

Urapidil: neznámé / známé antihypertenzivum

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Esenciální arteriální hypertenze není nemoc, která by nemocné nějak významně negativně ovlivňovala v jejich každodenních aktivitách. Alespoň většinou. Přesto však zásadní měrou negativně ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu. Zřejmá je přitom souvislost se stupněm hypertenze, věkem nemocného a samozřejmě i přidruženými chorobami a kardiovaskulárními rizikovými faktory. Cílem léčby hypertenze tak proto není pouze snažit se dosáhnout optimální redukce krevního tlaku, nýbrž v širším pohledu snížit riziko právě uvedených konsekvencí, tj. omezit nemocnost a snížit úmrtnost. V rámci farmakoterapie hypertenze lze využít i látky urapidilu, jejíž stručný popis je předmětem tohoto článku.

Klíčová slova: urapidil, hypertenze, léčba, antihypertenziva.

Urapidil: an unknown / known antihypertensive

Essential arterial hypertension is not a disease that would significantly adversely affect patients in their daily activities. At least mostly. Nonetheless, it has a significant negative impact on cardiovascular morbidity and mortality. The tight correlation with the degree of hypertension, the patient's age and, of course, comorbidities and cardiovascular risk factors is obvious. Therefore, the goal of hypertensive therapy is not only to try to achieve optimal reduction of blood pressure, but in a broader sense to reduce the risk of the just mentioned consequences, i.e. to reduce morbidity and reduce mortality. The antihypertensive drug urapidil can also be used in pharmacotherapy, the brief description of which is the subject of this article.

Key words: urapidil, hypertension, treatment, antihypertensives.

Úvod

V léčbě esenciální hypertenze je vedle obecně dobře známých režimových opatření k dispozici celá plejáda léčiv disponujících odlišnými mechanismy účinku a přirozeně též odlišnostmi ve svých bezpečnostních profilech. V souladu s nejnovějšími doporučeními k diagnostice a léčbě hypertenze dle ESC/ESH je třeba farmakoterapii zvažovat již u osob s hodnotami 130–139/80–85 mm Hg při velmi vysokém riziku za přítomného kardiovaskulárního onemocnění, zejména pak ischemické choroby srdeční. Farmakoterapie je rovněž doporučována u osob s nízkým až středním rizikem a bez zřejmých orgánových změn v případě, že aplikovaná nefarmakologická opatření nepřinesla požadovaný benefit; toto se týká i seniorů mladších 80 let (1).

Urapidil a jeho farmakologické vlastnosti

Urapidil je látkou, kterou lze bez okolů označit za antihypertenzivum s duálním mechanismem účinku. Tuto skutečnost schematicky znázorňuje obrázek 1. Vedle periferní blokády alfa-1 adrenergních recep-

torů, a tedy navození poklesu periferní vaskulární rezistence, disponuje rovněž účinkem centrálním. Na úrovni mozkového kmene stimuluje serotoninové 5-HT_{1A} receptory, čímž klesá aktivita serotonergních neuronů a aktivita sympatických ganglií. Zřejmý je efekt na srdce, kdy při poklesu krevního tlaku nedochází k reflexní tachykardii a analogicky též na úrovni ledvin, kde je zachována optimální perfuze (2–4).

Například oproti mnohým beta-blokátorům se urapidil vyznačuje veskrze příznivým metabolickým profilem, kdy byl u nemocných zaznamenán pokles glykemie nalačno i hladiny glykovaného hemoglobinu (5). Analogicky bylo rovněž zaznamenáno příznivé ovlivnění lipidogramu ve smyslu poklesu hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu i triacylglycerolů za současného nárůstu HDL-cholesterolu při užívání dávky 60 mg denně po dobu 3 měsíců (2).

Stran farmakokinetických vlastností budiž uvedeno, že se po perorálním podání vstřebává z 80 až 90 %, přičemž maximální plazmatické koncentrace při volbě SR-forem je dosahováno s odstupem 4 až 6 hodin. V krvi je vázán na bílkoviny přibližně z 80 % a hodnota distribučního ob-

jemu (Vd) je 0,77 l/kg. Snadno přestupuje přes hematoencefalickou bariéru, což je ostatně i předpoklad jeho centrálního účinku. Metabolizován je především v játrech – majoritní je hydroxylace v poloze 4fenylového kruhu za vzniku farmakologicky neúčinného metabolitu. Naopak účinný je minoritně vznikající O-demetylurapidil. Vylučován je z 50 až 70 % ledvinami s biologickým poločasem ($t_{1/2}$) 3,3 až 7,6 hodin. Zpomalené vylučování pak lze očekávat u osob se zhoršenou činností ledvin (6). Nicméně vzhledem ke skutečnosti, že urapidil je hepatálně metabolizován z více než 85 % na inaktivní metabolity a teprve tyto jsou renálně eliminovány, je málo pravděpodobné, že by renální selhání mělo významnější klinický efekt (7).

Antihypertenzivní účinky urapidilu

Antihypertenzivní účinky urapidilu byly hodnoceny již koncem 70. let minulého století. Gerber et al. však při jeho užívání v dávce 30 mg 2x denně po dobu čtyř týdnů ukázal, že k poklesu krevního tlaku dochází především u hypertoniků, nikoliv u osob s normotenzí (8). Účinek je, jak dále demonstroval Haerlin et al., navíc dlouhodobě setrvalý, když hodnotil účinnost urapidilu v průměrné denní dávce 90 až 96 mg po dobu dvou až tří let u osob s různým stupněm hypertenze ($n = 106$) (9).

Vliv na snížení krevního tlaku a snášenlivost urapidilu 120 mg jednou denně oproti urapidilu 60 mg dvakrát denně byl hodnocen u 36 ambulantních pacientů s nově diagnostikovanou mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří vykazovali příznivou odpověď na urapidil v dávce 60 mg dvakrát denně na konci 2týdenní léčby. Teprve následně byli tito randomizováni k uvedené léčbě s délkou trvání 6 týdnů. Ve srovnání s výchozí hodnotou urapidil v dávce 60 mg dvakrát denně ráno signifikantně snížil TK vleže z 159/103 na 138/89 mm Hg. Analogicky též urapidil 120 mg jednou denně signifikantně snížil TK ze 161/102 na 139/90 mm Hg. K významnému poklesu došlo i při hodnocení změny TK vestoje (10). U hypertoniků dostatečně

nereagujících na léčbu nifedipinem SR ($n = 273$) bylo jeho přidání srovnatelně účinné jako metoprolol (11). Dostatečně zdokumentována je jeho terapeutická účinnost v populaci seniorů (12). Rovněž i jeho účinnost při intravenózním způsobu podání (13–15).

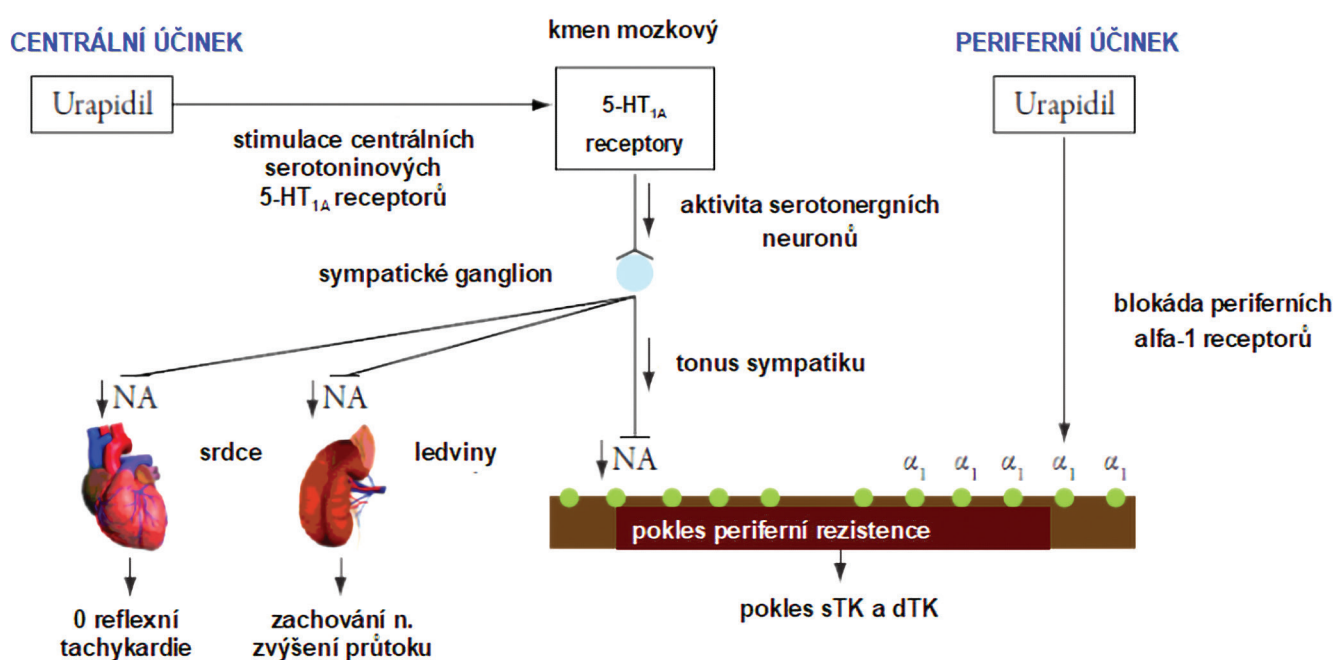
Z klinického pohledu je pak zajímavé jeho užití u seniorů stížných hypertenzí a současně akutně dekompenzovaným srdečním selháním ($n = 120$). Urapidil zde byl podáván intravenózně v dávce 50–400 $\mu\text{g}/\text{min}$ po dobu 7 dnů, přičemž komparátorem byl i.v. aplikovaný nitroglycerin 5–40 $\mu\text{g}/\text{min}$. Obě látky prakticky identicky snižovaly hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku i srdeční frekvence, avšak urapidil výrazněji snižoval prognosticky významný marker NT-proBNP a zvyšoval hodnotu ejekční frakce levé komory (16). V rozšířeném vzorku nemocných ($n = 180$) pak autoři tyto účinky nejenom potvrzují, ale rovněž prokazují i snížení end-diastolického objemu levé komory. Oproti nitroglycerinu měl i celkově příznivější bezpečnostní profil (17).

Z klinického hlediska je významné, že zejména oproti beta-blokátorům má prakticky neutrální metabolický profil, respektive dokonce příznivě ovlivňuje glykemii i hodnoty HbA1c či krevních lipidů (5). Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou závratě, nevolnost, bolest hlavy či únava. Obecně však platí, že tyto v naprosté většině případů bývají klinicky nezávažné (4).

Z poměrně recentních prací zaměřených na hodnocení jeho účinnosti ještě uvedme meta-analýzu klinických studií prokazující zřejmou superioritu urapidilu oproti nitroglycerinu v léčbě hypertoniků s akutně vyvinutým srdečním selháním (18).

Velmi dobrou účinnost urapidil vykazuje i v léčbě hypertenze u těhotných žen s preeklampií (19). Například v rámci randomizované prospektivní klinické studie byl srovnatelně účinný s vazodilatačně působícím dihydralazinem, avšak byl lépe snášen a celkově jím vedená léčba byla snadněji řiditelná (20).

Obr. 1. Schematické znázornění účinku urapidilu (2)



Inzerce Zentiva

Urapidil v paletě antihypertenziv

Urapidil je zde schválen k léčbě arteriální hypertenze, a sice v dávkách 30 mg 2x denně, event. 60 mg 2x denně s titrací on demand. Udržovací dávka je pak 60 až 180 mg obvykle rozdělená do dvou denních dávek. Kontraindikací pro užití je vedle známé přecitlivělosti na kteroukoliv z obsažených látek konkrétního přípravku rovněž stenóza aortálního isthmus nebo AV-shunt (s výjimkou hemodynamicky nevýznamného dialyzačního shuntu).

V rámci výše zmíněných platných doporučení ESC/ESH není řazen mezi základní antihypertenziva. Nicméně je explicitně zmiňován jako možnost léčby maligní hypertenze s nebo bez akutního renálního selhání, u akutní koronární příhody či akutního kardiogenního otoku plic. V souladu s guidelines jej lze zvážit rovněž v léčbě hypertenze u těhotných. Obecně platí, že může být volen u primární či sekundární hypertenze při selhání předchozí léčby.

LITERATURA

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur.Heart J 2018; 39: 3021-3104.
- Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. Adv Ther 2010;27:426-443.
- Langtry HD, Mammen GJ, Sorkin EM. Urapidil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of hypertension. Drugs 1989;38:900-940.
- Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. Drugs 1998;56:929-955.
- Fariello R, Dal PC, Pessina A et al. Antihypertensive efficacy of urapidil versus hydrochlorothiazide alone in patients with mild to moderate essential hypertension and of their combination in nonresponders to monotherapy. Drugs 1990;40 Suppl 4:60-62.
- SPC. Ebrantil retard 30 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním. Zdroj: www.sukl.cz (posl. přístup 22/01/2022).
- Kirsten R, Nelson K, Steinijans VW, Zech K, Haerlin R. Clinical pharmacokinetics of urapidil. Clin Pharmacokinet. 1988 Mar;14(3):129-40.
- Gerber A, Weidmann P, Marone C et al. Cardiovascular and metabolic profile during intervention with urapidil in humans. Hypertension 1985;7:963-971.
- Haerlin R, Engelstratter R, Henze F, Radtke HW. Treatment of primary and secondary hypertension. Long-term use of urapidil (Ebrantil®P). Clin Trials Journal. Clin Trials Journal 1985;22:215-223.
- Trimarco B, Rosiello G, Feldhaus P et al. Efficacy of once-daily urapidil treatment in mild or moderate essential hypertension assessed by ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. Drugs. 1988;35 Suppl 6:173-181.
- Zanchetti A. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects. Italian Urapidil Study Group. Blood Press Suppl 1995;3:38-46.

V kontextu výše uvedeného pak bude výhodou i jeho příznivý metabolický profil vzhledem k častému metabolickému syndromu nemocných. Na rozdíl od beta-blokátorů pak může být využit bez obavy z bronchokonstrikce u osob s obstrukčním onemocněním dýchacích cest. Je možné jej podávat (za redukce dávky u pokročilých forem) také nemocným s chronickým selháním ledvin či jater. V literatuře publikovaná data svědčí i o jeho možném přínosu v kombinaci s hydrochlorothiazidem, alfa- či beta-blokátory nebo dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů (2).

Závěr

Urapidil je v paletě antihypertenziv de facto unikátní svým centrálním mechanismem účinku. Jakkoliv není antihypertenzivem první volby, nachází své uplatnění při selhání účinnosti základních léčiv (i v jejich vzájemné kombinaci) či při jejich kontraindikaci.

- Hansson L, Petitot A. Review of studies with urapidil in elderly hypertensives. Blood Press Suppl. 1995;3:21-5.
- Aljotas-Reig J, Bove-Farre I, de Cabo-Frances F, Angles-Coll R. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. Am J Emerg Med 2001;19:130-133.
- Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. J Gen Intern Med. 2002 Dec;17(12):937-45.
- Souček M, Novák J. Urapidil v léčbě hypertenzní krize Interv Akut Kardiolog 2013;12(3):150-152.
- Yang W, Zhou YJ, Fu Y et al. Therapeutic effects of intravenous urapidil in elderly patients with hypertension and acute decompensated heart failure: A pilot clinical trial. Exp. Ther Med 2016;12:115-122.
- Yang W, Zhou YJ, Fu Y et al. Efficacy and Safety of Intravenous Urapidil for Older Hypertensive Patients with Acute Heart Failure: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Yonsei Med J 2017;58:105-113.
- Shi J, Li Y, Xing C et al. Urapidil, compared to nitroglycerin, has better clinical safety in the treatment of hypertensive patients with acute heart failure: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther 2019;13:161-172.
- Carles G, Helou J, Dallah F et al. Utilisation de l'urapidil injectable dans l'hypertension gravidique et la prééclampsie (Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012 Nov;41(7):645-649.
- Wacker JR, Wagner BK, Briesse V et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Aug;127(2):160-165.