

# Диротон за лечение на артериална хипертония: монотерапия и комбинация с тиазиден диуретик

**Проф. Светла Торбова**

*Началник Кардиологична клиника, НМТБ "Цар Борис III", София*

Диротон (лизиноприл) е единственият представител на III клас неметаболизиращи се и водноразтворими ACE-инхибитори. Той е ефективен в организма във формата, в която постъпва, без трансформация (без "pro drug"). Диротон не се метаболизира в организма и се излъчва непроменен в 35-40 % с урината.

Абсорбцията на Диротон не се влияе от храната и от възрастта на пациентите. Върховата плазмена концентрация се постига между 6 и 8 час след приема през устата на 10 mg еднократна доза и съвпада с максималната инхибиция на ангиотензин-конвертиращия ензим и редукия на артериалното налягане. При здрави доброволци се открива налична концентрация до 96 час (Shinoiri H et al, 1990).

Четири часа след прилагането на еднократна доза Диротон (лизиноприл), 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, като на 24 час тя остава 80-85% и може да се установи на 72 час. ACE-инхибиторната мощ на Диротон (лизиноприл) превишава мощта (силата) на Sartopril 5 пъти in vitro и 26,3 пъти in vivo.

Диротон се елиминира чрез бъбречни механизми и клирънсът му се понижава при нарушение на бъбречната функция. Въпреки че медикаментът не се метаболизира в черния гроб, при пациенти с чернодробна цироза клирънсът е редуциран.

Диротон понижава активността на ангиотензин II в циркулацията и тъканите, повишава активността на системата брадикинин-азотен окис. Понижава активността на симпатиковата нервна система. Диротон понижава артериалното налягане в легнало и в право положение в приблизително еднаква степен, без да причинява компенсаторна тахикардия. Не причинява ортостатизъм, но трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с обемен и/или солиден дефицит.

Антихипертензивният ефект на Диротон не отслабва при продължително приложение. Ефек-

тивността и поносимостта на медикамента е сходна при млади и при възрастни лица. Понижаването на артериалното налягане настъпва по-бързо и е по-значително при пациенти, лекувани с по-високи дози.

За оценка на ефикасността и поносимостта на терапията с Диротон е проведено открито, многоцентрово национално проучване в периода от 14.12.2002 г до 12.09.2003 г. Участвали са 68 лекари от 32 центъра.

Включени са 259 пациенти с лека и умерена артериална хипертония – систолно АН  $\geq 140 \leq 180$  mmHg и диастолно АН  $\geq 90 \leq 110$  mmHg.

В проучването не са включени лица с остра и лошо контролирана сърдечна недостатъчност, със сериозни съпътстващи заболявания. Дизайнът на проучването включва начално лечение с Диротон 10 mg/24 часа при еднократен прием. При недостижим контрол на налягането (АН > 140/90 mmHg) се удвоява дозата и/или се прибавя тиазиден диуретик.

Наблюдението е проведено на I, II, IV и VII седмица от началото на лечението. Проследени са:

1. артериално налягане, измерено 3кратно в седнала позиция;
2. сърдечна честота, измерена след второто измерване на АН;
3. отбелязване на наличие и вид на нежелани странични ефекти;

## Характеристики на групата

Лицата в проучването са на средна възраст  $53.22 \pm 9.23$  години, 126 (48.65%) мъже и 133 (51.35%) жени. 206 (79.54%) от участниците съобщават за предшестваща антихипертензивна терапия, която е била ефективна по отношение на систолното налягане (АН систолно  $\leq 140$  mmHg) в 32.04% и по отношение на диастолното (АН диастолно  $\leq 90$  mmHg) в 14.08%.

Данните са въведени и обработени с програмния продукт SPSS.11.01. Използвани са следните статистически методи: дискриптивен анализ, графичен анализ, вариационен анализ, тест на Колмогоров-Смирнов, Т-критерий на Стюdent,

непараметричен тест на Wilcoxon, тест на Mann-Whitney,  $\chi^2$  за два категориен признак, тест на Фишер, дисперсионен анализ за повтарящи се измервания (Retardet measures ANOVA), Непараметричен тест на Friedman. Използваното ниво на значимост при статистически тестове е 0.05.

От проследените 259 лица 197 (76.06%) са лекувани само с Диротон. 62 (23.94%) са лекувани с Диротон в комбинация с диуретик за достигане контрол на налягането. Давността на артериалната хипертония на лицата, лекувани чрез монотерапия с Диротон  $\bar{x} = 5.51 \pm 5.59$  год., а за лицата на комбинирана терапия е  $\bar{x} = 9.19 \pm 7.93$  год.

В табл. 1 е посочено повишаването на дозата на Диротон при лицата на монотерапия и на комбинирано лечение Диротон + тиазиден диуретик (хидрохлоротиазид 12,5 до 25 мг дневно).

Дозата на Диротон е повишена при 26.02% от лицата на монотерапия и при 28.29% от лицата на комбинирана терапия.

Сравнителният анализ на дозировката при пациентите на монотерапия и при пациентите на комбинирана терапия показва наличие на

статистически значимо по-високи дози на Диротон при пациентите с комбинирана терапия след първата седмица на проучването. Повишаването на дозата е статистически значимо и при моно-, и при комбинирана терапия във всички контролни етапи на изследването.

Средните дози на всеки етап на наблюдението (I седмица, II седмица, I месец, II месец), както и средната доза за целия период е по-висока за групата на комбинирано лечение – Диротон + диуретик.

Ефективността на лечението с Диротон е оценена въз основа на следните показатели:

1. нормализирани на налягането (<140/90 mm Hg);
2. отговорили на лечението – понижено диастолно налягане с поне 10 mmHg;
3. отговорили и на двете условия;
4. не отговорили на нито едно условие.

Удовлетворяването на основните условия за ефективността на лечението с Диротон е посочено в табл. 2.

Анализът на резултатите показва много добра ефикасност – 72-97% за цялата група (моно-

Комбинирана с диуретик терапия	Статистика	Повишение на дозата Диротон		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	145	51	196
	% по терапия	73,98	26,02	100,00
	% по повишение	78,38	69,86	75,97
Да	Брой	40	22	62
	% по терапия	64,52	35,48	100,00
	% по повишение	21,62	30,14	24,03
Общо	Брой	185	73	258
	% по терапия	71,71	28,29	100,00
	% по повишение	100,00	100,00	100,00

Табл. 1. Повишение на дозата на Диротон при моно- и комбинирано с диуретик лечение.

**Забележка:** липсват данни за дозировката на Диротон при един от пациентите.

Група	Показател	Контролен период							
		Първа седмица		Втора седмица		Първи месец		Втори месец	
		Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%
Всички пациенти (n=259)	Нормализирали АН (<140/90)	47	18,15	85	32,82	135	52,12	189	72,97
	Понижено ДАН поне с 10 mmHg	78	30,12	144	55,60	187	72,20	228	88,03
	Отговорили и на двете условия	25	9,65	54	20,85	103	39,77	166	64,09
	Не отговорили на нито едно условие	159	61,39	82	31,66	36	13,90	4	1,54
Пациенти, лекувани само с Диротон (n=197)	Нормализирали АН (<140/90)	38	19,29	68	34,52	109	55,33	146	74,11
	Понижено ДАН поне с 10 mmHg	65	32,99	113	57,36	148	75,13	176	89,34
	Отговорили и на двете условия	21	10,66	47	23,86	89	45,18	131	66,50
	Не отговорили на нито едно условие	115	58,38	61	30,96	26	13,20	3	1,52
Пациенти, лекувани с Диротон и диуретик (n=62)	Нормализирали АН (<140/90)	9	14,52	17	27,42	26	41,94	43	69,35
	Понижено ДАН поне с 10 mmHg	13	20,97	31	50,00	39	62,90	52	83,87
	Отговорили и на двете условия	4	6,45	7	11,29	14	22,58	35	56,45
	Не отговорили на нито едно условие	44	70,97	21	33,87	10	16,13	1	1,61

Табл. 2. Удовлетворяване на основните условия за ефективност на лечението с Диротон

терапия и комбинирана терапия) и 88.03% отговорили на лечението с Диротон.

Подгрупата на монотерапия е с 89.34% отговорили на лечението и 74.11% нормализирали налягането.

Лицата на комбинирано лечение са отговорили на лечението (понижили диастолното АН с поне 10 mmHg) в 83.87% и нормализирали налягането в 69.35%.

Процентът на не отговорили на нито едно от основните условия за ефективност на лечението с Диротон е 1.54% за цялата група, 1.52% за лицата на монотерапия и 1.61% за лицата на комбинирана терапия Диротон + тиазиден диуретик.

Поносимостта на Диротон е много добра. Четирима от пациентите (1.54%) са прекратили лечението.

Странични ефекти са отбелязани при 15 лица (5.79%). Най-голяма е честотата на съобщената кашлица – 12 от 15 пациенти, значително по-рядко от съобщенията за други АСЕ-инхибитори.

При предшестващото лечение наблюдаваните лица са съобщили четирикратно по-често нежелани странични ефекти – 22.33%.

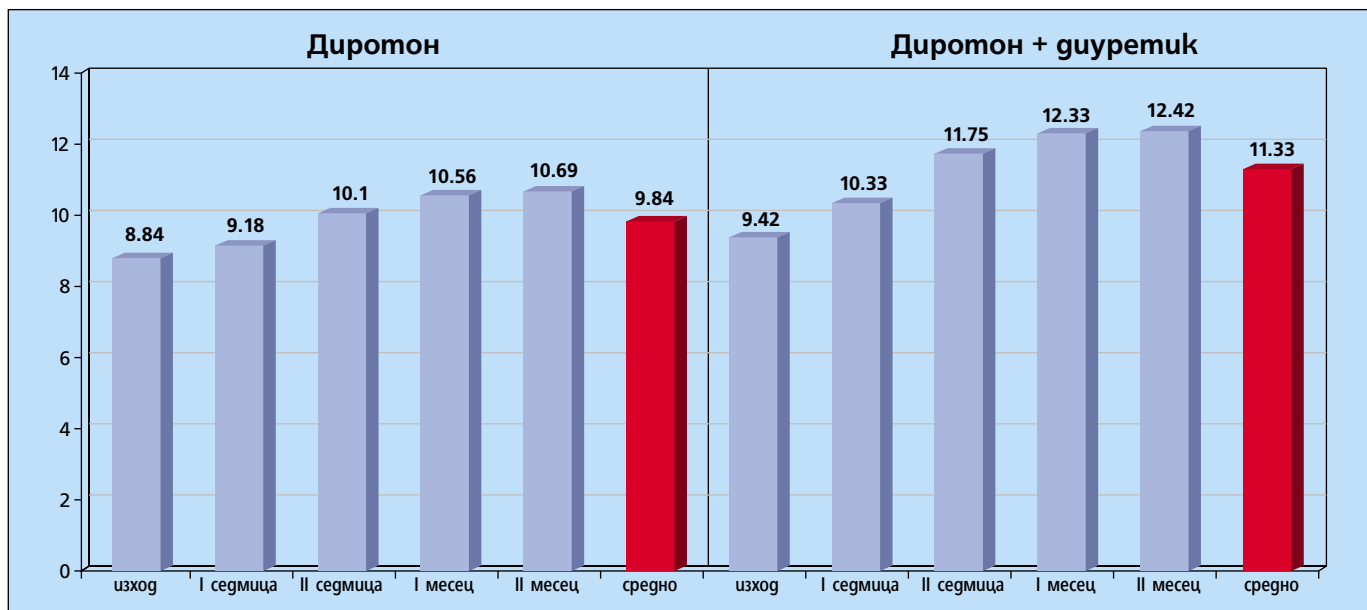
## Обсъждане и изводи

Проведеното открито клинично проучване за ефикасност и поносимост на Диротон в ежедневната клинична практика показва възможност да се постигне висок процент на контролирана лека и умерена артериална хипертония.

Постигането на ефикасен контрол изисква титриране на дозата – постепенно повишаване до втория месец. При по-голяма давност на хипертонията е необходимо прибавяне и на тиазиден диуретик.

Резултатите от настоящото проучване, както и предишно открито наблюдение за ефективност и поносимост на АТ<sub>2</sub>-рецепторния блокер Еprozартан (Teveten), дава основание да се прибави към препоръките за комбинирано лечение (АСЕ-инхибитор + тиазиден диуретик) давността на хипертонията.

За постигане на ефикасен и бърз контрол на хипертония с давност над 5 години считаме, че може да се започне с комбинирана терапия Диротон плюс диуретик, като по този начин ще се скъси периодът за титриране на дозата. Побързото понижаване на налягането е с доказан благоприятен ефект върху увреждането на целевите органи и далечната прогноза.



Фиг. 1. Средна доза на Диротон на всеки етап на измерване за групите на монотерапия и комбинирана терапия – Диротон + диуретик. Крайните колони са средната доза на медикамента за групата, за целия период на наблюдението.