

Конвенционален или ретарген Метопролол тартарат при артериална хипертония?

Доц. Димитър Раев, гм

Клиника по кардиология и интензивно лечение, Медицински институт - МВР, София

Главна цел на антихипертензивната терапия е да редуцира таргетните органични увреди и с това - риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Бета-блокери заемат основно място в нея, тъй като значимо редуцират риска от исхемичен инсулт и миокарден инфаркт при хипертониците от всички възрастови групи. С най-голям пазарен дял от предписваните бета-блокери на нашия фармацевтичен пазар е метопролол тартарат. Двете му галенични форми (конвенционална и ретаргена) притежават различни фармакодинамични и фармакокинетични характеристики. Няма данни дали тези различия са причина за различен 24-часов антихипертензивен ефект, както и липсват данни за реализираната с тях хомогенност на контрола на амбулаторното кръвно налягане (АКН).

Целта на изследването е да се сравни ефикасността на конвенционален (МРС) и ретарген (МРР) метопролол тартарат по отношение на 24-часовия контрол на АКН при пациенти с новооткрита и/или нелекувана лека и умерена есенциална хипертония чрез 24-часово мониториране на АКН.

Пациенти и методи

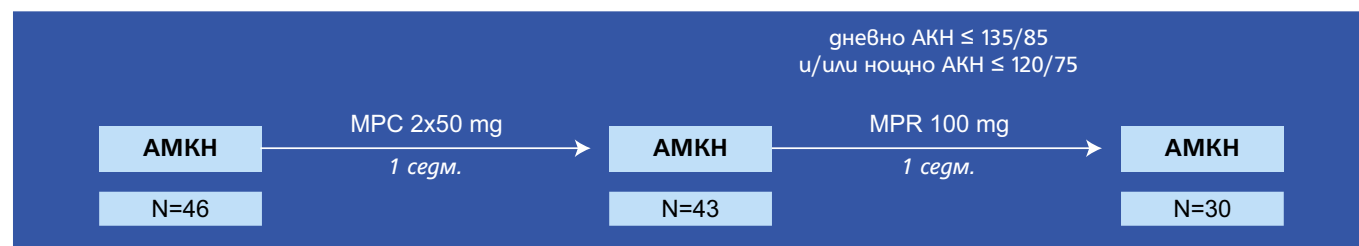
Като дизайн проучването е отворено, кръстосано, проспективно. Изследвани са 43 амбулаторни пациенти с новооткрита или нелекувана лека и умерена есенциална хипертония [95 mmHg \leq диастолично артериално налягане (ДАН) $<$ 110 mmHg и систолно артериално налягане

(САН) $<$ 180 mmHg], на възраст 20-50 години и валиден запис на мониториране на АКН с 24-часово средно ДАН \geq 85 mmHg, чиито клинични данни са отразени в табл. 1.

n = 43	30 на 100 mg MPR
	13 на 200 mg MPR
Мъже/жени	30/13
Средна възраст (гог.)	42.1 \pm 5.2
САН (mm Hg)	158.1 \pm 13.4
ДАН (mm Hg)	97.8 \pm 6.2
СЧ (уг./мин.)	85.2 \pm 6.9

Табл. 1. Характеристика на изследваната група
САН, ДАН = систолно, диастолично кръвно налягане; СЧ = сърдечна честота; MPR = ретарген метопролол.

Преди започване на наблюдението бе проведено 24-часово мониториране на АКН, след което пациентите получаваха монотерапия с 2x50 mg МРС в продължение на 1 седмица (I-ва фаза), в края на която следваше второ 24-часово мониториране на АКН. Пациентите, показали оптимален контрол на АКН, преминаваха на 100 mg МРР (II-ра фаза), а тези с неоптимален контрол отпаднаха от проучването. В края бе проведено трето 24-часово мониториране на АКН (фиг. 1). За оптимален бе приет контролът, при който е постигнато дневно ниво на АКН \leq 135/85 mmHg и/или нощно ниво на АКН \leq 120/75 mmHg. Приемът на медикаментите се извършваше в 8⁰⁰ и 20⁰⁰ часа за МРС и в 8⁰⁰ за МРР. В деня на мониторирането дневната доза се приемаше 5 минути след започване на измерването. На следва-



Фиг. 1. Дизайн на проучването. AMKH = амбулаторно мониториране на кръвното налягане, АКН = амбулаторно кръвно налягане, МРС = конвенционален метопролол, МРР = ретарген метопролол.

щия ген дозата се приемаше след сваляне на монитора.

Мониторингът на АКН се извършваше с комбиниран монитор за АКН и ЕКГ - EBPМ Clinic, Inpomed Medical Inc, Vidarpest, по стандартна методика. Мониторът се поставяше на пациента между 07³⁰ – 08³⁰ ч. АКН се регистрираше на 20 мин. през дневния период (07⁰⁰-21⁵⁹ ч.) и на 30 мин. през нощния (22⁰⁰-06⁵⁹ ч.). Минималното време на мониториране беше 24 часа. От регистрираните стойности се калкулираха 24-часово АКН; дневно, нощно АКН; 24-средночасов профил на АКН. Хомогенността на контрола на КН се оценяваше чрез trough/peak ratio (T/P) и smoothness index (SI).

Статистическият анализ се извърши чрез t-тест на Student. Значима разлика се приемаше при $p < 0.05$.

Резултати

В I фаза на изследването участваха 46 пациенти. Трима от тях не я завършиха поради отказ от повторно 24-часово мониториране на АКН, свързан с причинения от методиката дискомфорт. Останалите 43 пациенти продължиха и завършиха II фаза. Оптимален контрол на АКН с 100 mg MPC постигнаха 30 пациенти (69.7%). При тях беше тествана ефикасността на 100 mg MPR. 13 пациенти отпаднаха поради неоп-

тимален контрол на АКН.

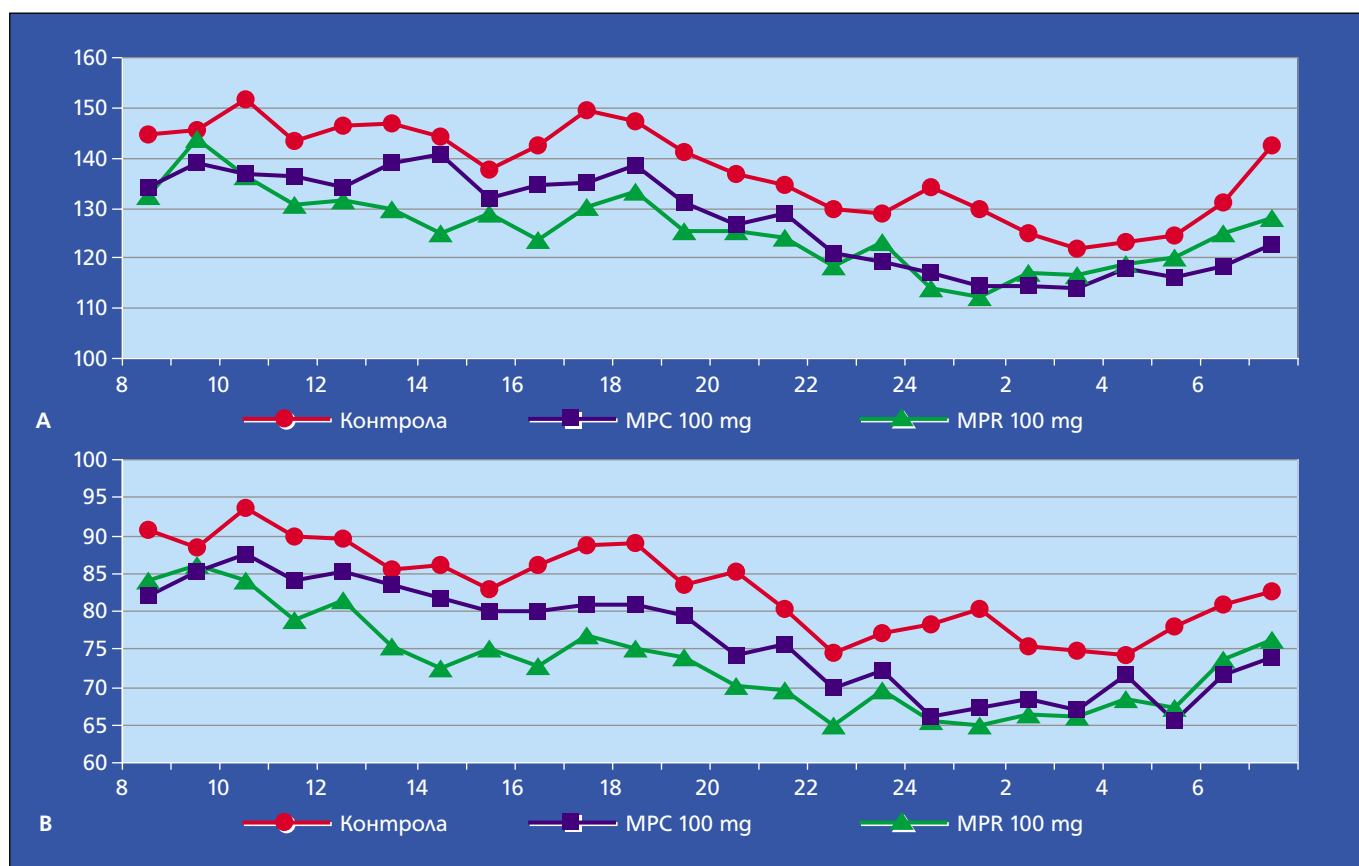
Тъй като нямаше пропуснати средночасови стойности на АКН, анализът беше извършен при всички 30 пациенти, завършили изследването. Резултатите от 24-часовото, дневно и нощно САК, ДАН, получени по време на лечение с MPC и MPR, са представени в табл. 2. Еквивалентните дози 100 mg MPC и MPR сигнификантно редуцираха 24-часовото АКН (табл. 2). Подобни резултати бяха получени и за дневните и нощните стойности на САК, ДАН. Постигна-

N=30	24-часово САК (mm Hg)	Дневно САК (mm Hg)	Нощно САК (mm Hg)
Контрола	138.1 ± 9.4	142.1 ± 8.6	127.3 ± 11.1
MPC100mg	127.2 ± 9.1*	131.8 ± 7.1*	115.1 ± 11.8*
MPR100mg	125.6 ± 7.7*	127.8 ± 5.6*#	115.5 ± 8.3*

N=30	24-часово ДАН (mm Hg)	Дневно ДАН (mm Hg)	Нощно ДАН (mm Hg)
Контрола	84.1 ± 5.0	87.1 ± 4.7	77.1 ± 7.5
MPC100mg	78.3 ± 7.4*	81.5 ± 7.9*	69.5 ± 9.6*
MPR100mg	74.8 ± 8.1*	76.3 ± 7.8*#	66.5 ± 10.2*

Табл. 2. 24-часово, дневно и нощно КН при контролата и третираната с конвенционален (2x50 mg) и ретарден метопролол (100 mg) група.

САК, ДАН = систолно, диастолно кръвно налягане; MPC = конвенционален метопролол; MPR = ретарден метопролол; * $p < 0.001$ спрямо контрола; # $p < 0.02$ спрямо MPC.



Фиг. 2. Промяна в средночасовите стойности на СКН (А), ДКН (В) при контролата и третираните с конвенционален (2x50 mg) и ретарден метопролол (100 mg) групи.

тата с ретардната форма редуция на дневното АКН беше значимо по-голяма от тази с конвенционалната ($p < 0.02$, съотв. $p < 0.03$). Калкулираните средночасови стойности на АКН показва, че MPR поддържа антихипертензивния си ефект през целия 24-часов период, като голяма част от пиковия ефект се запазва до края на дозовия интервал (фиг. 2). Сравнен с MPC, ретардният метопролол е по-активен в редуциране на дневното САН и ДАН.

Количествената оценка на продължителността на контрола на АКН чрез T/P ratio за 100 mg метопролол ретард показва, че той е наг 0.5-0.56 за САН и 0.65 за ДАН.

Оценяването на хомогенността на контрола на АКН чрез SI показва, че той е наг 0.5 за САН (0.61 ± 0.29 , 0.72 ± 0.29) и ДАН (0.7 ± 0.21 , 0.83 ± 0.29) и в двата двата дозови режима (2×50 mg MPC и 100 mg MPR) с тенденция да е по-висок при MPR, но без значима разлика между тях.

Стойностите на клиничното САН и ДАН са представени в табл. 3. И при двата режима е постигната сигнификантна редуция на САН и ДАН.

Обсъждане

Това сравнително проучване показва, че еквивалентните дози 100 mg метопролол тартарат в конвенционална и ретардна форма редуцират в еднаква степен 24-часовото и нощно-

N=30	САН (mm Hg)	ДАН (mm Hg)
Контрола	158.1 ± 11.4	97.5 ± 8.6
MPC100mg	$146.2 \pm 9.1^*$	$90.8 \pm 7.1^*$
MPR100mg	$143.6 \pm 7.7^*$	$88.8 \pm 5.6^*$

Табл. 3. Стойности на клиничното САН и ДАН при контролата и третираната с конвенционален (2×50 mg) и ретарден метопролол (100 mg) група.

САН, ДАН = систолно, диастолно кръвно налягане; MPC=конвенционален метопролол; MPR = ретарден метопролол; * $p < 0.001$ спрямо контрола.

то АКН при нелекувани пациенти с лека и умерена хипертония. С ретардната форма обаче се постигна по-добър контрол на АКН през активния дневен период. Анализът на средночасовите стойности на АКН разкри, че с еднократен прием на 100 mg ретарден метопролол адекватно се контролира АКН в продължение на 24 часа без да се нарушава нормалния циркаден ритъм. Неговият антихипертензивен ефект се подър-

жа през целия дозов период, което рефлектира в T/P ratio $> 50\%$.

Тези различия в ефекта на двете форми върху АКН най-вероятно се дължат на различните им фармакокинетични характеристики. Връзката между плазмената концентрация на метопролола и промяната на СЧ е добре известна - пикът на плазмената концентрация съвпада по време с максималния брадикарден ефект. За разлика от нея връзката с КН не е така пряка.

В световен мащаб по-малко от 25% от хипертониците са с оптимално контролирано КН. Причините за това са разностранни, но основният фактор е недостатъчното съдействие от страна на пациентите. Най-рискови в този аспект са пациентите с повече от еднократен дневен прием на антихипертензивен медикамент. Преминването към медикаменти, пригодени за еднократен прием (T/P ratio > 0.5), е един от начините за подобряването му и затова последното европейско ръководство за лечение на артериалната хипертония силно подкрепя преминването към медикаменти, позволяващи еднократно дневно дозиране.

Ретардната форма на метопролол тартарат е удачна за еднократно дневно дозиране и предлага по-опростен дозов режим в сравнение с конвенционалната, което е предпоставка за подобряване на съдействието на пациента и от там - за по-оптимален контрол на КН. При това, без да има разлика по отношение гладкостта на контрола на КН.

Заклучение

Еквивалентните дози 100 mg конвенционален и ретарден метопролол редуцират 24-часовото КН в еднаква степен, като при последния ефектът се постига при еднократно дневно дозиране. Двете форми метопролол не се различават по отношение на реализираната хомогенност на контрола на КН. Еднократната доза ретарден метопролол осъществява ефективен 24-часов контрол на КН (T/P > 0.5). Като се има предвид, че по-опростеният дозов режим на ретардния метопролол е предпоставка за подобряване на съдействието от страна на пациента и от там - за по-оптимален контрол на КН, той се явява по-добра алтернатива от конвенционалната форма. Освен това през активния период ретардният метопролол води до по-ефикасен антихипертензивен ефект от конвенционалния.