

# Фиксираната комбинация от бизопролол и амлодипин (бета-блокери и калциев антагонист) в контрола на артериалната хипертония

Д-р Красимира Христова

Отделение по неинвазивна функционална и образна диагностика, Национална кардиологична болница

Артериалната хипертония (АХ) е основен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания – миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност. Този риск персистира, дори ако е постигната и граница на артериалното налягане (АН) под 115/75 mmHg.<sup>1</sup> Многобройни рандомизирани проучвания доказват, че лечението на АХ намалява риска от нежелани сърдечно-съдови инциденти,<sup>2,3</sup> поради което адекватният контрол на АН е от огромно значение за общественото здраве. Независимо от възможностите на съвременната антихипертензивна терапия, едва 36.9% от пациентите достигат прицелни нива на стойностите на АН под 140/90 mmHg.<sup>4</sup>

Традиционно антихипертензивното лечение започва с един медикамент в ниска доза с постепенно титриране до максималната доза. Ако прицелното АН не се достигне, към монотерапията се добавя и втори медикамент, докато се достигне желаната стойност на АН.

Според ESH/ESC guidelines от 2007 г. петте основни класове антихипертензивни медикаменти (тиазидни диуретици, блокери на калциевите канали, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) и бета-блокери) са подходящи за започване и поддържане на ан-

тихипертензивно лечение, самостоятелно или в комбинация. В мета-анализ, включващ около 464 000 пациенти, се доказва, че петте класа антихипертензивни медикаменти не само са еднакво ефективни в понижаването на АН, но са също така имат еднакъв потенциал за предотвратяване на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти.<sup>5,9</sup>

Комбинацията от два медикамента може да бъде необходима още в началото, като първа линия на лечение при хипертония, което е в основата на преоценката на насоките на ESH/ESC от 2009 г. Те препоръчват започване на терапията с комбинацията от два медикамента, с което е много по-вероятно да се постигне прицелната стойност на АН при повечето пациенти.<sup>12</sup>

Двете групи от медикаменти, бета-блокери и блокери на калциевите канали, се използват широко и успешно в лечение на АХ, подходящи са за започване и поддържане на антихипертензивно лечение или като монотерапия, или в някои комбинации един с друг. Комбинацията на блокери на калциевите канали с бета-блокери може да предотврати (или поне да намали) нежеланите хемодинамични последици, произтичащи от барорефлексно-медираната тахикардия, наблюдавана при някои пациенти по време на лечение с калциеви блокери, както и вазодилатацията,

предизвикана от дихидропиридиновите калциеви антагонисти. Тя се потенцира от периферната вазоконстрикция, предизвикана от бета-блокера.<sup>19</sup>

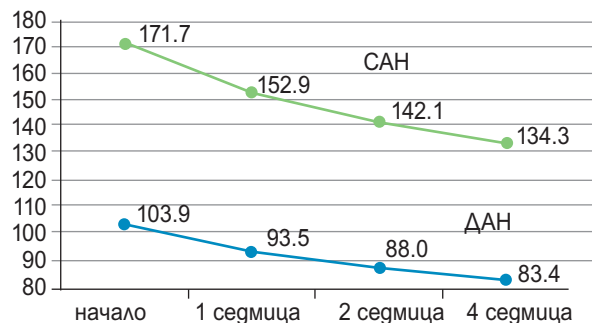
## Защо комбинация бета-блокер и калциев антагонист?

Данните от проучванията показват, че най-малко 75% от пациентите се нуждаят от комбинирана терапия с два или повече антихипертензивни медикамента за постигане на съвременните цели на прицелните стойности на АН. Основно изискване към всяка комбинация е доказателството, че тя понижава АН в по-голяма степен в сравнение с монотерапията от отделните му съставни части, приложени самостоятелно в максимална доза.<sup>10, 19</sup> Това се постига чрез комбиниране на агенти, които прекъсват видимо различен пресорен механизъм или ефективно блокират контра-регулаторен отговор.<sup>11</sup> Друго важно изискване е фармакокинетичната съвместимост (т.е. комбиниране на възможностите на медикамента в непрекъснато намаляване на артериалното налягане).<sup>32</sup> Ниските дози на медикаментите в комбинацията трябва да имат синергизъм и да произведат допълнителен хипотензивен ефект, като се избягват нежеланите реакции на максималните дози при монотерапия.

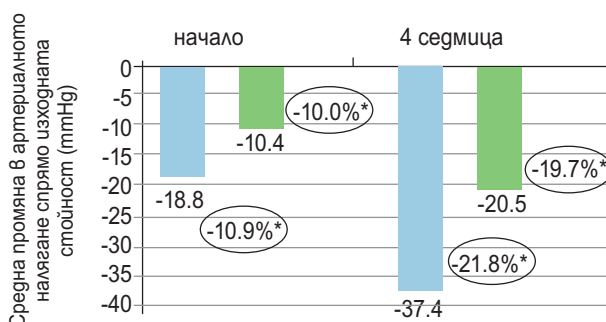
Както за амлодипин, така и за бизопролол е показано в отделни големи клинични проучвания, че те намаляват риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с АХ.<sup>20, 25</sup>

Комбинацията кардиоселективен бета-блокер и амлодипин има допълнителни хемодинамични механизми, които водят до синергизъм по отношение на антихипертензивната ефикасност и поносимостта – висока вазоселективност и висока кардиоселективност. Този синергизъм води до уникален фармакодинамичен и фармакокинетичен ефект, което позволява еднократен дневен прием на комбинацията. В клинично проучване при 749 пациенти с новооткрита умерена хипертония приложението на комбинация с фиксирана доза амлодипин 5 mg и бизопролол 5 mg (фиг. 1, 2, 3) води до значимо понижаване на средните стойности на систолното и диастолното АН на 1, 2 и 4 седмици от започване на лечението. След 4 седмици 82.5% от пациентите са се повлияли положително от лечението (<140/90 mmHg) с понижение на стойностите на диастолното и систолното АН респективно с 19.7% и 21.8%.<sup>27</sup>

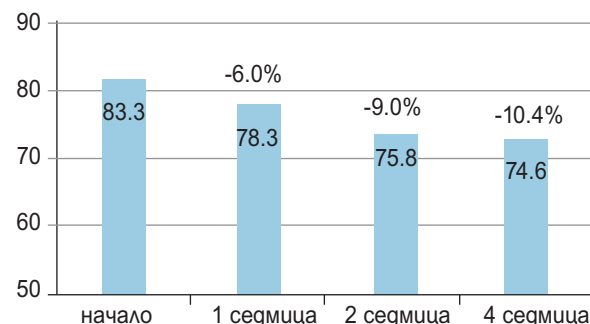
Ефективно намаляване на сърдечната честота е било постигнато в комбинацията амлодипин/бизопролол също със значими разлики от изходните стойности на сърдечната честота при всички



**Фиг. 1.** Средно систолно и диастолно АН (mmHg) при 749 пациенти на терапия с комбинация с фиксирана доза амлодипин 5 mg + бизопролол 5 mg



**Фиг. 2.** Промени в систолното и диастолното АН (mmHg) след 4 седмици на лечение с комбинация с фиксирана доза амлодипин 5 mg + бизопролол 5 mg



**Фиг. 3.** Средни стойности на промяна на сърдечната честота при пациенти на терапия с комбинация с фиксирана доза амлодипин 5 mg + бизопролол 5 mg

времеви интервали ( $p < 0.0001$ ) и е отчетена средна редукция на сърдечната честота 10.4% в края на 4 седмици от лечението (фиг. 3).

## Толеране на комбинацията амлодипин/бизопролол

Идеалните лекарствени комбинации трябва да бъдат не само по-ефективни, но и да предизвикат за предпочитане по-малко нежелани ефекти, отколкото всеки компонент самостоятелно.<sup>9, 32</sup> Неблагоприятните метаболитни ефекти на някои антихипертензивни медикаменти са обикновено

дозозависими и могат да бъдат ограничени, когато се използва комбинация с ниски дози.<sup>32</sup> Идеалната комбинация трябва да притежава адитивен ефект по отношение на ефективност към повлияване на АХ.<sup>26, 32</sup> Тези качества се отнасят и за комбинацията амлодипин/бизопролол, където единият компонент може да противодейства на тенденцията на другия да предизвика нежелани ефекти. Амлодипин, като представител на дългодействащите дихидропиридинови (ДХП) блокери на калциевите канали, често се свързва с нежелани ефекти, вследствие на вазодилатацията – периферни отоци, главоболие, зачервяване на лицето, замайване.<sup>30</sup> Тези събития са дозозависими и обикновено са леки и преходни. Страничните ефекти, свързани с β-блокадата от високоселективния бизопролол, са умора, главоболие, виене на свят, нарушения на съня, гадене, и стуг.<sup>20</sup> Бета-блокерите могат да предотвратят или да редуцират неблагоприятните хемодинамични последици, получени от барорецепторно медираната тахикардия, наблюдавана при някои пациенти при прием на калциев блокери, като и ндуцираната вазодилатация.

В клинично проучване с комбинацията амлодипин/бизопролол като най-чест страничен ефект се посочва периферният оток на долните крайници (7.5% от пациентите), която е с честота, подобна на тази, наблюдавана при плацебо-групата, и много по-малка, отколкото при самостоятелната употреба на амлодипин.<sup>27, 30</sup>

Всички нежелани реакции са били незначими (табл. 1) и не са били причина за прекратяване на лечението.

## Заклучение

Бета-блокери (умерено- или високоселективните бета-блокери) и ДХП блокери на калциевите канали имат различни, но допълващи се механизми на действие при лечението на хипертоничната болест.

Те са подходяща комбинация за започване и поддържане на антихипертензивно лечение, като това е

Странични ефекти	Брой пациенти (n=749)	Степен
Периферни отоци	56 (7.48%)	Лека
Главоболие	30 (4.01%)	Лека
Умора	26 (3.48%)	Лека
Крампи	21 (2.81%)	Лека
Жажга	6 (0.81%)	Лека

**Табл. 1.** Странични ефекти при пациенти на терапия с комбинация с фиксирана доза амлодипин 5 mg + бизопролол 5 mg

една от предпочитаните комбинации от антихипертензивни средства, препоръчана от ESH/ESC насоки.<sup>9</sup>

Опитът с тази комбинация потвърди адитивния ефект по отношение на намаляване на АН с ниска доза в комбинация и е приблизително толкова ефективен, колкото най-високата дозата на отделните агенти, но с по-малко нежелани ефекти, отколкото всеки компонент, приложен самостоятелно. Комбинацията на бета-блокера с висока кардиоселективност бизопролол и на дългодействащия ДХП блокери на калциевите канали амлодипин е потенциално изгодна комбинация въз основа на техните допълнителни фармакологични и фармакокинетични профили. И двата медикамента са ефективни като монотерапия при лечение на хипертония. В проучване с бизопролол/амлодипин повече от 82% от пациентите постигат контрол на кръвното налягане (<140/90 mmHg) след 4 седмици на лечение с фиксираната доза от комбинацията (амлодипин 5 mg + бизопролол 5 mg веднъж дневно). Честотата на всички нежелани събития е много малка и няма данни за преждевременно прекратяване на лечението, което показва отличната му поносимост от пациентите.

В това проучване сърдечната честота намалява значително спрямо изходната, а дългият живот на амлодипин и бизопролол позволява много продължителен контрол на хипертонията само с еднократен дневен прием.

## Книзопис

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* Dec 14 2002; 360(9349):1903–1913.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* Dec 9 2000; 356(9246):1955–1964.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *Jama* May 21, 2003; 289(19):2534–2544.
- Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* Jan 2007; 49(1):69–75.
- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* Nov 4 1999; 341(19):1447–1457.

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