



Бисопролол плюс Амлодипин (Concor AM) – нова фиксирана комбинация за лечение на есенциалната хипертония

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

В съвременните ръководства за лечение на есенциална хипертония и в редица публикации се посочва, че чрез монотерапия се постигат прицелните стойности на артериалното налягане (АН) само при ограничен брой хипертоници и че при повечето пациенти е необходимо прилагане на повече от един медикамент за постигане на прицелно АН.¹ Резултатите от редица проучвания демонстрират, че степента на терапевтичен отговор спрямо един антихипертензивен медикамент от който и да е отделен лекарствен клас е приблизително 45–55%. Ако прицелните стойности са по-ниски от 140/90 mmHg, отговорът към монотерапията значително намалява. От това следва, че при около половината от популацията пациенти с хипертония е необходимо прилагане на два или повече медикаменти.²

В рандомизирани проучвания на антихипертензивни медикаменти, проведени през 70-те и 80-те години на миналия век, с прилагане на много високи дози от един медикамент като начална терапия повече от 50% от пациентите са се нуждаели от комбинирано лечение за постигане на прицелното артериално налягане, залегнало в протокола на проучването. Това предполага, че повишаването на дозата на антихипертензивното средство за начална терапия обикновено не води до сигнификантно повишение на ефективността на монотерапията. Добре известно е, че прилагането на високи дози от почти всички антихипертензивни средства повишава риска от поява на нежелани реакции и тяхната тежест. Нежеланите реакции от медикаментозната терапия са основна причина за непридържане към лечението от страна на пациентите в ежедневната практика. Рационалната комбинирана

терапия в ниски дози не само намалява честотата на нежелани реакции, но и специфичното действие на всеки отделен медикамент може да намали степента на нежелани реакции, характерни за другия медикамент.³ Опростяването на терапевтичните схеми на антихипертензивно лечение чрез използване на фиксирана дозова комбинация води до сигнификантно повишаване на придържането на пациентите към предписаната терапия.⁴

Както bisoprolol, така и amlodipine са широко използвани антихипертензивни средства. Физиологичното и фармакологичното основание за комбинирането на тези медикаменти са техните допълващи се механизми на действие и реципрочното намаление на присъщите им нежелани реакции: например, калциевите антагонисти водят до повишаване на сърдечната честота, докато бета-блокери я понижават.

Едно от доказателствата за ползите от фиксираната комбинирана терапия с bisoprolol/amlodipine (Concor AM) е обсервационно проучване, което анализира ефективността и безопасността на тази комбинирана антихипертензивна форма при пациенти с есенциална хипертония от 2 степен. В проучването са включени 801 пациенти на възраст между 18 и 70 години с новодиагностицирана клинично доказана есенциална хипертония 2 степен или болни с хипертония от 2 степен, неконтролирани с монотерапия.

Средната изходна сърдечна честота на пациентите е била 83.2 уд./мин. Средните стойности на систолното и диастолното налягане са били съответно 171.7 mmHg и 103.5 mmHg. Наблюдавано е сигнификантно понижение на систолното налягане съответно до 152.9 mmHg, 142.1 mmHg и 134.3 mmHg в края на седми-

	n	Средно САН (mmHg)	SD	Средна промяна (%)	Статистическа сигнификантност
Изходно	749	171.1	17.9	-	-
Седмица 1	749	152.9	16.4	-10.9	p<0.0001 (S)
Седмица 2	749	142.1	13.1	-17.2	p<0.0001 (S)
Седмица 3	749	134.3	10.1	-21.8	p<0.0001 (S)

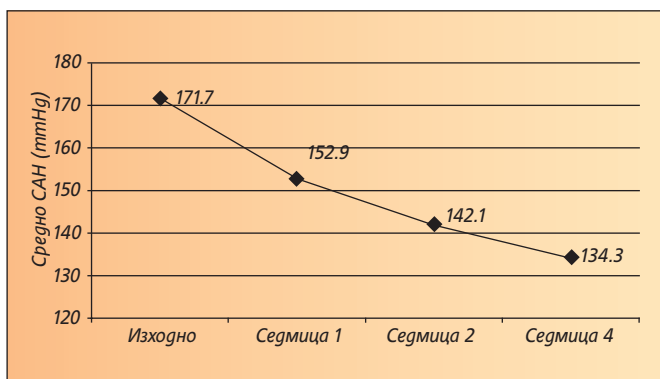
Табл. 1. Средно систолно артериално налягане (САН) на пациентите по време на проучването

	n	Средно ДАН (mmHg)	SD	Средна промяна (%)	Статистическа сигнификантност
Изходно	749	103.9	9.6	0	-
Седмица 1	749	93.5	8.8	10.0	p<0.0001 (S)
Седмица 2	749	88	8.8	15.3	p<0.0001 (S)
Седмица 3	749	83.4	6.2	19.7%	p<0.0001 (S)

Табл. 2. Средно диастолно артериално налягане (ДАН) на пациентите по време на проучването

	n	Средна СЧ (уг./мин.)	SD	Средна промяна (%)	Статистическа сигнификантност
Изходно	749	83.3	9.6	0	-
Седмица 1	749	78.3	7.2		p<0.0001 (S)
Седмица 2	749	75.8	6.8		p<0.0001 (S)
Седмица 3	749	74.6	6.8		p<0.0001 (S)

Табл. 3. Сърдечна честота (СЧ) на пациентите по време на проучването



Фиг. 1. Средно систолно налягане на пациентите по време на проучването

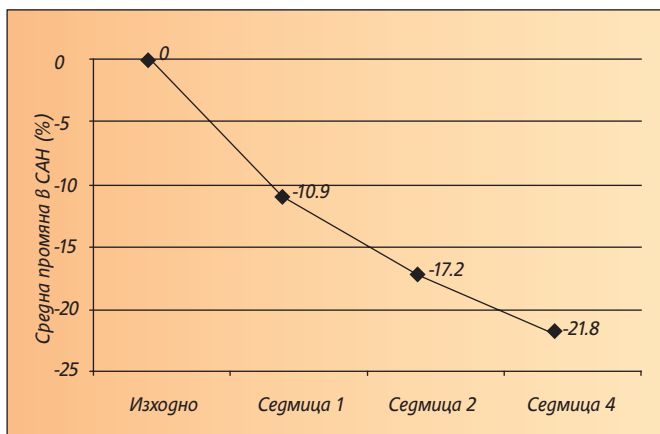
ци 1, 2 и 4 от лечението (табл. 1, фиг. 1).

В края на 4 седмици от лечението е отчетено средно понижаване на систолното налягане от 21.8% спрямо изходните стойности (фиг. 2).

Средното изходно диастолно налягане е било 103.9 ± 9.6 mmHg. Постигнато е сигнификантно понижаване съответно до 93.5 mmHg, 88 mmHg и 83.4 mmHg в края на седмици 1, 2 и 4 от лечението (табл. 2, фиг. 3).

В края на седмица 4 е документирано средно понижаване на диастолното налягане от 19.7% спрямо изходните стойности (фиг. 4).

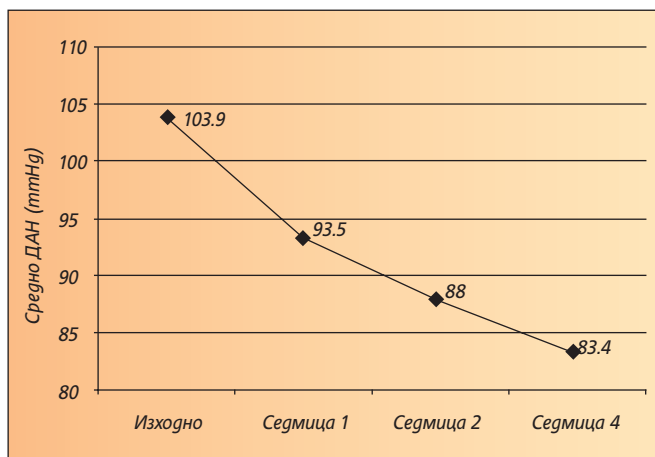
В края на терапевтичния период средното систолно и средното диастолно артериално налягане са били



Фиг. 2. Средна промяна в систолното налягане на пациентите по време на проучването

Нежелана реакция	Брой пациенти	%	Тежест
Оток на глезените	56	7.48	Лека
Главоболие	30	4.01	Лека
Умора	26	3.48	Лека
Крампи в краката	21	2.81	Лека
Сухота в устата	6	0.81	Лека

Табл. 4. Нежелани реакции, съобщавани от пациентите по време на проучването



Фиг. 3. Средно диастолно налягане на пациентите по време на проучването

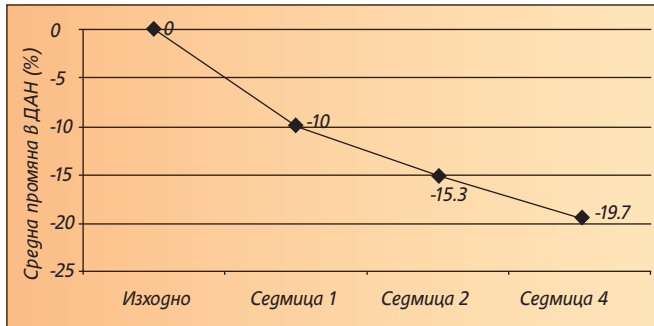
под прицелните стойности, препоръчвани от ръководствата за лечение на хипертонията.

Средната изходна сърдечна честота е била 83.3 удара/минута. В края на седмици 1, 2 и 4 от лечението тя се е понижала сигнификантно съответно до 78.3, 75.8 и 74.6 уд./мин. (табл. 3, фиг. 5).

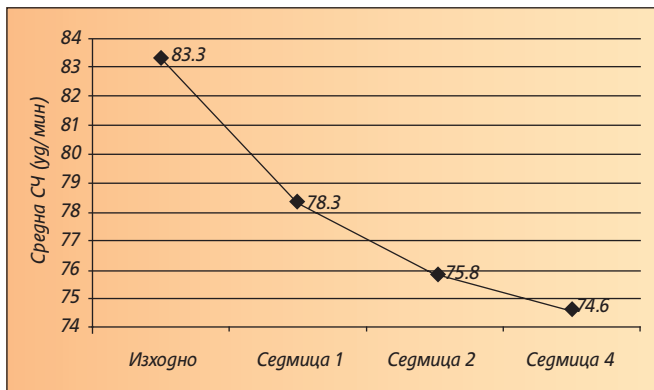
В края на седмица 4 от лечението е отчетено средно понижаване на сърдечната честота от 10.4% спрямо изходните стойности (фиг. 6).

Степента на терапевтичен отговор, изчислена като процент пациенти, постигнали артериално налягане <140/90 mmHg в края на 4-седмичния терапевтичен период, е била 82.5%.

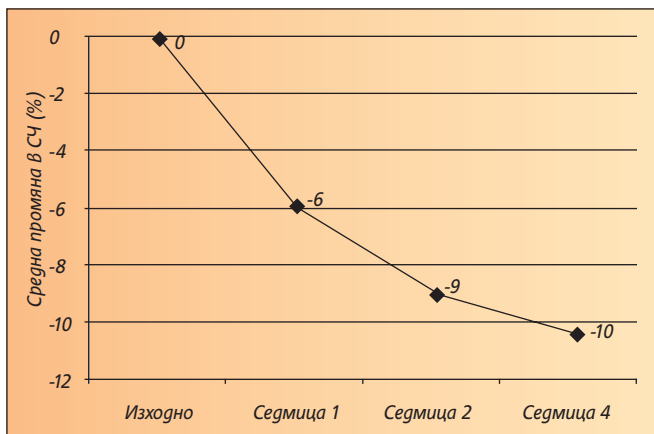
Най-често съобщаваната нежелана реакция (при 8% от пациентите) е бил оток на глезените. Останалите нежелани реакции включват: главоболие (4%), умора (3%), крампи в краката (3%) и сухота в устата (1%) (табл. 4). Всички съобщавани нежелани реакции са били



Фиг. 4. Средна промяна на диастолното налягане на пациентите по време на проучването



Фиг. 5. Средна сърдечна честота на пациентите по време на проучването



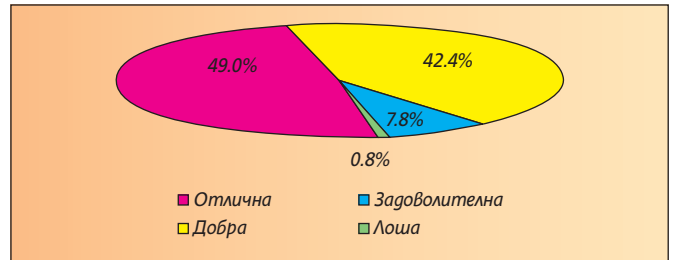
Фиг. 6. Средна промяна в сърдечната честота на пациентите по време на проучването (%)

леки и не са налагали хоспитализация или прекъсване на лечението.

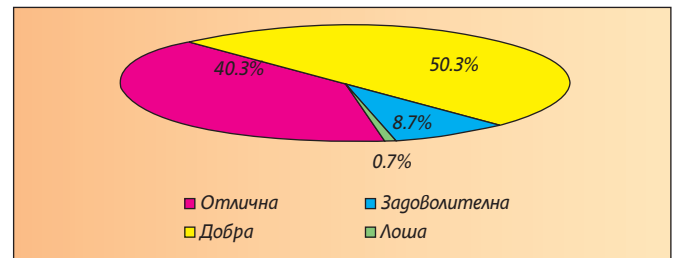
Ефективност и поносимост

Ефективността и поносимостта на терапията е оценявана от изследователите в края на 4-седмичния период на лечението въз основа на общото понижение на систолното и диастолното налягане и цялостното подобрене на състоянието на пациента.

Изследователите съобщават за отлична до добра ефективност при 91.4% от пациентите (фиг. 7). При 7.8% от пациентите се съобщава за задоволителна ефективност, а при 0.8% съобщената ефективност е била лоша (фиг.7).



Фиг. 7. Оценка на общата поносимост от изследователите



Фиг. 8. Оценка на общата поносимост от пациентите

Пациентите са оценявали и общата поносимост в края на 8-седмичния период на лечение. 90.3% от пациентите съобщават за отлична до добра поносимост спрямо комбинираната терапия. При 8.7% от пациентите съобщената поносимост е била задоволителна, а при 0.7% – лоша (фиг. 8).

Обсъждане

При хората на възраст от 40 до 70 години всяко повишение на систолното налягане с 20 mmHg удвоява риска от коронарна болест на сърцето в рамките на целия диапазон на АН от 115/75 до 185/115 mmHg.¹ Понижението на систолното артериално налягане под 140 mmHg и на диастолното налягане под 90 mmHg се свързва с намаляване на честотата на коронарни инциденти.⁵ При две трети от хипертониците липсва контрол на артериалното налягане под 140/90 mmHg. Затова се препоръчва при стойности на артериалното налягане с 20/10 mmHg по-високи от таргетните да се обсъди започване на терапия с два медикамента, предписани поотделно или под формата на фиксирана дозова комбинация.² Важно е да се отбележи, че само около 50% от пациентите се повлияват от моно-терапия и повечето от тях (две трети) се нуждаят от най-високите препоръчвани дози за постигане на контрол на артериалното налягане.⁶

За начална и поддържаща монотерапия или комбинирана терапия са подходящи пет основни класа антихипертензивни средства – тиазидни диуретици, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ) и бета-блокери.

За първи път през последните години се появява фиксирана комбинация от бета-блокери и калциев антагонист. Представеното проучване демонстрира адитивен ефект на комбинацията amlodipine/bisoprolol като резултат от различните и допълващи се механизми на действие на двата медикамента по отношение

на понижението на артериалното налягане: например, съдово-селективен калциев антагонист, като amlodipine, понижава общото периферно съдово съпротивление, докато бета₁-селективен блокер, като bisoprolol, понижава сърдечната честота и оттам и сърдечния дебит. Освен това, еднократният дневен прием и на двата медикамента е допълнително основание за комбинираното им прилагане.

Резултатите от това проучване демонстрират, че фиксираната дозова комбинация amlodipine 5 mg и bisoprolol 5 mg (Concor AM), прилагана веднъж дневно, постига сигнификантно понижение както на систолното, така и на диастолното артериално налягане в края на 4-седмичен период на лечение.

В края на 4-седмичния терапевтичен период средното систолно налягане е било до 134.3 mmHg, а диастолното налягане до 83.4 mmHg. Таргетните стойности и на систолното, и на диастолното налягане са

били постигнати съответно още на 4 и 2 седмици от лечението. Изследователите съобщават за отлична до добра поносимост при 91% от пациентите.

В края на седмица 4 от лечението при 82.5% от пациентите е постигнат контрол на артериалното налягане под 140/90 mmHg. Това съответства на препоръките за лечение на хипертонията, които сочат прицелна цел под 140/90 mmHg при лечение на хипертоници без съпътстващи заболявания.²

Фиксираната дозова комбинация amlodipine 5 mg/ bisoprolol 5 mg като цяло се понася добре. 90% от пациентите съобщават за отлична до добра поносимост на комбинацията.

Изводите, които могат да се направят от представените анализи са, че фиксираната дозова комбинация amlodipine 5 mg плюс bisoprolol 5 (Concor AM) веднъж дневно е ефективна, безопасна и добре поносима при лечение на пациенти с умерена есенциална хипертония.

Книгопис

1. Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; 28, 1462–1536.
2. 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. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
3. Zanchetti A. Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. *Eur Heart J suppl* 1999; 1:L5–L9.
4. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. Concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000; 9(9 Suppl):2–6.
5. Hansson L, et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
6. Neutel JM: Low-dose antihypertensive combination therapy: its rationale and role in cardiovascular risk management. *Am J Hypertens* 1999; 12 (8 Pt 2):735–795.