

# Небиволол/хидрохлоротиазид – комбинация във фиксирана доза за ефективна и улеснена антихипертензивна терапия

Д-р Борислав Георгиев, д-р Атанас Генов

Университетска национална кардиологична болница

## Благоприятни ефекти на комбинация с бета-блокери спрямо други антихипертензивни медикаменти

Въпреки някои контрааргументи, бета-блокерите имат особено изразени благоприятни ефекти при хипертония, съпроводена с ангина, преживян миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност със систолна дисфункция и тахиаритмии.<sup>1, 2</sup> Благоприятните ефекти на бета-блокерите в сравнение с други антихипертензивни медикаменти са изследвани в мета-анализ<sup>3</sup> и две клинични проучвания – LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm). Мета-анализът показва, че относителният риск за настъпване на инсулт се повишава с 16% при терапия с бета-блокери в сравнение с други антихипертензивни медикаменти, без сигнификантна разлика в честотата на коронарните инциденти и смъртността. Въпреки че проучванията LIFE и ASCOT показваха предимството на лосартан и амлодипин пред бета-блокера атенолол по отношение на честотата на инсултите и сърдечно-съдовата заболеваемост, в двете проучвания се е наложило ранно при-

ложение на комбинирана терапия, така че повечето от пациентите на лечение с бета-блокери всъщност са получавали комбинирана терапия с бета-блокери.

Друг мета-анализ изследва ефективността на бета-блокери в зависимост от възрастта и заключава, че традиционните бета-блокери, като атенолол, имат различен ефект при млади и възрастни пациенти – при по-младите пациенти те сигнификантно редуцират честотата на сърдечно-съдовите инциденти, а при по-възрастните пациенти повишават риска от инциденти и особено от инсулт.<sup>4</sup> Новите бета-блокери, като небиволол, подобряват съдовия комплайънс и нямат неблагоприятни метаболитни ефекти при възрастни пациенти.<sup>5</sup> В комбинирана терапия те редуцират и риска от сърдечно-съдови инциденти при възрастни пациенти, получаващи ниски дози диуретици (които подобряват съдовия комплайънс и повишават симпатиковата нервна активност, осигурявайки оптимално поле за действие на бета-блокера), включително при пациенти с диабет. Освен това, при възрастни пациенти комбинираната терапия с бета-блокери и диуретик редуцира риска от костни фрактури.<sup>6</sup> В

наскоро проведен анализ,<sup>7</sup> сравняващ ефективността на бета-блокерите с плацебо и други класове антихипертензивни медикаменти, бе доказано, че бета-блокерите осигуряват сигнификантна редукция на честотата на инсултите и сърдечно-съдовите инциденти в сравнение с плацебо, но не показва сигнификантна разлика по отношение на общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и коронарната болест на сърцето в сравнение с инхибиторите на ренин-ангиотензиновата система.

Има съобщения, че прилагането на бета-блокери е свързано с неблагоприятни ефекти върху липидния и глюкозния метаболитизъм<sup>8-11</sup> и не трябва да бъде терапия на първи избор при допълнителни метаболитни рискови фактори. Тъй като нежеланите метаболитни ефекти са наблюдавани само при проучвания с атенолол, често в комбинация с диуретик, това заключение не може да бъде екстраполирано към всички бета-блокери.<sup>12</sup> Новите препоръки подчертават, че това ограничение не може да се отнесе към новите бета-блокери с вазодилатираща активност, като карведилол и небиволол, които имат по-слаби или никакви ефекти върху липидния и глюкозния метаболитизъм.<sup>13-15</sup> В корекциите на

Европейските препоръки за поведение при артериална хипертония от 2009 г. се казва, че при обсъждането на терапията бета-блокери не трябва да се игнорират, че те не са еднородна група и вазодилатативните бета-блокери (карведилол и небиволол) не са показали негативните качества на групата. Небиволол, прилаган в доза на еднакво понижаване на АН намалява по-малко сърдечната честота и поради по-малка честота на брадикардия и допълнителната периферна вазодилатация е с по-добри ефекти от атенолол.

### Небиволол в сравнение с традиционните бета-блокери

Небиволол е бета-блокер с висока кардиоселективност, лишен от вътрешна симпатикомиметична активност и осигуряващ ендотел- и NO-зависима вазодилатация. Слабият вазодилатативен ефект на небиволол, установен при здрави доброволци и при пациенти с хипертония, се инхибира от NG-монометил-L-аргинин (L-NMMA), инхибитор на NO-синтазата, обратим при инфузия на L-аргинин, което показва, че този ефект зависи от метаболитния път L-аргинин/NO. Уникалният фармакологичен профил на небиволол има важно клинично значение, тъй като множество експериментални и клинични изследвания показваха зависимост между хипертонията и ендотелната дисфункция.

Небиволол не оказва неблагоприятен ефект върху глюкозния и липидния метаболизъм. Няколко проучвания показваха, че небиволол не повлиява негативно общия плазмен холестерол, LDL-холестерола, HDL-холестерола, триглицеридите и аполипопротеините AI и B.<sup>13, 16, 17</sup> При пациенти с хипертония и нарушен глюкозен толеранс или диабет небиволол подобрява или не променя инсулиновата чувствителност, плазменото ниво на глюкозата, гликозилирания

хемоглобин и 24-часовата екскреция на C-пептид с урината.<sup>5, 13, 18, 19</sup>

Друга разлика между небиволол и традиционните бета-блокери е липсата на неблагоприятен ефект върху бъбречната функция. Проучвания с животни и *in vitro* показваха, че небиволол дилатира бъбречната артерия, повишава степента на гломерулна филтрация и екскрецията на натриеви и хлоридни йони с урината. При пациенти с хипертония,<sup>20</sup> за разлика от атенолол, небиволол повишава бъбречния кръвоток, понижава съдовата резистентност и не променя степента на гломерулна филтрация, запазвайки по този начин бъбречната хемодинамика.

Терапевтичната ефективност на небиволол е изследвана в няколко двойно-слепи, контролирани проучвания в сравнение с плацебо, други бета-блокери, калциеви антагонисти, ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни антагонисти. Нов мета-анализ<sup>21</sup> показва, че отговорът към терапията и честотата на нормализиране на артериалното налягане са по-високи при терапия с небиволол в сравнение с други антихипертензивни медикаменти.

Проучвания за определяне на медикаментозните дози установиха, че дозата от 5 mg небиволол дневно е оптимална за антихипертензивна терапия. Както и при другите антихипертензивни медикаменти обаче, не всички пациенти постигат оптимална редукция на артериалното налягане при монотерапия с небиволол. Проучвания, сравняващи терапията с небиволол 5–10 mg веднъж дневно спрямо плацебо, показваха, че процентът на отговор към терапията (ДАН  $\leq 90$  mmHg или понижаване на ДАН с  $\geq 10$  mmHg) е в границите на 58–65%; следователно в повечето проучвания небиволол е бил комбиниран с диуретик, обикновено хидрохлоротиазид (HCTZ) за постигане на терапевтичен отговор. Тази терапевтична стратегия е в съгласие с последните пре-

поръки на ESH/ESC за поведение при хипертония, според които способността на всеки медикамент за постигане на таргетните стойности на артериалното налягане ( $<140/90$  mmHg) в монотерапия възлиза само на 20–30% от популацията на възрастните пациенти с хипертония.

### Приложение на хидрохлоротиазид в комбинирана терапия

Тиазидните диуретици отдавна са крайъгълен камък в терапията на хипертонията и винаги са били препоръчвани и предписвани в клиничната практика за редукция на артериалното налягане и превенция на сърдечно-съдовите усложнения. HCTZ в доза 12.5–25 mg има сигнификантен антихипертензивен ефект и е добре поносим.<sup>22, 23</sup> Освен това, HCTZ има по-широко приложение в сравнение с други медикаменти за превенция на застойната сърдечна недостатъчност и при пациенти с изолирана систолна хипертония. HCTZ в ниско дози е добре поносим и предотвратява дислипидемията и диабетогенните ефекти.<sup>24, 25</sup>

Комбинирана терапия с бета-блокер и тиазиден диуретик е много често прилагана в клиничната практика и е възприета като референтна терапевтична стратегия в рандомизираните клинични проучвания. Плацебо-контролираните проучвания показваха сигнификантна редукция на честотата на инсулта (38%), на коронарните инциденти и сърдечно-съдовата смъртност (20–28%) при приложение на тази комбинация.<sup>26, 27, 28</sup> Редукцията на артериалното налягане и сърдечно-съдовата протекция е съпоставима с редукцията, постигната с калциеви антагонисти и ACE-инхибитори. Следователно, логично е защо дълги години комбинираната терапия с бета-блокер и тиазиден диуретик бе сред първите избори на терапия на хипертонията.

### **Подобрение на съпричастността към терапията при използване на комбинация във фиксирана доза**

Липсата на съпричастност към сърдечно-съдовата терапия, включително антихипертензивната, е значим проблем. Недобратата съпричастност към антихипертензивната терапия е асоциирана с асимптоматичната природа на хипертонията при много от пациентите, страничните ефекти на медикаментите, липсата на увереност в необходимостта и ефективността на медикаментите. Много проучвания показваха, че подобрената съпричастност на пациентите към терапията има позитивен ефект върху клиничния изход при терапията на хипертонията. Комбинациите от два или повече медикаменти във фиксирани дози в една таблетка имат множество предимства поради използването на по-ниски дози; тези фактори, в комбинация с опростения, еднократен дневен режим на приложение, водят до по-добро придържане към терапията. Съвременните препоръки насърчават използването на комбинации във фиксирани дози пред комбинираното приложение на отделни медикаменти във всички случаи, в които това е възможно, за подобряване на съпричастността към терапията в дългосрочната лечение на хипертонията.

### **Комбинирана терапия не- биволол/НСТЗ**

#### **Фармакокинетичен профил**

Потенциалните фармакокинетични взаимодействия между небиволол и НСТЗ са изследвани при здрави доброволци. Данните показват, че небиволол не оказва ефект върху фармакокинетиката на НСТЗ.<sup>29</sup> В отворено, кръстосано фармакокинетично проучване<sup>30</sup> 12 здрави мъже са получавали три отделни перорални дози небиволол 10 mg самостоятелно или заедно с

НСТЗ 50 mg или фуросемид 40 mg. Фармакокинетиката на небиволол не се променя при съвместно приложение с НСТЗ 50 mg, освен пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на небиволол, която се понижава с около 19% в сравнение със самостоятелното приложение на небиволол. Отношението на бионаличност – средната повърхност под кривата плазмена концентрация/време ( $AUC_{0-\infty}$ ) е 92% за неметаболизиращия небиволол, 102% за D-небиволол + хидроксилни метаболити и 104% за L-небиволол + хидроксилни метаболити (съответно 90% CI 84, 100; 96, 108; и 97, 112). Тези резултати показват, че съвместното приложение на небиволол и НСТЗ води само до леки промени в пиковото ниво на неметаболизиращия небиволол и на неговите енантиомери и метаболити. Общата наличност на небиволол по отношение на AUC не се повлиява значително, което показва, че не е необходимо ажустиране на дозата на небиволол при едновременно приемане с диуретик.

Клинично фармакологично проучване<sup>31</sup> изследва биоеквивалентността на фиксираната комбинация небиволол + НСТЗ (съответно 5 mg и 12.5 или 25 mg) спрямо съвместното приложение на небиволол 5 mg и НСТЗ 12.5 или 25 mg при 48 здрави доброволци, разпределени в две групи от по 24 души (по 12 жени и 12 мъже в група). Всеки от участниците в групите е получавал медикаментите си по отворен, рандомизиран протокол, с минимален 13-дневен период на изчистване. За измерване на плазмената концентрация на медикаментите до 72 часа след приложението им са използвани валидирани методи за небиволол и хидроксилни метаболити на небиволол – мас-мас детекция (HPLC-MS/MS), и за НСТЗ – HPLC – ултравиолетова детекция (HPLC-UV). Изследваните фармакокинетични параметри са  $C_{max}$ , AUC и времето до настъпва-

не на  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ).  $C_{max}$  и AUC на небиволол при комбинацията във фиксирана доза небиволол 5 mg/НСТЗ 12.5 mg (изследвана формула) са подобни по стойност с тези, получени при съвместно приложение на небиволол и НСТЗ 25 mg (референтна формула). 90% интервал на доверителност за изследваната спрямо референтната формула за  $C_{max}$  и AUC е в границите на 0.80–1.25. Стойностите на  $t_{max}$  за небиволол и НСТЗ не се различават сигнификантно за изследваната и референтната формула. Тези резултати потвърждават, че при съвместно приложение на небиволол и НСТЗ – в различни дози – не се установяват негативни фармакокинетични взаимодействия между двата медикамента.

### **Клинични данни**

#### **Антихипертензивен ефект**

Данните от едно клинично проучване, изследващо ефективността и поносимостта на комбинираната терапия с небиволол и НСТЗ, а така също и постмаркетинговите данни показват повишение на антихипертензивния ефект на небиволол при добавка на НСТЗ в сравнение с монотерапията с небиволол. Тези данни се потвърждават и от post hoc анализи на няколко проспективни, двойно-слепи, контролирани проучвания с небиволол при пациенти с хипертония.

Благоприятните антихипертензивни ефекти на небиволол първоначално са установени в плацебо-контролирано мултифакториално проучване,<sup>32</sup> сравняващо антихипертензивния ефект на монотерапията с различни дози небиволол (1.5 или 10 mg) и НСТЗ (12.5 или 25 mg) и всички възможни комбинации между тези два медикамента при 240 пациенти с хипертония (ДАН  $\geq 90$  mmHg). Антихипертензивната ефективност е оценена чрез клинично измерване на артериалното налягане и 24-часово амбулаторно монитори-



ране. След 12-седмична терапия е наблюдавана дозо-зависима редуция на налягането за небиволол и НСТЗ с пикова ефективност на 2–4 седмица от началото на терапията. Към 12 седмица наднормено амбулаторно артериално налягане е установено при 25.6% и 20.2% от пациентите на монотерапия с небиволол 5 и 10 mg, при 46.1% и 40.9% от пациентите на монотерапия с НСТЗ 12.5 mg и 25 mg и при 19.2–14.2% и 13.0–11.5% от пациентите на терапия с небиволол 5 и 10 mg + НСТЗ. Тези резултати показват, че небиволол и НСТЗ имат адитивни ефекти по отношение на понижението на клиничното и амбулаторното артериално налягане.

Подобни резултати са получени и при няколко проспективни, двойно-слепи проучвания. В интернационално мултицентрово проучване терапията с небиволол е сравнена с тази с атенолол при 205 пациенти с хипертония.<sup>33</sup> НСТЗ 12.5 mg е добавен към терапевтичния режим при липса на отговор към монотерапията към осмата седмица (артериално налягане >140/90 mmHg или понижение на ДАН  $\leq 10$  mmHg спрямо изходното ниво). Понижението на артериалното налягане при комбинираната терапия е сигнификантно по-изразено в сравнение с монотерапевтичните режими ( $p < 0.03$ ).

В друго проучване, сравняващо антихипертензивната ефективност на небиволол и лизиноприл при 68 пациенти с лека до умерена хипертония,<sup>34</sup> НСТЗ е добавен към терапевтичния режим при липса на отговор (артериално налягане >140/90 mmHg или понижение на ДАН  $\leq 10$  mmHg спрямо изходното ниво). НСТЗ 12.5 mg в добавка към монотерапията с небиволол води до по-голямо понижение на артериалното налягане в сравнение с всеки от медикаментите по отделно. Подобни са резултатите и от друго мултицентрово, двойно-сляпо международно проучване,<sup>35</sup> в което е сравнена антихи-

пертензивната ефективност на небиволол и калциевия блокер амлодипин при 168 пациенти с хипертония. След 8-седмична монотерапия при липса на отговор е добавен НСТЗ 6.25, 12.5 или 25 mg дневно. Комбинираната терапия сигнификантно е понижила нивото на систолното и диастолното артериално налягане в сравнение с монотерапията.

Адитивният клиничен ефект на небиволол и НСТЗ е потвърден и в пост-маркетингов анализ на данните от две рандомизирани, двойно-слепи, паралелно-групови, мултицентрови проучвания при пациенти с лека до умерена хипертония (ДАН <110 mmHg).<sup>36</sup> Пациентите са лекувани с небиволол 5 mg + НСТЗ 12.5 mg ( $n=9$ ) или 25 mg ( $n=16$ ) веднъж дневно или с монотерапия с небиволол 5 mg дневно ( $n=14$ ). Критерии за ефективността на терапията са промените в систолното и диастолното артериално налягане и процентът на отговорилите на терапията пациенти (ДАН <90 mmHg или понижение на ДАН  $\geq 10$  mmHg спрямо изходното ниво). Комбинацията небиволол + НСТЗ при пациенти със слабо контролирана хипертония (DBP  $\geq 90$  mmHg) води до сигнификантно понижение на систолното налягане (съответно с  $8.9 \pm 8.9$  и  $10.3 \pm 11.0$  за комбинацията небиволол + НСТЗ 12.5 mg и небиволол + НСТЗ 25 mg,  $p < 0.05$  vs изходните нива за небиволол + НСТЗ 25 mg) и диастолното налягане (с  $6.3 \pm 7.9$  и  $10.5 \pm 11.1$  съответно за небиволол + НСТЗ 12.5 mg и небиволол + НСТЗ 25 mg) в сравнение с монотерапията с небиволол. Пациентите, отговорили на терапията, са сигнификантно повече в групата на небиволол + НСТЗ (съответно за групите на небиволол + НСТЗ 12.5 mg и небиволол + НСТЗ 25 mg общо 77.8% и 62.5% и нормализирали артериалното си налягане 6.7% и 62.5%) в сравнение с монотерапията с небиволол. Резултатите показват, че в добавка към небиволол 5 mg НСТЗ 12.5 или 25 mg осигурява

сигнификантна редуция на артериалното налягане.

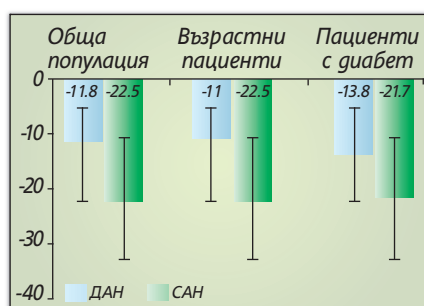
### **Влияние на комбинираната терапия с НСТЗ върху качеството на живот**

Имаше предположения, че добавката на НСТЗ към антихипертензивната монотерапия понижава качеството на живот, но не е ясно дали това се дължи на добавката на НСТЗ към терапевтичния режим per se или на осведомяването на пациента за неефективния контрол на артериалното налягане.<sup>37</sup> Антихипертензивният ефект и качеството на живот на комбинираната терапия с НСТЗ са изследвани в двойно-сляпо, паралелно-групово проучване при 314 пациенти с хипертония. Пациентите са рандомизирани към терапия с небиволол 5 mg или лосартан 50 mg веднъж дневно за 12 седмици.<sup>37</sup> След 6-седмичен период на монотерапия е добавен НСТЗ 12.5 mg дневно при ДАН >90 mmHg. Отговорът към терапията е сигнификантно по-висок към небиволол в сравнение с лосартан към 6 седмица (63.3% спрямо 45.7%;  $p < 0.001$ ). Към 13 седмица понижението на артериалното налягане е по-изразено в групата на комбинирана терапия с небиволол + НСТЗ в сравнение с лосартан + НСТЗ (съответно 65.3% и 58.3%). Качеството на живот е оценено с помощта на въпросник за симптоматиката и здравния статус. За разлика от пациентите с добър контрол на артериалното налягане, не е наблюдавано подобрене на качеството на живот към 3, 6 и 12 седмица при пациентите без отговор към терапията, получаващи НСТЗ от 6 седмица. Следователно, качеството на живот зависи от степента на контрол на артериалното налягане дори преди добавката на НСТЗ, което потвърждава, че добавката на НСТЗ сама по себе си не е отговорна за влошеното качество на живот при тези пациенти.<sup>37</sup>

## Поносимост

Комбинацията небиволол + НСТЗ е добре поносима, с ниска честота на нежелани ефекти и без сигнификантна разлика по отношение на честотата на страничните ефекти в сравнение с монотерапията с небиволол и НСТЗ.<sup>31, 33, 36</sup> Данните от клинично проучване показваха, че комбинацията небиволол + НСТЗ няма негативен ефект върху глюкозията и липидния метаболизъм.<sup>32, 36, 90, 94</sup> В проучването SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) при пациенти без диабет в началото на проучването е наблюдавана тенденция за понижаване на честотата на новопоява на диабет по време на терапията с небиволол в сравнение с плацебо, въпреки че разликата не достига статистическа сигнификантност. Освен това е установено, че НСТЗ в ниски дози не оказва неблагоприятен ефект върху плазмените липиди и глюкозното ниво.<sup>24, 25</sup>

Ретроспективен анализ на данните от проучването SENIORS при пациенти с хипертония и анамнеза за сърдечна недостатъчност на терапия с небиволол + НСТЗ не показва клинична и статистически значима разлика между монотерапията с небиволол и комбинираната терапия по отношение на плазменото ниво на общия холестерол, триг-



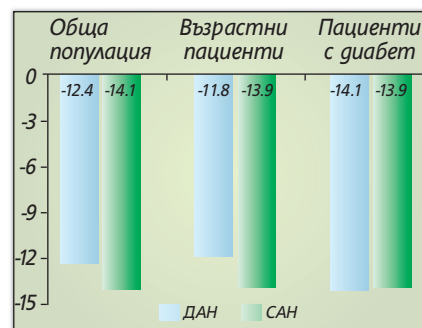
Фиг. 1. Вариация на диастолното артериално налягане (ДАН) и систолното артериално налягане (САН) на последния преглед спрямо началните стойности в общата популация (n=86), при възрастните пациенти (n=20) и при пациентите с диабет (n=24).  $p < 0.0001$  спрямо изходните стойности за всички сравнения

лицеридите и глюкозата. Това е наблюдавано не само при пациенти без диабет, но и при пациенти с диабет в началото на проучването, които имат висок риск за метаболитни промени при терапия с диуретик и бета-блокери. Този ретроспективен анализ потвърди, че няма статистическа разлика по отношение на честотата на новопоява на диабет при пациенти на терапия с комбинирана терапия с небиволол + НСТЗ в сравнение с монотерапията или плацебо (2.3% за небиволол + НСТЗ, 1.8% за монотерапия с небиволол, 2.4% за монотерапия с НСТЗ и 2.1% за плацебо).<sup>31</sup>

## Клинични проучвания върху комбинираната терапия с небиволол/хидрохлоротиазид при пациенти с есенциална хипертония

Този анализ е базиран на резултатите от серия неинтервенционни постмаркетингови проучвания, проведени в Германия в периода 2002–2007 г. Проучванията са селектирани по следните критерии: 1) амбулаторни пациенти с есенциална хипертония на терапия с небиволол, проследявани от общопрактикуващи лекари; 2) проследяване на пациентите за 6–12-седмичен период; 3) анализ и доклад, осигурени от независима изследователска организация за медицинската индустрия и производителите на медицинска апаратура и хранителни добавки (GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH). Избрани са пет проучвания, отговарящи на тези критерии, включващи общо 262 пациенти на комбинирана терапия с небиволол/хидрохлоротиазид (НСТЗ). Диференцирани са и данните за пациентите с диабет и възрастните пациенти на терапия с комбинация небиволол/НСТЗ 5/12.5 mg дневно и са представени в анализа.

В анализа са включени 86 пациенти (39 мъже; средна възраст



Фиг. 2. Процентна вариация на диастолното артериално налягане (ДАН) и систолното артериално налягане (САН) на последния преглед спрямо началните стойности в общата популация (n=86), при възрастните пациенти (n=20) и при пациентите с диабет (n=24)

58.9±10.8 години), приемащи небиволол НСТЗ 5/12.5 mg дневно. Повечето пациенти (n=63; 73.3% от цялата популация) са започнали терапията си с небиволол като медикамент на първа линия. Само 6 пациенти са приемали и други медикаменти (дигиталисови гликозиди, секвестранти на жлъчните киселини, инхибитори на продукцията на пикочна киселина, бисфосфонати, инхибитори на тромбоцитната агрегация и опиоиди). 84.9% от пациентите са включени в проучвания с 6-седмична продължителност. 20 от изследваните пациенти са на възраст >65 години, а 24 пациенти са с диабет.

## Ефекти на терапията върху артериалното налягане

Понижението на артериалното налягане при пациентите на терапия с небиволол/НСТЗ за 6-седмичен период (n=73) е подобно на това, наблюдавано при пациентите на 12-седмична терапия (n=13) (6 седмици: съответно -11.7 mmHg и -23.0 mmHg за ДАН и САН; 12 седмици: съответно -12.4 mmHg и -19.7 mmHg за САН и ДАН;  $p=0.1$ ). Това позволява диференцирането на резултатите за терапията с небиволол за периоди с различна продължителност. Следователно, анализът на цялата популация (n=86) разкрива, че комбинацията небиволол/НСТЗ



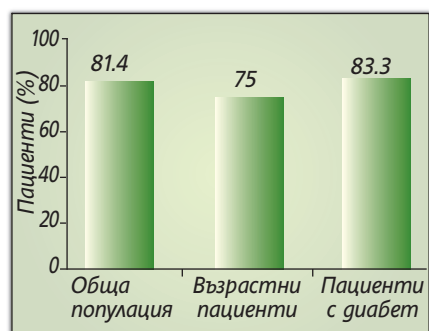
5/12.5 mg дневно води до сигнификантна редукция на ДАН (-11.8±7.9 mmHg; p<0.0001 спрямо изходните стойности) и САН (-22.5±13.5 mmHg; p<0.0001 спрямо изходните стойности) (фиг. 1). Изразени в процентно отношение, понижението спрямо изходните стойности е 12.4% за ДАН и 14.1% за САН (фиг. 2).

При пациентите в напреднала възраст (n=20) комбинацията небиволол/НСТЗ 5/12.5 mg дневно води до сигнификантна редукция спрямо изходните стойности за ДАН (-11.0±8.4 mmHg; p<0.0001) и за САН (-22.5±13.6 mmHg; p<0.0001) (фиг. 2). Процентното понижение възлиза на 11.8% за ДАН и 13.9% за САН (фиг. 2).

При пациентите с диабет (n=24) понижението на ДАН и САН е съответно -13.8±8.4 mmHg и -21.7±10.9 mmHg спрямо изходните стойности (p<0.0001) (фиг. 1). Процентното понижение възлиза съответно на 14.1% за ДАН и 13.9% за САН (фиг. 2). Процентът на отговорилите към терапията с небиволол/НСТЗ в цялата популация (n=86) е 81.4% (фиг. 3). Отговор към терапията са показали 75% от пациентите с диабет и 83.3% от възрастните пациенти (фиг. 3).

### Сигурност

Не са наблюдавани клинично сигнификантни разлики в гли-



Фиг. 3. Пропорционално разпределение на пациентите, отговорили на терапията (понижение на ДАН или САН съответно с 10 или 20 mmHg) на последния преглед в общата популация (n=86), при възрастните пациенти (n=20) и при пациентите с диабет (n=24)

кемичния и липидния профил при комбинираната терапия с небиволол/НСТЗ 5/12.5 mg дневно. Изходните и крайните стойности за изследваните параметри са представени на фиг. 4.

### Обсъждане

Резултатите от този анализ, проведен в реалната клиничната практика, показваха, че приложението на комбинацията небиволол/НСТЗ 5/12.5 mg дневно води до сигнификантна редукция на артериалното налягане (с 10–15%) при пациенти с хипертония. Ефектът на терапията с небиволол/НСТЗ, наблюдаван към 6 седмици, се задържа до 12 седмици. Понижението на САН вероятно е свързано с клинично значима редукция на честотата на сърдечно-съдовите инциденти, тъй като повишеното артериално налягане се счита за водещ рисков фактор за развитието на сърдечно-съдова болест.

По-ранни проучвания показваха, че комбинацията на небиволол с НСТЗ или други антихипертензивни медикаменти има адитивен ефект по отношение на понижението на артериалното налягане. Благоприятните антихипертензивни ефекти на комбинацията небиволол/НСТЗ бяха демонстрирани за първи път в плацебо-контролирано мултифакториално проучване при 240 пациенти с хипертония.<sup>32</sup> След 12-седмична терапия с небиволол и НСТЗ е наблюдавано дозо-зависимо понижено артериално налягане, клинично и амбулаторно. Този ефект има бързо начало на действие и се изявява на 2–4 седмици след началото на терапията. Подобни са резултатите и от различни проспективни, двойно-слепи проучвания, сравняващи небиволол с други антихипертензивни медикаменти, като атенолол, лизиноприл и амлодипин, при пациенти с хипертония. В тези проучвания добавката на НСТЗ е

позволена при пациентите, които не постигат контрол на артериалното налягане при монотерапия. Всички проучвания показват, че приложението на комбинацията небиволол/НСТЗ има адитивен антихипертензивен ефект. В ново проучване,<sup>38</sup> проведено в САЩ (в което е използван небиволол в различни дози в зависимост от нивото на индекса на телесната маса и етническата принадлежност), небиволол 5, 10 и 20 mg е добавян към наличната антихипертензивна терапия с АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или диуретици (или комбинация от тях) за 12-седмичен период при пациенти с неконтролирана хипертония и е довел до средно понижено на ДАН в седнало положение с 3–4.6 mmHg и на САН в седнало положение с 3.7–6.2 mmHg в сравнение с плацебо. Адитивният клиничен ефект на небиволол и НСТЗ е потвърден и в пост-маркетингови анализи на данни, набрани в две мултицентрови, паралелни, двойно-слепи проучвания с пациенти с лека до умерена хипертония.<sup>39</sup> В тези проучвания комбинираната терапия с небиволол/НСТЗ при пациенти с неконтролирана хипертония (ДАН ≥90 mmHg) води до сигнификантно по-висока редукция на САН и ДАН в сравнение с монотерапията с небиволол. Трябва да се отбележи, че понижението на артериалното налягане и подобреният контрол на хипертонията в настоящото проучване са наблюдавани и в подгрупите на пациентите с диабет и възрастните пациенти, които се смятат за лица с повишен сърдечно-съдов риск. Тези данни са потвърдени и от други проучвания на ефективността на комбинацията небиволол/НСТЗ при възрастни пациенти и при диабетци.

В настоящото проучване понижението на артериалното налягане при терапия с небиволол/НСТЗ 5/12.5 mg дневно позволява на повечето пациенти да постиг-

нат нормализиране на артериалното налягане в края на проучването, което е в съгласие с препоръките на ESH/ESC.

От клинично значение са данните, които потвърждават, че приложението на комбинирана терапия може да има ключова роля в постигането на оптимален контрол на артериалното налягане. Комбинацията на два медикамента с различни и комплементарни механизми на действие, като небиволол – бета-блокатор от трета генерация, и диуретика хидрохлоротиазид, може да предложи по-висока ефективност от съответните медикаменти в монотерапия и/или по-благоприятен профил на поносимост. Това се отнася в особена степен за небиволол, който има двоен механизъм на действие – освен качествата си на селективен  $\beta_1$ -адренорецепторен антагонист, той има и вазодилататорен ефект, който основно се определя от L-енантиомера му. По-ранни проучвания показаха, че комбинацията във фиксирани дози има някои предимства пред монотерапията и съвместното приемане на два медикамента в терапията на хипертонията. Съвременните препоръки насърчават употребата на комбинации във фиксирани дози пред съвместното приложение на два медикамента в случаите, в които това е възможно, тъй като осигуряват по-добра съпричастност на пациентите към дългосрочната терапия на хипертонията. Комбинацията на небиволол и HCTZ във фиксирани дози е особено полезна при възрастни

хора и пациенти с диабет, които обикновено приемат множество медикаменти.

Тъй като антихипертензивната терапия обикновено изисква дългосрочно приложение, поносимостта ѝ е от особено значение. Смяташе се, че традиционните бета-блокери са с асоциирани негативни ефекти върху глюкозията и липидния метаболизъм. Цитираното от нас проучване показва, че комбинацията от небиволол и HCTZ е добре поносима от пациенти с висок риск и не се установяват промени в лабораторните параметри. Тези данни потвърждават резултатите от предходни проучвания и подкрепят препоръките на ESH/ESC, в които се подчертава, че бета-блокерите от трето поколение, като небиволол, нямат странични ефекти върху метаболитния профил. Небиволол е  $\beta_1$ -адренергичен антагонист с NO-медирана вазоактивност, която осигурява ефективно понижение на артериалното налягане без влияние върху метаболитните параметри и без повишение на честотата на новопоява на диабет, за разлика от традиционните бета-блокери.

Настоящото проучване обаче има и някои ограничения. Първо, не е извършено пряко сравнение между комбинацията небиволол/HCTZ с друга антихипертензивна терапия. Такива сравнения обаче са извършвани в по-ранни проучвания. Второ, наблюдението анализ сам по себе си е асоцииран с наличието на няколко допълнителни фактори, ограничавайки поне отчасти способността за

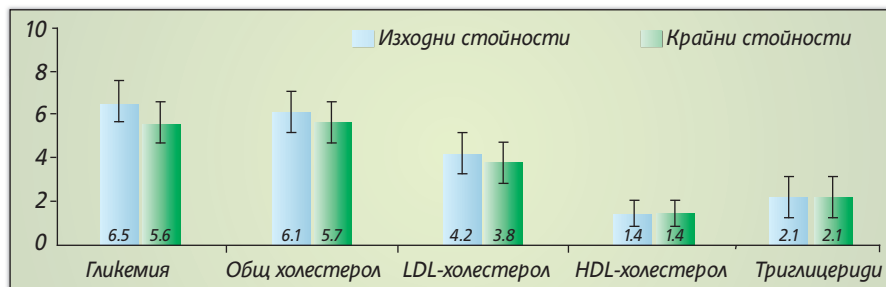
извеждане на директна причинно-следствена зависимост. Реалните условия, в които е проведено проучването обаче повишават клиничната му значимост чрез осигуряване на информация директно от клиничната практика.

В заключение, резултатите от този анализ на пост-маркетингови проучвания потвърждава ефективността и добрата поносимост на комбинацията небиволол/HCTZ в реалната практика, включително при възрастни пациенти и пациенти с диабет. Тази комбинация във фиксирани дози може да бъде много полезна в подобряването на съпричастността на пациента към терапията, особено при възрастни и пациенти с диабет, които най-често са на полимедикаментозна терапия.

### Заклучение

Антихипертензивната терапия за превенция на сърдечно-съдовата заболяемост има широко приложение. Благоприятният ефект на антихипертензивната терапия е независим от медикаментозния клас и зависи в по-голяма степен от степента на постигнатата редукция на артериалното налягане. Всички антихипертензивни медикаменти понижават артериалното налягане в сходна степен и всички те имат индикации за приложение при пациенти с хипертония. Тъй като монотерапията рядко е достатъчна за постигане на контрол на артериалното налягане при преобладаващата част от пациентите, при липса на отговор се препоръчва комбинирана терапия, а така също и в случаите на множество рискови фактори или субклинично органно увреждане.

Комбинациите с бета-блокатор и тиазиден диуретик са често използвани в клиничната практика и се използват като референтна терапия в рандомизирани клинични проучвания. Небиволол – бета-блокатор от трета генерация, в комбинация с HCTZ, има агити-



Фиг. 4. Изходни и финални стойности за различни параметри на сигурност в общата популация (n=86). Резултатите са представени като средни стойности  $\pm$  SD.

вен ефект по отношение на понижението на клиничното и амбулаторното систолно и диастолно артериално налягане. При липсата на отговор към монотерапия комбинираната терапия осигурява по-добър контрол върху артериалното налягане в сравнение с монотерапията.

Фармакокинетичните проучвания показваха биоеквивалентност между фиксираната комбинация небиволол/НСТЗ и екстемпоралната комбинация. Следователно тази комбинация е полезна при пациенти, при които монотерапията не е ефективна, при необходимост от бързо понижаване на артериалното налягане с цел превенция на увреждането на таргетните органи и особено за предотвратяване на липсата на съпричастност към терапията – основен проблем за постигане на таргетните нива на артериалното налягане. Комбинацията небиволол + НСТЗ има благоприятните фармакологични характеристики на небиволол върху хемодинамиката и ендотелната функция, а НО-зависимата вазодилатация има клинично значим антиатеросклеротичен ефект. Комбинацията небиволол + НСТЗ има добра поносимост, без разлика в честотата на страничните ефекти в сравнение с двата медикамента в монотерапия. Поради уникалните фармакологични качества на небиволол, тази комбинация не оказва неблагоприятни ефекти върху липидния и глюкозния метаболизъм, каквито могат да се очакват при комбинация между тиазиден диуретик и бета-блокери.

#### Литература

1. Freemanfle N, Cleland J, Young P, et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999 Jun 26; 318 (7200):1730–7.
2. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a metaanalysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 7; 41 (9):1529–38.
3. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004 Oct; 1:17–32.
4. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006 Jun 6; 174 (12):1737–42.
5. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a P-adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67 (8):1097–107.
6. Wiens M, Etminan M, Gill SS, et al. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. *J Intern Med* 2006; 260:350–62.
7. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006 Nov; 24 (11):2131–41.
8. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006 Jul; 24 (7):1405–12.
9. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002 Sep; 20 (9):1879–86.
10. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006 Jan; 24 (1):3–10.
11. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004 Aug; 22 (8):1453–8.
12. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004 Nov 6–12; 364 (9446):1684–9.
13. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006 Mar; 24 (3):591–6.
14. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006 Jul; 24 (7):1397–403.
15. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007 Aug; 93 (8):968–73.
16. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992 Jul; 32 (7):660–6.
17. Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2001 Oct; 15 (10):715–21.
18. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997 Nov; 11 (11):753–7.
19. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001 Aug; 19 (8):1429–35.
20. van de Borne P, Fici F, Makel W, et al. The effect of nebivolol and atenolol on renal and systemic haemodynamics in hypertensive patients. *High Blood Pressure Cardiovasc Prev* 2007; 14 (3):133–7.
21. van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Nebivolol is not a classic beta-blocker: a meta-analysis of its efficacy and tolerability versus other antihypertensive drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(1):35–44.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21; 289 (19):2560–72.
23. Carter BL, Malone DC, Ellis SL, et al. Antihypertensive drug utilization in hypertensive veterans with complex medication profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000 May; 2 (3):172–80.

**Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.**