Т.А. Сікорська, к.м.н., завідувач відділення функціональної діагностики Республіканської клінічної лікарні МОЗ України, м. Київ

Застосування Каптопресу в лікуванні неускладнених гіпертензивних кризів

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш поширених приводів звернення до лікаря та причиною близько 7,1 млн смертей у світі щороку (Papadopoulos D.P., Papademetriou V., 2006; Papadopoulos D.P. et al., 2010). Крім того, АГ – це важливий фактор ризику інших серцево-судинних захворювань, а саме інсульту, ішемічної хвороби серця, застійної серцевої недостатності, аневризми аорти, хвороб периферійних судин, а також хронічних хвороб нирок (Acelajado M.C., Calhoun D.A., 2010).

Відсутність контролю АГ здатна призвести до розвитку гіпертензивних кризів (ГК), які, однак, можуть бути і різновидом дебюту гіпертонічної хвороби (Ipek E. et al., 2017). Незважаючи на простоту діагностики і високу настороженість лікарів, ГК вважається суттєвою проблемою сучасної кардіології. Важливість цього питання для вітчизняної медицини визначається не тільки поширеністю АГ в Україні та численними випадками дестабілізації перебігу цього стану, але й високою частотою розвитку ускладнень кризів із пошкодженням органів-мішеней, як гострим (у т. ч. загрозливим для життя), так і поступово прогресуючим (Пархоменко О.М. і співавт., 2012).

Впровадження нових, більш потужних антигіпертензивних засобів та суворе дотримання клінічних рекомендацій з лікування та профілактики АГ суттєво знизило ймовірність виникнення ГК, але ускладнення АГ і досі посідають перші рядки списку причин звернень до служби швидкої допомоги і госпіталізації хворих кардіологічного профілю (Shayne P.H., Pitts S.R., 2003).

За визначенням ГК – це гострий значний підйом артеріального тиску (АТ), що супроводжується появою чи посиленням клінічної симптоматики з боку органів-мішеней (Консенсус Асоціації кардіологів України та Української асоціації боротьби з інсультом, 2012). Різке підвищення АТ може бути спровоковане (Денисюк В.І. та співавт., 2010; Tumlin J.A. et al., 2000):

- стресом;
- недотриманням призначеного антигіпертензивного лікування;
- раптовою відміною β-адреноблокаторів, клофеліну, допегіту після тривалого застосування;
- зловживанням міцною кавою або чаєм, спиртними напоями, надто солоними стравами, курінням;
- різкою зміною клімато-метеорологічних факторів;
- гіперінсоляцією;
- у жінок – зміною гормонального спектру (клімакс, передменструальний період).

Хоча б один раз за життя ГК розвивається в 1-5% хворих на АГ. Враховуючи надзвичайно високу частоту гіпертензії у світовій популяції (>1 млрд пацієнтів з підвищенням АТ різного генезу), ГК є дуже поширеним невідкладним станом (National Heart Lung Blood Institute, 2010; Marik P.E., Varon J., 2007; Fields L.E. et al., 2004). У дослідженні B. Zampaglione та співавт. (1996) ГК були причиною 27,5% усіх госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії лікарні загального профілю.

Основними патогенетичними ланками розвитку ГК є надмірна активація симпато-адреналової системи, гостра затримка натрію та рідини, накопичення в ендотелії кальцію, ендотеліну, тромбоксану, ангіотензину II, альдостерону; зниження рівня вазодилатуючих сполук (простацикліну, оксиду азоту), формування гемодинамічних порушень із розвитком ішемії, пошкодження ендотелію, підвищення загального периферичного опору судин тощо.

Фактори ризику розвитку ГК включають чоловічу стать (у чоловіків ризик кризу вищий приблизно на третину), негроїдну расу, куріння, застосування пероральних контрацептивів та низький соціально-економічний статус (Pinna G. et al., 2014; Денисюк В.І., Денисюк О.В., 2006; Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2002).

Згідно з класифікацією Українського товариства кардіологів (1999) ГК поділяються на:

- ускладнені (характеризуються гострим/прогресуючим ураженням органів-мішеней; становлять загрозу для життя; потребують зниження АТ упродовж години);
- неускладнені (без гострого/прогресуючого ураження органів-мішеней; потребують нормалізації АТ протягом доби).

До неускладнених ГК (НГК) належать кардіальний криз із симптомами кардіалгії, стенокардії або порушень ритму серця; церебральний криз; криз у поєднанні з носовою кровотечею; післяопераційний і гіпоталамічний кризи (Коваленко В.Н. і співавт., 2008). Така диференціація ГК забезпечує зручність вирішення питань лікарської тактики та спрощує діагностично-лікувальні алгоритми.

Симптоми ГК умовно поділяють на загальні (почервоніння чи блідість шкіри, підвищена пітливість, запаморочення, серцебиття, сухість у роті, шум у вухах, страх, збудження, тремор тощо) і локальні (залежно від ураженого органа-мішені). НГК зазвичай супроводжуються появою або посиленням симптомів як з боку різних органів-мішеней (інтенсивний головний біль, болі в області серця, екстрасистолія), так і з боку вегетативної нервової системи (коливання тонусу судин, тремор, часте сечовиділення) (Marik P.E., Varon J., 2007; Сидоренко Б.А. і співавт., 2002).

Невідкладна допомога при НГК передбачає зниження АТ за допомогою антигіпертензивного засобу швидкої дії, наприклад каптоприлу в дозі 25-50 мг, бажано – прийнятого сублінгвально (Денисюк В.І., Денисюк О.В., 2006; Долженко Н.М., 2007).

Провідним патогенетичним чинником розвитку та прогресування ГК є порушення функції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що обумовлює застосування при кризах інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) (Blumenfeld J.D. et al., 2001). Незважаючи на безумовні успіхи у фармакологічній галузі та появу нових медикаментів, класичні засоби не втратили своєї популярності серед лікарів та пацієнтів. Каптоприл є першим синтезованим ІАПФ, придатним для перорального прийому. Цей препарат було створено D.W. Cushman і M.A. Ondetti у 1975 р. Каптоприл – один із небагатьох ІАПФ, що містить сульфгідрильну групу (SH-), яка забезпечує антиоксидантну активність цієї сполуки та, відповідно, кардіопротекцію, покращує коронарний кровоток, запобігає розвитку толерантності до нітратів, здійснює ренопротекторний ефект та підвищує чутливість тканин до інсуліну.

Крім того, каптоприл є одним із чотирьох ІАПФ, що характеризуються безпосередньою біологічною активністю, в той час як всі інші засоби цього класу є проліками, активація яких передбачає біотрансформацію (гідроліз) у печінці. Подібна активація може сповільнюватися в осіб із хворобами печінки, що дещо обмежує клінічне застосування проліків. Ще однією важливою особливістю каптоприлу є ліпофільність. Вважається, що ліпофільні ІАПФ проникають до тканин легше, ніж гідрофільні, а відтак вони більш ефективні стосовно впливу на тканинну (локальну) РААС. Каптоприл є препаратом нетривалої дії, що за умов ГК можна розглядати як перевагу перед ІАПФ подовженого ефекту, бо це робить каптоприл більш безпечним у хворих з нестабільною гемодинамікою, наприклад у гострому періоді інфаркту міокарда (Преображенский Д.В. и соавт., 2007; Opie L.H., 1999). У дослідженні І.С. Зозулі та М.В. Шишлової (2001) було показано: навіть однократний прийом каптоприлу нормалізує показники реоенцефалограми, що обґрунтовує доцільність призначення цього препарату при цереброваскулярній недостатності. Сублінгвальне застосування каптоприлу забезпечує антигіпертензивний ефект, аналогічний дії розчинного ніфедипіну і сублінгвального нітрогліцерину, однак прийом каптоприлу рідше призводить до виникнення побічних ефектів (Maleki A. et al., 2011).

Відповідно до рекомендацій ESH/ESC (2013) поєднання ІАПФ з діуретиком (переважно тіазидним) є однією з рекомендованих комбінацій антигіпертензивних засобів. Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги при ГК (2013) вказує, що комбінація каптоприлу та гідрохлоротіазиду рекомендується для купірування кризу, особливо за умов НГК гіпокінетичного типу, ГК з носовою кровотечею, а також при ускладнених ГК з гострою лівошлуночковою недостатністю або гострим порушенням мозкового кровообігу. Л.Ф. Матюха (2016) наголошує, що оптимальне поєднання швидкої дії каптоприлу та відстроченого ефекту гідрохлоротіазиду дозволяє досягнути не тільки різкого, але й більш тривалого, ніж при застосуванні монопрепаратів каптоприлу, зниження АТ.

Результати численних експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що комбінація тіазидних діуретиків та ІАПФ характеризується надзвичайно високою антигіпертензивною активністю (Materson B.J. et al., 1995). Каптоприлу властива здатність знижувати периферійний опір судин, запобігати судинозвужуючій дії ангіотензину II, зменшувати переднавантаження на міокард, нормалізувати тиск у правому передсерді та малому колі кровообігу. Відомо, що антигіпертензивна дія каптоприлу посилюється та подовжується при комбінуванні цієї сполуки з діуретиками, наприклад з гідрохлоротіазидом у дозі 25 чи 12,5 мг. Гідрохлоротіазид здійснює помірний діуретичний ефект, посилюючи виведення іонів натрію, калію, хлору та води, а також зменшує чутливість судинної стінки до різноманітних вазоконстрикторних впливів. Таким чином, ця комбінація складників здійснює вплив на різні ланки патогенезу АГ, забезпечуючи максимальну ефективність комплексного засобу.

Найбільш відомим представником подібного сполучення діючих речовин на фармацевтичному ринку України є препарат Каптопрес-Дарниця, який виробляється ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» з 1997 р. До складу засобу входять 50 мг каптоприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду. Існує також Каптопрес-12,5, який містить удвічі меншу дозу діуретика. Наявність цих двох варіацій препарату дозволяє максимально пристосувати дозування засобу до потреб кожного окремого пацієнта.

На раціональний вибір фармакологічних засобів впливають кілька груп параметрів: фармакодинамічні (ефективність, потужність засобу), фармакокінетичні (спосіб призначення, режим прийому, дозування, наявність взаємодії з іншими ліками), переносимість/безпечність та економічна складова (Brown M.J., 2003). Також слід враховувати комплаєнс пацієнта, на який впливає перш за все інтегративний показник співвідношення вартості та ефективності, переносимості, зручності застосування. Фіксовані комбінації антигіпертензивних засобів збільшують комплаєнс, оскільки максимально спрощують режим застосування та супроводжуються меншою частотою несприятливих побічних явищ, ніж вільні комбінації тих самих діючих речовин (Ваулин Н.А., 2011; Sherrill B. et al., 2011; Gupta A.K. et al., 2010). Співвідношення ефективності та безпечності лікування препаратом досить складно оцінити у випробуваннях, тому рекомендується спиратися на клінічний досвід застосування (Жарінов О.Й., 2005).

З огляду на ці чинники Каптопрес-Дарниця може бути препаратом вибору в терапії ГК завдяки високим показникам ефективності та безпечності, швидкому настанню антигіпертензивної дії (15-45 хв), легкому режиму застосування при ГК (1 таблетка перорально чи сублінгвально) та доступній ціні.

Анкетування відвідувачів аптек (опитували осіб різного віку, статі та соціального статусу), проведене О.П. Півень і Г.М. Ціхонь (2013), показало, що ІАПФ користуються найбільшою популярністю: 80% осіб з АГ або їх родичів/знайомих-гіпертоніків приймають ці засоби. Аналіз рівня обізнаності учасників продемонстрував, що і в цьому питанні Каптопрес-Дарниця виявився найбільш популярним та вживаним засобом: його приймали 50% опитаних або їх родичів. Показники вживання новіших ІАПФ були значно нижчими (6-8%). Крім того, автори встановили, що 55% респондентів надають перевагу вітчизняним засобам, що обумовлено їх доведеною ефективністю на тлі меншої (у порівнянні із закордонними аналогами) ціни. При виборі представника класу ІАПФ економічний фактор враховувався у 35% учасників, а у 15% – посідав перше місце серед критеріїв вибору препарату.

Каптопрес-Дарниця характеризується специфічним мультифакторним механізмом дії. Він забезпечує:

- гіпотензивний ефект без супутнього підвищення частоти серцевих скорочень;
- посилення фібринолізу;
- антиоксидантний вплив;
- зменшення набряку судинної стінки;
- гальмування проліферації гладком'язових клітин судинного русла;
- протекторну дію на ендотелій;
- сечогінний ефект;
- підвищення чутливості до інсуліну.

Додатковими важливими перевагами Каптопресу є його відносно низька вартість, що робить цей засіб доступним для всіх категорій населення (Добровольский Ю.Н., 2000), а також наявність препарату у більшості закладів аптечної мережі України.

20 років клінічного досвіду застосування Каптопресу та його стабільно високий рівень популярності серед лікарів та пацієнтів – ознаки високої ефективності та відмінного профілю безпечності цього препарату вітчизняного виробництва.