

24-часова антихипертензивна ефикасност на Diroton (Lisinopril)

Проф. Светла Торбова

Клиника по кардиоревматология, НМТБ "Цар Борис III" - София

Значимост на продължителния, траен и мек контрол на артериалното налягане при лечение на артериалната хипертония

Терапевтичният ефект на антихипертензивните медикаменти е функция както от величината, така и от продължителността на постигнатата редукция на артериалното налягане (АН). Честотата на дозирането (прием на таблетки в 24 ч.) се определя от продължителността на периода, в който се понижава ефектът на медикамента до минималното терапевтично ниво. При достигане на последното трябва да се приложи следващата доза, за да се поддържа постигнатата редукция на артериално налягане. Връзката между максималния и минималния терапевтичен ефект се определя като важно фармакокинетично качество на антихипертензивните медикаменти. Обичайно се изразява като процент от стойностите в края и пика на редукция на налягането (T/P ratio). Оптималното T/P-отношение би трябвало да бъде 100%, т.е. да няма разлика между залеза и зенита на терапевтичния ефект.

Еднократният дневен прием на медикамента повишава комплайнса на пациента и постига по-постоянен терапевтичен ефект. При антихипертензивното лечение тези предимства носят следваща полза - по-добра протекция срещу увреждането на таргетните органи. По-голяма продължителност на антихипертензивния ефект може да се постигне с прилагането на по-висока индивидуална доза. Последница от това обаче може да бъде повишаването на максималния (пиковия ефект) с последваща поява на ексцесивна хипотония, която е нежелана, особено за възрастни хипертоници и хипертоници с дългогодишна, недобре контролирана хипертония, при които има изявени съдови структурни промени. Следователно разликата между остатъчния и пиковия ефект е важна и релативно малка разлика дава възможност да се дозира медикамента на дълги интервали. Малките разлики се изразяват с високо T/P-отношение, което според препоръките на FDA трябва да бъде над 50%.

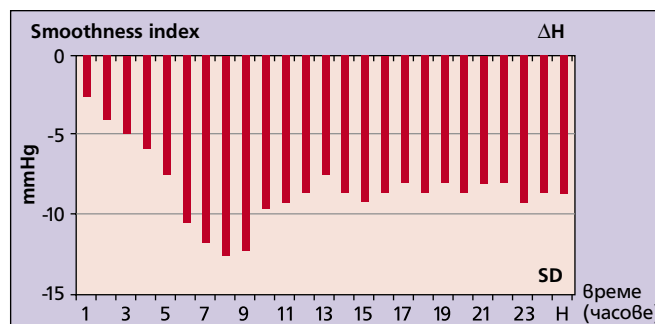
Има достатъчно солидни доказателства, че увреждането на прицелните органи от артериална хипертония (АХ) е свързано не само с 24-часовото средно налягане, но също така и с 24-часовия вариабилитет. Следователно целта на оптималното антихипертензивно лечение е не само да редуцира 24-часовото средно АН, но едновременно с това да се осигури меко и балансирано понижаване на АН през деня и нощта, като се минимализират амплитудите на флукутация на налягането.

Показатели за оценка на хомогенността на антихипертензивния ефект на медикаментите: T/P ratio и smoothness index

За оценка на хомогенността на антихипертензивния ефект през 1988 г. FDA въведе TP (trough to peak ratio) - отношение на остатъчния ефект в края на 24 ч. (trough) и максималния антихипертензивен ефект, измерен във времето на максимална изразеност на отговора (peak). Десет години по-късно италианска група хипертензиолози (Mancia G. и Parati G.) въведоха нов показател за хомогенността на антихипертензивния ефект - smoothness index (SI). Хомогенността на антихипертензивния ефект се оценява, като се използват всички измервания на АН за 24 ч. Холтер мониториране по формулата $SI = \Delta H / SD \Delta H$, където:

SI - smoothness index

ΔH - средна стойност на редукцията на АН в резултат на лечението за всеки час от 24 ч. период на мониториране на налягането.



Фиг. 1. Ефект на Diroton (Lisinopril) върху 24 h вариабилитет на артериалното налягане

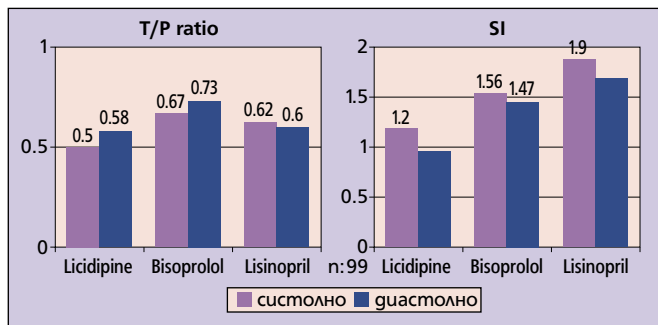
SDΔH - стандартно отклонение на редуцията на АН за всеки час.

От формулата е видно, че колкото по-малък е знаменателят (стандартното отклонение на редуцията на налягането), толкова по-голям е индексът, т.е. толкова по-мек и с по-малко колебания в генонощето е антихипертензивният ефект.

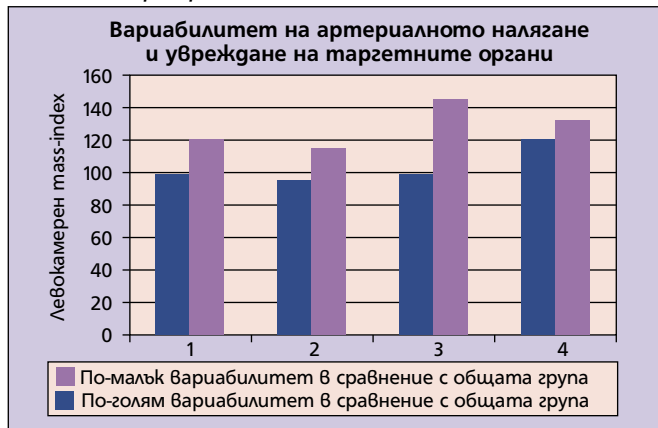
SI има редица предимства пред T/P ratio за оценка на антихипертензивните медикаменти, а именно:

- 1) използва всички данни от 24-часовото мониториране на налягането;
- 2) има нормално разпределение;
- 3) корелира с вариабилитета на АН;
- 4) има незначителен плацебо-ефект;
- 5) има значима възпроизводимост;
- 6) корелира с регресията на ЛК-маса, по което съществено се отличава от T/P ratio.

На фиг. 2 са посочени T/P ratio и SI на представителни на три различни групи антихипертензивни медикаменти - Lisdipirin (III^{ma} генерация ДХП калци-



Фиг. 2. Ефект на Dirotон (Lisinopril) върху 24 h вариабилитет на артериалното налягане



Фиг. 3. Ефект на Dirotон (Lisinopril) върху 24 h вариабилитет на артериалното налягане. При едно и също АН за 24 ч. (средна стойност) индексът на ЛК-маса е по-висок за подгрупа с по-голям вариабилитет в сравнение с общата група (сините колони). На фигурата са посочени 4 нива на средното за 24 ч. налягане (4 групи колони). Първо ниво 18 пациенти, Второ ниво 19 пациенти, Трето ниво 20 пациенти, Четвърто (най-високо ниво) 16 пациенти. На всяко ниво има по 2 колони съответно за по-големи и по-малки от средните колебания на налягането. По-големите колебания на АН корелират с по-висок индекс на левокамерната мускулна маса за всички нива на средно АН в генонощето.

ев антагонист), Bisoprolol (селективен β-блокатор) и Lisinopril. Последният е с най-голям SI, което отразява най-мек и хомогенен контрол на налягането.

Високият SI на Dirotон (Lisinopril) осигурява оптимално антихипертензивно лечение не само с изразения ефект на редуция на АН за 24 часа, но и с това, че свежда до минимум амплитудите на флукутация на АН.

На фиг. 3 е посочена зависимостта между индекса на левокамерната мускулна маса и вариабилитета на АН.

Ключови фармакологични качества на Dirotон (Lisinopril)

Специфичните свойства на Lisinopril са следните: Той е АСЕ-инхибитор, който е ефективен в организма във формата, в която постъпва (без трансформация, т.е. без "pro-drug"). Не съдържа сулфхидрилна група и не е липофилен, а е водно-разтворим. Сравнен с другите АСЕ-инхибитори, Lisinopril се абсорбира от гастроинтестиналния тракт по-бавно. Оралната му бионаличност е 30 до 50%. Абсорбцията му не се влияе от храната и от възрастта на пациента, но AUC (Area under the plasma concentration-time curve) се повишава при стари хора, както и при лица с бъбречни нарушения или застойна сърдечна недостатъчност, което трябва да се съобрази при дозировката в такива случаи. Lisinopril не се метаболизира в организма и се излъчва непроменен в 35-40% с урината. Върховата плазмена концентрация се постига между 6^{ua} и 8^{ua} час след прием през устата на 10 mg еднократна доза и съвпада с максималната инхибиция на ангиотензин-конвертиращия ензим и редуция на АН. Състояние на равновесие (steady-state) настъпва на третия ден от началото на приема на медикамента. Lisinopril се елиминира изключително през бъбрека посредством гломерулна филтрация. Елиминационната кинетика следва двуфазен модел и започва с бавна начална фаза, която съответства на отделяне на Lisinopril (Dirotон) от ангиотензин-конвертиращия ензим. Терминалният елиминационен полуживот на Lisinopril (Dirotон) е около 30 часа, докато ефективният елиминационен полуживот е 12,6 часа. Четири часа след приложението на единична доза 90-95% от активността на плазмения ангиотензин-конвертиращ ензим е инхибирана. Инхибицията се поддържа на това ниво за 5 часа, след което постепенно се понижава. Въпреки това тя остава 80-85% на 24 час след приема и може да се установи чак на 72^{ua} час след приема на единична доза от 10 mg. АСЕ-инхибиторната мощ (сила) на Lisinopril превишава тази на Sartopril 5 пъти in vitro и 26,3 пъти in vivo. Lisinopril не повлиява генонощия ритъм на АН и не променя сърдечната честота.

Продължително лечение с Lisinopril (Dirotон) понижава общото периферно съпротивление без

да повлиява сърдечния дебит. Lisinopril (Diroton) не повлиява сърдечно-съдовите рефлекс, активирани от съдов тест, динамично или изометрично физическо натоварване.

Lisinopril (Diroton) подобрява артериалния комплаенс даже след релативно краткосрочно лечение (на 8^{ва} ден).

Повишава бъбречния кръвоток без да повлиява скоростта на гломерулната филтрация у индивиди със запазена бъбречна функция.

Хронотерапевтичен подход в лечението на артериалната хипертония - резултати от проучване с Lisinopril (Diroton)

Хронотерапевтичният подход в лечението на артериалната хипертония е недостатъчно добре проучена област в хипертензиологията. Определяне на часа на прием на медикамента в денонощието съобразно денонощния ритъм на АН и картата на хронориска ще позволи да се осигури най-добра защита от свързаните с хипертонията фатални и нефатални сърдечно-съдови инциденти. От тук ще се повиши и терапевтичният ефект.

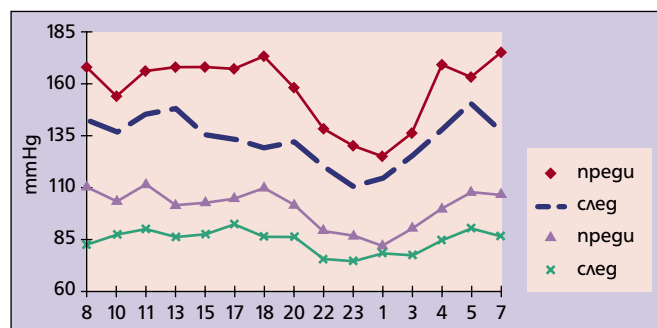
Проведено е проучване върху промените в АН при хипертоници, лекувани с Lisinopril, 20 mg дневно, приложен еднократно в три различни часа на денонощието за оптимизиране времето (часа) на приема. 40 лица на възраст 45±10 г. с лека до умерена хипертония са разделени в 3 групи с прием на 20 mg Lisinopril в 8 ч. сутринта, в 4 ч. след обед или в 10 ч. вечерта. Проведено е 24 ч. амбулаторно мониториране на налягането, изходно и през 2 месеца, като е сменян часът на прием на медикамента. Хронобиологичният анализ показва:

- 1) Чувствително понижаване както на систолното, така и на диастолното налягане във всички групи.
- 2) По-голяма редукция за систолното и за диастолното налягане от 6 до 11 ч. сутринта, период, в който сърдечно-съдовият риск е най-висок след прием на медикамента в 10 ч. вечерта.
- 3) Не са установени други чувствителни редукции както за систолното, така и за диастолното АН след прием на Lisinopril в 10 ч. вечерта в сравнение с промените, отчетени при прием в другите часове. Заключение на авторите е, че Lisinopril, приложен в 10 ч. вечерта, носи повече полза, тъй като, без да променя денонощния ритъм на АН, протектира пациентите от съдов хронориск, както и от нежелания хипотоничен ефект (*J curve, Cruickshank*).

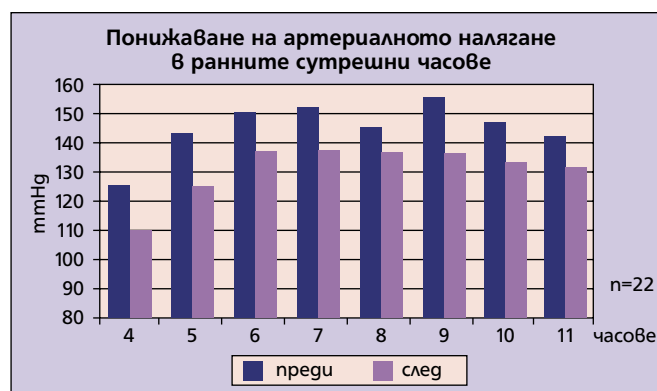
В съвременен метаанализ е изчислен количествено допълнителният риск от сърдечно-съдови инциденти в часовете непосредствено след

събуждане. Между 6 ч. сутринта и 12 ч. на обед е по-висок рискът от сърдечен инфаркт с 40%, от сърдечна смърт с 29% и от мозъчен инсулт с 49%, сравнен с очаквания случаен риск или равномерно разпределен през деня. Тези данни са основание артериалното налягане и сърдечната честота да се определят като надеждни критерии за повлияване на сърдечно-съдовия риск, свързан с артериалната хипертония. Определени възможности в тази насока предоставя приложението на Lisinopril (Diroton), съобразено с индивидуалния циркажен ритъм на пациента.

В заключение: Diroton (Lisinopril) има специфични фармакологични качества, които осигуряват продължителен, траен и мек контрол на налягането. ACE-инхибиторната мощ на медикамента превишава тази на Captopril *in vivo* 26,3 пъти. Diroton не повлиява денонощния ритъм на АН и не променя сърдечната честота. Приложен еднократно (за предпочитане вечер) Diroton (Lisinopril) осигурява чувствително понижаване както на систолното, така и на диастолното налягане, особено добре изразено в ранните сутрешни часове - от 6 до 11 ч., период, в който сърдечно-съдовият риск е най-висок. Diroton (Lisinopril) протектира пациентите от съдов хронориск, както и от нежелан хипотоничен ефект. Посочените фармакологични качества, както и доказаната възможност за висока ефикасност и сигурност при еднократен прием, повишават комплаенса и подобряват качеството на живота на хипертониците, лекувани с Diroton.



Фиг. 4. Основни характеристики на Diroton (Lisinopril)



Фиг. 5. Ефект на Diroton (Lisinopril) върху 24 h вариabilitет на артериалното налягане