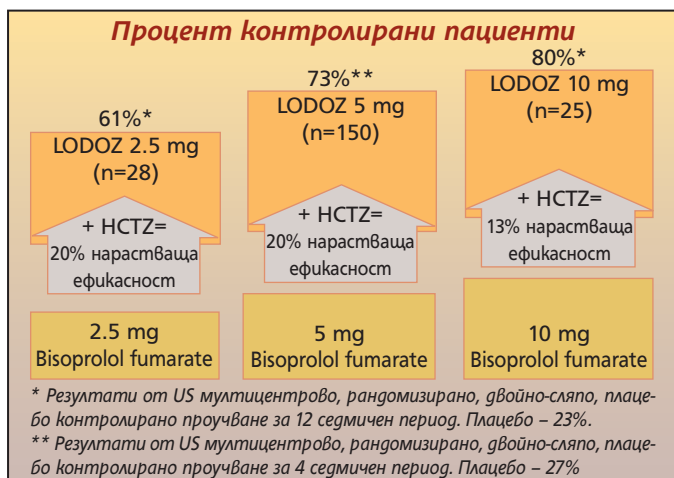


# Lodoz<sup>®</sup> - клинична ефикасност и съпоставителни проучвания

Д-р Борислав Георгиев, д-р Иван Иванов  
Национална кардиологична болница

Lodoz<sup>®</sup> (bisoprolol/HCTZ) е ниско-дозирен антихипертензивен медикамент, който според Европейските препоръки за лечение на хипертонията<sup>1</sup> може да бъде използван за начало на лечение на артериалната хипертония. Големи контролирани проучвания са доказали, че Lodoz<sup>®</sup> е подходящ комбиниран медикамент при широк кръг хипертоници. Неговата антихипертензивна ефикасност е изследвана при големи контролирани мултицентрови проучвания и при тях се е целяло да се установи дали ниската доза на диуретика хидрохлоротиазид (HCTZ) от 6,25 мг ще потенцира значимо антихипертензивния ефект на бисопролол, както и да се определи най-ниската доза, при която комбинацията от двата медикамента ще осъществи адекватен клиничен отговор. Съпоставителните проучвания са целяли да анализират дали ниските дози от двата медикамента биха контролирали хипертонията при минимални дозозависими странични ефекти и да съпоставят профила на безопасност на Lodoz<sup>®</sup> с този на амлодипин и еналаприл.

В първото двойно-сляпо, определящо дозата мултифакторно проучване е анализиран ефектът на моно- и комбинирана терапия при 512 болни,



Фиг. 1. Добавянето на 6.25 мг HCTZ увеличава терапевтичния отговор към лечението с Lodoz<sup>®</sup> (определен като диастолично артериално налягане в седнало положение <90 mmHg или понижаване спрямо изходно налягане с 10 mmHg или повече след 3-4 седмично лечение)<sup>2</sup>

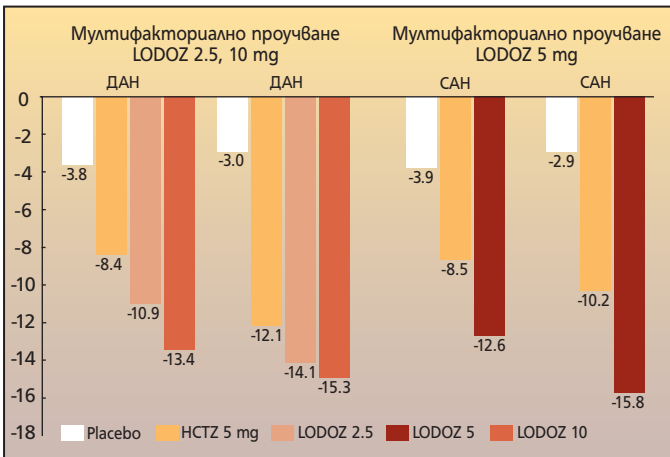
като е измервано систолното и диастолично налягане в седнало положение. За период от 12 седмици са използвани 12 терапевтични режима<sup>2, 3</sup>. Пациентите са били рандомизирани да получават плацебо, бисопролол 2.5, 10 или 40 мг, HCTZ 6.25 или 25 мг, или една от шестте комбинации на бисопролол и HCTZ. Резултатите от проучването сочат, че артериалното налягане се понижава допълнително при добавяне на HCTZ към бисопролол, като ниската доза диуретик от 6.25 мг е с потенциращ антихипертензивен ефект, но се свързва с минимална честота на хипокалиемия и хиперурикемия в сравнение с дозата от 25 мг HCTZ.

Друго важно проучване включва 547 хипертоници, лекувани за 4 седмици с Lodoz<sup>®</sup> 5 mg, HCTZ 25 mg, бисопролол 5 mg или плацебо<sup>3, 4</sup>.

Важно заключение от мултифакториалните и потвърдителни проучвания е съпоставката на монотерапията с бисопролол с комбинираната терапия, включваща HCTZ 6.25 мг. Добавянето на ниската доза диуретик значимо повишава ефикасността на терапията с множествен механизъм на повлияване на хипертонията и допълнителните ползи от комбинацията са между 13% и 20% в зависимост от дозата на бисопролол<sup>2</sup> (фиг. 1). Отговорът на 24 час след прилаганата доза е 61%, 73% и 80% за Lodoz<sup>®</sup> 2.5, 5 и 10 мг. За съпоставка, отговорът към плацебо е 23% и 27% в двете проучвания. Тези проучвания доказват, че адитивният ефект на диуретика се отнася за всички прилагани дози и с повишаване на дозата на бисопролол се увеличава редуцията на артериалното налягане (фиг. 2).

След 3-4 седмично лечение с Lodoz<sup>®</sup> 2.5 мг, 5 мг и 10 мг процентът на отговорилите на терапията се увеличава с повишаване на дозата на бисопролол. Активното лечение значимо понижава систолното и диастолично налягане (фиг. 2) и в двете проучвания се установява сигнификантна редукция на диастолично налягане в седнало положение в сравнение с плацебо ( $p < 0.01$ )<sup>3</sup>.

Пациентите на лечение с Lodoz<sup>®</sup> са с по-добър контрол на налягането в сравнение с тези на монотерапия с бисопролол 5 мг или HCTZ 25 мг. По-голям е процентът на отпадналите от лечение в групата на монотерапия с бисопролол и HCTZ в сравнение с Lodoz<sup>®</sup>. Ползите от комбинираната ме-

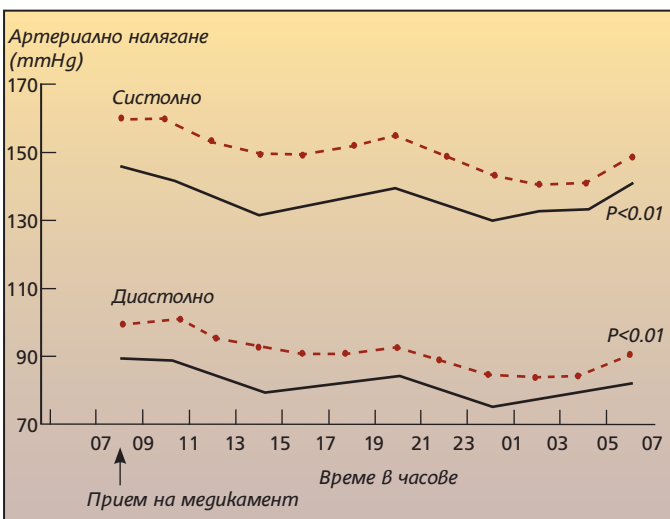


Фиг. 2. Намаляване на систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане в седнало положение в резултат на лечение с Lodoz®

дикамент са както за цялата популация, така и за избрани групи пушачи и хипертоници в напреднала възраст. Не се установяват разлики в отговора към лечение за двата пола.

В проучване с 24-часово мониториране на артериалното налягане при болни с лека и умерена хипертония<sup>5</sup> се установява значима редукция на систолното и диастолното налягане след 2- и 4-седмично лечение с Lodoz® 5 мг (фиг. 3). В сравнение с изходните стойности, систолното и диастолното налягане са понижени значително през целия 24-часов период, както през деня, така и през нощта и през последните 2 часа преди следващата доза.

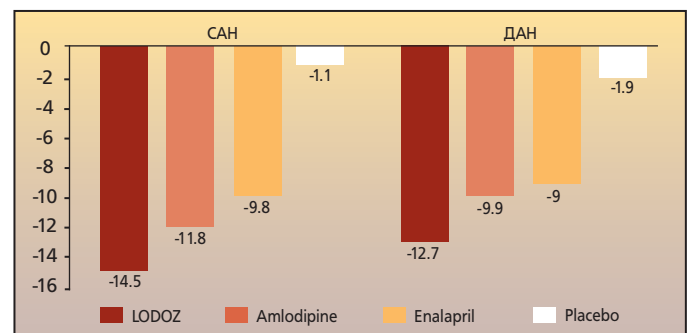
Проведени са редица съпоставителни проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на Lodoz® и други често прилагани антихипертензивни медикаменти. Сравнени са ефектите и страничните ефекти на Lodoz® с амлодипин и с еналаприл<sup>6, 7, 8</sup>. В рандомизирано, двойно-сляпо, в паралелни групи проучване е сравнен ефектът на Lodoz® и амлодипин при пациенти на възраст над 60 години с изолирана систолна хипертония<sup>9</sup>. В проучвания на Neutel и сътр.<sup>6</sup> и Prisant и сътр.<sup>7</sup> се съпос-



Фиг. 3. Крива на 24-часово амбулаторно мониториране на артериалното налягане, съпоставяща плацебо-група и Lodoz® 5 мг

тавя ефикасността (измерена чрез честотата на контролиращите хипертонията, отговорили на лечение и според промените на систолното, диастолното артериално налягане и сърдечната честота) и профила на странични ефекти от приложението на Lodoz®, еналаприл и амлодипин при болни с лека до умерена хипертония. Двете проучвания са много сходни като дизайн и резултатите могат да се обединят при анализите, както и да се анализират подгрупите от двете проучвания в общи съпоставки. И в двете проучвания се тества Lodoz® във всички гозови комбинации – 2.5 мг, 5 мг и 10 мг. След период на изчистване и двойно-сляп период на титриране на гозите и период на лечение се измерват терапевтичните ефекти на прилаганите медикаменти.

Проучването на Neutel и сътр. потвърждава, че антихипертензивната терапия с Lodoz® се свързва с по-значимо намаляване на артериалното налягане в сравнение с по-високите дози на монотерапия. Систолното и диастолното налягане са по-мощно понижени с комбинираната терапия в сравнение с монотерапията (фиг. 4).



Фиг. 4. Средна промяна на систолното (САН) и диастолното (ДАН) налягане спрямо изходните стойности

Намаляването на налягането е значимо и в трите групи в сравнение с плацебо-групата ( $p < 0.001$ ). Намаляването на диастолното налягане с Lodoz® е статистически по-голямо в сравнение с еналаприл ( $p = 0.002$ ) и с амлодипин ( $p = 0.02$ ). Lodoz® намалява по-силно систолното налягане в сравнение с еналаприл ( $p = 0.03$ ), но не и с амлодипин ( $p = 0.22$ ). Честотата на отговорилите на лечение с Lodoz® е 84%, с амлодипин 70% и с еналаприл 52%. Данните от тези анализи сочат, че лечението на болни с лека и умерена хипертония с Lodoz® е ефективна алтернатива на конвенционалната терапия с еналаприл и амлодипин.

Контролът на налягането в тези две проучвания е дефиниран като постигане на диастолно налягане  $< 90$  mmHg или понижаване на диастолното налягане под изходните стойности с  $\geq 10$  mmHg. В групата с Lodoz® е установено, че повече от 50% от болните контролират налягането си още при първата прилагана доза, докато при 24% от лекуваните с амлодипин се установява контрол при първата доза и в групата с амлодипин и еналаприл се налага по-често титриране на дозата за достигане на желаните стойности на артериалното налягане.

Проведено е и съпоставително проучване между Lodoz<sup>®</sup> и комбинацията Losartan/HCTZ<sup>10</sup>. То е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, с увеличаване на дозите на медикаментите и е имало за цел да съпостави ефикасността и поносимостта на двете антихипертензивни комбинации. Болни с хипертония I и II стадии са лекувани с Lodoz<sup>®</sup> 2.5 мг или Лозартан 50 мг. Неконтролиращите налягането с тази терапия са получили Lodoz<sup>®</sup> 5 мг или Лозартан 100 мг и неконтролиращите с тези антихипертензивни медикаменти са приемали Lodoz<sup>®</sup> 10 мг и Лозартан 50 мг и 12.5 мг HCTZ. Установено е значимо понижаване на систолното и диастолното налягане в групата с Lodoz<sup>®</sup> в сравнение с Лозартан в монотерапия или комбинан с HCTZ. В изследването е включено и амбулаторно мониториране на артериалното налягане. В края на курса на лечение е установено, че лечението с Lodoz<sup>®</sup> понижава средното диастолно налягане с 11 mmHg, сравнено с намалението с Лозартан/HCTZ с 5.8 mmHg и плацебо с 2.8 mmHg. В групата с Lodoz<sup>®</sup> е постигната редукция на диастолното налягане <90 mmHg при 71% от болните срещу 29% контрол в групата с лозартан/HCTZ и 11% в групата с плацебо. 79% от лекуваните с Lodoz<sup>®</sup> са контролирали налягането си, докато в групата с лозартан те са били 29% и в плацебо-групата – 11%.

В групата с Lodoz<sup>®</sup> само малка част от болните са се нуждаели от високо-дозовата комбинация, докато в групата с лозартан болшинството са се нуждаели от максимално покачване на дозите.

Известно е, че Lodoz<sup>®</sup> е ефикасен при до 84% от пациентите, независимо от раса, възраст и пол. Сходна е антихипертензивната ефикасност при мъже и жени. Патофизиологичните особености на хипертонията при жените се различават малко от тази при мъжете. Жените са в по-голяма степен солево-зависими и са с тенденция към по-ниска плазмена ренинова активност<sup>11, 12, 13, 14</sup>. В плацебо-контролирано проучване, съпоставящо Lodoz<sup>®</sup> с монотерапия с биспролол или HCTZ, антихипертензивната ефикасност на фиксираната комбинация е еднаква при мъжете и жените, а ефектът на Lodoz<sup>®</sup> е по-добър от този на монокомпонентите<sup>4</sup>.

Оценен е ефектът на Lodoz<sup>®</sup> в групата на възрастни пациенти >60 години. В съпоставителни анализи на ефекта на трите дози Lodoz<sup>®</sup> върху стари и млади хипертоници се установява, че при хипертоници на възраст над 60 години медикаментът намалява на 3-4 седмица от лечението диастолното налягане с 10.9–13.4 mmHg и систолното налягане с 12.7–17.8 mmHg, което е съпоставимо с това при млади хора.<sup>15</sup>

Lodoz<sup>®</sup> е тестван и при болни с изолирана систолна хипертония на възраст над 60 години и комбинираната форма с 2.5 мг биспролол е сравнявана с амлодипин 5 мг<sup>9</sup>. Проучването доказва еднакво понижаване на систолното и диастолното наляга-

не след 12-седмично лечение, но значимо по-голямо понижаване на сърдечната честота при лечение с Lodoz<sup>®</sup> 2.5 мг.

Съвременното лечение на хипертонията в болшинството случаи се провежда с комбинирана медикаментозна терапия. Дори при леката хипертония приложението на ниско-дозирани комбинации е по-подходящо при болните с оглед по-голямата вероятност за постигане на прицелните стойности на артериалното налягане и по-малкото странични ефекти от прилагането на по-високи дози на един медикамент. Използването на Lodoz<sup>®</sup> при лечението на хипертонията се явява приложение на практика на препоръките за лечение на хипертонията на Евриопейската асоциация по хипертензиология. Сравнен с лечението с един медикамент, дори той да бъде сред най-новите и модерни терапевтични средства, Lodoz<sup>®</sup> осигурява оптимален контрол на артериалното налягане при минимална честота на нежелани странични ефекти.

#### Книгопис

- 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial Hypertension. *J Hypertension* 2003; 21:1011–1053
- Frishman WH, Bbryzinski BS, Coulson LR et al: A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1461-8.
- Zachariah PK, Messerli FH, Mroczek W: Low-dose Bisoprolol/6.25 Hydrochlorothiazide: an option in first-line antihypertensive treatment. *Clin Ther* 1993; 15: 779-87
- Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ et al: First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 182-8.
- Lewin AJ, Leug MC, Targum S et al: A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol*. 1993; 16: 732-736.
- Neutel JM, Rolf CN, Valentine SN et al: Low-dose combination therapy as first-line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of bisoprolol/HCTZ versus amlodipine, enalapril and placebo. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 1996; 17: 33-45.
- Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V et al: Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995; 130: 359-66.
- Prisant LM, Neutel JM, Papademetriou V et al: Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment - of bisoprolol/HCTZ versus amlodipine, enalapril and placebo: combined analysis of comparative studies. *Am J Ther* 1998; 5: 313-321
- Benetos A, Consoli S, Safavian A, Dubanchet A, Safar M: Efficacy, safety and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. *Am Heart J* 2000; 140 (4): E14
- Papademetriou V, Neutel J, Narayan P, Smith D, Kokkinos P: Comparison of bisoprolol and low dose hydrochlorothiazide combination with losartan, alone or in combination with hydrochlorothiazide, in the treatment of hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Cardiovasc Rev Rep* 1998; 21:

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.