

Урапидил: купирование осложненных гипертонических кризов и влияние на функцию почек. Взгляд терапевта

Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г.*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности урапидила и эналаприлата у кардиологических больных с осложненным гипертоническим кризом (ГК), включая влияние на почечную функцию.

Материал и методы. В течение 6 мес. были включены 70 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), госпитализированных с диагнозом "осложненный гипертонический криз".

Результаты. Ответ на лечение в группе (гр.) урапидила был достоверно выше в сравнении с гр. эналаприлата (96,7 vs 73,3%, $p < 0,001$), за первый час систолическое артериальное давление (САД) в гр. урапидила снизилось с $210,5 \pm 13,6$ до $157,8 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), а диастолическое АД (ДАД) – со $115,7 \pm 8,5$ до $86,9 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В гр. эналаприлата за первый час САД снизилось с 208,1 до 182,5 мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД – со 114,8 до 95,0 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Среднее АД снизилось в гр. урапидила со $147,3 \pm 6,3$ до $101,7 \pm 6,4$ мм рт.ст., в гр. эналаприлата – со $145,9 \pm 6,1$ до $118,4 \pm 7,3$ мм рт.ст. В течение 6 ч в гр. урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий антигипертензивный эффект. Оба препарата достоверно не влияли на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ни

в одной гр. не было выявлено значимых нежелательных явлений. Изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как и натрийуреза, были статистически недостоверны. Поскольку пациентам через 6 ч назначалась другая комбинированная терапия, то в течение последующих часов (до 72 ч) контролировалось развитие острых сосудистых событий – острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда, которых выявлено не было ни в одной гр. исследования.

Заключение. Установлено преимущество урапидила перед эналаприлатом по количеству респондеров на 1 дозу, скорости снижения АД и центрального АД. Оба препарата не влияли на ЧСС, СКФ и натрийурез.

Ключевые слова: осложненный гипертонический криз, урапидил, эналаприлат, сравнительное исследование, натрийурез, функция почек.

Поступила 15/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 28-35

Urapidil: management of complicated hypertensive crises and effects on renal function. Therapist's view

Arutyunov G.P., Oganезova L.G.*

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To compare the effectiveness of urapidil and enalaprilat in cardiac patients with complicated hypertensive crisis (HC), including the effect of the medications on renal function.

Material and methods. During 6 months, 70 patients with essential arterial hypertension (EAH), hospitalised with a diagnosis of complicated HC, were included in the study.

Results. The therapy response rates were significantly higher in the urapidil vs. enalaprilat group (96,7% vs. 73,3%, $p < 0,001$). During the first hour of the urapidil treatment, the levels of systolic blood pressure (SBP) decreased from $210,5 \pm 13,6$ to $157,8 \pm 8,3$ mm Hg ($p < 0,05$), while the levels of diastolic blood pressure (DBP) decreased from $115,7 \pm 8,5$ to $86,9 \pm 9,1$ mm Hg ($p < 0,05$). In the enalaprilat group, the respective SBP and DBP reduction was from 208,1 to 182,5 mm Hg ($p < 0,05$) and from 114,8 to 95,0 mm Hg ($p < 0,05$). Mean BP levels in the urapidil and enalaprilat groups decreased from $147,3 \pm 6,3$ to $101,7 \pm 6,4$ mm Hg and from $145,9 \pm 6,1$ to $118,4 \pm 7,3$ mm Hg, respectively. Over 6 hours, urapidil

group patients demonstrated a more prolonged, sustained antihypertensive effect. Both medications did not affect heart rate (HR) levels. In neither group, clinically significant adverse effects were registered. The changes in glomerular filtration rate (GFR) or natriuresis were non-significant. Since after 6 hours, the patients were administered other combination therapy, the risk of acute vascular events was assessed during the following hours (up to 72 hours). No cases of acute cerebrovascular events or acute myocardial infarction were registered in either study group.

Conclusion. Urapidil was more effective than enalaprilat in terms of responder number per 1 dose or BP reduction rate. Both medications did not affect HR, GFR, or natriuresis.

Key words: Complicated hypertensive crisis, urapidil, enalaprilat, comparative study, natriuresis, renal function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 28-35

В настоящее время хорошо известно, что с уровнем почечной дисфункции связан прогноз относительно жизни пациентов с кардиальной патологией и частоты летальных исходов [1]. В 1940г Volhard F обнаружил, что почки являются органом-мишенью при артериальной гипертензии (АГ). Гипертензивную нефропатию на разных этапах развития АГ диагностируют у 4–15% больных. Учитывая высокую распространенность АГ в разви-

тых странах (в России ~ 40% среди взрослого населения [2]), можно представить масштаб поражения почек в популяции. Не вызывает сомнения, что основной целью лечения больных АГ является адекватный контроль артериального давления (АД), т.е. достижение его целевого уровня, за который принимают АД <140/90 мм рт.ст., и коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР): курение, дислипидемия (ДЛП), гипергликемия, ожирение

©Коллектив авторов, 2012
e-mail: lianaogan@gmail.com

[Арутюнов Г.П. – заведующий кафедрой терапии Московского факультета, Оганезова Л.Г. (*контактное лицо) – ассистент кафедры].

(Ож), при этом происходит снижение риска поражения органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. почек. Однако, несмотря на правильно поставленные цели и существующие инструменты для ее достижения, благодаря развитию фармакологии, у многих больных развиваются гипертонические кризы (ГК) (по данным разных исследователей, у 1-7% больных АГ, что составляет в России ~ 40 млн. случаев ГК, а в США – 500 тыс. случаев ГК ежегодно [3-9]), при которых почки подвергаются дополнительному гемодинамическому и нейрогуморальному “удару”.

В соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008г) ГК определяется как “остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения ПОМ” [8].

При минимальной субъективной и объективной симптоматике ГК рассматривают как неосложненные, а при наличии опасных проявлений с субъективными и объективными признаками церебральных, сердечно-сосудистых и вегетативных нарушений называют осложненными [10].

Осложненные ГК определяются также как экстренные, поскольку сопровождаются острым ПОМ (таблица 1) и требуют немедленного снижения АД, для чего применяют парентеральные препараты.

Для подбора адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) важно понимание процессов, происходящих в почках при ГК.

Для этого целесообразно рассмотреть кровоток в почке. Хорошо известно, что кровоток через почку прямо пропорционален среднему АД (АД_{ср}), а точнее, разности между величиной АД_{ср} и венозного давления в почке (АД_{ср} – Р_{вен.}) = ΔР, и обратно пропорционален общему сосудистому сопротивлению почки. Это понятие сложное и включает в себя несколько переменных величин: вязкость крови (W), радиус артериол, зависящий от тонуса гладкомышечных клеток (ГМК) (R), т.е. сопротивление сосудов, и длины сосудов.

В современной нефрологии эта взаимосвязь записана в форме уравнения:

$$\text{Кровоток} = (\text{АД}_{\text{ср}} - \text{АД}_{\text{вен}}) / (W + R + l) \quad [12-14]$$

Сегодня считается неоспоримым фактом, что почечный кровоток определяется в основном АД_{ср} и степенью сокращения ГМК афферентной и эфферентной артериол.

Анализ уравнения, приведенного выше, позволяет предположить, что если градиент давления увеличится на 50%, то суммарный почечный кровоток должен увеличиться также на 50%. Однако, этого в реальных условиях не происходит, т.к. кровоток в почке регламентируется феноменом саморегуляции. Этот феномен гарантирует относительно постоянный почечный кровоток в ответ на изменение среднего почечного АД в диапазоне от 85 до

180-200 мм рт.ст. Описанный феномен может иметь только одно объяснение, основываясь на описанном уравнении, – сопротивление кровотока в почке возрастает пропорционально увеличению АД. В настоящее время ответственными за ауторегуляцию считают два почечных механизма – миогенный механизм и клубочко-канальцевая обратная связь (ККОС) [15].

При ГК, казалось бы, с помощью ауторегуляции возможно сохранение почечного кровотока: например, при АД 240/120 мм рт.ст. у человека среднее АД = $120 + 1/3 \times (240 - 120) = 160$ мм рт.ст., что находится в границах для ауторегуляции. Однако необходимо помнить, что пациенты с АГ, осложненной ГК, имеют анамнез сердечно-сосудистой патологии и измененные сосуды, в т.ч. почечные. Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) даже при АД, не выходящем за пределы ауторегулярного коридора, могут существенно варьировать под влиянием медиаторов симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (САС и РААС), и с начального периода развития АГ в почках начинается морфологическая перестройка, которая вносит существенный вклад в изменение почечного кровотока. В сосудах развивается фиброзное утолщение интимы и гипертрофия ГМК, гиалиноз стенок артерий. Эти же изменения развиваются и в клубочках. Помимо изменения сосудов в почках начинает развиваться нефросклероз, фибробласты интерстиция почки характеризуются усилением пролиферативной активности, усилением синтеза коллагена и фибронектина. Облитерация артерий, нефросклероз приводит к резкому снижению почечного кровотока (запуская почечного русла), поэтому роль ауторегуляции у больных АГ значительно снижается и при ГК развивается гемодинамическое поражение почки в результате передачи повышенного АД на почечные сосуды. Поэтому быстрое и адекватное снижение АД_{ср} во время ГК является важной целью лечения.

При рассмотрении механизмов ауторегуляции, обращает на себя внимание Na и его экскреция.

Если миогенный механизм в почках аналогичен таковому во всех других участках сосудистого русла, поддающегося саморегуляции – сосудистая гладкая мускулатура сокращается в ответ на усиленное растяжение, то основной путь ККОС можно описать следующим образом: рост АД → рост капиллярного (гидростатического) давления в капиллярах клубочка → рост СКФ → рост скорости тока жидкости через проксимальный каналец, петлю Генле, и, что является ключевым – через macula densa.

Известно, что толстая восходящая часть петли Генле активно реабсорбирует ионы Na⁺ и Cl⁻ (но не H₂O), поэтому концентрация этих ионов в просвете канальца всегда ниже, чем в плазме. Причем чем

Таблица 1
ПОМ при экстренных ГК [11]

ГЭ
Тяжелая гипертензия, сопровождающаяся острым ПОМ: — острым коронарным синдромом (ОКС); — отеком легких (ОЛ); — острым расслоением аорты; — внутримозговым или субарахноидальным кровоизлиянием; — острым инфарктом мозга; — острой или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (ПН).

быстрее ток жидкости в просвете петли Генле, тем выше концентрация ионов Na^+ и Cl^- . Это повышение концентрации Na^+ и Cl^- стимулирует *macula densa* к повышению реабсорбции этих ионов. Повышенная реабсорбция Na^+ и Cl^- увеличивает продукцию аденозина, который суживает афферентные артерии, в отличие от его эффекта на другие участки сосудистого русла. Поэтому крайне важно изучение натрийуреза у больных АГ и во время ГК для оценки степени (ст.) поражения почки и для оценки воздействия антигипертензивных препаратов (АГП), используемых для купирования ГК [15].

Важно, что на почечный кровоток также влияет симпатическая иннервация.

Афферентные и эфферентные артерии почек содержат как α -, так и β -адренергические рецепторы, однако, α -рецепторов на порядок больше, чем β , и это позволяет считать, что адреналин может вызвать только констрикцию как афферентных, так и эфферентных артериол [16]. Такой спазм одновременно увеличивает сосудистое сопротивление в обоих участках сосудистого русла, вызывая снижение почечного кровотока и пропорциональный рост сосудистого сопротивления. У пациента вне стресса и имеющего нормальный уровень АД роль симпатической иннервации в регуляции почечного кровотока мала, ею можно пренебречь. Однако у пациента с ГК уровень адреналина значимо превосходит нормальный уровень и оказывает заметное влияние

на почечный кровоток. Спазм афферентной артерии приводит к снижению гидростатического давления в петлях клубочка, однако, одномоментный спазм эфферентной артериолы окажет противоположный эффект. Решающая роль в этом процессе принадлежит резкому снижению плазмотока, а, следовательно, значимому росту онкотического давления в петлях клубочка, в результате чего уменьшается СКФ.

Важной особенностью повышения активности симпатической нервной системы (СНС) является снижение натрийуреза и экскреции H_2O . Это явление принято объяснять как снижением СКФ, так и резким уменьшением канальцевой реабсорбции натрия и воды.

Поэтому актуальным представляется исследование препаратов, блокирующих α -рецепторы, и их воздействие на натрийурез.

В настоящее время число парентеральных препаратов с предсказуемым и управляемым антигипертензивным действием резко ограничен, многие из таких препаратов либо не в полной мере воздействуют на основные патогенетические аспекты формирования гипертензивной энцефалопатии (ГЭ), либо обладают крайне нежелательными побочными эффектами (ПЭ) [17].

В таблице 2 представлена характеристика некоторых лекарственных средств, рекомендованных для купирования ГК у больных АГ.

При быстром наступлении эффекта урапидил обладает наибольшей продолжительностью действия. Антигипертензивный эффект урапидила (Эбрантил®, НИКОМЕД, Германия) объясняется в первую очередь селективной блокадой α_1 -адренорецепторов. Но в отличие от других антагонистов α_1 -адренорецепторов (например, празозина), которые действуют лишь на периферии, вызывая выраженную вазодилатацию, урапидилу свойственно центральное действие. Урапидил в меньшей степени вызывает ортостатическую гипотензию, чем перифе-

Таблица 2

Препараты при экстренных ГК [17]

Препарат	Доза	Наступление эффекта	Продолжительность	ПЭ
Нитропруссид натрия	0,25–10 мг/кг/мин	Немедленно	1-2 мин	Гипотензия, рвота, отравление цианидом
Лабеталол	20–80 мг болюсно; 1–2 мг/мин в/в капельно	5-10 мин	2-6 ч	Тошнота, рвота, блокады, бронхоспазм
Нитроглицерин	5–100 мг/мин	1-3 мин	5-15 мин	Головная боль, тринитратная рвота
Эналаприлат	1,25–5,00 мг болюсно	15 мин	4-6 ч	Гипотензия, почечная недостаточность, ангионевротический отек
Фуросемид	40–60 мг	5 мин	2 ч	Гипотензия
Фенолдопам	0,1–0,6 мг/кг/мин	5-10 мин	10-15 мин	Гипотензия, головная боль
Никардипин	2-10 мг/ч	5-10 мин	2-4 ч	Рефлекторная тахикардия, гиперемия лица
Гидралазин	10–20 мг болюсно	10 мин	2-6 ч	Рефлекторная тахикардия
Фентоламин	5–10 мг/мин	1-2 мин	3-5 мин	Рефлекторная тахикардия
Урапидил	25–50 мг болюсно	3-4 мин	8-12 ч	Седативный эффект

рические вазодилататоры. Отсутствие выраженной ортостатической гипотензии может быть также следствием сбалансированного действия на тонус артериол и вен. Таким образом, урапидил является эффективным АГП, обеспечивающим благоприятные гемодинамические показатели [18-20].

В то же время в отличие от клонидина или гуанфацина, антигипертензивный эффект которых объясняется центральным действием, центральный антигипертензивный эффект урапидила связан не со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, а со стимуляцией серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов хемочувствительной зоны продолговатого мозга и латерального ретикулярного ядра. Благодаря этому урапидил снижает активность преганглионарных симпатических нейронов, потому, несмотря на активное сосудорасширяющее и антигипертензивное действие, не вызывает рефлекторной тахикардии. Даже при быстром внутривенном (в/в) введении урапидил не вызывает сколько-нибудь существенных нарушений сердечного выброса (СВ). Показано, что антигипертензивное действие урапидила сопровождается не снижением, а повышением перфузии некоторых органов и тканей, в частности почек, кишечника и конечностей. Эбрантил повышает кровоток в почке и снижает резистивность сосудов почки у пациентов с умеренной АГ и сохранной функцией почки. Это происходит из-за того, что урапидил не препятствует симпатическим реакциям на физиологический стимул и не влияет на депрессорные и прессорные реакции, индуцированные барорецепторами (способность барорецепторов регулировать сердечное и системное кровообращение остается сохранной) [19].

Несмотря на доказанную антигипертензивную эффективность урапидила и его положительное гемодинамическое влияние на почку, известно, что применение антагонистов α_1 -адренорецепторов связано с задержкой натрия и воды, что крайне неблагоприятно у больных с ГК, и может снижать антигипертензивную активность препаратов (явление "псевдотолерантности") [21], в связи с чем представляется актуальным сравнение урапидила и внутривенной формы ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлата (который обладает выраженным антигипертензивным действием, нефропротективными свойствами и довольно часто используется при лечении ГК в России) по их влиянию на функцию почки у больных с осложненным ГК и сохранной функцией почки.

Исходно целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности препарата урапидил, раствор для в/в введения 5 мг/мл в ампулах 5 мл и 10 мл, в сравнении с эналаприлатом, раствор для в/в введения в ампулах 1,25 мг (1 мл), в лечении осложненных ГК при эссенциальной АГ I-III ст. В рамках исследования проводилось 2 подисследования — по оценке влияния урапидила на

показатели центральной гемодинамики и функцию почек.

Дизайн

Набор пациентов в это открытое, рандомизированное, сравнительное исследование осуществлялся в течение 6 мес. Интервал между началом ГК и поступлением в стационар составлял < 6 ч.

Исследование включает следующие периоды:

- Скрининг — оценка соответствия критериям включения/исключения
- Период рандомизации
- Период открытого лечения, который будет длиться до 6 ч.
- Период наблюдения до 72 ч.

Критерии эффективности лечения

Исчезновение или выраженное уменьшение клинической симптоматики ГК и снижение уровня САД < 180 и ДАД < 120 мм рт. ст. (или снижение ДАД на 20-25% в течение 60-120 мин. при исходном ДАД < 120 мм рт.ст.).

Материал и методы

Пациенты. Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте 18-70 лет.
- Установленный диагноз "Первичная АГ I-III ст."
- Госпитализация по поводу осложненного ГК, определяемого как повышение диастолического АД (ДАД) > 100 мм рт.ст. и признаков ПОМ, таких как ГЭ, стенокардия, носовое кровотечение.
- Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании.
- Отсутствие введения парентеральных форм АГП на догоспитальном этапе.

Критериями не включения были сердечно-сосудистые катастрофы в течение 3 мес. до начала исследования, любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания: СН, анемия, сахарный диабет (СД), аутоиммунные, онкологические заболевания, сильные аллергические реакции, заболевания соединительной ткани и др., вторичные АГ, гиперчувствительность к урапидилу, эналаприлу и вспомогательным веществам, входящим в состав изучаемых препаратов, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток; возраст < 18 лет, беременность, период лактации.

Критерием исключения было обнаружение признаков заболевания почек, о чем свидетельствует снижение клиренса креатинина (ККр) < 60 мл/мин, вычисленный по формуле Кокрофта-Голта.

Препараты сравнения. Урапидил, раствор для в/в введения 5 мг/мл в ампулах 5 мл и 10 мл, вводился в/в, медленно, начальная доза составляла 12,5 мг, при отсутствии эффекта через 15 мин было возможно повторное введение 12,5 мг урапидила с дальнейшими интервалами не менее 15 мин. до наступления эффекта или суммарной дозы 75 мг.

Эналаприлат, раствор для в/в введения в ампулах 1,25 мг (1 мл) вводили в/в, в течение 5 мин медленно. Повторное введение было возможно только через 6 ч.

При отсутствии эффекта или при повторном повышении АД в течение 45 мин после начала лечения было

Нормативы ПВ и ИА

	Оптимальные	Нормальные	Повышенные	Патологические
Alx80, %	< -30	≥ -30 ≤ -10	> -10 ≤ 10	> 10
СПВ, м/с	< 7	≥ 7 < 10	≥ 10 < 12	≥ 12

Примечание: измерение полностью автоматизировано и компьютеризировано.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель/Гр.	Урапидил	Эналаприлат
Число (n)	31	30
Возраст, лет	60,61±8,31	60,77± 8,20
Пол (ж/м)	20/11	18/12
САД, мм рт.ст.	210,49±13,63	208,13±13,60
ДАД, мм рт.ст.	115,71±8,54	114,8±6,53
ЧСС, уд/мин	83,16±11,23	80,23±9,93
ОНМК в анамнезе (% пациентов)	6,45	3,33
ОИМ в анамнезе (% пациентов)	9,7	13,3
Стенокардия в анамнезе (% пациентов)	16,1	16,7
ПОМ:		
– ГЭ (%)	25,8	33,3
– стенокардия (%)	19,3	23,4
– носовое кровотечение (%)	19,3	13,3
– ГЭ+носое кровотечение	35,5	30
СКФ, мл/мин	73,45±7,79	70,37±7,57

возможно назначение терапии per os – Каптоприл сублингвально 25 мг.

Значимые нежелательные явления (ЗНЯ) определялись как снижение САД < 100 мм рт.ст. с появлением транзиторной симптоматики со стороны нервной или сердечно-сосудистой систем. Нежелательные явления (НЯ) определялись как появление жалоб пациента без изменения неврологического статуса или изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для оценки состояния центральной гемодинамики использовался метод аппланационной тонометрии. Центральное артериальное давление (ЦАД), в отличие от периферического АД, модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла (МЦР), поэтому данный показатель косвенно отражает состояние всего сердечно-сосудистого русла. Влияния АГП на показатели центральной гемодинамики могут отличаться за счет различий в точках приложения их эффектов в сосудистом русле. Поскольку высокое давление в корне аорты транслируется на сосуды головного мозга и на сосуды почки, быстрое, но плавное снижение ЦАД крайне важно при развитии ГК, и позволяет избежать развитие более тяжелых осложнений ГК.

Аппланационная тонометрия выполнялась с помощью артериографа TensioClinic. Измерение показателей центральной гемодинамики возможно с помощью артериографии методом аппланационной тонометрии. Измерения основываются на том факте, что при сокращении сердца первая пульсовая волна отражается от бифуркации аорты, что приводит к появлению вторичной волны, которая может быть зарегистрирована на кривой САД (поздний систолический

пик). Вторичная (отраженная) волна накладывается на первичную волну за время (RT S35), зависящее от ригидности (жесткости) аорты и амплитуды (Alx), отражающей тонус периферических артерий (общая артериальная ригидность). Поэтому, зная время отражения (RT S35) и расстояние между югулярной вырезкой грудины и лонной костью (JUG-SY), может быть рассчитана скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте (PWV S35).

Путем определения амплитуды отраженной и первичной волн можно вычислить индекс аугментации (Alx, ИА), который дает информацию как о ригидности аорты (наличие атеросклероза), так и периферическом сосудистом сопротивлении. Учитывая, что данный индекс находится в линейной зависимости от ЧСС, при расчетах в качестве стандартных приняты значения соответствующие ЧСС 80 уд/мин. Нормативы ПВ и ИА приведены в таблице 3.

СКФ рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта исходно, через 3 и 6 ч после введения исследуемых препаратов.

Натрийурез измерялся в моче, полученной путем самопроизвольного мочеиспускания, до введения препаратов и собранной с интервалом в 3 ч после введения исследуемых препаратов (т.е. анализ проводился через 3 и 6 ч после введения препаратов).

Для статистической обработки использовали программное обеспечение Statistica 6.0. При изложении результатов применяли методы описательной статистики. Все количественные показатели представлены в форме среднего значения (M)±стандартное отклонение (S). Для суждения о значимости различий между сравниваемыми показателями рассчитывали критерий Стьюдента (Student's t-values). Статистически значимыми признавали значения p<0,05.

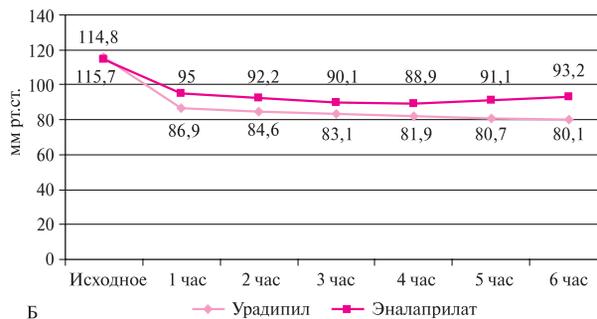
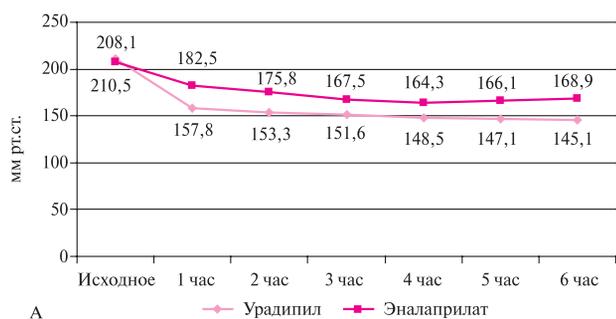


Рис. 1 Динамика САД (а) и ДАД (б) в течение 6 час. после в/в введения первой дозы урапидила и эналаприлата.

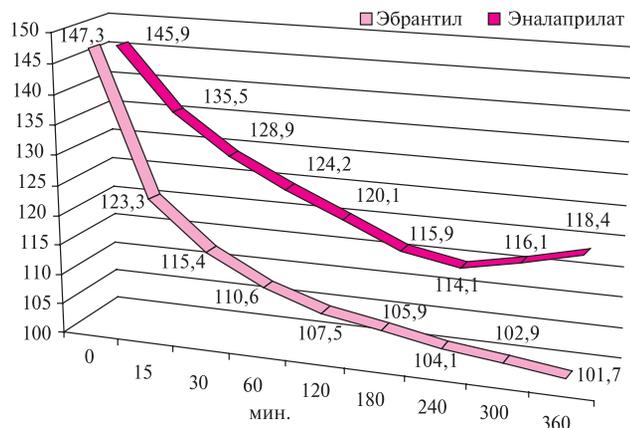


Рис. 2 Динамика АДср. в течение 6 ч после в/в введения первой дозы урапидила и эналаприлата.

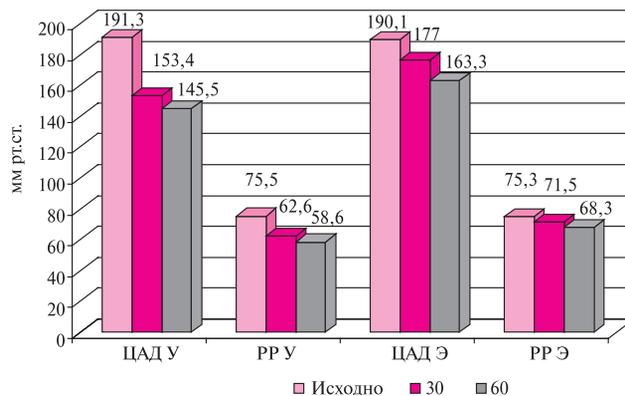


Рис. 3 Динамика САД и ПАД (PP) в гр. урапидила и эналаприлата.

Результаты

Всего в исследование включены 70 пациентов, из них в гр. Эбрантила выбыли 4 пациента (1 – отзыв согласия и 3 – СКФ < 60 мл/мин), в гр. эналаприлата – 5 человек (2 – отзыв согласия, 3 – СКФ < 60 мл/мин). В конечном анализе данных участвовали 31 и 30 пациентов в каждой гр., соответственно.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

Влияние на АД и ЧСС

Ответ на лечение в гр. урапидила был достоверно выше в сравнении с гр. эналаприлата – 96,7 vs 73,3% ($p < 0,001$), где 8 пациентам потребовалось назначение дополнительной АГТ (в группе урапидила повторное введение препарата потребовалось у 1 пациента). При введении второй дозы урапидила ответ наблюдался у 100% пациентов. За первый час САД в гр. урапидила снизилось с $210,5 \pm 13,6$ до $157,8 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), а ДАД – со $115,7 \pm 8,5$ до $86,9 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В гр. эналаприлата за первый час САД снизилось с 208,1 до 182,5 мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД – со 114,8 до 95,0 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Оценивались также продолжительность антигипертензивного эффекта (от момента первого введения препарата в течение 6 ч). В гр. урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий антигипертензивный эффект (рисунок 1).

Среднее АД снизилось в гр. урапидила со $147,3 \pm 6,3$ до $101,7 \pm 6,4$ мм рт.ст., в гр. эналаприлата – со $145,9 \pm 6,1$ до $118,4 \pm 7,3$ мм рт.ст. Динамика АДср представлена на рисунке 2.

Оба препарата достоверно не влияли на ЧСС. В гр. урапидила ЧСС снизилась с $85,5 \pm 16,9$ до $85,3 \pm 11,9$ уд./мин ($p > 0,05$), в гр. эналаприлата – с $87,4 \pm 10,0$ до $86,2 \pm 7,9$ уд./мин ($p > 0,05$).

Влияние препаратов на показатели центральной гемодинамики

В гр. урапидила за первый час САД снизилось со $191,3 \pm 13,8$ до $145,5 \pm 8,8$ ($p < 0,05$), изменение ПАД было статистически недостоверно – с $75,5 \pm 17,37$ до $58,6 \pm 12,1$, ($p > 0,05$).

В гр. эналаприлата за первый час статистически значимого изменения САД – с $190,1 \pm 12,3$ до $163,3 \pm 20,7$, ($p > 0,05$) и ПАД – (с $75,3 \pm 14,1$ до $68,3 \pm 20,9$, ($p > 0,05$)) не наблюдалось (рисунок 3).

В гр. урапидила за первый час СПВ достоверно не изменилась – с $12,6 \pm 2,7$ до $9,4 \pm 2,4$ м/с, ($p > 0,05$), ИА снизился с $20,1 \pm 5,0$ до $8,8 \pm 3,9$ ($p < 0,05$). В гр. эналаприлата за первый час СПВ также достоверно не изменилась – с $11,6 \pm 2,1$ до $8,7 \pm 2,1$, ($p > 0,05$), а ИА снизился с $17,8 \pm 3,8$ до $8,5 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$).

Влияние препаратов на почечную функцию

В гр. урапидила и эналаприлата не наблюдалось статистически достоверного изменения СКФ за

6 ч – с $73,5 \pm 7,8$ до $77,3 \pm 9,1$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, ($p > 0,05$) и с $70,3 \pm 7,6$ до $74,4 \pm 7,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, ($p > 0,05$), соответственно. Ни урапидил, ни эналаприлат не влияли на натрийурез.

Нежелательные явления

В обеих гр. отсутствовали ЗНЯ. В гр. урапидила у 1 пациента (3,2%) наблюдалось снижение АД за первые 15 мин. (САД – со 180 до 135 мм рт.ст., ДАД – со 126 до 92 мм рт.ст.) – на 25% и ~ 27%, что сопровождалось появлением головной боли. При дополнительном обследовании этого пациента было выявлен атеросклероз сонных артерий. У 1 пациента было отмечено появление головокружения (3,2%). В гр. эналаприлата отмечалось появление незначительной головной боли и головокружения – каждое НЯ у 1 пациента (3,3%).

Наблюдение в течение 72 ч

Поскольку пациентам через 6 ч назначали другую комбинированную терапию, то в течение последующих часов (до 72 ч) контролировали развитие острых сосудистых событий – остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и острого инфаркта миокарда (ОИМ), которые не были выявлены ни в одной гр. исследования.

Обсуждение

ПОМ при АГ, в т.ч. почек, остается крайне актуальной проблемой современной кардиологии. Увеличение риска ПОМ при ГК требует адекватного и эффективного снижения АД в экстренной ситуации. Несмотря на достижения фармакологии и наличие ряда сравнительных исследований в/в форм АГП для купирования ГК, нельзя останавливать поиски средств, подходящих для разных клинических ситуаций. В настоящем исследовании сопоставляли эналаприлат (единственный разрешенный в/в ИАПФ, разрешенный для купирования ГК) и урапидил – блокатор постсинаптических α_1 -рецепторов, обладающий центральным действием. Применение в данном исследовании невысокой дозы урапидила – 12,5 мг (вместо 25 мг, которые ранее применялись в ряде работ) привело к более плавному снижению АД, и позволило избежать осложнений, связанных с резким падением перфузионного давления. Поэтому в настоящем исследовании отмечено редкое возникновение НЯ, число которых было сопоставимо с группой эналаприлата.

В представленном исследовании 73,3% пациентов ответили на лечение эналаприлатом, что согласуется с результатами других работ [4,7]. Однако этот уровень реакции невысок, кроме того, неудобство применения этого препарата заключается в том, что клиническое действие наблюдается не в первые мин, а только начинается через ~ 15 мин после в/в введения. Период полувыведения эналаприлата на начальной стадии составляет ~ 11 ч, он наблюдается в плазме крови на протяжении 96 ч, и его можно вводить повторно лишь через 6 ч.

Отмечается хорошая переносимость препарата, однако его эффективность при ГК не более чем средняя.

Урапидил – препарат, который обеспечивает начало снижения АД уже в течение 5 минут после введения, через 15 мин можно наблюдать выраженный клинический эффект. Период полувыведения после в/в болюсного введения составляет 2,7 ч (1,8–3,9 ч), при неэффективности первой дозы урапидил можно повторно вводить уже через 15 мин.

В этом исследовании доля респондеров на первую дозу урапидила составила 96,7%, на 2 дозу – 100%. Важно, что статистически достоверная разница между 2 гр. лечения достигнута уже на 15 мин после введения препаратов. Время до наступления эффективного снижения САД и ДАД (САД < 180 и ДАД < 120 мм рт.ст., что составило минимум 15% от исходного значения) наблюдалось в гр. урапидила уже на 15 мин, в то время как в гр. эналаприлата – лишь на 120 мин. Важным показателем является также АД_{сред.}, поскольку от него зависит почечная ауторегуляция. В гр. урапидила наблюдалось более выраженное и быстрое снижение АД ср.

Также было показано, что повышения ЧСС на фоне лечения урапидилом и эналаприлатом не происходило. Это согласуется с данными других исследований урапидила и отличает урапидил от α_1 -АБ без центрального действия. При сопоставимом снижении АД, доксазозин достоверно увеличивал ЧСС в сравнении с плацебо (+25%, $p < 0,05$), в то время как урапидил – нет (12%, $p > 0,05$). И при сравнении гр. урапидила и доксазозина выявлено, что ЧСС в гр. доксазозина была достоверно выше ($p < 0,05$) [22].

В настоящем исследовании оценивались показатели центральной гемодинамики. Ст. увеличения САД в периферических артериях относительно САД в аорте сильно варьирует у разных субъектов и определяется модулем эластичности изучаемых артерий и удаленностью места измерения. В силу этого манжеточное давление в плечевой артерии далеко не всегда соответствует давлению в нисходящей аорте. При ГК это важно, поскольку именно высокое давление в корне аорты транслируется на сосуды почек. В гр. урапидила происходило достоверное снижение ЦАД уже на 30 мин после введения препарата – со $191,3 \pm 13,8$ до $153,4 \pm 9,2$ мм рт.ст., в то время как в гр. эналаприлата – со $190,1 \pm 12,3$ до лишь $177,0 \pm 11,6$ мм рт.ст. ($p > 0,05$).

По современным представлениям ПАД является главным гемодинамическим предиктором развития всех сердечно-сосудистых осложнений, а повышенная СПВ рассматривается как маркер развития ССЗ и смертности от них. Косвенные индексы аортальной жесткости и отраженной волны, такие как ЦАД и ИА, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности [23]. В

настоящем исследовании в обеих гр. не наблюдалось статистически значимого снижения ПАД и СПВ в течение 1 ч ($p > 0,05$). Достоверное различие выявлено только для ИА.

Крайне важна не только скорость эффективного снижения АД, но и продолжительность антигипертензивного эффекта, поскольку в случае диуретической терапии (салуретика, осмодиуретика) возможно возникновение так называемых рикошетных кризов, когда после массивного диуреза с резким снижением АД через 10–12 ч происходит задержка натрия, воды и значительное повышение АД. В ответ на острое уменьшение объема циркулирующей плазмы активизируются РААС и САС, в связи с чем рикошетные кризы протекают тяжелее первичных [24]. Поэтому способность урапидила поддерживать стойкий антигипертензивный эффект в течение 6 ч крайне важное свойство для больных с ГК.

С другой стороны, именно возможное влияние урапидила на натрийурез (показано, что блокаторы α_1 -рецепторов празозин и индорамина не влияют на СКФ, но уменьшают натрийурез, приводя к задержке натрия и воды [25]), явилось причиной изучения нами динамики СКФ и натрийуреза в 2 гр. По

результатам настоящего исследования, ни в гр. урапидила, ни в гр. эналаприлата не произошло значимого изменения СКФ и натрийуреза. Таким образом, у пациентов с сохранной функцией почек оправдано применение препарата с быстрым наступлением и более стойким антигипертензивным эффектом.

Заключение

Таким образом, доля респондеров на первую дозу препарата среди больных АГ, госпитализированных с диагнозом “осложненный гипертонический криз”, в гр. урапидила было достоверно больше, чем в гр. эналаприлата. Статистически достоверная разница по эффективному снижению САД и ДАД между 2 гр. лечения была достигнута уже на 15 мин после введения препаратов, причем стойкий антигипертензивный эффект поддерживался в течение 6 ч. в группе урапидила. Кроме того, только в гр. урапидила происходило достоверное снижение ЦАД уже на 30 мин после введения препарата, а затем и ИА. В гр. урапидила и эналаприлата не наблюдалось статистически достоверных изменений ЧСС, СКФ и натрийуреза.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфильтрация в клинической практике. *Клин нефр* 2009; 1: 29–40.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; 4: 45–50.
3. Global Health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization 2009.
4. Varonj, Marik P.E. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000; 118: 214–27.
5. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411–7.
6. Elliott W.J. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 587–92.
7. Aggarwal M., Khan I.A. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 2006; 24: 135–46.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6): Прил. 2.
9. Rhoney D., Peacock W.F. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1. *Am J Health systpharm* 2009; 66: 1343–52.
10. Верткин А.Л., Городецкий В.В., Тополянский А.В. и др. Догоспитальная помощь при внезапном повышении АД и гипертоническом кризе. *РМЖ* том 9, № 20 СКОРАЯ ПОМОЩЬ 863–7.
11. Энрико Агабити Розеи, Массимо Салветти. Купирование неотложных и экстренных гипертонических кризов. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2006; 7: 28.
12. Brenner B.M., Rector F.C. Jr. The kidney. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co 1991
13. Seldin D.W., Giebisch G. The kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. NY Raven Press 1992.
14. Windhager E.E. Renal Physiology In Handbook of Physiology, Section 8. NY. Oxford University Press 1992.
15. Арутюнов Г.П. “Патофизиологические процессы в почках у больных хронической сердечной недостаточностью”. *Ж Серд недост* 2008; 9(5) (49): 234–50.
16. Moss N.G., Colinders R.E., Gottschalk C.W. Neural control of renal function. In Windhager E.E. “Renal physiology” NY, Oxford University Press 1992, chapter 22.
17. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–53.
18. Gillis R.A., Dretchen K.L., Namath I., et al. Hypotensive effect of urapidil: CNS site and relative contribution. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 103–9.
19. Ramage A.G. The mechanism of the sympathoinhibitory action of urapidil: role of 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 998–1002.
20. Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Контроль АД в остром периоде инсульта, *Consilium Medicum*, Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2010; 28–34.
21. Bauer J.H. Adrenergic blocking agents and the kidney. *J Clin Hypertens* 1985; 1: 199–221.
22. Kurt Stoschitzky. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate, *Eur J Clin Pharmacol* (2007) 63: 259–62.
23. Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? *Кардиология* 2007; 9: 15–23.
24. Заноздра Н.С., Кришук А.А. Гипертонические кризы. Киев. Здоровье 1987; 168 с.
25. Bauer J.H. Adrenergic blocking agents and the kidney. *J Clin Hypertens* 1985; 1:199–221.