

# Фиксираната комбинация бизопролол/хидрохлоротиазид – първостепенно средство за лечение на артериална хипертония

Проф. Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Бета-блокери се прилагат повече от 40 години за лечение на артериалната хипертония. Данните от клиничните проучвания с тези медикаменти показват значимо намаление на сърдечно-съдовата смъртност. Това даде основание бета-блокери да се препоръчат като първо- или второетапни медикаменти за лечение на артериалната хипертония в Guidelines of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology<sup>1</sup> и Joint National Committee (JNC 7) on the Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (Chobanian et al 2003).<sup>2</sup> Въпреки че традиционните бета-блокери се прилагат като второетапни антихипертензивни средства, по-новите кардиоселективни бета-блокери показват еднаква ефективност с групите групи антихипертензивни средства по отношение на високото кръвно налягане.

Те заемат основно място в лечението на артериалната хипертония при млади хипертоници и болни със захарен диабет, при които е налице повишен симпатиков тонус и повишена активност на ренин-ангиотензиновата система.<sup>3</sup> По отношение на избора на началната антихипертензивна терапия, предпоследните guidelines на World Health Organization и International Society of Hypertension (WHO/ISH) от

2003 г.<sup>4</sup> препоръчваха ниски дози диуретици като първостепенно антихипертензивно лечение на базата на резултатите от клинични проучвания, достъпност и цена.

Данните от National Health and Nutritional Examination Survey и от World Health Organization ясно показват, че при по-малко от 30% от болните с артериална хипертония се постигат целевите стойности на кръвното налягане.<sup>5</sup> Тези пациенти имат значително по-висок риск за развитие на сърдечно-съдови усложнения. Повечето пациенти се нуждаят от два или повече медикаменти за постигане на оптимален контрол на кръвното налягане.

Редица клинични проучвания показват, че началното лечение с фиксирана комбинация от ниски дози антихипертензивни медикаменти е много по-ефективно за осъществяване на адекватен антихипертензивен контрол в сравнение със стъпаловидната монотерапия. Комбинирането на медикаменти с различен механизъм на действие повишава техния антихипертензивен ефект поради синергичния им ефект върху сърдечно-съдовата система.

Следващите препоръки от 2007 г. на European Societies of Hypertension and Cardiology (ESH/ESC) и на Joint National Committee

on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) предлагат антихипертензивната терапия да започне с комбинация от медикаменти като алтернатива на стъпаловидната антихипертензивна терапия с медикаменти от различни класове. Фиксираната комбинация от два медикамента в ниски дози е с по-малко странични ефекти и е удобна за пациентите.<sup>6</sup>

Няколко рандомизирани клинични проучвания, публикувани след препоръките от 2007 г., показва, че комбинациите от по-новите антихипертензивни медикаменти и особено тези, в които има диуретик<sup>7</sup>, са с по-изразен антихипертензивен ефект в сравнение с по-старите антихипертензивни средства,<sup>8,9</sup> имат по-малко странични ефекти по отношение на въглехидратния и липидния профил и още повече редуцират риска от сърдечно-съдови усложнения. Тези нови концепции дадоха тласък на разработването на фиксирани комбинации от антихипертензивни медикаменти.<sup>10</sup>

Фиксираните комбинации от ниски дози диуретици с ACE-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери или бета-блокери се оказваха полезни за лечението на голяма част от хипертензивни-

те пациенти. Те имат редица предимства, като лесен режим на дозиране, добро придържане на пациентите към лечението, добър антихипертензивен контрол, намаление на дозозависимите странични ефекти.

Комбинирането на бета-блокера бизопролол с диуретика хидрохлоротиазид (Lodoz, Merck) показва много добри резултати при лечението на болни с артериална хипертония в I и II стадий.

Бизопролол е високоселективен  $\beta_1$ -адренорецепторен блокер без вътрешна симпатикомиметична активност.<sup>11</sup> Бизопролол има най-висока  $\beta_1$ -селективност, което го прави подходящ за лечение на артериална хипертония, исхемична болест на сърцето и сърдечна недостатъчност. Високата му кардиоселективност обуславя и възможността да се използва дори при пациенти с хронична obstructivна белодробна болест (ХОББ) и астма, като рискът от бронхоспазм е съизмерим с този при плацебо. Високият му афинитет към  $\beta_1$ -рецепторите е причина и за неговата метаболитна неактивност.

Бизопролол не повлиява липидния и въглехидратния метаболизъм. Това го прави предпочитан бета-блокер при пациенти със захарен диабет тип 2. Бизопролол се абсорбира добре след орално приемане с бионаличност 90% и ниско свързване с плазмените протеини (30%). Приемането на храна не променя неговата бионаличност. Бизопролол има дълъг плазмен полуживот (около 10–12 часа) и ефективно действие около 24 часа, което дава възможност за еднократен дневен прием.

При приложение на бизопролол рискът от поява на депресии, кошмарни сънища, обща отпадналост, нарушено либидо и т.н. е много нисък. Бизопролол има балансирана екскреция: 50% от приетия бизопролол се екскретира през бъбреците и 50% се деактивира в черния дроб. Това го прави

лесен за използване при бъбречна (креатининов клирънс 10–30 mL/min) и чернодробна недостатъчност. При дневна доза до 10 mg не се налага корекция в дозата. При болни с напреднала бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 mL/min) нивото на бизопролол се повишава 2 пъти и плазменият полуживот се увеличава до 24.2 часа.<sup>12</sup>

Хемодинамичните ефекти на бизопролол са подобни на другите бета-блокери и включват понижаване на кръвното налягане, сърдечната честота и сърдечния удар, с едновременно повишение на тоталната периферна резистентност. Той не блокира пресинаптичните бета-адренорецептори в кръвоносните съдове.<sup>13</sup> Серумните липиди и липопротеини не се променят след бизопролол.<sup>14</sup> Бизопролол няма афинитет към други адренорецептори извън бета-адренорецепторите. Тази висока селективност е една от причините за това, че бизопролол не повлиява функциите на централната нервна система, респираторния и гастроинтестиналният тракт.<sup>15</sup>

Бизопролол се толерира добре от повечето пациенти. Страничните ефекти са подобни на тези на другите бета-блокери, но са много по-редки в комбинацията с хидрохлоротиазид. При фиксирания комбинация бизопролол/хидрохлоротиазид не се наблюдават значим промени в нивата на тоталния холестерол, TG или плазмената глюкоза спрямо плацебо.<sup>16</sup>

Случаите на лекарствено индуцирана хипокалемия с бизопролол/хидрохлоротиазид не са значим промени спрямо плацебо. Случаите на хиперурикемия са значим промени по-ниски с комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид отколкото с хидрохлоротиазид, самостоятелно. Еднократното дневно приемане на бизопролол/хидрохлоротиазид контролира кръвното налягане при 80% от пациентите за 24-часа.

Експериментални проучвания показват, че комбинацията от ниски дози на две синергично действащи лекарства води до активиране в по-ниска степен на контрарегулаторните механизми и осигурява оптимален терапевтичен ефект.<sup>17</sup> Триседмично третиране с бизопролол, хидрохлоротиазид и тяхната комбинация при спонтанно хипертензивни плъхове показва, че комбинираното лечение значимо понижават сърдечната честота и кръвното налягане, но в по-малка степен в сравнение само с бизопролол. Комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид е свързана с по-слабо активиране на ренина в сравнение със самостоятелното прилагане на хидрохлоротиазид и подобрение на ендотелната функция. Групата плъхове на бизопролол показва редуциране на сърдечната хипертрофия, а при групата на комбинираната терапия аортното съотношение медия/лумен е най-силно повишено.

При 36 пациенти с лека до умерена хипертония лечението с бизопролол/хидрохлоротиазид за 4 седмици е довело до значим редуциране на кръвното налягане и сърдечната честота на втората и четвъртата седмица от лечението, както и на дневното, нощното и 24-часовото систолно и диастолно кръвно налягане.<sup>18</sup> Комбинираната терапия се толерира добре, което е било преценено чрез въпросник за качеството на живот. Не са отбелязани значим промени в базисните лабораторни параметри, както и в серумния K.

В друго осемседмично клинично проучване при 106 болни с есенциална хипертония (I и II стадий) бизопролол/хидрохлоротиазид е намалил началната средна стойност на систолното и диастолното кръвно налягане респективно от 157.4 и 98.8 mm Hg на 137.3 и 87.4 mm Hg. В края на наблюдението 61% от болните са нормализирали кръвното си налягане и 22.9%

са отговорили в по-малка степен на лечението, т.е. тоталният отговор (нормализирали и отговарящи) е бил 83.9%. Странични ефекти са описани при 18.9% от пациентите и най-честите са били тревожност и главоболие. Не са отбелязани клинично значими промени в плазмените нива на калия, глюкозата, пикочната киселина или липидния профил.<sup>19</sup>

В 30 центъра е било проведено рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което е имало за цел да прецени ефектите на бизопролол и на комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид по отношение на кръвното налягане при болни с лека до умерена артериална хипертония. Резултатите са показали, че хидрохлоротиазид допринася значително за антихипертензивния ефект на бизопролол.

С комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид е бил постигнат добър отговор на кръвното налягане в 73%, а само с бизопролол – в 61% от случаите, независимо от пола, расата, възрастта или вредните навици на пациентите.<sup>20</sup> Антихипертензивният ефект е продължавал през целия 24-часов дозов интервал. Тези благоприятни ефекти на комбинираното лечение не са се придружавали с повишена честота на страничните ефекти. С комбинираното лечение са били наблюдавали по-малко случаи на хипокалемия в сравнение с лечението само с хидрохлоротиазид.

В 6 рандомизирани двойно-слепи проспективни проучвания участниците са получавали плацебо, еналаприл, амлодипин, хидрохлоротиазид, бизопролол, или комбинация от бизопролол/хидрохлоротиазид. Средният период на наблюдение е бил 6 до 14 седмици. Честотата на импотентност при мъжете според собствената им преценка не е била по-висока спрямо плацебо при приемане на всеки един от отделните медикаменти. Комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид също не е довела до сексуална дисфункция.<sup>21</sup>

Фиксирана комбинация на медикаменти в еднократен прием е особено подходяща при стари хора с артериална хипертония. Комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид е оценена при субгрупов анализ на пациенти над 60 години. В рандомизирано, мултицентрово, двойно-сляпо проучване са били сравнени ефикасността и безопасността на 2.5 mg бизопролол/6.25 mg хидрохлоротиазид спрямо амлодипин при 164 участници над 60 години с изолирана систолна хипертония. Ефектите на двете терапевтични стратегии върху качеството на живот на пациентите са били преценени след 12 седмично третиране. Промените в систолното и диастолното кръвно налягане са били подобни при групите с бизопролол/хидрохлоротиазид и амлодипин. Страничните ефекти също са били сходни (за бизопролол/хидрохлоротиазид – 39%, а за амлодипин – 40%).<sup>22</sup>

Добри резултати по отношение на антихипертензивния ефект на бизопролол/хидрохлоротиазид са показани и при деца и юноши с артериална хипертония.<sup>23</sup>

Цитираните по-горе данни убедително показват възможностите за широко приложение на фиксираната комбинация бизопролол/хидрохлоротиазид при пациенти в различни възрастови групи. Метаболитната неутралност на комбинацията я прави подходяща при болни с метаболитен синдром и захарен диабет.

Редица автори препоръчват бета-блокери като първостепенно средство при болни със захарен диабет и исхемична болест на сърцето или при млади диабетици с артериална хипертония. Комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид би била особено подходяща при възрастни диабетици, където бета-блокерите трябва да се комбинират с ниски

доза диуретици.<sup>24</sup> В рандомизирано отворено проучване 92 диабетици с артериална хипертония на стабилна антидиабетна терапия и HbA<sub>1c</sub> под 7% са третирани 12 седмици с бизопролол или каптоприл. Не са били отбелязани значими разлики в нивата на HbA<sub>1c</sub>, кръвната захар на гладно и постпрандиално, систолното и диастолното кръвно налягане между групите на каптоприл и бизопролол. Авторите заключават, че бизопролол има добър антихипертензивен ефект без странични ефекти върху въгледioxidния метаболизъм, което го прави подходящо лечение при захарен диабет.<sup>25</sup>

В литературата има данни за успешното приложение на бизопролол не само при обменни, но и при ендокринни нарушения. При 30 мъже (35–55 години) с артериална хипертония I–II стадий е проведена монотерапия с бизопролол и небиволол за 2 месеца. Лечението и с двата селективни бета-блокери е довело до значително понижение на кръвното налягане и сърдечната честота. Антихипертензивният ефект на бизопролол е бил по-изразен от този на небиволол. Бизопролол и небиволол са довели до повишение на нивото на тестостерона (с 82 и 85%, респективно) и на пролактин и до понижение на нивото на естрадиола и ФСХ. Отбелязани са повишение на кръвотока в артериите на пениса и липса на неблагоприятен ефект върху сексуалната функция.<sup>26</sup>

Бизопролол се прилага като ранна допълнителна терапия при тиреотоксикозата, тъй като е показано, че той намалява повишената симпатикусова активност и подобрява качеството на живот при тези пациенти.<sup>27</sup> При болни с хипотиреоидизъм на продължителното лечение с левотироксин е установено повишение на миокардната маса и диастолната дисфункция, най-вероятно в резултат на умерен меди-



каментозен хипертиреоидизъм с последваща повишена адренергична активност. Приложението на бизопролол за 6 месеца е довело до намаление на суправентрикуларните аритмии, средната сърдечна честота, миокардната хипертрофия, диастолната дисфункция и повишената симпатикова активност.<sup>28, 29</sup>

В заключение, на базата на международните препоръки за лечение на артериалната хипертония и големите мултицентрови проучвания все повече се налага становището, че лечението с кардио-селективни бета-блокери не води до негативни промени в липидния и въглехидратния профил. Това определя водещото им място в лечението на хипертонията при метаболически синдром и захарен диабет, както и при други ендокринни нарушения. Фиксираната комбинация на малки дози кардиоселективен бета-блокери с диуретик може да бъде първостепенно лечение при някои форми на артериална хипертония.

## Литература

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
2. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) (Chobanian AV, Bakris GL, Black BK, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
3. Indian Heart J. 2010 Mar-Apr; 62(2):111–7. *The current state of beta blockers in hypertension therapy.* Lardizabal JA, Deedwania PC.
4. World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983–1992.
5. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44:398–404.
6. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165:1147–1152.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al., for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an amlodipine \_ perindopril strategy compared with an atenolol \_ thiazide strategy. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
9. Odili AN, et al. Rationale and design of the Newer Versus Older Antihypertensive Agents in African Hypertensive Patients (NOAAH) trial Blood Pressure, 2011; Early Online, 1–11.
10. Papadopoulos, DP, Papademetriou, V. Low-dose Fixed Combination of Bisoprolol/Hydrochlorothiazide as First Line for Hypertension: A Review of the Rationale and Clinical Evidence. *ANGIOLOGY Online* First, published on November 21, 2008 as doi:10.1177/0003319708324926.
11. Rosenberg J, Gustafsson F. Bisoprolol for congestive heart failure. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9:293–300.
12. Kirch W, Rose I, Demers HG, et al. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13:110–117.
13. Lancaster SG, Sorkin EM. Bisoprolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 1988; 36:256–285.
14. Prichard BN. Bisoprolol: a new beta-adrenoceptor blocking drug. *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl M):121–129.
15. Haeusler G, Schliep HJ, Schelling P, et al. High beta 1-selectivity and favourable pharmacokinetics as the outstanding properties of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(suppl 11):S2–S15.
16. Zachariah PK, Messerli FH, Mroczek W. Low-dose bisoprolol/hydrochlorothiazide: an option in first-line, antihypertensive treatment. *Clin Ther* 1993; 15:779–787.
17. Mougnot N, Mediani O, Lechat P. Bisoprolol and hydrochlorothiazide effects on cardiovascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 2005; 51:359–365.
18. Lewin AJ, Lueg MC, Targum S, Cardenas P. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol* 1993; 16:732–736. 1.
19. Luna RL, Oigman W, Ramirez JA, et al. Efficacy and tolerance of the bisoprolol/hydrochlorothiazide combination in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71:601–608. 15.
20. Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ, et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:182–188.
21. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH, Neutel JM, Davidov ME, Lewin AJ. Self-reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo, or bisoprolol/ hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 1999; 1:22–26. 22.

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