



Dnešní pohled na perorální urapidil v léčbě arteriální hypertenze

Josef Švejda

Vědecký konzultant pro kardiologii, Praha, Česká republika

Švejda J. **Dnešní pohled na perorální urapidil v léčbě arteriální hypertenze.** *Cor Vasa* 2009;51(2):138–141.

Urapidil je jediným zástupcem látek s kombinovaným centrálním agonistickým účinkem na serotoninové receptory 5-HT_{1A} a periferním postsynaptickým antagonistickým účinkem na α_1 -receptory. Snižuje periferní vaskulární rezistenci a současně modulací kardiiovaskulárních center potlačuje zvýšení sympatického tonu, čímž zabraňuje reflexní tachykardii. Urapidil při perorálním podávání navozuje pozvolný a dlouhotrvající pokles systolického i diastolického tlaku, aniž by významně zvýšil srdeční frekvenci. Výskyt ortostatické hypotenze je nízký. V perorální formě s řízeným uvolňováním je indikován v léčbě hypertenze, především v kombinaci s blokátory kalciového kanálu, beta-blokátory a thiazidovými diuretiky.

S výhodou může být použit při omezení indikací dalších antihypertenziv, např. při dyslipidemiích a diabetes mellitus. Cenné je minimální ovlivnění srdeční frekvence a nízký výskyt ortostatické hypotenze. Subjektivně je výborně snášen, nežádoucí účinky bývají, obdobně jako u dalších antihypertenziv, spojeny zvláště s počátečním poklesem krevního tlaku.

Klíčová slova: Arteriální hypertenze – Urapidil – Kombinace antihypertenziv

Švejda J. **Oral urapidil in the treatment of arterial hypertension today.** *Cor Vasa* 2009;51(2):138–141.

Urapidil is the only representative of drugs with combined action: central agonist activity at the serotonin 5 HT_{1A} receptor, and peripheral postsynaptic antagonist activity on alpha 1-adrenoceptors. It decreases peripheral vascular resistance while inhibiting increased sympathetic tone by modulation of cardiovascular centers thereby hindering reflex tachycardia. When administered orally, urapidil induces a gradual and long-term decrease in systolic and diastolic blood pressure without a significant rise in heart rate. The incidence of orthostatic hypotension is low. In its oral controlled-release form, urapidil is indicated for the treatment of hypertension, particularly in combination with calcium channel blockers, beta-blockers, and thiazide diuretics. Urapidil can be used with advantage in cases where the indications of other antihypertensives are limited, e. g., in dyslipidemias and in diabetes mellitus. Its minimal effect on heart rate and rare development of orthostatic hypotension are additional benefits. Tolerability of the drug is excellent. Just as with other antihypertensives, its side effects are primarily related to an initial decrease in blood pressure.

Key words: Arterial hypertension – Urapidil – Antihypertensives in combination

Adresa: MUDr. Josef Švejda, CSc., Rubensova 6, 100 00 Praha 10, Česká republika, e-mail: josef.svejda@seznam.cz

V poslední verzi Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007 nejsou alfa-blokátory a centrálně působící antihypertenziva uvedeny mezi hlavními skupinami antihypertenziv. Místo alfa-blokátorů je dnes v dvojkombinaci s beta-blokátory, především u hypertenze mužů s hypertrofií prostaty, u hypertenze spojené se zvýšenou sympatickou nervovou aktivitou a u feochromocytomu. U závažné hypertenze (definované hodnotou systolického krevního tlaku [TKs] ≥ 180 mm Hg a diastolického krevního tlaku [TKd] ≥ 110 mm Hg) jsou alfa-blokátory součástí vhodné trojkombinace antihypertenziv spolu s beta-blokátory a thiazidovým diuretikem. Centrálně působící látky jsou vhodné v kombinaci s inhibitorem ACE/blokátorem receptorů AT₁ pro angiotensin II (s výjimkou urapidilu)

a thiazidovým diuretikem. Jejich užití podporuje přítomnost psychické tenze a úzkosti, renální insuficience a metabolických odchylek. Absolutní kontraindikací je gravidita (výjimkou je methyldopa) a ortostatická hypotenze, relativní kontraindikací jejich podání je srdeční selhání.^(1,9)

Jediným zástupcem látek s centrálním a periferním účinkem na α -receptory je urapidil.⁽¹⁾ Urapidil je piperazinové antihypertenzivum s kombinovaným postsynaptickým α_1 -blokujícím účinkem a centrálním agonistickým účinkem na serotoninové receptory 5-HT_{1A}. Jako postsynaptický α_1 -blokátor snižuje periferní vaskulární rezistenci. Tento receptor je tak „chráněn“ před adrenalinem. Současně modulací kardiiovaskulárních center potlačuje zvýšení sympatického tonu, a zabraňuje tím reflexní tachykardii. Perorálně podán navozuje pozvolný a dlouhotrvající

cí pokles systolického i diastolického tlaku, aniž významně zvýší srdeční frekvenci. Výskyt ortostatické hypotenze je nízký. Na rozdíl od clonidinu a moxonidinu nedochází po jeho vysazení k rebound fenoménu. Tolerance urapidilu je dobrá. Subjektivně je výborně snášen, nežádoucí účinky bývají, obdobně jako u dalších antihypertenziv, spojeny zvláště s počátečním poklesem krevního tlaku.^(1,7,8,10)

Po perorálním podání se velmi rychle absorbuje ve střevě. Biologická dostupnost této formy léku se pohybuje mezi 70–80 % a není ovlivněna příjmem potravy. Nástup farmakologického účinku urapidilu po podání kapslí s řízeným uvolňováním je kolem 4–6 hodin. Vazba na plazmatické bílkoviny je poměrně vysoká (79–82 %). Lék proniká hematoencefalickou bariérou i placentou. Biologický poločas eliminace po podání retardovaných kapslí je 3,3–7,6 h (u nitrožilní formy je nižší – 1,8–3,9 h). Urapidil je metabolizován především v játrech. Metabolizuje se hlavně na antihypertenzně neúčinný p-hydroxyurapidil. Další dva metabolity jsou sice farmakodynamicky účinné, avšak kvantitativně zanedbatelné. Metabolity jsou eliminovány ledvinami. Asi 50–70 % podané látky se vylučuje močí, z toho pouze 15 % v nezměněné formě. Při snížení renální clearance se biologický poločas eliminace prodlužuje jen mírně, avšak při hepatální lézi může být prodloužen až čtyřnásobně.^(6,7,19)

Urapidil a lékové interakce

Lék má minimum klinicky významných lékových interakcí. Při současném podávání cimetidinu se může sérová koncentrace urapidilu zvýšit až o 15 %. Lze předpokládat, že tento účinek se odehrává na úrovni cytochromu P450. Uvážlivá potenciace hypotenzního účinku dalšími antihypertenzivy je žádoucí interakcí (se saluretiky, beta-blokátory, antagonisty kalciového kanálu). Nebyly popsány interakce při současném podávání urapidilu s celkovými anestetiky, trankvilizéry, antikoagulancii, urikosuriky, látkami s hypoglykemickým nebo hypolipidemickým účinkem. V tomto směru vyznívá interakční problematika urapidilu příznivěji než u clonidinu a α -methyldopy. Na rozdíl od rilmenidinu a moxonidinu nejsou popisovány interakce s tricyklickými antidepresivy. Nenastává potenciace sedativního účinku benzodiazepinů, popisovaná u moxonidinu.^(7,10,15,16,3) Srovnání lékových interakcí centrálně působících antihypertenziv uvádí *tabulka 1*.^(3,6,7,10,15,16)

Obdobně jako u jiných antihypertenziv jsou rizikem hypotenze zatíženy stavy s nedostatečným objemem tekutin (např. průjemy, zvracení) a požití alkoholu. Dosud není dostatek informací o kombinaci urapidilu s inhibitory ACE (a zřejmě i sartany, poznámka autora), proto se jejich současné podávání nedoporučuje.^(6,11)

Klinické zkušenosti

Urapidil v intravenózní formě je lékem indikovaným při hypertenzní krizi. Jeho výhodou je centrální i periferní interference se sympatickým nervovým systémem. Neobje-

Tabulka 1 Srovnání lékových interakcí centrálně působících antihypertenziv

A. Látky s převážně centrálním účinkem – centrální α-adrenergní agonisté	
α-methyldopa	<ul style="list-style-type: none"> s ionty Fe²⁺ (snížení antihypertenzního účinku) lithium, inhibitory MAO (toxické koncentrace lithia, halucinace)
Clonidin	<ul style="list-style-type: none"> s tricyklickými antidepresivy (snížení antihypertenzního účinku)
B. Látky s kombinovaným centrálním agonistickým a periferním antagonistickým účinkem	
Urapidil	
Minimum – vzestup koncentrace cimetidinu o 15 % (klinicky nevýznamný)	
C. Agonisté imidazolinových receptorů	
Rilmenidin	<ul style="list-style-type: none"> tricyklická antidepresiva (snížení antihypertenzního účinku) inhibitory MAO (závažné nežádoucí účinky)
Moxonidin	<ul style="list-style-type: none"> tricyklická antidepresiva (snížení antihypertenzního účinku) negativně ovlivňuje zhoršené kognitivní funkce, u osob užívajících lorazepam může zvyšovat sedativní efekt benzodiazepinů

Zpracováno podle Widimského J jr. V: Widimský J et al. 3. rozšířené a přepracované vydání. Praha: TRITON, 2008: 10, 396–404; doplněno.^(3,6,7,15,16)

vuje se reflexní tachykardie. V léčbě emergentní hypertenzní krize se podává iniciálně 25 mg i. v., za kontrol krevního tlaku se pokračuje v pomalé i. v. infuzi až do dávky 100 mg. Nejednoznačný názor existuje u hypertenzní encefalopatie. Někteří autoři ho považují za nevhodný, protože ve vyšších dávkách může svým sedativním účinkem zastřít poruchy vědomí dané vlastním mozkovým postižením. Jiní autoři ho připouštějí jako alternativu nitroprusidu nebo labetalolu. Urapidil patří mezi léky užívané u urgentních stavů při hypertenzní krizi. Doporučená dávka je 25 mg pomalu i. v., kterou lze opakovat po 10 minutách.^(1,10,17,18)

Při emergentní situaci u eklampsie a těžké hypertenze v graviditě má některé výhody proti intravenóznímu dihydralazinu, který byl dlouhodobě považován za lék volby hypertenze v těhotenství. Situace se v tomto směru změnila, protože podávání dihydralazinu je spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků (častější výskyt hypotenze u matek, porodu sekcí, abrupce placenty). Z farmakologické léčby má být zvažována α -methyldopa nebo nifedipin. Lékem volby u hypertenzní krize za této situace je intravenózní podávání nitroprusidu, i když jeho protrahované podávání je spojeno s vyšším rizikem otravy plodu kyanidem (nitroprusid je metabolizován na thiokyanát). Alternativou antihypertenzní léčby u nemocných s preeklampií může být i urapidil. V interindividuálním srovnání s dihydralazinem (v dávce 12,5–25 mg) u 42 žen stejně účinně kontroloval krevní tlak, měl však méně nežádoucích účinků. Pouze u jedné ženy se vyskytla bolest hlavy ve srovnání s šesti případy s nežádoucími účinky u dihydralazinu, kde docházelo k reflexní tachykardii.^(1,5)

Pokud jde o perorální aplikaci urapidilu, z nekontrolovaných studií téměř u 7 000 nemocných se střední až těžkou esenciální hypertenzí vyplývá, že podání dávky 30–120 mg dvakrát denně vyvolává pozvolný pokles systolického i diastolického tlaku. Současně není navozena posturální

hypotenze ani reflexní tachykardie a není ovlivněn lipidový metabolismus. Zvyšování dávky nad 60 mg denně již nevede k významnějšímu zvýšení antihypertenzního účinku. Pokles tlaku navozený dávkami 30–120 mg denně se dlouhodobě udržuje, nedochází k rozvoji tolerance ani ke změně srdeční frekvence;^(7,10) α_1 -blokátory ovlivňují sérové lipidy několika různými mechanismy. Zvyšují počet LDL-receptorů, stimulací aktivity lipoproteinové lipázy snižují syntézu LDL-cholesterolu, redukují syntézu a sekreci VLDL-cholesterolu a snižují absorpci HDL-cholesterolu.⁽¹⁴⁾ Tento vliv se zřejmě uplatňuje i u urapidilu. V metaanalýze šesti klinických studií byl hodnocen vliv urapidilu u hypertoniků s dyslipidemií. Po tříměsíční léčbě v dávce 30–60 mg dvakrát denně byl nalezen pokles celkového cholesterolu o 6 %, triglyceridů o 18 %, LDL-cholesterolu o 12 % a vzestup HDL-cholesterolu o 12 %. V kombinaci s hydrochlorothiazidem tento účinek mizí.⁽⁷⁾ Ceněn je příznivý vliv urapidilu na glycidový metabolismus.^(7,12)

Ve dvojité slepé kontrolované studii urapidil na rozdíl od beta-blokátorů nebo clonidinu neovlivňoval srdeční frekvenci.⁽⁷⁾

Indikace

Perorální způsob podávání urapidilu je určen k dlouhodobé léčbě hypertenze.⁽⁶⁾ Dnes je indikován jako součást kombinační léčby (s blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory a thiazidy), zvláště u hypertenze spojené s psychickou tenzí, dále pro léčbu renální hypertenze a hypertenze s metabolickými odchylkami.^(1,6,7,10)

Dávkování v perorální léčbě

K postupnému snížení krevního tlaku se zahajuje léčba dávkou 30 mg retardované formy dvakrát denně; pokud je nezbytné rychlejší snížení krevního tlaku, lze začít dávkou 60 mg retardované formy dvakrát denně. Rozmezí udržovací dávky je 60–180 mg denně a je rozděleno do dvou dávek. Při závažnější poruše jaterních funkcí je nezbytné snížení dávek. I u starých osob a nemocných se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin může být nezbytné snížení dávky léku.⁽⁶⁾ U dlouhodobě dialyzovaných nemocných není třeba měnit dávku urapidilu. Urapidil není vylučován ani hemodialýzou, ani peritoneální dialýzou.⁽¹³⁾

Kontraindikace

Lék nesmí být používán při přecitlivělosti na jakoukoli složku přípravku.

Lék není kontraindikován u chronické ischemické choroby srdeční, chronické obstrukční plicní nemoci, renální insuficience a nemá omezení u diabetes mellitus.⁽⁷⁾

Na rozdíl od intravenózní formy, kde se připouští podávání léku v naléhavých případech, není u perorální formy, vzhledem k nedostatku údajů, podávání léku povoleno ani v graviditě ani v laktaci. V experimentu však nebylo zaznamenáno poškození plodu.⁽⁶⁾

Zvláště pečlivý dohled je nutný u nemocných se srdečním selháním, způsobeným mechanickou poruchou (např. stenózou aortální nebo mitrální chlopně, plicní embolií, onemocněním perikardu atd.), a rovněž u nemocných s jaterní poruchou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, starších nemocných a u nemocných léčených cimetidinem.^(6,7)

Nežádoucí účinky

Mezi časté nežádoucí účinky (≥ 1 % až < 10 %) patří nevolnost, závratě a bolest hlavy, zvláště na počátku léčby, a to pro pokles krevního tlaku. Tyto stavy jsou většinou přechodné.

Mezi málo časté ($\geq 0,1$ % až < 1 %) patří palpitace, tachykardie, bradykardie, pocit tlaku či bolest na hrudi a ortostatická hypotenze, dále pocit ucpaní nosu; zvracení, průjem a suchost v ústech, únava a poruchy spánku, alergické reakce jako svědění kůže, zčervenání pokožky a vyrážky.

Mezi velmi vzácné ($> 0,01$ %) náleží otok z důvodu retence vody a reverzibilní zvýšení jaterních enzymů. Bez průkazu příčinné souvislosti byl ojediněle zaznamenán pokles trombocytů. Do této skupiny patří i neklid, dále zvýšené nucení na močení či zhoršení močové inkontinence a priapismus.^(6,7)

Závěr

Urapidil je jediným zástupcem látek s centrálním a periferním účinkem na α -receptory. V intravenózní formě je lékem indikovaným při hypertenzní krizi. V perorální formě s řízeným uvolňováním je indikován k dlouhodobé léčbě hypertenze, v kombinaci s blokátory kalciového kanálu, beta-blokátory a thiazidovým diuretikem. Vzhledem k centrálnímu účinku podporuje jeho užití přítomnost psychické tenze a úzkosti, renální insuficience a metabolických odchylek. Lék je dobře tolerován, nežádoucí účinky jsou vzácné, obvykle spojené zvláště s počátečním poklesem krevního tlaku.^(1,9,10)

Urapidil byl zařazen do léčby hypertenze v 80. letech dvacátého století. Je škoda, že s tímto lékem nebyly provedeny větší studie, takže není známo, zda je schopen v léčbě hypertenze, jako léky první volby, ovlivnit mortalitu a morbiditu.⁽⁴⁾

Literatura

1. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze 2008;11:9–26.
2. Doležal T, Votava M. Důležité lékové interakce v cytochromovém systému P 450. Substráty, induktory a inhibitory cytochromového systému CYP 450; www.farmakologie.net
3. de Luca, Gysling E Lüscher TF, et al. UniversitätsSpital Zürich. CARDIX 2005,124–30.
4. Widimský J. 50 let historie léčby hypertenze. Praha: TRITON, 2001:69.
5. 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;27:160.

6. Ebrantil 60. 30 retard. Souhrn údajů o přípravku. Altana: 1992, poslední revize textu 19. 9. 2007.
7. Sechser T, Suchopár J, Uhlíř O. Urapidilum. Remedia 1992;2:224–9.
8. Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. Drugs 1998;56:929–55.
9. Lavrijssen AT, Kroon AA, Fuss-Lejeune M, et al. Renal haemodynamics and sodium excretory capacity during urapidil treatment in patients with essential hypertension. J Hypertens 2000;18:963–9.
10. Widimský J, Cífková R, Filipovský J, et al. Hypertenze. 3. rozšířené a přepracované vydání. Praha: TRITON, 2008:396–404.
11. Dorszewski A, Göhman E, Dorszewski B, et al. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to ACE inhibitors is not beneficial: results of placebo-controlled, double blind study. J Card Fail 1997;3:91–6.
12. Itner KP, Bucher M, Zimmermann M, et al. Effect of three different doses of urapidil on blood glucose concentrations in the streptozocin diabetic rat. Eur J Anaesthesiol 2002;19: 504–9.
13. Nedbálková M, Souček M. Léčba hypertenze u dialyzovaných. Interní medicína pro praxi 2007; 9:319–23.
14. Fawzy A, Pool JL. Other benefits of alpha-blockade – reducing cholesterol and oxidized LDL www.medscape.com/viewarticle/4407876.
15. Tenaxum. Souhrn údajů o přípravku. Les Laboratoires Servier, Neuilly-sur-Seine, Francie; poslední revize textu 5. 9. 2007.
16. Cynt 0,2; 0,3; 0,4 Souhrn údajů o přípravku. Solvay Pharmaceuticals GmbH; Hannover, SRN; poslední revize textu 28. 11. 2007.
17. Blaszyk K, Grajek S, Skorupski W, et al. Evaluation of the antihypertensive efficacy of urapidil in the treatment of hypertension emergencies. Pol Arch Med Wewn 1995;94:512–7.
18. Špinar J, Vítovec J. Diagnostika a léčba hypertenzní krize. Interv Akut Kardiolog 2006;5:78–9.
19. Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 8th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002:550.

Došlo do redakce 19. 12. 2008

Přijato k otištění po úpravách 20. 1. 2009