

Нискодозирана комбинация бизопролол и хидрохлоротиазид В лечението на артериалната хипертония

Какво отличава бизопролол от останалите бета-блокери?

Доц. Елена Кинова

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Лечението на артериалната хипертония (АХ) е определящо в комплексния подход за корекция на глобалния сърдечно-съдов риск и съдовата протекция. Медикаментозната антихипертензивна терапия в последните години е обект на задълбочени обсъждания и дебати. Препоръките на Европейските дружества по хипертония и кардиология от 2007 г.¹, впоследствие допълнени през 2009 г.², и ръководството на Британското дружество по хипертония от 2011 г.³ се различават по отношение на избора на медикамент като първа линия при започване на лечение за АХ. Според Европейското ръководство основните групи медикаменти не се различават значително в способността си да понижават артериалното налягане (АН) и да предотвратяват сърдечно-съдови усложнения. Според UK препоръки обаче, възрастта е определящ фактор, като при пациенти под 55 години се препоръчва АСЕ-инхибитор или при непоносимост – АРБ (ангиотензин-рецепторен блокер), а при по-възрастни – Са-антагонист или тиазиден диуретик. При възрастни над 80 години терапията трябва да е съобразена с придружаващите заболявания. Като се има предвид, че ръководствата за диагноза, лечение и контрол на АХ са резултат от систематизиран анализ и критично обсъждане на

данните от последните клинични проучвания, най-новият публикуван на този етап документ е практическото ръководство за 2013 г. на Канадската образователна програма за АХ (Canadian Hypertension Education Program – СНЕР)⁴. При лечението на систолна/диастолна хипертония при липса на други сърдечни заболявания като медикаменти на първа линия се препоръчват тиазидните диуретици, АСЕ-инхибиторите, АРБ, дългодействащите Са-антагонисти и бета-блокерите. При тези пациенти комбинацията от два медикамента е показана за първоначална терапия при систолно АН ≥ 20 mmHg и диастолно АН ≥ 10 mmHg над таргетните стойности. В препоръките за 2013 г. от особено значение при назначаването на антихипертензивна терапия е спечелването на доверието на пациента, а комбинирането на два медикамента в една таблетка може да помогне за редовния прием на медикаментите.

Фиксираната комбинация от бизопролол 2.5, 5 и 10 mg и хидрохлоротиазид 6.25 mg е препоръчана още през 1997 г. като антихипертензивна терапия от първа линия⁵. Освен че подобрява комплайънса на пациентите чрез обединяването на двата медикамента в една таблетка, комбинацията намалява активацията на контрарегулаторните

механизми с осигуряване на оптимален терапевтичен ефект при минимални странични ефекти.

Bisoprolol fumarate е високоселективен β_1 -рецепторен блокер, с много добра абсорбция при орално приложение, независимо от приема на храна, с висока бионаличност около 90% и слабо свързване с плазмените протеини. Плазменият полуживот е дълъг – варира от 10 до 12 часа. Метаболизира се през черния дроб до неактивни метаболити (50%) и се елиминира през бъбреците чрез ренална екскреция без метаболизиране (50%), поради което фармакокинетиката на бизопролол не се променя съществено при пациенти с чернодробно или бъбречно заболяване с креатининов клирънс 10–30 ml/min⁶.

Бизопролол е високоселективен компетитивен инхибитор на ефектите на ендогенните катехоламини (норадреналин и адреналин) по отношение на β_1 -адренергичните рецептори. При доза 5–10 mg 70%–85% от рецепторите са блокирани в сравнение с почти нулева реакция спрямо β_2 -рецепторите. Другите използвани в практиката бета-блокери имат по-слаба активност или по-широк спектър на действие – метопролол и атенолол имат умерено β_1 -селективно действие, а пропранолол инхибира β_1 - и β_2 -рецепторите в еднаква степен. Небиволол също има висока β_1 -селективност, като в същото време притежава известна вътрешна симпатикомиметична активност^{7, 8}. В допълнение към високата β_1 -селективност бизопролол няма афинитет към други рецептори на автономната нервна система, поради което не повлиява на функцията на централната нервна система, дихателните пътища и гастроинтестиналния тракт⁸.

Механизмът на действие на бизопролол при дози от 5 до 20 mg определя намаляването на сърдечната честота в покой и при усилие, както и на ударния обем с около 20%⁹. Именно намаляването на сърдечния дебит е основният фактор в редуцията на АН.

Hydrochlorothiazide е тиазиден диуретик, действащ главно върху дисталните бъбречни тубули с повлияване на електролитната и водната реабсорбция – увеличава екскрецията на натрий и хлор. Това е един от най-добре проучените медикаменти¹⁰. Има удължено антихипертензивно действие, свързано с редукция на периферното съдово съпротивление и намаляване на плазмения обем. Хидрохлоротиазид е въведен в клиничната практика преди 60 години с основна индикация лечение на АХ. Големи рандомизирани клинични проучвания са доказали ефектите му в намаляването

на риска от инсулт и коронарни усложнения, включително при лечение на систолна хипертония при възрастни пациенти^{11, 12}.

Във фармакодинамични проучвания е установено, че хидрохлоротиазид в доза 6.25 mg във фиксираната комбинация бизопролол/хидрохлоротиазид увеличава антихипертензивното действие, с честота на хипокалиемия, сравнима с плацебо¹³. Страничните ефекти, свързани с бета-блокиращото действие на бизопролол, са значително по-редки при лечение с комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид. Установено е, че липсват сигнификантни промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите и кръвната захар спрямо плацебо¹⁴. Няма регистрирани случаи на сигнификантна хипокалиемия, както и хиперурикемията е по-рядка при прием на комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид спрямо хидрохлоротиазид¹⁴.

Ефектите на комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид са добре известни^{15, 16, 17}. Антихипертензивните ефекти са демонстрирани в периода 1990–2000 г. в четири големи контролирани многоцентрови клинични проучвания (едно многоцентрово, едно потвърждаващо и две сравнителни), включващи 1600 пациенти с лека до умерена АХ. Многоцентровите и потвърждаващите проучвания са имали за цел да се установи потенциращият ефект на 6.25 mg хидрохлоротиазид върху антихипертензивното действие на бизопролол и да се определи минималната доза на двата медикамента, която има адекватен антихипертензивен ефект¹⁸. Добавянето на ниската доза диуретик повишава ефикасността на терапията и допълнителните ползи от комбинацията са от 13% до 20% в зависимост от дозата на бизопролола. Отговорът на 24-ия час е 61%, 73% и 80% за дози на бизопролола съответно 2.5, 5 и 10 mg, което означава, че допълнителният ефект е налице при всички дози, а АН намалява прогресивно с увеличението на дозата на бизопролола. Друга част от проучванията изследват дали ниските дози на двата медикамента могат да контролират АХ при минимални странични ефекти и съпоставят ефикасността и безопасността на комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид (2.5, 5 и 10 mg) с тези на амлодипин и еналаприл¹⁹. Лечението с бизопролол/хидрохлоротиазид води до сигнификантно по-голямо намаляване на диастолното налягане в сравнение с еналаприл и с амлодипин, като честотата на отговорилите на лечението (дефинирано като диастолно АН в сигнала положение ≤ 90 mmHg и/или намаляване с ≥ 10 mmHg от първоначалното, измерено 24 часа след приема) е 84% спрямо 70% за

амлодипин и 52% за еналаприл¹⁹. Намаляването на систолното налягане е сигнификантно по-голямо в сравнение с еналаприл, но не и с амлодипин. В плацебо-контролирано проучване редуцията както на диастолното, така и на систолното АН в групата с бизопролол/хидрохлоротиазид е по-голяма в сравнение с лозартан – честотата на отговор е 79% спрямо 29%²⁰. Тези сравнителни проучвания демонстрират ефикасността и ползите от комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид като първостепенно лечение на АХ в сравнение с други добре известни медикаменти.

Въпреки че последното UK ръководство за поведение при първична хипертония на National Institute for Health and Clinical Excellence³ препоръчва добавянето на бета-блокери едва на четвъртия етап при резистентна хипертония, като резервен вариант на лечение от първа линия са посочени следните случаи: млади пациенти с противопоказания за ACE-инхибитори или АРБ, при данни за повишен симпатиков тонус, както и жени в хетерогенна възраст. В Канадските препоръки за 2013 г. обаче бета-блокерите са едни от медикаментите от първа линия⁴. Двойната комбинация също се препоръчва като първостепенно лечение, ако систолното АН е по-високо с ≥ 20 mmHg или диастолното АН с ≥ 10 mmHg от таргетното АН. Изключение правят пациентите на възраст над 60 години, при които бета-блокерите като група не са показани за първоначална терапия.

Комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид повлиява ефективно до 84% от пациентите, без влияние от възраст²¹, пол²² и раса²³. Резултатите от проучвания са показали, че липсва разлика в ефектите при лечението на млади и възрастни пациенти с комбинацията бизопролол/хидрохлоротиазид в трите дози²¹. Липсва също и сигнификантна разлика в понижението на систолното и диастолното АН при възрастни пациенти над 60 години със систолна АХ, лекувани с комбинацията в доза 2.5 mg бизопролол, в сравнение с амлодипин 5 mg²⁴. Високоселективните β_1 -блокарици свойства на бизопролол могат да обяснят тези резултати. Във връзка с това интерес представляват данните от проучването Framingham за възникването и прогресията на есенциалната хипертония при над 3900 здрави индивиди, проследени в продължение на 10 години²⁵. Развитието на изолирана диастолна хипертония, както и преминаването ѝ към систолно-диастолна АХ, има връзка с първоначално повишения индекс на телесна маса и последващото увеличение на теглото, засяга по-често младата възраст и мъжкия пол, т.е. диастолната

АХ е резултат главно на повишено периферно съдово съпротивление. За разлика от нея, систолната АХ при възрастни пациенти е слабо свързана с увеличението на теглото, при 80% е новопоявила се, по-честа е при жените, т.е. определя се от възрастовите промени с увеличаване на артериалната ригидност.

В основата на тези два типа АХ при млади и по-възрастни пациенти стоят различни механизми. При млади пациенти с наднормено тегло или обезитас симпатиковата активност е почти два пъти по-висока поради биохимичните промени, свързани с метаболитния синдром. Адипоцитите произвеждат няколко съдово-токсични адипокини, които индуцират ендотелно възпаление с нарушено освобождаване на азотен оксид, образуват се кислородни радикали и в резултат се развива ендотелна дисфункция и инсулинова резистентност²⁶. Отделя се и лептин, който централно стимулира симпатиковата нервна активност. Повишеният симпатиков тонус води до увеличение на ударния обем и сърдечния дебит с около 20%, заедно с увеличение на сърдечната честота⁹. Повишеното АН е резултат на повишено периферно съдово съпротивление при неадекватна на повишения дебит вазодилатация поради ендотелната дисфункция. Увеличените нива на ангиотензин II още повече повишават симпатиковата активност, която има вредни ефекти върху сърдечно-съдовата система – стимулира апоптозата, повишава риска от камерно мъждене, потенцира атеросклерозата и развитието на левокамерна хипертрофия. Всички тези вредни ефекти при млади пациенти с АХ могат да бъдат намалени чрез блокиране на β_1 -адренорецепторите. В проучвания при млади и на средна възраст пациенти с наднормено тегло е доказано, че приложението на бета-блокада като лечение от първа линия е по-ефективно от плацебо и диуретици и поне толкова ефективно като ACE-инхибиторите в превенцията на коронарни инциденти (MRC mild Hypertension, IPPSH, MAPHY, UKPDS)²⁷. В допълнение, чрез приложението на бета-блокери с висока β_1 -селективност като бизопролол, може да се избегне неблагоприятния метаболитен ефект от β_2 -блокадата.

Различните бета-блокери намаляват АН по различни механизми. Нивото на плазмената ренинова активност е от особено значение. Атенолол намалява плазмената ренинова активност и поради това редуцира значително АН при високи или нормални нива, но няма ефект при ниски ренинови нива, противоположно на диуретиците²⁸. Намаляването на АН е за сметка на намаляването на сър-

гечната честота и сърдечния дебит. Атенолол има умерена β_1 -селективност, като 100 mg блокират около 80% от β_1 -рецепторите и 25% от β_2 -рецепторите, в сравнение с бизпролол 5–10 mg, който няма почти никаква β_2 -рецепторна активност. Бета-блокери с вътрешна симпатикомиметична активност (пиндолол) намаляват АН чрез намаляване на съдовото съпротивление посредством стимулиране на β_2 -рецепторите, при несъществени ефекти върху плазмената ренинова активност, сърдечната честота и сърдечния дебит²⁹. Периферното съпротивление се повлиява също чрез директни ефекти върху ендотела с резултат освобождаване на азотен оксид. Небиволол, който също има известна вътрешна симпатикомиметична активност, проявява действието си чрез β_2 - и β_3 -рецепторите. Неселективният пропранолол е по-малко ефективен от атенолол в понижаването на АН поради наличието на блокиращо действие върху β_2 -вазодилаторните рецептори. Пропранолол не е достатъчно ефективен при пушачи поради едновременната адреналемия, индуцирана при пушачите, и β_2 -блокадата, която увеличава пресорния отговор²⁷.

Препоръките за избягване на бета-блокери като първа линия за лечението на АХ при възрастни над 60 години по-скоро се отнася за групата като цяло. Вероятно причината за това са данните от проучвания с атенолол, който е избран като първа линия бета-блокери във всичките четири проспективни рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с АХ (MRC Elderly, HER, LIFE, ASCOT). В тези проучвания атенолол е сравняван спрямо плацебо, диуретици, АРБ-1 и Са-антагонисти за редуция на сърдечно-съдовия риск от усложнения. Тъй като основният механизъм за АХ при възрастни е повишената артериална ригидност, от голямо значение е влиянието на различните бета-блокери върху артериалния комплайънс при възрастни пациенти. β_2 -Стимулацията е тази, която води до вазодилатация и подобрене на артериалната еластичност, с намаляване на централното аортно налягане. Като се има предвид, че атенолол има умерена

β_1 -селективност, това е причината за неутралното му действие и несъщественото повлияване на централното аортно систолно налягане³⁰. Пропранолол влошава артериалния комплайънс поради неселективното си действие спрямо бета-рецепторите. Това е обяснението за намаленото антихипертензивно действие на използваните преди бета-блокери като атенолол и пропранолол²⁸. Високоселективният β_1 -блокери бизпролол обаче, както и бета-блокери с β_2 - и β_3 -вътрешна симпатикомиметична активност (небиволол) и тези с допълнително α -блокиращо действие подобряват комплайънса и използването им при възрастни пациенти е подходящо за лечение на АХ.

Изборът на бета-блокери би трябвало да бъде базиран на неинвазивните данни за хемодинамиката. Все пак трябва да се има предвид, че с възрастта плазмената ренинова активност и β -рецепторната чувствителност намаляват. Комбинацията на бета-блокери с диуретик, както и самостоятелно диуретиците са дори по-добър вариант за редуцията на централното аортно и пулсовото налягане в сравнение с Са-антагонисти и АСЕ-инхибиторите³¹.

Заклучение

Използването на фиксираната комбинация бизпролол/хидрохлоротиазид в лечението на лека до умерена АХ позволява по-ефективно и бързо достигане на таргетните стойности на АН, благодарение на различните механизми на действие и засилване на антихипертензивния ефект. В допълнение към това се намаляват някои компенсаторни хемодинамични ефекти, както и страничните ефекти на всеки от двата медикамента. Комбинацията има еквивалентна ефективност при различните пациенти, независимо от възраст, пол, раса и тютюнопушене. Високата β_1 -селективност на бизпролол прави комбинацията с ниска доза хидрохлоротиазид подходяща за широк спектър пациенти с АХ, включително и като първоначална терапия.

Книгопис

1. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak et al. 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). – *Eur Heart J*, 2007, 28, 1462–1536.
2. Mancia, G., S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. – *J Hypertens*, 2009, 27, 2121–2158.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (update), (Clinical guideline 127.), 2011 <<http://guidance.nice.org.uk/CG127>>.

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