

# Терапія артеріальної гіпертензії препаратом Ко-Диротон — фіксованою комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду

Т.Д. Никула<sup>1</sup>, Т.Г. Осташевська<sup>1</sup>, О.В. Карпенко<sup>1</sup>, С.С. Кисіль<sup>2</sup>, Л.В. Росяєва<sup>2</sup>, І.В. Пасько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 3

**Резюме.** Наведено результати лікування 32 пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією індивідуально підібраними дозами препарату Ко-Диротон («Ріхтер Гедеон», Угорщина), що свідчать про його високу клінічну ефективність та безпеку застосування у цієї категорії хворих. Цільовий рівень артеріального тиску досягався протягом 1-го тижня лікування у 78% обстежених, а 6-місячна терапія сприяла покращанню показників структурно-функціонального стану серця та внутрішньосерцевої гемодинаміки, забезпечувала м'який і стійкий гіпотензивний ефект зі збереженням добового ритму артеріального тиску з перекриванням його небезпечних перепадів у ранкові години.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, Ко-Диротон, фіксована комбінація, лізиноприл, гідрохлоротіазид.

## Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — один із станів, що належать в усьому світі до «хвороб століття», «хвороб цивілізації». Масштаби цієї неінфекційної епідемії вражаючи: майже 20–25% всього дорослого населення має підвищений артеріальний тиск (АТ), тобто страждає тією чи іншою формою АГ, причому частіше незважають найбільш працездатні люди віком 30–60 років. Відповідно до масштабів України можна вважати, що ми маємо 12–13 млн хворих на АГ.

Тривала АГ призводить до ураження органів-мішеней — серця, головного мозку, нирок. Чим вищий АТ і триваліша нелікована АГ, тим більший ризик розвитку інсульту, ішемічної хвороби серця, передчасної смерті. Основною метою лікування, відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів, є не лише зменшення показників АТ, а й зниження в довгостроковій перспективі сумарного кардіоваскулярного ризику, зменшення ураження органів-мішеней (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008). Тому сьогодні увага лікарів приділяється наданню адекватної допомоги хворим високого кардіоваскулярного ризику.

Як відомо, до антигіпертензивних засобів першої лінії відносять 5 груп препаратів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори бета-адренорецепторів, блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики й антагоністи іонів кальцію. ІАПФ проявляють ангіопротекторну, кардіопротекторну, антиатерогенну дію, запобігають фіброзу міокарда та здатні викликати зворотний розвиток ушкоджень органів-мішеней, що призводить до зниження смертності від серцево-судинних ускладнень. Згідно зі спільними рекомендаціями Європейського товари-

ства з артеріальної гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства, комбіновану антигіпертензивну терапію слід розглядати як повноправну альтернативу монотерапії (Mancia G. et al., 2007).

Приймаючи рішення щодо вибору комбінованої терапії, у клінічній практиці лікар повинен враховувати такі фактори, як:

- ступінь підвищення АТ;
- ступінь серцево-судинного ризику з урахуванням додаткових факторів (цукровий діабет, гіперхолестеринемія, ожиріння, стать і вік хворого тощо);
- наявність та вираженість ураження органів-мішеней;
- ступінь тяжкості й перебіг АГ;
- супутні захворювання, що обмежують застосування певних класів антигіпертензивних засобів;
- індивідуальна переносимість лікарських засобів;
- соціально-економічні фактори.

На початку терапії слід надавати перевагу фіксованим низькодозовим комбінаціям.

Фіксовані комбінації антигіпертензивних засобів останнім часом все ширше застосовуються в клінічній практиці (Fogari R. et al., 2006; Бабушкіна А.В., 2010; Березин А.Е., 2010; Gupta A.K. et al., 2010). Патогенетично обґрунтовано є комбінована антигіпертензивна терапія ІАПФ та діуретиком, що має забезпечити ефективний контроль підвищеного АТ завдяки ренопротекторній, кардіопротекторній та вазопротекторній дії цих груп препаратів, доведених у численних проспективних дослідженнях (Hart W., 1991; Lang H., 1991; Chrysant S.G., 1994; Mancia G., Grassi G., 1997). Комбінація ІАПФ і тiazидного діуретика дозволяє реалізувати переваги обох препаратів та взаємопосилити їх антигіпертензивну дію. Застосування цієї комбінації дає можли-

вість знизити дози обох компонентів, а отже, знизити ймовірність небажаних метаболічних ефектів, притаманних тiazидним діуретикам. Лізиноприл — це активно діюча лікарська форма, що не потребує додаткових перетворень в організмі, якій притаманні тривалий період напіввиведення, гідрофільні властивості та низький рівень зв'язування з білками плазми крові, що дає можливість запобігти небажаній взаємодії чи конкуренції з іншими лікарськими засобами на рівні транспорту і метаболізму.

Прикладом ефективною комбінації лізиноприлу з тiazидним діуретиком є препарат Ко-Диротон (виробництва компанії «Ріхтер Гедеон», Угорщина), наявний на ринку України у двох формах дозування: лізиноприл 10 мг + гідрохлоротіазид 12,5 мг та лізиноприл 20 мг + гідрохлоротіазид 12,5 мг.

Мета дослідження — вивчення антигіпертензивної дії і переносимості фіксованої комбінації ІАПФ лізиноприлу та тiazидного діуретика гідрохлоротіазиду (препарат Ко-Диротон) та впливу 6-місячної терапії препаратом Ко-Диротон на морфофункціональні показники серця, функціональний стан нирок, біохімічні показники крові.

## Об'єкт і методи дослідження

У дослідження було включено 32 пацієнти з м'якою (15 осіб — 46,9%) та помірною АГ (17 осіб — 53,1%), які лікувалися у кардіологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 3. Середній вік хворих становив 54,6±4,1 року, середня тривалість АГ — 10,3±1,0 року. Діагноз АГ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментальних обстежень

після виключення симптоматичної АГ відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я й Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (Whitworth J.A.; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group, 2003; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008). У дослідження не включалися хворі: із тяжкою серцевою недостатністю (III–IV функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (New York Heart Association — NYHA)), вадами серця, онкологічними, ендокринними, гематологічними, запальними, бронхолегеневими захворюваннями, гострим інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, печінковою чи нирковою недостатністю.

Протягом 1-го тижня спостереження хворим проводили загальноклінічні дослідження, електрокардіографію, ехокардіографію (ехоКГ), добовий моніторинг АТ (ДМАТ), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок, обстеження окуліста. Після оцінки критеріїв включення/виключення призначали препарат Ко-Диротон у формі дозування лізиноприл 10 мг + гідрохлоротіазид 12,5 мг 1 раз на добу. Якщо цільового рівня АТ (сistolічний АТ (САТ) < 140 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) < 90 мм рт. ст.) не було досягнуто, наприкінці 1-го тижня призначали Ко-Диротон у формі дозування лізиноприл 20 мг + гідрохлоротіазид 12,5 мг. Контрольні інструментальні та лабораторні тести виконували наприкінці 4-тижневого періоду спостереження та впродовж 6 міс. Під час кожного візиту проводили оцінку лікування та моніторинг переносимості препарату за стандартними критеріями (Mancia G. et al., 2007).

Хворим проводили офісне вимірювання АТ; ДМАТ — за допомогою апарата «АВРМ-04 Meditech» (Угорщина) з автоматичним розрахунком стандартних показників; ехоКГ — за стандартною методикою в М- і В-режимах (Schiller N.B. et al., 1989). Оцінювали основні параметри ехоморфології серця: товщину задньої стінки лівого шлуночка (Тд ЗСЛШ) і міжшлуночкової перетинки (Тд МШП) в діастолі, кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-сistolічний (КСР) розміри ЛШ, кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-сistolічний (КСО) об'єми ЛШ, передньо-задній розмір (ПЗР) лівого передсердя (ЛП), стан клапанного апарату. Розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ та ударний об'єм крові. На підставі визначених у М-режимі Тд МШП, Тд ЗСЛШ та КДР ЛШ розраховували масу міокарда (ММ) ЛШ за формулою:

$$MM \text{ ЛШ} (г) = 1,04 \cdot [(Тд \text{ МШП} + Тд \text{ ЗСЛШ} + КДР \text{ ЛШ})^3 - КДР \text{ ЛШ}^3] - 13,6.$$

Індекс маси міокарда (ІММ) розраховували за формулою:

$$IMM (г/м^2) = MM / \text{площа поверхні тіла}.$$

Функціональний стан нирок оцінювали за показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft — Gault:

$$ШКФ (мл/хв) = (140 - \text{вік хворого (роки)}) \cdot \text{маса тіла (кг)} / \text{креатинін плазми крові (мкмоль/л)} \cdot 0,8.$$

Статистичну обробку отриманих в результаті досліджень даних проводили з ви-

користанням комп'ютерних програм Microsoft Excel 7.0 та стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 9.0.

## Результати та їх обговорення

На фоні терапії Ко-Диротоном усі хворі відзначили поліпшення загального самопочуття, зменшення кількості запаморочень, кардіалгій, частоти й інтенсивності головного болю, а також підвищення переносимості фізичного навантаження. Препарат добре переносився хворими; ускладнень, які б потребували відміни препарату, не спостерігали у жодного пацієнта. У 4 хворих періодично виникав неінтенсивний кашель, який зменшувався внаслідок зниження дози препарату. Частота підвищення АТ в денний та нічний періоди підвищувалася залежно від тяжкості АГ. Останнє особливо стосувалося ДАТ у хворих з помірною АГ, у яких 68% зафіксованих вимірів АТ перевищували межу нормотензії. Виявлено порушення циркадних ритмів АТ залежно від тяжкості АГ. Так, при м'якій АГ частка осіб із недостатнім зниженням АТ в нічні години (non-dipper) становила 27% за рівнем САТ і 33% — за ДАТ. Перевагу середніх нічних рівнів САТ (night-peaker) визначено у 33%, а ДАТ — у 27% таких хворих. Для помірної АГ характерне збільшення питомої ваги non-dipper, в той час як частка night-peaker залишалася на попередньому рівні, а саме — 29% за добовим індексом САТ та 35% — за добовим індексом ДАТ. Окрім того, доволі характерними для обстежених хворих були епізоди стрімких раптових підвищень ДАТ під час нічних, особливо передранкових годин, що створює потенційну небезпеку для розвитку в них серцево-судинних і мозкових катастроф.

Цільовий рівень АТ (< 140/90 мм рт. ст.) досягався протягом 1-го тижня лікування у 78% хворих завдяки індивідуально підібраній дозі препарату. Середня добова доза лізиноприлу становила 15,1±1,6 мг. Протягом наступних 6 міс дослідження відзна-

чали стійке статистично високовірогідне зниження та стабілізацію АТ на рівні, підтримання якого протягом тривалого часу є доцільним для мінімізації ризику розвитку судинних катастроф, а отже — для збереження працездатності та покращання якості життя хворих. За даними ДМАТ середньодобовий рівень САТ знизився з 152,3±11,9 до 122,9±10,4 мм рт. ст., ДАТ — з 83,2±9,1 до 75,4±8,2 мм рт. ст. (табл. 1). Внаслідок аналізу добового профілю АТ відмічали зменшення епізодів раптових підвищень АТ в передранковій годині.

Застосування комбінації лізиноприлу та гідрохлоротіазиду протягом 6 міс лікування у пацієнтів з АГ супроводжувалося низкою позитивних змін структурно-функціонального стану серця, що погоджується з результатами аналогічних робіт інших авторів (Petretta M. et al., 1996; Wong G.C. et al., 2006). За даними ехоКГ простежувалася тенденція до позитивної динаміки показників: КСР ЛШ — 34,6±3,6 та 34,1±3,5 мм; КДР ЛШ — 55,4±5,3 та 54,5±5,2 мм; Тд ЗСЛШ — 10,9±0,9 та 9,7±0,8 мм; Тд МШП — 11,2±0,9 та 10,3±0,9 мм відповідно. При аналізі скоротливої функції ЛШ виявлено, що ФВ вірогідно не змінювалася у зв'язку з її нормальними величинами до лікування: з 61,6±5,3 та 62,8±5,4% відповідно (табл. 2). Вірогідне зменшення товщини МШП та ЗСЛШ протягом 6-місячного лікування пояснюється проведенням комбінованої терапії, а також вихідною помірно вираженою гіпертрофією ЛШ у пацієнтів з м'якою та помірною АГ. При аналізі ПЗР ЛП відзначали його зменшення від 40,4±4,1 до 38,2±3,8 мм, що можна розглядати як корекцію діастолічної дисфункції ЛШ.

Аналіз біохімічних показників в динаміці показав відсутність їх статистично вірогідних відмінностей на фоні тривалого прийому препарату Ко-Диротон (табл. 3).

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують високу клінічну ефективність та безпеку лікування хворих із м'якою та помірною АГ індивідуально підібраними дозами препарату Ко-Диротон.

Таблиця 1 Показники добового моніторингу АТ у хворих на АГ до та після 4-тижневого лікування Ко-Диротоном (М±σ)

Період	САТ		ДАТ		Варіабельність САТ
	середній	максимальний	середній	максимальний	
До лікування	152,3±11,9	178,4±14,1	83,2±9,1	109,3±9,6	44,1±3,9
Після лікування	122,9±10,4	150,1±13,4	75,4±8,2	94,8±9,8	25,9±2,1
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблиця 2 Показники морфофункціонального стану серця у хворих на АГ, які застосовували Ко-Диротон, у динаміці через 6 міс (М±σ)

Період	ФВ ЛШ, %	ПЗР ЛП, мм	Тд ЗСЛШ, мм	Тд МШП, мм	ІММ, г/м <sup>2</sup>	ЧСС, уд./хв
До лікування	61,6±5,3	40,4±4,1	10,9±0,9	11,2±0,9	130,9±11,3	76,3±6,8
Після лікування	62,8±5,4	38,2±3,8	9,7±0,8	10,3±0,9	119,0±11,0	71,9±6,3
p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 3 Біохімічні лабораторні показники у хворих на АГ, які застосовували Ко-Диротон, в динаміці через 3 тиж (М±σ)

Період	K <sup>+</sup> , ммоль/л	Na <sup>+</sup> , ммоль/л	Білірубін, мкмоль/л	АлАТ, ум. од.	Сечовина, ммоль/л	Сечова кислота, ммоль/л	ШКФ, мл/хв
До лікування	4,6±0,5	140,8±11,8	15,9±1,5	30,8±2,9	5,7±0,6	375,2±24,7	96,3±9,8
Після лікування	4,8±0,5	137,2±10,9	15,7±1,4	29,9±2,6	5,8±0,6	364,8±22,5	98,9±10,3
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

АлАТ — аланінамінотрансфераза.

## Висновки

1. Антигіпертензивна терапія фіксованою комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду — препаратом Ко-Диротон виробництва компанії «Ріхтер Гедеон» (Угорщина) — забезпечує м'який і стійкий гіпотензивний ефект зі збереженням доброго ритму АТ з перекриванням небезпечних перепадів АТ у ранкові години. Цільового рівню АТ досягнуто протягом 1-го тижня лікування у 78% хворих із м'якою та помірною АГ завдяки індивідуально підібраній дозі препарату.

2. 6-місячне лікування препаратом Ко-Диротон сприяє покращанню показників структурно-функціонального стану серця та внутрішньосерцевої гемодинаміки (спостерігається тенденція до зменшення маси міокарда, відбуваються позитивні зміни діастолічної функції ЛШ).

3. Впродовж 6 міс лікування препаратом Ко-Диротон не спостерігається негативних метаболічних ефектів, що підтверджують лабораторні показники.

4. Препарат Ко-Диротон розширює можливості кардіопротекції і є оптимальним для призначення пацієнтам із м'якою й помірною АГ, враховуючи добру переносимість, досягнення цільових рівнів АТ та забезпечення тривалого антигіпертензивного ефекту.

## Література

Бабушкіна А.В. (2010) О проблеме неконтролируемой артериальной гипертензии. Укр. мед. часопис, 5(79): 73–79 (<http://www.umj.com.ua/article/6803>).

Березин А.Е. (2010) Модификация стратегии лечения артериальной гипертензии в контексте результатов доказательной медицины. Укр. мед. часопис, 1(75): 31–34 (<http://www.umj.com.ua/article/2966>).

Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., випр. і доп. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», Київ, 55 с.

Chrysant S.G. (1994) Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Arch. Intern. Med., 154(7): 737–743.

Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. (2006). Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. J. Hum. Hypertens., 20(3): 177–185.

Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. (2010) Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension, 55(2): 399–407.

Hart W. (1991) Lisinopril-hydrochlorothiazide combination compared with the monocomponents in elderly hypertensive patients. J. Hum. Hypertens., 5(Suppl. 2): 85–89.

Lang H. (1991) The results of a large multicentre study comparing low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide with the monocomponents. J. Hum. Hypertens., 5(Suppl. 2): 73–76.

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J., 28(12): 1462–1536.

Mancia G., Grassi G. (1997) Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial. J. Cardiovasc., Pharmacol., 30(5): 548–553.

Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. (1996) Effect of 1 year of lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Hypertension, 27(3 Pt 1): 330–338.

Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J. Am. Soc. Echocardiogr., 2(5): 358–367.

Whitworth J.A.; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003) 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J. Hypertens., 21(11): 1983–1992.

Wong G.C., Marcotte F., Rudski L.G. (2006) Impact of chronic lisinopril therapy on left atrial volume versus dimension in chronic organic mitral regurgitation. Can. J. Cardiol., 22(2): 125–129.

## Терапія артеріальної гіпертензії препаратом Ко-Диротон — фіксованою комбінацією лізиноприлу і гідрохлоротіазиду

Т.Д. Никула, Т.Г. Осташевская,  
О.В. Карпенко, С.С. Кисель,  
Л.В. Росяева, И.В. Пасько

**Резюме.** Представлены результаты лечения 32 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией индивидуально подобранными дозами препарата Ко-Диротон («Рихтер Гедеон», Венгрия),

свидетельствующие о его высокой клинической эффективности и безопасности применения у этой категории больных. Целевой уровень артериального давления достигался на протяжении 1-й недели лечения у 78% обследованных, а 6-месячная терапия способствовала улучшению показателей структурно-функционального состояния сердца и внутрисердечной гемодинамики, обеспечивала мягкий и стойкий гипотензивный эффект с сохранением суточного ритма артериального давления с перекрыванием его опасных перепадов в утренние часы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, Ко-Диротон, фиксированная комбинация, лизиноприл, гидрохлоротиазид.

## Treatment of arterial hypertension with Co-Diroton — fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide

T.D. Nykula, T.G. Ostashevskaya,  
O.V. Karpenko, S.S. Kysel,  
L.V. Rosyayeva, I.V. Pasko

**Summary.** Article represents the results of treatment of 32 patients with mild to moderate arterial hypertension with individual doses of Co-Diroton («Richter Gedeon», Hungary), that testify to its high clinical efficacy and safety in this category of patients. Target value of blood pressure was achieved during the first week of treatment in 78% patients, and 6-month therapy promoted the improvement in the structural-functional state of the heart and intracardiac haemodynamics, as well as provided mild and persistent hypotensive effect with the preservation of daily rhythm of blood pressure and neutralization of its unsafe differences in morning hours.

**Key words:** arterial hypertension, arterial pressure, Co-Diroton, fixed combination, lisinopril, hydrochlorothiazide.

### Адреса для листування

Никула Тарас Денисович  
01004, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, кафедра  
пропедевтики внутрішньої медицини № 2