



Нискодозова антихипертензивна комбинирана терапия – доказателства за ползите от приложение на Lodoz®

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

През последните години се обръща особено внимание на необходимостта от прилагане на комбинирана антихипертензивна терапия с цел по-добър контрол на артериалното налягане и по-сигурна органична протекция. Комбинираната терапия осигурява и по-добро съучастие на болния към назначената терапия. В препоръките на Европейската асоциация по хипертония и Европейското кардиологично дружество нискодозираната антихипертензивна терапия се предлага като алтернатива на монотерапията за начало на лечението на болните с хипертония. В групата на нискодозираните медикаменти остана само един представител, при който всички форми на медикамента съдържат най-ниската доза хидрохлоротиазид (6.25 mg) - Lodoz®. Всички останали медикаменти, които претендират да бъдат ниско-дозирани, поради неоптимално повлияване на артериалното налягане, се предлагат и в лекарствени форми, съдържащи и средни до високи дози тиазиден диуретик. Известно е, че понижаването на систолното артериално налягане с 10 mmHg или на диастолното с 5 mmHg намалява риска от инсулт с 35% и от коронарни събития с 25% при пациенти над 65-годишна възраст.^{1,2,3} Въпреки че благоприятните ефекти от понижението и на систолното, и на диастолното кръвно налягане са добре известни, използването на антихипертензивните медикаменти в комбинация и в дози, по-ниски от стандартно препоръчаните, не е добре изяснено, въпреки наличието на мащабни проучвания и изчерпателни анализи.^{4,5,6}

В публикуван през 2003 г. мета-анализ⁷ са включени общо 40 000 пациенти на ефективна терапия и 16 000 пациенти на плацебо. Установено е съпоставимо по степен понижение на систолното артериално налягане при използването на медикаменти от петте основни антихипертензивни класа и не е наблюдавано сигнификантно предимство на антихипертензивен клас или отделен медикамент в рамките на тези класове при стандартна, ниска (наполовина спрямо стандартната) или висока (двукратно спрямо стандартната) доза (фиг. 1).

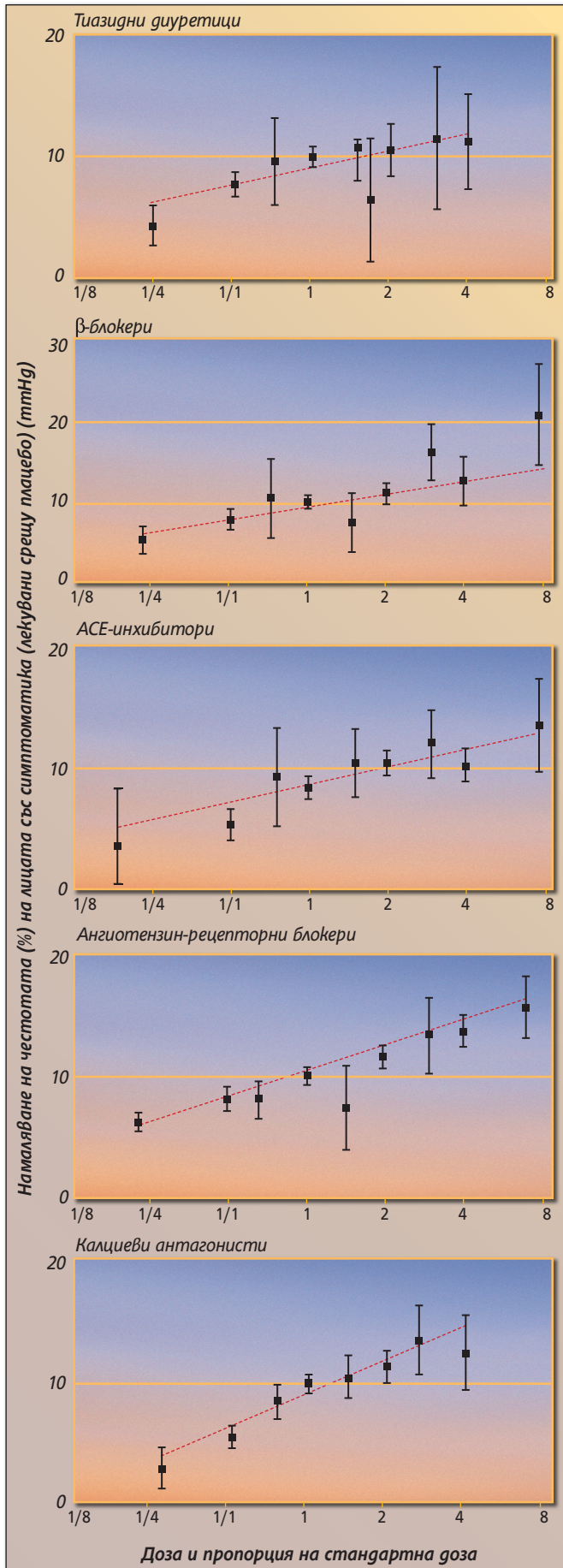
Мета-анализът установява, че медикаментите от петте класа понижават кръвното налягане в съизмерима степен, като понижението е с около 20% по-ниско при използване на ниска (наполовина на стандартната) доза. При използване на комбинирана терапия е наблюдаван адитивен антихипертензивен ефект за отделните класове медикаменти. Установена е силна зависимост между изявата на нежеланите ефекти и дозата на бета-блокери, тиазидните диуретици и калциевите антагонисти. Тези ефекти са изразени в по-малка степен при комбинирано лечение. Ниските (наполовина спрямо стандартните) дози предизвик-

ват само незначителни метаболитни ефекти.

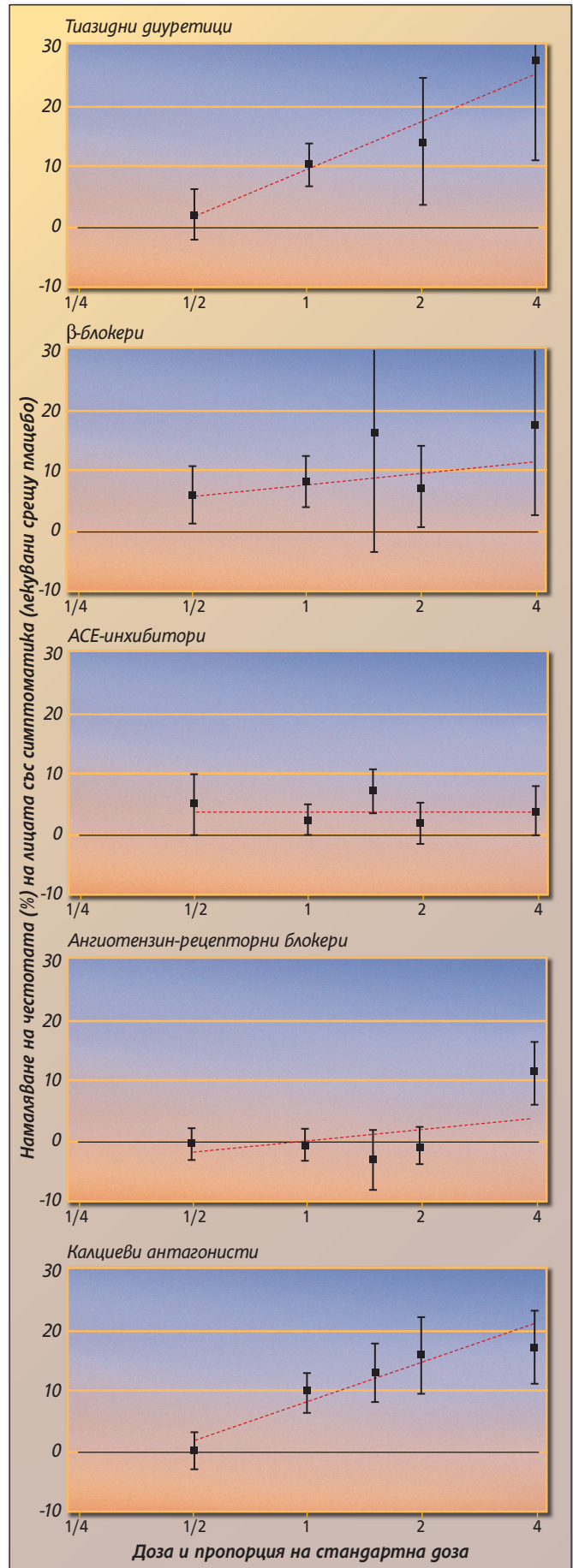
Колкото по-високи са началните стойности на артериалното налягане, толкова по-изразена е средната редукция на налягането в резултат на терапията. Установено е също, че при използването на ниска (наполовина спрямо стандартната) доза, понижението на артериалното налягане по правило е само с 20% по-ниско от това при пълна доза.

Авторите на мета-анализа установяват, че при комбинираното използване на два медикамента в ниски (наполовина спрямо стандартните) дози средната редукция на артериалното налягане е леко понижена спрямо комбинираното използване на двата медикамента в стандартна (пълна) доза, но нежеланите ефекти са значително по-слабо изразени в сравнение с очаквания адитивен ефект.

За бета-блокери, тиазидните диуретици и калциевите антагонисти е установена ясна зависимост между дозата и изявата на нежеланите ефекти (фиг. 2). Кръстосани проучвания доказваха, че симптоматиката е реверзибилна при преустановяване на лечението. Съществуват недостатъчни данни, за да бъдат анализирани метаболитните ефекти на тиазидните



Фиг. 1. Средно понижаване на систолното артериално налягане спрямо плацебо според вида на прилагания медикамент



Фиг. 2. Дял на пациентите, съобщаващи за един или повече симптоми, свързани с терапията и прилаганата доза



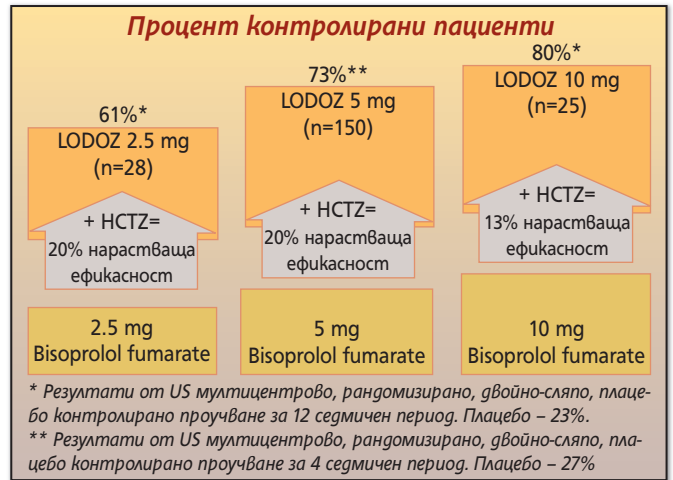
диуретици. Установена е обаче зависимостта им от големината на дозата; наблюдава се повишение на серумното ниво на холестерола и пикочната киселина и понижение на нивото на калия, което обаче не е свързано със значими клинически рискове.

Изводите от този мета-анализ са, че нискодозовата комбинирана терапия се характеризира с повишена ефективност и понижена честота на изява на нежеланите ефекти, редуцирайки по този начин риска от настъпване на инсулт и сърдечно-съдови инциденти. Тези данни и много други доказателства дадоха основанието на Европейското дружество по хипертония да препоръча през 2003 г. и да потвърди през 2007 г. препоръките за начало на лечението на болните с хипертония да започне и с нискодозована комбинирана терапия.

Сред прилаганите фиксирани нискодозирани комбинирани форми е Lodoz® (бизопролол и хидрохлоротиазид). В тази комбинация е ниска дозата само на тиазидния диуретик – 6.25 mg, чрез което се избягват нежеланите странични ефекти на диуретика, а се използват максимално терапевтичните ползи от високо-селективния бета-блокатор. Широката дискусия относно прилагането на бета-блокери като първа линия на лечение на хипертонията и техните нежелани метаболитни ефекти се отнася предимно за бързите и неселективни представители на класа, но не и за високоселективните бета-блокери, какъвто е бизопролол.

Големи контролирани проучвания доказаха, че Lodoz® е подходящ комбиниран медикамент при широк кръг хипертоници. Неговата антихипертензивна ефективност 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 mg ще потенцира значимо антихипертензивния ефект на бизопролол, както и да се определи най-ниската доза, при която комбинацията от двата медикамента ще осъществи адекватен клинически 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® 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, като е измервано систолното и диастолното налягане в седнало положение. За период от 12 седмици са използвани 12 терапевтични режима.⁸ Пациентите са били рандомизирани да получават плацебо, бизопролол 2.5, 10 или 40 mg, HCTZ 6.25 или 25 mg, или една от шестте комбинации на бизопролол и HCTZ. Резултатите от проучването сочат, че артериалното налягане се понижава допълнително при добавяне на HCTZ към бизопролол, като ниската доза диуретик от 6.25 mg е с потенциращ антихипертензивен ефект, но се свързва с минимална

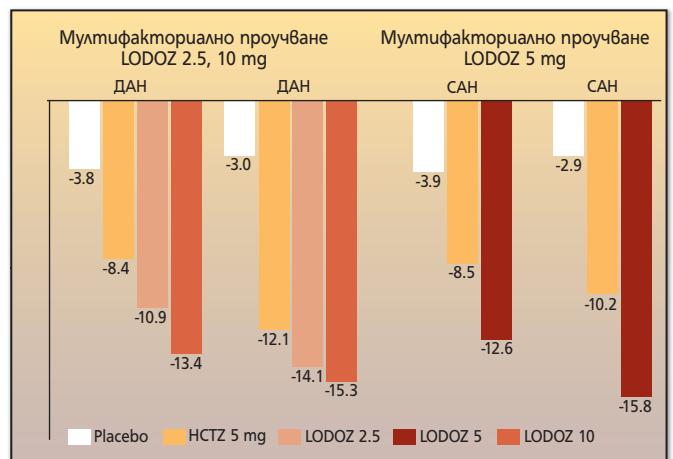


Фиг. 3. Добавянето на 6.25 mg HCTZ увеличава терапевтичния отговор към лечението с Lodoz® (определен като диастолно артериално налягане в седнало положение <90 mmHg или понижаване спрямо изходно налягане с 10 mmHg или повече след 3–4-седмично лечение)⁸

честота на хипокалиемия и хиперурикемия в сравнение с дозата от 25 mg HCTZ.

Друго важно проучване включва 547 хипертоници, лекувани за 4 седмици с Lodoz® 5 mg, HCTZ 25 mg, бизопролол 5 mg или плацебо.⁹

Важно заключение от мултифакториалните и потвърдителни проучвания е съпоставката на монотерапията с бизопролол с комбинираната терапия, включваща HCTZ 6.25 mg. Добавянето на ниската доза диуретик значимо повишава ефективността на терапията с множествен механизъм на повлияване на хипертонията и допълнителните ползи от комбинацията са между 13% и 20% в зависимост от дозата на бизопролол⁸ (фиг. 3). Отговорът на 24 час след прилаганата доза е 61%, 73% и 80% за Lodoz® 2.5, 5 и 10 mg. 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 бизопролол се увеличава редуцията на артериалното налягане (фиг. 4).



Фиг. 4. Намаляване на систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане в седнало положение в резултат на лечение с Lodoz®

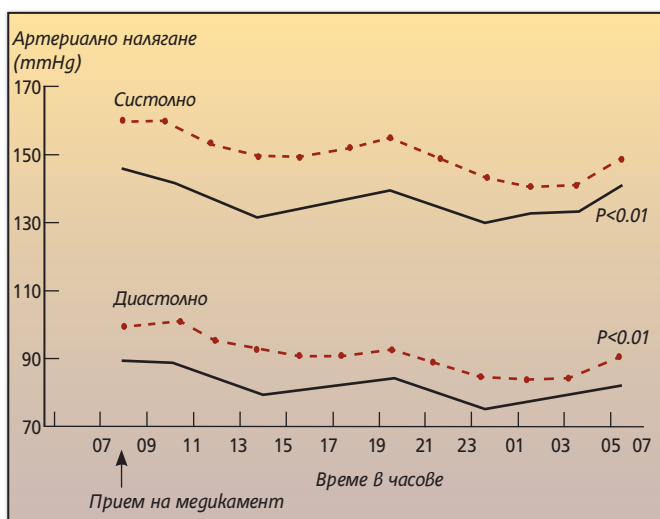


След 3–4-седмично лечение с Lodoz® 2.5 mg, 5 mg и 10 mg процентът на отговорилите на терапията се увеличава с повишаване на дозата на бизопролол. Активното лечение значимо понижава систолното и диастолното налягане (фиг. 4) и в двете проучвания се установява сигнификантна редукция на диастолното налягане в седнало положение в сравнение с плацебо ($p<0.01$).⁹

Пациентите на лечение с Lodoz® са с по-добър контрол на налягането в сравнение с тези на монотерапия с бизопролол 5 mg или HCTZ 25 mg. По-голям е процентът на отпадналите от лечение в групата на монотерапия с бизопролол и HCTZ в сравнение с Lodoz®. Ползите от комбинирания медикамент 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 хипертония¹⁰ се установява значима редукция на систолното и диастолното налягане след 2- и 4-седмично лечение с Lodoz® 5 mg (фиг. 5). В сравнение с изходните стойности, систолното и диастолното налягане са по-ниски 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.^{11, 12, 13} 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.¹⁴ В проучвания на Neutel и сътр.¹¹ и Prisant и сътр.¹² се съпоставя 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 прило-



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

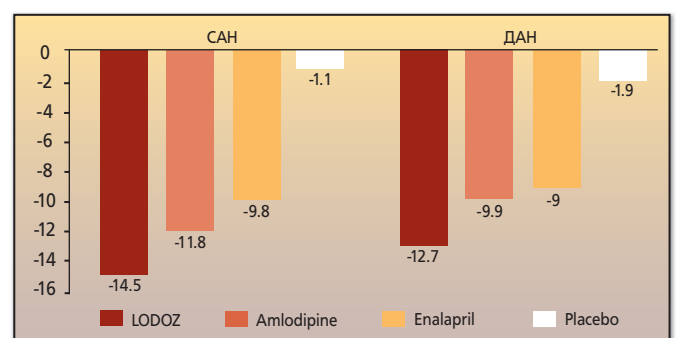
жението на Lodoz®, еналаприл и амлодипин при болни с лека до умерена хипертония. Двете проучвания са много сходни като дизайн и резултатите могат да се обединят при анализите, както и да се анализират подгрупите от двете проучвания в общи съпоставки. И в двете проучвания се тества Lodoz® във всички дозови комбинации – 2.5 mg, 5 mg и 10 mg. След период на изчистване и двойно-сляп период на титриране на дозите 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. Сistolното и диастолното налягане са по-мощно понижени с комбинираната терапия в сравнение с монотерапията (фиг. 6).

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 ≥ 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® и комбинацията losartan/HCTZ.¹⁵ 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 хипер-



Фиг. 6. Средна промяна на систолното (САН) и диастолното (ДАН) налягане спрямо изходните стойности

тония I и II стадий са лекувани с Lodoz® 2.5 mg или лозартан 50 mg. Неконтролиращите налягането с тази терапия са получили Lodoz® 5 mg или лозартан 100 mg и неконтролиращите с тези антихипертензивни медикаменти са приемали Lodoz® 10 mg и Лозартан 50 mg и 12.5 mg HCTZ. Установено е значимо понижаване на систолното и диастолното налягане в групата с Lodoz® в сравнение с лозартан в монотерапия или комбиниран с HCTZ. В изследването е включено и амбулаторно мониториране на артериалното налягане. В края на курса на лечение е установено, че лечението с Lodoz® понижава средното диастолно налягане с 11 mmHg в сравнение с намалението с лозартан/HCTZ с 5.8 mmHg и плацебо с 2.8 mmHg. **В групата с Lodoz® 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® са контролирали налягането си, докато в групата с лозартан те са били 29% и в плацебо-групата – 11%.**

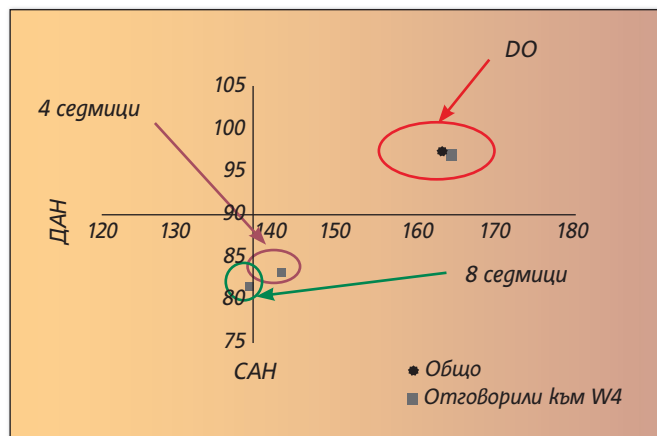
В групата с Lodoz® само малка част от болните са се нуждаели от високо-дозовата комбинация, докато в групата с лозартан болшинството са се нуждаели от максимално покачване на дозите.

Известно е, че Lodoz® е ефикасен при до 84% от пациентите, независимо от раса, възраст и пол. Сходна е антихипертензивната ефикасност при мъже и жени. Патологичните 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-ниски плазмена ренинова активност. В плацебо-контролирано проучване, съпоставящо Lodoz® с монотерапия с бизпролол или HCTZ, антихипертензивната ефикасност на фиксираната комбинация е еднаква при мъжете и жените, а ефектът на Lodoz® е по-добър от този на монокомпонентите.⁴

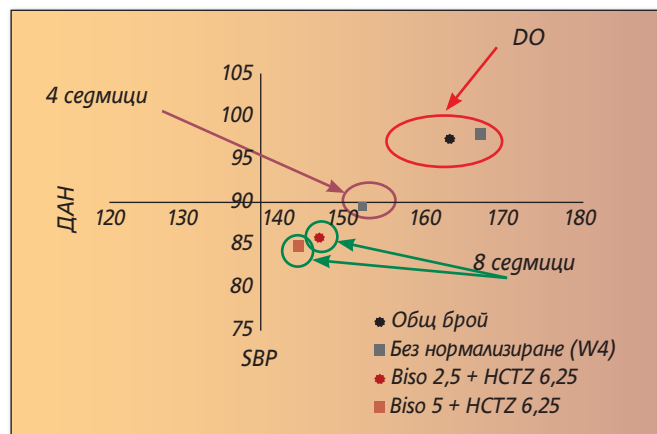
Оценен е ефектът на Lodoz® в групата на възрастни пациенти >60 години. В съпоставителни анализи на ефекта на трите дози Lodoz® върху стари и млади хипертоници се установява, че при хипертоници на възраст над 60 години медикаментът намалява на 3–4 седмица от лечението диастолното налягане с 10.9–13.4 mmHg и систолното налягане с 12.7–17.8 mmHg, което е съпоставимо с това при млади хора.¹⁶

Lodoz® е тестван и при болни с изолирана систолна хипертония на възраст над 60 години и комбинираната форма с 2.5 mg бизпролол е сравнявана с амлодипин 5 mg.¹⁴ Проучването доказва еднакво понижаване на систолното и диастолното налягане след 12-седмично лечение, но значимо по-голямо понижаване на сърдечната честота при лечение с Lodoz® 2.5 mg.

Резултатите от гружо проучване¹⁷ 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



Фиг. 7. 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



Фиг. 8. 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 бизпролол 2.5 mg/хидрохлоротиазид 6.25 mg или бизпролол 5 mg/хидрохлоротиазид 6.25 mg (Lodoz 5/6.25)

4-седмичната терапия със същата комбинация (фиг. 7 и 8). Преминаването към терапия с по-висока доза – Lodoz 5/6.25, след 4 седмица 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.

Единствената нискодизирана комбинирана форма на бета-блокатор и диуретик – Lodoz®, осигурява еквивалентно понижаване на систолно и диастолно налягане при двукратно по-ниско прилагана доза на бета-блокатора в сравнение с монотерапията с бизпролол. Lodoz® 5 и Lodoz® 10 (съдържащи респективно 5 и 10 mg бизпролол) понижават артериалното налягане еквивалентно на монотерапия с повече от 10 и 20 mg бизпролол, но при комбинираната форма се регистрират много по-малко странични ефекти.



За да се постигне по-добър контрол на артериалното налягане, болните с артериална хипертония се нуждаят от повече от един медикамент. Най-оптималната терапия включва два или повече антихипертензивни медикаменти. За да се избегнат страничните ефекти на високите терапевтични дози, се прилагат обикновено средни антихипертензивни дози, а за да се подобри съучастието на болните към лечение, се препоръчва използване на комбинирани лекарствени форми. Нискодозраните комбинирани медикаменти са добра алтернатива не само за начало на терапията, но и на всички етапи от лечението на хипертониците.

Съвременното лечение на хипертонията в болшинството случаи се провежда с комбинирана меди-

каментозна 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® при лечението на хипертонията се явява приложение на практика на препоръките за лечение на хипертонията на Еврипейската асоциация по хипертензиология. Сравнен с лечението с един медикамент, дори той да бъде сред най-новите и модерни терапевтични средства, Lodoz® осигурява оптимален контрол на артериалното налягане при минимална честота на нежелани странични ефекти.

Книзони

1. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–13.
2. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21:707–16.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–74.
4. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–97.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1955–64.
6. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277:739–45.
7. M R Law, N J Wald, J K Morris and R E Jordan: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326; 1427–35.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Burriss JF, Mroczek WJ: A first-line treatment option for elderly hypertensive patients: a low-dose multimechanism beta-blocker/diuretic. *Am J Geriatric Cardiol* 1997; 6:40–6.
17. Girerd X, Mosnier M Factors predicting blood pressure normalization in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide/6.25 mg. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2003; 96(7–8):776 9.