

ТРИМАЙ ГІПЕРТОНІЧНИЙ КРИЗ ПІД КОНТРОЛЕМ

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТАХИБЕН® (TACHIBEN®)

Склад: діюча речовина: урапідил; 1 мл розчину містить 5 мг урапідилу; **допоміжні речовини:** кислота хлористоводнева концентрована; натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева розведена; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Гіпотензивні засоби. Антиадренергічні засоби з периферичним механізмом дії. Блокатори альфа-адренорецепторів. Код АТХ C02C A06.

Фармакологічні властивості. **Фармакодинаміка.** Урапідил спричиняє зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску шляхом зменшення периферичного судинного опору. Частота серцевих скорочень практично не змінюється. Серцевий викид не змінюється; якщо серцевий викид був знижений внаслідок підвищеного післянавантаження, він може збільшитися.

Урапідил має центральний та периферичний механізми дії.

- Периферична дія: урапідил переважно блокує постсинаптичні α_1 -адренорецептори, таким чином пригнічуючи судинозвужувальну дію катехоламінів.
- Дія на ЦНС: урапідил змінює активність центрів у головному мозку, які контролюють кровообіг. Внаслідок цього інгібується рефлекторне підвищення тону симпатичної нервової системи або тону симпатичної нервової системи знижується.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення в дозі 25 мг спостерігається двофазне зниження концентрації урапідилу в сироватці крові (спочатку початкова фаза розподілу, потім термінальна фаза виведення). Період напіврозподілу становить близько 35 хвилин, об'єм розподілу — 0,8 л/кг (діапазон 0,6–1,2 л/кг). Урапідил метаболізується переважно у печінці. Головний метаболіт — гідроксильоване похідне урапідилу у 4-му положенні фенільного ядра, що практично не має антигіпертензивної активності. О-деметильований метаболіт утворюється в дуже невеликих кількостях і має приблизно таку ж біологічну активність, що й урапідил. У людини 50–70% урапідилу та його метаболітів виводяться із сечею (близько 15% — у вигляді фармакологічно активного урапідилу). Решта виводиться з калом у вигляді метаболітів (переважно у вигляді неактивного парагідроксильованого урапідилу). Період напіввиведення урапідилу з сироватки крові після внутрішньовенного болюсного введення становить в середньому 2,7 години (діапазон 1,8–3,9 години). Зв'язування з білками плазми крові людини *in vitro* — 80%. Цей відносно низький ступінь зв'язування з білками плазми крові пояснює те, чому дотепер немає інформації про лікарську взаємодію урапідилу з іншими препаратами, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові. У хворих з печінковою та/або нирковою недостатністю тяжкого ступеня, а також у літніх пацієнтів об'єм розподілу і кліренс урапідилу знижені, а період напіввиведення — триваліший. Урапідил проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Гіпертензивний криз.
- Тяжкі форми артеріальної гіпертензії.
- Рефрактерна артеріальна гіпертензія.
- Кероване (контрольоване) зниження артеріального тиску при його збільшенні під час та/або після хірургічної операції.

Противпоказання.

- Підвищена чутливість до урапідилу або інших компонентів препарату.
- Аортальний стеноз.
- Артеріовенозний шунт (за винятком гемодинамічно неактивного шунта для діалізу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивна дія урапідилу може посилюватися при його одночасному застосуванні з блокаторами альфа-адренорецепторів (включаючи ті, що застосовуються за урологічними показаннями), вазодилататорами та іншими гіпотензивними засобами, а також при гіповолемії (діарея, блювання) та при прийомі алкоголю. Слід з обережністю застосовувати урапідил у комбінації з баклофеном, оскільки баклофен може посилювати гіпотензивну дію. Циметидин при одночасному застосуванні інгібує метаболізм урапідилу. Концентрація урапідилу в сироватці крові може збільшуватися на 15%, тому в таких випадках варто розглянути доцільність зниження доз.

Необхідна обережність при одночасному застосуванні урапідилу з такими препаратами:

- іміпрамін (гіпотензивний ефект і ризик ортостатичної гіпотензії);
- нейролептики (гіпотензивний ефект і ризик ортостатичної гіпотензії);
- кортикостероїди (зменшення гіпотензивної дії внаслідок затримки натрію і води).

Оскільки відсутній достатній досвід комбінованої терапії з інгібіторами АПФ, дотепер ця комбінація не рекомендується.

Особливості застосування.

Необхідно з обережністю застосовувати препарат:

- при серцевій недостатності, спричиненій механічною дисфункцією серця, наприклад стенозом аортального або мітрального клапана, емболією легеневої артерії або погіршенням серцевої функції внаслідок захворювань перикарда;
- пацієнтам з порушеннями функції печінки;
- пацієнтам з порушеннями функції нирок помірного та тяжкого ступеня;
- літнім пацієнтам;
- пацієнтам, які одночасно застосовують циметидин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо урапідил застосовують не як гіпотензивну терапію першої лінії, перед початком лікування має пройти достатньо часу, щоб закінчилася дія раніше призначених гіпотензивних препаратів. При цьому терапію слід почати з нижчої дози урапідилу. Занадто швидке зниження артеріального тиску може спричинити брадикардію або зупинку серця. Оскільки до складу Тахібену входить пропіленгліколь, при застосуванні препарату можуть виникати симптоми, схожі на такі при прийомі алкоголю. 1 доза препарату містить дуже незначну кількість натрію — менше 1 ммоль (23 мг). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не рекомендується застосовувати урапідил в період вагітності. Адекватні дані щодо застосування урапідилу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність урапідилу без ознак тератогенності. Враховуючи обмеження цих досліджень, потенційний ризик для людини невідомий. Дотепер невідомо, чи екскретується урапідил у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю рекомендується припинити. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** В окремих випадках препарат може незначним чином впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Це спостерігається переважно на початку лікування, при зміні схеми лікування або при одночасному вживанні алкоголю.

Спосіб застосування та дози. **Гіпертензивний криз, тяжкі форми артеріальної гіпертензії, рефрактерна артеріальна гіпертензія.** Внутрішньовенні ін'єкції: 10–50 мг урапідилу вводять внутрішньовенно повільно при постійному моніторингу артеріального тиску (АТ). Зниження артеріального тиску можна очікувати протягом 5 хвилин після ін'єкції. Залежно від клінічного ефекту

можливе повторне внутрішньовенне введення препарату (у дозі 10–50 мг урапідилу). **Внутрішньовенна краплинна інфузія або інфузія за допомогою перфузатора:** для підтримання артеріального тиску на рівні, досягнутому за допомогою ін'єкцій, препарат вводять шляхом інфузії. Приготування розчину для інфузії:

- Внутрішньовенна краплинна інфузія: 250 мг урапідилу (50 мл препарату) додають до 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду для інфузії або 5% чи 10% розчину глюкози для інфузії.
- Внутрішньовенна інфузія за допомогою перфузатора: 100 мг урапідилу (20 мл препарату) набирають у перфузатор і розводять до об'єму 50 мл 0,9% розчином натрію хлориду для інфузії або 5% чи 10% розчином глюкози для інфузії.

Препарат розводять в асептичних умовах. Перед введенням необхідно візуально перевірити забарвлення розчину і наявність у ньому механічних включень. Можна застосовувати лише прозорі і безбарвні розчини, що не містять механічних включень. Концентрація розчину для інфузії не повинна перевищувати 4 мг урапідилу/мл. Швидкість введення регулюється залежно від індивідуальної реакції артеріального тиску. Рекомендована початкова швидкість введення — не більше 2 мг/хв. Підтримуюча доза — в середньому 9 мг/год. При розведенні 50 мл препарату (250 мг урапідилу) у 500 мл розчинника 1 мг = 44 краплі = 2,2 мл. **Кероване (контрольоване) зниження артеріального тиску при його збільшенні під час та/або після хірургічної операції.**

Режим дозування:



Примітка. Препарат вводять внутрішньовенно пацієнтам, які знаходяться у положенні лежачи на спині. Дозу можна вводити шляхом однієї або декількох ін'єкцій або повільної внутрішньовенної інфузії. Ін'єкції можна комбінувати з подальшою повільною інфузією. **Лікування літніх пацієнтів.** Літнім пацієнтам гіпотензивні засоби слід застосовувати з обережністю і починати введення у невеликих дозах, оскільки чутливість літніх пацієнтів до препаратів даного фармакотерапевтичного класу часто змінюється. **Лікування пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або печінки.** Може виникнути потреба у зниженні доз урапідилу для пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або печінки. **Тривалість терапії.** Було продемонстровано, що парентеральна терапія тривалістю 7 днів безпечна з токсикологічної точки зору. При парентеральному введенні гіпотензивних засобів даний період, як правило, не слід перевищувати. При повторному підвищенні артеріального тиску можливе повторення курсу парентеральної терапії. Починаючи регулярне лікування пероральними гіпотензивними засобами можна під час курсу невідкладної парентеральної терапії урапідилом. **Діти.** Безпека та ефективність внутрішньовенного застосування урапідилу дітям (віком до 18 років) не встановлено.

Передозування. **Симптоми:** запаморочення, ортостатична гіпотензія і колапс, а також стомлюваність і загальмованість. **Лікування при передозуванні:** при надмірному зниженні артеріального тиску необхідно надати пацієнту горизонтальне положення з низьким узголів'ям та розпочати інфузійну терапію для збільшення об'єму циркулюючої крові. Якщо цих заходів недостатньо, вводять внутрішньовенно повільно судинозвужувальні препарати під контролем артеріального тиску. У поодиноких випадках може бути необхідним введення катехоламінів (наприклад адреналіну в дозі 0,5–1,0 мг, розведеного у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду).

Побічні реакції. Більшість небажаних ефектів пов'язані із занадто швидким зниженням артеріального тиску. Однак клінічний досвід свідчить, що ці ефекти минають через кілька хвилин, навіть під час інфузії препарату, тому рішення щодо припинення терапії слід приймати залежно від ступеня вираженості небажаного ефекту. Залежно від частоти побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), поодинокі ($< 1/10000$). **З боку системи крові та лімфатичної системи.** Поодинокі: тромбоцитопенія. **З боку серцево-судинної системи.** Непоширені: відчуття серцебиття, тахікардія, брадикардія, відчуття тиску або болю за грудниною (симптоми, аналогічні стенокардії), утруднене дихання, аритмії, ортостатична дисрегуляція (зниження артеріального тиску при зміні положення тіла, наприклад, встававши з положення лежачи). **З боку травного тракту.** Поширені: нудота. Непоширені: блювання. **Ефекти загального характеру і місцеві реакції.** Непоширені: стомлюваність. **Поодинокі:** астенія. **З боку нервової системи.** Поширені: запаморочення, головний біль. **З боку психіки.** Поодинокі: занепокоєння. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз.** Рідко поширені: приліпиз. **З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.** Рідко поширені: закладеність носа. **З боку шкіри і підшкірних тканин.** Непоширені: посилене потовиділення. **Рідко поширені:** симптоми шкірних алергічних реакцій (свербіж, висипи, екзантема).

Термін придатності. Лікарський препарат в оригінальній упаковці — 3 роки. Препарат після відкриття ампули і розчину для інфузії залишаються хімічно і фізично стабільними протягом 50 годин у разі зберігання при температурі 15–25 °С. З мікробіологічної точки зору препарат або розчин для інфузії слід використовувати негайно. Якщо препарат або розчин для інфузії не використали одразу ж, за тривалістю і умовами їх зберігання має стегати відповідальна особа. Зазвичай час зберігання розчинів не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С, якщо тільки всі маніпуляції не виконували у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Неумісність. Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9% розчину натрію хлориду для інфузії або 5% чи 10% розчину глюкози для інфузії. Не слід одночасно застосовувати лужні розчини для ін'єкцій та інфузії, оскільки це може спричинити помутніння розчину, утворення пластівців або осаду.

Упаковка. По 5 мл в ампулі з безбарвного скла; по 5 ампул у картонній коробці. По 10 мл в ампулі з безбарвного скла; по 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. EVER Нейро Фарма ГмбХ, Австрія. EVER Neuro Pharma GmbH, Austria. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника.** Обербурггау, 3, 4866 Унтерха-на-Аттерзее, Австрія. Oberburgau, 3, 4866 Unterach am Attersee, Austria. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.П. №UA/14347/01/01 від 21.04.2015.

ЗМІСТ

1. ВСТУП ТА ОГЛЯД.....	2
2. ГІПЕРТОНІЧНІ КРИЗИ.....	3
3. УРАПІДИЛ — МЕХАНІЗМ ДІЇ.....	3
3.1. Урапідил та ішемічна хвороба серця.....	4
3.2. Урапідил і застійна серцева недостатність.....	5
3.3. Урапідил і пери- та післяопераційна гіпертензія.....	5
3.4. Урапідил та функція нирок.....	6
3.5. Урапідил і тиск цереброспінальної рідини.....	6
3.6. Урапідил і гіпертонічні кризи під час вагітності.....	6
3.7. Урапідил і гіпертонічний криз із інсультом.....	7
3.8. Показання, спосіб уведення та дозування.....	8
3.9. Болюсна ін'єкція.....	9
4. ВНУТРІШНЬОВЕННА ІНФУЗІЯ.....	10
5. БЕЗПЕКА.....	11
5.1. Протипоказання.....	11
5.2. Вагітність і годування груддю.....	11
5.3. Застосування у дітей.....	11
5.4. Застосування у хворих старшого віку.....	11
6. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.....	12
6.1. Хімічна структура та характеристики.....	12
6.2. Фармакокінетика.....	12
6.3. Взаємозв'язок фармакокінетики-фармакодинаміки.....	14
6.4. Зберігання та стабільність.....	14
6.5. Спеціальні рекомендації до застосуванню.....	15
7. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ.....	17
7.1. Гіпотензія.....	17
7.2. Дія на нирки.....	17
7.3. Інші побічні ефекти.....	18
8. ПЕРЕДОЗУВАННЯ.....	19
9. НАУКОВІ ДАНІ.....	19
9.1. Клінічні дослідження.....	19
9.2. Токсикологія.....	19
10. ПОРІВНЯННЯ З ІНШИМИ РЕЧОВИНАМИ.....	29
11. ЗАКЛЮЧЕННЯ/ВИСНОВКИ.....	31
12. ЛІТЕРАТУРА.....	32

1. ВСТУП ТА ОГЛЯД

Про монографію

Монографія про препарат Тахібен® є науково-методичним документом препарату Тахібен® (урапідилу гідрохлорид) виробництва компанії «ЕВЕР Фарма». Монографія являє собою огляд і короткий опис лікування гіпертонічних кризів. У даній монографії описуються властивості, вимоги, показання та умови застосування препарату, рекламні матеріали виключено.

До монографії входять такі теми:

- урапідил — механізм дії, показання, спосіб введення та дозування;
- протипоказання;
- фармакологія, фармакокінетика і фармакодинаміка;
- побічні ефекти;
- передозування;
- наукові дані.

Гіпертензія

На гіпертензію страждає близько 20–30% населення розвинутих країн. У більшості популяцій артеріальний тиск (далі — АТ, або ВР — blood pressure) підвищується з віком (частіше у чоловіків, ніж у жінок). Існують певні механізми, які підвищують АТ при гіпертензії. Тому корисно розрізняти первинну, причина якої не встановлена, і вторинну гіпертензію, причина якої може бути визначена

(Onusko, 2003). Близько 90–95% випадків підвищеного АТ відносять до первинної гіпертензії (Carretero і Oparil, 2000). Згідно з оцінками, до вторинної гіпертензії можна віднести тільки 5–10% випадків. До причин вторинної гіпертензії відносять діабетичну нефропатію, полікістозну хворобу нирок, гломерулярну хворобу, реноваскулярну гіпертензію (стеноз однієї чи обох ниркових артерій), синдром Іценко-Кушинга, феохромоцитому, альдостеронізм, а також стеноз перешийка аорти. Іншими причинами вторинної гіпертензії можуть бути лікарські препарати, такі як циклоспорини і нестероїдні протизапальні засоби (NSAID) (Williams et al., 2006; Mayo Clinic staf, 2011). Хронічна гіпертензія є фактором ризику смерті від цереброваскулярної та кардіоваскулярної патології, а також на кінцевій стадії захворювання нирок. Різке підвищення АТ може спричинити швидке ураження органа-мішені. Для запобігання постійному ураженню органа-мішені важливо швидко оцінити ситуацію і обрати відповідне лікування. Раптове збільшення систолічного та/або діастолічного АТ, пов'язане з гострим ураженням кінцевого органа, називається «гіпертонічним кризом», а швидке АТ, не пов'язане з ураженням органа-мішені, називається «гіпертонічним приступом». Термін «злюквісна гіпертензія» стосується синдрому, який характеризується поєднанням гіпертензії з енцефалопатією або гострою нефропатією (Haas і Marik, 2006).

2. ГІПЕРТОНІЧНІ КРИЗИ

Гіпертонічні приступи пов'язані з різким підвищенням артеріального тиску. Якщо вони супроводжуються гострим ураженням органа-мішені, то такий стан класифікується як гіпертонічний криз. Різке підвищення АТ без ураження органа-мішені вважається «гіпертонічним приступом». Гіпертонічний криз становить загрозу для життя і підлягає терміновому лікуванню (Buch, 2010). Гіпертонічний криз (надалі — ГК) визначається як різке підвищення систолічного та/або діастолічного артеріального тиску (зазвичай понад 220/120 мм рт. ст.), що супроводжується ураженням органа-мішені, як, наприклад, гострий коронарний синдром, гострий набряк легенів, інсульт (ішемічний або геморагічний), розшарування аорти, гостра ниркова недостатність і гіпертензивна енцефалопатія (Hirschl, 2005; Vir, 2009). Такий пацієнт підлягає внутрішньовенному введенню ліків та терміновій госпіталізації (Vuylsteke et al., 2011). Належні лікальні заходи дозволяють запобігти ураженню органа та смерті (Pinhu і Griffiths, 2010).

При гіпертонічному кризі середній АТ (MAP) повинен бути знижений протягом 30–60 хвилин не більше ніж на 25%

(Chobanian et al., 2003). Якщо є ураження органу-мішені, то потрібне швидке зниження артеріального тиску в комплексі інтенсивної терапії.

Гіпертонічний приступ дозволяється лікувати тільки пероральними препаратами (Vuylsteke et al., 2011).

До причин ГК відносять первинну гіпертензію, захворювання паренхіми нирок, реноваскулярну хворобу, еклампсію при вагітності, ендокринні захворювання типу феохромоцитом, синдром Іценко-Кушинга або патологію ЦНС, такі як травми, інфаркт/крововилив мозку або пухлина мозку (Vaughan і Delanty, 2000). Для запобігання прогресуванню ураження органа-мішені необхідно вводити коротко- і швидкодіючі внутрішньовенні антигіпертензивні препарати (Chobanian et al., 2003). Такі препарати рекомендуються для лікування ГК, оскільки їхня дія починається швидко (Kaplan, 1992). Антигіпертензивні препарати часто вводяться у вигляді внутрішньовенного болюсу. Якщо знизити АТ до необхідного рівню не вдається, використовують введення додаткових болюсів або безперервне внутрішньовенне вливання. Одним з таких антигіпертензивних препаратів є урапідил, який є препаратом вибору при лікуванні гіпертонічних кризів у Європі (Hirschl, 2005).

3. УРАПІДИЛ — МЕХАНІЗМ ДІЇ

Урапідил являє собою похідне урацилу і призначається для лікування артеріальної гіпертензії. Його хімічна назва 6-[[[3-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]пропіл]аміно]-1,3-диметил-2,4(1H,3H)-піри-мідиндїон гідрохлорид (Van Zwieten, 1991). Він є антагоністом периферичних постсинаптичних α_1 -адренорецепторів і агоністом центральних серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів. Такий механізм дозволяє знижувати АТ завдяки значному зменшенню периферичного опору без суттєвого впливу на ЧСС (Hirschl, 2005). Незважаючи на судинорозширювальний ефект, урапідил не спричиняє рефлекторної тахікардії (van Zwieten, 1989).

Урапідил вводиться внутрішньовенно і має швидкий початок дії (3–5 хвилин). Тривалість антигіпертензивної дії становить від 4 до 6 годин (Rosenkranz, 2009). Внутрішньовенне введення 12,5–75 мг урапідилу викликає значне зниження (на 30–36%) загального периферичного опору (Langtry et al., 1989). Внутрішньовенний урапідил також рекомендується в європейських довідниках як один із засобів зниження АТ при лікуванні гострого інсульту (Європейська ініціатива з інсульту, 2003). Він ефективно знижує АТ та зменшує церебральні симптоми у хворих з гіпертонічним кризом. Кількість хворих з ГК, які відповідають на лікування, становить від 92 до 100% (Hirschl, 1995). Зазвичай урапідил не спричиняє підвищення внутрішньочерепного тиску (ICP) під час зниження артеріального тиску (Buch, 2010).

Подвійна дія

Урапідил є антагоністом постсинаптичних α_1 -адренорецепторів, і цей антагонізм пов'язаний з антигіпертензивним ефектом урапідилу (Schoetensack et al., 1977; Schoetensack et al., 1983; Verberne and Rand, 1984). Така

блокада постсинаптичних α_1 -адренорецепторів призводить до розширення прекапілярних артеріол, за рахунок чого знижуються загальний периферичний опір та АТ (van Zwieten, 1989). Периферичний вазоділяційний ефект базується на блокаді α_1 -адренорецепторів, а також на зниженні периферичного симпатичного тону, що підсилює ефект урапідилу (Schoetensack et al., 1983; Sanders et al., 1984). Зниження тону симпатичного нерва досягається через стимулювання 5-HT_{1A}-рецепторів центральної нервової системи. Крім того, частота пульсації серотонергічних нейронів знижується 5-HT_{1A}-ефектом урапідилу, і це призводить до пригнічення їхньої збудливої дії на симпатичні нейрони. Активність симпатичної нервової системи знижується внаслідок цього впливу (Buch, 2010). Наукові дані свідчать, що центральні серотонінові 5-HT_{1A}-рецептори можуть виступати як регулятори дихальних і серцево-судинних функцій. Така подвійна дія пояснює ефекти урапідилу (Langtry et al., 1989). Незважаючи на розширення периферичних судин, урапідил, через його вплив на ЦНС, не викликає тахікардію (Dooley і Goa, 1998).

Вплив на метаболізм ліпідів та глюкози

Встановлено, що урапідил не чинить значного впливу на рівень ліпідів у плазмі хворих на гіпертензію або здорових волонтерів при дозі 60 мг урапідилу щодня протягом періоду від чотирьох тижнів до одного року (Gerber et al., 1985; Held et al., 1985; Liebau et al., 1988; Schneider, 1985). Крім того, Hausmann показав, що у хворих на цукровий діабет і гіпертонію I і II ступеня натщесерце або після їжі не відзначалося значного збільшення рівня цукру в крові, інсуліну в сироватці або глюкози в сечі (Hausmann, 1981).

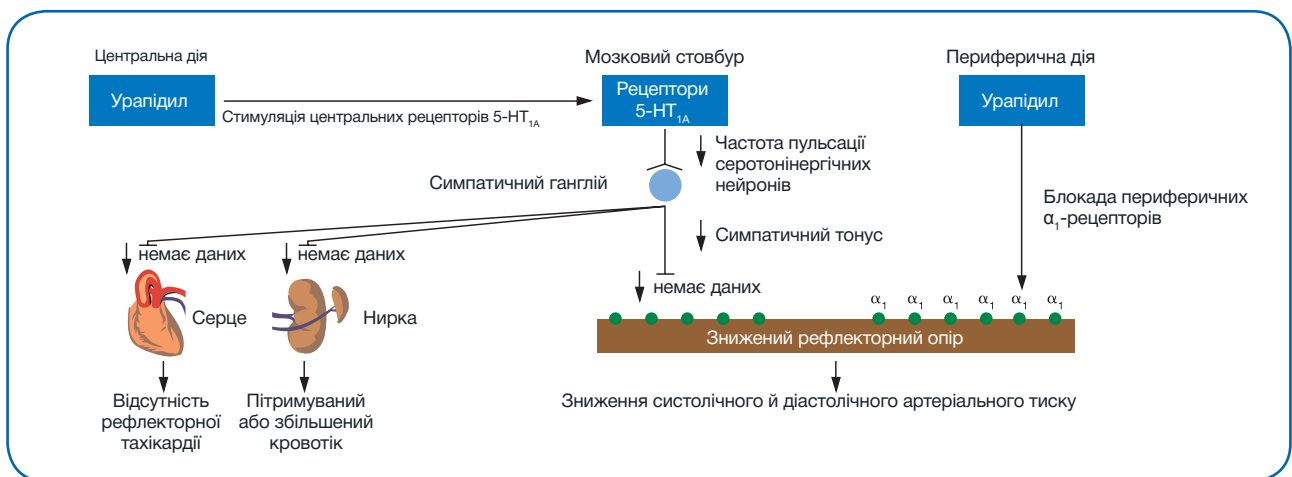


Рисунок 1. Подвійна дія урапідилу (Buch, 2010)

3.1. Урапідил та ішемічна хвороба серця

Внутрішньовенний урапідил є ефективним щодо передвантажання (зниження тиску заклинювання в капілярах легеневої артерії та тиску в легеневій артерії) і поствантажання (зниження системного судинного опору). Після внутрішньовенного застосування урапідилу частота пульсу залишається практично без змін. Lepage et al. показали, що внутрішньовенне введення урапідилу (0,4 мг/кг) знижує АТ і системний судинний опір без впливу на функцію лівого шлуночка у хворих з ішемічною хворобою серця (Lepage et al., 1994).

Вплив урапідилу на функцію лівого шлуночка, коронарний кровотік і перфузію міокарда було вивчено в декількох дослідженнях. Ефект урапідилу на міокардичний метаболізм оцінювався в більш ранніх дослідженнях хворих, які перенесли коронарну ангіопластику. Дані про позитивну дію урапідилу на коронарні артерії спочатку оцінювалися на експериментальних моделях. ЧСС після введення препарату під час найлегших вправ була значно вищою, ніж у контрольній групі. Коронарний кровообіг також значно збільшувався під час легких і помірних вправ. Урапідил спричиняв невелике зниження виділення O₂ міокардом при підвищенні коронарного синусового тиску O₂. Ці дані вказують на те, що урапідил є антагоністом адренергічної коронарної вазоконстрикції, яка обмежує підвищення коронарного кровотоку під час вправ (Dulas et al., 1994). Зменшення частоти пульсу відзначалося у восьми хворих після внутрішньокоронарного введення урапідилу, що проявилось у вигляді значної різниці в результатах лікування. Не було виявлено жодних відмінностей в результатах лікування за іншими вимірюваними або обчислюваними параметрами, пов'язаними з гемодинамікою, скорочуваністю лівого шлуночка, коронарною динамікою і метаболічною активністю міокарда. Результати даного дослідження показують, що внутрішньокоронарне введення болюсу 4 мг урапідилу, що не містить консервантів, не чинить впливу на скорочуваність міокарда або гладкої коронарної мускулатури у нехірургічних хворих з ішемічною хворобою серця після черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (van der Stroom et al., 1999).

3.2. Урапідил і застійна серцева недостатність

Легеневий судинний опір часто підвищується у хворих перед пересадкою серця. Урапідил може знизити легеневий судинний опір у хворих, які страждають на серцеву недостатність або хронічні обструктивні захворювання легень. Потенційні позитивні ефекти урапідилу у хворих з підвищеним легеневим судинним опірком на-

передодні трансплантації серця вивчено австрійською групою дослідників. Внутрішньовенне введення урапідилу призводило до зниження легеневого судинного опору у цих хворих, ЧСС залишалася без змін (Zink et al., 2002).

3.3. Урапідил і пери- та післяопераційна гіпертензія

Дослідженнями встановлено, що внутрішньовенне введення урапідилу знижує системний судинний опір, а також середній та/або систолічний артеріальний тиск і середній легеневий артеріальний тиск. ЧСС та систолічний об'єм серця залишалися без змін або збільшувалися у таких хворих (Dooley і Goa, 1998). В якості препаратів порівняння використовувалися нітропрусид натрію або кетансерин. У клінічних дослідженнях відмічались відмінності між урапідилом і кетансерином. Так, урапідил зменшував системний судинний опір (на 38%, що було значущим в порівнянні з кетансерином, $p < 0,05$) і збільшував систолічний об'єм серця більше, ніж кетансерин, у випробуванні на 122 хворих, у яких відзначалася післяопераційна гіпертензія. Внутрішньовенне введення урапідилу перед перетисканням аорти значно знижувало АТ і дозволяло уникнути його підвищення під час перетискання аорти під час операції. У хворих, які отримували нітропрусид натрію, відзначався аналогічний ефект. У порівнянні з ізосорбідом динітратом урапідил демонстрував більш високий серцевий індекс до, під час та після перетискання (van Hemelrijck et al., 1993). Також повідомлялося про гетерогенний вплив урапідилу на артеріальну оксигенацію. В клінічному дослідженні на 30 хворих з післяопераційною гіпертензією після шунтування коронарної артерії не відзначалося впливу на співвідношення кровотоку в шунті у порівнянні із загальним (Qs/Qt), парціальний артеріальний тиск кисню (PaO₂) і парціальний альвеолярно-артеріальний тиск кисню (PaO₂-PaO₂) (Möllhof et al., 1990). В іншому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні на 122 хворих урапідил призводив до збільшення Qs/Qt і зниження PaO₂ через 60 хвилин після початку інфузії (van der Stroom et al., 1997).

3.4. Урапідил і функція нирок

Повідомлялося, що у хворих з легкою гіпертензією та нормальною функцією нирок внутрішньовенне введення урапідилу знижує опір ниркових судин і збільшує нирковий кровообіг з 650 до 800 мл/хв через 90 хвилин (Messerli, 1988). Kobrin et al. також повідомляли про значне підвищення ниркового кровотоку (9%) при одно-

часному зниженні ниркового судинного опору (Kobrin et al., 1985). Wambach et al. вимірювали нирковий потік плазми, концентрацію реніну та альдостерону в плазмі у волонтерів з нормальним тиском та у хворих на гіпертензію з нормальною функцією нирок і нирковою недостатністю. Не відзначалося змін рівня ниркового кровотоку після внутрішньовенного введення 25 мг урапідилу, незалежно від початково низького ниркового кровотоку у хворих із хронічним захворюванням нирок (Wambach et al., 1986). Ще одне невелике дослідження підтвердило ці дані. Не відзначалося подальших погіршень у хворих із помірною та тяжкою нирковою недостатністю (Ikeda et al., 1992).

3.5. Урапідил і тиск цереброспінальної рідини

У попередніх дослідженнях хворих, які перенесли нейрохірургічне втручання, повідомлялося, що зниження систолічного або середнього АТ за допомогою урапідилу не було пов'язане зі збільшенням внутрішньочерепного тиску. Високий систолічний АТ (в середньому 163 мм рт. ст.) знижувався після введення урапідилу в групі хворих, які перенесли трепанацію черепа. Зміни внутрішньочерепного тиску та ЧСС після внутрішньовенного введення 10–75 мг урапідилу були незначними, а рівень систолічного АТ повертався до доопераційних значень протягом 5 хвилин (Anger et al., 1988). У подальшому дослідженні 10 пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом та аневризмою для зниження АТ під час операції вводили нітропрусид натрію. У дев'яти із десяти хворих відзначалося зростання АТ після інфузії нітропрусиду натрію на післяопераційному етапі. Для швидкого зниження АТ використано болюсну ін'єкцію 25 мг урапідилу. Незважаючи на зниження АТ, урапідил не чинив впливу на внутрішньочерепний тиск (Hussein і Seifert, 1989). Є дані, що внутрішньовенний урапідил є ефективним антигіпертензивним засобом у хворих з гіпертонічними кризами і мозковими явищами. Van Aken et al. повідомляли, що зниження середнього АТ не було пов'язано зі збільшенням внутрішньочерепного тиску і не чинило впливу на церебральну перфузію (Wüsten et al., 1990). Незважаючи на ці позитивні дані, в деяких клінічних звітах повідомлялося про зростання внутрішньочерепного тиску після внутрішньовенного введення урапідилу (Singbartl і Metzger, 1990). Причини цього феномена залишаються неясними, однак попереднє лікування петльовими діуретиками може бути небажаним чинником, що викликає несприятливий вплив урапідилу на внутрішньочерепний тиск (van den Born et al., 2011).

3.6. Урапідил і гіпертонічні кризи під час вагітності

Метою лікування гіпертонічних кризів є запобігання ускладненням, таким як внутрішньочерепні крововиливи й енцефалопатія, за допомогою ефективних і безпечних антигіпертензивних засобів (Wacker et al., 1998). Внутрішньовенне введення урапідилу може бути використане при антигіпертензивному лікуванні вагітних з тяжкою гіпертензією (Wacker et al., 1999). Ефективність та безпека урапідилу, що вводяться внутрішньовенно, і дигідралазину порівнювалися у 42 хворих із шести клінічних центрів. Спочатку урапідил вводився в дозуванні 12,5–25 мг, а дигідралазин у початковій дозі 5 мг. Мати і дитина проходили шість додаткових перевірок через регулярні інтервали до пологів та у післяпологовий період. Урапідил був ефективний у контрольованому зниженні АТ. Автори зробили висновок, що урапідил так само ефективний, як дигідралазин, при лікуванні хворих з преєклампсією, і продемонстрував кращу переносимість та ефективність (Wacker et al., 2006).

3.7. Урапідил і гіпертонічний криз з інсультом

При ішемічному інсульті лікувати гіпертонічний криз складно: швидке зниження АТ може призвести до гіпоперфузії періінфарктної ділянки та посилення ішемії. Крім того, важка гіпертензія пов'язана з судинними ураженнями і поширенням перифокального набряку. Оптимальна терапія гіпертонічного кризу при інсульті передбачає зниження АТ на 10–15% (Migneco et al., 2004). Геморагічний інсульт вимагає більш активного контролю АТ (Broderick et al., 1999). Гостра фаза інсульту, тобто крововилив, інфаркт мозку, порушення гематоенцефалічного бар'єра і авторегуляції, часто може призвести до критичного зростання внутрішньочерепного тиску. Важливо, щоб гіпертонічні приступи лікувалися ретельно (Späh і Walsemann, 1995). Тому початкове зниження АТ не повинно перебільшувати 20–25% протягом 24 годин (Phillips і Whisnant, 1995). Також слід зазначити, що існують препарати, такі як дигідралазин, блокатори кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипін), які збільшують внутрішньочерепний тиск паралельно зі зниженням АТ. Внутрішньовенний урапідил є ефективною гіпотензивною терапією, що зменшує мозкову симптоматику, при цьому він не впливає на внутрішньочерепний тиск (Späh і Walsemann, 1995). Необхідно уникати застосування антигіпертензивних препаратів, які викликають підвищення внутрішньочерепного тиску, у хворих з інсультом і мозковим крововиливом (Karnik, 1998). Європейська комісія з інсульту рекомендує застосовува-

ти урапідил внутрішньовенно у хворих з ішемічним інсультом, незважаючи на не до кінця з'ясований вплив урапідилу на внутрішньочерепний тиск (The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, 2008).

3.7.1. Внутрішньочерепний крововилив

Внутрішньочерепний крововилив супроводжує від 10 до 17% всіх інсультів. Початковий об'єм гематоми, місце кровотечі та подальше зростання гематоми є предикторами смерті від внутрішньочерепного крововиливу протягом 30 днів (Brott et al., 1997). Повідомлялося про взаємозв'язок між смертністю протягом 30 днів та об'ємом гематоми. Гематома більше 60 мл супроводжується смертю у 71–93%. У хворих з об'ємом гематоми менше 30 мл смертність коливається в межах від 7 до 57% (Broderick et al., 1993). Davis et al. в останньому дослідженні продемонстрували, що навіть зростання гематоми є незалежним показником смертності та функціонального результату після внутрішньочерепного крововиливу. Крім того, було показано, що при збільшенні об'єму гематоми на 1 мл у порівнянні з початковим розміром коефіцієнт ризику смерті зростає на 1%. У тих, хто вижив, імовірність погіршення на один пункт за модифікованою шкалою Ренкіна становила 6% (Davis et al., 2006). Зростанню гематоми запобігає антигіпертензивна терапія, яка також зменшує ризик повторного крововиливу. Проте, можливо, знижений церебральний перфузійний тиск (СРР) може погіршити мозковий кровотік (СВФ) через підвищення внутрішньочерепний тиск. У порівнянні зі значеннями, встановленими Brott et al. у проспективному дослідженні, в якому не ставилося за мету вимірювання АТ, цей вплив був значно нижчим (Brott et al., 1997). Для хворих із наявною гіпертензією рекомендовано верхньою межею систолічного артеріального тиску є 180 мм рт. ст і діастолічного — 105 мм рт. ст. Якщо необхідне лікування, то цільовим значенням тиску повинно бути 160/100 мм рт. ст. (або середній артеріальний тиск 120–130 мм рт. ст.). Для хворих із наявною гіпертензією рекомендована верхня межа є 160/95 мм рт. ст. Під час лікування цільовим значенням АТ повинно бути 150/90 мм рт. ст. (або середній артеріальний тиск 110 мм рт. ст.). Усі ці межі рекомендовані Європейською комісією з інсульту (The European Stroke Organisation, 2006). Однак більш активне антигіпертензивне лікування може показати кращий результат у хворих із внутрішньочерепним крововиливом. Ефект двох різних методик антигіпертензивної терапії — більш раннє та інтенсивне зниження тиску до цільового рівню 140 мм рт. ст. порівняно з цільовим значенням тиску

180 мм рт. ст. при систолічного стандартному лікуванні — вивчався у дослідженні INTERACT (Anderson et al., 2008). У наступному дослідженні простежується взаємозв'язок між інтенсивним зниженням АТ і максимальним захистом проти збільшення гематоми від внутрішньочерепного крововиливу (Arima et al., 2010). У якості антигіпертензивного засобу дослідники застосовували урапідил у 30% хворих. Ці дані демонструють, що урапідил є належним препаратом для лікування хворих із внутрішньочерепним крововиливом. Урапідил при внутрішньовенному введенні у зниженні артеріального тиску і мозкових явищ у хворих із гіпертонічним кризом є ефективніше за ніфедипін. Цікаво також, що урапідил на лабораторних моделях інсульту демонстрував протекторну дію проти ішемії (Prehn et al., 1991).

Heuser et al. відзначили у своєму огляді, що, оскільки підвищення внутрішньочерепного тиску є основною причиною гіпертензії, то необхідно уникати церебральної вазодилатації, і для лікування слід застосовувати лише препарати центральної дії, такі як урапідил (Heuser et al., 1989). В цілому можна сказати, що урапідил є одним із препаратів, рекомендованих Європейською комісією для зниження артеріального тиску при гострому інсульті (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006).

3.7.2. Ішемічний інсульт

Моніторинг та зниження АТ є дискусійними питаннями в лікуванні ішемічного інсульту. Було показано, що інсультні хворі з найвищим і найнижчим рівнем артеріального тиску в перші 24 години мають підвищений ризик більш ранніх негативних результатів та неврологічних ускладнень (Castillo et al., 2004).

Багато лікарів склали протоколи з контролю за надмірно високим АТ через нестачу надійних даних клінічних досліджень. Коли рівень АТ перевищує 200 мм рт. ст. для систолічного та 120 мм рт. ст. для діастолічного, то в деяких клініках звичайною практикою є обережне зниження тиску. При цьому в багатьох країнах зниження АТ рекомендується лише при тяжкій серцевій недостатності, гострій нирковій недостатності, розшаруванні аорти або злякисній гіпертензії. Крім того, згідно з загальноприйнятою практикою, рекомендується уникати систолічного артеріального тиску >185 мм рт. ст. у хворих, які перенесли тромболізис. Для зниження артеріального тиску в цих випадках рекомендовано внутрішньовенне введення урапідилу або лабеталолу (The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008, 2008). Урапідил ре-

комендується в лікуванні ішемічного інсульту (болюсна ін'єкція 10–50 мг з подальшою безперервною інфузією 4–8 мг/годину, залежно від значень артеріального тиску) в Австрії та Німеччині (The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008, 2008).

3.8. Показання, спосіб уведення і дозування

Для хворих із гіпертонічним кризом важливою є госпіталізація (при гострому ураженні органу-мішені — в відділення інтенсивної терапії) для контролю АТ і спостереження. Метою лікування є безпечне та швидке зниження тиску для запобігання гострого ураження органу-мішені або прогресування вже наявного ураження органу. АТ не слід знижувати більш ніж на 20–30% протягом перших 60–90 хвилин (Migneco et al., 2004; Hirschl, 1995).

Швидка діагностика та ефективне лікування гіпертонічного кризу у хворих з ішемічним інсультом і урадідил є належним засобом для виконання цього завдання (Hirschl, 2005; Migneco et al., 2004). У хворих із гіпертонічним приступом зниження АТ повинно проводитися повільно, протягом 24–48 годин. Тож на початку терапії можна рекомендувати пероральний прийом препаратів (Migneco et al., 2004). При неможливості належного спостереження, наприклад, в умовах мобільних медичних пунктів або відділеннях швидкої допомоги, доцільним та дозволеним є використання внутрішньовенних препаратів, таких як урадідил. Внутрішньовенний препарат застосовується для зниження АТ до певної межі. Після досягнення цільового значення пацієнт переводиться на пероральні препарати для запобігання підвищенню тиску протягом наступних 12 годин (Bur, 2009).

Згідно з Bur, урадідил є рекомендованим антигіпертензивним препаратом при:

- гострому коронарному синдромі;
- лівошлуночковій недостатності;
- ішемічному інсульті;
- періопераційній гіпертензії;
- гіпертензивній енцефалопатії;
- гострому мозковому крововиливі;
- субарахноїдальному крововиливі;
- прееклампсії.

Терапевтичними показаннями урадідилу є гіпертонічний криз, тяжкі й вкрай тяжкі форми гіпертонічної хвороби, стійка до лікування гіпертензія та лікування гіпертонічного нападу у хворих під час та/або після операції (Джерело короткої характеристики препарату: затверджені тексти відповідно до Децентралізованої процедури (DE/N/2963/001–003/DC) з урадідилу від листопада 2011). При

гіпертонічному кризі початкова доза урадідилу від 12,5 до 25 мг повинна вводитися внутрішньовенно за постійного моніторингу артеріального тиску (Hirschl, 2005; Migneco et al., 2004). Якщо АТ знизився недостатньо, таку саму дозу можна повторити через 5 хвилин. Іншим варіантом може бути постійна інфузія, швидкість на початку 2 мг/хв, в подальшому — уповільнення до 9 мг/год залежно від динаміки АТ. В цілому рекомендується безперервна інфузія препарату зі швидкістю 5–40 мг/год під контролем рівню АТ (Langtry et al., 1989; Hirschl, 1995).

При пери- або післяопераційній гіпертензії вводиться початкова болюсна доза 25 мг, через 2 хвилини (якщо реакція відсутня) — ще 50 мг. Залежно від відповіді на лікування у режимі підтримуючої інфузії можна додатково протягом 1–2 хвилин ввести 6 мг урадідилу. Внутрішньовенне введення урадідилу не повинно проводитися більше 7 днів (Dooley і Goa, 1998).

Вікові пацієнти є більш чутливі до антигіпертензивного ефекту лікування, що може потребувати зниження доз. Менші дози також доцільні у хворих із печінковою недостатністю (Langtry et al., 1989; Dooley і Goa, 1998).

3.9. Болюсна ін'єкція

Внутрішньовенне введення урадідилу можливе у вигляді болюсної ін'єкції та/або безперервної інфузії. Дозування, рекомендовані для болюсної ін'єкції, знаходяться в діапазоні від 12,5 мг до 25 мг. Між болюсними ін'єкціями необхідно робити перерву як мінімум на 15 хвилин. Якщо загальна доза урадідилу перевищує 50 мг, то це призводить до втрати лінійності між введенням препарату та зменшенням АТ (Hirschl et al., 1997). Згідно з рекомендаціями, для контролю пери- і післяопераційної гіпертензії початкова болюсна ін'єкція становить 25 мг. Якщо АТ не знижується, то з інтервалом 2 хвилини можна ввести болюси 25 мг та 50 мг (Dooley і Goa, 1998). Alijotas-Reig et al. відзначали, що внутрішньовенне введення урадідилу призводить до швидкого антигіпертензивного ефекту протягом 2–3 хвилин і не спричиняє рефлексорної тахікардії. Підкреслюється, що найбільше зниження АТ відбувається протягом перших 10 хвилин (Alijotas-Reig et al., 2001). Кількість пацієнтів, які відповіли на лікування, становить 89–96% у хворих з гіпертонічним кризом після одноразової болюсної ін'єкції урадідилу (Hirschl, 2005). Після одноразової болюсної ін'єкції урадідилу середнє зниження АТ становить 20–30% від вихідних значень. Болюсна терапія рекомендується для купірування раптового підвищення АТ під час медичних і хірургічних процедур, під час інтубації трахеї та загальної анестезії, а також при доклінічному лікуванні гіпертонічних кризів (Hirschl, 1995).

4. ВНУТРІШНЬОВЕННА ІНФУЗІЯ

Безперервна інфузія урапідилу використовується в лікуванні пери- і післяопераційної гіпертензії та в інших клінічних випадках, які вимагають постійного та суворого контролю АТ (Dooley і Goa, 1998). При необхідності пролонгованого постійного контролю АТ болюсна терапія може комбінуватися із постійною інфузією (Grossman et al., 1998). Максимальна швидкість інфузії на початку становить 2 мг/хв з подальшим переходом на середню підтримуючу швидкість 9 мг/год; швидкість інфузії залежить від динаміки АТ (Langtry et al., 1989). Максимальну дозу урапідилу рекомендується тримати в діапазоні від 5 до 40 мг/год (Grossman et al., 1998). За загальним правилом, внутрішньовенне введення урапідилу триває не більше 7 днів (Dooley і Goa, 1998). Zähringer et al. сповістили про 36 пацієнтів, яких лікували інфузіями урапідилу (38 мг/год) в середньому протягом 18 годин, після чого їхній АТ

в середньому знизився з 205/103 мм рт. ст. до 137/78 мм рт. ст. ЧСС також зменшилася з 91 до 83 ударів на хвилину (Zähringer et al., 1984). У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні хворих, які перенесли коронарну ангіопластику, через 60 хвилин після початку інфузії середній АТ знизився з 101 мм рт. ст. до 74 мм рт. ст. При цьому частота пульсу не змінилася (van der Stroom et al., 1997). В іншому дослідженні 19 дітей з тяжкою гіпертензією, які перенесли операцію на судинах серця, середній систолічний та діастолічний АТ знизився на 34/17 мм рт. ст. за 12 годин, а середній АТ зменшився з 110 до 87 мм рт. ст. Необхідно зазначити, що найбільше зниження тиску відзначалося в перші 15 хвилин. Середня введена доза урапідилу склала 3,5 мг/кг/год, подальша підтримуюча доза від 0,8 до 1,1 мг/кг/год. Пульс уповільнився з 132 до 122 ударів на хвилину (Schöber et al., 1984).

5. БЕЗПЕКА

5.1. Протипоказання

Урапідил протипоказаний при підвищеній чутливості до будь-якого з компонентів, при артеріовенозному шунтуванні або стенозі перешийки аорти (Dooley і Goa, 1998). Особливу увагу слід приділяти внутрішньовенному введенню урапідилу у випадках:

- серцевої недостатності, що спричинена порушенням механічних функцій (стеноз аортального або мітрального клапана, легенева емболія) або обмеженням серцевої функції, спричинене патологією перикарда (Dooley і Goa, 1998)
- дітям (Langtry et al., 1989);
- хворим із порушеннями функції печінки (Kirsten et al., 1998; Langtry et al., 1989);
- хворим старшого віку (Kirsten et al., 1998; Langtry et al., 1989);
- хворим, які одночасно отримують циметидин (Langtry et al., 1989; Prichard et al., 1989; Kirsten et al., 1988).

Урапідил повинен застосовуватися з обережністю у хворих із попередньою терапією діуретиками (Bugnicourt et al., 2008).

5.2. Вагітність та годування груддю

Опубліковано лише невелику кількість робіт, в яких урапідилом лікували артеріальну гіпертензію, обумовлену вагітністю. Базово під час вагітності часто застосовуються метилдопа, лабеталол і антагоністи кальцію. Для

лікування легкої або помірної гіпертензії слід надавати перевагу метилдопі і бета-блокаторам. В лікуванні помірної або тяжкої гіпертензії також часто застосовують гідралазин і празозин. Гіпертонічний криз лікується лабеталолом та гідралазином (Langtry et al., 1989; Chobanian et al., 2003; Podymow and August, 2008).

Через нестачу даних про безпеку застосування урапідилу під час вагітності не рекомендується (Altana Pharma Deutschland GmbH, 2002).

5.3. Застосування у дітей

Звітовано клінічне дослідження 19 дітей різного віку, яким в ранньому післяопераційному періоді лікували гіпертонічний криз в післяопераційній фазі урапідилом у блоці інтенсивної терапії педіатричного відділення в Німеччині. Результати дослідження свідчать, що безпечними й ефективними є такі дози урапідилу: діти старше шести років із систолічним тиском від 150 до 200 мм рт. ст. і середнім артеріальним тиском понад 100 мм рт. ст. можуть отримувати інфузію урапідилу з початковою швидкістю 3 мг/кг/годину, а підтримуюча доза повинна бути 1 мг/кг/годину. Немовлятам і дітям до 6 років інфузія урапідилу повинна проводитися з початковою швидкістю 2 мг/кг/годину та підтримуючою дозою 0,8 мг/кг/год. Авторами зазначено, що швидке падіння систолічного, середнього і діастолічного АТ досягалося в перші 15 хвилин, без впливу на діурез, що спрощує застосування урапідилу

у хворих із нирковою недостатністю. Зроблено виновок, що урапідил є належним засобом лікування гіпертензії у немовлят і дітей (Schöber et al., 1984).

5.4. Застосування у хворих старшого віку

Вплив віку на фармакокінетику урапідилу досліджено на 12 хворих на гіпертензію (середній вік 80 років) після одноразової внутрішньовенної дози 10 мг урапідилу. Швидкість всмоктування (час до досягнення максимальної концентрації) була порівнянною зі швидкістю у здо-

рових волонтерів. Проте об'єм розподілу був значно нижчим (майже 50%), напівперіод виведення збільшився в 2 рази. Це проявилось в 4-кратному зниженні кліренсу урапідилу у вікових хворих порівняно з молодими волонтерами. Причини цих змін залишаються нез'ясованими. Можливо, це пов'язано з віковою гіпофункцією нирок та/або зниженим метаболізмом ліків у печінці у хворих старшого віку (Langtry et al., 1989; Prichard et al., 1989; Kirsten et al., 1988). При застосуванні урапідилу у хворих старшого віку з печінковою або тяжкою нирковою недостатністю дозу доцільно зменшити (Dooley і Goa, 1998).

6. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

6.1. Хімічна структура та характеристики

Урапідил є фенілпіперазин-заміщеною похідною урацилу, 6-[[3-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]пропіл]аміно]-1,3-диметилурацил, який застосовується для лікування гіпертензії. Він діє, в першу чергу, як селективний антагоніст α_1 -адренорецепторів, знижує артеріальний тиск і периферичний опір, проте він також має центральну антигіпертензивну дію.

Урапідил є селективним антагоністом α_1 -адренорецепторів і, таким чином, периферичним вазодилатором. Крім того, він має центральну гіпотензивну дію, можливо, за рахунок стимулювання серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів у ЦНС. Цей компонент, можливо, є доповненням до периферичного ефекту і також є підставою для відсутності рефлекторної тахікардії при застосуванні урапідилу. Обидва механізми дії препарату обговорю-

ються у зв'язку з роллю серотоніну і його рецепторів у серцево-судинній системі, як на периферичному, так і на рівні ЦНС (van Zwieten et al., 1990).

Урапідил є сильнодіючим антигіпертензивним препаратом внутрішньовенного та перорально шляхів введення. Урапідил застосовується клінічній практиці понад 20 років при гіпертонічних кризах, злякисній та резистентній гіпертензії, а також для контролю АТ у хворих на гіпертензію під час та/або після операції. Через агоністичний вплив на центральні 5-HT_{1A}-рецептори урапідил перешкоджає стимуляції барорецепторів і виникненню рефлекторної тахікардії, яка є наслідком розширення судин, з подальшим зниженням АТ. Після антигіпертензивного лікування урапідилом повторне підвищення АТ вважається малоімовірним (Wacker et al., 2006).

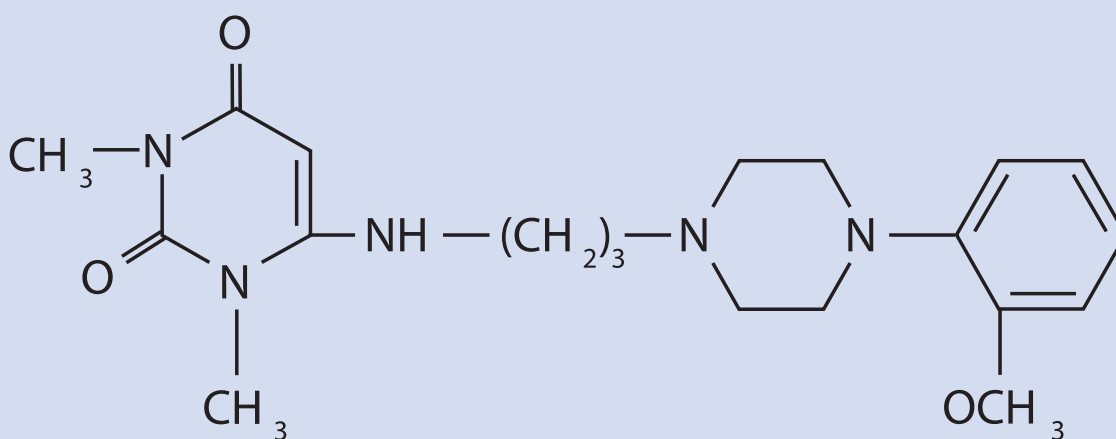


Рисунок 2. Хімічна структура урапідилу згідно з van Zwieten et al., 1990

6.2. Фармакокінетика

Фармакокінетика урапідилу є пропорційною дозі та лінійною, значної різниці у фармакокінетиці активної речовини при внутрішньовенному введенні і пероральному прийомі в цілому не відзначається. Після внутрішньовенного введення крива концентрації урапідилу в сироватці за часом може бути описана 2-камерною відкритою моделлю (Kirsten et al., 1988).

Всмоктування і розподіл

При внутрішньовенному застосуванні біодоступність активної речовини становить 100%. Абсолютна біодоступність перорального розчину в порівнянні з болюсною ін'єкцією урапідилу склала 78% і не залежала від прийому їжі (Kirsten et al., 1998; Langtry et al., 1989; Kirsten et al., 1988; Kirsten et al., 1989).

Після внутрішньовенної болюсної ін'єкції урапідилу (25 мг) здоровим волонтерам відмічалася двоетапне підвищення вмісту в сироватці. У фазі розподілу час напіввиведення ($t_{1/2}$) становив близько 35 хвилин. Об'єм розподілу (V_d) склав 0,77 л/кг (0,58–1,16 л/кг) а зв'язуваність із білком плазми була відносно високою (75–80%). Не було зв'язування з еритроцитами (Langtry et al., 1989; Dooley і Goa, 1998; Prichard et al., 1989; Kirsten et al., 1988). Після внутрішньовенної болюсної дози урапідилу 12,5–25 мг відзначався швидкий початок дії препарату — через 3–5 хвилин, тривалість дії становила 4–6 годин (Rosenkranz, 2009).

Метаболізм та виведення

Урапідил зазнає значного метаболізму в печінці. Від 50 до 70% урапідилу виводиться через нирки. Від 10 до 15% урапідилу виводиться у вигляді незміненого засобу, а решта — у вигляді одного основного неактивного метаболіту (арил-п-гідроксильований урапідил) і двох мінорних активних метаболітів (О-деметильований урапідил і урацил-N-деметильований урапідил). Однак концентрація цих мінорних метаболітів в сироватці низька, їхній внесок у зниження АТ не з'ясовано (Zech et al., 1984).

Після внутрішньовенного введення дозування 20,2 мг радіоактивно позначеного урапідилу шести волонтерам, 96% дози виводилося із сечею та калом протягом п'яти днів (d). Виведенню через нирки підпадало 76% внутрішньовенної дози, при цьому 30% дози виводилося у вигляді початкової речовини (Langtry et al., 1989; Prichard et al., 1989).

Напіввиведення та кліренс

Після внутрішньовенної болюсної ін'єкції урапідилу 25 мг на кривій «час-концентрація» в сироватці відзначається біоекспоненціальний розподіл зі швидкою фазою розподілу, з часом напіввиведення 35 хвилин і повільною фазою виведення 2,7 години (діапазон від 1,8 до 3,9) (Langtry et al., 1989). Загальний кліренс урапідилу із сироватки після внутрішньовенного введення становить від 0,111 до 0,229 л/год/кг (Kirsten et al., 1998).

Вплив віку

Вплив віку на фармакокінетику урапідилу досліджувався у хворих із гіпертензією (середній вік 80 років) після одноразової внутрішньовенної дози (10 мг) урапідилу. Час t_{max} урапідилу у хворих старшого віку був порівнянний з часом у здорових волонтерів. Однак V_d був нижчий майже на 50%, а період напіввиведення збільшився в 2 рази, що проявилось в 4-кратному зниженні кліренсу урапідилу у хворих старшого віку, порівняно з молодими волонтерами. Збільшення напіввиведення може бути пов'язане з віковим зниженням функції нирок або зниженням метаболізму ліків у печінці в людей старшого віку (Langtry et al., 1989; Prichard et al., 1989; Kirsten et al., 1988).

Ниркова недостатність

Ниркова недостатність мало впливає на фармакокінетику урапідилу. Показники $t_{1/2}$, AUC і V_d після внутрішньовенного введення 20 мг або 25 мг хворим, що підлягають діалізу або з порушенням функції нирок, були порівнянні з показниками здорових волонтерів. Близько 6,5% урапідилу виводилося з діалізом (Dooley і Goa, 1998).

Значення V_d , CL і $t_{1/2}$ у 10 хворих на гіпертензію із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну (CL CR) <20 мл/хв) і у 14 хворих на гіпертензію з помірним ураженням нирок (CL CR 25–50 мл/хв) після введення одноразової внутрішньовенної дози урапідилу (25 мг) не змінювалися. Однак CL урапідилу у таких хворих був трохи знижений (0,08 або 0,09 л/кг/год), порівняно зі здоровими волонтерами (0,16–0,23 л/кг/год) або більш молодими хворими з гіпертензією та нормальною функцією нирок (0,11–0,16 л/кг/год), згідно з даними попередніх досліджень (Zitta et al., 1990).

Ниркова недостатність

Було проведено незначну кількість фармакокінетичних випробувань урапідилу у хворих із печінковою недо-

статністю. Встановлено, що цироз не впливає на всмоктування препарату в кишечнику, а печінкова недостатність відповідає за уповільнення метаболізму та урапідилу або його виведення, що проявляється в значному збільшенні напіввиведення — від 8 до 20 годин (Kirsten et al., 1988).

Взаємодія з іншими речовинами

Існують тільки релевантні дані про профіль специфічної взаємодії циметидину та дигоксину. За наявними даними, циметидин пригнічує метаболізм лікарських засобів, тому можна очікувати, що фармакокінетика урапідилу буде змінюватися при одночасному введенні циметидину. Одночасне введення даних препаратів призводить до збільшення площі під кривою урапідилу на 61% у 14 здорових волонтерів і не змінює напіввиведення урапідилу (Langtry et al., 1989).

Спільне застосування урапідилу та циметидину не спричиняє значної зміни біодоступності, C_{max} і t_{max} в сироватці або площі під кривою урапідилу (Solleder et al., 1989).

6.3. Взаємозв'язок фармакокінетики-фармакодинаміки

Після безперервної внутрішньовенної інфузії урапідилу 32,5, 65 і 130 мг протягом 14 годин дев'яти хворим із гіпертензією відзначалося залежно від дозування зниження АТ на 24/18, 31/21 і 41/26 мм рт. ст. (Kirsten et al., 1988).

Шести здоровим волонтерам вводили ізопротеренол, ангіотензин і фенілефрин в довільному порядку до і після внутрішньовенної болюсної ін'єкції 40 мг урапідилу, яка супроводжувалася внутрішньовенною інфузією урапідилу (18 мг/год) протягом 2 годин. Урапідил знижував пресорну реакцію на фенілефрин більш ніж у 4 рази, тимчасом як реакції на ангіотензин та ізопротеренол залишилися без змін. Це вказує на сильну α_1 -блокуючу дію урапідилу, проте не доводить β -блокуючу дію у волонтерів (Langtry et al., 1989).

Специфічні α_1 -антагоністи (урапідил) не впливають на нормальний механізм зворотного зв'язку, рівень норадреналіну не зростає, як у випадках з неспецифічними α -антагоністами. Переважає периферична вазодилатація, що призводить до ефективного зниження АТ. Тахікардія, випадкове підвищення рівню або звикання до препарату не відзначалися (Kirsten et al., 1988).

Максимальне зниження АТ було досягнуте до того, як концентрація урапідилу стала постійною. Зміни частоти пульсу були мінімальними. У додатковому перехресно-

му дослідженні десяти хворим виконували 4-годинну внутрішньовенну інфузію 2,5, 5 і 10 мг або чотиригодинні інфузії 10 мг, з подальшим пероральним прийомом капсул 60 мг. Після прийому за схемою: інфузія і капсула АТ знижувався відповідно до збільшення концентрації препарату в сироватці, за винятком початкової (збільшення) і кінцевої (зниження) фази на кривій «концентрація-час» урапідилу в сироватці (Kirsten et al., 1987).

Клінічна реакція і фармакокінетика внутрішньовенного урапідилу вивчалися у хворих з неконтрольованою тяжкою гіпертензією (визначається як діастолічний АТ >120 мм рт. ст.). Після внутрішньовенного болюсного введення урапідилу з 10-хвилинними інтервалами, у 8 із 9 хворих середній діастолічний тиск знизився на 22%. Під час підтримуючих інфузій урапідилу від 10 до 40 мг/л (титрування для досягнення цільового діастолічного АТ <100 мм рт. ст.) у 3 із 6 хворих тиск підтримувався при інфузії препарату від 10 до 20 мг/год. Оскільки більшість форм гіпертонії характеризуються підвищеним периферичним опором судин, препарати на зразок урапідилу можуть бути особливо корисними завдяки поєднанню зниження периферичного судинного опору з пригніченням регульованих ЦНС-рефлексів, що спричиняють підвищення серцевого викиду (Bottorf et al., 1988). На підставі цих результатів автори припустили, що комбінований режим болюсної ін'єкції урапідилу з подальшою підтримуючою інфузією препарату, протитрованою до досягнення контролю діастолічного артеріального тиску, може бути цінним для хворих із неконтрольованою тяжкою гіпертензією.

6.4. Зберігання та стабільність

1 мл містить 5 мг урапідилу
ампула 5 мл містить 25 мг урапідилу
ампула 10 мл містить 50 мг урапідилу
ампула 20 мл містить 100 мг урапідилу
25 мг/50 мг: розчин для внутрішньовенного введення, який також може бути розведений для проведення інфузій.

100 мг: розчин для внутрішньовенного введення. Цей лікарський препарат не можна змішувати з іншими препаратами, за винятком зазначених нижче.

Допустимі розчинники:

- хлорид натрію 9 мг/мл (0,9%), розчин для інфузій;
- глюкоза 50 мг/мл (5%);
- глюкоза 100 мг/мл (10%).

Не слід вводити одночасно такі активні речовини (або розчин для відновлення/розведення): лужні розчини для ін'єкцій та інфузій. Це може спричинити каламутність або утворення осаду. Термін придатності препара-

ту становить 3 роки. Було продемонстровано, що після першого відкриття/розбавлення хімічна та фізична стабільність зберігаються протягом 50 годин при температурі 15–25 °С. З мікробіологічної точки зору, препарат повинен бути використаний негайно. Не зберігати при температурі вище 30 °С. Якщо препарат не використовується відразу, час і умови зберігання перед застосуванням є відповідальністю користувача і, як правило, не повинні перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С, якщо відновлення/розбавлення не проводилося при контрольованих і затверджених умовах.

6.5. Спеціальні рекомендації до застосування

Ампули 100 мг можуть застосовуватися лише для стабілізації артеріального тиску шляхом інфузії. Для початкового лікування застосовуються ампули, що містять 25 мг і 50 мг урапідилу. Ці дози можуть також використовуватися для внутрішньовенних інфузій після розведення. Розведення повинно проводитися в асептичних умовах. Перед уведенням розчин потрібно перевірити візуально на наявність частинок і знебарвлення. Можна застосувати лише прозорі, безбарвні розчини, що не містять видимих частинок. Перед використанням прочитайте листок-вкладиш.

Приготування розведеного розчину:

- внутрішньовенна інфузія:
Додати 250 мг урапідилу (2 ампули по 100 мг урапідилу + 1 ампулу 50 мг урапідилу) і 500 мл одного з допустимих розчинників;
- шприцевий насос:
100 мг урапідилу вводиться в шприц і розбавляється до об'єму 50 одним із допустимих розчинників.

Лише для одноразового застосування. Весь невикористаний розчин і пакети/упаковки повинні правильно утилізуватися відповідно до місцевих вимог.

Рекомендації щодо внутрішньовенного застосування Тахибену від «ЕВЕР Нейро Фарма»

Режими дозування — урапідил при гіпертонічному кризі
За матеріалами професора університету, інженера, доктора Герхарда Штарка, фахівця з внутрішніх хвороб/ангіології/інтенсивної терапії, Госпіталь Св. Єлизавети в Граці, Австрія.

Тахибен® розчин для внутрішньовенного введення – застосування в терапії

Внутрішньовенний болюс

½ ампули Тахибену 25 мг (12,5 мг = 2,5 мл)

Якщо не спостерігається достатнього зниження артеріального тиску через 3–5 хвилин

½ ампули Тахибену 25 мг (12,5 мг = 2,5 мл)

Якщо не спостерігається достатнього зниження артеріального тиску через 3–5 хвилин

1 ампула Тахибену 25 мг (25 мг = 5 мл) рідко

Якщо не спостерігається достатнього зниження артеріального тиску через 3–5 хвилин

1 ампула Тахибену 50 мг (50 мг = 10 мл) дуже рідко

Якщо спостерігається достатнє зниження артеріального тиску через 3–5 хвилин

Внутрішньовенна інфузія через перфузор/шприцевий насос* (для стабілізації)

розведений	нерозведений
1 ампула Тахибену 100 мг (100 мг = 20 мл) + 30 мл відповідного розчинника (0,9% NaCl або 5–10% глюкоза) (1 мл = 2 мг урапідилу)	
Підтримуюча доза: 10–50 мг/год (5–25 мл/год)	Підтримуюча доза: 10–50 мг/год (5–25 мл/год)

* – вимірювати кров'яний тиск кожні 5 хвилин

Рисунок 3. Внутрішньовенне введення Тахибену – застосування при лікуванні гіпертонічного кризу

Режим дозування — урапідил при гіпертонічному кризі під час операції

За матеріалами професора університету, інженера, доктора Герхарда Штарка, фахівця з внутрішніх хвороб/ангіології/інтенсивної терапії, Госпіталь Св. Єлизавети в Граці, Австрія.

Тахибен® розчин для внутрішньовенного введення – застосування в хірургії

Внутрішньовенний болюс

1 ампула Тахибену 25 мг (25 мг = 5 мл)

Якщо не спостерігається достатнього зниження артеріального тиску через 2 хвилини

1 ампула Тахибену 25 мг (25 мг = 5 мл)

Якщо не спостерігається достатнього зниження артеріального тиску через 2 хвилини

1 ампула Тахибену 50 мг (50 мг = 10 мл) рідко

Якщо спостерігається достатнє зниження артеріального тиску через 2 хвилини

Внутрішньовенна інфузія через перфузор/шприцевий насос* (для стабілізації)

розведений	нерозведений
1 ампула Тахибену 100 мг (100 мг = 20 мл) + 30 мл відповідного розчинника (0,9% NaCl або 5–10% глюкоза) (1 мл = 2 мг урапідилу)	Допустимі розчинники: 0,9% NaCl або 5–10% глюкоза
Підтримуюча доза: до 360 мг/год (= 180 мл/год)	Допустима максимальна доза: 4 мл/мг розведеного розчину для інфузій
Підтримуюча доза: В середньому 120 мг/год (= 60 мл/год)	У разі передозування: 1–2 мг дигідроерготаміну або 100–250 мг адреналіну повільно внутрішньовенно

* – вимірювати кров'яний тиск кожні 5 хвилин

Рисунок 4. Внутрішньовенне введення Тахибену – застосування в хірургії

Режими дозування — урапідил при гіпертонічному кризі з інсультом

За матеріалами внутрішніх Стандартних Операційних Процедур (SOP) відділення неврології, університет Хайдельберг (з дозволу проф. Петера Ринглеба, проф. Роланда Вельткампа, д-ра Кристіана Хаметнера і проф. Вернера Хаке).

Тахибен® розчин для внутрішньовенного введення – застосування при інсульті

Внутрішньовенний болюс (на 20 секунд)

½ ампули Тахибену 25 мг (12,5 мг = 2,5 мл)

Якщо не спостерігається достатнього зниження артеріального тиску через 2 хвилини

1 ампула Тахибену 25 мг (25 мг = 5 мл)

Якщо не спостерігається достатнього зниження артеріального тиску через 5 хвилин

1 ампула Тахибену 50 мг (50 мг = 10 мл) рідко

Якщо спостерігається достатнє зниження артеріального тиску через 5 хвилин

Внутрішньовенна інфузія через перфузор/шприцевий насос* (для стабілізації)

розведений	нерозведений
2 ампули Тахибену 100 мг (200 мг = 40 мл) + 10 мл NaCl (0,9%) = 4 мл/мг розведеного розчину для інфузій	Допустимі розчинники: 0,9% NaCl або 5–10% глюкоза
Початкова доза: 1–2 мл/год	Допустима максимальна доза: 4 мл/мг розведеного розчину для інфузій
	У разі передозування: 1–2 мг дигідроерготаміну або 100–250 мг адреналіну повільно внутрішньовенно

* – вимірювати кров'яний тиск кожні 5 хвилин

Рисунок 5. Внутрішньовенне введення Тахибену – застосування при інсульті

7. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Більшість побічних ефектів, що трапляються під час терапії урапідилом, є легкими і короточасними та проходять після тривалого лікування. Найбільш поширеними явищами під час перорального прийому або внутрішньовенного введення є запаморочення, нудота і головний біль. Побічні ефекти, пов'язані з внутрішньовенним введенням урапідилу, зазвичай виникають через занадто швидке зниження артеріального тиску (Dooley і Goa, 1998).

Побічні ефекти урапідилу відзначаються у 2% всіх хворих, і найбільш несприятливі з них пов'язані з антигіпертензивним ефектом (Grossman et al., 1998).

Також можуть відмічатися запаморочення або ортостатична гіпотензія (від 3,5 до 5%), нудота (від 2 до 3%), головний біль (2%), втома (1%), серцебиття (1%) і пітливість. Однак ці явища, як правило, легкі та скороминущі, що мають місце на початку лікування і зменшуються після його завершення, вони зазвичай не потребують припинення лікування. Рідкісними побічними явищами

(<0,1%) є сухість у роті, закладеність носа, порушення сну, розлади шлунково-кишкового тракту (блювання, діарея), алергічні явища (свербіж, почервоніння шкіри і екзантема), тахікардія, біль або відчуття стискання в грудях і ортостатичні розлади (Kirsten et al., 1998; Langtry et al., 1989). Найбільш значним побічним ефектом є тяжка гіпотензія. Однак випадки гіпотензії в першу чергу відзначалися, якщо приймалися різні антигіпертензивні препарати протягом короткого проміжку часу. Важливо, щоб урапідил застосовувався з обережністю, особливо якщо перед урапідилом хворі отримували петльовий діуретик. Випадки гіпотензії після введення препарату відзначалися майже у 4% всіх хворих (Hirschl et al., 1997; van der Stroom et al., 1996; Hirschl et al., 1996). Існують окремі звіти про стурбованість, підвищені позиви до сечовипускання, нетримання сечі, приапізм, набряки, оборотне підвищення активності печінкових ферментів і зменшення числа тромбоцитів (Dooley і Goa, 1998).

8. ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Симптоми передозування урапідилу можуть стосуватися як кровоносної системи (наприклад, запаморочення, ортостатична гіпотензія, судинний колапс), так і ЦНС (наприклад, втома або уповільнення швидкості реакцій). Надмірне падіння АТ можна скоригувати підняттям ніг і заміщенням об'єму рідин. Якщо ці заходи не до-

помагають, можна повільно внутрішньовенно вводити вазоконстрикторні препарати під контролем АТ. В дуже рідкісних випадках потрібне введення катехоламінів (наприклад, адреналіну 0,5–1,0 мг, розведеного до 10 мл фізіологічним розчином NaCl).

9. НАУКОВІ ДАНІ

Урапідил є антагоністом периферичних постсинаптичних α_1 -адренорецепторів. Його вплив на ці рецептори запобігає судинозвужувальному ефекту катехоламінів. спричиняє розширення артеріол та зменшення периферичного судинного опору (Dooley і Goa, 1998).

9.1. Клінічні дослідження

Урапідил і гіпертонічний криз

Нещодавно були проведені дослідження з оцінки терапевтичної ефективності урапідилу в порівнянні з іншими препаратами, рекомендованими для зниження артеріального тиску, такими як сублінгвальний нітроглицерин (таблетки), під'язиковий ніфедипін (капсули або спрей), еналаприлат (в/в), каптоприл (таблетки) і нітропрусид

натрію (в/в). Деякі з цих досліджень будуть описані в наступних розділах.

Внутрішньовенний урапідил порівнювався із сублінгвальним ніфедипіном у хворих з гіпертонічним кризом у відділенні швидкої допомоги. Відповідь на лікування визначалася по зниженню систолічного <180 мм рт. ст. і діастолічного АТ <95 мм рт. ст. протягом 45 хвилин після початку лікування та відсутності підвищення АТ протягом періоду спостереження. Кількість хворих, які відреагували на лікування урапідилом (респонденти), склала 92% після введення одноразової дози (25 мг) і була істотно більшою, ніж кількість респондентів на ніфедипін (70%). Хворі, які спочатку не реагували на лікування, отримували другу дозу обраного препарату. Після двох доз загальна кількість респондентів склала 100% у тих, хто отримував урапідил, і 85% у тих, хто

отримував ніфедипін. Двом (8%) із тих, хто отримував урапідил, знадобилася повторна доза, на яку обидва хворих відреагували протягом 45 хвилин. Четверо з восьми хворих, які спочатку отримували ніфедипін сублінгвально, продемонстрували реакцію на другу дозу. Однак чотирьом пацієнтам для достатнього зниження АТ знадобилося альтернативне лікування. Ці відмінності у відповіді на лікування призвели до значної різниці в часі знаходження у відділенні швидкої допомоги. Ті, хто отримував урапідил, змогли залишити відділення швидкої допомоги на 30 хвилин раніше, порівняно з тими, хто отримував ніфедипін (82 проти 113 хв, $p < 0,05$) (Hirschl et al., 1993).

Ці результати було підтверджено в наступному порівняльному дослідженні урапідилу, що вводився внутрішньовенно, і сублінгвального введення ніфедипіну у вигляді аерозолу (Kürkciyan et al., 1994).

У відкритому рандомізованому проспективному клінічному дослідженні 112 хворим з гіпертонічним кризом і набряком легень поза стаціонаром внутрішньовенно вводили урапідил (від 12,5 до 50 мг) і порівнювали з терапією нітрогліцерином. Після госпіталізації було виявлено більш виражене зниження систолічного і діастолічного тиску в порівнянні з сублінгвально прийнятим нітрогліцерином (0,8–3,2 мг). Серед хворих із набряком легень, які отримували нітрогліцерин, було значно менше тих, хто досяг систолічного артеріального тиску < 180 мм рт. ст. та/або діастолічного тиску < 100 мм рт. ст. в порівнянні з тими, хто отримував урапідил після прибуття до лікарні (18 проти 63%, $p < 0,001$) (Schreiber et al., 1998).

Урапідил та гіпертонічний криз у хворих з інсультом

У дослідженні INTERACT вивчався ефект двох різних антигіпертензивних способів лікування — раннє інтенсивне зниження АТ до цільового систолічного тиску 140 мм рт. ст. проти стандартного контролю з цільовим систолічним тиском 180 мм рт. ст. У цьому рандомізованому пілотному дослідженні первинною кінцевою точкою дослідження була пропорційна зміна об'єму гематоми протягом 24 годин. Було виявлено зниження ризику на 36% при істотному збільшенні гематоми в групі хворих з інтенсивним контролем АТ. Близько 50% всіх хворих цієї групи отримали внутрішньовенно урапідил для зниження тиску (Anderson et al., 2008).

Подальше дослідження 404 пацієнтів явно продемонструвало чіткий взаємозв'язок між інтенсивним зниженням артеріального тиску і максимальним захистом від зростання гематоми після внутрішньочерепного крововиливу. Найбільш часто використовуваним антигі-

пертензивним препаратом знову був урапідил. 30% всіх хворих в даному дослідженні отримували урапідил. Ці дані демонструють позитивний профіль урапідилу при лікуванні хворих із внутрішньочерепним крововиливом, хоча досі немає досліджень ефективності урапідилу у цій окремій групі хворих (Arima et al., 2010).

Останніми роками були отримані суперечливі дані. Нещодавно було звітовано про епізод значного зниження АТ у хворого з гострим ішемічним інсультом після внутрішньовенного введення урапідилу. Автори припустили, що попереднє лікування діуретиками є можливим фактором ризику розвитку тяжкої гіпотензії, пов'язаної з урапідилом (Bugnicourt et al., 2008).

У звіті щодо двох хворих із закритою черепно-мозковою травмою було відзначено істотне збільшення внутрішньочерепного тиску. Різке зниження артеріального тиску супроводжувалося зростанням внутрішньочерепного тиску майже на 50–100% від початкового значення. Абсолютні значення коливалися від 33 до 40 мм рт. ст. Церебральний перфузійний тиск знизився менш ніж на 50 мм рт. ст. Механізм такого зростання внутрішньочерепного тиску залишається невідомим (Singbartl i Metzger, 1990).

У відкритому випробуванні на волонтерах досліджувався ефект одноразового введення болюсу урапідилу (0,2 мг/кг) на тиск цереброспінальної рідини, яке використовувалося для відбиття внутрішньочерепного тиску. Середній тиск поперекової цереброспінальної рідини істотно збільшився у здорових добровольців, без ознак церебральних або серцево-судинних захворювань. Після введення урапідилу тиск цереброспінальної рідини збільшився з 7 ± 1 мм рт. ст. до 10 ± 1 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а середній АТ знизився з 88 ± 7 мм рт. ст. до 74 ± 5 мм рт. ст. ($p < 0,05$) (Hörmann et al., 1995). На відміну від цих даних, у численних раніше опублікованих роботах не було виявлено ніякого впливу урапідилу на внутрішньочерепний тиск. Вісім хворих після краніотомії з високим систолічним АТ отримували внутрішньовенне лікування урапідилом (діапазон дозування від 10 до 75 мг). АТ знизився протягом 5 хвилин до доопераційного рівню. Внутрішньочерепний тиск і частота пульсу після застосування урапідилу істотно не змінилися (Anger et al., 1988).

У 10 пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом і виявленою аневризмою АТ під час операції знижували інфузіями нітропрусида натрію. У дев'яти хворих після інфузії відзначалося зворотне підвищення АТ на післяопераційному етапі. Швидкого зниження АТ було досягнуто у всіх хворих після болюсної ін'єкції урапідилу 25 мг. Зниження АТ за допомогою урапідилу не впливало на внутрішньочерепний тиск (Hussein i Seifert, 1989).

Урапідил та ішемічна хвороба серця

Вплив урапідилу на коронарний кровотік, перфузію міокарда та функцію лівого шлуночка вивчався в кількох дослідженнях. У попередніх дослідженнях оцінювався ефект урапідилу на міокардичний метаболізм у хворих після коронарної ангіопластики.

У проспективному, контрольованому, відкритому дослідженні вісім хворих отримували урапідил, який вводився безпосередньо в ліву коронарну артерію. Вимірювалися повний гемодинамічний профіль, коронарний синусовий кровотік (безперервне терморозведення), пік лівого шлуночка (LV) (+) DP/DT, пік LV (-) DP/DT, LV DP/DT/P (D) 40 і кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка. Для розрахунку потреби міокарда в кисні бралися зразки артеріальної та коронарної венозної крові. Спочатку були проведені базові вимірювання частини 1, після чого зроблена внутрішньокоронарна ін'єкція 2 мл фізіологічного розчину. Додаткові вимірювання були зроблені через 1, 5 і 10 хвилин після введення фізіологічного розчину. Після 15-хвилинного періоду спокою були проведені вимірювання частини 2 і зроблена внутрішньокоронарна ін'єкція урапідилу 4 мг (розчиненого в 2 мл фізіологічного розчину). Після проведення додаткових вимірів через 1, 5 і 10 хвилин частота пульсу зменшилася на $2,7 \pm 3,5$ уд/хв після ін'єкції фізіологічного розчину і збільшилася на $2,0 \pm 1,8$ уд/хв після внутрішньокоронарної ін'єкції урапідилу, що свідчить про істотну розбіжність в ефекті лікування ($p = 0,003$). Не було відмічено жодних відмінностей в ефекті лікування за іншими вимірними або розрахованими параметрами, що відображають системну гемодинаміку, скоротливість лівого шлуночка, коронарну динаміку і міокардичну метаболічну активність. Отримані результати свідчать, що внутрішньокоронарне болюсне введення урапідилу 4 мг не має істотного впливу на скоротливу здатність міокарда або коронарну гладку мускулатуру у нехірургічних хворих з ішемічною хворобою серця після черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (van der Stroom et al., 1999).

Італійська група дослідників вивчала 40 хворих, які перенесли діагностичну ангіографію через 24 години після тромболізу. Через 72 години після тромболізу у патологічну ділянку було введено стент. Функції лівого шлуночка контролювалися під час ангіопластики за допомогою черезстравохідної ехокардіографії. Перед ангіопластиком і відразу після стентування величина місцевого систолічного потовщення була кількісно оцінена: через 15 хвилин після стентування, а також після введення фентоламіну 12 мг/кг внутрішньокоронарно ($N = 10$), α 1-блокатора урапідилу 600 мг/кг внутрішньовенно ($N = 10$) або фізіологічного розчину ($N = 10$). Десять хво-

рих, які попередньо приймали β β -блокатори, отримали урапідил (10 мг внутрішньокоронарно). Коронарне стентування істотно поліпшило потовщення в IRA-залежному і в IRA-незалежному міокарді (з $27 \pm 15\%$ до $38 \pm 16\%$ і з $40 \pm 15\%$ до $45 \pm 15\%$ відповідно). Одночасно число тромболізу знизилося з 39 ± 11 і 40 ± 11 в IRA і не-IRA, відповідно, до 23 ± 10 і 25 ± 7 ($p < 0,05$). Через 15 хвилин після стентування потовщення погіршилося в IRA-залежному й IRA-незалежному міокарді (до $19 \pm 14\%$ і $28 \pm 14\%$, $p < 0,05$), а кількість тромболізу повернулася і в IRA, і в не-IRA до значень, отриманих до стентування. Фентоламін та урапідил збільшили потовщення до $36 \pm 17\%$ і $41 \pm 14\%$ в IRA і до $48 \pm 11\%$ і $49 \pm 17\%$ в не пов'язаному з IRA міокарді відповідно, а кількість тромболізу зменшилася до 16 ± 6 і 17 ± 5 відповідно після попереднього введення β -блокаторів. Урапідил зменшував вазоконстрикцію і постішемічну дисфункцію лівого шлуночка у хворих з гострою ішемією міокарда після тромболізу (Gregorini et al., 1999). Через альфа-адренергічне звуження коронарних судин коронарний кровообіг не нормалізується відразу після стентування коронарних артерій. Нещодавно урапідил було досліджено у хворих з ішемічною хворобою серця, які потребували коронарного втручання. Італійська група дослідників вивчала вплив урапідилу на звуження коронарних судин після коронарного втручання. Коронарний кровотік оцінювався методом доплерівської ангіографії у 46 хворих після коронарного стентування. Урапідил (10 мг внутрішньокоронарно) або α 2-антагоніст йохімбін (3 мг внутрішньокоронарно) випадковим чином комбінувалися з аденозином. У восьми хворих з ангіографічно нормальними коронарними артеріями резерв коронарного кровотоку був збільшений з $3,21 \pm 0,30$ до $3,74 \pm 0,43$ при йохімбіні та $4,58 \pm 0,65$ при урапідилі відповідно ($p = 0,0001$). Реваскуляризація сама по собі не змінювала резерву коронарного кровотоку. Через 15 хвилин після стентування резерв коронарного кровотоку знизився до $2,05 \pm 0,55$ з $3,64 \pm 0,58$, тимчасом як у хворих із резервом коронарного кровотоку $2,39 \pm 0,51$ він залишився незмінним. Йохімбін покращив резерв коронарного кровотоку до $3,26 \pm 0,42$ і $3,41 \pm 0,58$ у хворих з вихідним базовим кровотоком $>3,0$ і $<2,05 \pm 0,55$ відповідно. Урапідил поліпшив резерв коронарного кровотоку до $3,52 \pm 0,30$ і $3,98 \pm 1,07$ відповідно. Урапідил і йохімбін зменшили порушення резерву коронарного кровотоку, що відбулося після реваскуляризації, збільшивши як епікардіальний судинорозширювальний ефект аденозину, так і швидкість кровотоку. Отримані результати показують, що адренергічна система відіграє важливу роль в обмеженні можливості розширення коронарного кровообігу (Gregorini et al., 2002).

У нещодавно проведеному рандомізованому дослідженні оцінювався вплив урапідилу на перфузію міокарда та функції шлуночків у хворих з ST-підвищеним гострим коронарним синдромом, які перенесли первинне черезшкірне коронарне втручання. У дослідженні брали участь 54 пацієнти, 27 із них отримували урапідил (12,5 мг, внутрішньокоронарно). Тромболізис кровотоку, відкоригований тромболізис (CTFC), ступінь міокардитних бляшок, ST-нормалізація (STR) на ЕКГ, креатинкіназа МВ (СК-МВ) і серцевий тропонін Т (сТnТ) були виміряні до і після черезшкірного коронарного втручання. Відкоригований тромболізис (18,38 +/- 3,30 проти 21,44 +/- 4,26, $p = 0,005$) у групі, що отримувала лікування, був нижчим, ніж у групі плацебо, водночас MBG була вищою ($p = 0,04$). У групі урапідилу більше хворих досягли істотної нормалізації ST-сегмента після черезшкірного коронарного втручання (93% проти 70%, $p = 0,04$). Фракція викиду лівого шлуночка у групі урапідилу була вище, ніж у контрольній групі, через 30 днів після черезшкірного коронарного втручання (0,58 +/- 0,06 проти 0,54 +/- 0,06, $p = 0,04$). Пік СК-МВ і пік сТnТ в групі урапідилу був нижчим, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$). Міокардична концентрація окису азоту в групі урапідилу була вище за контрольну групу ($p < 0,01$). Після черезшкірного коронарного втручання рівень ендотеліну-1 не змінився в групі урапідилу ($p > 0,05$), проте він збільшився в контрольній групі ($p < 0,05$). Лікування урапідилом покращує коронарний кровотік, міокардичну перфузію і функцію лівого шлуночка після черезшкірного коронарного втручання у хворих із ST-підвищеним інфарктом міокарда. Ці позитивні ефекти пов'язані з посиленням біосинтезом оксиду азоту (Yao et al., 2009).

Вплив блокади $\alpha 1$ -рецепторів урапідилом на коронарний кровотік і функції лівого шлуночка після черезшкірного коронарного втручання призводив до послаблення дифузної коронарної вазоконстрикції. Дослідницька група з Нідерландів припустила, що збільшення доли діастолічного часу (DTF) робить свій внесок у позитивний ефект урапідилу у хворих з ішемічною хворобою серця. У 11 хворих зі стенозом коронарних артерій на початку дослідження і протягом спричиненої аденозином гіперемії були записані ЕКГ, тиск в аорті і дистальний внутрішньокоронарний артеріальний тиск, а також швидкість кровотоку. Вимірювання проводилися до і після черезшкірного коронарного втручання та після подальшої блокади $\alpha 1$ -рецепторів урапідилом (10 мг внутрішньокоронарно). DTF визначалася за ЕКГ і формою хвилі тиску в аорті. Також оцінювалися функціональні параметри, такі як резерв швидкості коронарного кровотоку, резерв фракційного кровотоку і індекс гіперемічного опору мікросудин (HMR). Уведення урапідилу після спричи-

неного черезшкірним коронарним втручанням зміщення вгору відношення DTF-пульс призвело до збільшення на 3,1% (SD 2,7) гіперемічної DTF, з постійною частотою пульсу ($p < 0,005$) через більш коротку тривалість систоли. Гіперемічний тиск в аорті та дистальний внутрішньокоронарний тиск після $\alpha 1$ -блокади знизилися на 6,1% (SD 6,6, $p < 0,05$) і 5,7% (SD 5,8, $p < 0,01$) відповідно. Хоча виміряні епікардіальні функціональні параметри в середньому не змінилися після $\alpha 1$ -блокади через одночасну зміну тиску і частоти серцевих скорочень, урапідил знизив HMR у тих хворих, у яких коронарний тиск залишався постійним. Автори зробили висновок, що блокада $\alpha 1$ -рецепторів після коронарної ангіопластики збільшує відношення DTF-пульс, в результаті чого подовжується DTF при стабільному пульсі. Це свідчить про наявність додаткового позитивного впливу урапідилу після черезшкірного коронарного втручання, а саме покращення субендокардіальної перфузії, яка сильно залежить від DTF (Kolyva et al., 2008).

Узагальнюючи дані про вплив урапідилу на коронарний кровотік і функції лівого шлуночка, робимо висновок, що урапідил можна вважати клінічно безпечним у хворих із гіпертонічним кризом і симптомами гострого коронарного синдрому. Крім того, урапідил може відігравати важливу роль у хворих, які перенесли коронарне втручання, оскільки негативний ефект реперфузії, спричиненої опосередкованою α -рецептором вазоконстрикцією, може бути зменшений внутрішньокоронарним введенням урапідилу.

Урапідил і застійна серцева недостатність

Австрійська група вчених оцінила можливий сприятливий ефект внутрішньовенно введеного урапідилу у хворих з оборотним підвищеним опором легеневих судин, з направленнями на пересадку серця. У відкритому проспективному дослідженні взяли участь 22 хворих з кінцевою стадією серцевої недостатності та легеневим судинним опором > 3 одиниць Вуда. За допомогою катетера Сван-Ганца була визначена гемодинаміка під час введення оксиду азоту, а також до і після триразового повторення внутрішньовенного введення урапідилу 10 мг. Метою лікування було зниження легеневого судинного опору, принаймні, на 30%. У хворих, які відреагували на урапідил, відзначалися такі зміни гемодинаміки: зниження легеневого судинного опору (-48%), зниження транспульмонарного градієнта (з 20,0 до 13,7 мм рт. ст.), зниження середнього легеневого артеріального тиску (з 40 до 31 мм рт. ст.), зниження системного судинного опору (-27%), середнього артеріального тиску від

80 до 72 мм рт. ст. і збільшення правосерцевої фракції викиду (з 21% до 27%). Частота пульсу залишалася незмінною. Було показано, що внутрішньовенне введення урапідилу знижувало підвищений легеневий судинний опір у хворих перед пересадкою серця (Zink et al., 2002). У рандомізованому одинарному сліпому дослідженні вивчався сильний вплив урапідилу і дилтіазему у хворих з легкою легеневою гіпертензією, спричиненою хронічним обструктивним захворюванням легень. Вісімнадцять чоловіків і дві жінки (42–78 років) отримували одноразові внутрішньовенні дози урапідилу (35–50 мг) або дилтіазему (25 мг). Середній тиск в легеневій артерії та середній артеріальний тиск визначалися в стані спокою і при фізичному навантаженні до і після введення. Урапідил спричиняв значне зниження тиску в легеневій артерії (з 19 ± 7 до 15 ± 4 мм рт. ст., $p < 0,01$), тиску заклинювання в легеневій артерії (з 9 ± 3 до 7 ± 2 мм рт. ст., $p < 0,05$) і не викликав істотного зниження середнього артеріального тиску в стані спокою, тимчасом як дилтіазем знизив тільки середній артеріальний тиск (зі 103 ± 14 до 98 ± 12 мм рт. ст., $p < 0,05$), а тиск в легеневій артерії та тиск заклинювання лише незначно збільшилися (Späh et al., 1994).

Інші дані, отримані щодо хворих із застійною серцевою недостатністю, показали позитивний гемодинамічний ефект, і було відзначено істотне збільшення серцевого викиду. Ця зміна не супроводжувалася погіршенням артеріального рО₂ та об'єму легеневого шунта. Ці дані показують істотне збільшення рО₂ у хворих з гострою серцевою недостатністю, спричиненою тяжкою артеріальною гіпертензією (Schreiber et al., 1998).

Урапідил і пери- та післяопераційна гіпертензія

Даних щодо урапідилу, застосовуваного у хворих із періопераційною гіпертензією, є недостатньо, і обмежуються вони деякими невеликими дослідженнями. Французька група дослідників вивчала вплив періопераційної блокади $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів урапідилом на прояви інтраопераційних гемодинамічних явищ у цих хворих. Мета дослідження полягала в тому, щоб заблокувати $\alpha 1$ -адренорецептори до вивільнення катехоламінів для запобігання різкому зростанню артеріального тиску. 18 пацієнтів з феохромоцитомою отримували безперервну внутрішньовенну інфузію урапідилу 10–15 мг/год протягом 3 днів перед операцією і до видалення наднирника. Перед операцією, після анестезії, наприкінці пневмоперитонеальної інсуфляції, при маніпуляціях з наднирником, після резекції залози, а також у реабілітаційній палаті після екстубації вимірювалася концен-

трація катехоламінів у плазмі. Крім того, реєструвався артеріальний тиск. У всіх хворих була видалена пухлина наднирника без істотного зростання артеріального тиску або інших ускладнень. Автори дійшли висновку, що періопераційна $\alpha 1$ -блокада з використанням урапідилу, що вводиться внутрішньовенно, є ефективною і безпечною альтернативою під час операції на феохромоцитомі (Tauzin-Fin et al., 2004).

Двадцять хворих з артеріальною гіпертензією після аортокоронарного шунтування випадковим чином отримували або нітропрусид натрію, або урапідил. Обидва препарати призводили до істотного зниження артеріального тиску. Значна тахікардія відмічалася лише в групі, що отримувала нітропрусид натрію. Зниження периферичного і легеневого судинного опору відзначалося в обох групах. Альвеолярно-артеріальна різниця кисню і домішка венозної крові значно збільшилися тільки після застосування нітропрусиду натрію, тоді як PaO₂ значно знижувався. Трьом хворим довелося припинити лікування в групі нітропрусиду натрію через збільшення домішки венозної крові. Альвеолярно-артеріальна різниця кисню в артеріальній крові та різниця в домішці венозної крові не були суттєво змінені після застосування урапідилу (Möllhof et al., 1989).

Тридцять хворих з артеріальною гіпертензією після аортокоронарного шунтування, незважаючи на седативний ефект, отримували випадковим чином нітропрусид натрію, кетансерин або урапідил. Всі препарати істотно знижували артеріальний тиск. Значна тахікардія відзначалася лише в групі, що отримувала нітропрусид натрію. Збільшення серцевого викиду й істотне зниження системного і легеневого судинного опору відзначалися у всіх групах. Після застосування нітропрусиду натрію співвідношення (PaO₂–PaO₂) — легеневий шунт Qs/Qt істотно збільшилося, а PaO₂ істотно знизився. Трьом хворим з групи, що отримувала нітропрусид натрію, довелося припинити лікування, оскільки Qs/Qt перевищувало 30%. (PaO₂–PaO₂) і Qs/Qt не продемонстрували значної зміни після введення кетансерину і урапідилу. Автори дійшли висновку, що кетансерин чи урапідил можуть мати переваги в порівнянні з нітропрусидом натрію при контролі гіпертензії після аортокоронарного шунтування (Möllhof et al., 1990).

Група дослідників порівнювала гемодинамічні реакції, безпеку та ефективність урапідилу і кетансерину у хворих на гіпертензію після операції на коронарній артерії. Схема дослідження була рандомізованою і подвійною сліпою, брали участь 122 хворих. При артеріальній гіпертензії (визначається як середній артеріальний тиск >85 мм рт. ст.), що розвинулася протягом перших 2 годин після надходження до відділення інтенсивної тера-

пії, хворі отримували урапідил (N = 62) або кетансерин (N = 60), щоб досягти середнього артеріального тиску від 65 і 75 мм рт. ст. Урапідил вводили шляхом повторних болюсних ін'єкцій (від 25 до 125 мг), з подальшою безперервною інфузією максимально 50 мг/кг/хв. Кетансерин вводили шляхом повторних болюсних ін'єкцій (від 10 до 50 мг), з подальшою безперервною інфузією максимально 4,0 мг/кг/хв. Повний гемодинамічний профіль визначався на початку дослідження і через 30 і 60 хвилин. У групі урапідилу середній артеріальний тиск (+/- SD) значно знизився з 100,6 +/- 12,4 мм рт. ст. на початку дослідження до 74,6 +/- 12,1 мм рт. ст. через 30 хвилин і до 73,5 +/- 13,8 мм рт. ст. через 60 хвилин. У групі кетансерину середній артеріальний тиск істотно знизився з 98,7 +/- 10,7 мм рт. ст. на початку дослідження до 83,5 +/- 16,8 мм рт. ст. через 30 хвилин і до 83,1 +/- 15,3 мм рт. ст. через 60 хвилин. Між групами існувала суттєва різниця у ступені зниження середнього артеріального тиску через 30 і 60 хвилин. Частота пульсу істотно збільшилася на 5,8 +/- 12,7 (30 хвилин) і 8,6 +/- 16,5 (60 хвилин) уд/хв у групі кетансерину. У групі урапідилу ніяких змін частоти серцевих скорочень не відбулося. Серцевий викид збільшився тією ж мірою (0,7 л/хв) в обох групах, і не було ніяких значимих змін тиску заповнення легеневої артерії. Кількість хворих з неадекватною реакцією на досліджуваний препарат (середній артеріальний тиск >85 мм рт. ст. через 30 хвилин, незважаючи на максимальні дози досліджуваного препарату) була порівнянною в обох групах (9 [U] В 13 [K]). Небажані явища, спричинені досліджуваним препаратом, відзначалися однаковою мірою в обох групах. У хворих, які отримували урапідил, відзначалася істотно більш висока частота (32,3%) гіпотензії (середній артеріальний тиск < або = 65 мм рт. ст. Протягом більш ніж 10 хвилин) через 60 хвилин після безперервної інфузії. На відміну від кетансерину урапідил не збільшує частоту пульсу. За результатами можна зробити висновок, що урапідил є ефективнішим при зниженні артеріального тиску, ніж кетансерин (van der Stroom et al., 1997).

У нещодавньому проведеному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні перевірялося, чи дійсно уведений під час операції внутрішньовенно еналаприлат може знизити частоту періопераційної гіпертонічної реакції при аортокоронарному шунтуванні. Тридцять вісім хворих чоловічої статі, які отримували постійне лікування артеріальної гіпертензії та були заплановані на аортокоронарне шунтування, отримували або 30 мкг еналаприлату х кг-1, або 0,9% NaCl в момент розтину шкіри. Під час операції підвищення середнього артеріального тиску >85 мм рт. ст. або >80 мм рт. ст. під час штучного кровообігу знімали болюсами урапідилу. Під час опера-

ції та протягом 2 годин після надходження до відділення інтенсивної терапії вимірювалися системна і легенева гемодинаміка, а також рівні адреналіну, норадреналіну, аргінін-вазопресину і реніну в плазмі. Середній артеріальний тиск, серцевий індекс і системний судинний опір не розрізнялися в групі еналаприлату і в контрольній групі. Концентрація реніну в плазмі істотно збільшилася після введення еналаприлату і не змінилася в групі плацебо. Рівень катехоламіну і аргінін-вазопресину в плазмі значно збільшився під час штучного кровообігу, залишався високим у післяопераційний період і однаково спостерігався в обох групах. Однакова кількість урапідилу має бути введена в обох групах для підтримання середнього артеріального тиску нижче заданої межі. Основним висновком авторів було те, що вливання 30 мкг х кг-1 еналаприлату у хворих з постійним лікуванням артеріальної гіпертензії не перешкоджає гіпертонічним реакціям під час коронарного шунтування. При цьому ефективність урапідилу була чітко задокументована (Schütz et al., 1998).

Допустимим є застосування урапідилу у хворих не при коронарному шунтуванні. Однак лише в двох публікаціях досліджувався вплив на артеріальний тиск і можливі пробкові ефекти.

У 10 пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом і виявленою аневрислою артеріальний тиск знижувався під час операції за допомогою нітропрусида натрію. Артеріальний і внутрішньочерепний тиск безперервно реєструвався у всіх хворих. У дев'яти хворих зворотне явище було у вигляді підвищення артеріального тиску на післяопераційному етапі після інфузії нітропрусида натрію. Швидкого зниження артеріального тиску було досягнуто у всіх хворих за допомогою болюсної ін'єкції урапідилу 25 мг. Гіпотонія відзначалася у одного хворого. Внутрішньочерепний тиск безперервно реєструвався і залишався в межах норми у всіх хворих. Зниження артеріального тиску за допомогою урапідилу не впливає на внутрішньочерепний тиск, на відміну від зниження артеріального тиску за допомогою нітрогліцерину, нітропрусида натрію, діазоксиду і дигідралазину (Hussein і Seifert, 1989).

У другому дослідженні порівнювалася клінічна ефективність і безпека сублінгвального ніфедипіну і внутрішньовенного урапідилу при лікуванні гострої післяопераційної гіпертензії. Однак дослідження проводилося за ретроспективною схемою, і групи не були ідентичними. Досліджувалися клінічні дані щодо 215 хворих із гострою післяопераційною гіпертензією після видалення пухлини, серед яких 165 отримували ніфедипін сублінгвально і 50 — урапідил внутрішньовенно. Лікування сублінгвальним ніфедипіном спричинило зниження

систоличного тиску на 5,9%, діастолічного — на 5,2%. Лікування урапідилом призвело до більш ефективного зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску (на 12,1% і 8,6% відповідно) ($p(S) < 0,001$, $p(D) = 0,019$). Лікування урапідилом було пов'язане із значно більш високою швидкістю реального антигіпертензивного ефекту в порівнянні з ніфедипіном (68% проти 35,8%, $p < 0,001$). Незважаючи на деякі недоліки схеми дослідження, автори дійшли висновку, що хоча й урапідилу, й ніфедипіну властиві мінімальні побічні ефекти, урапідил, що вводиться внутрішньовенно, демонструє кращий терапевтичний ефект, ніж ніфедипін, що приймається сублінгвально, і більше підходить для лікування гострої післяопераційної гіпертензії (Wang et al., 2011).

Урапідил і гіпертонічний криз при вагітності

Ефективність та безпека урапідилу, що вводиться внутрішньовенно, і дигідралазину випробовувалися у 42 хворих у шести клінічних центрах в рандомізованих групах. Урапідил призначався в початковій дозі 12,5–25 мг, дигідралазин вводили в одноразовій початковій дозі 5 мг. Хворих ретельно контролювали протягом перших 24 годин лікування. До пологів та у післяпологовий період мати і дитина проходили чотири додаткових перевірки на регулярній основі. Обидва лікарські препарати були ефективними при зниженні артеріального тиску. Лікування урапідилом було більш контрольованим. Відзначалися явні відмінності в переносимості. У групі урапідилу одна хвора скаржилася на головний біль. У групі дигідралазину у шести хворих відзначалися небажані явища. При введенні дигідралазину в деяких випадках відзначалося значне збільшення частоти серцевих скорочень, що інтерпретувалося як рефлекторна тахікардія. Автори дійшли висновку, що урапідил був так само ефективний, як дигідралазин, у зниженні артеріального тиску у хворих з прееклампсією, але продемонстрував кращу контрольованість і переносимість. Отже, урапідил може бути рекомендований як добра альтернатива у хворих з гіпертензією під час вагітності (Wacker et al., 2006).

Інше дослідження тієї самої групи препаратів проводилося для вивчення концентрації урапідилу в плазмі матері та плоду, а також впливу на серцево-судинні параметри. Було виявлено низьку концентрацію урапідилу в плазмі плоду, а також менший вплив на серцево-судинні параметри в порівнянні з дигідралазином. Автори дійшли висновку, що урапідил є альтернативним варіантом терапії при прееклампсії, оскільки не відмічалось небажаного впливу на немовлят (Schulz et al., 2001).

Існує лише невелика кількість спостережень щодо неба-

жаного впливу урапідилу на новонароджених. Нещодавно надійшов звіт про випадок післяпологового пригнічення дихання після введення урапідилу матері. Автори рекомендують проводити ретельне спостереження за новонародженими, матері яких отримували урапідил. За ними потрібно ретельно спостерігати відразу після народження, оскільки урапідил все ще може чинити істотний вплив на новонародженого (Vanhaesebrouck et al., 2009).

Урапідил у дітей

Лікування післяопераційної гіпертензії із застосуванням урапідилу ретельно описане. Одне з перших досліджень проводилося у дітей, які перенесли операцію на серці. У 19 немовлят і дітей з гострою і тяжкою гіпертензією після серцево-судинної операції було проведено вливання урапідилу для лікування гіпертонічного кризу. Всім хворим вводили урапідил шляхом безперервної інфузії в центральну вену. Варто відзначити, що середня тривалість інфузії була 34 години, а швидкість інфузії на початку становила 3,5 мг/кг/год. У більшості хворих початкова доза була такою самою, як максимальна. Менші дози урапідилу вводилися дітям до одного року. Початкова доза становила 2,1 мг/кг/год, а підтримуюча доза — 0,8 мг/кг/год. Хворі знаходилися під наглядом під час лікування. Зниження артеріального тиску складало 16–26%. Крім того, не відзначалося ніяких побічних ефектів. Був зафіксований лише один випадок гіпотензивного ефекту урапідилу. У всіх хворих артеріальний тиск знизився протягом 15 хвилин. Зниження системного артеріального тиску поєднувалося зі зниженням центрального венозного тиску. Частота серцевих скорочень і об'єм сечі залишалися незмінними. В одному випадку лікування урапідилом було перервано через гіпотензію. У цьому випадку лікування урапідилом було перенесене на більш пізній термін, з пониженим дозуванням. Не відзначалося будь-яких серйозних побічних ефектів. На підставі свого досвіду автори припускають, що урапідил може бути рекомендований для лікування гіпертонічних кризів у дітей (Schöber et al., 1984).

9.2. Токсикологія

9.2.1. Токсичність одноразової дози

Гостра токсичність урапідилу гідрохлориду вивчалася на мишах і щурах. Летальна доза, яка спричинила смерть у 50% лабораторних тварин (LD50), становила від 508 до 750 мг/кг маси тіла при пероральному введенні та від 140 до 260 мг/кг маси тіла після внутрішньовенної інфузії. Основними симптомами токсикозу були седативний

ефект, птоз, зниження рухливості, втрата оборонного рефлексу тварин, гіпотермія, задишка, ціаноз, тремор і конвульсії, що призводять до смерті (König et al., 1977).

9.2.2. Повторна доза/підгостра токсичність

Переносимість при повторному пероральному введенні вивчалася в дослідженні підгострої та хронічної токсичності тривалістю 3 тижні та 3, 6 і 12 місяців у щурів, а також дослідження тривалістю 4 тижні і 6 місяців у собак. Седативний ефект спостерігався у мишей і щурів після одноразового введення урапідилу, тимчасом як в летальних дозах проявлялися тремор і судоми. Аналогічні симптоми відзначалися в експериментах з багаторазовим пероральним уведенням у щурів (шлунковий зонд) або у собак (таблетки) як критерій резистентності. У дослідженні годування у щурів зниження маси тіла було критерієм токсичності. Неєфективна доза у щурів перевищує терапевтичну дозу для людини в 42 рази. Неєфективна доза у собак перевищує середню терапевтичну дозу у 8 і 21 раз. Хронічна токсичність вивчалася на щурах після перорального введення з кормом через 6 і 12 місяців при дозах до 250 мг/кг маси тіла на день і після перорального введення через шлунковий зонд через 3 і 12 місяців при дозах до 125 мг/кг маси тіла на день. Відзначалися такі ефекти: седативний ефект, птоз, зниження ваги, подовження між циклами тічки і скорочення маси матки. Хронічна токсичність вивчалася на собаках через 6 і 12 місяців при дозах до 64 мг/кг маси тіла. Дози 30 мг/кг маси тіла на день і більше спричиняли седативний ефект, підвищене слиновиділення і тремор. У собак

не відзначалося клінічних або гістопатологічних змін (König et al., 1977).

9.2.3. Генотоксичність і канцерогенність

Відсутні дані, отримані зі звичайних досліджень генотоксичності та канцерогенності.

9.2.4. Репродуктивна токсичність та токсичність при розвитку

Дослідження репродуктивної токсичності, проведені на щурах, мишах і кроликах, не виявили жодних доказів тератогенних ефектів. Дослідження на щурах і кроликах показали репродуктивну токсичність урапідилу. Небажані ефекти полягали у зниженні частоти настання вагітності у щурів, зниження приросту маси тіла і споживання їжі та води вагітними кролицями, зниження кількості кроленят, що вижили, зниження перинатальної виживаності та збільшення маси тіла новонароджених щурят. Пригнічення овуляції у щурів виявилось видоспецифічним. У репродуктивних дослідженнях істотних токсичних ефектів не відмічалось. Розвиток і репродуктивна здатність покоління F1 не зазнала впливу. У репродуктивних дослідженнях і дослідженнях хронічної токсичності відзначалося подовження циклу тічки у самок щурів. Цей ефект разом зі скороченням маси матки відзначався у дослідженнях хронічної токсичності та вважається наслідком підвищеного рівня пролактину, який виникає у гризунів після лікування урапідилом. Фертильність самок щурів не була порушена (König et al., 1977).

10. ПОРІВНЯННЯ З ІНШИМИ РЕЧОВИНАМИ

В таблиці 1 представлені найбільш поширені препарати для лікування гіпертонічних кризів.

Есмолол

Есмолол, бета-адренергічна блокуюча речовина, має швидкий початок дії, але короткий період напіввиведення (9 хвилин). Тривалість дії становить 10–30 хвилин (Gay і Loper, 1988; Lowenthal et al., 1985; Reynolds et al., 1986). Причиною короткого періоду напіввиведення є швидкий гідроліз за рахунок естерази еритроцитів. Через свої фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості есмолол є ідеальним препаратом для хворих із суправентрикулярною аритмією, післяопераційною гіпертензією та гіпертонічними кризами (Balsler et al., 1998; Platia et al., 1989). Основним небажаним явищем є брадикардія і надлишкова гіпотензія через хронотропний та інотропний ефект (Haas і Marik, 2006).

Еналаприлат

Еналаприлат застосовується при деяких гіпертонічних кризах. Початок дії – через 15 хвилин, тривалість дії 12–24 години. Через мінливий об'єм плазми й активність реніну плазми реакція на еналаприлат є непередбачуваною (Hirschl, 1995).

Нітрогліцерин

Нітрогліцерин є безпосереднім вазодилатором і має швидкий початок дії, але АТ знижується на короткий термін (Rubion-Guerra et al., 1999). Для розширення судин в артеріальній системі потрібні великі дози нітрогліцерину, оскільки цей препарат має в основному венозний судинорозширювальний ефект. Для підтримання антигіпертензивного ефекту часто стає потрібним повторне введення препарату через його короткий період напіввиведення. Потрібно також зазначити, що

Таблиця 1. Препарати для лікування гіпертонічних кризів згідно з Gegenhuber і Lenz, 2003

Препарат	Дозування	Початок дії	Тривалість	Побічні ефекти
Урапідил	внутрішньовенний болюс 12,5–25 мг	3–5 хв	4–6 год	гіпотензія
Есмолол	болюс 0,5 мг/кг, після чого внутрішньовенно 30–300 мг/кг/хв	1–2 хв	10–20 хв	гіпотензія, брадикардія, bronхоспазм
Еналаприлат	0,625–1,25 мг внутрішньовенно	15 хв	4–12 год	гіпотензія, ниркова недостатність
Клонідин	75–300 мг внутрішньовенно	10 хв	6–8 год	брадикардія, седативний ефект
Нітрогліцерин	5–100 мг/хв внутрішньовенно	1–5 хв	3–5 хв	головний біль, тахікардія, нудота
Лабеталол	20–80 мг внутрішньовенно	5–10 хв	3–6 год	bronхоспазм, гіпотензія, бради- кардія, нудота
Нітропрурид натрію	0,25–10 мг/кг/хв внутрішньовенно	негайно	1–2 хв	тахікардія, гіпотензія, нудота

в амбулаторній практиці нітрогліцерин приймається су-блінгвально. Для контролю АТ у відділеннях інтенсивної терапії застосовуються безперервні інфузії нітрогліце-рину. Нітрогліцерин не слід застосовувати у хворих з неврологічними симптомами і тяжкою гіпертензією че-рез його небажаний вплив на внутрішньочерепний тиск. У порівнянні з урапідилом, що вводиться внутрішньо-венно, нітрогліцерин має більш низьку антигіпертензив-ну ефективність. Це було продемонстровано у хворих із тяжкою застійною серцевою недостатністю (Schreiber et al., 1998). Вважається, що урапідил є більш ефективним засобом для зниження АТ в порівнянні з нітрогліцері-ном, оскільки урапідил підвищує вміст кисню в арте-ріальній крові та не викликає рефлексорну тахікардію (van den Born et al., 2011). Сьогодні нітрогліцерин не вва-жається ефективним засобом лікування гіпертонічних кризів. Основним побічним ефектом є головний біль, що виникає через розширення судин головного мозку, та рефлексорна тахікардія внаслідок симпатичної активації (Haas і Marik, 2006).

Лабеталол

Лабеталол є ефективним антигіпертензивним препара-том, це – комбінований α - і β -блокатор. Після внутріш-ньовенного введення лабеталолу антигіпертензивна дія проявляється через 15 хвилин і триває близько 6 годин (Huey et al., 1988). Швидкість ефекту лабеталолу подібна до урапідилу. Перевага лабеталолу полягає у відсутності небажаних впливів на внутрішньочерепний тиск, він та-кож рекомендований для лікування хворих з інсультом.

Препарат успішно застосовувався у дітей з гіпертоніч-ним кризом (Thomas et al., 2011). Лабеталол є безпечним антигіпертензивним препаратом для хворих, що страж-дають на гострий коронарний синдром із системною гі-пертензією. Проте його не слід застосовувати у хворих із систолічною серцевою недостатністю, брадикардією, хронічними обструктивними захворюваннями легенів або астмою (Pearce і Wallin, 1994).

Нітропрурид натрію

Нітропрурид натрію діє за рахунок прямого вивільнення оксиду азоту, який є найбільш сильним судинорозши-рювальним засобом у системі кровообігу. Дія почина-ється через 60 секунд і внаслідок цього нітропрурид натрію є найшвидшим антигіпертензивним препаратом. Крім того, антигіпертензивна дія зникає через кілька хвилин після закінчення безперервної інфузії (Hirschl et al., 1997). Нітропрурид натрію не слід обирати в яко-сті першочергового засобу при гіпертонічному кризі, оскільки його слід захищати від світла під час інфузії. Крім того, важливо проводити внутрішньоартеріаль-ний моніторинг щоб уникнути сильної гіпотензії. Беручи до уваги дані характеристики, його не слід застосову-вати у невідкладних випадках. Тривала інфузія нітро-пруриду натрію пов'язана з акумулюванням тіоціанату, що може призводити до тяжкого метаболічного ацидо-зу (Cetnarowski і Conti, 1986). Тому таким хворим реко-мендується проводити частий моніторинг метаболічних параметрів, а також рівня тіоціанату (рекомендації FDA) (Nightingale, 1991). Крім того, клінічні та експеримен-

тальні дані вказують на те, що він може збільшувати внутрішньочерепний тиск (Hartmann et al., 1989; Kondo et al., 1984; Griswold et al., 1981; Anile et al., 1981). Нітропрусид натрію потрібно розбавляти водою або глюкозою (Source: Gebrauchsinformation und Fachinformation npruss®, Schwarz Pharma, 4017090601–0, Marz 2001; Schwarz Pharma, 2001). Навпаки, допустимим розчинником для урапідилу, крім глюкози, є хлорид натрію (EVER Neuro Pharma GmbH, 2011).

Нікардипін

Нікардипін є блокатором кальцієвих каналів, який виявляє сильну судинорозширювальну дію на судини головного мозку та коронарні судини і має високу судинну селективність. При гіпертонічному кризі він знижує серцеву та мозкову ішемію (Schillinger, 1987). Нікардипін є препаратом для внутрішньовенних інфузій, його дія розпочинається протягом 5–15 хвилин. Тривалість дії становить 4–6 годин (Haas і Marik, 2006).

Гідралазин

Гідралазин є судинорозширювальним препаратом прямої артеріальної дії й практично не впливає на венозний кровообіг. Його слід обережно застосовувати при розшаруванні аорти або захворюваннях коронарних артерій (Haas і Marik, 2006). Порівнюючи урапідил і гідралазин

відзначено, що при застосуванні урапідилу середній тиск в легеневій артерії знизився на 16%, опір легеневих судин знизився на 32%, а системний судинний опір – на 25%, на відміну від гідралазину, який знизив опір легеневих судин на 25%, а системний судинний опір на 45%. Урапідил у порівнянні з гідралазином є більш ефективним та безпечним, оскільки гідралазин спричиняє тахікардію і підвищує серцевий індекс (Adnot et al., 1987). Складне титрування гідралазину по динаміці АТ значно обмежує його застосовування при гіпертонічному кризі (Haas і Marik, 2006).

Фенолдопам

Фенолдопам модулює розширення периферичних судин за рахунок впливу на периферичні допамін-1-рецептори (Murphy et al., 2001). Дія починається протягом 5 хвилин, тривалість становить 30–60 хвилин (Bodmann et al., 1993; Munger et al., 1990; White et al., 1988). Фенолдопам екстенсивно метаболізується в печінці (Tumlin et al., 2000). У проспективному відкритому рандомізованому, мультицентровому клінічному дослідженні було показано, що ефективність фенолдопаму в лікуванні гіпертонічних кризів подібна нітропрусиду. Крім того, він поліпшує кліренс креатиніну і виведення натрію у хворих на гіпертензію із нормальною і недостатньою функцією нирок (Haas і Marik, 2006).

11. ЗАКЛЮЧНЕ СЛОВО/ВИСНОВКИ

Вибір препарату залежить від індивідуальних параметрів пацієнта, наприклад, наявність факторів ризику серцево-судинних захворювань або ризику ураження органу-мішені. Однак для ефективного антигіпертензивного лікування ідеальний препарат знижує АТ і не впливає на серцевий викид або частоту пульсу. Крім того, він повинен знижувати системний опір судин, не знижуючи при цьому серцевого, мозкового та ниркового кровообігу. Іншим сприятливим ефектом препарату вважається можливість знижувати ризик інсульту і серцево-судинних захворювань. Важливо, щоб препарат мав мінімальні побічні ефекти. Урапідил добре переноситься і задовольняє більшість з перелічених критеріїв (Dooley і Goa, 1998). Урапідил у багатьох дослідженнях лікування артеріальної гіпертензії та гіпертонічного кризу продемонстрував належний антигіпертензивний ефект. Пре-

парат швидко знижує АТ і не викликає рефлекторної тахікардії. Урапідил може застосовуватися в якості альтернативи при вагітності, якщо інші препарати протипоказані або не ефективні, оскільки урапідил не має явних негативних впливів на плід (Langtry et al., 1989). Внутрішньовенний урапідил є одним із препаратів, які рекомендовані Європейською комісією для зниження артеріального тиску при гострому інсульті (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006). Зазначалося, що терапія урапідилом не впливає на внутрішньочерепний тиск (Späh and Walsemann, 1995; Buch, 2010; Vidaef et al., 2005), хоча є деякі відомості про несуттєв підвищення тиску цереброспінальної рідини після введення урапідилу (Hörmann et al., 1995).

12. ЛІТЕРАТУРА

1. Adnot, S, Defouilloy, C, Brun-Buisson, C, Abrouk, F, Piguet, J and Lemaire, F (1987). Hemodynamic effects of urapidil in patients with pulmonary hypertension. A comparative study with hydralazine. *The American Review of Respiratory Disease*. 135(2). 288–93.
2. Alijotas-Reig, J, Bove-Farre, I, de Cabo-Frances, F and Angles-Coll, R (2001). Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *The American Journal of Emergency Medicine*. 19(2). 130–3.
3. Altana Pharma Deutschland GmbH (2002). In: <http://www.narkosearzt-hamburg.de/NEF-Medikamente/Uriapidilhydrochlorid-Ebrantil.pdf>. 05.03.2012.
4. Anderson, CS, Huang, Y, Wang, JG, Arima, H, Neal, B, Peng, B, Heeley, E, Skulina, C, Parsons, MW, Kim, JS, Tao, QL, Li, YC, Jiang, JD, Tai, LW, Zhang, JL, Xu, E, Cheng, Y, Heritier, S, Morgenstern, LB and Chalmers, J (2008). Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet neurology*. 7. 391–9.
5. Anger, C, Van Aken, H, Feldhaus, P, Wusten, R, Konig, H, Krahling, K and Lawin, P (1988). Permeation of the blood-brain barrier by urapidil and its influence on intracranial pressure in man in the presence of compromised intracranial dynamics. *Journal of Hypertension*. 6(2). S63–64.
6. Anile, C, Zanghi, F, Bracali, A, Maira, G and Rossi, G (1981). Sodium nitroprusside and intracranial pressure. *Acta Neurochirurgica*. 58(3–4). 203–11.
7. Arima, H, Anderson, C, Wang, J, Huang, Y, Heeley, E, Neal, B, Woodward, M, Skulina, C, Parsons, M, Peng, B, Tao, Q, Li, Y, Jiang, J, Tai, L, Zhang, J, Xu, E, Cheng, Y, Morgenstern, L and Chalmers, J (2010). Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension*. 56(5). 852–8.
8. Balseer, J, Martinez, E, Winters, B, Perdue, P, Clarke, A, Huang, W, Tomaselli, G, Dorman, T, Campbell, K, Lipsett, P, Breslow, M and Rosenfeld, B (1998). Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology*. 89(5). 1052–9.
9. Bodmann, K, Troster, S, Clemens, R and Schuster, H (1993). Hemodynamic profile of intravenous fenoldopam in patients with hypertensive crisis. *The Clinical Investigator*. 72(1). 60–4.
10. Bottorff, M, Hoon, T, Rodman, J, Gerlach, P and Ramanathan, K (1988). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of urapidil in severe hypertension. *Journal of clinical pharmacology*. 28. 420–6.
11. Broderick, J, Adams, H, Barsan, W, Feinberg, W, Feldmann, E, Grotta, J, Kase, C, Krieger, D, Mayberg, M, Tilley, B, Zabramski, J and Zuccarello, M (1999). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 30(4). 905–15.
12. Broderick, J, Brott, T, Duldner, J, Tomsick, T and Huster, G (1993). Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor for 30-day mortality. *Stroke*. 24(7). 987–93.
13. Brott, T, Broderick, J, Kothari, R, Barsan, W, Tomsick, T, Sauerbeck, L, Spilker, J, Duldner, J and Khoury, J (1997). Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 28. 1–5.
14. Buch, J (2010). Urapidil, a Dual-Acting Antihypertensive Agent: Current Usage Considerations. *Advances in Therapy*. 27(426). 426–443.
15. Bugnicourt, J, Duru, C, Picard, C and Godefroy, O (2008). Decrease in blood pressure after intravenous administration of urapidil during recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke. *Clinical therapeutics*. 30. 1675–80.
16. Bur, A (2009). Hypertensive emergency and hypertensive urgency. *Notfall und Rettungsmedizin*. 3. 227–236.
17. Carretero, O and Oparil, S (2000). Essential Hypertension. Part I: Definition and Etiology. *Journal of the American Heart Association*. 101. 329–335.
18. Castillo, J, Leira, R, Garcia, M, Serena, J, Blanco, M and Dávalos, A (2004). Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 35(2). 520–6.
19. Cetnarowski, A and Conti, D (1986). Nitroprusside toxicity and low-dose infusion. *Annals of Internal Medicine*. 104(6). 895–6.
20. Chobanian, A, Bakris, G and Black, H (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 289(19). 2560–2572.
21. Davis, S, Broderick, J, Hennerici, M, Brun, N, Diringer, M, Mayer, S, Begtrup, K and Steiner, T (2006). Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 66(8). 1175–81.
22. Dooley, M and Goa, K (1998). Urapidil. A Reappraisal of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs*. 56(5). 929–55.
23. Dulas, D, Homans, D and Bache, R (1994). Effects of urapidil on coronary blood flow during graded treadmill exercise. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 24(6). 1004–9.
24. EVER Neuro Pharma GmbH (2011). Summary of Product Characteristics: Approved texts according to the Decentralised Procedure (DE/H/2963/001–003-DC) of Urapidil.
25. Gay, G and Loper, K (1988). The use of labetalol in the management of cocaine crisis. *Annals of Emergency Medicine*. 17(3). 282–3.
26. Gegenhuber, A and Lenz, K (2003). Behandlung des hypertensiven Notfalls. *Herz*. 28. 717–24.
27. Gerber, A, Weidmann, P, Marone, C, Uehlinger, D and Riesen, W (1985). Cardiovascular and metabolic profile during intervention with urapidil in humans. *Hypertension*. 7. 963–971.

28. Gregorini, L, Marco, J, Farah, B, Bernies, M, Palombo, C, Kozakova, M, Bossi, I, Cassagneau, B, Fajadet, J, Di Mario, C, Albiero, R, Cugno, M, Grossi, A and Heusch, G (2002). Effects of selective alpha1- and alpha2-adrenergic blockade on coronary flow reserve after coronary stenting. *Circulation*. 106. 2901–7.
29. Gregorini, L, Marco, J, Kozakova, M, Palombo, C, Anguissola, G, Marco, I, Bernies, M, Cassagneau, B, Distanto, A, Bossi, I, Fajadet, J and Heusch, G (1999). Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 99. 482–90.
30. Griswold, W, Reznik, V and Medoza, S (1981). Nitroprusside-induced intracranial hypertension. *JAMA*. 246(23). 2679–80.
31. Grossman, E, Iron, A and Messerli, F (1998). Comparative tolerability of hypertensive crisis treatments. *Drug Safety*. 19(2). 99–122.
32. Haas, A and Marik, P (2006). Current Diagnosis and Management of Hypertensive Emergency. *Seminars in Dialysis*. 19(6). 502–512.
33. Hartmann, A, Buttinger, C, Rommel, T, Czernicki, Z and Trtinjak, F (1989). Alteration of intracranial pressure, cerebral blood flow, autoregulation and carbondioxide-reactivity by hypotensive agents in baboons with intracranial hypertension. *Neurochirurgia*. 32(2). 37–43.
34. Hausmann, L (1981). Wirkung von Urapidil auf die Stoffwechseleinstellung des Diabetikers. In: Kaufman & Bruckschen (Eds) *Urapidil. Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz*. Excerpta Medica. 261–267.
35. Held, K, Cremer, P, Hundertmark, E and Seidel, D (1985). Effects of long-term antihypertensive therapy with urapidil (Ebrantil) on lipometabolism. *Hochdruck*. 5. 2.
36. Heuser, D, Guggenberger, H and Fretschner, R (1989). Acute blood pressure increase during perioperative period. *American Journal of Cardiology*. 63(6). 26C-31C.
37. Hirschl, M (2005). Die hypertensive Krise. *Journal fur Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension*. 9(3). 21–24.
38. Hirschl, M (1995). Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. *Drugs*. 50(6). 991–1000.
39. Hirschl, M, Binder, M, Bur, A, Herkner, H, Mullner, M, Woisetschlager, C and Laggner, A (1997). Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Medicine*. 23(8). 885–8.
40. Hirschl, M, Seidler, D, Mullner, M, Kurkciyan, I, Herkner, H, Bur, A and Laggner, A (1996). Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *Journal of Human Hypertension*. 10(3). S143–6.
41. Hirschl, M, Seidler, D, Zeiner, A, Wagner, A, Heinz, G, Sterz, F and Laggner, A (1993). Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. *The American journal of emergency medicine*. 11. 653–6.
42. Hormann, C, Luz, G, Langmayr, J, Schalow, S and Benzer, A (1995). Influence of urapidil on cerebrospinal fluid pressure in humans with uncompromised intracranial compliance. *Intensive care medicine*. 21. 853–5.
43. Huey, J, Thomas, J, Hendricks, D, Wehmeyer, A, Johns, L and MacCosbe, P (1988). Clinical evaluation of intravenous labetalol for the treatment of hypertensive urgency. *American Journal of Hypertension*. 1(3). 284S-289S.
44. Hussein, S and Seifert, V (1989). The postoperative treatment of hypertension with urapidil in patients with cerebrovascular aneuysms. *Anasthesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin*. 24(6). 373–6.
45. Ikeda, Y, Takagi, N and Takeda, K (1992). Clinical evaluation of urapidil (Ebrantil) in hypertensive patients with renal failure. *Shinyaku to Rinsho*. 41. 622–631.
46. Kaplan, N (1992). Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis Stroke*. 1(6). 373–8.
47. Karnik, R (1998). Hypertensive Krise – hypertensiver Notfall. *Journal fur Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology*. 5(9). 379–384.
48. Kirsten, R, Nelson, K, Kirsten, D and Heintz, B (1998). Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clinical Pharmacokinetics*. 35(1). 9–36.
49. Kirsten, R, Nelson, K, Molz, K, Gielsdorf, W and Haerlin, R (1989). Influence of food intake on the bioavailability of urapidil in healthy volunteers. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*. 27. 298–301.
50. Kirsten, R, Nelson, K, Molz, K, Haerlin, R and Steinijans, V (1987). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of urapidil in hypertensive patients: a crossover study comparing infusion with an infusion-capsule combination. *European journal of clinical pharmacology*. 32. 61–5.
51. Kirsten, R, Nelson, K, Steinijans, V, Zech, K and Haerlin, R (1988). Clinical pharmacokinetics of urapidil. *Clinical PHarmacokinetics*. 14(3). 129–40.
52. Kobrin, I, Amodeo, C, Ventura, H, Messerli, F and Frohlich, E (1985). Immediate hemodynamic effects of urapidil in patients with essential hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 55(6). 722–5.
53. Kolyva, C, Verhoeff, B, Spaan, J, Piek, J and Siebes, M (2008). Increased diastolic time fraction as beneficial adjunct of alpha1-adrenergic receptor blockade after ercutaneous coronary intervention. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 295. H2054–60.
54. Kondo, T, Brock, M and Bach, H (1984). Effect of intra-arterial sodium nitroprusside on intracranial pressure and cerebral autoregulation. *Japanese Heart Journal*. 25(2). 231–7.
55. Konig, J, Meier-Dorzenbach, E, Menge, H, Muller, H, Padberg, G, Petersen-Knoche, C and Schafer, H (1977). [Toxicologic study on the antihypertensive agent urapidil]. *Arzneimittel-Forschung*. 27. 1919–32.
56. Kürkciyan, I, Sterz, F, Roden, M, Heinz, G, Hirschl, M, Müllner, M and Laggner, A (1994). A new preparation of nifedipine for sublingual application in hypertensive urgencies. *Angiology*. 45. 629–35.
57. Langtry, H, Mammen, G and Sorkin, E (1989). Urapidil. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Treatment of Hypertension. *Drugs*. 38(6). 900–940.

58. Lavrijssen, A, Kroon, A, Fuss-Lejeune, M, Schiffers, P and de Leeuw, P (2000). Renal haemodynamics and sodium excretory capacity during urapidil treatment in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension*. 18. 963–9.
59. Lepage, J, Pinaud, M and Helias, J (1994). Acute effects of urapidil on left ventricular function in hypertensive patients: comparison with clonidine using radionuclide angiography. *British Journal of Anaesthesia*. 72(6). 638–42.
60. Liebau, H, Wurst, W, Harder, I and Solleder, P (1988). Offene, multizentrische, prospektive Langzeitprüfung von Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Urapidil. *Fortschritte der Medizin*. 106. 651–654.
61. Lowenthal, D, Porter, R, Saris, S, Bies, C, Slegowski, M and Staudacher, A (1985). Clinical pharmacology, pharmacodynamics and interactions with esmolol. *The American Journal of Cardiology*. 56(11). 14F–18F.
62. Mayo Clinic staff (2011). In: <http://www.mayoclinic.com/health/secondary-hypertension/DS01114/DSECTION=causes>. 17.04.2012.
63. Messerli, F (1988). Haemodynamic effects of urapidil in arterial hypertension and congestive heart failure. *Drugs*. 35(6). 70–3.
64. Migneco, A, Ojetti, V, De Lorenzo, A, Silvery, N and Savi, L (2004). Hypertensive crises: diagnosis and management in the emergency room. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 8(4). 143–52.
65. Mollhoff, T, Mulier, J, Muller, E, van Aken, H and Lauwers, P (1989). [The effect of urapidil and sodium nitroprusside on intrapulmonary right-left shunt and arterial oxygenation in the treatment of hypertension following coronary surgery]. *Zeitschrift für Kardiologie*. 78. 732–7.
66. Mollhoff, T, Van Aken, H, Mulier, J, Muller, E and Lauwers, P (1990). Effects of urapidil, ketanserin and sodium nitroprusside on venous admixture and arterial oxygenation following coronary artery bypass grafting. *British Journal of Anaesthesia*. 64(4). 493–7.
67. Munger, M, Rutherford, W, Anderson, L, Hakki, A, Gonzalez, F, Bednarczyk, E, Emmanuel, G, Weed, S, Panacek, E and Green, J (1990). Assessment of intravenous fenoldopam mesylate in the management of severe systemic hypertension. *Critical Care Medicine*. 18(5). 502–4.
68. Murphy, M, Murray, C and Shorten, G (2001). Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 345(21). 1548–57.
69. Nightingale, S (1991). New labeling for sodium nitroprusside emphasizes risk for cyanide toxicity. *JAMA*. 265. 847.
70. Onusko, E (2003). Diagnosing Secondary Hypertension. *American family physician*. 67(1). 67–74.
71. Pearce, C and Wallin, J (1994). Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 61(1). 59–69.
72. Phillips, S and Whisnant, J (1995). Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Bremer BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, 2nd ed. Raven Press. 445–63.
73. Pinhu, L and Griffiths, M (2010). Hypertensive Crises. In: *Cardiovascular Critical Care*. 413–423.
74. Platia, E, Michelson, E, Porterfield, J and Das, G (1989). Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *The American Journal of Cardiology*. 63(13). 925–9.
75. Podymow, T and August, P (2008). Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension*. 51(4). 960–9.
76. Prehn, J, Backhauss, C, Karkoutly, C, Nuglisch, J, Peruche, B, Rossberg, C and Kriegelstein, J (1991). Neuroprotective properties of 5-HT_{1A} receptor agonists in rodent models of focal and global cerebral ischemia. *European Journal of Pharmacology*. 203(2). 213–22.
77. Prichard, B, Tomlinson, B and Renondin, J (1989). Urapidil, a multiple-action alpha blocking drug. *The American Journal of Cardiology*. 64(7). 11D–15D.
78. Reynolds, R, Gorczynski, R and Quon, C (1986). Pharmacology and pharmacokinetics of esmolol. *Journal of Clinical Pharmacology*. 26 Suppl A. A3–A14.
79. Rosenkranz, A (2009). Maligne Hypertonie. *Austrian Journal of Hypertension – Journal für Hypertonie*. 3. 18–25.
80. Rubion-Guerra, A, Vargas-Ayala, G, Lozano-Nuevo, J, Narvaez-Rivera, J and Rodriguez-Lopez, L (1999). Comparison between isosorbide dinitrate aerosol and nifedipine in the treatment of hypertensive emergencies. *Journal of Human Hypertension*. 13(7). 473–6.
81. Sanders, K, Kolassa, N and Schoetensack, W (1984). Influence of urapidil, clonidine and prazosin on autonomic nervous activity in cats. *Journal of Hypertension*. 2. 103.
82. Schillinger, D (1987). Nifedipine in hypertensive emergencies: a prospective study. *The Journal of Emergency Medicine*. 5(6). 463–73.
83. Schneider, J (1985). Lipoproteins during one-year treatment with urapidil in hypertriglyceridemia. *Current Therapeutic Research*. 38. 265–268.
84. Schober, J, Pilooff, W and Buhlmeyer, K (1984). Urapidil therapy for acute hypertensive crises in infants and children. *European journal of pediatrics*. 143(2). 87–91.
85. Schoetensack, W, Bischler, P, EC, D and Steinijans, V (1977). Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Antihypertensivums Urapidil auf den Kreislauf und die Kreislaufregulation. *Arzneimittelforschung*. 27. 1908–1919.
86. Schoetensack, W, Bruckschen, E and Zech, K (1983). Urapidil. In: Scriabine, A, ed. *New Drugs Annual Cardiovascular Drugs*. 19–48.
87. Schreiber, W, Woissetschlager, C, Binder, M, Kaff, A, Raab, H and Hirschl, M (1998). The nitura study-effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intensive Care Medicine*. 24(6). 557–63.
88. Schulz, M, Wacker, J and Bastert, G (2001). [Effect of Urapidil in antihypertensive therapy of preeclampsia on newborns]. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 123. 529–33.

89. Schütz, W, Lindner, K, Georgieff, M, Müller, S, Oertel, F, Radermacher, P and Gauss, A (1998). The effect of i.v. enalaprilat in chronically treated hypertensive patients during cardiac surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 42. 929–35.
90. Schwarz Pharma (2001). Gebrauchsinformation und Fachinformation nipruss(R).
91. Sia, S, Sarro, F, Lepri, A and Bartoli, M (2003). The effect of exogenous epinephrine on the incidence of hypotensive/bradycardic events during shoulder surgery in the sitting position during interscalene block. *Anesthesia and analgesia*. 97. 583–8, table of contents.
92. Singbartl, G and Metzger, G (1990). Urapidil-induced increase of the intracranial pressure in head-trauma patients. *Intensive care medicine*. 16. 272–4.
93. Solleder, P, Haerlin, R, Wurst, W, Klingmann, I and Mosberg, H (1989). Effect of urapidil on steady-state serum digoxin concentration in healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology*. 37. 193–4.
94. Spah, F, Kottman, R and Schmidt, U (1994). Effects of single intravenous administration of urapidil and diltiazem in patients with nonfixed pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive lung disease. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 23. 517–24.
95. Spah, F and Walsemann, S (1995). Potential beneficial effects of urapidil in primary and secondary prevention of stroke. *Blood Pressure Supplement*. 3. 62–7.
96. Takehara, Y, Igawa, K, Satoh, T and Yokozeki, H (2007). Psoriasisiform eruption induced by alpha1-adrenergic blocker, urapidil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 21. 577–8.
97. Tauzin-Fin, P, Sesay, M, Gosse, P and Ballanger, P (2004). Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *British journal of anaesthesia*. 92. 512–7.
98. The European Stroke Initiative Executive Committee (2003). European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update. *Cerebrovascular Diseases*. 16(4). 311–37.
99. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee (2006). Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*. 22(4). 294–316.
100. The European Stroke Organisation (2006). In: <http://www.eso-stroke.org/lectures/EUSIICHRecommendationsUS/player.html>. 29.02.2012.
101. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee 2008 (2008). In: <http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08GuidelinesEnglish.pdf>. 28.02.2012.
102. Thomas, C, Moffett, B, Wagner, J, Mott, A and Feig, D (2011). Safety and efficacy of intravenous labetalol for hypertensive crisis in infants and small children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 12(1). 28–32.
103. Tumlin, J, Dunbar, L, Oparil, S, Buckalew, V, Ram, C, Mathur, V, Ellis, D, McGuire, D, Fellmann, J and Luther, R (2000). Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Academic Emergency Medicine*. 7(6). 653–62.
104. van den Born, B, Beutler, J, CA, G, de Gooijer, A, van den Meiracker, A and Kroon, A (2011). Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision. *The Netherlands Journal of Medicine*. 69(5). 248–55.
105. van der Stroom, J, van Wezel, H, Langemeijer, J, Korsten, H, Kooyman, J, van der Starre, P, Kal, J, Porsius, M, van den Ende, R and van Zwieten, P (1997). A randomized multicenter double-blind comparison of urapidil and ketanserin in hypertensive patients after coronary artery surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 11(6). 729–36.
106. van der Stroom, J, van Wezel, H, Piek, J, Kal, J, van der Linden, R, Vergroesen, I, Pfaffendorf, M and van Zwieten, P (1999). Intracoronary-administered urapidil does not influence myocardial contractility, metabolic activity, or coronary sinus blood flow in humans. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 13(6). 684–9.
107. van der Stroom, J, van Wezel, H, Vergroesen, I, Kal, J, Koolen, J, Dijkhuis, J, Swaan, A, Porsius, M, Kleinjans HA and van Zwieten, P (1996). Comparison of the effects of urapidil and sodium nitroprusside on haemodynamic state, myocardial metabolism and function in 108. van Hemelrijck, J, Waets, P, Van Aken, H, Lacroix, H, Nevelsteen, A and Suy, R (1993). Blood pressure management during aortic surgery: urapidil compared to isosorbide dinitrate. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 7(3). 273–8.
109. van Zwieten, P (1991). The pharmacological background of the antihypertensive activity and side effects of urapidil. In: Saito H, Minami M, Parvez SH, editors. *Progress in Hypertension: Antihypertensive Drugs Today*. 2. 1–13.
110. van Zwieten, P (1989). Pharmacologic Profile of Urapidil. *The American Journal of Cardiology*. 64(7). 1D-6D.
111. van Zwieten, P, Blauw, G and van Brummelen, P (1990). Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and alpha-adrenoceptor activity. *Drugs*. 40 Suppl 4. 1–8; discussion 28–30.
112. Vanhaesebrouck, S, Hanssens, M and Allegaert, K (2009). Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. *European journal of pediatrics*. 168. 221–3.
113. Vaughan, C and Delanty, N (2000). Hypertensive Emergencies. *Lancet*. 356. 411–17.
114. Verberne, A and Rand, M (1984). Pharmacological activities of the antihypertensive drug urapidil in the rat. *Clinical and experimental Pharmacology & physiology*. 11. 407–412.
115. Vidaeff, A, Carroll, M and Ramin, S (2005). Acute hypertensive emergencies in pregnancy *Crit Care Med*. 33(10). S307-S312.

116. Vuylsteke, A, Vincent, J and Payen de La Garanderie, D (2011). Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (Euro-STAT). *Critical Care*. 15(6). R271.
117. Vydts, T, Wildiers, A and Vrints, C (2004). Multivessel variant angina unresponsive to urapidil. *Acta cardiologica*. 59. 439–43.
118. Wacker, J, Wagner, B, Briese, V, Schauf, B, Heilmann, L, Bartz, C and Hopp, H (2006). Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 127(2). 160–5.
119. Wacker, J, Werner, P, Schulz, M, Henschel, B and Bastert, G (1999). Current aspects of antihypertensive therapy in pregnant patients with pre-eclampsia. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 121(12). 631–6.
120. Wacker, J, Werner, P, Walter-Sack, I and Bastert, G (1998). Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 13(2). 318–25.
121. Wambach, G, Godehardt, E, Lang, R, Heitz, W, Meurer, K and Kaufmann, W (1986). Pharmacodynamics of urapidil in essential hypertension and in chronic renal failure. In: Amery A. *Treatment of hypertension with urapidil: preclinical and clinical update*. Royal Society of Medicine Services Limited. 63–69.
122. Wang, Z, Wang, D and Lou, N (2011). [Efficacy of sublingual nifedipine and intravenous urapidil for treatment of acute postoperative hypertension]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 31. 317–9.
123. White, W, Radford, M, Gonzalez, F, Weed, S, McCabe, E and Katz, A (1988). Selective dopamine-1 agonist therapy in severe hypertension: effects of intravenous fenoldopam. *Journal of the American College of Cardiology*. 11(5). 1118–23.
124. Williams, B, et al., British Hypertension Society and Sutters, M (2006). In: <http://www.health.am/hypertension/secondary-hypertension/>. 17.04.2012.
125. Wüsten, R, Hemelrijck, J, Mattheussen, M, Lauwers, T, Anger, C and Van Aken, H (1990). Effect of nifedipine and urapidil on autoregulation of cerebral circulation in the presence of an intracranial space occupying lesion. *Anästhesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin*. 25(2). 140–5.
126. Yao, D, Jia, S, Wang, L, Li, H, Zhang, Y, Wang, Y and Wang, L (2009). Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. *European journal of internal medicine*. 20. 152–7.
127. Zähringer, J, Klepzig, M, Greif, J, Ludwig, B and Strauer, B (1984). Therapy of the hypertensive crisis with urapidil. Various effects on patients with or without coronary disease. *Fortschritte der Medizin*. 102(22). 624–8.
128. Zech, K, Eltze, M, Kilian, U, Sanders, K and Kolassa, N (1984). Biotransformation of urapidil: metabolites in serum and urine and their biological activity in vitro and in vivo. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 272. 180–96.
129. Zink, M, Gombotz, H, Wasler, A, Grasser, B, Rehak, P and Metzler, H (2002). Urapidil reduces elevated pulmonary vascular resistance in patients before heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 21(3). 347–53.
130. Zitta, S, Holzer, H, Zech, K, Thieme, G, Wurst, W, Dietzel, K and Taucher, J (1990). Pharmacokinetics of urapidil in patients with impaired renal function. *Drugs*. 40 Suppl 4. 67–8.



Україна, м. Київ, 04070, вул. Набережно-Хрещатицька, 9, офіс 5-А
тел.: (044) 545 77 10, факс: (044) 224 57 46(7)