

Применение антигипертензивного препарата комбинированного действия урапидила в клинической практике

Н.И. Гапонова^{1*}, В.Р. Абдрахманов¹, Н.Ф. Плавунцов², А.В. Филатов, В.С. Орлов², Д.В. Филиппо², С.Н. Терещенко¹

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия; ²Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы

Clinical use of a combined-action antihypertensive medication urapidil

N.I. Gaponova^{1*}, V.R. Abdrakhmanov¹, N.F. Plavunov², A.V. Filatov, V.S. Orlov², D.V. Filippo², S.N. Tereshchenko¹

¹Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia; ²A.S. Puchkov Urgent Medical Care Centre, Moscow

В настоящее время комбинированная антигипертензивная терапия рассматривается в качестве основной стратегии лечения больных артериальной гипертензией. К числу эффективных препаратов комбинированного действия относится гибридный препарат урапидил, совмещающий в одной химической структуре центральный антигипертензивный эффект с периферической вазодилатацией. В обзоре обсуждаются результаты клинических и экспериментальных исследований, посвященных анализу антигипертензивного действия урапидила, рекомендованы области применения, а также подчеркнуты хорошая переносимость и безопасность препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, гипертонический криз, урапидил.

Currently, combined antihypertensive therapy is considered as the leading strategy in the management of patients with arterial hypertension. One of the effective combined antihypertensive medications is a hybrid agent urapidil, which chemical structure provides a combination of central antihypertensive action and peripheral vasodilatation. This review discusses the results of the clinical and experimental studies on urapidil antihypertensive effectiveness. The clinical use of the medication, as well as its good tolerability and safety, is also discussed.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, hypertensive crise, urapidil.

В Российской Федерации (РФ) артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ). Этой патологией страдает до 40% взрослого населения РФ. При этом осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет > 70%.

В третьей версии Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, опубликованной в 2008г, подчеркнуто, что лишь 59% больных АГ принимают антигипертензивные препараты (АГП), из них эффективно лечатся только 22% [1].

Столь неутешительные данные объясняют частое развитие осложнений АГ с повреждением органов-мишеней (ПОМ). Особенно тревожным фактом является растущее число гипертонических кризов (ГК), способствующих, неблагоприятному прогнозу и повышению смертности. По данным Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы, число ГК в последние годы неуклонно растет (рисунок 1), что подтверждается как абсолютным числом вызовов по поводу ГК, так и процентным отношением таких вызовов к общему количеству населения г. Москвы.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: nade-gaponova@yandex.ru
Тел.: 8-910-433-04-83

[¹Гапонова Н.И. (*контактное лицо) – доцент кафедры скорой медицинской помощи, ¹Абдрахманов В.Р. – профессор этой же кафедры, ²Плавунцов Н.Ф. – главный врач, Филатов А.В. – врач-кардиолог Скорой медицинской помощи г. Раменское, ²Орлов В.С. – врач-кардиолог, ²Филиппов Д.В. – врач-невролог, ¹Терещенко С.Н. – заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО].

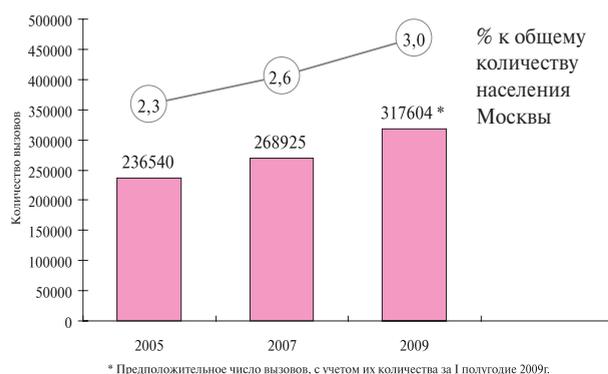


Рис. 1 Динамика вызовов бригад скорой медицинской помощи г. Москвы к больным с ГК за 2005–09 гг.

Несмотря на большое количество АГП, перечень медикаментозных средств, используемых для лечения ГК, в особенности препаратов для парентерального введения, остается весьма ограниченным. К тому же, некоторые из этих препаратов имеют серьезные побочные эффекты. Так, например, нитропруссид натрия, применяющийся при гипертонической энцефалопатии, может спровоцировать повышение внутричерепного давления [1].

Использование клонидина ограничивает непредсказуемость эффекта. Независимо от дозы, помимо коллапса, при парентеральном введении возможно повышение артериального давления (АД) за счет первоначальной стимуляции периферических α -адренорецепторов, а также высокая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений, таких как нарушение сознания и угнетение дыхания (вплоть до апноэ).

Лабеталол, являющийся одновременно α - и β -адреноблокатором (α -АБ и β -АБ), помимо ортостатической гипотензии, может вызывать бронхиальную обструкцию и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Для ганглиоблокаторов, таких как пентамин и триметафан, характерно развитие выраженных артериальной гипотензии и угнетения дыхания, поэтому указанные препараты редко применяются для купирования ГК.

В последние годы активно создаются АГП с многофакторным действием, в частности, воздействующие на разные патогенетические механизмы развития ГК и одновременно нейтрализующие активацию контррегулирующих механизмов, таких как рефлекторная тахикардия в ответ на снижение артериального давления (АД). Примером указанного типа АГП является урапидил (Эбрантил, НИКОМЕД, Норвегия).

Фармакологические свойства урапидила

Фармакодинамика

Урапидил относится к препаратам, блокирующим постсинаптические α_1 -адренорецепторы, вследствие чего снижается периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Наряду с этим, урапидил обладает слабым

β -адреноблокирующим действием. Центральное действие препарата заключается в стимуляции серотониновых $1A$ -рецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Как известно, серотонин играет важную роль в патогенезе и прогрессировании гипертонической болезни (ГБ). В течение последних десятилетий накоплены свидетельства того, что серотонинергические нейроны вовлечены в регуляцию АД. В частности, бульбоспинальная серотониновая проекция, нисходящая из вентролатеральной части мозгового вещества, вызывает прессорную реакцию, опосредованную через серотониновые рецепторы. Было также установлено, что хорошо известное центральное антигипертензивное действие метилдопы частично опосредовано через серотонинергические рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Вместе с тем, центральный антигипертензивный эффект урапидила существенно отличается от метилдопы, клонидина и гуанфасцина, которые известны как прототипы АГП центрального действия [3,4]. Указанные препараты являются антагонистами α_2 -адренорецепторов понтомедулярной области ЦНС. Стимуляция этих рецепторов вызывает угнетение симпатической нервной системы (СНС) на периферии и, как следствие, падение АД и уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Урапидил, напротив, не влияет на центрально расположенные α_2 -адренорецепторы и в отличие от клонидина и подобных препаратов, его центральный антигипертензивный эффект не может быть блокирован блокатором α_2 -адренорецепторов йохимбином [3].

Экспериментальные данные дают основание предполагать, что центральная антигипертензивная активность урапидила связана с его стимулирующим действием на серотониновые $1A$ -рецепторы в ЦНС [5,6]. Исследования, проведенные радиоизотопным методом, показали, что, наряду со средством к α_1 -адренорецепторам, урапидил также обладает селективной аффинностью к серотонин $1A$ -рецепторам. При этом выявлена корреляция между аффинностью урапидила к серотонин $1A$ -рецепторам и их центральной антигипертензивной активностью [7-9].

Таким образом, периферическая α_1 -блокирующая и центральная антигипертензивная активность являются самыми важными составляющими клинически установленной антигипертензивной эффективности урапидила. Так как молекула урапидила не содержит стереоизомеров, эти эффекты содержатся в одной молекуле, поэтому урапидил следует рассматривать как истинный гибридный препарат [10].

Центральное действие урапидила дополняет периферическую блокаду α_1 -адренорецепторов, но также является главной причиной отсутствия рефлекторной тахикардии, которая считается неизбежной при вазодилатации.

Фармакокинетика

При внутривенном (в/в) введении 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала — быстрое снижение (α -фаза), а затем — медленное (β -фаза).

Период распределения препарата составляет ~ 35 мин. Большая часть урапидила метаболизируется в печени. Основным метаболитом — гидроксированное производное в 4-ом положении бензольного кольца, которое практически не обладает антигипертензивной активностью. 50-70% урапидила и его метаболитов (15% в виде активного препарата) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов.

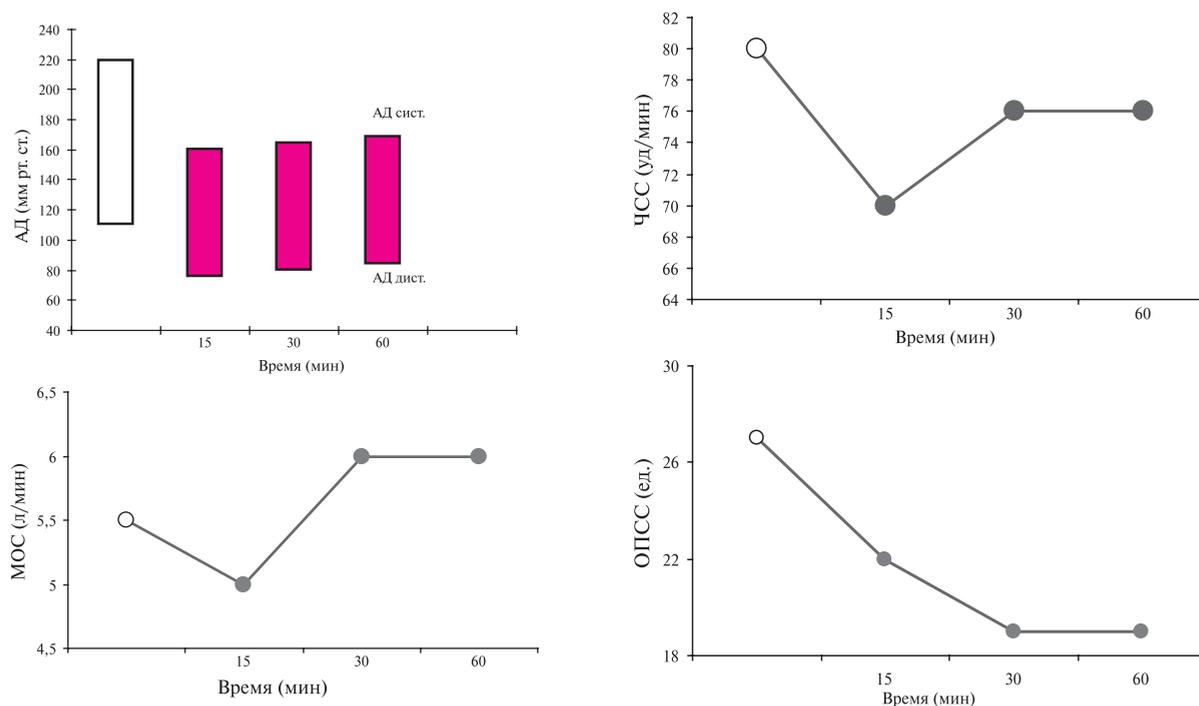


Рис. 2 САД, ДАД, ЧСС, МОС и ОПСС до (□;○) и после (■;●) в/в введения 25 мг урапидила больным эссенциальной АГ [40].

Период полувыведения после в/в болюсного введения составляет ~ 3 ч. Связь с белками плазмы крови — 80%. Относительно низкая степень связывания с белками плазмы крови объясняет то, что практически исключает возможное взаимодействие урапидила с лекарственными средствами, связывающимися с белками плазмы крови.

Урапидил проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

У пожилых пациентов, а также у больных с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью объем распределения и клиренс урапидила снижены, а период полувыведения увеличен.

Урапидил противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, аортальном стенозе, беременности и в период лактации.

Антигипертензивное действие урапидила может усиливаться при одновременном приеме с блокаторами α -адренорецепторов и другими АГП, а также при гиповолемии и при употреблении алкоголя.

Применение урапидила при лечении тяжелой АГ и ГК

Обнадёживающие результаты с использованием урапидила были получены при лечении больных с тяжелой АГ и ГК [11-17].

Типичная динамика основных параметров сердечно-сосудистой системы под влиянием в/в введения урапидила представлена на рисунке 2. При этом исходно высокие значения АД с 220/115 мм рт.ст. снизились в среднем до 164/91 мм рт.ст. Не наблюдалось существенных изменений сердечного выброса (МОС), в то время как исходно повышенное ОПСС достоверно снижалось. Отмечено незначительное уменьшение ЧСС.

Открытое, контролируемое исследование, выполненное на базе НИИ скорой медицинской

помощи им. Н.В. Склифосовского, показало, что у больных с ГК урапидил при средней скорости введения 0,6 мг/мин в средней дозе 50 мг (25-75 мг) вызывал статистически достоверное снижение систолического АД (САД) на 26%, диастолического АД (ДАД) на 23% за счет периферической вазодилатации и воздействия препарата на рецепторы сосудодвигательного центра [13]. ЧСС достоверно не менялась, что объясняется торможением центральной симпатической активации под воздействием урапидила. Снижение АД сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и не вызвало развития серьезных побочных эффектов.

Были обнаружены особенности антигипертензивного эффекта урапидила в зависимости от исходного состояния центральной гемодинамики [13]. При ГК с гиперкинетической реакцией снижение АД достигалось преимущественно за счет уменьшения исходно повышенных показателей МОС. У больных с эукинетическим типом гемодинамики купирование ГК происходило за счет снижения повышенного ОПСС без достоверных изменений МОС. При гипокINETическом типе кровообращения антигипертензивное действие урапидила происходило за счет снижения повышенного ОПСС. Благодаря снижению постнагрузки и облегчению работы сердца исходно сниженный МОС в указанной группе достоверно повышался.

При тяжелых ГК рекомендуется в/в болюсное введение 25 мг урапидила в течение 3-5 мин, с последующей инфузией из расчета 5-40 мг/ч в течение 4-6 ч [14].

Урапидил успешно применялся при ГК, осложненном расслоением аорты [14]. Лечение начинали с в/в введения 25 мг препарата, с последующим увели-

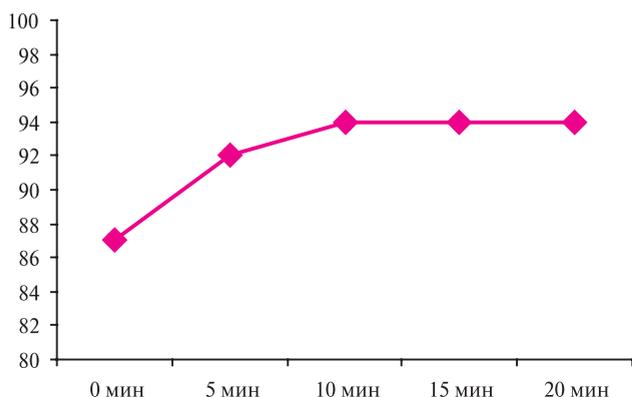


Рис. 3 Динамика насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) на фоне в/в введения 25 мг урапидила у больных тяжелой АГ, осложненной левожелудочковой недостаточностью [14].

Чением дозы спустя 5 мин до 50 мг. Положительный эффект был достигнут у всех 16 больных, при этом ЧСС снизилась в среднем с 111 до 94 уд./мин (15 мин).

В группе больных ГК, осложненным отеком легких, наряду с положительным гемодинамическим эффектом урапидила наблюдалось повышение насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) с 87% до 94% — к 20 мин (рисунок 3) [14], в то время как нитроглицерин снижает насыщение артериальной крови кислородом.

Был выявлен положительный эффект при в/в введении урапидила у больных с тяжелой сердечной недостаточностью (СН), когда выраженная левожелудочковая СН осложнялась вторичной легочной гипертензией (ЛГ) [18,19]. В обследованной группе урапидил вызвал значительное снижение АД в легочной артерии (ЛА) и снижение ОПСС.

Как известно, АГ, в особенности кризовый вариант течения болезни, тяжело протекает у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), т. к. на фоне эссенциальной АГ повышение симпатической активности способствует развитию вторичной ЛГ [20,21]. У таких больных при медленном (в течение 10 мин) введении урапидила в средней дозе 44 мг было достигнуто улучшение состояния больных: достоверно снизились АД в ЛА, давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) и легочное сосудистое сопротивление [22]. При этом не было зафиксировано увеличение ЧСС и ухудшение показателей газового состава крови.

При детальном анализе функции внешнего дыхания у больных АГ и ХОБЛ констатировано отсутствие негативного влияния урапидила. Более того, у ряда больных препарат вызывал дозозависимую бронходилатацию [20].

Таким образом, урапидил оказался эффективным препаратом для снижения АД у больных АГ и ХОБЛ.

В практике неотложной кардиологии актуальной является проблема развития АГ у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Усугубляющим фактором послеоперационного перио-

да у таких больных рассматривается увеличение легочной фракции шунта, обусловленное снижением сократительной способности сердца и повышением содержания воды в легких, что обычно наблюдается при искусственном кровообращении [23,24]. По мере нарастания шунтирования ухудшается оксигенация артериальной крови. Для контроля АД и устранения АГ в послеоперационном периоде у больных с АКШ, как правило, используют АГП — нитропруссид натрия, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов и другие вазодилататоры. В то же время, как показали сравнительные исследования, урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными вазодилататорами, такими как нитропруссид натрия [25].

Тахикардия после АКШ может усилить потребление кислорода миокардом, и в результате привести к миокардиальной ишемии, в этом аспекте урапидил, при применении которого ЧСС остается стабильной, может стать оптимальным препаратом для устранения постоперационной АГ [26].

Многие сосудорасширяющие препараты, в т.ч. нитропруссид натрия и нитроглицерин, подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, увеличивая фракцию шунтирования крови в легких и, тем самым, ухудшая артериальную оксигенацию [27,28]. После введения урапидила существенного увеличения шунтирования или снижения напряжения кислорода в артериальной крови не наблюдалось, т. к. урапидил не подавляет гипоксическую легочную вазоконстрикцию [25].

Таким образом, в отношении к оксигенации и ЧСС оказалось, что урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с нитропруссидом натрия и нитроглицерином при неотложной терапии АГ после АКШ.

Влияние урапидила на агрегацию тромбоцитов

Клинические и экспериментальные исследования показали, что урапидил обладает умеренно выраженной α_1 - и слабой α_2 -адреноблокирующей активностью [3,29].

Как известно, агонисты α_2 -адренорецепторов (например, клонидин) могут усиливать агрегацию тромбоцитов [30], в то время как антагонисты α_2 -адренорецепторов подавляют агрегацию тромбоцитов, индуцированную катехоламинами [31].

Таким образом, антагонисты адренорецепторов, препятствующие агрегации тромбоцитов, могут иметь важное практическое значение для снижения тромбоцитарной активности при патологических состояниях, особенно при АГ, т. к. в патогенезе этой болезни, четко прослеживается участие катехоламинов [31,32]. Как показали исследования, урапидил способен снижать агрегационную активность тромбоцитов, вызванную катехоламинами [33].

Урапидил в неотложной неврологии и хирургии

В экспериментах с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в/в

введение урапидила способствовало уменьшению зоны некроза [34].

В клинической практике в/в введение урапидила больным ГК наряду с улучшением центральной гемодинамики оказывало нормализующее влияние на МК, устраняя спазм артериолярных сосудов головного мозга, увеличивая венозный отток и повышая исходно сниженную скорость мозгового кровотока [13].

На высоте ГК часто развивается гипертоническая энцефалопатия как результат нарушения ауторегуляции МК, когда вследствие повышения среднего АД развивается компенсаторная вазоконстрикция мозговых артериол, что приводит к гипоперфузии мозга.

Использование урапидила в неотложной терапии гипертонической энцефалопатии наряду с улучшением церебральной гемодинамики способствует нормализации неврологического статуса [35,36].

Урапидил рассматривается в качестве удобного препарата для индукции управляемой гипотензии среднего уровня (с достижением среднего АД ~ 70 мм рт.ст.). Важно при этом отметить, что при применении урапидила не нарастает внутричерепное давление и не развивается синдром “рикошета” [37].

Таким образом, отмеченные позитивные характеристики урапидила позволяют рекомендовать его применение для достижения управляемой гипотензии. Показания для управляемой гипотензии:

- большие ортопедические процедуры, такие как тотальная артропластика бедра
- нейрохирургические вмешательства
- онкохирургия больших опухолей
- пластическая хирургия.

Побочное действие урапидила

На фоне применения урапидила не нарушается чувствительность рефлекторных механизмов, участвующих в сердечно-сосудистой регуляции и поддержании гомеостаза [38]. Этот факт объясняет, почему ортостатическая гипотензия и феномен “первой дозы” редко наблюдались как при длительном применении урапидила [39], так и при быстром снижении АД во время в/в введения препарата больным ГК [13,40].

Отмеченные благоприятные гемодинамические характеристики урапидила выгодно отличаются от других препаратов с α -блокирующими свойствами (например, празозин), которые нередко ухудшают рефлекторную сердечно-сосудистую регуляцию [38].

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Москва 2008; приложение 2 к ж Кардиоваск тер профил: 5-32.
2. Head GA, Korner PI, Lewis SL, et al. Contribution of noradrenergic and serotonergic neurons to the circulatory effects of centrally acting clonidine and α -methyl dopa in rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: 945-53.
3. van Zwieten PA, De Jonge A, Wilfert B, et al. Cardiovascular effects and interaction with adrenoceptors of urapidil. Arch Internat Pharmacod Therapie 1985; 276: 180-201.
4. van Zwieten PA, Thoolen MJMC, Timmermans PBMWM. The hypotensive activity and side-effects of methyl dopa, clonidine and guanfacine. J Hypertens 1984; 6(Suppl. 11): 28-33.

При передозировке урапидила наблюдается головокружение, заторможенность, утомляемость, реже развивается ортостатическая гипотензия, вплоть до коллапса. Длительный бесконтрольный прием препарата может осложниться тромбоцитопенией, а также развитием аллергических реакций (кожный зуд, экзантема и т. п.).

Как известно, препараты, взаимодействующие с серотонинергическими рецепторами, могут спровоцировать развитие так называемого “серотонинового синдрома”, для которого характерны дезориентация, беспокойство, тремор, гипервентиляция, мышечный гипертонус и др. [41]. Выраженность “серотонинового синдрома” возрастает параллельно с аффинностью к серотониновым_{1A}-рецепторам и, напротив, нивелируется пропорционально аффинности к α_1 -адренорецепторам [42].

Именно благодаря одновременному взаимодействию с серотониновыми рецепторами и α -адренорецепторами антигипертензивный эффект урапидила в терапевтических дозах наблюдается без развития серьезных побочных эффектов, в т.ч. “серотонинового синдрома” [10].

Контрольные исследования лабораторных показателей не выявили значимых гемодинамических и биохимических изменений, в частности, урапидил не оказывает неблагоприятного влияния на липидный обмен и толерантность к глюкозе [43].

Кроме того, в отличие от диуретических препаратов (гидрохлортиазид, фуросемид) урапидил не способствует развитию гипокалиемии с угрозой желудочковых аритмий [44].

Заключение

Таким образом, литературные данные по изучению фармакологической активности и опыт клинического применения свидетельствуют о том, что урапидил является истинным гибридным АГП, обладает многофакторным действием, сочетающим центральную антигипертензивную активность с периферической вазодилатацией.

Препарат лишен известных недостатков, характерных для α -адреноблокаторов, в частности, развития рефлекторной тахикардии, неизбежного побочного эффекта вазодилатации.

В силу своей эффективности при лечении тяжелой АГ и ГК, хорошей переносимости и безопасности урапидил может быть рекомендован для применения в клинической практике.

5. Fozard JR, Mir AK. Are 5HT-receptors involved in the antihypertensive effects of urapidil. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 24P.
6. Gross G, Hanft G, Kolassa N. Urapidil and some analogues with hypotensive properties show high affinities for 5-hydroxytryptamine (5HT) binding sites of the 5HT_{1A}-subtype and for α_1 -adrenoceptor binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 336: 597-601.
7. Giillis RA, Kellar KJ, Quest JA, et al. Experimental studies on the neurocardiovascular effects of urapidil. *Drugs* 1988; 35(Suppl. 6): 20-33.
8. Kolassa N, Beller KD, Sanders KH. Involvement of brain 5HT_{1A}-receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 7D-10.
9. Sanders KH, Beller KD, Eltze M, et al. Urapidil and some analogs with high affinities for serotonin-_{1A} and α_1 -adrenoceptor binding sites show potent hypotensive activity upon central administration. *Curr Opin Cardiol* 1989; 4(Suppl. 4): S49-55.
10. van Zwieten PA, Blauw GJ, van Brummelen P. Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and α -adrenoceptor activity. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 1-8.
11. Späh F, Grosser KD, Thieme G. Acute haemodynamic effects of urapidil and nifedipine in hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 58-9.
12. Hirschl MM, Seidler D, Mullner M, et al. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *J Hypertens* 1996; 24: 1684-9.
13. Семенова Е.В., Голиков А.П., Рябинин В.А., Лукьянов М.М. Лечение гипертонических кризов с использованием комплексного динамического контроля. *ТОП Медицина* 1998; 2: 6-8.
14. Alijotas-Reig J, Bove-Farre I, De Cabo-Frances F, et al. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 130-3.
15. Cherney D, Strans Sh. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 937-45.
16. Елагин Р.И. Адренергические средства: альфа-адреноблокаторы. *Cons Med* 2003; 7: 1-6.
17. Rosei EA, Salvetti M, Farsang C. Лечение осложненных и неосложненных гипертонических кризов. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2007; 2: 66-8.
18. Drobinski G, Montalescot G, Fossier JM, et al. Haemodynamic effects of intravenous urapidil in patients with advanced left ventricular failure. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 63-4.
19. Adnot S, Radermacher P, Andrivet P, et al. Effects of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation: perfusion ratios in patients with congestive heart failure. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 65-6.
20. Cazzola M, Spinazzi A, Santangelo G, et al. Acute effects of urapidil on airway response in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 4): 71-2.
21. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких. Монография. Москва 2005, 243 с.
22. Späh F, Kottmann R, Grosser KD, et al. Effects of urapidil in patients with mild pulmonary vascular hypertension. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 69-70.
23. Castelhy PA, Lear S, Lear E, et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
24. Sivak ED, Starr NJ, Grave JW, et al. Extra vascular lung water values in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Critic Care Med* 1982; 10: 593-6.
25. Mollhoff T, Rosiers P, van Aken H. Urapidil, sodium nitroprusside and nitroglycerin: effects on haemodynamics, venous admixture and arterial oxygenation after coronary artery bypass grafting. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 73-6.
26. Wallard R, Karp RB, Reves JG, et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery. A study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559-65.
27. Castelhy PA, Lear S, Cottrell JE, et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
28. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, et al. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65: 1072-7.
29. Jackisch R, Kasakov L, Feuerstein TJ, et al. Effects of urapidil on neurotransmitter release in CNS tissue in vitro. *Arch Internat Pharmacod Therapie* 1987; 285: 5-24.
30. Grant JA, Scrutton MC. Interaction of selective α -adrenoceptor agonists and antagonists with human and rabbit blood platelets. *Brit J Pharmacol* 1980; 71: 121-34.
31. Smith CCT, Betteridge DJ, Prichard BNC. Platelet in vitro responses to urapidil and prazosin. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 48-51.
32. Hjemdahl P. Plasma catecholamines as markers for sympathoadrenal activity in human primary hypertension. *Pharmacol and Toxicol* 1988; 63(Suppl. 1): 27-31.
33. Emanuelli G, Anfossi G, Lanzio M, et al. Influence of urapidil on in vitro platelet responses to adrenaline and other aggregating agents. *Pharmacol Res Communicat* 1988; 20: 883-99.
34. Prehn JH, Welsch M, Backhauss, et al. Effect of serotonergic drugs in experimental brain ischemia. Evidence for a protective role of serotonin in cerebral ischemia. *Brain - Res* 1993; 63: 10-20.
35. Grossman E, Hironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf* 1998; 19: 99-122.
36. Migneco A, Ojetti V, De Lorenzo A, et al. Hypertensive crises: diagnosis and management in the emergency room. *Eur Rev Med Pharmacol Sciences* 2004; 8: 143-52.
37. Мопрелл ДФ. Качественная управляемая гипотензия. *Ж Мед неотл сост* 2007; 3: 127-34.
38. Mancina G. Haemodynamic effects of the multiple action antihypertensive drug urapidil. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 14-29.
39. Takeda T, Kaneko Y, Shionoiri H, et al. Urapidil in patients with severe hypertension and in long treatment. *J Hypertens* 1988; 6(Suppl. 2): S37-42.
40. Leonetti G, Terzoli L, Zanchetti A. Systemic haemodynamic and humoral changes during urapidil treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 1988; 6(Suppl. 2): S25-9.
41. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1112-20.
42. Beller K-D, Boer R, Sanders KH, et al. Blockade of α_1 -adrenoceptors favourable in hypotension induced by stimulation of serotonin_{1A} receptors in conscious dogs? *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 38-41.
43. Späh F, Grosser KD, Thieme G. Acute haemodynamic effects of urapidil and nifedipine in hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 58-9.
44. Distler A, Haerlin R, Hilgenstock G, et al. Clinical aspects of antihypertensive therapy with urapidil: comparison with hydrochlorothiazide. *Drugs* 1990; 40(Suppl. 4): 21-7.

Поступила 10/12-2009