

Клинични фактори за предикция на контрола на артериалното налягане при пациенти с хипертония на терапия с Lodoz (бизопролол/хидрохлоротиазид)

Все още не е известна оптималната продължителност на антихипертензивната терапия с фиксирана нискодозова комбинация, необходима за постигане на пълна ефективност. Целта на това проучване е да сравни ефективността на терапията с Lodoz 2.5/6.25 (бизопролол 2.5 mg/ хидрохлоротиазид 6.25 mg) при пациентите, които не постигат прицелни стойности на артериалното налягане към 4 седмица, но продължават същата терапия за още 4 седмици в сравнение с пациентите, които през втория месец приемат бизопролол в повишена доза - бизопролол 5 mg/ хидрохлоротиазид 6.25 mg. Резултатите от проучването показват, че когато началната терапия с бизопролол 2.5 mg/ хидрохлоротиазид 6.25 mg не е достатъчна за постигане на прицелните нива на артериалното налягане, продължаването на същата терапия за още 4 седмици повишава успеха на терапията. Титрирането на дозата на бизопролол до 5 mg обаче е по-ефективен подход за постигане на прицелните стойности на артериалното налягане.

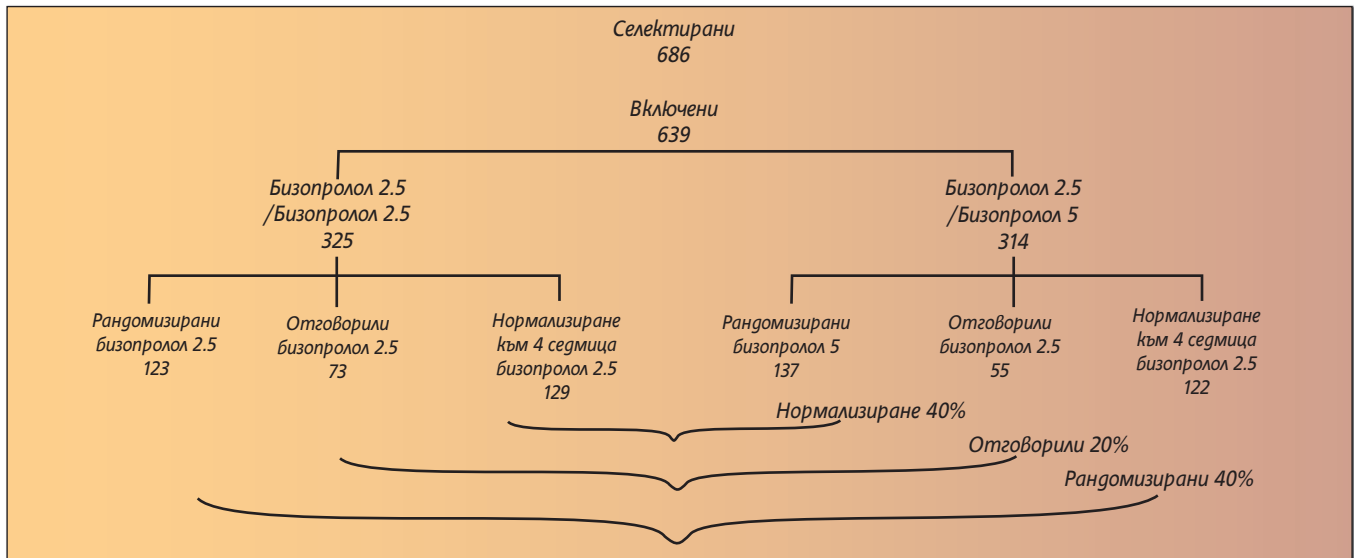
Диагностицирането на хипертонията и потвърждаването на диагнозата чрез прецизно измерване на артериалното налягане се последва от предприемане на терапевтични мерки за овладяването ѝ – чрез промяна на начина на живот и хранителния режим или назначаване на антихипертензивна медикация. Въпреки че целта на терапията при индивиди над 65-годишна възраст е поддържане на нивото на артериалното налягане под 140/90 mmHg, този резултат се постига само при 40% от лекуваните пациенти. Често като причина за този нисък резултат се посочва липсата на достатъчна съпричастност на пациента към терапията, но тук трябва да се отчете и изборът на антихипертензивна терапия от страна на лекаря. ANAES препоръчва антихипертензивната терапия да започне с монотерапия или с комбинация във фиксирана доза с

ефективност, съпоставима с тази на монотерапията (ниско-дозова комбинация). Необходимо е проследяване на резултата от тази терапия – първият контролен преглед за оценка на ефективността и поносимостта на терапията трябва да бъде извършен 4–8 седмици след началото на терапията.

Цел на тази статия е да се представят данни за антихипертензивната ефективност на терапията с фиксирана комбинация Lodoz 2.5/6.25 (бизопролол 2.5 mg/ хидрохлоротиазид 6.25 mg) след 4 седмици; при липса на ефективност терапията продължава с комбинацията Lodoz 2.5/6.25 или с приложение на по-висока доза бизопролол (Lodoz 5/6.25) за още 4 седмици. Проучени са прогностичните фактори за нормализирането на артериалното налягане.

В проучването са включени пациенти с новодиагностицирана есенциална хипертония, дефинирана като ниво на систолното артериално налягане ≥ 160 mmHg и/или диастолното артериално налягане ≥ 95 mmHg и нелекувани до момента, а така също и пациенти с хипертония на монотерапия, но с повишено артериално налягане (сistolно артериално налягане ≥ 140 mmHg и/или диастолното артериално налягане ≥ 90 mmHg).

Проучването е проспективно, мултицентрово, рандомизирано, паралелно-групово. Проследяването е продължило 8 седмици, през които са проведени 3 консултации. След включването им в проучването на пациентите е назначена антихипертензивна терапия с фиксирана комбинация бизопролол 2.5 mg/ хидрохлоротиазид 6.25 mg за 4-седмичен период. При успех на терапията (артериално налягане $< 140/90$ mmHg) в края на 4-седмичния период, пациентите продължават по същата схема за още 4 седмици. При неуспех на терапията пациентите са рандомизирани към терапия с фиксирана комбинация Lodoz 2.5/6.25 или с фиксирана



Фиг. 1. Разпределение на пациентите според отговора на артериалното налягане към терапията, наблюдаван 4 седмици след началото ѝ при приложение на нискодозовата комбинация бисопролол 2.5 mg + хидрохлоротиазид 6.25 mg. Нормализирани на артериалното налягане се дефинира при систолно/диастолно артериално налягане <140/90 mmHg. Пациентите, които не са постигнали прицелните стойности на артериалното налягане, но са определени от изследователите като отговорили на терапията, са продължили терапията си с бисопролол 2.5 mg/ хидрохлоротиазид 6.25 mg (Lodoz 2.5/6.25)

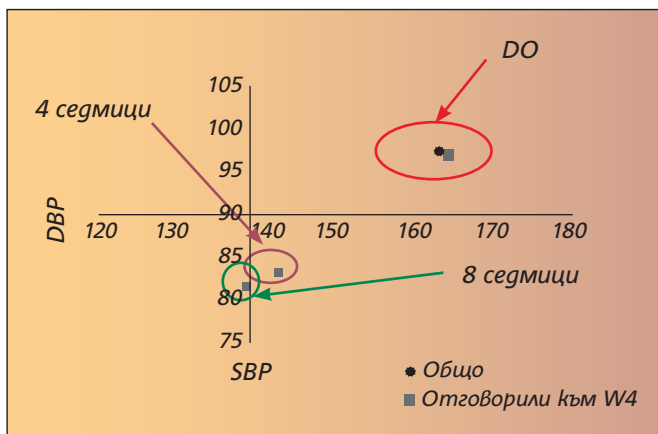
комбинация Lodoz 5/6.25. Артериалното налягане е било измервано в легнало положение с живачен сфигмоманометър, при възможност по едно и също време при всеки контролен преглед.

В проучването са включени 639 пациенти на възраст 57.9 ± 11.8 години. 53% от пациентите са от мъжки пол, а 55.4% от тях не са приемали медикаменти преди това. Систолното налягане в началото на проучването е 165.1 ± 11.8 mmHg, а диастолното налягане – 96.5 ± 7.4 mmHg. На фиг. 1 е показано разпределението на пациентите в хода на проучването. На 4 седмица 40% от пациентите са постигнали целевите нива на артериалното налягане (САН/ДАН <140/90 mmHg), а 20% от участниците не са постигнали прицелните нива, но изследователите са установили от-

говор към терапията. При останалите 40% от участниците началното лечение не е довело до адекватен контрол върху нивото на артериалното налягане и са били рандомизирани към допълнителни терапевтични схеми в съответствие с протокола на проучването.

На фиг. 2 и 3 е представено изменението на систолното и диастолното артериално налягане за периода от 4 до 8 седмици по групи. В групата на пациентите с отговор към терапията, но не достигнали целевите стойности, средното диастолно артериално налягане е <90 mmHg, но систолното налягане остава >140 mmHg към 4 седмица; след 8-седмична терапия с Lodoz 2.5/6.25 средното систолно артериално налягане се понижава <140 mmHg (фиг. 2). Изследователите приемат наличие на отговор към терапията при пациенти, които не са постигнали стриктните терапевтични цели, но нивото на налягането им е <145/90 mmHg.

В групата на пациентите на терапия с Lodoz 2.5/6.25 за 8 седмици 19% от участниците, които не са постигнали целевите нива на артериалното налягане към 4 седмица, са ги постигнали към 8 седмица. От общо 133 пациенти, които не са постигнали прицелните нива към 4 седмица и са рандомизирани към терапия с Lodoz 5/6.25, 33% са постигнали прицелните нива към края на проучването ($p < 0.001$). Понижението на САН/ДАН в интервала 4–8 седмица е $-5.5/3.2$ mmHg в групата на терапия с Lodoz 2.5/6.25 и $-8.9/-4.8$ mmHg в групата на терапия с Lodoz 2.5/6.25 ($p < 0.001$ за систолното и диастолното налягане). На фиг. 4 са представени факторите, прогнозиращи нормализирането на артериалното налягане при терапия с В/НСТЗ 2.5/6.25. Анализът показва, че женският пол, липсата на предходна антихипертензивна терапия, изходни

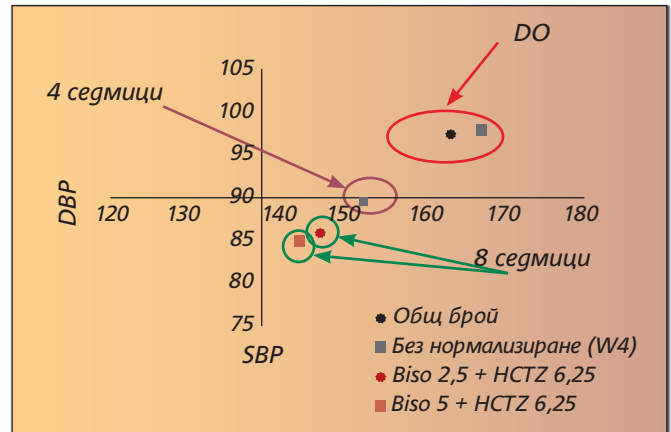


Фиг. 2. Прогресия на артериалното налягане след 4 седмици (W4) и 8 седмици (W8) от началото на терапията при пациентите, които не са постигнали целевите стойности на артериалното налягане, но са определени от изследователите като отговорили на терапията

стойности САН/ДАН <175/105 mmHg и възраст <50 години са независими предиктори на нормализирането на артериалното налягане след 4-седмична терапия с фиксирана комбинация Lodoz 2.5/6.25.

Резултатите от проучването показват, че при пациентите с артериална хипертония, които не са достигнали прицелните стойности на САН/ДАН <140/90 mmHg след 4-седмична терапия с Lodoz 2.5/6.25, продължението на терапията за още 4 седмици при същите дози на медикаментите води до нормализиране на нивото на артериалното налягане при 19% от тези пациенти. При повишение на дозата на бисопролол до 5 mg при същата доза на хидрохлоротиазид (6.25 mg) 33% от пациентите са нормализирали нивата на артериалното си налягане. Това проучване установи добра антихипертензивна ефективност на комбинацията Lodoz 2.5/6.25 и показа, че за 8-седмичен период голяма част от пациентите успяват да постигнат прицелните стойности за артериалното си налягане при терапия с тази нискодозова комбинация.

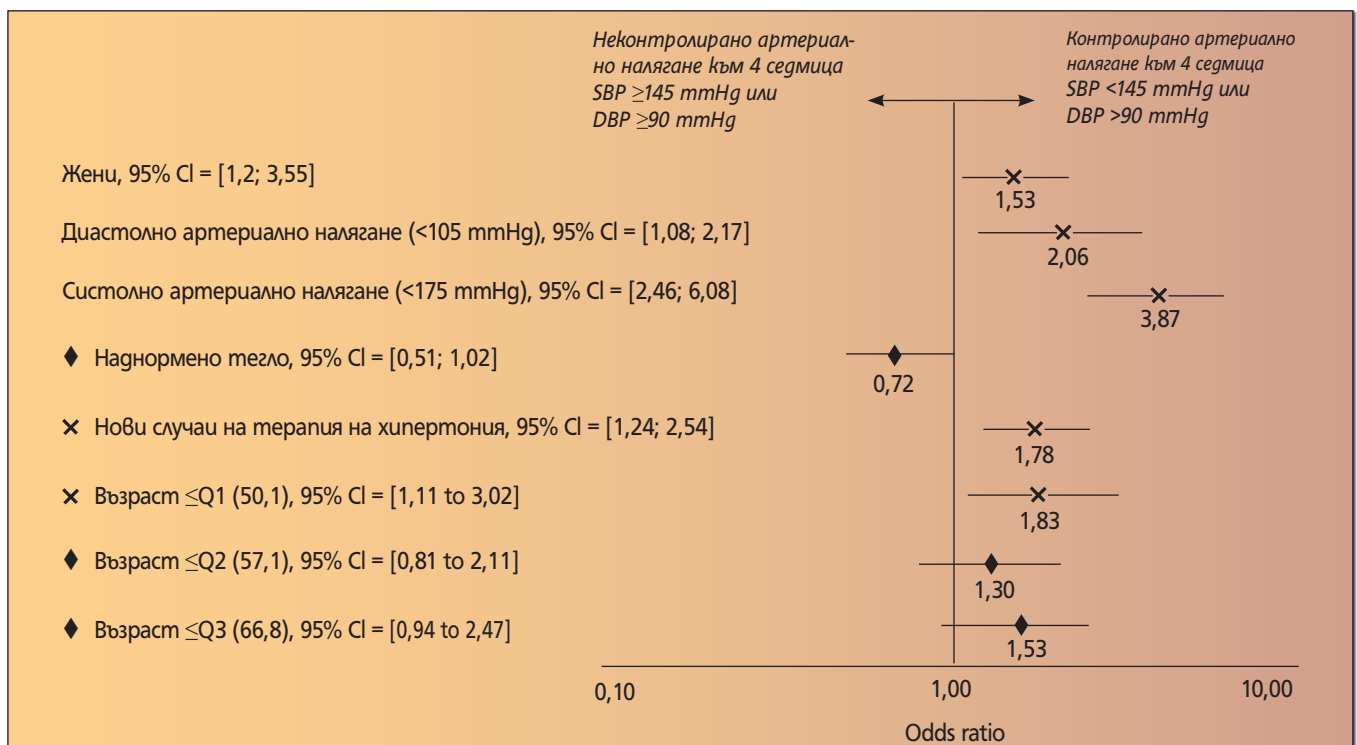
Въпреки стандартната препоръка за оценка на ефективността на антихипертензивната терапия след 4 седмици, няколко проучвания са оценили оптималната продължителност на експозиция на антихипертензивните медикаменти по време на фазата на ажустирание. Едно проучване сравнява ефекта върху артериалното налягане и страничните ефекти при ажустирание на терапията с АСЕ-инхибитор на всеки 2 или 6 седмици при 3000 пациенти с хипертония и показа, че броят на пациентите, които са постигнали прицелните стойности на артериалното налягане, е



Фиг. 3. Прогресия на артериалното налягане след 4 седмици (W4) и 8 седмици (W8) от началото на терапията при пациентите, които не са постигнали целевите стойности на артериалното налягане и са рандомизирани към терапия с бисопролол 2.5 mg/хидрохлоротиазид 6.25 mg или бисопролол 5 mg/хидрохлоротиазид 6.25 mg (Lodoz 5/6.25)

по-нисък при 2-седмично проследяване в сравнение с проследяване веднъж на 6 седмици и че по-голяма част от пациентите са постигнали целевите стойности на артериалното налягане в края на проучването при 6-седмичен интервал между контролните прегледи. Въпреки че общата честота на страничните ефекти е подобна при двете стратегии (11%), два пъти по-висока е честотата на нежеланите ефекти от терапията при ажустирание на дозата на медикамента на 15-дневен период.

Втора цел на проучването бе да установи дали жен-



Фиг. 4. Клинични фактори, прогнозиращи постигането на контрол върху артериалното налягане (<140/90 mmHg) след 4-седмична терапия с бисопролол 2.5 mg/хидрохлоротиазид 6.25 mg (Lodoz 2.5/6.25)

ският пол, липсата на предходна антихипертензивна терапия, изходни нива на САН/ДАН <175/105 mmHg и възраст <50 години са независими предиктори на нормализирането на артериалното налягане при 4-седмична терапия с фиксирана комбинация Lodoz 2.5/6.25. Познаването на тези параметри може да подпомогне лекаря в избора на начална терапия, в оценката на отговора към терапията след началните 4 седмици и в прогнозата на развитието на отговора на артериалното налягане на пациента към избраната терапия.

Идентифицирането на ефективни прогностични фактори за ефективността на антихипертензивната терапия е обект на изследване на много проучвания и множество критерии са били изследвани в контекста на прогнозиране на отговора към антихипертензивната терапия. Възрастта, расата и рениновото ниво са най-често посочваните прогностични фактори. Бе установено, че диуретиците и калциевите антагонисти имат по-висока антихипертензивна ефективност при по-ниско ниво на ренин и при хора от черната раса. Чрез комбинирането на тези критерии в проучването Veterans' study бе изведен профил на ефективност. Това проучване показва, че „мъжете от черната раса под 60-годишна възраст“ отговарят по-добре на монотерапията с бета-блокери и че „мъжете от черната раса над 60-годишна възраст“ отговарят по-добре на терапията с тиазиден диуретик или калциев антагонист. При мъжете от „бялата раса под 60-годишна възраст“ оптимален контрол на диастолното артериално налягане е наблюдаван при приложение на АСЕ-инхибитор или бета-блокери, а при „мъжете от бялата раса над 60-годишна възраст“ най-ефективна е терапията с калциев антагонист или бета-блокери. Друг анализ на същата популация показва, че нормализирането на диастолното артериално налягане (<90 mmHg) се

постига с калциев антагонист, независимо от нивото на ренина. Тиазидните диуретици и алфа-блокерите са по-ефективни при хипертония с ниско до умерено ниво на ренин, а АСЕ-инхибиторите са най-ефективни при хипертония с умерено до високо ниво на ренин. Прогнозата за ефективността на антихипертензивната монотерапия е по-добра при базиране на профила „раса-възраст“, отколкото при базиране върху нивото на ренина. Други проучвания показаха, че калциевите антагонисти и диуретиците са по-ефективни от бета-блокерите в АСЕ-инхибиторите по отношение на понижението на систолното артериално налягане при лица над 60-годишна възраст.

Резултатите от това проучване показаха, че постигането на прицелните стойности на артериалното налягане настъпва по-често след 8-седмична терапия с фиксирана комбинация Lodoz 2.5/6.25 спрямо 4-седмичната терапия със същата комбинация. Преминаването към терапия с по-висока доза - Lodoz 5/6.25, след 4 седмици повишава ефективността на терапията и позволява на по-голям брой пациенти да постигнат целевите нива на артериалното налягане (<140/90 mmHg). По-голяма е вероятността за достигане на прицелните стойности на артериалното налягане при терапия с Lodoz 2.5/6.25 в случаите на нелекувана до момента хипертония, при ниво на САН/ДАН <175/105 mmHg, при възраст на пациента <50 години и при женски пол.

Реферирал: *д-р Мая Живкова*

По материали на

Archives des maladies du coeur et des vaisseaux 96(7-8):776-9, 2003

Factors predicting blood pressure normalization in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg