

Urapidil, lék první volby pro těžké hypertenzní stavy

Tomáš Janota, Tomáš Zelinka

Kardio JIP, 3. interní klinika, VFN Praha

Urapidil je periferní α -blokátor a současně slabší agonista centrálních 5-hydroxytryptaminových receptorů. Snižuje periferní cévní rezistenci bez výraznější reflexní tachykardie. Je velmi dobře snášený. Z pohledu kardiologa intenzivisty je důležitá i.v. forma. Jako lék s rychlým, téměř okamžitým nástupem efektu a s relativně rychlým odezníváním účinku je předurčen pro léčení emergentních hypertenzních stavů. Vzhledem k velké účinnosti a parenterální aplikaci je samozřejmě vhodný pro všechny stavy s těžší rezistentnější hypertenzí bez možnosti enterální léčby, s nedostatečnou účinností perorální léčby, s potřebou velmi rychlého nástupu účinku se současným rizikem příliš rychlého nebo příliš velkého poklesu TK. Urapidil je vhodným lékem první volby pro téměř všechny emergentní hypertenzní stavy. Často je ale užíván bez potřebných znalostí, které se snaží osvěžit a doplnit předkládaný článek.

Klíčová slova: urapidil, emergentní hypertenzní stavy, hypertenzní krize.

Urapidil, a first-choice drug for severe hypertensive states

Urapidil is a peripheral α -blocker as well as a weak central 5-hydroxytryptamine receptor agonist. It reduces peripheral vascular resistance without causing significant reflex tachycardia. It is very well tolerated. From the perspective of an intensive cardiologist, the intravenous form is important. Having a rapid, almost immediate onset of action and a relatively rapid cessation of action, urapidil is designed for the management of hypertensive emergencies. Given its high efficacy and parenteral administration, it is certainly suitable for all conditions with a more severe resistant hypertension where enteral treatment is not possible, the efficacy of oral therapy is inadequate, and there is a need for a very rapid onset of action and, at the same time, a risk of a too rapid or too major decrease in blood pressure. Urapidil is an appropriate first-choice drug for nearly all hypertensive emergencies. However, it is often used without proper knowledge, which is what the present article aims to refresh and complement.

Key words: urapidil, hypertensive emergencies, hypertensive crisis.

Urapidil je v i.v. formě užíván v České republice více jak 25 let. Přesto nebo právě proto jeho používání vychází spíše z empirie než ze znalostí jeho vlastností, limitací a vhodného dávkování. Je využíván zejména v indikacích, jako je cévní mozková příhoda, kde je k dispozici minimum vhodných léků. Jakožto velmi účinný lék s dobrou titrovatelností účinku je ale užíván při těžší rezistentní hypertenzi s potřebou i.v. léčby téměř v jakékoliv klinické situaci (1). Při nesprávném použití ovšem může být nebezpečný. Informace v příbalovém letáku a v českém SPC (summary of product characteristics) o dávkování vyznívají asi díky překladu trochu jinak, než by měly. Je proto na místě potřebné znalosti osvěžit a doplnit o novější zkušenosti.

Farmakologická charakteristika

Urapidil hydrochlorid je antagonistu periferních α_1 -postsynaptických receptorů a podle animálních studií je současně také agonistou centrálních 5-hydroxytryptamin-1A receptorů. Snižuje především periferní cévní rezistenci, vede tedy k vazodilataci. Snižuje preload i afterload. Uváděna je výraznější selektivní renální a pulmonální vazodilatace. Na rozdíl od ostatních vazodilatátorů, zejména neselektivního α -blokátoru fenoxymetaminu, nepůsobí významnější tachy-

kardii. Je to zřejmě důsledek centrální modulační kardiovaskulárních center prostřednictvím 5-hydroxytryptaminových receptorů (2). Zmiňována je i slabá β_1 -blokádová (3, 4, 5). Urapidil snižuje vyváženě systolický i diastolický krevní tlak (TK). Neovlivňuje nepříznivě srdeční výdej. Při srdečním selhání a hypertenzi může vést snížení TK dokonce ke vzestupu srdečního výdeje.

Nástup účinku je prakticky okamžitý. Maximální účinek je patrný do 2–5 minut. Sérový poločas je 2–3 hodiny. Antihypertenzní efekt plně odeznívá během několika hodin, podle klinické praxe do 4 hodin. Z hlediska použití u cévních mozkových příhod je důležité, že na rozdíl od jiných antihypertenziv nezvyšuje mozkový edém a intrakraniální tlak.

Urapidil je metabolizován z 50–70 % játry a většina neaktivních metabolitů je vylučována ledvinami, 15–50 % nezměněné látky je také vylučována ledvinami.

Nežádoucí účinky

Vedlejší účinky, pokud jsou přítomné, nejsou těžké. Může se objevit tachykardie s palpitacemi, pocení, hrudní dyskomfort, dyspnoe, slabost a další méně časté obtíže. Ve vyšších dávkách má urapidil sedativní efekt. Centrální tlumivý efekt

může stěžovat interpretaci postižení při hypertenzní encefalopatii a cévní mozkové příhodě, ale není běžně závažnější klinickou komplikací.

Účinnost

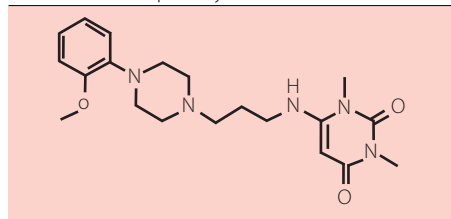
Antihypertenzní efekt by měl být podle limitovaných literárních údajů podobný enalaprilátu, nitroprusidu, nifedipinu a dihydralazinu. Rezistence vůči urapidilu je však vzácnější než vůči enalaprilátu a nifedipinu (6, 7). Urapidil také nemá některé nežádoucí vlastnosti těchto léků. Podle vlastní zkušenosti je dobře účinný u více nemocných s cévní mozkovou příhodou a těžkou hypertenzí než ultrakrátce působící betablokátor esmolol, ale za cenu vysokých dávek s občasným centrálním útlumem.

Dávkování

Standardně je léčba zahajována bolusem s navazující kontinuální léčbou. SPC doporučuje speciální vyšší dávkování pro perioperační emergentní hypertenzní stavy (EHS) než pro ostatní EHS zřejmě s představou, že na operačním sále jde o krátkodobé podávání, ale s potřebou okamžitého efektu bránícího krvácení rány.

Při EHS je podle výšky TK a klinické situace doporučováno zahájit léčbu bolusem 10–50 mg

Interv Akut Kardiol 2013; 12(3): 150–152

Obrázek 1. Urapidil hydrochlorid

během 20 vteřin. Bolus 10 mg představuje 5 ml z 50 ml stříkačky lineárního dávkovače s obsahem 100 mg urapidilu (viz. dále). Při dostatečném poklesu TK za pět minut po podání bolusu je možné přejít ke kontinuální léčbě, která je popsána dále. Při nedostatečném efektu prvního bolusu lze zejména v případě potřeby rychlé kontroly TK podat další bolusy a stav znovu přehodnocovat po 5 minutách. Opakované bolusy až do dosažení cílového TK s navazující udržovací léčbou jsou cestou k co nejrychlejší úpravě TK, ale celková dávka úvodních bolusů by raději neměla přesáhnout 50 mg kvůli riziku náhlého těžkého propadu TK. Dávka 100 mg je variantou jen pro velmi rezistentní těžkou hypertenzi se známky orgánového poškození. Při velké obavě z propadu TK a méně emergentním stavu lze naopak začínat léčbu rovnou kontinuálně rychlostí 120 mg/hod. bez podání úvodního bolusu s následným snížením dávky při poklesu TK.

Udržovací kontinuální léčba je doporučováno zahajovat dávkou 2–10 mg/h podle stavu a TK. Maximální doporučená dávka pro dlouhodobější podávání je 30 mg/h.

Při ředění 100 mg urapidilu s fyziologickým roztokem nebo glukózou do objemu 50 ml jsou v 1 ml roztoku 2 mg urapidilu. Urapidil může být také ředěn do infuze, ale pak je výpočet potřebné dávky trochu obtížnější.

Kupodivu v dávkování není doporučeno zohlednění váhy nemocného. Jen při výjimečném podání osobám mladším 18 let je doporučována úvodní vysycovací dávka maximálně 2 mg/kg/h a udržovací dávka 0,8 mg/kg/hod. Maximální doporučená doba užívání je 7 dní především kvůli toxikologickým studiím nepřesahujícím tuto dobu. Při delším podávání je třeba úzkostlivější monitorování stavu. Při jaterním nebo renálním selhání je doporučováno také jen pečlivé hemodynamické monitorování bez snižování dávky. Nejčastější udržovací dávka u dospělých je podle literárních údajů 9 mg/hod. Zkušenost autora z kardiologického a neurologického pracoviště je spíše dvojnásobná dávka s maximem do 50 mg/hod. Při takto vysokých dávkách se však již častěji objevuje tlumivý efekt, a proto je místo dalšího zvyšování dávky urapidilu vhodnější přidání dalšího antihypertenziva. Při potřebě kombinací léčby s dlouhodobě působícím lékem z důvodu

rezistence se již nemusíme obávat propadu TK po dlouhodobě působícím léku. Propad TK lze řešit omezením dávky krátkodoběji působícího preparátu. Po přidání léků, jako je enalaprilát nebo klonidin, může být problémem spíše pomalost poklesu TK. Naopak rychlý efekt na TK může přinést přidání velmi rychle působících látek, jako je esmolol nebo nitroprusid. Kontraindikované jsou kombinace urapidilu s jiným α -blokátorem pro riziko těžké hypotenze. Při předávkování urapidilu nebo objevení se nežádoucích účinků většinou stačí jen snížení dávky nebo zastavení léčby. Při trvající závažnější hypotenzi je samozřejmě postupem volby volumexpanze eventuálně i.v. katecholaminy.

Při perioperační hypertenzi je doporučováno zahájení léčby bolusem 25 mg. V případě dostatečného účinku 2 minuty po úvodním bolusu je možné přejít k udržovací léčbě. Předpokládáno je zřejmě kontinuální měření TK. Pokud efekt není dostatečný ani po 5 minutách, je doporučováno podání dalšího bolusu 25 mg a následující zhodnocení efektu po 2 minutách s eventuálním přechodem na kontinuální léčbu. Pokud ani druhý bolus nevede po 5 minutách k požadovanému poklesu TK, je doporučován třetí bolus 50 mg a poté kontinuální udržovací léčba. Doporučená dávka urapidilu pro udržovací perioperační léčbu je 60–180 mg/hod.

Využití

Urapidil je jako lék s téměř okamžitým nástupem efektu a relativně rychlým odezníváním účinku předurčen pro léčení EHS. Vzhledem k velké účinnosti a parenterální aplikaci je vhodný pro všechny stavy s těžší hypertenzí rezistentní například k podávání běžně užívaných i.v. nitrátů, bez možnosti enterální léčby, s nedostatečnou účinností perorální léčby, s potřebou velmi rychlého nástupu účinku nebo s rizikem příliš rychlého nebo příliš velkého poklesu TK. Urapidil je vhodným lékem první volby pro téměř všechny EHS. Velmi dobré zkušenosti jsou s léčbou těžké hypertenze **při cévní mozkové příhodě**, kde není možné nebo vhodné podávat léky perorálně. V této indikaci je obzvláště důležité, aby TK neklesl nekontrolovaně příliš rychle. Na druhou stranu při plánované trombotické léčbě musí být TK $\leq 185/105$ mmHg, a to nejlépe během 10 minut, aby mohla být trombolýza zahájena v úzkém terapeutickém okně (8, 9). Urapidil s maximálním antihypertenzním efektem dosažitelným po bolusu do 2–5 minut tento požadavek velmi dobře splňuje. Zároveň na rozdíl od jiných antihypertenziv nezhoršuje nitrolební hypertenzi a edém mozku. Nesmíme ale zapomínat na jeho centrální tlumivý účinek při vyšších dávkách. **Při hypertenzní encefalopatii** může

být centrální tlumivý účinek obtížně odlišitelný od projevů hypertenzní encefalopatie. Stejně jako při iktu je naléhavý požadavek na rychlost snížení TK **při perioperační hypertenzi**. Dobře je urapidil využitelný také **při potřebě řízené hypotenze při disekujícím aneurysmatu aorty. Při srdečním selhání** je vedle snížení periferní cévní rezistence výhodná nepřítomnost reflexní tachykardie. Na rozdíl od jiných léků je urapidil relativně dobře účinný **při akutním renálním selhání**. I zde je tedy lékem první volby. **Při feochromocytomu** se při stavech s těžší hypertenzí a při předoperační přípravě léčba opírá většinou také o urapidil eventuálně v kombinaci s betablokátozem, když jinak indikovaný α -blokátor fentolamin je dostupný jen na mimořádný dovoz a využíván je jen při chirurgickém odstraňování feochromocytomu (10). **Při hypertenzi navozené exogenními toxami** je pravděpodobná vazokonstrikce a tachykardie. Vhodná je proto vazodilatační a bradykardizující medikace, tedy i urapidil. Chybí data pro těhotenskou hypertenzi a přestup urapidilu do mateřského mléka. **V těhotenství a v době kojení** by tedy urapidil neměl být podáván.

Stejně jako u ostatních antihypertenziv nemáme pro urapidil k dispozici údaje o dlouhodobějším dopadu léčby těžkých hypertenzních stavů ve srovnání s jinými léky. V těchto situacích jde především o zvládnutí bezprostředně život ohrožující situace. Podstatná je účinnost a snášenlivost léku a není očekáván zásadní dlouhodobý rozdíl po krátkodobé léčbě jednotlivými léky.

Řadu let byl parenterální urapidil kupodivu dostupný jen v 7 evropských zemích. V současnosti je již dostupný v celé Evropě, hojně je využíván například v Rusku a Japonsku. Stále ale nemá schválení Food and Drug Administration v USA. Nesmíme se proto divit, že použití urapidilu není vůbec popisováno v řadě důležitých publikací o léčbě těžkých hypertenzních stavů, pokud vznikaly v USA. Lékaři z celého světa, kteří se školí v Americe, jsou zvyklí EHS léčit především labetalolem (11). I u něj je kromě významné β -blokády důležitá α -blokádá jako u urapidilu. Výraznou nevýhodou labetalolu je ale dlouhý poločas účinku, limitací může být i bradykardizující efekt. V České republice je navíc labetalol dostupný jen s omezením pro eklampsii a pre-eklampsii, kterou ovšem musíme geniálně předvídat, abychom mohli předem vyřídit vydání léku pro konkrétní nemocnou.

Kontraindikace

Opatrnost je nutná kromě výše zmíněných stavů s rizikem rychlého poklesu TK také u nemocných s dehydratací, renálním selháním

a s poškozením jaterních funkcí. Zkušenosti s podáváním u dětí jsou malé. Použití v těhotenství je možné jen ve velmi naléhavých případech, i když zkušenosti z menší studie byly příznivé (7). Velká opatrnost je doporučována při stenotických srdečních vadách stejně jako u všech ostatních účinných antihypertenziv.

Vlastní zkušenost

Intravenózní urapidil je autorem využíván s velmi dobrým efektem již 25 let. Přes tuto dlouhou zkušenost jeho používání přináší stále nové poznatky. Více než u jiných léků musí každý lékař vedle prostudování sporých literárních údajů získat určitou vlastní zkušenost. Nejdříve je začínající lékař většinou mile překvapován rychlostí a mocností účinnosti léku. Dříve nebo později však narazí na problémy spojené s touto účinností. Tradiční uváděnou limitací urapidilu je sedativní efekt při podávání vyšších dávek. Jaká dávka a jak dlouho podávaná bude již působit sedativně není jednoduché odhadnout. Efekt urapidilu je v tomto směru velmi individuální. Dávky kolem 30 mg/h již tlumivý potenciál jistě mají. Tak vysoké dávky ale dostávají nejspíše nemocní s kombinací chorobných stavů, u kterých není jednoduché posoudit, zda je útlum vědomí důsledkem léčby urapidilem, komorbidit či jiné medikace. Obzvláště nejasné je to při již dříve zmíněné hypertenzní encefalopatii a cévní mozkové příhodě. Naštěstí přes možný tlumivý efekt nejsou známy jeho závažnější komplikace.

Velmi často je zahajována parenterální léčba hypertenze nitrátem. Teprve při nedostatečném efektu nitrátu je přidáván urapidil. Vzniká tak ovšem kombinace s omezenou možností potenciace účinku s ohledem na podobný mechanismus působení. Urapidil by měl ve vyšší dávce navozovat dostatečnou vazodilataci i bez

doplnění nitrátu. Navíc u nitrátu vzniká záhy rezistence nebo se objevují bolesti hlavy a léčba musí být ukončena. Tato kombinace je tedy racionální jen pro krátkou přechodnou dobu.

Ani tak účinný lék, jako je urapidil, nevede k dostatečné kontrole TK ve všech situacích. Pak se samozřejmě zamýšlíme nad kombinacemi urapidilu s dalšími antihypertenzivy. Pokud není přítomna kontraindikace, je výhodným lékem do kombinace enalaprilát, i když v případě perorální léčby tato kombinace kvůli nedostatku dat není doporučována. Mechanismus působení enalaprilátu a urapidilu je jiný a vzniká tak předpoklad pro aditivní efekt. Účinek enalaprilátu je protrahovaný s pozvolnějším trochu nepredikovatelným účinkem. V případě přílišného poklesu TK však stačí snížit rychlost podání urapidilu. U obzvláště rezistentních stavů je dobrá zkušenost s kombinací urapidilu a nitroprusidu. Oproti literárním údajům je ale při delší léčbě vyšší dávkou patrná tachyfyaxe. V takové situaci je znovu lepší zkoušet kombinační léčbu třeba i s perorální medikací a nezvyšovat urapidil. S doporučenými velikými dávkami na operačním sále nejsou velké zkušenosti, nejsou prakticky podávány. Opravdu těžká rezistentní hypertenze je perioperačně vzácná a většinou je nejprínosnějším řešením hlubší anestezie respektive pooperačně analgetická léčba.

Vedle parenterální formy je urapidil k dispozici i ve formě perorální. Výše popsání poznatky a zkušenosti jsou však vztaženy výhradně k intravenózní formě.

Závěr

Intravenózní urapidil je velmi účinné antihypertenzivum, které je nejen velmi dobře tolerované, ale také dobře titrovatelné a má rychlý nástup účinku. Pro řadu EHS je to lék první volby. V někte-

řích situacích je urapidil poslední nadějí na snížení výrazně zvýšených hodnot TK, které jsou rezistentní vůči základním skupinám antihypertenziv.

Literatura

1. Filipovský J, Widimský jr.J, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2012; 1: 1-15.
2. http://agence-prd.ansm.sante.fr/html/par_eu/20081209_fr342_urapidil-spc.pdf.
3. Verberne AJM, Rand MJ. Effect of urapidil on β -adrenoceptors of rat atria. Eur J Pharmacol 1985; 108: 193–196.
4. Schoetensack W, Bruckschen EG, Zech K. Urapidil. New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs. 1983: 19.
5. Ramage AG. Influence of 5-HT_{1A} receptor agonists on sympathetic and parasympathetic nerve activity. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: S75–S85.
6. Dooley M, Goa KL. Drugs. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. 1998; 56: 929–955.
7. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydropyridine with urapidil. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13: 318–325.
8. http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guidelines_CZ.pdf
9. Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. Stroke 2009; 40(6): 2251–2256.
10. Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay MB, Sautereau A, Ballanger P. Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of alpha-adrenergic receptors with urapidil: what dose? J Hum Hypertens 2009; 23: 605–609.
11. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2013; 44: 870–947.

Článek přijat redakcí: 5. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2013

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

Kardio JIP, 3. interní klinika VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
tomas.janota@vfn.cz