ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИРОТОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

# **В.С. Задионченко, С.Б. Хруленко**

##### МГМСУ, кафедра внутренних болезней №5

**Резюме:**

Представлены результаты исследования эффективности и переносимости ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) диротона (лизиноприл, А.О. Гедеон Рихтер) у 27 больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией при разном режиме дозирования. Терапия диротоном в дозе 10 – 20 мг/сут (среднесуточная доза 15,9 ± 5,0 мг/сут) продолжалась в течение 12-ти недель. Всем больным дважды проводилось суточное мониторирование АД, биохимический анализ крови, психологическое тестирование. Выявлено благоприятное влияние диротона на типы суточных кривых АД. Отмечено достоверное снижение среднесуточного САД и ДАД (на 10,7% и 9,5% соответственно). У пациентов с высокой вариабельностью АД произошло снижение стандартного отклонения САД и ДАД днем – на 38,5% (р<0,05) и 32,2% (р<0,05) соответственно, ночью – на 30,1% (р<0,05) и 26,4% (н. д.) соответственно. Отмечено достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема (УП) АД. По окончанию 3-х месячной терапии диротоном улучшился суммарный показатель качества жизни.

Переносимость препарата была хорошей. Из-за нежелательных явлений препарат был отменен у двух (7,4%) пациентов. Из 25 больных, окончивших лечение, эффективность была отличной у 15-ти человек (60%), хорошей у 5-х пациентов (20%), у 4-х (16%) оказалась удовлетворительной и для одного человека (4%) результат лечения оказался неудовлетворительным.

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость диротона при лечении больных мягкой и умеренной гипертонией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гипотензивная терапия, ингибиторы АПФ, суточное мониторирование АД, суточный профиль АД, вариабельность АД.

Dippers – оптимальная степень ночного снижения АД, Over-dippers повышенная степень ночного снижения АД, Non-dippers – недостаточная степень ночного снижения АД, Night-peakers – устойчивое повышение ночного АД

Артериальная гипертония (АГ) является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Отмечается распространение АГ среди молодого трудоспособного населения, большую тревогу вызывает ранняя инвалидизация таких больных, снижение качества и продолжительности их жизни. По данным ВОЗ (1999г.), Россия по смертности от инсульта и ИБС – основных осложнений АГ – занимает одно из первых мест в Европе. Особенностью Российской популяции является плохая осведомленность больных о наличии у них заболевания (58,9% у женщин и 37,1% у мужчин), недостаточное назначение лекарственной терапии больным АГ (46,7% и 21,6% соответственно) и низкая ее эффективность (17,5% и 5,7% соответственно) [2, 3].

АГ требует постоянного лечения индивидуально подобранными препаратами или их комбинацией. Выделяют 6 классов антигипертензивных препаратов первой линии: ингибиторы АПФ, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и альфа-адреноблокаторы, диуретики.

Ингибиторы АПФ имеют наибольшее количество доказательств положительного влияния на выживание больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Они также вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда при АГ, т.е. обладают выраженным кардиопротекторным действием. Уменьшение массы миокарда обусловлено снижением содержания внутрисердечного ангиотензина II, который является активным фактором роста и играет важную роль в патогенезе гипертрофии миокарда. Поэтому есть основания полагать, что ингибиторы АПФ, обеспечивая гипотензивный эффект, и, уменьшая риск возникновения мозгового инсульта, вероятно окажут также влияние на уменьшение смертности от ИБС. Такое предположение также обосновывается присущими ингибиторам АПФ свойствами снижать секрецию альдостерона, уменьшать инактивацию вазодилатирующих факторов (брадикинина, простациклина) и, таким образом, улучшать коронарную перфузию. Вызывая вазодилатацию, они не усиливают выброс катехоламинов и не приводят к рефлекторной тахикардии [8].

Следует отметить повышение скорости расслабления и уменьшение периода изоволюмической релаксации на фоне приема ИАПФ, свидетельствующие об уменьшении диастолической дисфункции миокарда и улучшении сократительной функции миокарда. Возможным механизмом положительного влияния ингибиторов АПФ на диастолическую функцию миокарда может служить снижение ригидности миокарда вследствие уменьшения гипертрофии миокарда и снижения содержания коллагена в межклеточном матриксе [8].

Лечение ингибиторами АПФ приводит к снижению инсулинорезистентности и улучшению метаболизма глюкозы. Обычно эти эффекты препаратов связывают с увеличением образования брадикинина. В то же время улучшение микроциркуляции под влиянием ингибиторов АПФ способствует оптимизации транспорта инсулина и глюкозы к тканям. Кроме того, эти препараты уменьшают концентрацию серотонина и снижают агрегацию тромбоцитов, обладают ренопротекторным действием [6, 8].

Все это обнадеживает в отношении возможностей и перспектив длительного применения ингибиторов АПФ при АГ [4, 5, 6].

**Цель исследования:** оценка гипотензивной эффективности диротона в суточной дозе 10 и 20 мг и его влияние на суточный ритм АД при различном режиме дозирования.

## Материал и методы

Диротон (лизиноприл), относящийся к группе ингибиторов АПФ третьего поколения, был применен у 27 больных (в возрасте от 46 до 75 лет) мягкой или умеренной АГ.

Лизиноприл – новый ингибитор АПФ, который характеризуется длительным периодом полувыведения, и в связи с этим он эффективен при однократном приеме в сутки.

Длительность лечения составила 12 недель. На первом этапе исследования из-за развития побочных эффектов выбыло 2 человека (7,4%).

Согласно протоколу, больные первой группы получали по 10 мг Диротона утром (14 человек), второй группы - вечером (11 человек). Если через 4 недели уровень офисного ДАД был 90 мм рт. ст. и выше – происходило увеличение дозы диротона до 20 мг с сохранением режима приема, соответственно группе рандомизации.

Пациенты, включенные в исследование, проходили полное клиническое обследование. Были учтены следующие показатели: возраст, пол, масса тела, рост, предшествующее лечение по поводу АГ, жалобы больного, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия.

По всем параметрам больные двух групп были очень близки (табл.1).

Протокол обследования был одобрен независимым этическим комитетом. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки эффективности лечения были использованы следующие критерии:

* ОТЛИЧНЫЙ результат: нормализация уровня АД (139 и 89 мм рт. ст. и ниже по данным офисных измерений АД и 135 и 85 мм рт. ст. и ниже по данным среднесуточных показателей АД).
* ХОРОШИЙ результат: значительное снижение АД (по данным офисных измерений и/или среднесуточное ДАД снизилось на 10 мм рт. ст. и более, но не до 89 мм рт. ст., по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД не достигло 85 мм рт. ст.).
* УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ результат: умеренное снижение АД, но не до нормальных цифр (ДАД по данным офисных измерений и/или среднесуточное ДАД снизилось на 5 - 9 мм рт. ст., но не до 89 мм рт. ст., по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД не достигло 85 мм рт. ст.).
* НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ результат: недостаточное снижение АД (ДАД снизилось менее чем на 5 мм рт. ст. по данным офисных измерений и/или СМАД, и не достигло 89 мм рт. ст. при офисных измерениях и/или 85 мм рт. ст. для среднесуточного ДАД).

Для оценки переносимости лечения были использованы три градации:

* ОТЛИЧНАЯ переносимость диротона – отсутствие побочных эффектов в течение всего периода исследования.
* ХОРОШАЯ переносимость – преходящие побочные эффекты, не требующие отмены препарата.
* НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ переносимость – наличие побочных явлений, требующих отмены препарата.

На этапе включения пациентов в исследование и через 12 недель лечения диротоном всем пациентам проводилось СМАД, биохимический анализ крови с обязательным определением уровня креатинина и калия сыворотки крови, сахар крови.

**Результаты**

У большинства из 25-ти больных, окончивших лечение был достигнут гипотензивный эффект при монотерапии диротоном. При этом отличный эффект отмечен у 15 больных (60%), хороший – у 5 (20%) и удовлетворительный у 4 пациентов (16%). Неудовлетворительный эффект зарегистрирован у одного человека (4%).

Лечение диротоном, оказывает благоприятное влияние на типы суточных кривых при их определении по степени ночного снижения диастолического и систолического АД, как в группе с утренним приемом препарата, так и при его вечернем приеме. Через 12 недель лечения процент dippers увеличивался, а процент over-dippers, non-dippers и night-peakers уменьшался (табл.2).

Исходное САД составило – 147,2 ± 6,1, к концу периода лечения оно снизилось до 131,5 ± 5,6 (р<0,05), т. е. на 10,7%. ДАД под влиянием диротона снижалось несколько меньше, чем САД. Исходно ДАД составляло 91,9 ± 3,4, и к концу периода лечения ДАД снизилось до 83,2 ± 2,5 (р<0,05), т. е. на 9,5%, без существенного изменения ЧСС.

Достоверных различий между группами по степени влияния на эти показатели не выявлено (табл. 3).

В нашем исследовании отмечено снижение величины и скорости утреннего подъема в обеих группах (табл. 4).

Обращает на себя внимание неодинаковая динамика показателей вариабельности АД (ВАД). Так у больных с нормальной исходной ВАД она существенно не изменялась, а у больных с высокой ВАД происходило достоверное снижение вариабельности как систолического, так и диастолического АД, что можно расценивать как снижение степени риска поражения органов-мишеней и кардиоваскулярных осложнений (табл. 5).

Уровень креатинина, калия сыворотки крови, сахар крови существенно не изменились.

Согласно протоколу исследования, качество жизни оценивалось по шкале периодичности появления (в балах от 1 до 4) и выраженности признаков (в балах от 1 до 4). Мы отметили, что через 3 месяца лечения уменьшилась головная боль, улучшилась работоспособность, снизилось чувство тревоги, улучшилось настроение. Терапия способствовала нормализации сна (табл. 5).

Из 27 человек, включенных в исследование, переносимость у 25 больных (92,6%) была отличная. Нежелательные явления, требующие отмены препарата, зарегистрированы у 2-х больных (7,4%). Это – выраженное головокружение и сухой кашель.

## Обсуждение

Цель антигипертензивной терапии – оптимальное снижение АД, улучшение качества жизни, предупреждение поражения органов-мишений и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [1].

С точки зрения влияния на суточный ритм АД антигипертензивный препарат должен улучшать измененный суточный профиль и не влиять на нормальный двухфазный ритм АД [7]. Мы назначали ингибитор АПФ диротон (лизиноприл) как в утреннее, так и вечернее время и, по данным суточного мониторирования АД, наблюдали благоприятную динамику суточного профиля АД в обеих группах, при достоверном снижении среднесуточного САД и ДАД на 10,7% и 9,5% соответственно. Использованный метод рандомизации позволил получить две сопоставимые группы больных и рассматривать результаты при сравнительной оценке режима назначения препарата как вполне надежные.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом антигипертензивном эффекте диротона, при его назначении в различное время суток.

Одним из основных требований, предъявляемым к современным антигипертензивным препаратам, является не только качественное снижение АД на протяжении суток, но и отсутствие неблагоприятных метаболических влияний [3]. Диротон не оказывал влияния на углеводный обмен, в процессе лечения мы не отметили значимых изменений уровней креатинина и калия.

##### Важно отметить, что на фоне лечения диротоном частота развития побочных эффектов в нашем исследовании составила лишь 7,4% случаев, что несколько меньше, чем в контролируемых клинических испытаниях по изучению ингибиторов АПФ (головокружение – до 10,7%, кашель - до 3%) [8].

##### Полученные данные продемонстрировали безопасность и эффективность монотерапии диротоном у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией вне зависимости от режима приема препарата.

## Выводы

1. Терапия диротоном в дозе 10 – 20 мг/сут привела к достоверному снижению САД и ДАД на 10,7% и 9,5% соответственно, величины и скорости утреннего подъема АД. Целевое АД достигнуто у 60% пациентов. Диротон способствует нормализации суточного профиля АД при назначении его как в утреннее, так и в вечернее время. У пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД диротон благоприятно влияет на стандартное отклонение, уменьшая его.
2. Препарат не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен, и другие биохимические показатели.
3. Диротон повышает качество жизни, улучшает самочувствие больных.
4. Диротон хорошо переносится больными, редко вызывает не желательные реакции и может быть использован для монотерапии у больных с мягкой и умеренной гипертензией.

## Список литературы

1. Алмазов В.А., Г.Г. Арабидзе, Ю.Б. Белоусов и др. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Клиническая фармакологии и терапия, 2000, 9 (3), 5 – 30.
2. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертонии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России, стран СНГ, Прибалтийских государств. Тер. архив, 1994, 66 (1), 54 – 57.
3. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология, 1999, 39 (2), 4 – 9.
4. Научный симпозиум Современные взгляды на гипертоническую болезнь. // Кардиология. – 1997. - №4 - С.92 – 112.
5. Арабидзе Г.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии. // Тер. архив. - 1997. - №8. - С.80 - 86.
6. Лазебник Л.Б. Применение ингибиторов АПФ в кардиологии и гериатрии. // Методические рекомендации. - М.: Медицина - 1997. - № 12 - С.1 – 18.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Клиническое значение суточного мониторирования АД для выбора тактики и лечения больных артериальной гипертонией. // Кардиология. – 1997. - №9. – С.98 – 104.
8. Schreoder R.-J., Cordes M., Danne O. Left ventricular hypertrophy regression and cardiac function under antihypertensive therapy – a comparison of vasodilating beta-adrenorector blocker and an ACE inhibitor. Perfusion 1994; 7(6): 210-218.

ТАБЛИЦА 1.

Исходная характеристика больных, получавших диротон

| Показатели | 1-ая группа  n = 14 | | 2-ая группа  n = 11 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| абс. число | % | абс. число | % |
| Пол М  Ж | 5  9 | 35,7  64,3 | 5  6 | 45,5  54,5 |
| Сопутствующие заболевания | 13 | 92,8 | 9 | 81,8 |
| В том числе ИБС | 11 | 78,5 | 8 | 72,7 |
| Факторы риска ИБС | 14 | 100 | 11 | 100 |
| Возраст, лет | 62,5 ± 8,6 | | 56,1 ± 10,5 | |
| ИМТ, кг/м2 | 27,7 ± 2,5 | | 27,5 ± 4,3 | |
| САДср, мм рт. ст. | 148,3 ± 5,2 | | 145,6 ± 3,9 | |
| ДАДср, мм рт. ст. | 92,0 ± 3,2 | | 91,6 ± 4,0 | |
| ЧССср, уд/мин | 69,7 ± 5,4 | | 67,6 ± 4,6 | |
| Калий крови, ммоль/л | 4,6 ± 0,3 | | 4,5 ± 0,4 | |
| Креатинин, мкмоль/л | 76,7 ± 13,3 | | 77,8 ± 18,6 | |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,2 ± 1,0 | | 5,3 ± 1,0 | |

ТАБЛИЦА 2.

Динамика суточного профиля АД при лечении диротоном

| Типы СПАД | 1-ая группа  n = 14 | | | 2-ая группа  n = 11 | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| САД | | ДАД | САД | ДАД |
| До лечения / после лечения | | | | |
| Dippers | 5 / 11 | 4 / 8 | | 2 / 8 | 6 / 7 |
| Over-dippers | 0 / 0 | 1 / 1 | | 1 / 0 | 1 / 0 |
| Non-dippers | 8 / 2 | 8 / 5 | | 7 / 3 | 3 / 4 |
| Nigh-tpeakers | 1 / 1 | 1 / 0 | | 1 / 0 | 1 / 0 |

**ТАБЛИЦА 3.**

Динамика систолического и диастолического АД, ЧСС при лечении диротоном

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | 1 группа | | | 2 группа | | |
| Исход | 12 неделя | ∆, % | Исход | 12 неделя | ∆, % |
| САДср, мм рт. ст. | 148,4 ± 6,2 | 131,0 ± 6,1\* | -11,7 | 145,6 ± 3,8 | 132,0 ± 5,5\* | -9,3 |
| ДАДср, мм рт. ст. | 92,0 ± 3,2 | 83,0 ± 3,0\* | -9,8 | 91,6 ± 4,0 | 83,6 ± 8,2 | -8,7 |
| ЧССср, уд./мин | 69,8 ± 5,4 | 72,0 ± 6,5 | 3,1 | 67,6 ± 4,6 | 64,4 ± 4,1 | -4,7 |
| САДд, мм рт. ст. | 151,2 ± 8,9 | 138,7 ± 10,5 | -8,3 | 148,7 ± 6,3 | 133,4 ± 2,6\* | -9,2 |
| ДАДд, мм рт. ст. | 95,2 ± 4,1 | 85,7 ± 3,3\* | -10,1 | 94,5 ± 2,3 | 86,5 ± 2,7\* | -8,5 |
| САДн, мм рт. ст. | 139,3 ± 6,1 | 124,0 ± 3,1\* | -11,0 | 137,5 ± 4,9 | 119,7 ± 6,0\* | -12,9 |
| ДАДн, мм рт. ст. | 86,3 ± 6,4 | 77,1 ± 7,0 | -10,7 | 84,1 ± 7,2 | 76,6 ± 9,9 | -8,9 |
| ИВ САДср | 81,3 ± 10,1 | 34,9 ± 18,4\* | -57,1 | 81,2 ± 8,5 | 28,5 ± 19,7\* | -64,9 |
| ИВ ДАДср | 69,5 ± 11,8 | 29,4 ± 14,1\* | -57,7 | 66,1 ± 15,5 | 28,5 ± 11,3\* | -56,8 |
| ИП САДср | 378,2 ± 59,7 | 146,5 ± 24,1\* | -61,3 | 305,2 ± 85,0 | 82,9 ± 29,4\* | -72,8 |
| ИП ДАДср | 178,3 ± 44,4 | 86,0 ± 7,7\* | -51,8 | 169,6 ± 25,7 | 76,2 ± 19,8\* | -55,1 |

\*р < 0,05 *достоверность различий показателей по сравнению с исходом*

ТАБЛИЦА 4.

Динамика величины и скорости утреннего подъема АД

при лечении диротоном

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | 1-я группа | | | 2-я группа | | |
| Исход | После лечения | ∆, % | Исход | После лечения | ∆, % |
| УП САД, мм рт. ст. | 39,0 ± 6,6 | 17,3 ± 6,5\* | -55,6 | 40,4 ± 10,3 | 18,0 ± 6,5\* | -55,4 |
| УП ДАД, мм рт. ст. | 28,0 ± 4,3 | 15,9 ± 4,5\* | -43,2 | 36,1 ± 9,0 | 16,4 ± 5,3\* | -54,5 |
| С УП САД, мм рт. ст./ч | 30,5 ± 14,3 | 10,6 ± 6,1 | -65,2 | 22,7 ± 11,0 | 9,9 ± 4,4 | -56,4 |
| С УП ДАД, мм рт. ст./ч | 21,6 ± 6,5 | 7,7 ± 2,7\* | -64,4 | 24,8 ± 6,2 | 8,8 ± 3,4\* | -64,5 |

ТАБЛИЦА 5.

Динамика вариабельности АД при лечении диротоном

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Исход | После лечения | ∆, % |
| варСАДд, мм рт. ст. | 19,2 ± 2,1 | 11,8 ± 3,1\* | -38,5 |
| варДАДд, мм рт. ст. | 15,2 ± 0,7 | 10,3 ± 2,0\* | -32,2 |
| варСАДн, мм рт. ст. | 16,6 ± 0,7 | 11,6 ± 1,9\* | -30,1 |
| варДАДн, мм рт. ст. | 14,0 ±2 ,2 | 10,3 ± 4,6 | -26,4 |

**ТАБЛИЦА 6.**

**Качество жизни пациентов на фоне терапии Диротоном**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Признак, баллы | Периодичность / выраженность | | ∆, % |
| Исход | После лечения |
| Головная боль | 2,08±0,73  1,97±0,49 | 1,13±0,60  1,18±0,62 | -45,7  -40,1 |
| Головокружение | 1,72±0,94  1,48±0,63 | 0,81±0,45  0,72±0,55 | -52,9  -51,4 |
| Снижение работоспособности | 2,52±0,94  2,08±0,62 | 1,45±0,76  1,27±0,52 | -42,5  -38,9 |
| Повышенная утомляемость | 2,12±0,98  2,12±0,70 | 1,40±0,81  1,18±0,74 | -33,9  -44,3 |
| Нарушение сна | 2,32±1,09  1,84±0,90 | 1,18±0,85  1,09±0,70 | -49,1  -40,8 |
| Чувство тревоги | 2,32±1,09  1,96±0,86 | 1,36±0,69  1,14±0,52 | -41,4  -41,8 |
| Проблемы в сексуальной жизни | 0,96±1,03  0,84±0,90 | 0,68±0,61  0,68±0,61 | -29,1  -19,0 |
| Пониженное настроение | 2,12±0,90  1,96±0,67 | 1,23±0,76  1,13±0,72 | -44,3  -42,3 |