

## 新型降压药物——比索洛尔氨氯地平片

魏娟娟<sup>1</sup>, 张梦迪<sup>1,2</sup>, 石秀锦<sup>1</sup>, 林阳<sup>1\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京安贞医院 药事部, 北京 100029; 2. 首都医科大学药学院 临床药理学系, 北京 100069

**【摘要】** 比索洛尔氨氯地平片是目前我国唯一上市的 $\beta$ 受体拮抗剂和钙通道阻滞剂的长效单片复方制剂。多项研究表明, 比索洛尔氨氯地平片降压作用确切、安全性良好。本文总结了该药的药理作用、药动学、临床疗效评价、安全性评价、依从性以及指南推荐意见等, 为临床安全、合理使用该药提供依据。

**【关键词】** 比索洛尔; 氨氯地平; 单片复方制剂; 高血压

**【中图分类号】** R972.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)03-0023-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.005

### New antihypertensive drug: bisoprolol and amlodipine

WEI Juan-juan<sup>1</sup>, ZHANG Meng-di<sup>1,2</sup>, SHI Xiu-jin<sup>1</sup>, LIN Yang<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

**【Abstract】** Bisoprolol and amlodipine is the only long-acting single pill combination (SPC) of beta-blocker and calcium channel blocker approved in China at present. Many clinical studies have demonstrated the efficacy, safety and tolerability of bisoprolol and amlodipine. The pharmacological characteristics, pharmacokinetics, clinical efficacy evaluation, safety, adherence and guideline recommendations of this drug were reviewed to provide evidence for clinical safety and rational use of this drug in the clinical practice.

**【Key words】** bisoprolol; amlodipine; single pill combination; hypertension

2012—2015年高血压调查报告显示, 中国18岁以上成年人中有23.2%(约2.45亿)患有高血压<sup>[1]</sup>, 高血压的严重并发症, 如脑卒中、冠心病、心力衰竭、肾脏疾病的致残率和致死率高<sup>[2]</sup>。我国高血压患者的控制率仅为16.8%<sup>[3]</sup>, 治疗依从性不佳是影响血压达标率的重要因素之一, 单片复方制剂(single pill combination, SPC)可有效提高治疗依从性、减少药物不良反应、节省医疗费用<sup>[4-6]</sup>。

钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCBs)联合 $\beta$ 受体拮抗剂是我国高血压防治指南推荐的优化联合药物治疗方案之一<sup>[3]</sup>, 但国内上市此组合的单片复方制剂较少, 仅有比索洛尔氨氯地平和阿替洛尔尼群地平, 前者为目前国内唯一上市的长效制剂。该

药最早于2011年在匈牙利上市, 2021年5月在中国上市, 目前已在全球包括美国、德国、新加坡等60个国家上市。本文主要阐述比索洛尔氨氯地平单片复方制剂的药理作用和临床疗效研究, 为合理使用该药提供依据。

### 1 药理作用

比索洛尔是高选择性的 $\beta_1$ 受体拮抗剂, 主要通过抑制过度激活的交感神经而抑制心肌收缩力、减慢心率, 从而发挥降压作用。与其他 $\beta$ 受体拮抗剂相比, 比索洛尔对心脏 $\beta_1$ 受体亲和力高, 对支气管、血管平滑肌和调节糖脂代谢的 $\beta_2$ 受体的亲和力低,  $\beta_1:\beta_2$ 的选择性为103:1。比索洛尔对呼吸道阻力影响较小,

\*通信作者: 林阳, 博士, 主任药师, 研究方向: 药事管理、精准临床药物治疗。E-mail: linyang3623@163.com

且不影响心力衰竭患者的肺一氧化碳弥散量<sup>[7]</sup>。比索洛尔治疗高血压具有良好的临床疗效。2018年一项队列分析利用英国临床实践数据库,纳入超过10万例高血压患者,研究显示,与其他β受体拮抗剂(包括阿替洛尔、卡维地洛、美托洛尔、普萘洛尔、索他洛尔等)或非β受体拮抗剂(包括CCBs、肾素血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂、α受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂和洋地黄类药物)相比,使用比索洛尔治疗后的5~15年,虽然心肌梗死、卒中及血栓事件的发生率差异无统计学意义,但比索洛尔组的死亡风险显著降低,可给患者带来持续的生存获益<sup>[8]</sup>。

氨氯地平是长效二氢吡啶类CCBs,主要阻断心肌和血管平滑肌的L型钙通道,抑制心肌和血管收缩,并通过抑制交感神经末梢释放去甲肾上腺素,降低血浆中儿茶酚胺浓度,松弛小动脉,发挥持久的降压作用<sup>[9]</sup>。其血管选择性较高,可安全用于血压控制不理想的高血压合并心力衰竭患者,长期使用可减少心脑血管事件的发生<sup>[10]</sup>。与中效二氢吡啶类CCBs(如硝苯地平、非洛地平等)相比,氨氯地平可显著减少卒中风险,并能一定程度降低急性心肌梗死风险<sup>[11]</sup>。

理想的单片复方制剂应是2种降压药成分作用机制互补、降压作用协同,且不良反应相互抵消<sup>[12]</sup>。比索洛尔和氨氯地平联合使用,一方面两药作用机制不同,降压作用协同;另一方面可相互抵消不良反应,比索洛尔在降压的同时可以减缓心率,抵消氨氯地平使用过程中可能出现的心率增快的不良反应,而氨氯地平可减弱比索洛尔可能产生的外周血管阻力增加的不良反应,见表1。

2 药动学

比索洛尔是具有水脂双溶性的β受体拮抗剂,口服生物利用度高(>90%),首过效应低,半衰期长(9~12 h)<sup>[13]</sup>。在体内通过双重途径代谢消除,50%被肝

脏代谢为非活性代谢物后从肾脏消除,剩余50%以原形经肾脏排出,因此,轻中度肝肾功能不全的患者不需要调整剂量。

氨氯地平口服吸收完全且缓慢,6~12 h达到峰浓度,绝对生物利用度为64%~90%,不受进食影响,循环中95%与血浆蛋白结合,血浆消除半衰期35~45 h<sup>[14]</sup>。90%经肝脏代谢成无活性的代谢产物,肾功能不全的患者不需调整剂量。

比索洛尔与氨氯地平的单片复方制剂与自由联合的生物等效性一致。一项单中心、随机、单剂量、双向、交叉生物等效性研究在禁食条件下对28名健康男性受试者给予比索洛尔氨氯地平单片复方制剂(10 mg/10 mg)与两药单成分联用比较,结果显示,比索洛尔氨氯地平单片复方制剂和两药单成分联合时的生物等效性一致<sup>[15]</sup>。另一项开放标签、随机、双周期、双序列交叉生物等效性研究在30名健康受试者中进行,结果显示无论在进食或禁食状态在下,比索洛尔氨氯地平单片复方制剂(5 mg/5 mg)与两药单成分联用具有生物等效性,且不良事件相当<sup>[16]</sup>。一项研究探讨了32名中国健康受试者中氨氯地平和比索洛尔的药动学相互作用,对稳态血药浓度峰值与稳态血药浓度下面积进行对数变换,以计算单一治疗和联合治疗之间几何平均比的90%置信区间(CI),结果显示,90%CI在0.8~1.25范围内,表明氨氯地平与比索洛尔之间无明显的药动学相互作用<sup>[17]</sup>。

比索洛尔和氨氯地平的半衰期均较长,可同步的发挥药效,制成复方制剂后药动学特征匹配,无明显的药动学相互作用,可组成优势的组合。

3 临床疗效评价

3.1 比索洛尔氨氯地平单片复方制剂可降低高血压患者的血压和心率

一项多中心、观察性研究纳入801例2级高血压

表1 β受体拮抗剂和钙通道阻滞剂对血压及心血管系统的影响

药物	平均动脉压	总外周阻力	心输出量	心率	SNS活性	RAAS系统
理想药物	↓	↓	0	0/↓	↓	↓
β受体拮抗剂	↓	(↑)	(↓)	↓	↓	↓
钙通道阻滞剂	↓	↓	0	(↑)	↑	↑

注:↑表示增加或激活;↓表示降低或抑制;0表示无影响;()表示主要在大剂量用药后出现;SNS表示交感神经系统;RAAS表示肾素-血管紧张素系统

患者接受为期4周比索洛尔氨氯地平单片复方制剂(5 mg/5 mg)治疗,研究结束时,平均收缩压和平均舒张压降低至 $<140/90$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率从 $(83.3\pm 9.6)$ 次降至 $(74.6\pm 6.8)$ 次( $P<0.01$ )<sup>[18]</sup>。

### 3.2 比索洛尔氨氯地平单片复方制剂的降压效果优于比索洛尔或氨氯地平单药治疗

一项单中心、前瞻、随机、对照研究<sup>[19]</sup>纳入60例2级高血压患者,比较比索洛尔氨氯地平单片复方制剂及单药治疗的降压效果,服药4周后,氨氯地平组及比索洛尔组中分别有80%及90%的患者在2周后需要增加比索洛尔或氨氯地平进一步控制血压,而单片复方制剂组仅有5%的患者需要添加第3种药物来控制血压。

一项锚定模拟治疗的研究纳入457例氨氯地平5 mg单药治疗血压未达标的高血压患者,比较氨氯地平(10 mg)与比索洛尔氨氯地平单片复方制剂(5 mg/5 mg)小剂量联合治疗的降压效果,8周后,小剂量联合治疗组较氨氯地平10 mg单药治疗组舒张压显著降低,平均治疗差异为 $-3.3$  mm Hg(95% CI:  $-5.9\sim -0.7$ ),而收缩压两组差异无统计学意义。小剂量联合治疗组的血压达标率(62.5%)较大剂量氨氯地平10 mg组的达标率(39.5%)高<sup>[20]</sup>。

一项多中心、随机、比较研究纳入200例服用比索洛尔或氨氯地平单药治疗(5 mg)血压未达标的患者,转换为比索洛尔氨氯地平单片复方制剂(5 mg/5 mg)第6周/12周,根据血压达标情况继续维持单片复方制剂治疗或增加剂量至10 mg/10 mg,结果显示18周后患者平均SBP较基线显著下降( $P<0.01$ ),平均心率显著降低( $P<0.01$ ),使用单片复方制剂后患者血压达标率提高为83.2%<sup>[21]</sup>。

### 3.3 比索洛尔氨氯地平单片复方制剂的降压效果优于两药的单成分联用

一项德国的观察性研究纳入10 430例高血压患者,分为无合并疾病组、合并糖尿病组、合并心血管疾病组、合并糖尿病和其他心血管疾病组,研究从比索洛尔、氨氯地平的单成分联用转换为单片复方制剂对血压控制和依从性的影响。试验前4周由比索洛尔、氨氯地平的单成分联用转换为单片复方制剂,换药6个月后,与基线相比,4组患者的SBP降低均 $>10\%$ ,效应强度均Cohen's  $d>0.9$ ,心率从平均 $(75.0\pm 10.0)$ 次

降至 $(68.6\pm 10.0)$ 次<sup>[22]</sup>。

### 3.4 比索洛尔氨氯地平单片复方制剂的靶器官保护作用

一项俄罗斯的为期6个月的前瞻性、自身对照研究纳入140例高血压患者,通过超声心动检查评估比索洛尔氨氯地平单片复方制剂对心脏结构的改善作用。结果显示,比索洛尔氨氯地平单片复方制剂改善了左心室结构和功能,白班工作人群的左心室形状正常的患者比例从37.5%增加至44.8%( $P<0.05$ );同心及偏心左心室肥厚的比例分别从30.6%降至23.9%( $P<0.05$ )及19.4%降至19.2%。日夜轮班人群的左心室形状正常的比例从23.5%增加到33.3%( $P<0.05$ );而同心和偏心左心室肥厚的比例分别从45.6%下降到38.1%( $P<0.05$ )和从19.1%下降到17.4%。比索洛尔氨氯地平单片复方制剂靶器官保护作用对白天夜晚轮班工作的高血压患者效果更显著<sup>[23]</sup>。

另一项俄罗斯的开放标签、自身对照研究纳入100例高血压合并缺血性心脏病的患者,既往服用降压药且血压不达标,服用比索洛尔氨氯地平单片复方制剂4周后,SBP和DBP均显著下降( $P<0.01$ ),达标率分别为90%和97%,服药后心率降低( $P<0.01$ ),24 h动态心电图监测显示ST段压低发生率减少50.5%( $P=0.034$ ),心肌缺血发作次数减少54.8%( $P=0.045$ )<sup>[24]</sup>。

## 4 安全性评价

3项临床研究提示,比索洛尔氨氯地平单片复方制剂的总体不良反应发生率较低( $<2\%$ ),其中最常见的是水肿、心动过缓、头晕头痛等轻微的不良反应,不需住院或停止治疗<sup>[22, 25-26]</sup>。在上述一项为期6个月针对10 430例高血压患者的非干预性研究中,服用比索洛尔氨氯地平单片复方制剂后总体不良事件发生率为0.7%,发生最多的依次为水肿(0.4%)、头晕头痛(0.1%)、心动过缓(0.04%),9例患者(占0.09%)因不良事件而终止研究<sup>[22]</sup>。另一项针对4228例波兰高血压患者的观察性研究显示,不良反应发生率为1.2%,水肿、头晕和心动过缓的发生率分别为0.68%、0.14%和0.09%,7例患者(占0.16%)因不良反应而终止



研究<sup>[25]</sup>。

前文所述的一项多中心、观察性研究纳入801例高血压患者接受4周比索洛尔氨氯地平单片复方制剂(5 mg/5 mg)后,记录不良事件,用优秀、良好、满意和较差对耐受性进行分级,结果提示,耐受性为优秀和良好的患者共占90.3%<sup>[18]</sup>。

前文所述一项生物等效性研究纳入30名健康受试者,与基线相比,服用单片复方制剂的患者生命体征、体格检查、实验室值及心电图均无临床显著差异,出现尿路感染1例,但认为与服药无关,未出现其他严重不良反应<sup>[16]</sup>。另一项生物等效性研究纳入32名健康受试者,比较了从单药(5 mg)切换到两药单成分联用(5 mg/5 mg)时的安全性,发现最常见的不良事件为轻度的转氨酶升高<sup>[17]</sup>。

## 5 依从性评价

比索洛尔氨氯地平单片复方制剂可减少服药片数,服药数量的减少可改善依从性。前文一项研究比较了200例由单药治疗转换为单片复方制剂后患者依从性的差异,根据患者服用药片比例(服用的片数除以规定的片数,乘以100)衡量依从性(其中优秀:>90%、良好:76%~90%、中等:75%~51%、较差:<50%)。结果显示,服用SPC后患者的依从率提高了26%<sup>[22]</sup>。Hostalek等<sup>[26]</sup>的研究纳入12 424例东欧患者,依从性为优秀或良好的占99%,更倾向使用单片复方制剂的占90%。Czarnecka等<sup>[25]</sup>经过6个月比索洛尔氨氯地平单片复方制剂治疗,依从性优秀及良好的占比分别是82%及15%。

## 6 用法用量、指南推荐意见及禁忌证

比索洛尔氨氯地平单片复方制剂的常用剂量为5 mg/5 mg,每日1次。对于难治性高血压或血压不达标者可增至10 mg/10 mg,每日1次。对于高龄老年人、未使用过 $\beta$ 受体拮抗剂的患者可以从低剂量2.5 mg/2.5 mg开始,如患者耐受,可以2~4周后增加剂量,从而使血压达标。当患者血压未达标但剂量增加受限,可加用其他类别的降压药物。

我国高血压指南指出 $\beta$ 受体拮抗剂联合CCBs是降压治疗的优选方案之一,《ESC/ESH高血压管理指

南》<sup>[27]</sup>《 $\beta$ 受体拮抗剂在高血压应用中的专家指导建议》<sup>[13]</sup>指出,当高血压患者遇到特定临床情况时,如心绞痛、心肌梗死后、慢性心力衰竭或需要控制心率时,建议 $\beta$ 受体拮抗剂与其他降压药联合使用。《中国高血压患者心率管理多学科专家共识》<sup>[28]</sup>推荐对心率增快者优先推荐 $\beta$ 受体拮抗剂,血压未达标者 $\beta$ 受体拮抗剂可联合CCBs;对使用CCBs后心率增快而血压未达标者可以联合 $\beta$ 受体拮抗剂,并优选单片复方制剂。

比索洛尔氨氯地平单片复方制剂禁忌证与单药禁忌证相同。氨氯地平没有绝对禁忌证,需关注的相对禁忌证包括重度低血压、左室流出道阻塞;比索洛尔的禁忌证主要包括Ⅱ度或Ⅲ度房室传导阻滞、病窦综合征、窦房阻滞、严重的心动过缓、严重支气管哮喘、严重的外周动脉闭塞疾病和雷诺氏综合症等。

综上所述,单片复方制剂因其多重优势而成为高血压药物治疗的趋势,比索洛尔氨氯地平单片复方制剂实现了高选择性 $\beta$ 受体拮抗剂和应用广泛的钙通道阻滞剂的优势组合,为国内首个 $\beta$ 受体拮抗剂和CCBs的长效组合。该药每日1次,使用方便,患者依从性高,两种成分药理作用互补,降压疗效确定,安全性好,适用于交感神经过度激活如心率增快的高血压患者以及合并冠心病的高血压患者。

## 【参考文献】

- [1] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012–2015[J]. Circulation, 2018, 137 (22): 2344–2356.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36 (6): 521–545.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会高血压联盟(中国中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会中国医疗保健国际交流促进会高血压分会中国老年医学学会高血压分会). 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24 (1): 24–56.
- [4] 赵连友, 李妍. 重视单片复方制剂治疗高血压的临床应用[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29 (7): 601–604.
- [5] Fung V, Huang J, Brand R, et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control[J]. Clin Ther, 2007, 29 (5): 972–984.
- [6] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis[J]. Am J Med, 2007, 120 (8): 713–719.
- [7] Agostoni P, Palermo P, Contini M. Respiratory effects of  $\beta$ -blocker therapy in heart failure [J]. Cardiovasc Drug Ther, 2009, 23 (5): 377–384.
- [8] Sabidó M, Hohenberger T, Grassi G. Pharmacological inter-

- vention in hypertension using beta-blockers: real-world evidence for long-term effectiveness [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 191–197.
- [9] 孟舒献, 温晓娜. 二氢吡啶类钙通道阻滞剂的研究进展[J]. *广东药学院学报*, 2004 (2): 170–172.
- [10] Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, et al. Management of hypertension with a fixed-dose (single-pill) combination of bisoprolol and amlodipine [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6 (1): 9–18.
- [11] Chaugai S, Sherpa LY, Sepehry AA, et al. Effects of long- and intermediate-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertension: a systematic review and meta-analysis of 18 prospective, randomized, actively controlled trials [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2018, 23(5): 433–445.
- [12] Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2010, 4(1): 42–50.
- [13] 冯颖青, 李勇, 张宇清, 等.  $\beta$ 受体拮抗剂在高血压应用中的专家指导建议[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21 (8): 719–727.
- [14] Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease [J]. *Drugs*, 1995, 50 (3): 560–586.
- [15] Mignini F, Tomassoni D, Traini E, et al. Single-dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2007, 29 (8): 539–552.
- [16] Hu C, Hu X, Wang C, et al. Bioequivalence and pharmacokinetics of bisoprolol-amlodipine 5 mg/5 mg combination tablet versus bisoprolol 5 mg tablet and amlodipine 5mg tablet: an open-label, randomized, two-sequence crossover study in healthy Chinese subjects [J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38 (12): 1145–1154.
- [17] Liu J, Li X, Zhang H, et al. S-amlodipine-bisoprolol combination therapy caused elevated transaminases and triglyceride levels in healthy Chinese subjects: a randomized controlled, open-label, multiple-dose pharmacokinetic interaction study [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15 (9): 687–695.
- [18] Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension [J]. *Indian Practi*, 2008, 61(4): 225–234.
- [19] Shirure PA, Tadv NA. Comparative effect of fixed dose combination of amlodipine + bisoprolol versus amlodipine and bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients [J]. *Inter J med Res Heal Sci*, 2012s 1(1): 13–19.
- [20] Foch C, Feifel J, Gottwald-Hostalek U. An anchored simulated treatment comparison of uptitration of amlodipine compared with a low-dose combination treatment with amlodipine 5 mg/bisoprolol 5 mg for patients with hypertension suboptimally controlled by amlodipine 5 mg monotherapy [J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38 (4): 587–593.
- [21] Gottwald-Hostalek U, Li L, Montenegro P. Bisoprolol/amlodipine combination therapy improves blood pressure control in patients with essential hypertension following monotherapy failure [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32 (10): 1735–1743.
- [22] Hostalek U, Czamecka D, Kurzefa A, et al. Efficacy of and adherence to a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus or coronary artery disease [J]. *J Heart Heal*, 2015, 1(4): 3481–3488.
- [23] Il Z, Ag A. Dynamics of structural and functional status of myocardium due to combination therapy with amlodipine and bisoprolol in patients with arterial hypertension [J]. *Rational Pharmacother*, 2014, 10(6): 606–611.
- [24] Chesnikova AI, Safronenko VA, Kolomatskaia OE. Evaluating the effectiveness of a fixed combination of amlodipine and bisoprolol in ambulatory patients with arterial hypertension and ischemic heart disease [J]. *Kardiologija*, 2014, 54 (9): 17–23.
- [25] Czamecka D, Koch EMW, Gottwald-Hostalek U. Benefits of a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension in daily practice: results of more than 4000 patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31 (5): 875–881.
- [26] Hostalek U, Czamecka D, Koch EMW. Treatment of hypertensive patients with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: results of a cohort study with more than 10 000 patients [J]. *Cardiol Ther*, 2015, 4 (2): 179–190.
- [27] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (33): 3021–3104.
- [28] 施仲伟. 中国高血压患者心率管理多学科专家共识(2021年版) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(4): 38–48.

收稿日期: 2022-10-28      本文编辑: 杨昕