

СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

Статья посвящена роли повышенной активности симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии, её обострений – кризов и осложнений. Показано, что одним из эффективных путей, разрушающих порочные круги патогенеза этих состояний, является блокада периферических альфа-адренорецепторов. Одним из препаратов выбора для неотложной терапии кризов и для постоянного амбулаторного лечения является урапидил, периферический симпатолитик со свойствами агониста серотониновых рецепторов центральной нервной системы.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 61-64**Ключевые слова:** катехоламины, урапидил, адренорецепторы, ночное апноэ.

Кафедра госпитальной терапии № 1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. – к.м.н., кардиолог, терапевт, доцент кафедры, Таратухин Е. О.* – к.м.н., кардиолог, ассистент кафедры.

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

Рукопись получена 13.02.2013

Принята к публикации 13.03.2013

В патогенезе артериальной гипертензии роль симпатoadrenalовой системы ключевая. Как при симпатоматическом повышении артериального давления, так и при эссенциальной гипертензии в цепь патологических взаимодействий обязательно включена избыточная симпатическая активность. Известно, что звеном переключения афферентной импульсации на эфферентную при регулировании работы сердечно-сосудистой системы является продолговатый мозг. В этой области эффекты ангиотензина II, импульсы от хемо- и барорецепторов магистральных артерий, афферентные волокна миокарда переключаются на нисходящие нейроны симпатического ствола, эфференты надпочечников и блуждающего нерва [1, стр. 1031]. Nucleus tractus solitarius собирает импульсы рецепторных путей, переключает их на каудальные, а затем ростральные ядра. В этом процессе задействованы и другие участки отделов основания мозга, все вместе формирующие нисходящую симпатическую импульсацию [3].

В регулировании артериального давления выделяют короткодействующие стрессовые реакции и длительно действующие базальные механизмы. Если стрессовая реакция легко описывается, ведёт к кратковременному нарастанию артериального давления с его последующей нормализацией, то длительная регуляция всё ещё не раскрыла всех своих тайн. Особенно важно то, как нарушается базальная регуляция симпатического тонуса при стойком хроническом повышении артериального давления. Понимание этого механизма даёт возможность замыкания порочных кругов и успешной терапии гипертензии. В крупном обзоре новозеландского исследователя Malpas [2] указано, что примерно у 40% больных эссенциальной гипертензией именно нейрогенные механизмы вносят ведущий вклад в заболевание. Высокое общее периферическое сопротивление сосудов и нарушение обмена жидкости, гиперволемиа, приводят к росту давления в арте-

риях. Как спазм гладкомышечных клеток, так и гиперволемиа и избыточная сократимость миокарда вызываются гиперсимпатикотонией, берущей начало в центральной нервной системе [2]. Доказано, что избыточная симпатическая активность (которую можно померить на периферической мускулатуре) существенно ухудшает прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией и повышает летальность при хронической сердечной недостаточности [4]. Важную роль в процессах центральной регуляции симпатического тонуса играет оксид азота (NO₂) и перекисное окисление [5]. Такая взаимосвязь выявлена недавно и её ещё предстоит изучить.

При лечении больных артериальной гипертензией, особенно в тяжёлой форме или при развитии криза, главным путём нормализации давления становится борьба с избыточной активностью симпатической нервной системы или с её эффектами. Так, в недавнем исследовании Brinkmann et al. [6] проведены попытки катетерной абляции почечных нервов при рефрактерной гипертензии. Авторы утверждают, что был получен выраженный положительный эффект такого лечения как за счёт блокады эффекторных импульсов, так и афферентных – от почек [6, 7]. Однако такое лечение травматично, опасно, далеко не всегда оправдано [8].

В обычной практике встаёт вопрос о медикаментозной блокаде избыточной активности симпатoadrenalовой системы. О том, что большую роль в регуляции общего периферического сопротивления сосудов – главного механизма гипертензии – играют роль периферические адренорецепторы, известно давно и подтверждается новыми исследованиями [9, 10]. Эти рецепторы считаются главными эффекторами стресса – основного фактора развития артериальной гипертензии [11]. С возрастом адренергическая вазоконстрикция приводит к ухудшению гемодинамики в периферических артериях и, в частности, способна нарушать функционирование кондуитов

артерий [12]. Возможность с помощью лекарственных средств повлиять на периферические адренорецепторы открывает широкие возможности контроля артериального давления.

Таким препаратом является урапидил, блокатор постсинаптических альфа-1-адренорецепторов, снижающий периферическое сопротивление сосудов, а также блокирующий центральную стимуляцию симпатической нервной системы благодаря стимуляции 5HT₁-серотониновых рецепторов. Он обладает стимулирующим действием на пресинаптические альфа-2-адренорецепторы. Благодаря такому механизму действия, препарат понижает диастолическое и систолическое артериальное давление, не вызывая рефлекторной тахикардии (как, например, блокаторы кальциевых каналов).

Фармакокинетика препарата была вновь исследована Ambavaram et al. Применялся метод хроматографии — tandemной масс-спектрометрии плазмы человека [13]. Другой метод — высокочувствительной жидкостной хроматографии — применяли Nirogi et al. Метод имеет достаточную точность, чтобы применять его в доклинических исследованиях у человека [22]. Урапидил (эбрантил) выпускается в форме раствора и капсул пролонгированного действия. После внутривенного введения 25 мг препарата он распределяется в течение 35 минут. Клинический эффект развивается быстро — как правило, в течение нескольких минут. Это позволяет использовать препарат для управляемой гипотонии и в ситуациях, когда необходимо быстрое снижение артериального давления. Период полувыведения составляет 2,7 ч, степень связывания с белками плазмы — 80%. После перорального приёма всасывается примерно 80–90% препарата. Максимальная концентрация в плазме крови достигается спустя 4–6 часов. Препарат проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, метаболизируется в печени; 50–70% урапидила и его метаболитов выводится почками, остальное — через кишечник. Стандартная доза per os — 30 мг дважды в день (максимально — 180 мг в сутки). Для болюсного введения используется 10–50 мг под контролем артериального давления, в виде инфузии — 9 мг в час.

Основным показанием для раствора урапидила (эбрантила) являются гипертонические кризы, особенно обусловленные гиперсимпатикотонией — например, при параганглиоме, феохромоцитоме. Об эффективности препарата в подобных ситуациях сообщается в недавней статье Tomulic et al., посвящённой случаю тяжело протекавшей параганглиомы [14]. Более детальное исследование урапидила при феохромоцитоме в отношении цена-эффективность различных методов её лечения сообщается немецкими авторами Nabbe et al. [15]. В период от выявления причины гипертонических кризов до хирургического устранения гормонально активной опухоли

необходима стабилизация состояния пациентов. В рандомизированное исследование были включены 30 человек, получавшие урапидил или феноксibenзамин. В группе урапидила был достоверно короче период госпитализации, и на треть ниже стоимость лечения, что объяснялось более высокой стабильностью состояния пациентов. Авторы подчёркивают, что для контроля артериального давления при кризовом течении урапидил остаётся эффективным и недорогим средством выбора [15]. Другим исследователем подчёркивается высокая эффективность пероральной формы препарата в лечении резистентной к терапии гипертонии. Отмечается также его способность нормализовать давление в лёгочной артерии [16]. Отечественные авторы указывают на эффективность урапидила (эбрантила) при тяжёлой гипертонии на фоне хронической болезни почек III–IV стадии. Было исследовано 65 пациентов со средним систолическим артериальным давлением 215 мм рт.ст. и диастолическим — 114 мм рт.ст. Внутривенное применение препарата позволило достигнуть стабильного эффекта спустя 5–7 дней, а спустя 12 недель терапии среднее давление было 144/93 мм рт.ст. Существенных побочных реакций зарегистрировано не было [17].

Исследование урапидила при острой послеоперационной артериальной гипертонии проведено Wang et al. У 165 больных с данным состоянием после внутривенного введения препарата систолическое и диастолическое давление снизилось на 12,1% и 8,6% соответственно. Результаты были достоверны по сравнению с контрольной группой нифедипина [21].

Очень важное сообщение сделано Carles et al., использовавших урапидил при преэклампсии. Хотя препарат проникает фетоплацентарный барьер, авторы отмечают его безопасность и эффективность. Ими исследовано 100 случаев тяжёлой, ассоциированной с беременностью, артериальной гипертензии при артериальном давлении выше 160/110 мм рт.ст. Монотерапии было достаточно у 80% женщин. Существенных побочных эффектов зарегистрировано не было. Авторы подчёркивают важность подобных наблюдений, однако отмечают, что необходимы более масштабные исследования [18].

Исследователи из Кембриджа отмечают, что острые ситуации, связанные с повышением артериального давления, всё ещё недостаточно хорошо изучены. Vuyksteke et al. сообщают о популяционном исследовании 791 пациента в рамках Европейского регистра лечения острой гипертензии (European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension — Euro-STAT) в 7 странах Западной Европы. Наиболее часто используемыми препаратами для внутривенного введения были нитроглицерин и урапидил. Только у 10% больных развивалась гипотония [19].

Применение урапидила при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях нашло отражение в большом исследовании коронарного кровотока. Итальянские авторы Gregorini et al. [20] применяли интракоронарные вазодилататоры пациентам с развившимся спазмом артерий во время процедуры, вне зависимости от наличия и характера атеросклеротических изменений. Альфа-1-блокада урапидилом приводила к расширению эпикардиальных коронарных артерий, улучшала коронарный резерв и уменьшала степень дисфункции левого желудочка. Благоприятный эффект был обнаружен и в отношении феномена “no reflow”, развивавшегося при первичном чрескожном вмешательстве как по поводу острого инфаркта миокарда с подъёмом и без подъёма сегмента ST на ЭКГ, так и при плановой процедуре. Сходный эффект был показан для фентоламина, тогда как селективные альфа-2-блокаторы лишь слегка расширяли коронарные артерии [20, 27, 28]. Испанские авторы сообщают, что раствор урапидила совместим с раствором бикарбоната натрия в практике интенсивной терапии [23].

Наиболее широкое распространение урапидил имеет в неотложной практике — для купирования гипертонических кризов. Но следует помнить, что существует пероральная форма препарата с замедленным высвобождением, приём которой возможен дважды в сутки. Гипотензивный эффект в этом случае будет развиваться несколько медленнее, однако его продолжительность позволит контролировать артериальное давление в течение суток. Пероральная форма препарата рН-адаптирована, благодаря чему повышена его биодоступность [25]. При рефрактерной, тяжёлой гипертонии, особенно связанной с болезнями почек и гиперсимпатикотонией, пероральная форма урапидила (эбрантила) — средство выбора. Buch et al. сообщают о потенциальных возможностях препарата. В целом для альфа-адреноблокаторов отмечены не только гипотензивные эффекты, но и улучшение липидного профиля плазмы, метаболизма глюкозы, состояния при доброкачественной гиперплазии простаты. Особенность урапидила в том, что он обладает центральным действием. Для данного препарата также показано положительное влияние на обмен жиров и глюкозы, а, кроме того, существуют данные о его роли в лечении острого нарушения мозгового кровообращения [24]. Следует отметить патогенетическую обоснованность приёма эбрантила у больных синдромом ночного апноэ. Ввиду повышения у них тонуса симпатической нервной системы, отмеченного в целом ряде исследований, блокада влияний симпатических аминов будет иметь прямой эффект на снижение общего периферического сопротивления сосудов [2, 26].

Несомненна роль симпатoadреналовой системы в развитии артериальной гипертонии. Но важную

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 гипертонии, 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 гипертонии, рефрактерная гипертония: 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, сердечбиение. 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.**

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5311, ф.: (495) 502 1625,
e-mail: russia@nycomed.com, www.nycomed.ru,
Рег. уд. МЗ РФ: ЛСР-001751/09. Информация для специалистов
здравоохранения. Дата выпуска рекламы: март 2013 г.



роль играет она и в патогенезе других тяжёлых состояний. Ключевыми моментами при остром коронарном синдроме, инсульте, поражении органов мишеней при гипертоническом кризе являются периферический вазоспазм и нарушение кровообращения. Возможность блокирования рецепторов симпатических аминов — прямой путь норма-

лизации локального и центрального кровотока. При “адреналиновой буре” у врача есть возможность остановить процессы повреждения и предотвратить необратимые изменения микроциркуляции. Препарат урапидил (эбрантил) предоставляет такую возможность и в неотложной, и в амбулаторной практике.

Литература

- Libby P., Bonow R.O., Mann D.L. et al. Braunwald's Heart Disease (8th ed.). Elsevier, 2008. 2274 p.
- Malpas S.C.. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*, 2010; 90:513–57.
- Fischer J.P., Young C.N., Fadel P.J. Central Sympathetic Overactivity: maladies and mechanisms. *Auton Neurosci*, 2009; 148:5–15.
- Barretto A.C., Santos A.C., Munhoz R. et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*, 2008; 2:37–42.
- Chan S.H., Chan J.Y. Brain stem NOS and ROS in neural mechanisms of hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 2013; Feb 18.
- Brinkmann J., Heusser K., Schmidt B.M. et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension*, 2012; 60:1485–90.
- Schallach M., Hering D., Lambert G. et al. Blood pressure and sympathetic nervous system response to renal denervation. *Hypertension*, 2013; 61: e13.
- Jordan J., Mann J.F., Luft F.C. Research needs in the area of device-related treatments for hypertension. *Kidney Int*, 2013; Feb 27.
- Pancheva A.V., Panchev V.S., Pancheva M.V. Functional sympatholysis in the present concept does not exist: arteriovenous pumping, supplied by capillary pumps, explains immediate exercise hyperemia. *J Appl Physiol*, 2013; 114:428.
- Jendzjowsky K.G. Short-term exercise training enhances functional sympatholysis through a nitric oxide-dependent mechanism. *J Physiol*, 2013; Feb 25.
- Daskalopoulos E.P., Malliou F., Rentesi G. et al. Stress is a critical player in CYP3A, CYP2C and CYP2D regulation: role of adrenergic receptor signalling pathways. *Am J Physiol End Metab*, 2012; 303: E40–54.
- Casey D.P., Padilla J., Joyner M.J. et al. Alpha-adrenergic vasoconstriction contributes to the age-related increase in conduit artery retrograde and oscillatory shear. *Hypertension*, 2012; 60 (4):1016–22.
- Ambavaram V.B., Nandigam V., Vemula M. et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of urapidil and aripiprazole in human plasma and its application to human pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr*, 2013; Mar 6.
- Tomulic K., Pavicic S.J., Kocman B. et al. Successful management of unsuspected retroperitoneal paraganglioma via the use of combined epidural and general anesthesia: a case report. *J Med Case Rep*, 2013; 7 (1):58.
- Habbe N., Ruger F., Bojunga J. et al. Urapidil in the perioperative treatment of pheochromocytomas: a safe and cost-effective method. *World J Surgery*, 2013; Feb 5.
- Minushkina L.O. Features of urapidil in treatment of resistant hypertension. *Kardiologija*, 2012; 52:77–82.
- Semenova R.I., Musina N.S. Experience with ebrantil used in patients with resistant hypertension in chronic kidney disease. *Ter Arkh*, 2012; 84:72–4.
- Carles G., Helou J., Dallah F. et al. Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *J Gynecol Obstetr Biol Reprod*, 2012; 41:645–9.
- Vuylsteke A., Vincent J.L., de La Garanderie DP et al. Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (Euro-STAT). *Crit Care*, 2011; 15: R271.
- Gregorini L., Marco J., Heusch G. Peri-interventional coronary vasomotion. *J Mol Cell Cardiology*, 2012; 52:883–9.
- Wang Z., Wang D.F., Lou N. Efficacy of sublingual nifedipine and intravenous urapidil for treatment of acute postoperative hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011; 31:317–9.
- Nirogi R., Kandikere V., Komarneni P. et al. Quantification of urapidil, a-1-adrenoreceptor antagonist, in plasma by LC-MS/MS: validation and application to pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr*, 2011; 25:1319–26.
- Ribas N.B., Perez J.E., Amoros CSM et al. Physical compatibility of sodium bicarbonate with other drugs often administered in the intensive care unit. *Enferm Intensiva*, 2011; 22 (2):78–82.
- Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: current usage considerations. *Adv Ther*, 2010; 27 (7):426–43.
- He H., Li H., Tang X. Preparation of pH-dependent modified-release pellets of urapidil to improve its bioavailability. *Pharm Dev Technol*, 2011; 16:212–8.
- Panosian L., Daley J. Sleep-disordered breathing. *Continuum*, 2013; 19:86–103.
- Chen J.L., Fu X.H., Jiang Y.F. et al. Effect of urapidil on heart function and ventricular systolic synchrony in acute myocardial infarction patients with no-reflow phenomenon after percutaneous intervention. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008; 20:197–9.
- 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):152–7.

Sympathetic activity and arterial hypertension: potential for correction

Shayduk O. Yu., Taratukhin E. O.

The paper is focussed on the role of increased sympathetic activation in the pathogenesis of arterial hypertension (AH), its exacerbations (hypertensive crises), and complications. One of the effective methods of interrupting pathogenetic “vicious circles” in AH is the blockage of peripheral alpha-adrenoreceptors. One of the medications of choice for urgent treatment of hypertensive crises, as well as for long-term ambulatory treatment, is urapidil – a peripheral sympatholytic with characteristics of a central serotonin receptor agonist.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 61-64

Key words: catecholamines, urapidil, adrenoreceptors, sleep apnoea.

Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow, Russia.