

# Linipril® - 24-часов антихипертензивен ефект

доц. Димитър Раев

МИ-МВР - София,

Клиника по кардиология и интензивно лечение

д-р Борислав Георгиев, д-р Вера Байчева,

д-р Иван Иванов, доц. Нина Гочева

НКБ, Клиника по кардиология

Още преди две десетилетия стана ясно, че определен тип генонощен профил на кръвно налягане (КН) се асоциира с повишена честота на миокарден инфаркт и мозъчен инсулт. Това засили вниманието на кардиолозите върху 24-часовия контрол на КН. Освен това има гостатъчно доказателства, че инцидентното измерване на КН не отразява стойностите му в останалата част на генонощето. Поради тези съображения се повиши интересът към 24-часовото мониториране на амбулаторното кръвно налягане (АКН) при оценка на антихипертензивната терапия.

Ефектът на лизиноприл върху офисното КН (ОКН) е документиран в хода на големи рангомизирани клинични проучвания при различни групи пациенти – ATLAS, GISSI, EUCLID. През последните години бяха публикувани редица проучвания, изследващи неговата ефикасност чрез 24-часово мониториране. Тази година на фармацевтичния пазар се появи първият български генеричен лизиноприл - Linipril® на Actavis. За разлика от оригиналния продукт, за него няма проведени проучвания, изследващи ефикасността му върху АКН.

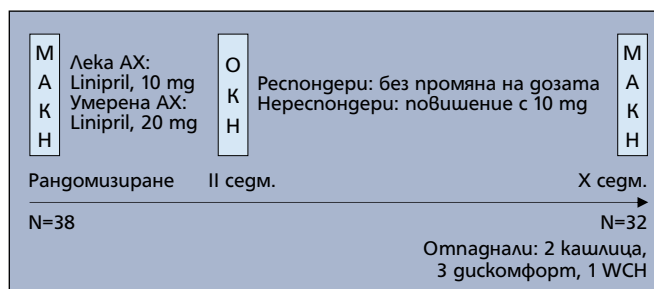
Целта на изследването е да се оцени ефикасността на генеричния лизиноприл на Actavis – Linipril®, по отношение на 24-часовия контрол на АКН при пациенти с лека и умерена нелекувана есенциална хипертония чрез 24-часово мониториране на АКН (МАКН).

## Пациенти и методи

Като дизайн проучването е отворено, проспективно. Изследвани са 38 амбулаторни пациенти с нелекувана лека и умерена есенциална хипертония ( $95 \text{ mmHg} \leq \text{ДКН} < 110 \text{ mmHg}$  и  $\text{СКН} < 180 \text{ mmHg}$ ) на възраст 26-65 години и валиден запис на АКН с 24-часово средно  $\text{ДКН} \geq 85 \text{ mmHg}$ . Изследването завършиха 32 пациенти (18 мъже и 14 жени, средна възраст  $52.1 \pm 9.8$  год.). Следните състояния бяха приети за изключващи критерии: (1) вторична хипертония, (2) бременност и кърмене, (3) застойна сърдечна недостатъчност, (4) аритмия, изискваща лечение, или с вероятност да интерферира с мониторирането, (5)

миокарден инфаркт и инсулт с давност пог 6 месеца, (6) бъбречна недостатъчност, (7) чернодробна недостатъчност, (8) контраиндикации за лечение с АСЕ-инхибитори, (9) white coat хипертония, (10) затлъстяване и обиколка на мишицата  $> 42 \text{ cm}$ .

Преди започване на наблюдението се извършваше 24-часово МАКН, след което на пациентите с лека хипертония бе назначена монотерапия с Linipril®, 10 mg, а на тези с умерена степен – Linipril®, 20 mg, в продължение на 2 седмици (I фаза), в края на която бе измерено ОКН. Пациентите, показали оптимален контрол на АКН (снижение на ОКН пог  $140/90 \text{ mm Hg}$  или на офисното  $\text{ДКН} \leq 90 \text{ mm Hg}$ ), останаха на същата доза. При останалите дозата бе увеличена с 10 mg. Тази II фаза продължи 8 седмици и в края ѝ бе проведено второ МАКН (фиг. 1). Дневната доза бе приемана в  $8^{00}$ , а в деня на мониториране - 5 минути след започване на измерването.



Фиг. 1. Дизайн на проучването. МАКН = мониториране на амбулаторното кръвно налягане, ОКН = офисно кръвно налягане; АХ = артериална хипертония; WCH=white coat хипертония.

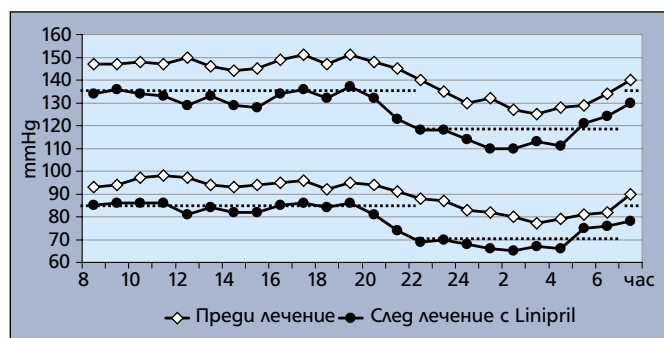
МАКН се извършваше с комбиниран монитор за АКН и ЕКГ - CardioTens, Meditech Ltd, Budapest, по стандартизираната методика на Европейското гружество по хипертония. Мониторът се поставяше на пациента между  $07^{30} - 08^{30}$  ч. АКН се регистрираше на 15 минути през дневния период ( $07^{00}-21^{59}$  ч.) и на 30 минути през нощния ( $22^{00}-06^{59}$  ч.). Минималното време на мониториране беше 24 часа. Като респондери бяха определени пациентите, показали средно 24-часово  $\text{ДКН}$  от второто МАКН  $\leq 80 \text{ mm Hg}$  или редукция на същото  $\geq 10 \text{ mm Hg}$ .

Статистическият анализ се извърши чрез анализ на вариациите (ANOVA). Значима разлика се приемаше при  $p < 0.05$ .

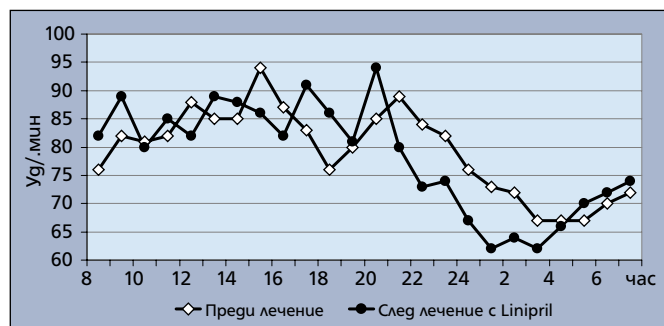
## Резултати

В I фаза на изследването участваха 38 пациенти. Трима от тях не я завършиха поради отказ от повторно МАКН, свързан с причинения от методиката дискомфорт, двама поради поява на суха кашлица и един поради откриване на white coat хипертония. Останалите 32 пациенти продължиха и завършиха II фаза. Средната доза на използвания Linipril® беше 19 mg (при 3 пациенти се наложи редуциране на дозата след втората седмица на лечението).

Тъй като нямаше пропуснати средночасови стойности на АКН, анализът беше извършен при всички 32 пациенти, завършили изследването. 24-часовият профил на АКН преди и след лечението показва обичайния циркаден ритъм с редуциране на налягането през нощта, рязко нарастване сутрин и плато през дневния период (фиг. 2). Лечението с Linipril® не повлия циркадната характеристика на КН, но го поддържа през целия 24-часов период на значимо по-ниско ниво в сравнение с това преди лечението. ANOVA-анализът показва, че всички 24-средночасови стойности на амбулаторното СКН ( $p < 0.001$ ) и ДКН ( $p < 0.001$ ) след лечение с Linipril® са сигнификантно по-ниски в сравнение с изходните. Броят на респондерите беше 23 (71%). Циркадният ритъм на СЧ не беше променен като тип и ниво (фиг.3).



Фиг. 2. Средночасови стойности на АКН преди и след лечение с Linipril®. С пунктирна линия са маркирани нормалните дневни и нощни стойности на АКН.



Фиг. 3. Средночасови стойности на сърдечната честота преди и след лечение с Linipril®.

## Обсъждане

Това проучване показва, че еднократната средна доза Linipril® 10 mg осъществява ефективен 24-часов контрол на КН при 71% от нелекуваните пациенти с лека и умерена артериална хипертония.

Резултатите от 24-часовото мониториране на АКН разкриха, че Linipril® значимо редуцира АКН във всяка точка от изследвания период без да се асоциира с рефлекторна тахикардия. Това отразява в известна степен фармакокинетиката на Linipril® – неговият ефективен плазмен полуживот от 12.6 часа и продължителното му действие му позволява да инхибира ACE за период, надвишаващ 24 часа. В допълнение към това, Linipril® запазва нормалния циркаден ритъм на КН, което е важно по отношение на поносимостта на медикамента – не бяха регистрирани резки спагове в КН. Нормалните вариации на КН са такива, че то е най-ниско между 02 и 06 часа, достига пик между 10 и 12 часа и по-малък полегат пик между 16 и 18 часа. Една от причините за липса на ефект на антихипертензивните медикаменти върху индуцираните от хипертонията сърдечно-съдови промени е неадекватният контрол през нощта. Затова постигането на оптимален контрол на КН през целия 24-часов период е толкова важно условие за намаляване на увредите на таргетните органи. Антихипертензивният ефект на Linipril® продължава през целия дозов период.

В световен мащаб по-малко от 25% от хипертониците са с оптимално контролирано КН. Причините за това са разностранни, но основният фактор е недоброто сътрудничество на пациентите. Най-рискови в този аспект са пациентите, приемащи антихипертензивния си медикамент нееднократно дневно. Преминаването към медикаменти, пригодени за еднократен прием, е един от начините за подобряването му и затова последното европейско ръководство за лечение на артериалната хипертония силно подкрепя преминаването към медикаменти, позволяващи еднократно дневно дозиране. Linipril® е удачен за еднократно дневно дозиране и предлага опростен дозов режим, което е предпоставка за подобряване на сътрудничеството на пациента и следователно – за по-оптимален контрол на КН.

## Заклучение

Еднократната доза Linipril® ефективно и гладко контролира КН в продължение на 24-часов период. Ефектът му се проявява и върху пулсовото налягане, притежаващо важна прогностична стойност. Като се има предвид, че опростеният дозов режим е предпоставка за подобряване на сътрудничеството на пациента и от там – за по-оптимален контрол на КН, Linipril® се явява средство на избор при лечение на артериалната хипертония.