

盐酸乌拉地尔注射液临床应用专家共识

盐酸乌拉地尔注射液临床应用专家共识组

中国疾病预防控制中心 (CDC) 慢性非传染性疾病预防控制中心近期公布的一项横断面研究显示, 2010 年中国成年人中高血压患病率高达 33.5%, 估计患病人数达 3.3 亿, 45 万人死于高血压^[1], 高血压已经成为我国最重要的心血管疾病和心血管危险因素之一。据国外数据统计, 高血压急症发生率为 1% ~ 2%, 我国目前还没有相应的统计。对于围手术期高血压、高血压合并心衰、高血压合并主动脉夹层、高血压脑病等高血压急危重症, 临床上应力争尽快使血压控制在安全范围内, 因此优先考虑能够快速发挥作用且剂量容易掌握的静脉途径给药。

乌拉地尔 (urapidil, URA) 是一种选择性 α 受体阻滞剂^[2], 其降压作用具有中枢和外周双重机制, 其中主要是外周双重机制。URA 注射剂是以其盐酸盐的形式存在, 化学名为 6-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]-丙基氨基]-1, 3-二甲基-2, 4-1H, 3H-咪啉啉二酮, 目前临床上有 25 mg、50 mg 两种规格。近年来国内外学者围绕盐酸乌拉地尔的临床作用进行了一系列的基础和临床研究, 这些研究结果初步论证了该药在高血压急症的治疗中具有安全可靠的作用。为了进一步规范 URA 的临床应用, 由《中华急诊医学杂志》组织相关专家讨论起草了此共识, 旨在为该药的临床应用提出推荐建议。

1 URA 的药理学特性和药代动力学特征

在外周, URA 选择性阻断突触后 α_1 受体, 降低外周血管阻力而降低血压, 同时也能降低肺血管阻力, 对静脉血容量改变不大; 也部分阻断突触前 α_2 受体^[3], 使突触间隙去甲肾上腺素吸收减少而不至于产生恶性低血压; 对 β 受体作用很小, 几乎无临床作用。在中枢, URA 激活低位脑干 (延

髓) 的 5-羟色胺 1A 受体 (5-hydroxytryptamine 1A, 5-HT1A), 降低延髓心血管中枢的交感神经反馈调节而起降压和稳定心率的作用, 心输出量不变或有所增加; URA 还能在中枢阻断 α_1 受体使中枢交感活性输出减少。

静脉注射 URA 后, 在体内分布呈二室模型, 分布相半衰期约为 35 min。分布容积为 0.8 (0.6 ~ 1.2) L/kg。血浆清除半衰期为 2.7 (1.8 ~ 3.9) h, 蛋白结合率 80%。50% ~ 70% 的 URA 通过肾脏排泄, 其余由胆道排出。排泄物中约 10% 为药物原形, 其余为代谢产物。主要代谢物为无抗高血压活性的药物羟化形式^[4]。

2 URA 在脑卒中的应用

2.1 急性脑卒中患者的血压管理

根据美国心脏协会和美国脑卒中协会指南, 急性脑实质出血患者, 如果收缩压 > 200 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或平均动脉压 > 130 mm Hg, 应在密切监测血压的情况下 (每 5 min 测血压), 持续静脉输注降压药物, 控制血压; 收缩压 > 180 mm Hg 或平均动脉压 > 130 mm Hg, 如果伴有颅内压升高, 应在监测颅内压的情况下, 持续或间断静脉输注降压药物, 但应注意脑灌注压维持在 60 mm Hg 以上; 收缩压 > 180 mm Hg 或平均动脉压 > 130 mm Hg, 若无颅内压升高迹象, 则可考虑适度控制血压, 持续或间断静脉输注降压药物, 将收缩压/舒张压降低到 160/90 mm Hg, 或平均动脉压降低到 110 mm Hg, 每 15 min 测血压^[5]。

缺血性脑卒中的血压管理更加复杂, 也更缺乏证据。在发病后 24 h 内, 如无急诊溶栓适应证, 或需要尽快控制血压的其他严重伴随疾病, 如心肌缺血、主动脉夹层及心力衰竭等, 除非收缩压 > 220 mm Hg 或舒张压 > 120 mm Hg, 一般不给予急诊降压治疗; 但如进行溶栓治疗, 则需要静脉输注降压药物, 将收缩压降低到 185 mm Hg 以下, 舒张压降低到 110 mm Hg

国心脏病和卒中协会的自发性脑出血指南,对脑出血急性期病情稳定后,特别是在脑出血部位与高血压性血管病变典型好发部位一致的患者,如果没有禁忌证,推荐对血压进行严格控制(Class I; Level of Evidence: A)。血压管理的目标要根据个体因素来确定,如果 SBP (systolic blood pressure) > 200 mm Hg, 或 MAP (mean artery pressure) > 150 mm Hg, 可以持续静脉给药积极降压,每 5 min 监测血压 1 次; SBP > 180 mm Hg, MAP > 130 mm Hg, 并存在 ICP (intracranial pressure) 增高,可考虑监测 ICP, 同时间断或持续静脉给药降低血压,并使 CPP (cerebral perfusion pressure) > 60 mm Hg。血压合理的控制目标是 < 140/90 mm Hg (糖尿病或慢性肾脏疾病 < 130/80 mm Hg) (Class II a; Level of Evidence: B) [5]。

颈内动脉内膜切除与颈内动脉支架重建术后,颅内出血发生率为 0.6% ~ 0.7% [24-25], 目前研究认为,术后脑出血是脑血流过度灌注综合征的表现之一,不进行严格血压控制的颈内动脉剥脱手术患者,其颅内出血发生率则高达 2% [26]。作为改善脑缺血及脑卒中的一种预防性手术,如果发生颅内出血这种灾难性的并发症,则病死率高达 37% ~ 80%, 存活者的残疾率为 20% ~ 37% [27-28]。因此预防颅内出血是必要的,手术后全身血压的严格控制是预防颅内出血的最重要措施,并且这种严格的血压控制要持续到脑血管自动调节功能完全恢复为止。原则上是降低全身血压,防止血管重建侧的高灌注,也要避免健侧脑组织的缺血改变。现有的临床研究资料,并没有确定具体的血压控制目标,临床上要根据患者的基础血压以及手术前后经颅多普勒 (transcranial doppler, TCD) 监测的脑血管流速,来确定最佳的血压控制目标。对血压 \geq 140/90 mm Hg, 就需要开始降压治疗,严格控制时将收缩压控制在 < 120 mm Hg。一般将血压降低大约基础血压的 15%, 收缩压大约降低 10 ~ 20 mm Hg, 时间持续 3 ~ 7 d [29]。脑肿瘤术后术区再出血,既有外科操作对动静脉血管损伤的因素,也有因巨大肿瘤长期压迫,导致局部脑组织血管自动调节功能障碍,在肿瘤切除减压后,手术区域的残余瘤腔过度灌注的因素。脑肿瘤手术后的出血率相对较高,达 3.93%, 手术前有高血压病史的脑肿瘤患者,脑出血的发生率显著高于无高血压病史的患者 [30], 高血压是导致术后脑出血主要危险因素之一。2010

年中华医学会神经外科分会发表了《神经外科围手术期出血防治的专家共识》,也推荐在神经外科手术后进行降压治疗,以防止手术后再出血 [31]。

神经外科手术后的降压药物选择的共同的要求:可以静脉使用;降压作用迅速平稳;扩张脑血管作用弱;不升高颅内压。临床治疗可以选用 URA、尼卡地平和拉贝洛尔等药物。URA 是近年来在我国神经外科围手术期使用较多的一个降压药物,临床报道证实降压作用迅速可靠 [32-33]。有术后血压增高的患者,需要排除疼痛、尿潴留、颅内压增高等病理情况,可以给予 URA 12.5 ~ 25 mg 静脉缓慢推注,继而根据设定的目标血压值,以微量泵以 5 ~ 10 mg/h 持续泵入,将血压维持在恒定的目标水平。

7 URA 在麻醉中的应用

7.1 防治气管插管和拔管的心血管反应

气管插管心血管反应对高龄、心脏病、心功能异常、脑血管病患者有很大风险,有可能导致急性心衰、颅内血管破裂、颅内压升高、脑疝等意外,因此需要加以预防。对于全麻手术结束围拔管期,临床上常用镇静药、镇痛药及血管活性药作为拔管期心血管应激反应的预防,而适当使用血管活性药对维护拔管期血流动力学稳定有积极作用。

压力反射敏感性 (baroreflex sensitivity, BRS) 与心血管的稳定性相关性好,高血压患者的交感神经活性增强,可引起 BRS 降低,从而使心血管事件发生率增加。插管前单次应用 URA 对 BRS 不产生明显影响,因此应用 URA 抑制气管插管反应对高血压患者是安全的。动物实验亦表明,URA 短时间内降压对 BRS 不产生影响,而长时间降压则可显著提高 BRS。原发性高血压全麻患者围拔管期给予 URA 0.25 ~ 0.5 mg/kg 可抑制拔管后脑电双频指数 (bispectral index, BIS) 的增加,并且有效减轻原发性高血压全麻患者围拔管期的血流动力学改变,说明 URA 可能具有抑制机体对伤害性刺激所引起的交感神经兴奋作用、维持血流动力学稳定 [34-35]。

7.2 抑制术中高血压

麻醉中出现突然血压升高的原因较多,最常见的原因是在浅麻醉状态下遇强刺激和手术牵拉等导致心血管强烈反应所致,尤以术前存在高血压病或内源性儿茶酚胺分泌异常者更易发生。突然发生的

9 结语

选择静脉降压制剂关键在于确切而稳定的降压效果和尽可能少的不良反应, 尤其要求不降低器官的灌注和不引起反射性交感兴奋(增加耗氧), URA 是迄今为止符合上述要求的制剂之一。在治疗高血压方面较酚妥拉明等其他 α 受体阻滞剂作用更强更快。URA 既能扩张动脉也能扩张静脉, 降低 MAP 同时心率不变, 心肌耗氧指数随之下降。由于同时具有降低肺动脉压的作用, 因而可降低心脏前后负荷, 治疗合并心衰的高血压急症较传统的硝酸甘油、硝普钠效果好, 且没有反射性心率增快。URA 在围手术期预防心血管反应方面, 因其用药简单方便, 起效快, 安全平稳, 无快速耐受性, 用药后心率稳定, 是目前外科、麻醉科用于围手术期高血压控制的理想用药。对伴有肾功能不全、冠心病、糖尿病、痛风者较安全。因此认为 URA 是一个值得进一步研究和推广的理想降压药物。当然也应该客观认识到, 目前 URA 相关的大型随机对照临床研究仍较少, 其研究证据主要来自于规模较小的观察性临床研究。因此, 今后的研究工作中应积极引入规模较大、以临床事件为终点的随机临床试验, 以期更为深入客观地认识 URA 的临床作用。静脉使用 URA 降压治疗中应注意以下事项:

- (1) 严密监测血压, 避免降压过快和过度。
- (2) α 受体阻滞剂降压过程中常出现体位性低血压, 临床应予以充分注意。
- (3) 以下情况应从更小剂量开始用药: a. 容量不足(应补充血容量后再用); b. 高龄老年人; c. 心室收缩功能不全的心衰患者; d. 使用 URA 以前已经使用其他降压制剂。
- (4) 对需要口服药物维持降压的患者, 当血压降低到安全水平后, 如病情允许应尽早恢复或启用口服降压药物(急性缺血性脑血管病应在 24 h 后), 并在血压监测下逐渐减低静脉 URA 速度直至撤除。
- (5) 其他注意事项请参照药品说明书。

共识专家组名单(按姓名汉语拼音顺序排列):

蔡洪流(浙江大学医学院附属第一医院急诊科); 付研(首都医科大学附属北京同仁医院急诊科); 黄曼(浙江大学医学院附属邵逸夫医院危重医学科); 马岳峰(《中

华急诊医学杂志》编辑部); 秦俭(首都医科大学宣武医院急诊科); 沈潞华(首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心); 王继光(上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科); 王宁(首都医科大学北京宣武医院神经外科); 王志萍(南京医科大学附属无锡人民医院麻醉科); 吴士尧(上海交通大学医学院附属第九人民医院心脏内科); 曾红科(广东省人民医院急危重症医学部); 朱涛(四川大学华西医院麻醉科)

参考文献

- [1] 李镒冲, 王丽敏, 姜勇, 等. 2010 年中国成年人高血压患病情况 [J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46 (5): 409-413.
- [2] Ramage AG. The mechanism of the sympathoinhibitory action of urapidil: role of 5-HT_{1A} receptors [J]. Br J Pharmacol, 1991, 102 (4): 998-1002.
- [3] Eltze M. Investigations on the mode of action of a new antihypertensive drug, urapidil, in the isolated vas deferens [J]. Eur J Pharmacol, 1979, 59 (1/2): 1-9.
- [4] Sturm E, Zech K. Biotransformation of urapidil: isolation and identification of metabolites in mouse, rat, dog and man [J]. Biomed Mass Spectrom, 1984, 11 (5): 211-216.
- [5] Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2010, 41 (9): 2108-2129.
- [6] 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 [J]. Stroke, 2013, 44 (3): 870-947.
- [7] Heaton EB, Brust JC, Feinfeld DA, et al. Hypertensive encephalopathy and the neurological manifestations of malignant hypertension [J]. Neurology, 1982, 32 (2): 127-132.
- [8] De León Ayala IA, Chen YF. Acute aortic dissection: an update [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2012, 28 (6): 299-305.
- [9] Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department [J]. Cardiol Clin, 2012, 30 (4): 533-543.
- [10] Baumann BM, Cline DM, Pimenta E. Treatment of hypertension in the emergency department [J]. J Am Soc Hypertens, 2011, 5 (5): 366-377.
- [11] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-742.
- [12] 任胜标, 黄建成, 刘广龙. 乌拉地尔治疗急性左心衰竭临床分析 [J]. 中原医刊, 1999, 26 (8): 28.
- [13] 徐仲, 王文辉. 静脉应用压宁定与硝酸甘油治疗急性左心衰疗效及安全性的比较 [J]. 广州医药, 1999, 30 (5): 44-45.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编委会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (3): 195-208.

- [15] Wang RY, Chow JS, Chan KH, et al. Acute haemodynamic and myocardial metabolic effects of intravenous urapidil in severe heart failure [J]. *Eur Heart J*, 1984, 5 (9): 745-751.
- [16] 王司伟, 颜怀银, 陈绍曾. 盐酸乌拉地尔与硝酸甘油治疗高血压合并急性左心衰竭疗效比较 [J]. *中国实用医药*, 2010, 5 (31): 178.
- [17] Schreiber W, Woisetschlager C, Binder M, et al. The nitura study--effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema [J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24 (6): 557-563.
- [18] Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review [J]. *Hypertension*, 2004, 43 (1): 18-24.
- [19] Zurasky JA, Aiyagari V, Zazulia AR, et al. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2005, 64 (4): 725-727.
- [20] Passero S, Ciacci G, Rossi S. Blood pressure rise in spontaneous intracerebral haemorrhage: epiphenomenon or precipitating factor? [J]. *J Hum Hypertens*, 2003, 17 (1): 77-79.
- [21] 张敏, 晁志文. 脑出血继续出血 114 例临床分析 [J]. *实用神经疾病杂志*, 2005, 8 (5): 45-46.
- [22] Passero S, Burgalassi L, D'Andrea P, et al. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 1995, 26 (7): 1189-1192.
- [23] Bae H, Jeong D, Doh J, et al. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9 (2): 102-108.
- [24] Pomposelli FB, Lamparello PJ, Riles TS, et al. Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy [J]. *J Vasc Surg*, 1988, 7 (2): 248-255.
- [25] Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (9): 1596-1601.
- [26] Dalman JE, Beenackers IC, Moll FL, et al. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy helps to identify patients at risk of postoperative hyperperfusion [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1999, 18 (3): 222-227.
- [27] Connolly ES. Hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. Carotid artery surgery [M]. New York: Thieme Medical Publishers, 2000: 493-500.
- [28] Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr, et al. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy [J]. *J Neurosurg*, 1988, 68 (4): 532-536.
- [29] Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting risk factors, prevention, and treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (9): 1596-1601.
- [30] 姚长义, 宋瑞琢. 老年颅内肿瘤手术治疗与围手术期危险因素分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2005, 21 (6): 335-337.
- [31] 中华医学会神经外科分会. 神经外科围手术期出血防治的专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (15): 1011-1015.
- [32] 秋楠, 缪星宇, 魏建文, 等. 乌拉地尔治疗出血性脑卒中围手术期高血压的疗效观察 [J]. *中国药房*, 2005, 14 (16): 1096-1097.
- [33] 张立明, 曹晓凯, 张战波, 等. 盐酸乌拉地尔在高血压脑出血术后的应用 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17 (31): 4839-4840.
- [34] 纪茗馨, 李红日, 杜柏山. 乌拉地尔对高血压患者全麻拔管期脑电双频指数的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20 (25): 3134-3135.
- [35] 刘佳. 乌拉地尔预防全麻拔管期不良反应的临床观察 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26 (1): 76-77.
- [36] 肖艾荣, 宋元清, 范昌贵. 乌拉地尔对腹腔镜胆囊切除术中心血管反应的影响 [J]. *临床军医杂志*, 2010, 38 (1): 139-140.
- [37] 郭锡恩, 徐晖, 代春英. 乌拉地尔对腹腔镜手术气腹期间肾素-血管紧张素系统的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2006, 22 (10): 780-781.
- [38] Link A, Selejan S, Walenta K, et al. Treatment of peri-and postoperative hypertensive emergencies [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009, 134 (14): 701-707.
- [39] Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice [J]. *Drugs*, 2007, 67 (7): 1053-1076.
- [40] 高云春, 陈丽. 急性高容量血液稀释联合乌拉地尔控制性降压的临床应用 [J]. *山西医科大学学报*, 2008, 39 (5): 468-471.
- [41] 蒋栋, 胡伟洋. 瑞芬太尼联合乌拉地尔用于鼻内镜术控制性降压的临床分析 [J]. *海峡药学*, 2012, 24 (10): 174-176.
- [42] Jankovic RJ, Konstantinovic SM, Millic DJ, et al. Can a patient be successfully prepared for pheochromocytoma surgery in three days? A case report [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2007, 73 (4): 245-248.
- [43] Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, et al. Effects of perioperative a-block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92 (4): 512-517.
- [44] Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay MB, et al. Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of α -adrenergic receptors with urapidil: what dose? [J]. *J Hum Hypertens*, 2009, 23 (9): 605-609.
- [45] Wackera JR, Wagner BK, Brieseb V, et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006, 127 (2): 160-165.
- [46] 吴春培, 郑曼, 王丽君. 小剂量乌拉地尔对单肺通气期间动脉氧合及血流动力学的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27 (12): 1195-1196.

(收稿日期: 2013-06-24)

(本文编辑: 郑辛甜)