

Проблеми у лікуванні артеріальної гіпертензії: ренесанс урапідила

В.А. СКИБЧИК¹, Д. МЕД. Н.; С.Д. БАБЛЯК²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
²Львівська обласна клінічна лікарня/

Резюме

Проблеми в лікуванні артеріальної гіпертензії: ренесанс урапідила

В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк

В данной статье отражены проблемы, возникающие перед кардиологами при ведении пациентов с артериальной гипертензией. Проведен критический обзор динамики назначений антигипертензивных препаратов различных классов в течение последних 10–12 лет. Объективно представлены результаты иностранных исследований по изучению эффективности и безопасности урапидила, как представителя класса альфа-адреноблокаторов, начиная с 1988 года. Систематизированы целевые группы пациентов, у которых применение урапидила может иметь благоприятные клинические эффекты (при изолированном назначении и в комбинации с препаратами других фармакологических групп).

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, альфа-адреноблокаторы, урапидил

Summary

Challenges in Treatment of Arterial Hypertension: Renaissance of Urapidil

V.A. Skybchyk, S.D. Babliak

This paper describes the problems faced by cardiologists in management of patients with hypertension. A critical review of the dynamics of appointments to various classes of antihypertensive drugs has been done for the last 10–12 years. The results of foreign studies on the efficacy and safety of using urapidil as a representative class of alpha-blockers were objectively shown since 1988. The target groups of patients were systematized where the assignment of urapidil may have favorable clinical effects (not only using isolated but also in combinations with drugs of other pharmacological groups).

Key words: antihypertensive therapy, the alpha-blockers, urapidil

Складність, динамічність та суперечливість – три аспекти у лікуванні артеріальної гіпертензії

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у конкретних хворих у дійсності не є настільки легким і успішним, як це іноді видається для стороннього спостерігача. Про це свідчать і недосягнення цільових значень артеріального тиску (АТ) у значної кількості пацієнтів, і велика частота побічних ефектів, на котрих не завжди акцентують увагу лікарі-кардіологи, але котрі змушують пацієнтів самовільно відмінити препарати. Зростання кількості серцево-судинних ускладнень АГ можна навести у вигляді сухих цифр частоти інфарктів, інсультів, нових випадків цукрового діабету (ЦД) та хронічної ниркової недостатності (ХНН), але жодна статистика не здатна хоча б приблизно відтворити погіршення якості життя пацієнтів-гіпертоніків, що пов'язано не лише з частими госпіталізаціями, передчасним старінням та поступовою втратою працездатності, але й з менш помітним та не менш прикрим погіршенням якості життя – поганим самопочуттям, головним боєм, епізодами серцебиття, дискомфорту в ділянці грудної клітки та іншими характерними скаргами. Недарма в іноземних кардіологічних публікаціях з'явився відповідний термін – «ярмо АГ». У 2005 році у британському журналі *Lancet* кардіологом Kearny P.M. був зроблений такий прогноз: «На сьогодні приблизно кожна четверта доросла людина має АГ, а через 15 років АГ буде приблизно у кожного третього;

в абсолютних числах кількість хворих на АГ зросте більше ніж в 1,5 рази. Очікується, що кількість гіпертоніків буде зростати в основному за рахунок населення країн світу, що розвиваються (на більш ніж 500 млн), в той час як у розвинутих країнах приріст хворих на АГ буде помірним (приблизно на 70 млн). Тільки в Індії та Китаї разом узятих приріст гіпертоніків до 2025 року повинен скласти близько 200 млн» [16].

Незважаючи на зусилля сотень тисяч лікарів, вибір антигіпертензивних препаратів (АП) пацієнтам з АГ є досить складним викликом для лікарів, особливо у пацієнтів із резистентною АГ та за наявності супутньої патології. Перед призначенням пацієнту антигіпертензивної терапії лікар-кардіолог, терапевт, сімейний лікар повинен не лише осмислити мультифакторіальність захворювання, але й врахувати генетичні проблеми, фактори зовнішнього середовища, а також оцінити майбутню прихильність до лікування.

Ведення пацієнтів з АГ є дуже динамічним процесом. Багато лікарів з більш ніж десятирічним стажем пам'ятають значну кількість випадків, коли пацієнтам доводилося змінювати схему лікування після відносно тривалого успішного попереднього періоду у зв'язку з неефективністю терапії. На зміну стратегії антигіпертензивного лікування впливає не лише розвиток резистентності до препаратів, що застосовувалися, але й поява нових клінічних симптомів АГ, зміни на серійних електро- і ехокардіограмах, виявлена негативна динаміка лабораторних показників. Зрештою, нові дані, отримані в результаті численних багатоцентрових досліджень

з вивчення АГ, значною мірою впливають на призначення лікування. Лікарі в даній ситуації керуються принципами: «Якщо лікування за схемою А визнано експертами кращим, ніж лікування за схемою В, то, незважаючи на задовільну переносимість пацієнтом схеми В, варто, все ж таки, спробувати перевести його на схему А». Практичною ілюстрацією даного підходу є, наприклад, зростання частоти призначень фіксованих комбінацій периндоприла та індапаміда у пацієнтів з АГ і супутнім ЦД і/або захворюваннями нирок.

Третій аспект лікування пацієнтів з АГ після двох вищевказаних (складності та динамічності) – це суперечливість. Часом пацієнти, які за всіма канонами лікарської науки повинні чудово реагувати на той чи інший АП, демонструють більш ніж скромні результати в плані зниження цифр систолічного і діастолічного АТ або відмічають небажані побічні ефекти, і, навпаки, вимушене призначення препарату другої або третьої лінії дає неочікувано хороші результати. Ця суперечливість часом проявляється також у дозах: одним пацієнтам конкретні препарати у низьких або мінімальних дозах забезпечують хороший ефект, у інших – лікар після титрування препаратів і досягнення максимальних доз мимоволі замислюється, чи приєднуючи новий препарат залишати попередній, оскільки він сумнівається в його ефективності. Підбір комбінацій АП часто також буває досить суперечливим. Іноді «раціональна» з точки зору Європейських рекомендацій 2009 року комбінація у реального хворого виглядає малоефективною відносно зниження АТ, а «нетрадиційна» – допомагає знизити останній до цільових значень, причому одночасно пацієнт відмічає значне покращення якості життя. Проілюструємо останнє спостереження двома прикладами. Так, багато пацієнтів відносно молодого і зрілого віку (40–60 років) з АГ й ішемічного хворобу серця (ІХС) змушені одночасно приймати бета-адреноблокатор (БАБ) та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). У більшості клінічних випадків ця не зовсім раціональна комбінація допомагає стабільно утримувати систолічний АТ у відносно безпечному діапазоні (115–130 мм рт. ст.) і дозволяє уникати призначення третього препарату (антагоніста кальцію (АК) або діуретика при супутній серцевій недостатності). Інше наше спостереження стосується пацієнтів з ХНН, які тривалий час знаходяться на штучному гемодіалізі і часто отримують комбінацію ІАПФ та антагоністів до рецепторів ангіотензину II (АРА II). Незважаючи на серйозні упередження до даної комбінації після опублікування результатів багатоцентрового дослідження ONTARGET [26], у багатьох пацієнтів вона переконливо демонструє свою ефективність. Зрештою, песимістичні очікування від сумісного застосування ІАПФ та АРА II у пацієнтів з АГ і патологією нирок будуть остаточно підтвержені або розвіяні після опублікування результатів нового багатоцентрового дослідження VA NEPHRON-D [8], котре спробує встановити переваги комбінованої терапії АРА II лосартана та ІАПФ лізиноприла перед монотерапією цими лікарськими засобами в плані зменшення прогресування діабетичної нефропатії.

Труднощі вибору ефективних та безпечних лікарських засобів

Повернемося до проблеми псевдорезистентної гіпертензії. Як діяти лікарю, коли він вже попередньо призначав пацієнту два або три препарати в різних комбінаціях, а ефект недостатній? Дозволимо собі невеликий екскурс в історію. Тримаємо в руках посібник із кардіології 1998 року провідних американських фахівців у цій галузі «Manual of Clinical Problems in Cardiology» L. David

Hillis, MD et al. У рубриці «Антигіпертензивні препарати» коротко, але вичерпно, описано той арсенал лікарських засобів, котрий був доступний практичному кардіологу кінця ХХ сторіччя. Аналізуючи сильні і слабкі сторони різних класів АП [7], автори подають інформацію про них в такому порядку:

- 1) діуретики;
- 2) симпатолітики – метилдопа і клонідин;
- 3) центральні агоністи до постсинаптичних альфа-адренорецепторів – гуанабенз і гуанфацин;
- 4) БАБ, серед котрих надано перевагу пропранололу;
- 5) альфа-адреноблокатори;
- 6) лобеталол як препарат із комбінацією альфа- і бета-блокуючих властивостей;
- 7) гангліоблокатори – резерпін і гуанетидин;
- 8) прямі вазодилататори – гідралазин і міноксидил;
- 9) ІАПФ;
- 10) АК, серед котрих надано перевагу ніфедипіну.

За останні десять–дванадцять років ситуація на фармацевтичному ринку АП кардинально змінилася. З'явилися нові класи (АРА II), відносно «нові» (ІАПФ та АК) частково витісняють «традиційні» (БАБ і діуретики), котрі широко застосовувалися на початку ХХІ сторіччя. Зауважимо, що ми говоримо лише про препарати першої лінії. Препарати другого ряду (альфа-блокатори, агоністи I₁-імідазолінових рецепторів тощо) та найновіші АП (прямі інгібітори реніна, антагоністи ендотеліна, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів тощо) чекають на свій час. Одні з них, можливо, займуть вагоме місце в арсеналі антигіпертензивних засобів, інші відійдуть у клінічне небуття, як їх численні попередники (резерпін, гуанетидин, гідралазин, метилдопа, гуанабенз та інші застарілі препарати), але однозначно через 8–10 років рекомендації не лише американських та європейських, але й українських фахівців з даного питання, будуть відрізнятися від сьогоденних. На жаль, сучасні кардіологи не володіють «магічним кристалом», котрий дозволив би їм зазирнути у недалеке майбутнє. Можливо, через 1–2 роки будуть представлені нові Американські Рекомендації щодо спостереження, виявлення, оцінки та лікування високого АТ (так звані JNC – VIII). Триває небажана досі обробка всіх можливих доказів для найбільш об'єктивного їхнього написання і подальшого впровадження, що, безумовно, вплине і на позицію українських кардіологів.

Хотілося б висловити в цьому контексті деякі міркування. На початку входження в широку клінічну практику до ІАПФ і АК ставилися з обережністю. Численні публікації ставили під сумнів доцільність їх застосування, під «збільшувальним склом підозри» розглядалися їх дійсні та уявні негативні побічні ефекти. Невпинний плін часу виявив правоту «новаторів», які призначали ці препарати задовго до того, як вони були внесені в існуючі рекомендації. «Консерватори», які сліпо наслідували популярні на той час погляди і добросовісно призначали гуанабенз, клонідин, резерпін, атенолол та інші засоби, котрі зараз вважаються реліктом кардіологічної історії, виявилися посоромленими. Тут мимоволі пригадується євангельський вислів, сказаний у певну історичну епоху відносно конкретної групи людей у контексті тогочасних подій: «І будуть багато з останніх першими, а перші останніми». Взятий сам по собі, ізолювано від свого первинного змісту, цей вислів напрохому вдало відображає ту динаміку поглядів кардіологів на проблему лікування АГ і вибір ефективних та безпечних лікарських засобів.

Тенденція, що панувала у 1998–2002 роках, спостерігається і в наш час. Цілком можливо, що одні препарати, котрі досягнули сьогодні піку популярності, значно обмежать через кілька років

ареал свого застосування, а другі, що пережили період несправедливого приниження і забуття, відродяться до нового життя, немов міфічний птах Фенікс, і займають те місце в арсеналі антигіпертензивних засобів, на котре вони давно і справедливо заслугоували. Це залишається таємницею. Але слід об'єктивно визнати: стандартна антигіпертензивна терапія, що рутинно застосовується у пацієнтів з АГ, не в повній мірі відповідає покладеним на неї очікуванням. Особливо це стосується пацієнтів із резистентною АГ (як істинною, так і псевдо-) в поєднанні з іншими факторами кардіоваскулярного ризику (зокрема інсулінорезистентністю і дисліпідемією). Стримане відношення до ефективності стандартної антигіпертензивної терапії диктує необхідність пошуку нових підходів до вирішення цього питання і продовження клінічних досліджень.

Урапідил – високоефективний антигіпертензивний засіб із подвійним механізмом дії: тернистий шлях до визнання

Представляємо ефективний АП – урапідил. Він має подвійну дію: є одночасно антагоністом альфа₁-адренорецепторів і агоністом 5HT_{1A} серотонінових рецепторів. Цей препарат має альфа-блокуючі властивості і додатково проявляє центральну гіпотензивну дію. Препарат випускається у вигляді капсул пролонгованої дії для перорального прийому (для лікування АГ) і у вигляді розчину для внутрішньовенних ін'єкцій (для лікування гіпертензивного кризу – ГК, важкої або резистентної до лікування АГ, периопераційної та постопераційної гіпертензії і прееклампсії).

У 1988–1990 роках з'явилися перші публікації, в котрих розглядалися питання фармакокінетики і терапевтичної активності урапідила. Майже одночасно голандець van Zweiten P.A. [28], німець Liebau H. [17] і японець Takeda T. [25] описали його дію при лікуванні ГК, а також при тривалій терапії АГ. У 1992 році італійські кардіологи Mancina G. і Ferrari A.U. [19] спробували підсумувати попередньо накопичену інформацію про вплив урапідила на серцевий викид, частоту серцевих скорочень (ЧСС), системний судинний опір, периферичний кровотік і чутливість до барорецепторів. Вище вказані публікації сприяли зростанню популярності урапідила як при ізольованому застосуванні, так і як компонент антигіпертензивної терапії. З'являлися нові роботи, що вивчали його ефекти у хворих на АГ з ХНН [14], застосування у пацієнтів похилого віку [11], порівняння з метопрололом як другого препарату при резистентності до монотерапії ніфедипіном [32], ефективність і переносимість у пацієнтів з АГ та інсулінонезалежним ЦД [33], порівняння з нітропрусидом натрію під час проведення аортокоронарного шунтування [27], оцінювали його ефективність при лікуванні гіпертензивного кризу [3, 13], порівнювали з дигідралазином у пацієнок із прееклампсією [29]. Враховуючи наявність також інших переваг, властивих альфа-адреноблокаторам, а саме покращання ліпідного профілю і метаболізму глюкози, зменшення клінічних симптомів при доброякісній гіперплазії простати (ДГП), здавалося, що ніщо не могло завадити урапідилу зайняти чільне місце в арсеналі антигіпертензивних засобів [33], але виникла раптова перешкода, котра полягала у поспішному та односторонньому трактуванні проведеного на той час дослідження ALLHAT [1]. У ньому повідомлялося про збільшення ризику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед пацієнтів, рандомізованих до лікування альфа-адреноблокатором доксазозином (як препарат першої лінії терапії) у порівнянні з діуретиком хлорталідоном. Були зроблені дещо суб'єктивні і тенденційні висновки на основі

застарілих критеріїв ХСН (1 симптом і 1 ознака), котрі не відповідають сучасній кардіологічній практиці.

Незважаючи на критику дослідження, в ряді настанов альфа-адреноблокатори перестали рекомендуватися до застосування (наприклад, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [JNC – VII] [6], хоча в деяких інших, (наприклад, European Society of Cardiology [ESC] European Society of Hypertension [ESH]) [18] відмічається їх потенціал при застосуванні як додаткової терапії або в особливих групах пацієнтів. У будь-якому випадку популярність альфа-адреноблокаторів взагалі і урапідила зокрема помітно зменшилася, але, незважаючи на обережне ставлення з боку офіційної кардіології, з'являлися нові публікації, котрі прагнули неупереджено виявити сильні і слабкі сторони альфа-адреноблокаторів та їхні ефекти у довготривалій перспективі. Одні автори [12] порівнювали їхній антигіпертензивний ефект з іншими класами препаратів, другі [21] – вивчали їхні ефекти в ургентному лікуванні гіпертензивного кризу. Водночас, дослідники сконцентрувалися на урапідилі і прагнули знайти його відмінності від вищезгаданого доксазозину стосовно впливу на ЧСС [24], або порівнювали його парентеральне застосування з пероральним прийомом каптоприла при важких гіпертензивних кризах [30]. У тому ж 2006 році група кардіологів і гінекологів під керівництвом Wacker J.R. [29] у проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні продемонстрували його переконливі переваги над дигідралазином при лікуванні прееклампсії, що було відображено в німецьких медичних протоколах стосовно терапії даної патології. Інша позитивна інформація про ефективне використання урапідила була отримана після публікації даних дослідження INTERACT, де препарат добре зарекомендував себе у ранньому агресивному зниженні АТ при гострих внутрішньомозкових крововилях [2].

Ситуація поступово змінювалась на краще. Нещодавно опубліковані статті Chapman N. [5] та Spaladore R. [23] надали додаткову інформацію, що, можливо, сприятиме реабілітації альфа-адреноблокаторів. Перша робота [5] проаналізувала дані загальновідомого дослідження ASCOT і виявила, що доксазозин був ефективний і безпечний як засіб третьої лінії терапії і не призводив до зростання частоти серцевої недостатності. Іншими словами, у багатьох пацієнтів не вистачало амлодипіну і периндоприлу для досягнення цільових рівнів АТ, і тоді доксазозин продемонстрував свій позитивний ефект. Друга робота [23] вивчала додавання доксазозину до стандартної терапії ХСН як додаткового антигіпертензивного засобу і також не виявила збільшення ускладнень ХСН.

Основні позиції урапідила в лікуванні артеріальної гіпертензії

Підводячи підсумок, окреслимо ті групи пацієнтів, у котрих застосування урапідила може бути достатньо ефективним, особливо при резистентності до лікування препаратами інших груп.

1. Пацієнти з АГ і ЦД. Альфа-блокатори можуть чинити сприятливий вплив як на обмін глюкози, так і на обмін ліпідів [33]. В одному італійському дослідженні [9], що включало 309 пацієнтів із ЦД 2-го типу і гіпертензією було виявлено не лише достовірне зниження систолічного і діастолічного АТ, але також зниження змісту глюкози і глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) натще.
2. Пацієнти з АГ і хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ). Урапідил протидіє зростанню активнос-

- ті симпатичної нервової системи та уповільнює розвиток вторинної легеневої гіпертензії. Дані ефекти урапідила наведені зокрема в роботі Sprah F. [22].
3. Пацієнти з АГ і захворюваннями сечостатевої системи. Урапідил не лише ефективно впливає на симптоми ДГП, але й попереджує дисфункцію у пацієнтів із нейрогенним сечовим міхуром. В роботах японських кардіологів і урологів [15, 31] були наведені переконливі дані на користь застосування даного препарату в осіб похилого віку чоловічої статі з тривалим перебігом АГ. Що стосується використання урапідила у пацієнтів з помірною або важкою ХНН, то, незважаючи на окремі позитивні відгуки [14], мала кількість накопичених даних не дає підстав для категоричного схвалення або заперечення використання урапідила у даної цільової групи.
 4. Пацієнти з АГ та ізольованою гіперліпідемією (без ЦД). Урапідил достовірно покращує показники ліпідогрामी. Одне італійське [10] та одне англійське [20] дослідження навели переконливі докази зниження рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зростання рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Інший відомий італійський кардіолог, вищезгаданий Zanchetti A. [32], виявив помірне зниження ЗХ і ХС ЛПНЩ у пацієнтів із гіперхолестеринемією ($\text{ЗХ} \geq 6,2$ ммоль/л), які одночасно отримували урапідил і ніфедипін без помітних змін рівня ТГ і ХС ЛПВЩ.
 5. Пацієнти з важкою АГ і частими гіпертензивними кризами. Незалежно від вихідного стану центральної гемодинаміки внутрішньовенне введення урапідила призводить до зниження АТ, покращання клінічного стану і не викликає розвитку серйозних побічних ефектів. При кризах із гіперкінетичною реакцією зниження АТ досягалося за рахунок зменшення попередньо підвищених показників серцевого викиду. У хворих з еукінетичним типом гемодинаміки купування гіпертензивного кризу відбувалося за рахунок зниження периферичного опору без достовірних змін серцевого викиду. А при гіпокінетичному типі кровопостачання після зниження постнавантаження і полегшення роботи серця попередньо знижений серцевий викид під дією урапідила достовірно підвищувався [35].
 6. Пацієнти з АГ під час і після хірургічних втручань (кардіохірургія, нейрохірургія, онкохірургія, пластична хірургія) і у невідкладній неврології. Даний препарат є зручним для проведення керованої гіпотензії, не викликає тахікардії і не погіршує артеріальну оксигенацію [34].

Можливі комбінації урапідила, згідно з даними Європейських Рекомендацій 2007 року [18], з усіма іншими класами препаратів, але найбільш раціональні і вивчені, на нашу думку, з дигідропіридиноними АК, тіазидними діуретиками і ІАПФ.

Побічні ефекти урапідила рідко спостерігаються як при тривалому його застосуванні [25], так і при швидкому зниженні АТ (при довірному введенні препарату хворим із гіпертензивним кризом) [13, 35]. При передозуванні урапідила спостерігається запаморочення голови, загальмованість, стомлюваність, рідко розвивається ортостатична гіпертензія [3]. Тривалий безконтрольний прийом препарату може ускладнитись тромбоцитопенією, а також розвитком алергічних реакцій (шкірний свербіж, екзантема) [34]. У порівнянні з іншими альфа-блокаторами (наприклад, празозином або доксазозином) він майже не викликає зростання ЧСС [24]. На від-

міну від БАБ – має сприятливий вплив на ліпідний обмін і толерантність до глюкози [32]. Крім того він має певні переваги над діуретиками (гідрохлоротіазидом, фуросемідом), оскільки не сприяє розвитку гіпокаліємії із загрозою шлуночкових аритмій [9].

Висновок

Підсумовуючи вищенаведену інформацію з огляду даних іноземної літератури щодо застосування урапідила, процитуємо думку відомого сучасного датського кардіолога Buch Yan: «Не дивлячись на те, що альфа-блокатори стали рідше використовуватися для лікування АГ останнім часом, вони залишаються важливими, ефективними, з хорошою переносимістю антигіпертензивними засобами, що використовуються як друга і подальша лінія терапії. Урапідил на додаток до альфа-блокуючої дії має центральну гіпотензивну дію і тому може застосовуватися для зниження АТ в різноманітних клінічних ситуаціях.

Література

1. ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Diuretics versus alpha blockers as first-step antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2003; 42: 239–246.
2. Anderson C. S., Huang Y., Wang J. G., et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 391–399.
3. Blaszk K., Grajek S., Skorupski W. et al Evaluation of the antihypertensive efficacy of Urapidil in the treatment of hypertension emergencies [in Polish]. *Pol Arch Med Wewn*. 1995; 94: 512–517.
4. Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. *Epub*. – 2010, Jun 28. *Adv Ther*. 2010 Jul; 27 (7): 426–43.
5. Chapman N., Chang C.L., Dahlof B. et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. – 2008; 118: 42–48.
6. Chobanian A.V. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). *NIH Publication*. – 2003; 03–5233.
7. David Hillis L. *Manual of Clinical Problems in Cardiology: With Annotated Key References*. – 1998. – USA : 383–388.
8. Duckworth W., Zhang J. H., O'Connor T., Brophy M., Emanuele N., Huang G. D., McCullough P. A., Palevsky P. M., Seliger S., Warren S. R., Peduzzi P., VA NEPHRON-D Investigators. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2009, Feb; 4 (2): 361–8.
9. Fariello R., Dal Palu C., 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.
10. Goto Y., Effects of sustained-release Urapidil on essential hypertension and hyperlipidaemia: a multicenter clinical trial. *Curr. Ther. Res.* – 1992; 51: 870–876.
11. Hansson L., Petitet A. Review of studies with urapidil in elderly hypertensives. *Blood Press*. – Suppl. 1995; 3: 21–25.
12. Heran B. S., Galm B. P., Wright J. M. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009; 4: CD004643.
13. Hirschl M. M., Seidler D., Mullner M. et al Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *J. Hum. Hypertens*. – 1996; 10 (suppl 3): S143–146.
14. Ikeda Y., Takagi N., Takeda K. Clinical evaluation of Urapidil in hypertensive patients with renal failure. *Shinyakutokusho*. – 1992; 41: 622–631.
15. Kawabe K., Tsuchida S., Shimazaki J., Morita T., Yasuda K., Kageyama S. Effect on Urapidil on benign prostatic hypertrophy: a multicenter, double-blind study. *Urol. Int*. – 1993; 50: 27–32.
16. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of world wide data. *Lancet*. – 2005; 365 (9455): 217–23.
17. Liebau H., Wurst W., Harder I., Solleder P. Metabolically neutral therapy of hypertension. An open, multicenter, prospective long-term study of the tolerance, safety and effectiveness of Urapidil. *Portschr Med*. – 1988; 106: 651–654.
18. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2007. (Vol. 28); 12: 1462–1536.
19. Mancia G. and Ferrari A. U. Haemodynamic effects of a new multifactorial antihypertensive drug *Eur Heart J.* – 1992; 13 (suppl A): 26–29.

20. Pattenier J. W., von Heusinger F. C. Effect of urapidil treatment on lipid metabolism in patients with hypertension. *Royal Soc. Med. Int. Congr. Symp.* – 1992; 196: 61–67.
21. Perez M. I., Musini V. M. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008; 1: CD003653.
22. Spah F., Kottmann R., Grosser G.D. et al. Effects of urapidil in patients with mild pulmonary vascular hypertension. *Drugs.* – 1990; 40 (suppl. 4): 69–70.
23. Spoladore R., Roccaforte R., Fragasso G. et al. Safety and efficacy of doxazosin as «add-on» antihypertensive therapy in mild to moderate heart failure patients. *Acta Cardiol.* – 2009; 64: 485–491.
24. Stosthitzky K., Stosthizky G., Wonisch M., Brussee H. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007; 63: 259–262.
25. Takeda T., Kaneko Y., Shiunoiri H. et al. Urapidil in patients with severe hypertension and in long-term treatment. *J. Hypertens. – Suppl.* 1988; 6: S37–42.
26. The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am. Heart J.* – 2004; 148 (1): 52–61.
27. Van der Stroom J. G., van Wezel H. B., Vergroesen I. et al. Comparison of the effects of urapidil and sodium nitroprusside on haemodynamic state, myocardial metabolism and function in patients during coronary artery surgery. *Br. J. Anaesth.* – 1996; 76: 645–651.
28. Van Zwieten P. A., Bitim G. J., van Lummelen R. Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and alpha-adrenoceptor activity. *Drugs.* – 1990; 40 (suppl. 4): 18.
29. Wacker J., Werner P., Walter-Sack T., Bastert G. Treatment of hypertension in patients with preeclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with Urapidil. *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998; 13: 318–325.
30. Woisetschlager G., Bur A., Vlcek M., Derhaschnig U., Laggner A. N., Hirschl M. M. Comparison of intravenous Urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. *J. Hum. Hypertens.* – 2006; 20: 707–709.
31. Yamanishi T., Yasuda K., Kamai T. et al. Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int. J. Urol.* – 2004; 11: 88–96.
32. 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.
33. Zusman R. M. The role of alpha 1-blockers in combination therapy for hypertension. *Int. J. Clin. Pract.* – 2000; 54: 36–40.
34. Гапонова Н. И., Абдрахманов В. Р., Плавунцов Н. Ф. и др. Применение антигипертензивного препарата комбинированного действия урапидила в клинической практике. ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. – Москва. – 2009.
35. Семенова Е. В., Голиков А. П., Рябинин В. А. и др. Лечение гипертонических кризов с использованием комплексного динамического контроля. – ТОП Медицина. – 1998; 2: 6–8.