

УДК 616-095.7:675.355

ШЛАПАК І.П., САВЧЕНКО О.О., МАРЦИНІВ В.В.

Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

УРАПІДИЛ (ЕБРАНТИЛ®) ЯК ЕФЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ЛІКУВАННЯ ПЕРІОПЕРАТИВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА УСКЛАДНЕНИХ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗІВ

Резюме. У статті на основі огляду літературних джерел подані результати, що дозволяють рекомендувати урапідил (Ебрантил®, Nycomed: a Takeda Company) як ефективний засіб лікування періопераційної гіпертензії та ускладнених гіпертензивних кризів.

Ключові слова: агоністи $5HT_{1A}$ -рецепторів, антагоністи α_1 -адренорецепторів, періопераційна гіпертензія, урапідил (Ебрантил®, Nycomed: a Takeda Company).

Серцево-судинні захворювання — основна причина захворюваності, інвалідизації та смертності в усіх розвинутих країнах світу, у тому числі і в Україні. Артеріальна гіпертензія (АГ) є головним фактором ризику ІХС та цереброваскулярних захворювань, що на 88,1 % визначають рівень смертності від хвороб системи кровообігу. Серед осіб із підвищеним артеріальним тиском (АТ) смертність майже у 2 рази вища, ніж серед осіб із нормальним тиском. Із року в рік у всьому світі число виявлених хворих на АГ постійно зростає. Так, в Україні станом на 1 січня 2009 року офіційно було зареєстровано близько 12 мільйонів хворих на АГ, що становить близько 31,5 % дорослого населення [1]. Центром досліджень захворювань ВООЗ неоптимальний показник артеріального тиску було визначено головною причиною захворюваності та смертності як у розвинених країнах, так і у країнах, що розвиваються [2].

В анестезіологічній практиці значну проблему становить періопераційна гіпертензія, що дуже часто ускладнює перебіг не лише оперативних втручань, але й перед- та постоопераційного періоду. Указане явище досить часто виникає не лише в пацієнтів з АГ — хворих із підвищеним анестезіологічним ризиком, але й у пацієнтів без супутніх хронічних системних захворювань. Наслідками неконтрольованого підвищення АТ у періопераційному періоді є збільшення об'єму інтраопераційної крововтрати, кровотечі в ранньому післяопераційному періоді, гострі порушення мозкового кровообігу, порушення серцевого ритму, гострі ішемічні ушкодження міокарда, гостра серцева недостатність. Частота виникнення та тривалість епізодів періопераційної гіпертензії напряму корелюють із частотою ускладнень та рівнем загальної смертності в періопераційному періоді [3].

Патофізіологічними механізмами розвитку явища періопераційної і, особливо, інтраопераційної гіпертензії є підвищення периферичного судинного опору, зміни кінцевого діастолічного тиску та фракції викиду,

які виникають у відповідь на виражену адренергічну стимуляцію, вивільнення серотоніну, гіперактивацію ренін-ангіотензинової системи під впливом оперативної травми та поглиблюються внаслідок коливань об'єму циркулюючої крові, гіперкапнії, гіпоксемії, барорецепторної дисфункції, невідповідного анестезіологічного забезпечення. Навіть за умови максимально можливого наближення інтранаркозного гомеостазу до нормофізіологічних показників, максимально відповідних ситуації анестезіологічного забезпечення та техніки виконання оперативного втручання, не завжди вдається уникнути клінічно значимого інтраопераційного підвищення АТ. Крім того, при деяких видах оперативних втручань, що супроводжуються особливо високою крововтратою або потребують «сухого» операційного поля, підтримка АТ у певних вузьких межах є вирішальним фактором успіху. Цього досягають шляхом використання методики керованої артеріальної гіпотензії. Для переривання вищезгаданого патофізіологічного ланцюга та для використання в методиці керованої гіпотензії найбільш виправданим та раціональним є застосування медикаментозного засобу, що, знижуючи периферичний судинний опір, не підвищував би частоту серцевих скорочень (ЧСС), крім того, препарат повинен мати швидкий початок дії та чіткий дозозалежний ефект.

Ефективними з точки зору нормалізації АТ в умовах періопераційної гіпертензії є блокатори α -адренорецепторів (α -адреноблокатори).

Антигіпертензивна активність препарату урапідил (Ебрантил®, Nycomed: a Takeda Company), 6-[3-[4-(орто-Метоксифеніл)-1-піперазиніл]-пропіламіно]-1,3-диметилурацил, обумовлена пригніченням активності симпатичної нервової системи на різних рівнях. Зниження периферичного судинного опору забезпечується шляхом блокади периферичних α_1 -адренорецепторів (переважний механізм дії) та шляхом центрального симпатолітичного впливу при

стимуляції серотонінових $5HT_{1A}$ -рецепторів центральної нервової системи. α_1 -адренорецептори та $5HT_{1A}$ -рецептори — рецептори, пов'язані з ефектором опосередковано, їх дія реалізується через систему G-білків, що впливають на роботу іонних каналів та вироблення вторинних месенджерів. α_1 -адренорецептори розміщені на постсинаптичній мембрані нейрона. Їх функція реалізується через G_q -білок, що зв'язаний з фосфоліпазою C. Гальмування цього підтипу рецепторів призводить до пригнічення фосфоліпази C та пригнічення вироблення в клітині інозитол-3-фосфату, що веде до гальмування вивільнення кальцію. 5-гідрокситриптофанові-1A-рецептори пов'язані з аденілатциклазою через G_i -білок, їх збудження зменшує кількість цАМФ у клітині. Ефект $5HT_{1A}$ -агоніста урапідилу (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company) зумовлений стимуляцією серотонінових $5HT_{1A}$ -рецепторів судинорухового центра довгастого мозку, це веде до зниження активності серотонінергічних нейронів, що пригнічує їх збуджувачий вплив на симпатичні нейрони. Указаний механізм пригнічує активність симпатичної нервової системи та призводить, окрім зниження периферичного судинного опору, до пригнічення рефлекторної тахікардії, що часто супроводжує терапію вазодилататорами [4].

Кровонаповнення коронарних артерій відбувається переважно під час діастолі, відповідно показники коронарної гемодинаміки напряду залежать від її тривалості. Відносна тривалість діастолі зменшується зі збільшенням ЧСС та тиску в коронарних судинах. Існують дані [5], що введення урапідилу (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company) призводить до подовження часу діастолі відносно загального часу серцевого циклу на 3,1 % ($p < 0,005$) за умови стабільної ЧСС завдяки вкороченню часу систолі, а рівень тиску в аорті та коронах знижувався на 6,1 % ($p < 0,05$) та 5,7 % ($p < 0,01$) відповідно.

Окрім стабілізації АТ використання урапідилу (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company) в періопераційному періоді в групі кардіохірургічних хворих призводить до часткового покращення перфузії міокарда та функції лівого шлуночка (ЛШ). Після коронарного стентування, незважаючи на усунення оклюзії, адекватний рівень коронарного кровотоку відновлюється не одразу внаслідок підвищеної резистентності коронарних судин, що зумовлена коронарною α -адренергічною вазоконстрикцією. Указане явище виникає на фоні ендотеліальної дисфункції атеросклеротично змінених судин. Розвитку коронарспазму можна запобігти, використовуючи антагоністи α -адренорецепторів. Ефективність α -адреноблокаторів у даному випадку пояснюється також збільшенням кількості α - та зменшенням кількості β -адренорецепторів в ішемізованому міокарді [6].

Результати досліджень М. Kozakova et al. [7] свідчать, що терапія урапідилом (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company) у хворих після коронарного стентування, яка була розпочата в періопераційному періоді та пролонгована протягом трьох місяців прийомом пероральної форми препарату в негіпотензивній дозі (30 мг на добу), значно покращувала показники функції ЛШ порівняно з групою хворих, які приймали плацебо. Так, перед стентуванням фракція викиду ЛШ (ФВ ЛШ) становила

$49,4 \pm 8,5$ % та $51,3 \pm 8,8$ % у групах урапідилу та плацебо відповідно. Після в/в введення урапідилу ФВ ЛШ зросла до $56,5 \pm 9,7$ %, а через 24 год та 3 міс. після реваскуляризації ФВ ЛШ у групі урапідилу сягала значень $59,5 \pm 7,9$ % та $59,6 \pm 8,2$ % відповідно, у той час як у групі плацебо зміни ФВ ЛШ були відсутні ($50,4 \pm 5,7$ % та $49,7 \pm 4,9$ % через 24 год та 3 міс. відповідно).

При проведенні подвійного рандомізованого дослідження серед хворих з АГ щодо впливу нітропрусиду натрію та урапідилу (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company) на стан коронарної та системної гемодинаміки, функцію міокарда та метаболізм у ньому в періопераційному періоді виявлено, що препарати однаково ефективно знижують системний АТ. Однак у групі хворих, які отримували нітропрусид натрію, частота випадків гострого ішемічного ушкодження міокарда була вищою [8]. Крім того, використання нітропрусиду натрію супроводжується рефлекторним зростанням ЧСС та збільшенням фракції шунтування крові в легенях, а при застосуванні у великих дозах — і явищами ціанідної інтоксикації.

В Австрії у відкритому рандомізованому проспективному клінічному дослідженні [9] проводилася оцінка впливу урапідилу (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company) та нітрогліцерину на стан гемодинаміки, респіраторні та метаболічні показники у хворих із набряком легень на фоні гіпертонічного кризу. Терапію починали на догоспітальному етапі, вона включала: інгаляцію кисню через маску, введення 80 мг фуросеміду в/в та 10 мг морфіну п/ш, а також або нітрогліцерин сублінгвально (початкова доза 0,8 мг; повторний прийом по 0,8 мг кожні 10 хв до досягнення сумарної дози 3,2 мг), або урапідил в/в (початкова доза 12,5 мг; повторні введення кожні 15 хв до досягнення сумарної дози 50 мг). Якщо на момент надходження в лікарню систолічний АТ перевищував 180 мм рт.ст. та/або діастолічний АТ перевищував 90 мм рт.ст., терапію продовжували нітрогліцерином (0,3–3 мг/год) або урапідилом (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company) (5–50 мг/год). При надходженні в лікарню АТ, рівень лактату плазми та зсув буферних основ (BE) були значно нижчими, а парціальна напруга кисню (PO_2) та рН крові значно вищими в групі, що отримувала урапідил (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company). Через 6 год вірогідної різниці між двома групами не спостерігалось (табл. 1).

Важливим терапевтичним ефектом нітропрусиду натрію та нітрогліцерину є прямий вазодилатуючий вплив на легеневі судини. Однак така дія нівелює фізіологічну вазоконстрикторну реакцію малого кола кровообігу у відповідь на альвеолярну гіпоксію. При зниженні парціального тиску кисню в альвеолярній газовій суміші нижче за 60 мм рт.ст. відбувається гіпоксичний легеневий ангіоспазм, що призводить до підвищення артеріального тиску в судинах гіповентильованих ділянок легень та забезпечує перерозподіл крові до нормовентильованих. Указаний механізм має захисне значення, оскільки спрямований на збереження фізіологічного рівня парціальної напруги кисню артеріальної крові. На противагу нітропрусиду натрію та нітрогліцерину антагоніст α -адренорецепторів урапідил (Ебрантил®, Nykomed: а Takeda Company)

Таблица 1. Показники гемодинаміки, газообміну та метаболізму у хворих із набряком легень на фоні гіпертонічного кризу при терапії із застосуванням урапідилу (Ебрантил®, Nykomed: a Takeda Company) та нітрогліцерину

Показник	Урапідил (Ебрантил®, Nykomed: a Takeda Company)	Нітрогліцерин	Значення р
При надходженні			
Систолічний АТ, мм рт.ст.	155 ± 30	179 ± 33	0,0002
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	82 ± 17	93 ± 19	0,001
PO ₂ , мм рт.ст.	75 ± 25	66 ± 17	0,036
РН	7,33 ± 0,08	7,29 ± 0,09	0,042
ВЕ	-1,92 ± 3,90	-4,39 ± 1,70	0,0005
Рівень лактату плазми, ммоль/л	2,16 ± 1,61	3,97 ± 2,70	0,0001
Через 6 год після надходження			
Систолічний АТ, мм рт.ст.	134 ± 20	134 ± 21	0,97
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	72 ± 11	70 ± 13	0,6
PO ₂ , мм рт.ст.	106 ± 33	98 ± 24	0,12
РН	7,40 ± 0,05	7,39 ± 0,05	0,65
ВЕ	1,42 ± 3,47	1,18 ± 1,89	0,7
Рівень лактату плазми, ммоль/л	0,71 ± 0,43	0,68 ± 2,43	0,86

справляє свій антигіпертензивний вплив переважно шляхом периферичної артеріальної вазодилатації, що не пригнічує реакцію гіпоксичної легеневої вазоконстрикції та ефективніше знижує постнавантаження на ЛШ. Окрім того, не підвищуючи ЧСС, урапідил (Ебрантил®, Nykomed: a Takeda Company) не призводить до збільшення потреби міокарда в кисні [10], що має особливе значення у хворих з ІХС, гострою та хронічною дихальною недостатністю.

Використання урапідилу (Ебрантил®, Nykomed: a Takeda Company) у хворих з ускладненими гіпертонічними кризами при проявах гострого порушення мозкового кровообігу є рекомендованим, оскільки, знижуючи системний АТ, він не викликає значного зниження церебрального перфузійного тиску та не підвищує внутрішньочерепний тиск [11], завдяки чому

він включений у рекомендації Європейського товариства боротьби з інсультом з метою корекції гемодинаміки за наявності гіпертензії у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу [12].

Таким чином, завдяки ефективності, відсутності розвитку рефлекторної тахікардії при зниженні АТ, наявності опосередкованих кардіопротекторних властивостей, чіткого дозозалежного ефекту та відсутності впливу на механізм гіпоксичної легеневої вазоконстрикції урапідил (Ебрантил®, Nykomed: a Takeda Company) можна вважати оптимальним препаратом для терапії ускладнених гіпертензивних кризів, періоперативної АГ та для використання в методиці керованої гіпотензії.

Список літератури знаходиться в редакції
Отримано 20.04.12 □

Шлапак И.П., Савченко О.О., Марцинив В.В.
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, г. Киев

Shlapak I.P., Savchenko O.O., Martsyniv V.V.
Chair of Anaesthesiology and Intensive Care
National Medical Academy of Postgraduate Education
named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

УРАПИДИЛ (ЭБРАНТИЛ®, NYKOMED: A TAKEDA COMPANY) КАК ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИОПЕРАТИВНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРИЗОВ

Резюме. В статье на основе обзора литературных источников представлены результаты, позволяющие рекомендовать урапидил (Эбрантил®, Nykomed: a Takeda Company) как эффективное средство лечения периперативной гипертензии и осложненных гипертензивных кризов.

Ключевые слова: агонисты 5HT_{1A}-рецепторов, антагонисты α₁-адренорецепторов, периперативная гипертензия, урапидил (Эбрантил®, Nykomed: a Takeda Company).

URAPIDIL (EBRANTIL®, NYKOMED: A TAKEDA COMPANY) AS AN EFFECTIVE AGENT FOR TREATMENT OF PERIOPERATIVE HYPERTENSION AND COMPLICATED HYPERTENSIVE CRISIS

Summary. The literature data reviewed in this paper permit to recommend urapidil (Ebrantil®, Nykomed: a Takeda Company) as an effective medication for the treatment of perioperative hypertension and complicated hypertension crisis.

Key words: 5HT_{1A}-receptors agonists, α₁-adrenoreceptors antagonists, perioperative hypertension, Urapidil (Ebrantil®, Nykomed: a Takeda Company).