



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Cercetări privind eficacitatea și profilul de siguranță al urapidilului comparativ cu alte medicamente antihipertensive de urgență utilizate în prespital

Doctorand: Gabriela Prodan (Pura)

Conducător de doctorat: Prof. dr. Ovidiu Oniga

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Hipertensiunea arterială și medicația antihipertensivă	19
1.1. Aspecte generale	19
1.2. Clasificarea medicamentelor antihipertensive	20
1.3. Alegerea medicației antihipertensive	21
1.4. Medicamente antihipertensive. Aspecte farmacodinamice	22
1.4.1. Antihipertensive de primă alegere	22
1.4.1.1. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)	22
1.4.1.2. Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (sartani)	22
1.4.1.3. Blocante ale canalelor de calciu	23
1.4.1.4. Diuretice	23
1.4.2. Antihipertensive de alternativă	24
1.4.2.1. Beta-blocantele	24
1.4.2.2. Alfa-blocantele	24
1.4.2.3. Inhibitorii direcți ai reninei	25
1.4.2.4. Agoniștii centrali ai receptorilor α -2	25
2. Abordarea diagnostică și terapeutică a crizei hipertensive	27
2.1. Definiții, prevalență, clasificarea crizei hipertensive	27
2.2. Fiziologia crizei hipertensive	28
2.3. Diagnosticul crizei hipertensive	29
2.4. Managementul și tratamentul farmacologic al urgențelor hipertensive	31
2.4.1. Urgențele hipertensive comune (UHC)	31
2.4.2. Urgențele hipertensive extreme (UHE)	34
2.4.2.1. Aneurismul disecant al aortei	35
2.4.2.2. Accidentul vascular cerebral ischemic	36
2.4.2.3. Accidentul vascular cerebral hemoragic	36
2.4.2.4. Encefalopatia hipertensivă	36
2.4.2.5. Insuficiența cardiacă acută și/sau edemul pulmonar acut	37
2.4.2.6. Sindromul coronarian acut	37
2.4.2.7. Insuficiența renală acută	37
2.4.2.8. HTA în sarcină	38
2.5. Concluzii	38

3. Considerații privind farmacologia și studiile clinice ale urapidilului	41
3.1. Locul urapidilului în tratamentul HTA	41
3.1.1. Aspecte de structură și nomenclatură chimică	42
3.1.2. Mecanism de acțiune	42
3.1.3. Date farmacocinetice	43
3.1.4. Indicații terapeutice	43
3.1.5. Doze și mod de administrare	43
3.1.6. Interacțiuni medicamentoase	44
3.1.7. Tolerabilitate și siguranță	44
3.2. Urapidilul în terapia combinată a HTA	44
3.3. Efectele urapidilului la pacienții cu diabet de tip II și hiperlipidemie	46
3.4. Efectele urapidilului după administrarea intravenoasă	49
3.4.1. Crizele hipertensive	49
3.4.2. Accidentul vascular cerebral și hemoragia intracerebrală	51
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	55
2. Metodologie generală	56
3. Studiul 1 - Tendințele actuale și fluxul publicațiilor privind subiectul urapidil în urgența hipertensivă	59
3.1. Introducere	59
3.2. Ipoteza cercetării și obiectivele studiului	59
3.3. Material și metodă	59
3.4. Rezultate și discuții	60
3.5. Concluzii	70
4. Studiul 2 - Impactul utilizării urapidilului asupra duratei intervențiilor prespitalicești în urgența hipertensivă	71
4.1. Introducere	71
4.2. Ipoteza cercetării și obiectivele studiului	71
4.3. Material și metodă	73
4.4. Rezultate	75
4.5. Discuții	91
4.6. Concluzii	95
5. Studiul 3 - Evaluarea eficacității urapidilului în monoterapie comparativ cu cea a asocierilor captopril-urapidil,	97

enalaprilat-urapidil, furosemid-urapidil în criza hipertensivă din prespital	
5.1. Introducere	97
5.2. Ipoteza cercetării și obiectivele studiului	99
5.3. Material și metodă	99
5.4. Rezultate și discuții	100
5.5. Concluzii	105
6. Studiul 4 - Efectul antihipertensiv al urapidilului administrat în situații clinice particulare. Analiza unor cazuri speciale	107
6.1. Introducere	107
6.2. Ipoteza cercetării și obiectivele studiului	108
6.3. Material și metodă	108
6.4. Descrierea cazurilor și discuții	109
6.5. Concluzii	126
7. Studiul 5 - Siguranța urapidilului în urgența hipertensivă din prespital	129
7.1. Introducere	129
7.2. Ipoteza cercetării și obiectivele studiului	132
7.3. Material și metodă	132
7.4. Rezultate și discuții	133
7.5. Concluzii	135
8. Discuții generale	137
9. Concluzii generale	139
10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	143
REFERINȚE	145

Cuvinte cheie: criză hipertensivă, urapidil, antagonist alfa-1 adrenergic selectiv, cazuri clinice, testul Wilcoxon rank-sum, prespital, durată intervenție, siguranță, antihipertensive, Serviciului de Ambulanță Cluj.

INTRODUCERE

În contextul bolii hipertensive, o entitate clinică adeseori foarte gravă este criza hipertensivă, fiind des întâlnită în secțiile de urgență dar și în cadrul intervențiilor echipajelor medicale din spital. Această patologie devine amenințătoare pentru viață atunci când implică afectarea unor organe țintă (creier, inimă, etc). În astfel de situații este necesară administrarea unei medicații de uz intravenos. Ghidurile terapeutice de management a HTA, inclusiv a crizelor hipertensive, propun utilizarea mai multor agenți antihipertensivi de uz parenteral, printre care și urapidil.

Urapidilul este un antagonist alfa-1 adrenergic selectiv, care produce vasodilatație periferică, fără a induce tahicardie reflexă. Datorită eficacității antihipertensive și a profilului de siguranță superioare, urapidilul a fost introdus în trusa de urgență a serviciului de urgență medicală din România în anul 2004, fiind utilizat (relativ rar), singur sau în cadrul unor combinații, în terapia crizei hipertensive din spital. În literatura de specialitate sunt disponibile puține studii asupra eficacității și siguranței clinice a acestui agent antihipertensiv. Mai mult decât atât, în țara noastră, până la data inițierii cercetării care face obiectul tezei de doctorat, nu a fost realizat niciun alt studiu care să includă urapidilul ca antihipertensiv de uz clinic.

În cadrul acestei teze doctorale, contribuțiile originale includ 5 studii distincte. Prin intermediul acestora s-au adus informații noi referitoare la: tendințele actuale în lume privind utilizarea urapidilului în urgența hipertensivă pre-spitalicească, impactul utilizării urapidilului asupra duratei intervențiilor pre-spitalicești, eficacitatea urapidilului în monoterapie comparativ cu a unor asocieri urapidil-captopril, urapidil-enalaprilat, urapidil-furosemid, eficacitatea urapidilului administrat în cazuri particulare (pacienți cu comorbidități severe) și completarea unor date asupra profilului de siguranță.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Tendințele actuale și fluxul publicațiilor privind subiectul urapidil în urgența hipertensivă

Ipoteza cercetării și obiectivele studiului. Pentru a contura o imagine cât mai exactă asupra interesului clinicienilor și al cercetătorilor asupra urgenței hipertensive în general, dar mai ales asupra locului ocupat de urapidil în tratamentul acestei urgențe medicale, am accesat baza de date Wok. În cazul subiectului nostru de interes, am urmărit să analizăm care sunt tendințele actuale și fluxul publicațiilor care au ca

subiect aspecte referitoare la eficacitatea și siguranța utilizării urapidilului în urgența hipertensivă.

Material și metodă. S-au căutat articole de cercetare de tip retrospectiv și prospectiv, dar și articole de tip review. Perioada pentru care s-a realizat căutarea a fost de aproximativ 30 de ani (interval de timp 1979 - iunie 2019). S-a interogat Clarivate Wok.

Rezultate și discuții. Topicele utilizate au fost: *hypertensive emergency, urapidil, urapidil hypertension, urapidil efficacy, urapidil safety, urapidil hypertens* AND crisis OR emergency OR urgency* (cheie de interogare combinată). Subiectul urapidil în criza hipertensivă a fost puțin cercetat în ultimii 30 de ani, dar, în opinia noastră, era necesar a fi mai bine studiat în prezent, atâta timp cât urapidilul este autorizat pentru utilizare clinică, inclusiv în România. Fluxul publicațiilor internaționale este ceva mai mare după anul 2009 comparativ cu perioada anilor 1990-2008.

Concluzii. Pe baza datelor obținute în urma analizei tendințelor actuale și a fluxului publicațiilor privind subiectul urapidil în urgența hipertensivă putem afirma că noile studii realizate erau necesare, întrucât contribuie la completarea profilului de eficacitate și siguranță al urapidilului, utilizat singur sau în combinații, în tratamentul urgenței hipertensive din prespital. Subiectul tezei de față este, în opinia noastră, unul de interes și deschis pentru noi cercetări.

Studiul 2. Impactul utilizării urapidilului asupra duratei intervențiilor prespitalicești în urgența hipertensivă

Ipoteza cercetării și obiectivele studiului. Studiul de față și-a propus să identifice posibilele avantaje pe care le aduce utilizarea urapidilului în managementul farmacologic al crizei hipertensive din prespital. Pentru aceasta, s-a urmărit în principal evaluarea rolului potențial al urapidilului în privința *reducerii timpilor de intervenție* în criza hipertensivă de urgență pre-spitalicească, atunci când este administrat de către o echipă medicală specializată, de la *începutul intervenției* farmacologice și nu doar în situațiile în care, anterior, au fost administrate alte medicamente antihipertensive.

Material și metodă. În intervalul octombrie 2015 - octombrie 2016, în județul Cluj s-au înregistrat 2377 intervenții de urgență pentru crize hipertensive. În 111 dintre intervenții s-a administrat urapidil, singur sau asociat cu alte medicamente antihipertensive. 11 pacienți din cei selectați inițial nu au fost incluși în studiul retrospectiv, deoarece sufereau de o serie de comorbidități (insuficiență respiratorie gravă, transplant renal, stenoza aortică) sau se aflau într-o situație fiziologică particulară (sarcină sau lactație). În designul studiului au fost înscriși 100 de pacienți.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- i. *prezența crizei hipertensive*, cu valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) > 180 mmHg și/sau ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) > 120 mmHg;

ii. *utilizarea urapidilului*, administrat pe cale intravenoasă, singur sau în cadrul unor asocieri, pentru scăderea tensiunii arteriale.

Pacienții au primit medicația antihipertensivă în următoarele două moduri:

- Urapidil - după ce terapia inițială a fost realizată cu alte antihipertensive, și anume cu: 25 mg captopril (sublingual) sau 1,25 mg enalapril (intravenos) sau 20 mg furosemid (intravenos);
- Urapidil, în doză de 12,5 mg, i.v., sau doze repetate a 12,5 mg (până la maxim 6 doze), ca medicație de primă linie.

Din punct de vedere statistic, datele au fost prelucrate și interpretate cu ajutorul testului Chi-pătrat și testului Wilcoxon rank-sum. Relația dintre administrarea medicamentelor și timpul total de intervenție (în minute) a fost evaluată utilizând regresia liniară. Normalitatea rezidualelor, testul de heteroscedasticitate și multicoliniaritate au fost verificate ca diagnostic de regresie. Pentru toate analizele, s-a utilizat un nivel de semnificație de 0,05 și s-a calculat valoarea lui p. Toate analizele au fost efectuate cu sistemul R pentru calculul statistic și grafic, versiunea 3.2.3.

Rezultate și discuții. Există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între: timpul total de intervenție, timpul de la prima măsurare a tensiunii arteriale până la ultima administrare urapidil și procentul de timp în care urapidilul a fost utilizat în comparație cu întreaga durată a îngrijirii, pentru cele două grupuri. Variabila *Medicație înainte de urapidil* a avut un coeficient statistic semnificativ, cu o valoare clinică importantă și anume cu 14 minute mai mare comparativ cu grupul care a primit de la început prima doză de urapidil.

Concluzii. S-a constatat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic și importantă din punct de vedere clinic a *timpului de intervenție* atunci când *urapidilul a fost administrat ca antihipertensiv de primă intenție*, comparativ cu cazul în care administrarea acestuia s-a realizat după alte medicamente antihipertensive.

Studiul 3. Evaluarea eficacității urapidilului în monoterapie comparativ cu cea a asocierilor captopril-urapidil, enalaprilat-urapidil, furosemid-urapidil în criza hipertensivă din spital

Ipoteza cercetării și obiectivele studiului. Scopul acestui studiu l-a reprezentat evaluarea comparativă a eficacității unor medicamente antihipertensive utilizate în România, în urgența hipertensivă spitalicească. Au fost luați în analiză doi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalaprilat), un diuretic de ansă (furosemid) și un blocant al receptorilor α_1 -adrenergici (urapidil), agenți terapeutici antihipertensivi disponibili în trusa Serviciului de Ambulanță din județul Cluj.

Studiul este unul observațional retrospectiv și a urmărit *evaluarea eficacității asocierii între captopril 25 mg sublingual (slg.) sau enalaprilat 1.25 mg, intravenos (i.v.)*

sau furosemid 20 mg intravenos (i.v.) și urapidil 12.5 - 60 mg intravenos (i.v.), versus urapidil administrat ca monoterapie, în intervențiile de urgență hipertensivă prespitalicești.

Material și metodă. Studiul a fost efectuat în perioada octombrie 2017 - mai 2018 și a inclus urgențele hipertensive semnalate la numărul de urgență „112”, pentru intervenții ale echipele medicale de tip C2. Studiul a inclus 169 de pacienți (bărbați și femei), cu vârsta cuprinsă între 34 și 90 de ani, care se aflau în criză hipertensivă.

Valoarea tensiunii arteriale medii (TAM) a fost calculată folosind formula: $TAM = (2 \times TAD + TAS) / 3$. Tensiunea arterială a fost măsurată cu sphygmomanometrele de pe ambulanțele de tip C2. Toate rezultatele au fost interpretate statistic cu ajutorul medianei R, versiunea 3.2.3.

Studiul nu a inclus pacienți intubați, cu boli renale, femei însărcinate sau care alăptează.

Rezultate și discuții

Evaluarea efectului urapidilului în criza hipertensivă utilizat în monoterapie (doză unică sau multidoze repetate). Timpul de intervenție a variat între 40 și 58, 50 minute. În grupul care a primit numai urapidil (de la o doză de 12,5 mg până la 4 doze de 12,5 mg administrate intravenos), s-a înregistrat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale, iar pacienții au ieșit din criza hipertensivă în primele 10 minute după administrarea medicamentului.

Evaluarea efectului urapidilului administrat în asociere cu alte medicamente în criza hipertensivă. Utilizarea urapidilului după enalaprilat determină o scădere a tensiunii arteriale, printr-un efect farmacologic sinergic, cu 20,93%, în timp ce administrarea după furosemid 20 mg (i.v.) a produs scăderea TAS cu 28,21%, a TAD cu 31,47% și a TAM cu 31,70%, valori procentuale mai mari comparativ cu cele ale asocierilor cu captopril sau enalaprilat.

Concluzii. Rezultatele studiului de față arată că administrarea intravenoasă a 1-4 doze de urapidilul (12,5 mg/doză), ca monoterapie, în criza hipertensivă, produce reducerea valorilor TAS și TAD în mod eficient și susținut. Asocierea urapidilului cu alte medicamente antihipertensive din trusa specifică serviciilor de urgență din județul Cluj, cum sunt captoprilul (slg.) și enalaprilatul (i.v.), nu aduce beneficii în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale, prelungind timpul și costul intervențiilor. Din contră, utilizarea concomitentă de furosemid și urapidil intravenos s-a dovedit a fi utilă, procentele de reducere ale TAS și TAD fiind mai mari comparativ cu utilizarea urapidilului în monoterapie.

Studiul 4. Efectul antihipertensiv al urapidilului administrat în situații clinice particulare. Analiza unor cazuri speciale

Ipoteza cercetării și obiectivele studiului. Studiul de față urmărește să aducă noi date asupra eficacității terapeutice a urapidilului, atunci când este administrat

singur sau în asociere cu alte antihipertensive, la pacienți aflați în criză hipertensivă și care, în plus, se află în condiții clinice particulare (prezența altor comorbidități). Pacienții care fac obiectul cazurilor descrise în continuare au fost tratați de către echipajele medicale de intervenție de tip C2 ale Serviciului județean Ambulanța Cluj, în urma apelării serviciului de urgență „112”.

Material și metodă. Din fișele medicale de intervenție completate pentru urgențele hipertensive prespitalicesti din perioada ianuarie 2017 - ianuarie 2019 au fost selectate un număr de 11 fișe de intervenție care corespund unor pacienți cărora li s-a administrat urapidil, în urma solicitării serviciului de urgență Ambulanța Cluj.

Descrierea cazurilor și discuții. În plus față de criza hipertensivă constatată de către echipajele medicale de intervenție la domiciliul pacienților, aceștia prezentau și alte comorbidități grave, istoricul medical al acestora incluzând patologii cum sunt: sindrom Cushing, amiloidoză, hepatită C, insuficiență renală cronică, infarct de miocard în antecedente, insuficiență respiratorie pe fond de BPOC, insuficiență ventriculară stângă, diabet zaharat de tip II, accident vascular cerebral. Din analizele de caz realizate, se poate constata că în majoritatea situațiilor, valorile TAS și TAD au fost scăzute prin administrarea intravenoasă de urapidil, în doze cuprinse între 12,5 mg și 125 mg, singur sau în asociere cu furosemid și nitroglicerină. Trebuie menționat faptul că o analiză mai profundă a situațiilor clinice descrise mai sus a fost în mod semnificativ îngreunată de informațiile incomplete din fișele medicale de intervenție. Dacă diagnosticul prezumptiv și medicația administrată în timpul intervențiilor, respectiv măsurile suportive au fost descrise corespunzător, informațiile despre medicația utilizată de pacienți în mod cronic în ambulator și aderența acestora la tratament sunt fie incomplete, fie nu au fost deloc înregistrate. Ca urmare a acestor discuții, apreciem că situația privitoare la înregistrarea informațiilor asupra istoricului medical al pacientului ar trebui să fie în mod semnificativ îmbunătățită, printr-o mai bună responsabilizare a personalului medical și/sau prin introducerea unui sistem electronic de completare a datelor.

Concluzii. Din analiza cazurilor descrise, se poate constata că în majoritatea situațiilor valorile TAS și TAD au fost scăzute prin administrarea intravenoasă de urapidil, în doze cuprinse între 12,5 mg și 125 mg, singur sau în asociere cu furosemid și nitroglicerină. În trei dintre cazuri s-a administrat doar urapidil, efectul antihipertensiv fiind optimal. În 2 cazuri clinice, în schema de tratament s-a suplimentat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (captopril sublingual, respectiv enalaprilat intravenos), însă pacienții s-au dovedit în continuare non-respondenți, cel mai probabil datorită faptului că suferă și de insuficiență renală.

Studiul 5. Siguranța utilizării urapidilului în urgența hipertensivă din prespital

Ipoteza cercetării și obiectivele studiului. Obiectivul studiului a fost de evaluare a siguranței urapidilului, atunci când este administrat pe cale intravenoasă pentru terapia urgențelor hipertensive din prespital, de către un echipaj medical de urgență, cu scopul de a reduce tensiunea arterială până la valori de siguranță. Studiul este unul observațional retrospectiv și a urmărit analiza reacțiilor adverse apărute ca urmare a administrării de urapidil la pacienți aflați în criză hipertensivă prespitalicească.

Material și metodă. Datele necesare acestei analize au fost obținute prin centralizarea observațiilor notate pe fișele medicale de intervenție, la fiecare caz, de către membrii echipajului medical. Studiul a inclus 169 de pacienți (bărbați și femei), cu vârsta cuprinsă între 34 și 90 de ani, care se aflau în criză hipertensivă. Descrierea celor două grupuri, intervențiile terapeutice și rezultatele acestora sunt cele prezentate și în studiul 3 al tezei. Pacienții au fost încadrați în două grupuri, pe baza medicamentelor antihipertensive administrate. Ambele grupuri au primit urapidil, iar în cadrul celui de-al doilea grup, a mai fost administrat, asociat urapidilului, încă un antihipertensiv: captopril, enalaprilat, sau furosemid. Administrarea medicamentelor antihipertensive a fost realizată fie oral (captopril), fie intravenos (enalaprilat, furosemid), conform indicațiilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului, direct, prin perfuzare sau injectomat, în clinostatism. Alegerea dozelor, ordinii și modului de administrare au fost alese de echipajele de intervenție. Au fost luate în calcul modificările de ritm cardiac notate de către echipajele de intervenție în fișele de caz, cu excepția aritmiilor. Starea de febrilitate a pacienților nu a fost determinată anterior administrării de antihipertensive.

Rezultate și discuții. Toate reacțiile adverse identificate în fișele de caz sunt din categoria celor așteptate (reacții adverse de tip A), fiind raportate în literatura de specialitate. În Rezumatul Caracteristicilor Produsului Urapidil, greața, amețelile și cefaleea sunt așteptate să apară cu o frecvență de 1-10 cazuri la 100 de administrări, în timp ce tahicardia, palpitațiile și vărsăturile între 1 și 10 cazuri la 1000 de administrări. Peste 95% din pacienții care au primit urapidil neasociat cu un alt antihipertensiv nu au acuzat nicio reacție adversă. Se remarcă faptul că în grupul care a primit doar urapidil, 95,15% dintre pacienți nu au experimentat nicio reacție adversă față de 93,94% în grupul urapidil plus un al doilea antihipertensiv.

Concluzii. Urapidilul utilizat singur sau în asociere cu furosemid sau captopril sau enalaprilat este foarte bine tolerat. Reacțiile adverse sunt rare și nu prezintă semnificație clinică mare. Durerea de cap și tahicardia reflexă au fost identificate la pacienții la care scăderea semnificativă a TAD și TAS s-a realizat cu valori mari într-un timp de intervenție scurt. Aceste constatări sunt conforme cu recomandărilor ghidurile de intervenție în criza hipertensivă, care propun ca reducerea TAS și TAD să se

realizeze gradual și lent. Ca regulă generală, este optimă reducerea TA cu 20-25% în primele 2 ore, pentru a se evita, printr-o reducere prea drastică, ischemia la nivelul unor țesuturi și riscul de tahicardie reflexă.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Prin cercetările de față, considerăm că au fost aduse următoarele elemente de originalitate:

- în țara noastră, până în momentul de față, nu au mai fost realizate cercetări care să aibă drept subiect urapidilul. În urma căutării în bazele de date internaționale cu publicații cotate ISI, nu apar alte articole ale unor autori români, cu excepția celor care fac obiectul acestei teze.
- prin cercetările realizate, considerăm că au fost aduse contribuții la o mai bună poziționare a urapidilului în cadrul intervențiilor terapeutice de urgență din criza hipertensivă prespitalicească.
- s-a demonstrat influența benefică a urapidilului în ceea ce privește reducerea timpului de intervenție a echipajelor medicale în crizele hipertensive apărute în prespital.
- s-a demonstrat noninferioritatea urapidilului utilizat singur (în doză unică sau în doze multiple) versus utilizarea acestuia în cadrul unor combinații cu alte antihipertensive utilizate în prespital.
- s-a identificat că cea mai bună asociere în criza hipertensivă este cea cu furosemidul, în timp ce asocierea cu enalaprilat sau captopril nu aduce beneficii față de utilizarea în monoterapie.
- s-a constatat că urapidilul produce un efect antihipertensiv bun, și atunci când este administrat unor pacienți care suferă de unele comorbidiități cu semnificație clinică importantă.
- s-au adus informații suplimentare asupra siguranței la utilizare a urapidilului.



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

PhD Thesis. Abstract

Research on the efficacy and safety profile of
urapidil compared to other emergency
antihypertensive drugs used in pre-hospita

PhD Student: **Gabriela Prodan (Pura)**

PhD Scientific Coordinator: Prof. dr. **Ovidiu Oniga**

CONTENTS

INTRODUCTION	15
PRESENT STATUS OF KNOWLEDGE	
1. High blood pressure and antihypertensive medication	19
1.1. General aspects	19
1.2. Classification of antihypertensive drugs	20
1.3. Choosing antihypertensive medication	21
1.4. Antihypertensive drugs. Pharmacodynamic aspects	22
1.4.1. First-line antihypertensives	22
1.4.1.1. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE inhibitors)	22
1.4.1.2. Angiotensin II receptor antagonists (sartans)	22
1.4.1.3. Calcium channel blockers	23
1.4.1.4. Diuretics	23
1.4.2. Alternative antihypertensives	24
1.4.2.1. Beta-blockers	24
1.4.2.2. Alfa- blockers	24
1.4.2.3. Direct inhibitors of renin	25
1.4.2.4. Central agonists of α -2 receptors	25
2. Diagnostic and therapeutic approach to hypertensive crisis	27
2.1. Definitions, prevalence, classification of hypertensive crisis	27
2.2. Physiology of the hypertensive crisis	28
2.3. Diagnosis of hypertensive crisis	29
2.4. Pharmacological management and treatment of hypertensive emergencies	31
2.4.1. Common hypertensive emergencies (CHE)	31
2.4.2. Extreme hypertensive emergencies (EHE)	34
2.4.2.1. Dissecting aneurysm of the aorta	35
2.4.2.2. Ischemic stroke	36
2.4.2.3. Hemorrhagic stroke	36
2.4.2.4. Hypertensive encephalopathy	36
2.4.2.5. Acute heart failure and / or acute pulmonary edema	37
2.4.2.6. Acute coronary syndrome	37
2.4.2.7. Acute renal failure	37
2.4.2.8. Hypertension in pregnancy	38

2.5. Conclusions	38
3. Pharmacology and clinical trials of urapidil	41
3.1. The place of urapidil in the treatment of hypertension	41
3.1.1. Aspects of structure and chemical nomenclature	42
3.1.2. Mechanism of action	42
3.1.3. Pharmacokinetic data	43
3.1.4. Therapeutic indications	43
3.1.5. Doses and method of administration	43
3.1.6. Drug interactions	44
3.1.7. Tolerability and safety	44
3.2. Urapidil in combination therapy of hypertension	44
3.3. Effects of urapidil in patients with type II diabetes and hyperlipidemia	46
3.4. Effects of urapidil after intravenous administration	49
3.4.1. Hypertensive crises	49
3.4.2. Stroke and intracerebral hemorrhage	51
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis / objectives	55
2. General methodology	56
3. Study 1 - Current trends and flow of publications on the topic of urapidil in hypertensive emergency	59
3.1. Introduction	59
3.2. Research hypothesis and study objectives	59
3.3. Material and method	59
3.4. Results and discussions	60
3.5. Conclusions	70
4. Study 2 - Impact of urapidil use on the duration of prehospital interventions in hypertensive emergency	71
4.1. Introduction	71
4.2. Research hypothesis and study objectives	71
4.3. Material and method	73
4.4. Results	75
4.5. Discussions	91
4.6. Conclusions	95
5. Study 3 - Evaluation of the efficacy of urapidil alone compared to the combinations of captopril-urapidil, enalaprilat-urapidil, furosemide-urapidil in the hypertensive crisis in the prehospital setting	97

5.1. Introduction	97
5.2. Research hypothesis and study objectives	99
5.3. Material and method	99
5.4. Results and discussions	100
5.5. Conclusions	105
6. Study 4 - The antihypertensive effect of urapidil administered in particular clinical situations. Analysis of special cases	107
6.1. Introduction	107
6.2. Research hypothesis and study objectives	108
6.3. Material and method	108
6.4. Case description and discussions	109
6.5. Conclusions	126
7. Study 5 - The safety of urapidil in the hypertensive emergency in the prehospital	129
7.1. Introduction	129
7.2. Research hypothesis and study objectives	132
7.3. Material and method	132
7.4. Results and discussions	133
7.5. Conclusions	135
8. General discussions	137
9. General conclusions	139
10. Originality and innovative contributions of the thesis	143
REFERENCES	145

Keywords: hypertensive crisis, urapidil, selective adrenergic alpha-1 antagonist, clinical cases, Wilcoxon rank-sum test, prehospital, duration of intervention, safety, antihypertensives, Cluj Ambulance Service.

INTRODUCTION

In the context of hypertensive disease, a clinical entity often very serious is the hypertensive crisis, being often encountered in emergency departments but also in the interventions of medical crews in the hospital. This pathology becomes life-threatening when it involves damage to target organs (brain, heart, etc.). In such situations it is necessary to administer an intravenous medication. Therapeutic guidelines for the management of hypertension, including hypertensive crises, suggest the use of several parenteral antihypertensive agents, including urapidil.

Urapidil is a selective alpha-1 adrenergic antagonist that produces peripheral vasodilation without inducing reflex tachycardia. Due to its antihypertensive efficacy and superior safety profile, urapidil was introduced in the emergency kit of the Romanian emergency medical service in 2004, being used (relatively rarely), alone or in combinations, in the therapy of hypertensive crisis in the hospital. Few studies on the efficacy and clinical safety of this antihypertensive agent are available in the literature. Moreover, in our country, until the date of initiation of the research that is the subject of the doctoral thesis, no other study has been performed that includes urapidil as an antihypertensive for clinical use.

In this doctoral thesis, the original contributions include 5 distinct studies. Through them, new information was provided on: current trends in the world regarding the use of urapidil in pre-hospital hypertension, the impact of urapidil use on the duration of pre-hospital interventions, the effectiveness of urapidil alone compared to urapidil - captopril combinations, urapidil - enalaprilat, urapidil - furosemide, the efficacy of urapidil administered in particular cases (patients with severe comorbidities) and the completion of data on the safety profile.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. Current trends and flow of publications on urapidil in hypertensive emergency

Research hypothesis and study objectives. To outline an accurate picture of the interest of clinicians and researchers in the hypertensive emergency in general, but especially in the place occupied by urapidil in the treatment of this medical emergency, we accessed the Wok database. In the case of our topic of interest, we aimed to analyze what are the current trends and the flow of publications that have as subject issues related to the efficacy and safety of the use of urapidil in hypertensive emergency.

Material and method. We looked for retrospective and prospective research articles, but also review articles. The search period was approximately 30 years (1979 - June 2019). We used Clarivate Wok.

Results and discussions. The topics used were: *hypertensive emergency, urapidil, urapidil hypertension, urapidil efficacy, urapidil safety, urapidil hypertens * AND crisis OR emergency OR urgency* (combined query key), The topic urapidil in hypertensive crisis has been little researched in the last 30 years, but, in our opinion, it needed to be better studied at present, as long as urapidil is authorized for clinical use, including in Romania. The flow of international publications is slightly higher after 2009 compared to 1990-2008.

Conclusions. Based on the data obtained from the analysis of current trends and the flow of publications on the subject of urapidil in hypertensive emergency, we can say that new studies were needed, as it contributes to completing the efficacy and safety profile of urapidil, used alone or in combination, in the treatment of hypertensive emergency from the hospital. The subject of this thesis is, in our opinion, one of interest and open to new research.

Study 2. Impact of urapidil use on the duration of prehospital interventions in hypertensive emergency

Research hypothesis and study objectives. The present study aims to identify the possible advantages that the use of urapidil can bring in the pharmacological management of the hypertensive crisis in the prehospital. For this purpose, the main aim was to evaluate the potential role of urapidil *in reducing intervention times* in pre-hospital hypertensive crisis, when administered by a specialized medical team, *from the beginning of pharmacological intervention* and not only in situations where, previously, other antihypertensive drugs were administered.

Material and method. Between October 2015 and October 2016, 2377 emergency interventions for hypertensive crises were registered in Cluj County. In 111 of the interventions, urapidil was administered alone or in combination with other antihypertensive drugs. 11 patients from those initially selected were not included in the retrospective study because they suffered from a series of comorbidities (severe respiratory failure, kidney transplantation, aortic stenosis) or were in a particular physiological situation (pregnancy or lactation). In the design of the study, 100 patients were enrolled.

The criteria for including patients in the study were:

- i. *the presence of a hypertensive crisis*, with values of systolic blood pressure (TAS) > 180 mmHg and / or diastolic blood pressure (TAD) > 120 mmHg;
- ii. *the use of urapidil*, given intravenously, alone or in combination, to lower blood pressure.

Patients received antihypertensive medication in the following two ways:

- Urapidil - after the initial therapy has been performed with other antihypertensives, namely: 25 mg captopril (sublingual) or 1,25 mg enalapril (intravenous) or 20 mg furosemide (intravenous);
- Urapidil, at a dose of 12,5 mg, i.v., or repeated doses of 12,5 mg (up to a maximum of 6 doses), as first-line medication.

Statistically, the data were processed and interpreted using the Chi-square test and the Wilcoxon rank-sum test. The relationship between drug administration and total intervention time (in minutes) was assessed using linear regression. Residual normality, heteroskedasticity, and multicollinearity testing were verified as a regression diagnosis. For all analyzes, a significance level of 0.05 was used and the value of p was calculated. All analyzes were performed with the R system for statistical and graphical calculation, version 3.2.3.

Results and discussions. There are statistically significant differences between: the total intervention time, the time from the first measurement of blood pressure to the last administration of urapidil and the percentage of time urapidil was used compared to the entire duration of care for the two groups. The variable *Medication before urapidil* had a statistically significant coefficient, with an important clinical value, namely 14 minutes higher compared to the group that received the first dose of urapidil from the beginning.

Conclusions. There was a statistically significant and clinically significant reduction in *intervention time* when *urapidil was administered as a first-line antihypertensive* compared to other antihypertensive drugs.

Study 3. Evaluation of the efficacy of urapidil monotherapy compared to the combinations of captopril-urapidil, enalaprilat-urapidil, furosemide-urapidil in the hypertensive crisis in the prehospital setting

Research hypothesis and study objectives. The aim of this study was the comparative evaluation of the efficacy of some antihypertensive drugs used in Romania, in the prehospital hypertensive emergency. Two angiotensin converting enzyme inhibitors (captopril, enalaprilat), a loop diuretic (furosemide) and an α 1-adrenergic receptor blocker (urapidil), antihypertensive therapeutic agents available in the Cluj County Ambulance Service kit, were analyzed.

The study is a retrospective observational study and aimed *to evaluate the efficacy of the combination of captopril 25 mg sublingually (slg.) or enalaprilat 1,25 mg, intravenously (i.v.) or furosemide 20 mg intravenously (i.v.) and urapidil 12,5 - 60 mg intravenously (i.v.), versus urapidil administered as monotherapy*, in prehospital hypertensive emergency interventions.

Material and method. The study was conducted between October 2017 and May 2018 and included hypertensive emergencies reported at the emergency number

"112", for interventions of C2 medical teams. The study included 169 patients (men and women), aged between 34 and 90, who were in a hypertensive crisis.

The mean blood pressure (TAM) value was calculated using the formula: $TAM = (2 \times TAD + TAS) / 3$. Blood pressure was measured with sphygmomanometers on C2 ambulances. All results were interpreted statistically using the median R, version 3.2.3.

The study did not include intubated patients with kidney disease, pregnant or breastfeeding women.

Results and discussions

Evaluation of the effect of urapidil in the hypertensive crisis used as monotherapy (single dose or repeated multidose). The intervention time varied between 40 and 58, 50 minutes. In the group that received only urapidil (from a dose of 12,5 mg to 4 doses of 12,5 mg given intravenously), there was a significant decrease in blood pressure and patients came out of the hypertensive crisis within the first 10 minutes. after taking the medicine.

Evaluation of the effect of urapidil in combination with other drugs in the hypertensive crisis. The use of urapidil after enalaprilat causes a decrease in blood pressure, by a synergistic pharmacological effect, by 20,93%, while administration after furosemide 20 mg (i.v.) produced a decrease in TAS by 28,21%, of TAD by 31,47% and TAM by 31,70%, higher percentage values compared to those of combinations with captopril or enalaprilat.

Conclusions. The results of the present study show that the intravenous administration of 1-4 doses of urapidil (12,5 mg / dose) as monotherapy, in the hypertensive crisis, produces the reduction of TAS and TAD values effectively and sustainably. The combination of urapidil with other antihypertensive drugs in the kit specific to emergency services in Cluj County, such as captopril (slg.) And enalaprilat (i.v.), does not bring benefits in terms of lowering blood pressure, prolonging the time and cost of interventions. In contrast, concomitant use of furosemide and intravenous urapidil has been shown to be useful, with lower TAS and TAD reduction rates compared to the use of urapidil alone.

Study 4. Antihypertensive effect of urapidil administered in particular clinical situations. Analysis of special cases

Research hypothesis and study objectives. The present study aims to provide new data on the therapeutic efficacy of urapidil, when administered alone or in combination with other antihypertensives, in patients in hypertensive crisis and who, in addition, are in particular clinical conditions (the presence of other comorbidities). The patients who are the object of the cases described below were treated by the C2 type medical intervention crews of the Cluj Ambulance County Service, following the call of the "112" emergency service.

Case description and discussions. In addition to the hypertensive crisis observed by the medical intervention crews at the patients' homes, they also had other comorbidities, their medical history including pathologies such as: Cushing's syndrome, amyloidosis, hepatitis C, chronic renal failure, history of myocardial infarction, respiratory failure on the background of COPD, left ventricular failure, type II diabetes, stroke. From the case studies performed, it can be seen that in most cases, the TAS and TAD values were decreased by intravenous administration of urapidil, in doses between 12,5 mg and 125 mg, alone or in combination with furosemide and nitroglycerin. It should be noted that a deeper analysis of the clinical situations described above was significantly hampered by incomplete information from the intervention medical records. If the presumptive diagnosis and the medication administered during the interventions, respectively the supportive measures have been properly described, the information about the medication used by patients chronically in the outpatient department and their adherence to treatment is either incomplete or not recorded at all. As a result of these discussions, we believe that the situation regarding the recording of information on the patient's medical history should be significantly improved, through better accountability of medical staff and / or the introduction of an electronic data completion system.

Conclusions. From the analysis of the described cases, it can be seen that in most cases the TAS and TAD values were decreased by intravenous administration of urapidil, in doses between 1,25 mg and 125 mg, alone or in combination with furosemide and nitroglycerin. In three of the cases, only urapidil was administered, the antihypertensive effect being optimal. In 2 clinical cases, the treatment regimen was supplemented with an angiotensin converting enzyme inhibitor (sublingual captopril and intravenous enalaprilat, respectively), but patients were still non-responsive, most likely due to renal insufficiency.

Study 5. Safety of urapidil in hypertensive emergency in the hospital

Research hypothesis and study objectives. The aim of the study was to evaluate the safety of urapidil, when administered intravenously for the treatment of hypertensive emergencies in the hospital, by an emergency medical crew, in order to reduce blood pressure to safety values. The study is a retrospective observational study and aimed at analyzing the adverse reactions that occurred as a result of the administration of urapidil in patients in prehospital hypertensive crisis.

Material and method. The data necessary for this analysis were obtained by centralizing the observations noted on the intervention medical records, in each case, by the members of the medical crew. The study included 169 patients (men and women), aged between 34 and 90, who were in a hypertensive crisis. The description of the two groups, the therapeutic interventions and their results are those presented

in study 3 of the thesis. Patients were classified into two groups, based on antihypertensive drugs administered. Both groups received urapidil, and in the second group, another antihypertensive was administered in combination with urapidil: captopril, enalaprilat, or furosemide. The administration of antihypertensive drugs was performed either orally (captopril) or intravenously (enalaprilat, furosemide), as indicated in the Summary of Product Characteristics, directly, by infusion or injectable, in clinostatism. The choice of doses, order and method of administration were chosen by the intervention crews. The changes in heart rate noted by the intervention crews in the case sheets were taken into account, except for arrhythmias. Patients' fever status was not determined prior to administration of antihypertensives.

Results and discussions. All adverse reactions identified in the case files are in the category of those expected (type A adverse reactions), being reported in the literature. In the Summary of Product Characteristics Urapidil, nausea, dizziness and headache are expected to occur with a frequency of 1-10 cases per 100 administrations, while tachycardia, palpitations and vomiting between 1 and 10 cases per 1000 administrations. Over 95% of patients who received urapidil not in combination with another antihypertensive had no adverse reactions. It is noted that in the group that received only urapidil, 95.15% of the patients did not experience any adverse reaction compared to 93.94% in the urapidil group plus a second antihypertensive.

Conclusions. Urapidil used alone or in combination with furosemide or captopril or enalaprilat is very well tolerated. Adverse reactions are rare and of no great clinical significance. Headache and reflex tachycardia were identified in patients in whom the significant decrease in TAD and TAD was achieved with high values in a short intervention time. These findings are in line with the recommendations of the hypertensive crisis intervention guidelines, which propose that the reduction of TAS and TAD be achieved gradually and slowly. As a general rule, it is optimal to reduce BP by 20-25% in the first 2 hours, in order to avoid, through too drastic a reduction, ischemia in some tissues and the risk of reflex tachycardia.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Through the present research, we consider that the following elements of originality have been brought:

- in our country, so far, no research has been conducted on urapidil. Following the search in the international databases with ISI listed publications, there are no other articles by Romanian authors, except for those that are the subject of this thesis.

- through the research carried out, we consider that contributions have been made to a better positioning of urapidil in emergency therapeutic interventions in the prehospital hypertensive crisis.
- the beneficial influence of urapidil in reducing the time of intervention of medical crews in hypertensive crises in the hospital has been demonstrated.
- the noninferiority of urapidil used alone (single dose or in multiple doses) versus its use in combination with other antihypertensives used in the hospital has been demonstrated.
- it has been identified that the best combination in the hypertensive crisis is with furosemide, while the combination with enalaprilat or captopril does not benefit the use in monotherapy.
- urapidil has been shown to produce a good antihypertensive effect, even when given to patients with some clinically significant comorbidities.
- additional information on the safety of urapidil has been provided.