

Терапия на първи избор с ниски дози бизопролол фумарат и хидрохлоротиазид при пациенти с есенциална хипертония I и II стадий

Настоящото проучване е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано и има за цел да оцени: 1) антихипертензивната ефективност на хидрохлоротиазид, 6.25 mg веднъж дневно, и бизопролол фумарат, 5 mg, при пациентите с есенциална хипертония I и II стадий; 2) дали тази формула притежава предимства по отношение на ефективността и сигурността пред стандартната монотерапия с бизопролол или 25 mg хидрохлоротиазид. Резултатите показват, че хидрохлоротиазид, 6.25 mg, повишава значимо ефективността на бизопролол, 5 mg. Приложението на бизопролол 5 mg/хидрохлоротиазид 6.25 mg (B5/X6.25) води до сигнификантно понижение на средната стойност на систолното и диастолното артериално налягане (-15.8 mmHg/-12.6 mmHg) в сравнение с монотерапия с бизопролол, 5 mg (-10 mmHg/-10.5 mmHg) и монотерапията с хидрохлоротиазид, 6.25 mg (-10.1 mmHg/-8.5 mmHg). Честотата на отговор към нискодозовата терапия е 73% в сравнение с 61% към монотерапия с бизопролол, 5 mg (B5) и 47% към монотерапията с хидрохлоротиазид, 25 mg (X25). Тези резултати са независими от пол, раса, възраст и тютюнопушене. Антихипертензивният ефект се поддържа през целия 24-часов период. Повишената активност на B5/X6.25 не е асоциирана с повишение на страничните ефекти – честотата им е съпоставима с тази в плацебо-групата. Предимствата на ниско-дозовата формула B5/X6.25 предлагат основание за приложението ѝ като терапия на първи избор при пациенти с есенциална хипертония I и II стадий.

Антихипертензивната активност на диуретичите и бета-блокериите е доказана в дългосрочни проучвания,¹ въпреки че някои изследователи смятат, че приложението на тези медикаменти е свързано с множество нежелани метаболитни ефекти.² Намалението на дневната доза хидрохлоротиазид е метод за понижение на страничните ефекти на медикамента,^{1, 3, 4} особено като се има предвид, че антихипертензивната активност нараства слабо при повишаване на дозата над 25-50 mg, а нежеланите ефекти – значимо. Ниските дози на двата медикамента, използвани в комбинация, повишават

ефективността и понижават дозо-зависимите странични ефекти.

Проведено е 12-седмично, 24-центрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултифакторно проучване,⁶ включващо пациенти с есенциална хипертония I и II стадий, оценяващо ефектите на хидрохлоротиазид, 6.25 mg (1/2-1/8 от минималната ефективна доза, препоръчана от Националния здравен институт, JNC V, 1993)¹ и бизопролол фумарат, бета₁-селективен агренорецепторен блокер, не притежаващ вътрешна симпатомиметична и мембранно-стабилизираща активност. Проучването доказва предвидимия антихипертензивен ефект на хидрохлоротиазид, 6.25 mg, който, добавен към бизопролол в комбинирана формула с еднократен дневен прием, води до редукция както на систолното (САН), така и на диастолното артериално налягане (ДАН).⁵ Подобни ефекти са наблюдавани и в подгрупи, дефинирани по раса, възраст и пол. Добавката на хидрохлоротиазид, 6.25 mg, не повлиява значимо профила на нежелани ефекти на бизопролол и комбинираната формула B5/X6.25 доказва множество предимства пред стандартната терапия с хидрохлоротиазид, 25 mg.

Това проучване има за цел да оцени: 1) антихипертензивната ефективност на хидрохлоротиазид, 6.25 mg веднъж дневно, и бизопролол фумарат, 5 mg, при пациентите със системна хипертония I и II стадий; 2) дали тази формула притежава предимства по отношение на ефективността и сигурността пред стандартната терапия с хидрохлоротиазид, 25 mg.

Проучването е мултицентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно-групово, състоящо се от 4-6-седмичен единично-сляп, плацебо-период, последван от 4-седмичен двойно-сляп терапевтичен период, по време на който пациентите са получавали плацебо (n=75), бизопролол, 5 mg (B5) (n=151), бизопролол, 5 mg/ хидрохлоротиазид 6.25 mg (B5/X6.25) (n=150) или хидрохлоротиазид, 25 mg (X25) (n=133).

В проучването са включени пациенти на възраст над 21 години със системна хипертония стадий I и II, с телесно тегло не по-ниско от 10% и

не по-високо от 30% спрямо идеалното за височината и телесната конструкция. Изключващи критерии са вторична хипертония, хипертензивна ретинопатия над 2 степен по Keith-Wagener, съпровождащо заболяване, нуждаещо се от терапия с медикаменти, повлияващи артериалното налягане, анамнеза за сърдечно-съдово заболяване или контраиндикации за терапия с бета-блокери. От пациентите е получено информирано съгласие след подробно обяснение.

По време на встъпителния 4-6-седмичен плацебо-период е снета анамнеза и е извършен физикален преглед, електрокардиограма и лабораторни тестове. Контролни прегледи са извършвани ежеседмично, по едно и също време на деня. Артериалното налягане е измервано с помощта на живачен сфигмоманометър 24 часа след приема на гозата за предишния ден. Измерването е двукратно, в седнало положение, супинация или изправен стоеж и средната стойност е използвана за целите на анализа. Сърдечната честота е измервана еднократно във всяка позиция след измерване на артериалното налягане. Пациентите, отговарящи на критериите за включване и диастолно артериално налягане в седнало положение (ДАН-СП) между 95 и 115 mmHg в 3 последователни прегледа по време на плацебо-периода, са насочени към 4-седмичния двойно-сляп терапевтичен период.

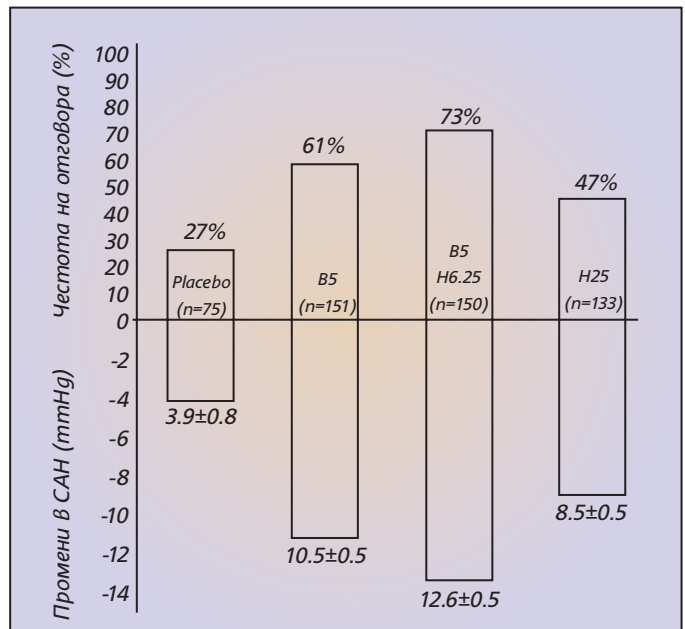
Популация на проучването

В проучването са скринирани 547 пациенти от 30 центъра. 509 (93%) от тях са включени в основния анализ на проучването. Няма сигнификантна разлика между 4 терапевтични групи по отношение на пол, раса, възраст, телесно тегло, височина, давност на хипертонията, анамнеза за тютюнопушене и базални нива на виталните параметри.

Ефективност

За средната промяна на базисната стойност на ДАН-СП (фиг. 1) са показани двойни сравнения, като: 1) разликата за всички терапевтични групи е сигнификантна спрямо плацебо ($P < 0.01$) по отношение на редукцията на ДАН-СП; 2) средната редукция на ДАН-СП спрямо базисната стойност при пациенти на терапия с Б5/Х6.25 е сигнификантно по-голяма в сравнение с тези на монотерапия с Б5 (12.6 vs. 10.5 mmHg) и монотерапия с Х25 (12.6 vs. 8.5 mmHg, $P < 0.01$); 3) средната редукция на ДАН-СП е сигнификантно по-висока в групата на Б5 в сравнение с Х25 (10.5 vs. 8.5 mmHg, $P = 0.03$).

Терапията във всички групи е сигнификантно по-ефективна спрямо плацебо ($P < 0.01$). Честотата на отговор към нискодозовата терапия с Б5/Х6.25 е 73% в сравнение с 61% към монотерапия с бизопролол, 5 mg ($P = 0.02$) и 47% към монотерапи-



Фиг. 1. Честота на отговора на намаляване на артериалното налягане в седнало положение на 3-4 седмици. Средни промени на диастолното налягане в седнало положение на 3-4 седмици.

ята с хидрохлоротиазид, 25 mg ($P < 0.01$). Честотата на отговор е сигнификантно по-висока за Б5 спрямо Х25 (61% vs. 47%, $P = 0.02$).

Във всяка подгрупа, определена по пол, раса, възраст, анамнеза за тютюнопушене и тежест на хипертонията, редукцията на средното ниво на ДАН-СП е сигнификантно по-голяма в групата на Б5/Х6.25 в сравнение с Б5 и Х25.

Сигурност

Девет пациенти не са приключили проучването поради настъпването на нежелани ефекти и двама поради отклонение в лабораторните показатели. Седем от първите девет пациенти са прекъснали терапията поради причини, свързани със съпровождащи заболявания; при един от останалите двама пациенти, на терапия с Б5, е настъпила брадикардия, а при другия, на терапия с Б5/Х6.25, е настъпила импотентност. Една жена на терапия с Б5/Х6.25 е прекъснала терапията поради хипокалиемия и един мъж на терапия с Б5/Х6.25 – поради повишено ниво на глутамат-пируват-трансминазата.

Няма сигнификантна разлика между групите по отношение на нежеланите ефекти. Сред страничните ефекти, типични за терапията с бета-блокери или диуретик, най-чести са световъртежът и умората. Честотата на други сериозни нежелани ефекти, като брадикардия и импотентност, е ниска.

Понижението на калиевото ниво е сигнификантно по-голямо в групата на Х25 в сравнение с плацебо, Б5 и Б5/Х6.25. Слабо понижение на средното ниво на глюкозата е наблюдавано в трите

групи на активна терапия, но разликата е сигнификантна само в групата на Х25 спрямо плацебо. Във всички групи, включително плацебо-групата, е наблюдавано понижено на пикочната киселина. Средното повишение на нивото на холестерола в групата на Х25 е сигнификантно по-високо в сравнение с групата на Б5. Нивото на триглицеридите се повиши във всички групи, включително плацебо-групата. Понижението на нивото на HDL е сигнификантно по-голямо в групите на Б5 и Б5/Х6.25 в сравнение с плацебо.

Обсъждане

Медикаментозното лечение на хипертонията обикновено започва с един медикамент, чиято доза се титрира до постигане на желаня отговор. Често адекватната степен на контрол възниква само по време на платото на кривата доза-отговор, което повишава риска от настъпване на нежелани ефекти.⁷ Монотерапията е ефективна само при 50-60% от индивидите.^{9, 10}

Мултимедикаментозната терапия, повлияваща различни патогенетични механизми, традиционно се запазва за пациенти, при което монотерапията е неефективна.

Основанието за приложението на комбинация от медикаменти в ниски дози се намира в становището на JNC V: „Комбинацията от антихипертензивни медикаменти с различни механизми позволява приложението на по-ниски дози за постигането на оптимален контрол, понижавайки риска от реализиране на нежеланите дозо-зависими медикаментозни ефекти.“¹¹ Препоръките на JNC V за приложението на диуретици или бета-блокери като медикаменти на първи избор в терапията на хипертонията се базират на доказаната антихипертензивна ефективност на тези медикаменти в дългосрочни клинични проучвания.¹¹⁻¹³

В настоящото проучване е изследвана ефективността и сигурността на комбинираната терапия бизопролол, 5 mg/хидрохлоротиазид, 6.25 mg, спрямо стандартна терапия с хидрохлоротиазид, 25 mg, бизопролол, 5 mg, и плацебо. Резултатите потвърждават резултатите от мултифакторните проучвания, които доказаха адитивния ефект на комбинацията бизопролол, 5 mg/хидрохлоротиазид, 6.25 mg. Редукцията на систолното и диастолното артериално налягане в седнало положение е сигнификантно по-изразена в групата на комбинирана терапия в сравнение с групите на монотерапия и плацебо, независимо от възраст, пол, раса, тютюнопушене.

Повишената ефективност на комбинацията бизопролол, 5 mg/хидрохлоротиазид, 6.25 mg, не е съпроводена с влошаване на профила на сигурност на отделните медикаменти. Честотата на неже-

ланите ефекти не се отличава сигнификантно от тази при плацебо. От типичните за тези групи медикаменти нежелани ефекти бе съобщено само за световъртеж и слабост в групата на Б5/Х6.25, като честотата не се различава значимо от плацебо.

Комбинацията Б5/Х6.25 предлага допълнителна сигурност по отношение на нежеланите ефекти хипокалиемия и хиперурикемия в сравнение с Х25.

Основание за приложението на мултимедикаментозна терапия е постигането на по-добър контрол на артериалното налягане при по-ниски дози на медикаментите, асоциирани с по-ниска честота на дозо-зависимите нежелани ефекти. Настоящото проучване доказва, че комбинацията Б5/Х6.25 има отличен профил благоприятни ефекти/рискове и може да бъде използвана като терапевтичен метод на първи избор за лечението на есенциална хипертония I и II степен.

Реферирано по материали на *The Journal Of Clinical Pharmacology* 1995, Vol. 35, No. 2
Реферирал: д-р Мая Живкова

Книгопис

1. Joint National Committee on detection, evolution and treatment of High blood Pressure; The Filth Report of the Joint National Committee on detection, evolution and treatment of High blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 15:154-183.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-1477.
3. Alderman MH: Which antihypertensive drugs first—and why! *JAMA* 1992; 267:2786-2787. Commentary.
4. Andron L, Werner L, Svensson A, Hansson L: Enalapril with either “a very low” or “low” dose hydrochlorothiazide is equally effective in essential hypertension A double-blind trial in 100 hypertensive patients. *J Hypertens* 1983; 1 (suppl 2):384-386.
5. Applegalo WB: Hypertension in elderly patients. *Ann Intern Med* 1989; 90:1-915.
6. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR: A multifactorial trial designed to assess combination therapy in hypertension. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1461-1468
7. Brunner HR, Menard J, Waeber B, DeQualtro VL, Vlachakis ND, Mroczek WJ, Dukar G, Goldberg JD, Alemayehu D, Koury K: Editorial review. Treating the individual hypertensive patient: *J Hypertens* 1990; 8: 3-11
8. Fouad FM, Tarazi RC: Cardiac factors in response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 1983; 5 (suppl 3)
9. James IM: Which antihypertensive? *Br J Clin Practice* 1990; 44: 102-105,
10. Townsend RR, Holland OB: Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1990; 150:1175-1183
11. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension *JAMA* 1991; 265: 3255-3264
12. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults. Principal results. *Br Med J* 1993; 304:405-413.
13. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Buijck M, Biollaz J, Nussberger J, Bellet M, Scheersten B, Ekblom T, Westm P-O: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-1285.