

Ефикасност и поносимост на терапията с AURONAL® при амбулаторни пациенти с лека и умерена артериална хипертония



Торбова С., Минчева В., Стояновски В., Цанова В., Петрушева Т., Груев И.,
Тончева А., Димитрова Ц.*, Генчев Г.**

Кардиоревматологична клиника, НМТБ "Цар Борис III" - гр. София

*Клиника по неврология и отоневрология, НМТБ "Цар Борис III" - гр. София

**Секция Медицинска информатика и биостатистика, МУ - гр. София

Калциевите антагонисти са една от най-широко употребяваните групи антихипертензивни медикаменти в света. Тяхното въвеждане в клиничната практика през 80-те години на 20-ти век се счита за едно от най-големите постижения в лечението на сърдечно-съдовите заболявания.

През последните няколко години в световен мащаб значително нарастна приложението на дихидропиридиновите калциеви антагонисти (ДХПКА) и България не прави изключение от тази тенденция. Клиничното значение на тази генерация калциеви антагонисти се основава на вазодилаторния ефект, който проявяват главно на ниво прекапилярни артериоли и последващо понижаване на периферното съдово съпротивление. На клетъчно ниво се постига блокада на калциевите канали в клетките на миокарда, съдовете и мускулите. Ето защо дългодействащите ДХПКА са показани за начално и продължително лечение на пациенти с артериална хипертония и са препоръчани както в европейските, така и в американските ръководства за терапевтично поведение при артериална хипертония. Един от най-изявените представители в тази група е felodipine, втора генерация ДХПКА с висока съдова селективност и еднократен дневен прием.

От 2004 година на българския пазар се предлага Auronal® (felodipine), лекарствен продукт на фармацевтичната компания EGIS. За сравнително кратък период от време той успя да се наложи и да спечели доверието на значителен брой кардиолози и общопрактикуващи лекари.

ЦЕЛ

ЦЕЛТА на настоящото проучване е да се оцени ефективността и поносимостта на лечението с Auronal® при клинично наблюдение на лица с лека и умерена артериална хипертония (АХ), лекувани в амбулаторни условия.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА КОНТИНГЕНТА

Настоящото проучване включва 28 лица на лечение с Auronal® - самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни медикаменти. Пациентите в проучването са с лека и умерена АХ: систолично артериално налягане (САН) ≥ 140 и < 180 mmHg и/или диастолично артериално налягане (ДАН) ≥ 90 и < 110 mmHg и са със средна възраст $52,20 \pm 11,61$

години; 18 (64,29%) са от мъжки и 10 (35,71%) от женски пол.

Не са включени лица с вторична хипертония, с преживян мозъчен инсулт (до 1 г.), с миокарден инфаркт (до 6 м.), с малигнена или акцелерирана АХ.

На Табл. 1 са показани резултатите от средната продължителност на АХ, индекса на телесна маса, САН и ДАН, както и сърдечната честота в началото на проучването.

Основната част от участниците в проучването (78,6%) са непущачи.

По-голяма част от изследваните - 21 лица (75%), са с фамилна обремененост за АХ.

С хипотензивна терапия преди включване в проучването са били 75% от участниците при липсващ задоволителен контрол на артериалното налягане.

В предварителната хипотензивна терапия от прилаганите групи медикаменти най-голям относителен дял са имали АСЕ-инхибиторите - при 10 лица (35,7%), следвани от диуретик и бета-блокери с по 10 лица (32,1%). Ангиоре-

ТАБЛИЦА 1

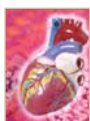
Вариационен анализ на изследваните показатели в началото на проучването

Параметър	N	\bar{X}	SD
Давност на хипертонията (години)	28	10,66	9,84
Индекс на телесна маса (kg/m ²)	28	29,11	4,68
Средно САН (mmHg)	28	153,25	11,98
Средно ДАН (mmHg)	28	96,50	6,83
Средна сърдечна честота (уд./мин)	28	75,41	8,07

ТАБЛИЦА 2

Честотно разпределение на съпътстващите заболявания

Съпътстващи заболявания	Брой	%
Диабет	3	10,71
Дислипидемия	6	21,43
Подагра	1	3,57
Затлъстяване	1	3,57



цепторен блокер е бил приложен при 1 участник (3,6%).

Съпътстващите заболявания са представени на Табл. 2.

По време на лечението с Aurogal[®], 18 от пациентите (64%) са имали съпътстваща терапия - АСЕ-инхибитор, диуретик и/или бета-блокер.

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Лечението е проведено с Aurogal[®] таблетки с удължено освобождаване 5 мг. и 10 мг., в еднократен дневен прием сутрин в продължение на 2 месеца, като самостоятелна терапия или добавен към антихипертензивна терапия с друг медикамент при липса на добър контрол на АН.

Лечението е започвано с табл. 5 мг. и при недостатъчен отговор на АН дозата е увеличавана с 5 мг., съответно на 10 мг.

Проследени са систолното, диастолното АН и сърдечната честота на 24^{*} час след последния прием. Проследена е поносимостта на медикамента (съобщени нежелани странични ефекти).

АН е измервано сутрин, двукратно, в сигнално положение след 5 мин. покой. Сърдечната честота е измервана след второто измерване на АН. Показателите са проследени четирикратно: изходно, след 1 седмица, след 1 месец и след 2 месеца от началото на лечението с Aurogal[®].

При 20 от включените в проучването лица е проведено 24-часово амбулаторно мониториране на АН (АМАН) с холтер, двукратно - изходно и на втория месец от проведената терапия. Анализирани са данните за средно систолно, диастолно, средно дневно и нощно АН, сърдечна честота, средно АН, пулсово налягане, както и денонощния брой на покачванията над нормата средно за САН и ДАН.

Изследването е направено с апарат Cardio Tens на фирмата Meditech Ltd.

При 13 лица е проведена доплерова сонография на каротидните артерии (*a. carotis comm. sin.* и *a. carotis int. sin.*) преди започване на терапия и в края на втория месец, като са анализирани промените в линейната скорост на кръвотока - систолична, диастолична, средна скорост на кръвотока, периферно-съдово съпротивление, пулсативен индекс.

Данните са въведени и обработени с програмния продукт SPSS 13.0.1., като са приложени стандартните статистически методи. Използвано ниво на значимост при статистическите тестове е 0.05.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

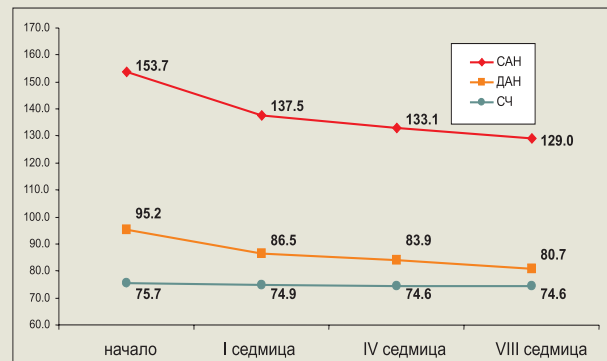
Динамиката на АН и сърдечната честота по време на лечението с Aurogal[®] е показана на Фиг. 1 и резултатите свидетелстват за:

- Спад на средното систолно и диастолно артериално налягане (САН и ДАН) под 140/90 mmHg още в края на първата седмица;
- Сигнификантно намаление на артериалното налягане (САН и ДАН) през целия процес на лечение;
- Среден спад на систолното налягане с около 25 mmHg за осемте седмици на лечението;
- Среден спад на диастолното налягане с около 15 mmHg за осемте седмици на лечението.

Средната разлика в сърдечната честота е намаляла с около един удар за минута, но разликата не е сигнификантна.

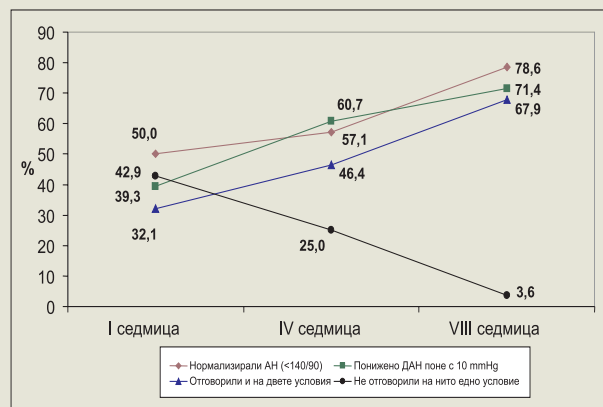
ФИГУРА 1

Динамика на систолното и диастолното артериално налягане, както и на сърдечната честота по време на лечението с Aurogal[®]



ФИГУРА 2

Удовлетворяване на основните условия за ефективност на лечението с Aurogal[®]



Ефективността на лечението с Aurogal[®] е демонстрирана с 4 показателя:

1. Нормализирали АН (<140/90 mmHg);
2. Отговорили на лечението (понижили ДАН с поне 10 mmHg);
3. Отговорили и на двете условия;
4. Не отговорили на нито едно условие.

Удовлетворяването на основните условия за ефективност на лечението с Aurogal[®] е представено на Фиг. 2. Най-висок процент на удовлетворяване е регистриран при нормализирането на АН (<140/90 mmHg). Този показател стартира от 50% още на първата седмица и достига до 78,6% в края на лечението.

На второ място е факторът понижаване на ДАН с не по-малко от 10 mmHg - от 39,3% в края на първата седмица до 71,4% в края на осмата. Отговорилите и на двете условия в края на лечението достигат 67,9%. Значителен спад бележи показателят "Не отговорили на нито едно условие" - от 42,9% през първата седмица до 3,57% (един пациент) в края на лечението, т.е. спад с около 40% (Фиг. 2).

Освен това е постигнато понижаване на САН поне с 20 mmHg при 25% от пациентите в края на първата седмица, при 48% - в края на първия месец и при 58% в края на втория месец от началото на терапията.



ТАБЛИЦА 3

Сравнителен анализ на холтер-изследваните показатели преди и след лечението с Aurogoal® (за цялото денонощие)

Изследван показател	N	Преди лечението		След лечението		P
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Средно систолно АН	20	139,10	9,18	128,95	7,86	<0.001
Средно диастолно АН	20	85,40	7,10	79,10	6,02	<0.001
Среден пулс	20	74,00	9,23	76,85	9,92	n.s.
MAP mean	20	103,30	7,17	95,65	6,00	<0.001
PP mean	20	53,90	6,80	49,80	5,81	0.006
SBP high readings	20	44,00	12,46	25,80	13,68	<0.001
DBP high readings	20	39,80	15,96	25,05	13,67	<0.001

ТАБЛИЦА 4

Динамика на страничните ефекти по време на лечението

Страничен ефект	I-ва седмица		IV-та седмица		VIII-ма седмица	
	Брой	%	Брой	%	Брой	%
Зачервяване	5	17,9	1	3,6	0	0,0
Периферен оток	3	10,7	2	7,1	2	7,1
Главоболие	3	10,7	0	0,0	0	0,0
Сърцебиене	2	7,1	0	0,0	0	0,0
Други	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Сравнителен анализ на холтер-изследваните показатели преди и след лечението с Aurogoal®:

От Табл. 3 се вижда, че в края на лечението с Aurogoal® всички изследвани показатели (с изключение на средния пулс) бележат сигнификантен спад, в сравнение с началните стойности. Трябва да се отбележи фактът, че средният пулс на практика остава непроменен - не показва сигнификантно нарастване, което е благоприятен резултат, като се има предвид възможният ефект върху честотата на пулса, характерен за този клас медикаменти.

Разгледани в различните части на денонощието резултатите изглеждат така:

- В сутрешните часове (от 06 до 08 часа) сигнификантен спад има при САН и ДАН и при средното АН (MAP);
- През дневните часове (от 08 до 22 часа) сигнификантен спад се наблюдава при всички изследвани показатели с изключение на средния пулс;
- През нощта (от 22 до 06 ч.) сигнификантен спад не бележат само средният пулс, покачванията на САН и ДАН (SBP high readings и DBP high readings).

Сравнителен анализ на изследваните показатели при A. carotis comm. sin. и A. carotis int. sin. чрез екстракраниална доплерсонография преди и след лечението с Aurogoal®:

В проучването са изследвани няколко важни показатели на линејната скорост на кръвния ток, които служат за оценка на мозъчната хемодинамика. Това са систолична скорост (max A), диастолна скорост (max D), средна скорост на кръвотока (mean F), както и някои основни индекси, като индекс на резистентност (RI) и пулсативен индекс (PI). При болните не са установени хемодинамични промени в изследваните артериални съдове преди лечението с Aurogoal®. След лечението с Aurogoal® установено е намаление на индексите

и лекото повишаване на систоличната скорост, макар и не-сигнификантно, говорят за един по-добър ламинарен кръвен ток, което е по-добре проявено за *a. carotis comm. sin.*

Оценка на страничните ефекти:

Прекъснат лечението с Aurogoal® - един от участниците в проучването, т.е. само 3,6% от всички участници. Странични ефекти се наблюдават при 8 от лекуваните с Aurogoal® пациенти, което представлява 28,5% от изследвания контингент.

Детайлният анализ на страничните ефекти е показан на Табл. 4. От нея се вижда, че те се появяват след първата седмица от лечението и повечето от тях изчезват още на четвъртата седмица, с изключение на периферния оток, който при двама от пациентите е продължил до края на лечението.

■ ОСНОВНИ ИЗВОДИ

1. Постигнати са високи положителни резултати и при трите показатели за ефективност на лечението с Aurogoal® - нормализиране на АН (сistolно и диастолно) - 78,6%; понижение на ДАН с не по-малко от 10 mmHg при 71,4% от пациентите; отговорили и на двете условия - 67,9%; постигнато е понижение на САН поне с 20 mmHg при 58% в края на втория месец от началото на терапията, както и минимален процент на неотговорилите на нито едно от условията за ефективност (3,6%).
2. Сигнификантно намаление на АН (сistolно и диастолно) се наблюдава още след първата седмица от приемането на Aurogoal®.
3. По време на контролните отчети се наблюдава стъпаловидно, статистически достоверно намаляване на АН.
4. Холтерният анализ също показва сигнификантен спад в наблюдаваните показатели при липса на промяна на сърдечната честота.
5. Резултатите от екстракраниалната доплерсонография в повечето случаи са с позитивен характер.
6. Високата ефективност на терапията с Aurogoal® е съпътствана от неголямо количество странични ефекти, обикновено изчезващи до четвъртата седмица от лечението.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от статистическия анализ дават основание да се твърди, че приложеното лечение с Aurogoal® върху амбулаторни пациенти с лека и умерена АХ води до бърза и висока ефективност в подобряването на целевите параметри при незначителен брой, бързо затихващи, странични ефекти.

КНИГОПИС:

1. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-1053.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (The JNC Report). JAMA, 2003;289:2560-2572.
3. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on Management of Hypertension. J Hypertens. 2003;21:1983-1992.