоящее время для лечения гипертонической болезни используется пять основных групп препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, блокаторы медленных кальциевых каналов, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Эти группы гипотензивных препаратов обладают разными свойствами, и поэтому разные препараты могут быть предпочтительней у пациентов с различной кардиальной и экстракардиальной сопутствующей патологией. Это так называемые "препараты первого ряда", которые можно использовать как для моно-, так и для комбинированной терапии артериальной гипертензии.

В настоящее время большинство пациентов, страдающих гипертонической болезнью, либо вообще не получают гипотензивную терапию, либо получают препараты, но без

достижения целевых значений АД и должного контроля уровня АД. Существуют данные международного опроса пациентов с гипертонической болезнью: лишь 1/3 из группы таких пациентов контролируют значения АД. Неадекватное снижение АД у пациентов с гипертонической болезнью является плохим прогностическим признаком у всех пациентов, но в особенности у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа или хронической болезнью почек.

Поэтому большое количество пациентов получают комбинированную гипотензивную терапию, в связи с чем важное значение приобретают препараты из второй линии терапии.

Антагонисты α_1 -адренорецепторов обладают выраженным гипотензивным эффектом. Проводилось большое количество исследований, в которых было доказано, что применение α -блокаторов в качестве дополнительной гипотензивной терапии у пациентов с трудно поддающейся артериальной гипертензией приводило к эффективному снижению АД до целевых значений. Помимо влияния на уровень артериальной гипертензии α -блокаторы также улучшают метаболизм глюкозы, способствуют обратному развитию дислипидемии [10, 11].

Кроме того, α -адреноблокаторы успешно используются в урологии для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и особенно привлекательны у больных с артериальной гипертензией и ДГПЖ. Урапидил может быть использован для профилактики дисфункции предстательной железы у пациентов с неврогенным мочевым пузырем [19].

В настоящее время препарат урапидил (Эбрантил), относящийся к группе α -адреноблокаторов, выпускается в виде капсул пролонгированного действия для перорального приема, что расширяет возможности его назначения в качестве дополнительного гипотензивного средства.

Зачастую пациенты, страдающие артериальной гипертензией, имеют сопутствующую патологию, связанную с метаболическими нарушениями. При сочетании гипертонической болезни и сахарного диабета 2-го типа происходит прогрессирование хронической почечной недостаточности, что приводит к увеличению смертности у данной группы пациентов. По этой причине у пациентов с сочетанной гипертензией и диабетом рекомендуется поддержание целевых значений АД в пределах 110–120/80–90 мм рт. ст., для чего, как правило, требуется комбинированная терапия. В настоящее время опубликованы результаты исследований по применению урапидила у пациентов, страдающих гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом. В одном из них показано, что применение урапидила снижает концентрацию глюкозы натощак, гликированного гемоглобина. Кроме того, отмечено достоверное снижение концентрации общего холестерина за счет снижения уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Также при включении в схему гипотензивного лечения урапидила отмечено повышение концентрации липопротеидов высокой плотности [20].

Несколько лет назад было проведено двойное слепое исследование, в котором часть пациентов с гипертонической болезнью получали урапидил в дозе 120 мг/сут, а другая

Таблица 2. Доказательная база урапидила

Название исследования	Дизайн, результаты
Двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование – сравнение урапидила и кетансерина у пациентов с гипертензией после операций на коронарных артериях [8]	122 пациента с артериальной гипертензией после операций на коронарных артериях. Урапидил по сравнению с кетансерином не вызывал рефлекторную тахикардию, более эффективно снижал АД. У 1/3 пациентов, получавших урапидил, развивалась гипотензия через 60 мин непрерывной инфузии
Эффективность и безопасность применения урапидила и натрия нитропруссиды в лечении гипертонического криза [9]	81 пациент с экстренным гипертоническим кризом и АД более 200/110 мм рт. ст. Оба препарата одинаково эффективно купировали гипертонический криз, однако частота развития побочных эффектов при применении урапидила меньше
Рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности метопролола и урапидила [10]	Участвовали 273 пациента, применявшие нифедипин. Оценивалось влияние препаратов на снижение АД, на уровень ХС, ЛПНП. При добавлении урапидила отмечалось значительное снижение АД – на 16,6/13,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$), в то время как при добавлении метопролола АД снизилось на 15,1/14 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В группе урапидила (в том числе у больных с гиперхолестеринемией) уровень общего ХС достоверно снизился на 8%, ХС ЛПНП – на 12%, а в группе метопролола достоверно увеличился – на 7 и 10% соответственно
Исследование влияния урапидила на уровень гликированного гемоглобина [11]	В исследовании участвовало 309 человек. Отмечено, что урапидил эффективно снижал АД. Кроме того, урапидил достоверно снижал уровень гликированного гемоглобина, повышал чувствительность клеток к инсулину
Терапевтический эффект урапидила на перфузию миокарда у пациентов с элевацией сегмента ST [12]	54 пациента после проведения КАГ были рандомизированы в группы урапидила и плацебо. Оценивались уровень тропонина, КФК-МВ, положение сегмента ST. У большинства пациентов из группы урапидила отмечено существенное снижение сегмента ST после проведения КАГ (97 против 70%, $p = 0,04$). ФВ ЛЖ, измеренная с помощью эхокардиографии, возросла за 30 дней в группе урапидила по сравнению с контрольной группой после проведения КАГ на $0,58 \pm 0,06$ против $0,54 \pm 0,06\%$, $p = 0,04$). Уровень тропонина и КФК-МВ снизился в группе урапидила больше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Таким образом, урапидил улучшает коронарный кровоток, перфузию миокарда, увеличивает ФВ ЛЖ после проведения КАГ у пациентов с элевацией ST
Сравнение эффективности сублингвального нифедипина и внутривенного урапидила у пациентов с артериальной гипертензией после оперативного вмешательства [13]	Ретроспективный анализ данных 215 пациентов после операции по удалению опухолей. 165 получали сублингвальный нифедипин, а 50 – внутривенный урапидил. При применении сублингвального нифедипина наблюдалось снижение САД на 5,9%, а ДАД на 5,2%. При лечении урапидилом было отмечено значительно большее снижение АД (САД на 12,1%, ДАД на 8,6%) ($p(\text{САД}) < 0,001$, $p(\text{ДАД}) = 0,019$)
Обозначения: ДАД – диастолическое АД, КАГ – коронароангиография, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, САД – систолическое АД, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХС – холестерин.	

часть – ателолол в дозе 50 мг/сут. Спустя 12 нед после начала исследования было отмечено, что содержание фибриногена уменьшилось на 24% в группе, применявшей урапидил ($p < 0,001$), и лишь на 9% в группе ателолола [21].

Эффективность и безопасность применения урапидила для купирования гипертонических кризов доказана в многочисленных исследованиях (табл. 2). При выраженном гипотензивном эффекте, хорошо управляемом действии урапидил лишен такого побочного эффекта, как рефлекторная тахикардия. Урапидил почти не вызывает развитие тяжелой гипотензии, продолжительность его действия значительно выше, чем у нитратов.

Таким образом, существует достаточная доказательная база для использования урапидила в качестве препарата первого ряда для купирования гипертонических кризов. Кроме того, в настоящее время появились капсулы препарата, что позволяет назначать урапидил в качестве дополнительного гипотензивного средства для комбинированной терапии.

Список литературы

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиоло-

гов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). М., 2010.

2. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. // Сердце. 2003. № 2 (3). С. 116.
3. Gifford R.W. Jr. // Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1959. V. 34. P. 387.
4. Gillis R.A. et al. // Drugs. 1988. V. 35. Suppl. 6. P. 20.
5. Kolassa N. et al. // Am. J. Cardiol. 1989. V. 63. № 6. P. 36C.
6. Sanders K.H. et al. // Curr. Opin. Cardiol. 1989. V. 4. Suppl. 4. P. S49.
7. Hirschl M.M. et al. // J. Hum. Hypertens. 1996. V. 10. Suppl. 3. P. S143.
8. van der Stroom J.G. et al. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1997. V. 11. Issue 6. P. 729.
9. Hirschl M.M. et al. // Intensive Care Med. 1997. V. 23. № 8. P. 885.
10. Zanchetti A. // Blood Press. Suppl. 1995. V. 3. P. 38.
11. Fariello R. et al. // Eur. Heart J. 1992. V. 13. Suppl. A. P. 65.
12. Yao D.K. et al. // Eur. J. Intern. Med. 2009. V. 20. № 2. P. 152.
13. Wang Z. et al. // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2011. V. 31. № 2. P. 317.
14. Grabowska-Gawei A. et al. // Przegl. Lek. 2005. V. 62. № 3. P. 148.
15. Alijotas-Reig J. et al. // Am. J. Emerg. Med. 2001. V. 19. № 2. P. 130.
16. Tepel M., Zidek W. // Kidney Int. Suppl. 1998. V. 64. P. S2.
17. Gosse P. et al. // J. Hum. Hypertens. 2009. V. 23. № 9. P. 605.
18. Arima H. et al. // Hypertension. 2010. V. 56. № 5. P. 852.
19. Stoschitzky K. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 63. № 3. P. 259.
20. Mancia G. et al. // Diabetes Care. 2011. V. 34. Suppl. 2. P. S304.
21. Haenni A., Lithell H. // Metabolism. 1996. V. 45. № 10. P. 1221.