

Ефективност и безопасност на Zofen® 30 mg (Berlin-Chemie AG), в лечението на есенциална хипертония

Д-р Снежана Тишева

УМБАЛ "Д-р Г. Странски", Кардиологична клиника "Проф. К. Чичовски", Плевен

Целта на това мониторно наблюдение е да се оцени ефективността и безопасността на zofenopril (Zofen® 30 mg) еднократно дневно. Средната възраст на пациентите е 55.8 ± 10.9 години, с изходно артериално налягане (АН) повече от 150/90 mmHg в седнало положение. След период на очистване намаляването на артериалното налягане е отчитано след 8-седмично лечение със zofenopril. Изходните стойности на систолното артериално налягане са понижени с 26.4 mmHg, а на диастолното – с 14.9 mmHg. Плазмените липопротеини и кръвна захар са измервани изходно и след 12-седмично активно лечение. Общият холестерол, триглицеридите и кръвната захар не се променят от zofenopril. Тези данни сочат, че zofenopril ефективно понижава артериалното налягане и притежава неутрален метаболитен ефект при болни с лека до умерена артериална хипертония, като значимо подобрява поведението върху глобалния сърдечно-съдов риск.

Най-честите странични ефекти са главоболие (9 болни – 5.7%), световъртеж (7 болни – 4.5%) и кашлица (7 болни – 4.5%). В проучването не са наблюдавани сериозни странични ефекти.

АСЕ-инхибиторите са широко прилагани в лечението на сърдечно-съдовите заболявания медикаменти поради техния кардиопротективен и съдовопротективен ефект, опосредстван от потискането на ангиотензин II-синтезата и разграждането на брадикинина.

През последните 25 години има много клинични данни за ефективното понижаване на артериалното налягане от различни представители на тази разнородна група както при монотерапия, така и в комбинация с други антихипертензивни лекарства, най-често диуретици.

Един от добре проучените АСЕ-инхибитори с доказана ефективност при хипертония е zofenopril (Zofen® 30 mg), който достига своята активна форма zofenoprilat чрез геестерификация. Полученият zofenoprilat притежава свободна сулфхидрилна група, с която се обяснява мощния антиоксидантен ефект, доказан както в *in vitro*, така и в *in vivo* проучвания. Сулфхидрилната група свързва свободните кислородни радикали и е предпоставка за допълнителните фармакологични свойства на zofenoprilat, демонстрирани в няколко клинични модела – профилактика на ендотелната дисфункция, намален нитратен толеранс, антиисхемичен, противовъзпалителен и антиатерогенен ефект, потискане на апоптозата. Друга особеност на zofenopril е високата липофилност, която му осигурява висока степен на проникване в сърцето и съдовете в сравнение с други АСЕ-инхибитори. Поради това изследванията *in vivo* доказват мощна и продължителна АСЕ-инхибиция в сърцето, аортата и другите големи съдове. Антиоксидантни-

ят ефект и високата липофилност обясняват специфичните кардиопротективни свойства на zofenopril. Антихипертензивният ефект на zofenopril е проучен при различни експериментални модели – сигнификантен е в сравнение с плацебо и съпоставим с този на еналаприл, атенолол, амлогипин и хидрохлортиазид, в повечето случаи свързан с по-добра поносимост при повече от 2 000 пациенти.

В България zofenopril първа заема своето място в голямото семейство на АСЕ-инхибиторите. Този факт мотивира и целта на нашето проследяване.

ЦЕЛ НА ПРОСЛЕДЯВАНЕТО

Да се проучи ефективността и безопасността на Zofen® 30 mg, в дневна доза 15-30 mg при лечението на артериалната хипертония.

ГЛАВНИ ЦЕЛИ:

- Промени в систолното налягане спрямо изходното
- Промени в диастолното налягане спрямо изходното

ВТОРОСТЕПЕННИ ЦЕЛИ:

- Промени в сърдечната честота
- Процент на респондерите спрямо нонреспондерите
- Безопасност

ДИЗАЙН НА ПРОСЛЕДЯВАНЕТО

- Открито проследяване, включващо 157 пациенти;
- Участниците са хипертони-

ци на възраст от 18-80 г., новооткрити или с неефективно лечение;

- Срок на проследяване 8 седмици;
- Брой на изследователските центрове – 9;
- Пациентите след едноседмичен период, в който не приемат АСЕ-инхибитори, приемат 30 mg zofenopril еднократно сутрин;
- Продължителност на проследяването - 8 седмици;
- В началото и в края на проследяването се провеждат параклинични изследвания;
- В началото се измерва АН на двете ръце по правилата на СЗО, а на IV и VIII седмица се измерва трикратно на ръката, на която е установено по-високо ДАН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В деветте изследователски центъра бяха включени 157 хипертоници, при които бяха изследвани АН, показателите на мастната и възлехидратната обмяна и периодично се проследяваше АН. Начална доза - 30 mg zofenopril.

КРИТЕРИИ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ

- Пациенти с есенциална хипертония: САН > 150 mmHg и ДАН > 90 mmHg;
- Възраст 18-80 години;
- Без тежки клапни лезии – фиксиран ударен обем;
- Без други системни заболявания;
- Без неоплазми или хематологични заболявания.

КРИТЕРИИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ

- Първични:
 - Систолично артериално налягане (САН)
 - Диастолично артериално налягане (ДАН)
- Вторични:
 - Сърдечна честота
 - Процент пациенти, отговарящи на лечението. Отговорът на лечението се определя от лекарите и от пациентите и се дефинира

като много добър, добър и лош.

КРИТЕРИИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

- Смърт;
- Сериозни нежелани лекарствени реакции (НЛР);
- НЛР;
- Лабораторни изследвания:
 - Холестерол;
 - Триглицериди;
 - Кръвна захар на гладно.

ДЕМОГРАФСКИ КРИТЕРИИ

- Пол;
- Възраст.

ДРУГИ КРИТЕРИИ

- Давност на хипертонията
В табл. 1 е представена характеристика на наблюдаваната група.

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Ефективност: анализиран са две групи: ИТТ като главна прицелна популация и РР като второстепенна популация. Всички анализи са извършени за двете популации.

Безопасност: анализът на безопасността е представен в

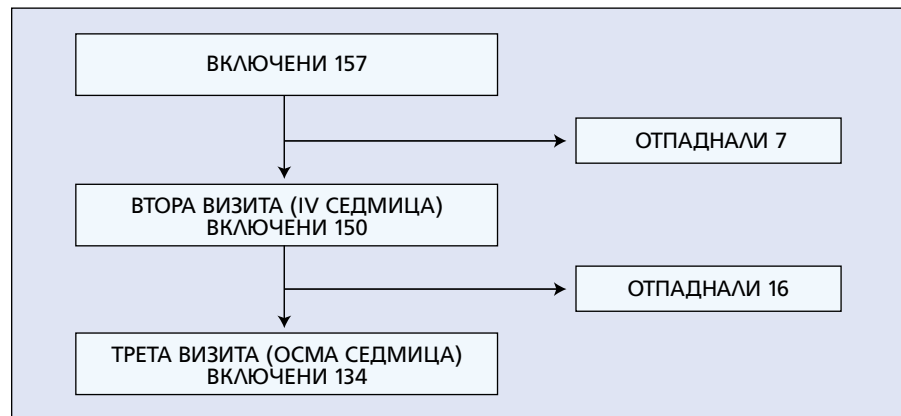
табл. 3. Изчислена е пропорцията на пациентите с усложнения.

Статистически методи

1. Хипотезата за разликата в САН, ДАН и СЧ е представена параметрично (t-test).
2. Стратификационен анализ: САН и ДАН спрямо възрастта, пола, продължителността на хипертонията, както и корелационните зависимости между тях, са представени чрез ANOVA.
3. 95% от доверителните интервали са изследвани. За интерпретацията им е използван методът, описан в ICH E9 "Statistical Principles for Clinical Trials".
4. За гостоверност на резултатите от анализа и установяване на зависимости е използван критерият $p \leq 0,05$.
5. За изчисления е използвана е системата SAS®.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Проведен бе количествен анализ (брой, средна стойност, стандартно отклонение) и ка-



Фиг. 1. Разпределение на пациентите по време на проследяването

Критерии	(n=157)
Пол (мъже/жени)	87/69
Възраст (години)	55.8±10.9
Давност на хипертонията (години)	7.0±8.2
Систолично артериално налягане (mmHg)	161.1±15.4
Диастолично артериално налягане (mmHg)	99.5±8.0
Сърдечна честота (удара/min)	74.4±11.0
Кръвна захар на гладно (mmol/l)	5.8±1.9
Триглицериди (mmol/l)	1.8±0.8
Холестерол (mmol/l)	5.7±1.1

Табл. 1. Характеристика на наблюдаваната група

чествен анализ (в абсолютни стойности и като проценти).

На четвъртата седмица от приема на Zofen® 30 mg, се провежда клиничен преглед, както и в края на наблюдението. На фиг. 1 е представено разпределението на пациентите по време на проследяването.

От горе представената схема е видно, че в първите четири седмици от лечението отпадат 7 (около 4,4%) от всички лекувани пациенти, а във втората половина от наблюдението отпадат 16 (около 10%) от започналите лечение със Zofen® пациенти.

ЕФЕКТИВНОСТ

За да оценим антихипертензивната ефективност на zofenopril, проследихме САН, ДАН и пулсовата честота в наблюдаваната група на всяка четвърта седмица, а кръвната захар, триглицеридите, холестерола по горепосочената схема. На табл. 2 са представени резултатите от контрола на тези показатели.

Направените анализи доказват сигнификантно понижаване на САН и ДАН без значимо понижаване на сърдечната честота при висок процент от пациентите.

На фиг. 2 са представени кривите на понижението на средното САН и ДАН в наблюдаваната група.

От фигурата е видно, че още на 4 седмица от началото на терапията както систолното, така и диастолното кръвно налягане сигнификантно намаляват. Тази тенденция се запазва при същата доза zofenopril до края на 8 седмица. В клинич-

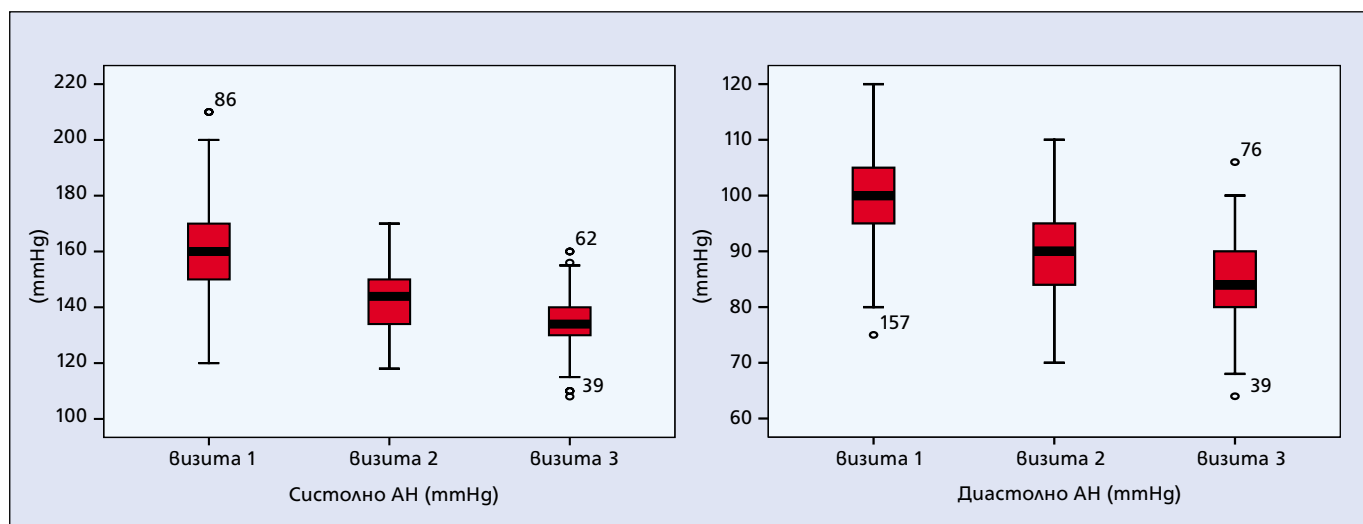
ни проучвания е демонстрирано, че антихипертензивният ефект на zofenopril не намалява с времето. Общото понижение на САН в продължение на 8 седмици е -23.9 ± 1.2 ($p < 0.0001$), а ДАН намалява с -13.6 ± 0.7 ($p < 0.0001$). 99,5% от лекарите и 97% от

Критерии	Начало (n=157)	Визита 2 (седмица 4) (n=150)	Край (седмица 8) (n=134)
Пол (мъже/жени)	87/69		
Възраст (години)	55.8±10.9		
Давност на хипертонията (гог.)	7.0±8.2		
САН (mmHg)	161.1±15.4	142.9±13.5	134.5±10.0
ДАН (mmHg)	99.5±8.0	89.0±8.6	84.7±6.8
СЧ (угара/min)	74.4±11.0	72.3±8.2	71.8±7.3
Кръвна захар на гладно (mmol/l)	5.8±1.9	-	5.4±0.8
Триглицериди (mmol/l)	1.8±0.8	-	1.8±0.7
Холестерол (mmol/l)	5.7±1.1	-	5.5±0.9

Табл. 2. Промени в основните наблюдавани показатели по време на проследяването

	2 визита (4 седмица)		Край (8 седмица)	
	брой	%	брой	%
Общ брой пациенти	157	100.0	157	100.0
НЛР	14	8.9	10	6.4
кашлица	га	0	7	4.5
	не	157	150	95.5
световъртеж	га	7	1	0.6
	не	150	156	99.4
главоболие	га	9	5	3.2
	не	148	152	96.8
слабост	га	4	3	1.9
	не	153	154	98.1

Табл. 3. Разпределение на пациентите с изявиени НЛР



Фиг. 2. Намаление на САН и ДАН на 4 и 8 седмица от началото на терапията със zofenopril.

пациентите оценяват антихипертензивната ефективност на zofenopril като много добра или умерена (фиг. 3).

БЕЗОПАСНОСТ

Оценката на безопасността е осъществена с анализ на честотата на НЛР (табл. 3).

Тенденции: от така представените резултати е видно, че главоболие в края на 4 седмица от проследяването се наблюдава при 5,7% от случаите, като в края на лечението намалява до 3,2%, световъртежът на 4 седмица е 4,5%, а в края на

проучването – едва 0,6%, слабост – 2,6% на 4 седмица, като в края на проучването намалява до 1,9%. В продължение на лечението нежеланите лекарствени реакции (главоболie, световъртеж и слабост) постепенно отшумяват. Кашлицата се изявява като страничен ефект едва на 3 визита и то по-рядко в сравнение с обичайната честота за представителите от групата на АСЕ-инхибиторите.

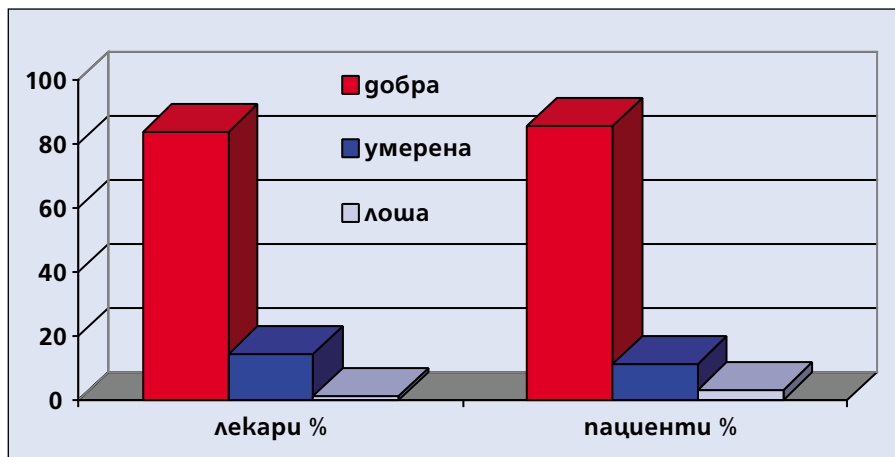
Трябва да се отбележи, че един от критериите за включване в проучването е проява

на нежелани лекарствени реакции от други АСЕ-инхибитори. При по-голяма част от тези пациенти при преминаване към лечение със Zofen[®], 30 mg, не се наблюдават странични ефекти.

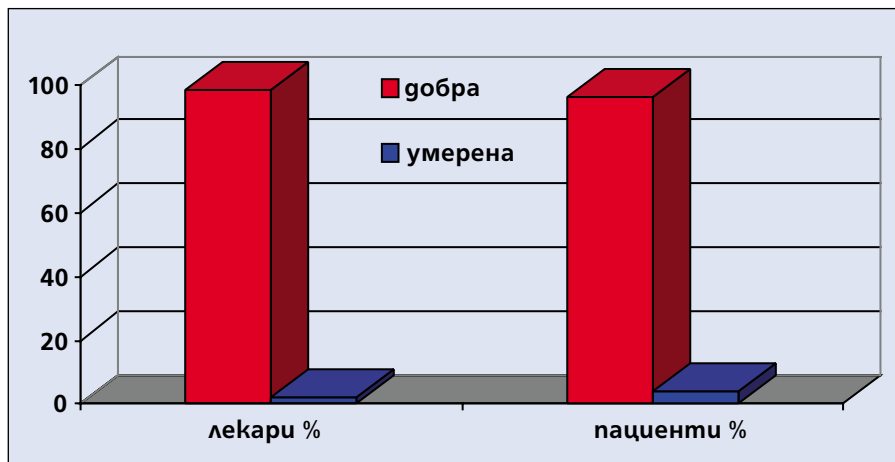
Основно доказателство за отличния профил на безопасност на zofenopril е оценката на лекарите и на пациентите за поносимостта към лечението, представена на фиг. 4. Около 98% от лекарите и около 96% от пациентите оценяват поносимостта на zofenopril като много добра (преценката е направена в края на проследяването). Интересен е фактът, че никои от лекарите и от пациентите не оценява безопасността като лоша.

Въз основа на анализирани показатели могат да бъдат направени следните изводи:

1. Zofen[®] 30 mg, е ефективен АСЕ-инхибитор, който осигурява добър контрол на артериалното налягане при еднократен дневен прием в доза 30 mg/24h, т.е. четири седмици от проучването.
2. Zofen[®] 30 mg, понижава плавно САН и ДАН в първите четири седмици от лечението и в същата доза осигурява траен контрол в следващите 4 седмици.
3. Zofen[®] 30 mg, не променя статистически достоверно показателите на възлехидратната и мастната обмяна.
4. Еднократният дневен прием на Zofen[®] 30 mg, осигурява добър комплайнс на пациента.
5. Zofen[®] 30 mg, има по-малък процент странични НЛР спрямо групата на АСЕ-инхибиторите.



Фиг. 3. Сравнителна оценка за ефективността на лечението от лекари и пациенти



Фиг. 4. Оценка на поносимостта към zofenopril от лекарите и пациентите.