

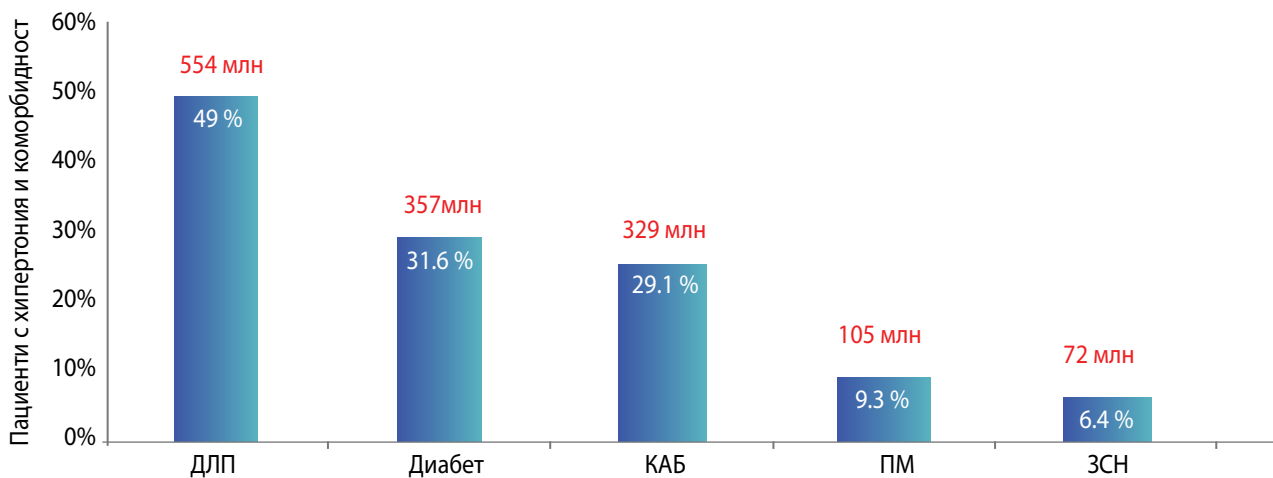
Бизопролол и амлодипин – очаквано добра комбинация

Проф. Елина Трендафилова

Национална кардиологична болница

Хипертонията е глобален проблем, като според СЗО всяка година с артериална хипертония (АХ) се диагностицират 37 милиона души¹. Честотата на АХ се увеличава с възрастта и при двата пола, като в популацията между 20 и 34 г. тя е 7.8% при жените и 10.7% при мъжете, а във възрастта над 75 г. достига 73.4% при мъжете и 81.2% при жените². С възрастта зачестяват и коморбидностите, което в абсолютен брой засяга милиони хора по света (при население от 1.13 билиона) (фиг. 1)³. Данните са от международното проучване i-SEARCH,

което включва 17 092 амбулаторно болни, лекувани с антихипертензивна терапия в 26 страни, като най-честите коморбидности са дислипидемия, диабет, коронарна болест, предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност⁴. Честотата на АХ корелира със степента на затлъстяване – в голямо епидемиологично проучване (National Health and Nutrition Examination Survey III) при пациенти над 20 г. честотата на АХ нараства от 15% при нормален индекс на телесната маса до над 40% при затлъстяване с индекс на телесната маса над 30⁵.



Фиг. 1.

Хипертония и коморбидности

ДЛП – дислипидемия; КАБ – коронарна артериална болест; ПМ – предсърдно мъждене; ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност

Рискът от коронарна болест на сърцето нараства прогресивно с натрупването на рискови фактори и корелира със стойностите на АН, а лечението на АХ намалява този риск⁶. При избора на АХ терапия се ръководим от изходните стойности на артериалното налягане (АН), възрастта на пациента, водещите патофизиологични механизми, съпътстващите заболявания и глобалния сърдечно-съдов риск^{7, 8} (фиг. 2).

Фиксираната комбинация бизопролол и амлодипин е регистрирана в България за лечение на артериална хипертония⁹, но тази комбинация притежава и допълнителни предимства.

При лечение на коронарно болни с АХ неадекватният контрол на АН с непостигане на целевите стойности на АН корелира с повишена сърдечно-съдова и коронарна смъртност, т.е. АХ остава предиктор за ви-



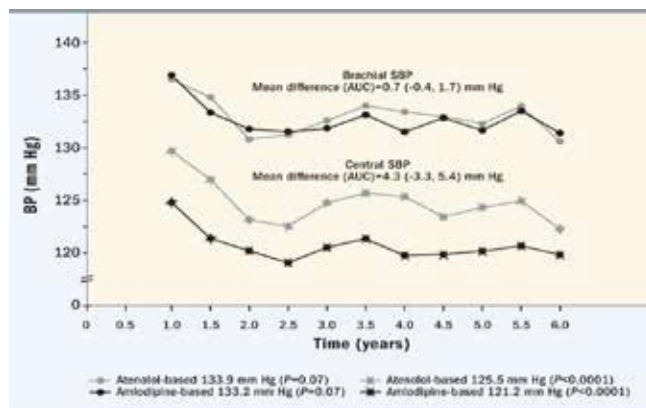
Фиг. 2. Избор на АХ терапия

сок сърдечно-съдов риск и при наличие на коронарна артериална болест (КАБ)¹⁰. Множество метаанализи показаха, че редукция на систолното артериално налягане (САН) с 10 mmHg и/или на ДАН с 5 mmHg води до намаляване на риска от сърдечно-съдови събития и смъртност, като постигането на САН под 130 при пациенти с предшестващо сърдечно-съдово заболяване (коронарна болест, мозъчно-съдова болест, сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност) е предиктор за по-добра преживяемост¹¹. Друг важен фактор за намаляване на сърдечно-съдовия риск при АХ е 24-часовият контрол на АН и по-специално нощното АН. Нощната хипертония носи най-висок риск от сърдечно-съдови усложнения и сигнификантно повишава 5-годишния риск от сърдечно-съдова смъртност¹². Калциевите антагонисти доказано понижават САН и ДАН и имат дълготраен ефект, вкл. върху нощното налягане и сутрешното повишаване на АН. Сред различните калциеви антагонисти амлодипинът има най-добър ефект върху сутрешното повишаване на АН, а последното сигнификантно корелира с повишена честота на сърдечно-съдови събития^{13,14}. В сравнение с останалите класове АХ медикаменти, калциевите антагонисти понижават най-много централното аортно налягане¹⁵, а повишеното централно аортно налягане е предиктор за по-лош изход при пациенти с АХ, независимо от постигнатия контрол чрез измерване на брахиалното налягане^{16,17}. В проучването ASCOT-BPLA се сравняват две АХ стратегии – атенолол + диуретик срещу периндоприл + амлодипин, постигната е по-голяма редукция на сърдечно-съдовите събития с комбинацията периндоприл/амлодипин при постигнат сходен контрол на АН, като субпроучването CAFE по-

каза, че амлодипин-базираната АХ терапия понижава повече централното аортно налягане от атенолол-базираната терапия¹⁸ (фиг. 3).

В проучването CAMELOT 1991 болни с КАБ и ДАН под 100 mmHg са рандомизирани към терапия с еналаприл или амлодипин и са проследени за сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест, коронарна реваскуларизация, хоспитализация за сърдечна недостатъчност или ангина пекторис, фатален или нефатален инсулт/ТИА, новодиагностицирана периферна артериална болест) в продължение на 24 месеца, като при 274 болни е осъществен изходен и контролен IVUS и е регистрирана промяната в обема на атерома¹⁹. Добавянето на амлодипин при пациенти с КАБ и нормално АН намалява повече честотата на сърдечно-съдовите събития в сравнение с еналаприл и забавя прогресията на коронарната атеросклероза. Проучването PREVENT също показва, че амлодипинът намалява ендотелната дисфункция при пациенти с КАБ и АХ, което рефлектира в понижение на честотата на хоспитализации за остър коронарен синдром и реваскуларизация²⁰.

Амлодипинът в сравнение с други класове АХ медикаменти понижава повече риска от инсулт (фиг. 4)²¹. Подобни данни идват и от метаанализи на големите проучвания с АХ медикаменти²². Вероятно това се дължи на по-малкия вариабилитет на АН при пациенти, лекувани с амлодипин в сравнение с други класове АХ медикаменти. Това е един от обсъжданите механизми за различните резултати в проучването ASCOT-BPLA^{23,24}.



Фиг. 3. Разлики в понижението на брахиалното и централното аортно налягане при амлодипин- или ателол-базирани антихипертензивни стратегии – CAFE подпроучване на ASCOT-BPLA18

Въпреки че ендогенната регулация на АН не е напълно изяснена, три механизма са добре известни – симпатиковата нервна система, ренин-ангиотензиновата система и алдостероновото освобождаване с ретенция на вода и натрий²⁵. Тези механизми не е задължително да функционират отделно, напротив, много често се комбинират в различни съотношения и контролът на АН зависи от въздействието върху трите основни механизма, което лежи в съвременната концепция за стартиране на комбинирана АХ терапия, по-възможност в една таблета²⁶.

Повишената сърдечна честота е клиничен израз на повишена симпатикова активност при хипертензивни пациенти и може да доведе до органични увреди²⁷. Пациентите с артериална хипертония и сърдечна честота (СЧ) над 80 уд./min имат повишена симпатикова активност, както показват резултати от микроневрография и изследване нивата на норепинефрин в кръвта²⁸, а колкото по-висока е активността на симпатиковата нервна система, толкова по-тежка е хипертонията²⁹. Увеличената СЧ в покой е дългосрочен предсказващ фактор за сърдечно-съдови събития при пациенти с АХ: пациентите, участващи в проучването VALUE, които остават с висока сърдечна честота при контролирано АН, имат с 53% повече сърдечно-съдови събития спрямо групите с контролирано АН и нормална сърдечна честота³⁰. В този анализ дори и след корекция за изходно АН, възраст, пол и други рискови фактори, повишаването на сърдечната честота с 10 уд./min спрямо изходната сърдечна честота сигнификантно повишава сърдечно-съдовия риск и последващите сърдечно-съдови събития. Този и множество други анализи намериха отражение в съвременните европейски препоръки за диагноза и лечение на артериалната хипертония, в които високата сърдечна честота над 80 уд./min е сред рисковите фактори, определящи висок сърдечно-съдов риск при пациенти с

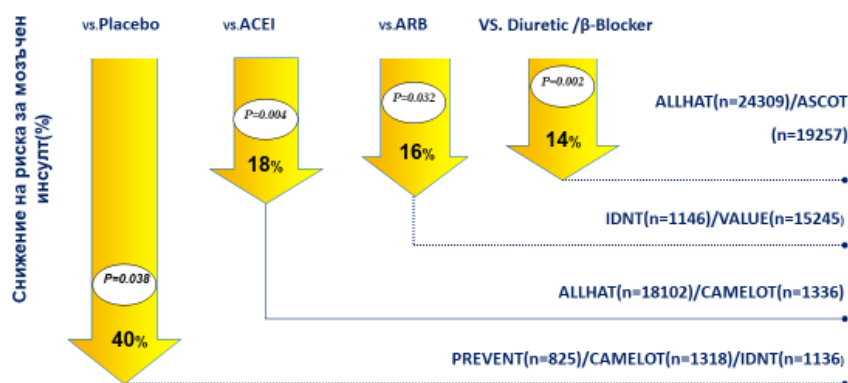
АХ²⁶. Високата сърдечна честота над 83 уд./min повишава риска от сърдечно-съдова смъртност с 31% при пациенти с КАБ³¹.

Повишеният симпатиков тонус, чийто израз е високата сърдечна честота, е патофизиологичен фактор при повечето кардиологични заболявания, затова и лечението с бета-блокери може да е полезно и необходимо на всички етапи от сърдечно-съдовия континуум³². Проучването GENRES, включващо 208 мъже на възраст 35–60 г. с умерена АХ, рандомизирани за 4-седмично лечение с 4 класа АХ медикаменти: бизопролол 5 mg, лосартан 50 mg, амлодипин 5 mg и НСТ 25 mg дневно, показва най-добър антихипертензивен отговор към бета-блокери и това е валидно за САН и за ДАН, за офисното и за амбулаторно-мониторизираното АН, за дневното и за нощното АН³³. Бизопролол има дозозависим ефект при артериална хипертония, като този ефект настъпва бързо, покрива 24 часа и трае дългосрочно^{34–36}. Метаанализ върху проучвания с различни класове АХ медикаменти доказва, че бета-блокери, в сравнение с останалите АХ лекарства, имат предимство за намаляване на честотата на повторните сърдечно-съдови инциденти при пациенти със скорошен миокарден инфаркт, като ефектът е най-изразен в първата една година след инфаркт³⁷. Обсервационно проспективно проучване показва, че бета-блокери намаляват сърдечно-съдовата смъртност при пациенти със стабилна КАБ с 57% и това е валидно, независимо от възраст, пол, хипертония, диабет, предшестваш миокарден инфаркт или наличие на многоклонова коронарна болест³⁸. В проучването TIBBS бизопролол показва изразен анти-исхемичен ефект и намали значимо броя и продължителността на исхемичните епизоди, но и повлия благоприятно прогнозата на пациентите с хронична стабилна коронарна болест³⁹. Пациентите, които след инфаркт продължават да приемат бета-блокер, и след първата година също имат по-ниска честота на смъртност и повторен инфаркт⁴⁰.

При хронична сърдечна недостатъчност с понижена изтласна фракция бета-блокери са първа линия медикаменти за понижаване на смъртността и хоспитализациите за сърдечна недостатъчност. В проучването CIBIS II бизопролол спрямо плацебо показва редукация на общата смъртност с 34%, като ефектът е налице и при ниските дози⁴¹.

Защо комбинацията бизопролол и амлодипин е очаквано добра?

Контролът на АН в световен мащаб остава незадоволителен⁴², повечето пациенти с АХ се нуждаят от комбинирана терапия и това е препоръчваната стратегия за лечение на АХ^{26, 43}. Контролът на АН е лош при пациенти с АХ и коморбидности – едва 33%



Фиг. 4. Понижение на риска от инсулт с различни класове АХ медикаменти – графичен израз на отделни проучвания, данните не са от директно сравнение²¹

от пациентите с АХ и диабет, 34% – с АХ и затлъстяване и само 10% от пациентите с АХ и дислипидемия имат постигнат контрол на АН⁴⁴. Една от причините за това е лошото придържане към терапията при коморбидни пациенти с множество медикаменти и сложни схеми за лечение. Метаанализ на 44 проспективни проучвания с почти два милиона пациенти показва, че всеки десети фатален сърдечно-съдов инцидент се дължи на лошо придържане към терапията със сърдечно-съдови медикаменти, което в световен мащаб означава 1.6 милиона фатални събития, които биха могли да бъдат избегнати⁴⁵. Фиксираните комбинации осигуряват по-добро придържане към назначената терапия, а пациентите с АХ, които се лекуват с фиксирани комбинации, постигат целевите стойности на АН с 53% повече^{43, 46}. Стартирането на АХ терапия с фиксирани комбинации води и до по-ранна сърдечно-съдова протекция при пациентите с АХ⁴⁷. Голям метаанализ показва, че около 25% от пациентите не приемат медикаментите си, а придържането и спазването на терапията намаляват смъртността с 45%⁴⁸.

Има ли доказателства за ползите от фиксираната комбинация амлодипин/бизопролол?

Проучване върху над 4000 пациенти с АХ, лекувани със свободна комбинация от амлодипин и бизопролол и прехвърлени към фиксираната комбинация амлодипин/бизопролол, показва бързо по-

стигане на целевите стойности на АН в над 75% от болните след 6-седмично лечение. Над 82% от пациентите са имали отлично, а 15% – добро придържане към терапията. САН е редуцирано с 16 mmHg, ДАН – с 9 mmHg, редуцирани са и пулсовото налягане (от 58.8 на 52.2 mmHg), и сърдечната честота – от 75 на 68 уд./ min⁴⁹. Голямо международно проспективно проучване със сходен дизайн (преминаване от свободна към фиксирана комбинация билпролол/амлодипин при пациенти с АХ) върху над 12 000 пациенти от 6 страни от Източна Европа показва, че за 6 месеца лечение с фиксирана комбинация над 75% от пациентите постигат целеви стойности на АН, като благоприятният ефект е налице и при трудните за контрол групи с коморбидности – диабет, сърдечно-съдови заболявания, над 97% от пациентите са имали отлично придържане към терапията⁵⁰.

В заключение, фиксираната комбинация амлодипин и бизопролол обединява повлияването на различни патофизиологични механизми на хипертонията, което позволява постигане на по-добър контрол на АН, като повече пациенти постигат целевите стойности на АН. Подходяща е за пациенти с АХ, както и с коморбидности – коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, при които има индикации за лечение с бета-блокери. Преминаването от свободна към фиксирана комбинация бизопролол/амлодипин осигурява отлично придържане към терапията, по-добри терапевтични резултати и по-добра прогноза за нашите пациенти. ■

Книгопис

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva. WHO. 2010. 2. NCD-RisC. *Lancet*. 2017;389:37-55.
2. Benjamin EJ, et al. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. Prevalence of high BP (SBP $\geq$ 140 or DBP $\geq$ 90 mm Hg) in adults $\geq$ 20 years of age by sex and age (National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] 2011–2014). *Circulation*. 2017;135:e146-e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.

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