

Возможности урапидила в лечении сложного гипертензивного пациента: долгая дорога к пьедесталу

Т.Я. Чурсина, канд. мед. наук, Буковинский государственный медицинский университет, К.А. Михалев, канд. мед. наук, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами

Доступность большого количества эффективных антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) и возможность широкого применения комбинированной терапии для контроля артериального давления (АД) в реальной клинической практике оказались недостаточными для достижения и стабилизации целевых значений АД у части больных. В последние годы создаются и активно внедряются в практику антигипертензивные препараты с многофакторным действием, воздействующие, в частности, на разные патогенетические механизмы дестабилизации АД и развития гипертензивных кризов, а также одновременно нейтрализующие активацию контррегуляторных механизмов при длительном применении [1, 2].

Человек в современном мире испытывает воздействие многочисленных факторов экзогенного и эндогенного происхождения, которые приводят к дестабилизации АД и развитию резистентности к антигипертензивному эффекту различных ЛС. Наиболее значимыми факторами являются [3–5]:

- курение;
- прогрессирующее увеличение массы тела;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- злоупотребление алкоголем;
- синдром апноэ сна;
- острая и выраженная активация симпатoadrenalовой и других нейрогормональных систем под влиянием ряда провоцирующих факторов;
- снижение натрийуреза и гиперволемиа;
- рефрактерность к проводимым медикаментозным антигипертензивным лекарственным воздействиям;
- наличие заболеваний, сопровождающихся выраженным болевым синдромом;
- ятрогенные гипертензивные эффекты ряда препаратов и токсических воздействий (глюкокортикостероидов, трициклических антидепрессантов, симпатомиметических аминов, нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, кофеина, амфетаминов);
- внезапное прекращение лечения антигипертензивными препаратами (рикошетная гипертензия);
- употребление сортов сыра, содержащих тирамин, что приводит к повышению содержания катехоламинов, взаимодействующих с α -адренорецепторами артерий и вызывающих их спазмирование.

У части больных с артериальной гипертензией (АГ), у которых модификация образа жизни и назначенная терапия, включающая не менее трех антигипертензивных препаратов (в т.ч. диуретик) в адекватных дозах, не обеспечивают снижение систолического и/или диастолического АД до целевых уровней <140/90 мм рт. ст. в общей популяции и <140/85 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом (СД)

2-го типа, констатируют наличие резистентной (или рефрактерной) к лечению АГ [7]. Распространенность резистентной формы среди всех больных с АГ составляет в среднем 10% [8]. Наравне с термином «резистентная АГ» используется также термин «неконтролируемая АГ» [3, 6, 7, 9].

Большинство патогенетических факторов дестабилизации АД реализуют свое гипертензивное действие через повышение сосудистого тонуса. Сосудосуживающим эффектом сопровождается повышенная продукция эндотелина, тромбоспана и вазопрессина, обладающих выраженным вазопрессорным действием, активация кальциевого механизма гладкомышечных клеток артериол и артерий с развитием их вазоспазма, а также системы ренин — ангиотензин — альдостерон. К резкому повышению сосудистого тонуса приводят гиперактивация симпатической нервной системы и повышение вследствие этого концентрации норадреналина в окончаниях симпатических нервов, иннервирующих резистивные сосуды. В лечении таких больных возрастает роль ЛС, оказывающих влияние на адренергическую составляющую регуляции АД [2–4].

В регуляции сосудистого тонуса участвуют α - и β -адренорецепторы, локализованные в окончаниях сосудосуживающих нервов (их медиатором является норадреналин). Высвобождающийся из пресинаптического окончания синаптической щели норадреналин стимулирует постсинаптические α -адренорецепторы сосудистой стенки, которые в количественном отношении (по сравнению с β_1 -адренорецепторами) преобладают на постсинаптической мембране, приводя к сужению сосудов. Пресинаптические α_2 - и β_2 -адренорецепторы осуществляют регуляцию норадренергических медиаторных механизмов обратной связи. Стимуляция α_2 -адренорецепторов сопровождается усилением обратного депонирования медиатора из синаптической щели в везикулы пресинаптического окончания и подавлением последующего высвобождения норадреналина (отрицательная обратная связь). Бета₂-адренорецепторы, наоборот, усиливают высвобождение норадреналина в щель (положительная обратная связь) [1, 10–12].

Среди ЛС, влияющих на адренергическую регуляцию сосудистого тонуса, выделяют препараты центрального действия (агонисты центральных α_2 -адренорецепторов, агонисты центральных 1₁-имидазолиновых рецепторов) и блокаторы периферических α -адренорецепторов, представленные неселективными и селективными α -адреноблокаторами.

Блокаторы α -адренергических рецепторов являются довольно большой группой ЛС, которые с 60-х годов прошлого столетия используют в лечении различных форм АГ [12]. По механизму антигипертензивного действия α_1 -адреноблокаторы — это «чистые» вазодилататоры,

Таблица 1. Механизмы действия урапидила и их связь с эффектами препарата, полезными при АГ [53]

Механизм действия	Эффект	Клиническая польза
Блокада α_1 -адренорецепторов и стимуляция 5-HT _{1A} -рецепторов	Двойной механизм действия: снижение общего периферического сопротивления за счет воздействия на симпатическую нервную систему (центральный механизм); блокирование периферических α_1 -адренорецепторов (периферический механизм). Воздействие на два пути патогенеза АГ	Снижение АД (диастолического и систолического). Достижение высокого уровня ответа на терапию
Стимуляция центральных 5-HT _{1A} -рецепторов	Снижение симпатического тонуса	Отсутствие рефлекторной тахикардии Поддержание адекватного почечного кровотока. Отсутствие повышения внутричерепного давления

обеспечивающие значительное снижение общего периферического сосудистого сопротивления за счет расширения как резистивных (артериальных), так и емкостных (венозных) сосудов. При длительном применении α_1 -адреноблокаторы способствуют снижению уровня глюкозы и инсулинозависимой утилизации глюкозы тканями, проявляют самостоятельный гиполипидемический эффект, способны вызвать обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, снижение мышечного тонуса шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, что улучшает мочеиспускание у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Специфическая блокада α_1 -адренорецепторов вызывает дозозависимое расслабление детрузора и мышц предстательной железы, уменьшая ее гиперплазию. Резкий сосудорасширяющий эффект α_1 -адреноблокаторов может сопровождаться развитием ортостатического коллапса, нередко — рефлекторной тахикардией, при регулярном применении может стать причиной обострения ишемической болезни сердца [1, 10–12].

В отдельных клинических ситуациях (например, при наличии сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы) в качестве антигипертензивных ЛС второго ряда можно использовать традиционные адреноблокаторы (доксазозин, теразозин) [6, 7, 9, 13].

От традиционных α_1 -адреноблокаторов существенно отличается гибридный представитель группы урапидил — α_1 -адреноблокатор с двойным механизмом действия. Препарат проявляет периферические α_1 -блокирующие свойства и оказывает центральный гипотензивный эффект вследствие агонистического влияния на 5-HT_{1A}-рецепторы, снижения импульсной активности серотонинергических нейронов и активности симпатической нервной системы на уровне рецепторов [14, 15]. Таким образом, центральный гипотензивный эффект урапидила связан со стимуляцией не центральных α_1 -адренорецепторов (как у клонидина или гуанфацина), а серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов хемочувствительной зоны продолговатого мозга и латерального ретикулярного ядра, что сопровождается уменьшением центральных сосудосуживающих импульсов. Благодаря этому урапидил снижает активность преганглионарных симпатических нейронов и поэтому, несмотря на активное сосудорасширяющее и гипотензивное действие, не вызывает рефлекторной тахикардии даже при внутривенном введении [16, 19].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было продемонстрировано, что при приеме 60 мг урапидила, 4 мг доксазозина или плацебо у 12 здоровых мужчин через 4 ч частота сердечных сокращений в покое клинически значимо возросла в группе доксазозина (на 25%, $P < 0,05$) в отличие от группы урапидила (на 12%) и плацебо [45].

Последнее обстоятельство является важным аргументом для рекомендации использовать урапидил для оказания неотложной помощи больным с осложненным гипертензивным кризом, в том числе в острый период инсульта или при стенооклюзирующем поражении церебральных артерий [21–25, 28], в период беременности [33], в предоперационной подготовке при различных оперативных вмешательствах [34–39], при наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких и легочной гипертензии [43]. Применение урапидила как препарата, который, в отличие от других вазодилататоров, не вызывает развития рефлекторной тахикардии, может быть альтернативой нитратам для снижения АД у больных с острой левожелудочковой недостаточностью [29, 30].

Дополнительные свойства и механизмы действия урапидила (табл. 1) позволяют отнести его к так называемым гибридным антигипертензивным препаратам — ЛС, молекула которых обладает двумя и более фармакологическими свойствами, потенциально полезными для лечения больных с АГ [53].

Важным свойством урапидила является отсутствие возникновения тахикардии, поскольку активация симпатической нервной системы, проявляющаяся тахикардией, является одной из причин резистентности АГ к антигипертензивной терапии. Профессор Kurt Huber — директор департамента кардиологии и неотложной медицины Wilhelminenhospital (Вена, Австрия), один из создателей Рекомендаций Европейского общества АГ, отметил, что в их клинике около 1/3 пациентов с резистентной АГ получают урапидил как второй препарат. Это обусловлено его преимуществами, основными из которых являются возможность комбинации практически с любым антигипертензивным ЛС первой линии и высокая эффективность, сопоставимая с таковой «операции последнего резерва» — симпатической денервацией почек [42], что подтверждено результатами ряда исследований [21].

При проведении длительной антигипертензивной терапии урапидил назначают внутрь в капсулах в начальной дозе 30 или 60 мг 2 раза в сутки (суточную дозу подбирают индивидуально). Принимать препарат следует утром и вечером во время еды; капсулы проглатывать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Не следует назначать урапидил для амбулаторного лечения водителям транспортных средств и представителям других профессий, работа которых требует быстрой физической и психической реакции. Препарат для курсового применения противопоказан в период беременности, а также детям. Лечение больных пожилого возраста начинают с назначения урапидила в более низких дозах [41].

У пациентов с АГ и заболеваниями мочеполовой системы урапидил не только способствует эффективному уменьшению выраженности симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, но и предупреждает дисфункцию у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем [44].

Таблица 2. Клинические исследования урапидила в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (по [21], с сокращениями)

Исследование	Пациенты	Дизайн	Результаты
A. Zanchetti et al. [20]	Пациенты с АГ, у которых 2-недельная терапия нифедипином была неэффективной	Рандомизированное открытое исследование. Сравнение комбинированной терапии «нифедипин (40 мг/сут) + урапидил (60–120 мг/сут)» и «нифедипин (40 мг/сут) + метопролол (100–200 мг/сут)»	Снижение уровня АД составило 16,6/13,6 мм рт. ст. в группе урапидила и 15,1/14 мм рт. ст. в группе метопролола (по сравнению с исходным уровнем; в обоих случаях $p < 0,001$). Уровень ХС и ХС ЛПНП в группе урапидила снизился на 3,8 и 3,9 мг/дл соответственно; в обоих случаях $p < 0,001$ (в группе метопролола повысился на 9,9 и 8,1 мг/дл соответственно; $p < 0,001$)
K. Mizuno and S. Fukuchi [55]	Пациенты с эссенциальной АГ, неконтролируемой после 12 нед приема нифедипина	Нерандомизированное неконтролируемое исследование. Эффективность комбинации «нифедипин (40 мг/сут) + урапидил (60 мг/сут)»	Добавление урапидила способствовало снижению систолического АД с $166,2 \pm 10,3$ до $146,4 \pm 16,2$ мм рт. ст., диастолического АД с $96,2 \pm 7,1$ до $85,8 \pm 8,9$ мм рт. ст. (в обоих случаях $p < 0,001$)
R. Fariello et al. [54]	Пациенты с неконтролируемым АД после 8-недельной терапии гидрохлортиазидом	Нерандомизированное неконтролируемое исследование. Эффективность комбинации «гидрохлортиазид (50 мг/сут) + урапидил (120 мг/сут)»	Значимое снижение АД в положении лежа (с $153 \pm 10,3/101 \pm 4,8$ до $144,3 \pm 13,7/92,6 \pm 8,4$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и стоя (с $146,5 \pm 10,7/101,5 \pm 4,7$ до $139,6 \pm 14,7/92,8 \pm 8,1$ мм рт. ст.; $p < 0,001$)
Y. Kaneko [56]	Пациенты с эссенциальной АГ, получавшие только урапидил или празозин либо эти препараты в комбинации с тиазидным диуретиком	Рандомизированное двойное слепое исследование. Эффективность монотерапии урапидилом (30–120 мг/сут), празозином (1,5–6 мг/сут) или их комбинации с тиазидным диуретиком	Одинаковое снижение систолического и диастолического АД во всех группах сравнения

Благоприятные метаболические эффекты урапидила, продемонстрированные в ряде исследований в отношении снижения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина натощак, уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышения уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), позволяют устранить нежелательное метаболическое действие β -адреноблокаторов и диуретиков при их назначении на фоне приема урапидила [46–49].

Результаты исследования Liebau et al. (12-месячный курс лечения урапидилом 245 пациентов в возрасте ≥ 65 лет и 582 пациентов в возрасте < 65 лет) свидетельствуют о том, что урапидил является эффективным антигипертензивным средством при использовании у пациентов пожилого возраста. Урапидил хорошо переносится данной возрастной группой и в дополнение к основному действию способствует нормализации липидного профиля плазмы [57].

Отсутствие электролитных нарушений и ассоциированных с ними желудочковых аритмий обеспечивает препарату существенные преимущества над диуретиками [18].

В мультицентровом исследовании ($n=113$) выявлено, что антигипертензивная эффективность гидрохлортиазида и урапидила была сопоставимой, однако при назначении гидрохлортиазида отмечалось клинически значимое снижение уровня калия и повышение уровня холестерина, в группе урапидила не отмечалось статистически значимого влияния на лабораторные показатели [50].

Урапидил не вызывает значимых изменений скорости клубочковой фильтрации при нормальной функции почек и не приводит к прогрессирующему нарушению их функции при умеренной/тяжелой почечной недостаточности, что связывают с его способностью снижать сосудистое сопротивление в почках и увеличивать почечный кровоток [21]. Чрезвычайно важен факт, что длительное применение урапидила не вызывает привыкания. С течением времени эффект препарата при приеме в дозе 30–120 мг/сут не осла-

бевает без развития феномена привыкания в течение 3 лет наблюдения [51, 52].

Включение урапидила в состав антигипертензивной терапии существенно повышает ее эффективность у пациентов разных категорий (табл. 2). Возможность комбинирования урапидила с антигипертензивными препаратами других классов отмечена в рекомендациях Европейского кардиологического общества [7].

Урапидил продемонстрировал высокую эффективность в лечении больных с АГ и метаболическими нарушениями. В исследовании, проведенном R. Fariello et al., монотерапия урапидилом (60/120 мг/сут) у больных с легкой и умеренной АГ и СД 2-го типа способствовала снижению уровня ТГ в сыворотке крови (на 4,5/9,5%), общего ХС (на 4/6%), ХС ЛПНП (на 6/10% соответственно) и повышению на 4/7,2% уровня ХС ЛПВП. При этом положительное воздействие урапидила на липидный профиль было более значительным у больных с исходно выраженной дислипидемией. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном S. Open et al., в котором терапия урапидилом способствовала повышению чувствительности тканей к инсулину, о чем свидетельствовало уменьшение величины соотношения инсулин/глюкоза (с 0,14 до 0,08; $p=0,047$) [46].

Таким образом, несмотря на то, что α -адреноблокаторы в составе современной терапии АГ являются антигипертензивными препаратами второго ряда, гибридный представитель этой группы с двойным механизмом антигипертензивного действия урапидил продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при ведении пациентов с АГ, в том числе резистентной, наличием коморбидности в виде СД 2-го типа и дислипидемии. В Украине урапидил в форме капсул с модифицированным высвобождением по 30 и 60 мг фирмы Такеда зарегистрирован под торговой маркой Эбрантил. Сегодня этот препарат занимает достойное место среди рекомендуемых и жизненно важных ЛС.

Список литературы находится в редакции (57 источников)

EBRA-PUB-122014-22