

Наблюдение върху ефикасността на Teveten® (Eprosartan mesylate) при лечение на умерена и тежка степен на артериална хипертония

Многоцентрово национално проучване в България

Проф. Светла Торбова

Клиника по кардиоревматология, НМТБ "Цар Борис III" - София

Резюме

Целта на наблюдението беше да се оценят ефикасността и сигурността на Teveten® (Eprosartan mesylate) при контрола на умерена и тежка степен на артериална хипертония (АХ) (сistolно артериално налягане $\geq 160 \leq 200$ mmHg и/или диастолно $\geq 100 \leq 120$ mmHg).

Включени са 135 пациенти, мъже и жени, с АХ на възраст над 18 год., като 80.7% са от 41- до 70-годишни. Проведено е лечение с Teveten® (Eprosartan), 1 табл. 600 mg дневно, еднократен прием, в продължение на 8 седмици. Проследени са: артериалното налягане (АН) (сistolно, диастолно и пулсово), сърдечната честота, измерени на 9 визити. Резултатите показват, че Teveten® понижава както систолното, така и диастолното налягане при умерена и тежка АХ. При изходно систолно АН ≤ 160 mmHg след 8-седмично лечение с 1 табл. 600 mg Eprosartan систолното налягане се понижава с 28 mmHg, а при изходно систолно АН ≥ 160 mmHg понижаването е с 55 mmHg. Понижаването на диастолното налягане при изходни стойности: ДАН < 100 mmHg, ДАН $\geq 100 \leq 105$ и ДАН > 105 mmHg е съответно както следва: 13 mmHg, 27 mmHg и 37 mmHg. Адекватен контрол на АН е постигнат при монотерапия с Teveten® при 42 пациенти (32%), а при комбинация с други антихипертензивни медикаменти - при 93 пациенти (68%). Групата с монотерапия е с давност на хипертонията 5 год., а групата с комбинирана терапия - 12 год. Понижаването на систолното и диастолното АН в групата на монотерапия е 34/21 mmHg, а в групата с комбинирана терапия - 38/23 mmHg. В края на 8-ата седмица от лечението отговорилите на критериите на проучването са както следва: 73% са нормализирали налягането (RR 140/90 mmHg), 99% са понижали диастолното АН с > 10 mmHg, 96% са понижали систолното с > 10 mmHg, 96% са понижали едновременно и систолното, и диастолното с > 10 mmHg. В края на наблюдението 93% от пациентите и 95% от лекарите отчитат подобряване на състоянието. Няма отбелязани значими странични прояви, свързани с Teveten®. Нито един пациент не е отпаднал от наблюдението.

Увод

Контролът на АХ остава незадоволителен както във всички страни по света, така и в България. Лошите резултати са свързани основно с ниския ком-

лайънс на пациентите в резултат на страничните ефекти от фармакотерапията (3). Неспазването на предписания лечебен режим може да бъде преоляно чрез назначаване на лесно изпълнима схема с медикаменти, които осигуряват ефикасен контрол на АН и имат благоприятен профил на нежелани странични ефекти.

Ангиотензин II (АII) - рецепторните блокери предлагат алтернатива на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) като способ за блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Тази група медикаменти са високо селективни за АII-рецепторен субтип AT_1 и могат да предотвратят някои от страничните ефекти, свързани с приложението на АСЕ-инхибиторите, какъвто е кашлицата. В последните години AT_1 -рецепторните блокери са широко приети като първи избор при лечение на АХ (6). Eprosartan е високоселективен не-пептиден, не-бифенил, не-тетразол AT_1 -рецепторен блокер, който инхибира вазопресорния, ренохемодинамичния и алдостероновия секреторен ефект на ангиотензин II.

Eprosartan е регистриран в много европейски страни, в Америка, Канада и Австралия.

Кумулативният клиничен опит с Eprosartan се оценява на приблизително 4 млн. пациентогни. Препоръчаната начална и поддържаща доза за Eprosartan е 600 mg еднократно дневно. Тя осигурява ефективно антихипертензивно лечение и лесно изпълним дозов режим (5). Eprosartan (Teveten®) е ефикасен при лека, умерена и тежка степен АХ (5,10).

Двойният механизъм на действие на Teveten® - повлияване на ренин-ангиотензиновата и на симпатиковата нервна система, както и резултатите за много добър ефект при лечение на тежка по степен артериална хипертония (3, 8, 10, 11), даваха основание да се проведе настоящото многоцентрово клинично наблюдение. Оценката е направена нетрадиционно, при умерена и тежка степен на хипертония, с оглед очакван по-изявен антихипертензивен ефект.

Целта на наблюдението беше да се оценят ефикасността и сигурността на Teveten® (Eprosartan mesyla-

те) при контрола на умерена и тежка степен АХ: систолно артериално налягане (САН) $\geq 160 \leq 200$ mmHg и/или диастолно налягане (ДАН) $\geq 100 \leq 120$ mmHg).

Материал и методи

Включени са амбулаторни пациенти - мъже и жени, с първична АХ, на възраст над 18 год., с посочените изходни стойности на АН. Не са включени пациенти с вторична (симптоматична) АХ, хипертония с ускорен или малигнен ход, със САН > 200 mmHg и/или ДАН > 120 mmHg.

Участници в проучването са 34 кардиолози от 20 центъра в страната. Подборът на пациентите е извършен в съответствие с критериите за включване, от края на м. февруари до средата на м. март 2002 г. Проведено е лечение в продължение на 8 седмици (2 месеца) с Teveten® 1 табл. 600 mg, приета сутрин. Проследени са АН (САН, ДАН и пулсово), сърдечната честота и субективното състояние - изходно и ежеседмично, с общ брой 9 посещения на пациентите в лекарския кабинет.

Характеристика на групата

В проучването са включени 135 пациенти с АХ, които отговарят на критериите за включване: САН $\geq 160 \leq 200$ mmHg и/или ДАН $\geq 100 \leq 120$ mmHg; 57% са мъже, 43% са жени. Пациентите са на възраст от 18 до 80 год., като 80.7% са между 41 и 70 год. 81.5% са с индекс на телесната маса (ИТМ) > 25 kg/m², 18.5% са с ИТМ до 25 kg/m². Пушачи са 31.1%, бивши пушачи - 20%. С фамилна анамнеза за АХ са 87.4%, 52.6% са с регистрирана левокамерна хипертрофия, 11.9% са със захарен диабет, 36.3% са с хиперхолестеролемия.

При 42 пациенти (37%) лечението е проведено с 1 табл. Teveten® - монотерапия. При 93 пациенти (68%) лечението е комбинирано - Teveten® в комбинация с антихипертензивни медикаменти от групи класове, както следва: 54% - с диуретици, 40% с бета-блокери, 28% - с калциеви антагонисти, 14% - с медикаменти с централен механизъм на действие, и 12% - с АСЕ-инхибитори.

Давността на хипертонията за подгрупата на монотерапия е 5.1 год., а за подгрупата на комбинирана терапия - 12.4 год.

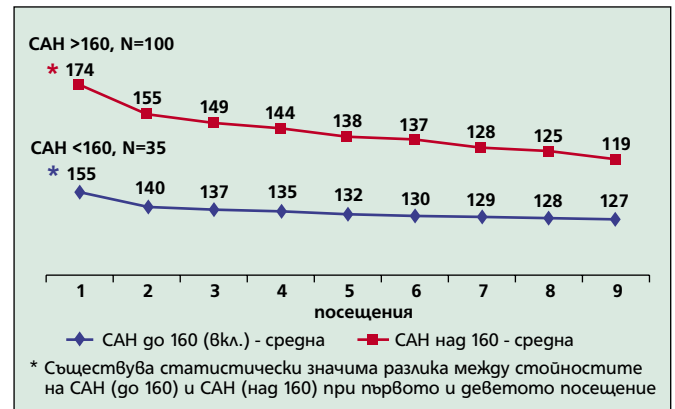
Тези данни са от съществено значение за подхода - избор на моно- или комбинирана терапия при умерена и тежка хипертония. Въвеждането на критерия "давност на хипертонията" скъсява периода за титриране на Teveten® и повишава ефективността на лечението.

Резултати от проучването

След 8-седмично лечение с Teveten® САН се понижава с 37 mm Hg, а ДАН - с 23 mm Hg. Посоченото понижаване на налягането е значимо по-голямо от съобщеното понижаване в проучване на Solvay, което е обяснимо по няколко причини. Проучването на Solvay е 8-седмично лечение с Teveten®, но само като монотерапия, а нашето включва и комбинирана терапия, и още по-съществено е, че

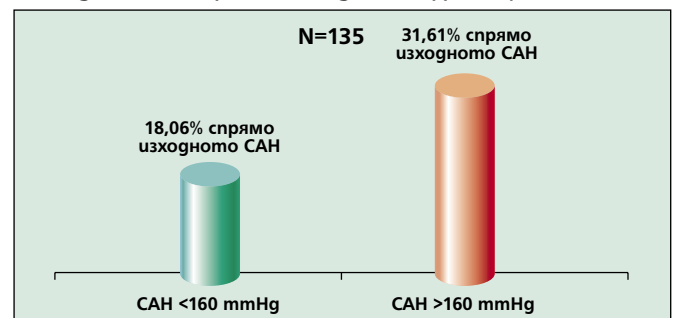
изходните стойности в нашето проучване са по-високи. Би могло да се обсъжда и дали българската популация дава по-добър отговор към лечението с Teveten®, но това е теза, която се нуждае от допълнително целево и статистически прецизирано проучване.

В подкрепа на посочените разсъждения са данните за динамиката на САН за две подгрупи пациенти с различно изходно систолно налягане - САН > 160 mmHg и САН < 160 mmHg (фиг. 1).



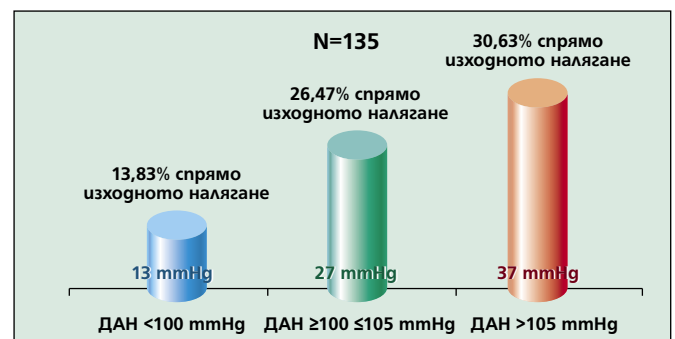
фиг. 1. Динамика на систолното артериално налягане

В подгрупата с изходни стойности на САН ≥ 160 mmHg след 8-седмично лечение с Teveten понижението на САН е 28 mmHg - 18.06% спрямо изходното ниво, а в подгрупата с изходно САН > 160 mmHg след 8-седмично лечение с Teveten® понижението му е 55 mmHg - 31.6% спрямо изходното (фиг. 2).



фиг. 2. Понижение на систолното артериално налягане в края на лечението

Динамиката на ДАН в три подгрупи според изходните стойности (I - ДАН < 100 mmHg, II - ДАН $\geq 100 \leq 105$ mmHg, и III - ДАН > 105 mmHg) е посочена на фиг. 3.



фиг. 3. Понижение на диастолното артериално налягане в края на лечението

Понижаването на САН и ДАН след 8-седмично лечение с 1 табл. Teveten®, 600 mg дневно, в подгрупата с монотерапия и в подгрупата с комбинирана терапия са посочени съотв. на фиг. 4 и 5.

Близките абсолютни стойности на понижаването на САН (34 mm Hg и 38 mmHg) и на ДАН (21 mmHg и 23 mmHg) при моно- и комбинирана терапия с Teveten® дават основание да се оцени отчетливо благоприятния, много добре изразен ефект на препаратa при българска популация хипертенци.

Анализът на ефикасността на Teveten® в различни възрастови подгрупи (до 40 г., 41-50 г., 51-60 г., 61-70 г. и над 71 г.) не показва различия, т.е. Teveten® е ефикасен във всички възрастови групи.

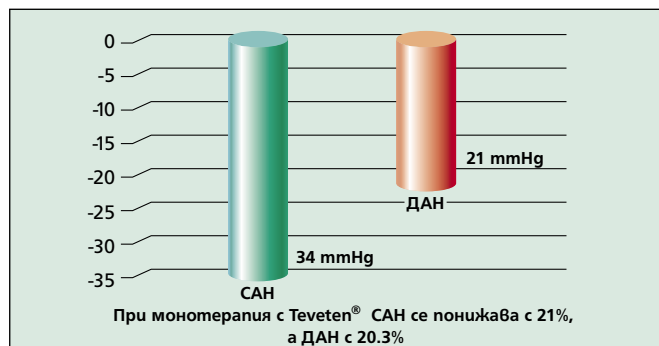
Оценката на Teveten® е направена по обективни критерии (понижаване на АН), субективна оценка на пациента и субективна оценка на лекаря.

Обективните критерии за оценка на Teveten® са следните:

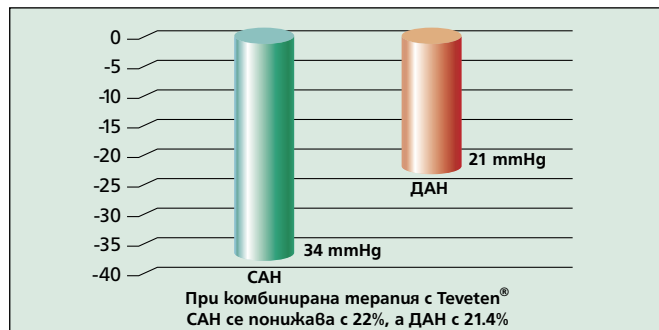
1. Нормализиране на АН (< 140/90 mmHg)
2. Понижаване на ДАН с >10 mmHg
3. Понижаване на САН с >10 mmHg
4. Понижаване на САН и на ДАН с >10 mmHg
5. Неотговорили на нито едно от условията.

Динамиката на показателите е посочена на фиг. 6-10.

Установява се статистически значима разлика с ниво на риска $p = 0.05$. Нормализирали АН (< 140/90 mmHg) в края на първия месец (посещение №5) са 44%, в края на втория - 73%. Отговорили на лечението с понижаване на ДАН > 10 mmHg в края на първия месец са 89%, а в края на втория - 96%. Отговорилите на лечението за понижаване на САН >10 mmHg в края на първия месец са 97%, а в края на втория - 99%. В края на наблюдението (8 седмица) по-



фиг. 4. Понижение на САН и ДАН с Teveten® като монотерапия в края на лечението (N=42)



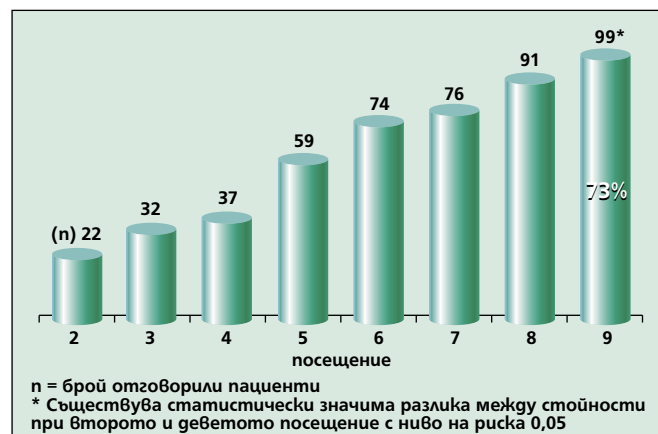
фиг. 5. Понижение на САН и ДАН с Teveten® комбинирана терапия (N=93)

добрене в състоянието отчитат 93% от пациентите и 95% от лекарите. Не се наблюдава влошаване на състоянието (значими странични ефекти) при нито един от пациентите.

Обсъждане

Резултатите от проведеното клинично наблюдение върху 135 пациенти с умерена и тежка АХ, лекувани в амбулаторни условия с Teveten® (Eprosartan), 1 табл. 600 mg еднократно дневно, показват понижаване на САН с 37 mmHg и на ДАН с 23 mmHg. Аналогични резултати са съобщени от Gradman и сътр. (4). Teveten® осъществява адекватен контрол на САН както при лека и умерена, така и при тежка АХ. При изходно САН ≤ 160 mmHg понижаването за групата е 28 mmHg (18.06%), а при по-високо изходно САН (>160 mmHg) понижаването е 55 mmHg (31.6%), аналогично на резултатите, съобщени от групи автори (2,5,10).

Teveten® упражнява адекватен контрол и върху ДАН. Аналогично на ефекта върху САН, степента на понижаването на ДАН нараства едностранно с височината на изходното ДАН. При изходна стойност < 100 mmHg понижаването на ДАН в края на наблюдението след 8-седмично лечение е с 13 mmHg; при изходно ДАН $\geq 100 \leq 105$ mmHg понижаването е с 27 mmHg, а при изходно ДАН >105 mmHg - съотв. с 37 mmHg. Аналогични резултати съобщават S. Oprari, 1999 (7) и H. G. Puig и сътр. (9).



фиг. 6. Нормализиране на артериалното налягане <140/90 mmHg



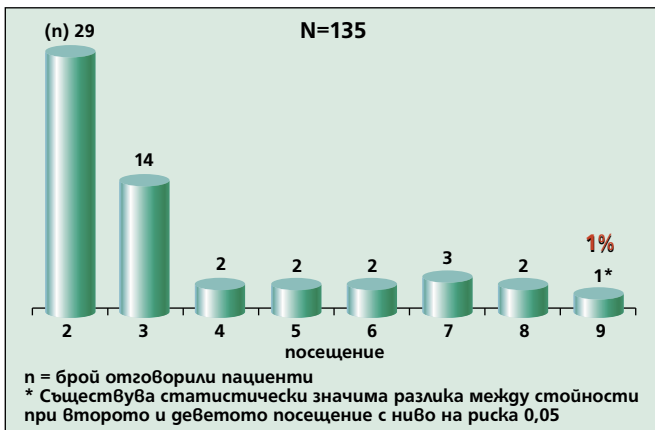
фиг. 7. Понижение на САН >10 mmHg



фиг. 8. Понижение на ДАН >10 mmHg



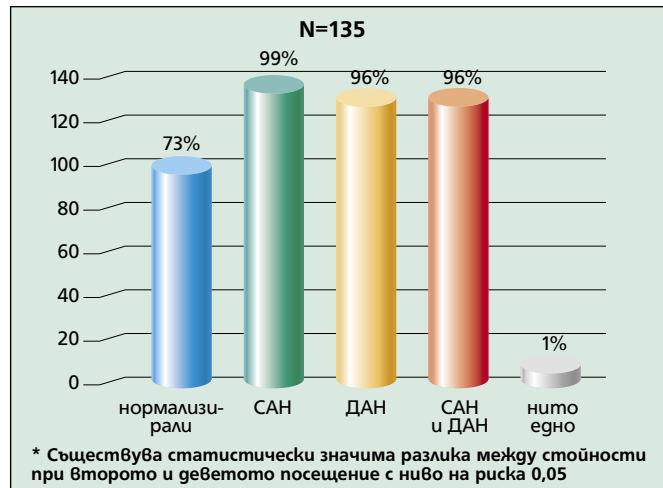
фиг. 9. Понижение на САН и ДАН >10 mmHg



фиг. 10. Неотговарящи на нито едно условие

Приложен като монотерапия Teveten® понижава САН с 34 mm Hg, а ДАН - с 21 mmHg. В подгрупата, при която Teveten® е приложен в комбинация с други антихипертензивни медикаменти, понижаването на САН и ДАН е съотв. с 38 mmHg и 23 mmHg.

Анализът на групата пациенти, лекувани с Teveten® в комбинация с други антихипертензивни медикаменти, показва следните резултати: 33-ма са били на 2 медикамента - Teveten® + диуретик или β-блокатор или калциев антагонист. При четирима е намалена дозата на втория медикамент и при всички лечението след включване на Teveten® е било ефективно. 23-ма са били на тройна комбинация, като



фиг. 11. Оценка на критериите в края на наблюдението

след включване на Teveten® е намалена дозата на съпътстващите медикаменти при четирима пациенти. Един е завършил наблюдението, без да се постигне ефективен контрол на налягането. На 4 медикамента са били 5 пациенти, като при двама е понижена дозата на съпътстващите препарати. От 3 на 2 медикамента са преминали 13 пациенти, като дозата на съпътстващото лечение е понижена при четирима. От 2 медикамента на 1 са преминали 13 пациенти. От 4 на 3 медикамента са преминали 2-ма и от 5 на три медикамента - един пациент, с успешен контрол на налягането. Към неефективна комбинация от 2 медикамента е прибавен Teveten® при седем пациенти и е постигнат ефективен контрол на налягането. С 2 медикамента е намалена съпътстващата терапия след включване на Teveten® и е постигнат адекватен контрол на налягането при 5 от пациентите.

Teveten® осигурява адекватен антихипертензивен ефект във всички възрастови групи на осъществяването от нас проучване, аналогично на резултатите, съобщени от L. Argenziano и V. Trimarco, 1999 (1). В края на 8 седмица от лечението с 600 mg Teveten® отговорилите на критериите на проучването са, както следва: 73% нормализират АН (< 140/90 mmHg), 99% са понижали ДАН с > 10 mmHg, 96% са понижали САН с > 10 mmHg, 96% са понижали едновременно и систолното, и диастолното АН с > 10 mmHg. В края на наблюдението (8 седмица) подобрение в състоянието отчитат 93% от пациентите и 95% от лекарите. Не се отчита влошаване в състоянието (значими нежелани странични ефекти при нито един от пациентите).

Заклучение

Проведеното многоцентрово клинично наблюдение върху ефикасността и сигурността на Teveten® за лечение на умерена и тежка АХ потвърждава резултатите от проведените международни проучвания върху повече от 5700 лица.

Смятаме, че резултатите от нашето проучване са с определен принос в няколко насоки, а именно: Teveten® има показания за монотерапия и при умерена, и тежка АХ, с давност до 5 години. При по-го-

ляма давност Teveten® е показан и доказано ефективен в комбинация с други антихипертензивни медикаменти. Наблюдаваният ефект в комбинация с други антихипертензивни медикаменти го прави подходящ при трудно повлияващи се пациенти. Наличието на ефект при лека и умерена хипертония с давност до 5 години го прави изключително подходящ за приложение и при пациенти с новооткрита хипертония. Българската популация хипертоничи дава отличен отговор и показва поносимост към Teveten®, приложен в амбулаторни условия, при обичаен начин на живот. Високата ефективност и отличната поносимост осигуряват възможността по-широк кръг болни с АХ да нормализират артериалното си налягане.

Книгопис

1. Argenziano, L. et B. Trimarco on behalf of the Eprosartan Multinational Study Group. Effect of eprosartan and enalapril in the treatment of elderly hypertensive patients: subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. - Curr. Med. Res. Opin., 15, 1999, 9-14.
2. Elliott, W. J. for the Eprosartan Study Group. Double-blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure in unselected hypertensive patients. - J. Hum. Hypertension, 23, 1999, 413-417.
3. Gavras, I. et H. Gavras. Safety and tolerability of eprosartan. - Pharmacother., 19, 1999 (4 pt 2), 102-107.
4. Gradman, A. H. et al. on behalf of The European Study Group. Assessment of once-daily eprosartan, an angiotensin II antagonist in patients with systemic hypertension. - Clin. Ther., 21, 1999, 442-453.
5. Hedner, T. et A. Himmelmann for the Eprosartan Multinational Study Group. The Efficacy and tolerance of

- one and two daily doses of eprosartan in essential hypertension. - J. Hypertension, 17, 1999, № 1, 129-136.
6. Levin, B. Eprosartan provide safe and effective long-term maintenance of blood pressure controle in patients with mild and moderate essential hypertension. - Cur. Med. Res. Opin., 17, 2001, № 1, 8-17.
 7. Oparil, S. Comparison of eprosartan and enalapril in hypertensive patients with ACE inhibitor induced cough. - Cur. Ther. Res., 60, 1999, 1-14.
 8. Plosker, G. L. et R. H. Foster. Eprosartan. A review of its use in the management of hypertension. - Drugs, 60, 2000, 177-201.
 9. Puig, H. G., F. Mateos and A. Buno. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. - J. Hypertens., 17, 1999, 1033-1039.
 10. Sega, R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. - Blood Press., 8, 1999, 114-121.
 11. Shusterman, N. H. Safety and efficacy of eprosartan, a new angiotensin II receptor blocker. - Am. Heart J., 1999, 238-245.

ЦЕНТРОВЕ, УЧАСТВАЩИ В НАБЛЮДЕНИЕТО

1. Национален Транспортно Медицински Институт - София;
2. Университетска Болница "Александровска" - София;
3. Национален Център по Сърдечно-Съдови заболявания - София;
4. II МБАЛ - София;
5. V МБАЛ - София;
6. МБАЛ "Свети Панталеймон" - Пловдив;
7. МБАЛ "Свети Георги" - Пловдив;
8. I ДКЦ - Пловдив;
9. МБАЛ "Света Марина" - Варна;
10. ВМБ Варна;
11. ДКЦ 1 - Варна;
12. ДКЦ 1 - Пазарджик;
13. Тракийски университет - Ст. Загора;
14. МБАЛ "Стоян Киркович" - Ст. Загора;
15. МБАЛ - Бургас;
16. ДКЦ 2 - Бургас;
17. МБАЛ - Русе;
18. МБАЛ - В. Търново;
19. МБАЛ - Г. Оряховица;
20. МБАЛ - Плевен

*С най-искрени
пожелания за
Весела Коледа
и Щастлива Нова година*