

Miejsce leku złożonego bisoprolol–kwas acetylosalicylowy w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań

Position the combination bisoprolol–acetylsalicylic acid in the treatment of hypertension and its complications

Nowoczesne leki z grupy β -adrenolityków, takie jak bisoprolol oraz kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*), należą do podstawowej „czwórki” leków prewencyjnych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, która staje się wręcz obowiązkowa u pacjentów po przebytych ostrym incydencie wieńcowym, czyli w tak zwanej prewencji wtórnej. Jednocześnie oba leki mają określone wskazania w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w prewencji pierwotnej.

W szeroko rozumianej terapii chorób sercowo-naczyniowych stosowanie leków złożonych było *stricte* domeną leczenia hipotensyjnego. Posiadamy na polskim rynku farmaceutycznym 7 dwulekowych preparatów złożonych zawierających substancje działające hipotensyjnie. Połączenie β -adrenolityku z ASA w preparacie złożonym nie było dotychczas stosowane i moim zdaniem jest ciekawym eksperymentem, za którym przemawia

wiele argumentów. Przede wszystkim wykorzystuje wszystkie korzystne cechy tego typu leków dostrzegane w terapii nadciśnienia tętniczego, związane z lepszą współpracą pacjenta z lekarzem. W praktyce oznacza to rzetelniejsze przyjmowanie zaleconych leków, określane mianem *compliance*, i mniejsze ryzyko całkowitej rezygnacji przez pacjenta z leczenia zaleconymi lekami, określane mianem *persistance*. W odniesieniu do połączenia β -adrenolityku z ASA jest to szczególnie istotne, ponieważ istnieją dane wskazujące, że pacjenci po zawale serca, spośród wspomnianej „czwórki” leków prewencyjnych, najczęściej samowolnie odstawiają ASA, natomiast najdłużej kontynuują leczenie β -adrenolitykiem. Zastosowanie obu leków w preparacie złożonym może zapobiec temu niekorzystnemu zjawisku w odniesieniu do ASA.

Powszechniejsze zastosowanie nowego preparatu złożonego bisoprolol–ASA, który powinien być przyjmowany w godzinach rannych, z uwagi na silniejsze działanie hipotensyjne bisoprololu w porze dziennej, związane z większą aktywnością układu adrenergicznego, będzie uzależnione od zmiany przyzwyczajień lekarzy dotyczących wieczornego stosowania ASA. Są one podyktowane przekonaniem, że ASA hamuje efektywniej aktywację płytek przy podaniu wieczornym. Wydaje się, że zjawisko to, mające oparcie w badaniach porównawczych po zastosowaniu ASA o różnej porze

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428–5851

w krótkich próbach, nie ma istotnego znaczenia klinicznego. Jeżeli weźmiemy pod uwagę, że podstawowy mechanizm działania przeciwpłytkowego ASA polega na nieodwracalnym unieczynnianiu cyklooksygenazy typu 1 (COX-1) w płytkach krwi i tym samym hamowaniu wytwarzania przez nie tromboksanu A₂ (TXA₂), a cykl odtwarzania się płytek krwi trwa około 2 tygodnie, to przy długotrwałym podawaniu ASA raz na dobę ustala się pewna równowaga unieczynniania płytek i pora podawania przestaje mieć znaczenie. Druga obserwacja, nie tak powszechnie znana, wskazująca na umiarkowany efekt hipotensyjny ASA podawanego wieczorem, nie znalazła potwierdzenia w kolejnych badaniach i zasadniczo nie jest brana pod uwagę w planowaniu terapii hipotensyjnej.

Bisoprolol — pozycja w grupie β -adrenolityków

Mechanizm działania hipotensyjnego bisoprololu polega głównie na zmniejszeniu pojemności minutowej serca o 15–20% w wyniku zablokowania receptorów β_1 w sercu, co prowadzi przede wszystkim do **zwolnienia czynności serca**. Mimo zmniejszenia siły skurczu mięśnia sercowego, objętość wyrzutowa nie ulega większym zmianom, ponieważ jest to kompensowane większą objętością końcowo-rozkurczową lewej komory przy zwolnionej czynności serca.

Bisoprolol należy do wybitnie kardioselektywnych β_1 -adrenolityków. Preparaty te cechują się znacznie większym powinowactwem do receptorów β_1 , występujących ze szczególnie wysoką gęstością w sercu (stąd nazwa kardioselektywność), niż do receptorów β_2 , których główną lokalizację stanowią tętnice, drzewo oskrzelowe i tkanka tłuszczowa. Stąd bisoprolol jest przydatnym β -adrenolitykiem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej (nie wpływa na stężenie cholesterolu i trójglicerydów) oraz upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą. Przewaga bisoprololu nad β -adrenolitykami nieselektywnymi, nawet wyróżniającymi się wazodylatacją (np. karwedilol), ujawnia się szczególnie w przypadku cukrzycy insulinozależnej, ze skłonnością do hipoglikemii. Kardioselektywność bisoprololu

sprawia, że jest on także relatywnie bezpieczny u pacjentów z chorobami płuc.

Wskaźnik *trough/peak* dla bisoprololu określający długość działania hipotensyjnego wynosi około 80%, a więc upoważnia do stosowania tego leku raz na dobę, z zachowaniem całodobowego efektu hipotensyjnego.

Szczególną przydatność na tle innych β -adrenolityków wykazał bisoprolol w nadciśnieniu tętniczym w okresie okołoperacyjnym. W cyklu badań *Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo Study Group (DECREASE)* udowodniono protekcyjną rolę bisoprololu w zapobieganiu zgonom i powikłaniom sercowym przy planowych zabiegach kardiologicznych i pozakardiologicznych.

Ale przede wszystkim bisoprolol jest podstawowym, klasycznym β -adrenolitykiem kardioselektywnym wykorzystywanym w prewencji wtórnej incydentów wieńcowych. Jego przewaga nad bezpośrednim konkurentem, metoprololem, wynika z dłuższego okresu działania, większego stopnia kardioselektywności i większej przewidywalności stężenia w surowicy. Ta ostatnia cecha wynika z faktu, że metabolizm bisoprololu, w odróżnieniu od metoprololu, nie jest zależny od enzymu CYP2D6 cytochromu P450, którego aktywność jest niestabilna, to znaczy znacznie słabsza u osób wolno metabolizujących. Bisoprolol jako jedyny β -adrenolityk jest metabolizowany poprzez stabilny enzym CYP3A4.

Kwas acetylosalicylowy może, w mojej opinii, z powodzeniem ubiegać się o miano największego osiągnięcia myśli farmakoterapeutycznej w dziejach medycyny. Po pierwsze, został wynaleziony, a nie odkryty; jest wynikiem prostej syntezy chemicznej kwasu salicylowego z kwasem octowym. Po drugie, jest lekiem tanim, a więc powszechnie dostępnym. Nie bez powodu jest nazywany „statyną dla ubogich” i w tym przypadku nie ma to wydzźwięku pejoratywnego. Po trzecie, frapujący jest jego mechanizm działania. Działa blokująco na szlak enzymatyczny (blokowanie COX-1 szlaku kwasu arachidonowego), którego produktem jest jednocześnie cząsteczka „zła” (TXA₂ działająca prozakrzepowo) i „dobra” (prostacyklina działająca przeciwzakrzepowo i wazodylatacyjnie). A jednak hamuje w sposób istotny klinicznie

tylko TXA₂, ponieważ blokada COX-1 w płytkach krwi, gdzie produkowany jest ten związek, jest efektywna, a blokada COX-1 w śródbłonku, gdzie produkowana jest prostacyklina, okazała się nieznaczna przy stosowaniu małej, tak zwanej kardioprotekcyjnej (75–100 mg) dawki ASA. Co więcej, ten mechanizm działania jest nieodwracalny w płytkach krwi, a więc tam, gdzie jest to korzystne. Po czwarte, ten ciekawy mechanizm przekłada się na niezwykle istotne klinicznie, z perspektywy chorób sercowo-naczyniowych z kręgu miażdżycy, działanie przeciwzakrzepowe i poprawę funkcji śródbłonka. I wreszcie po piąte, zaskakuje stopniowo odkrywana mnogość zastosowań ASA, od tradycyjnego działania przeciwbólowego, przeciwgorączkowego, przeciwzapalnego, poprzez omawiane tu działanie „prewencyjno-kardiologiczne”, po mniej dokumentowane na razie, lecz obiecujące, działanie profilaktyczno-przeciwnowotworowe.

Lek ten jest również w kręgu zainteresowań hipertensjologów, mimo że nie ma udowodnionego działania hipotensyjnego, chociaż jego rola w prewencji pierwotnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym została ostatnio nieco ograniczona.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne niepowikłane. Zastosowanie ASA w nadciśnieniu tętniczym wynika z koncepcji oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego i podstawowego celu leczenia pacjentów z nadciśnieniem, jakim jest zmniejszenie tego ryzyka. Należy on, obok statyn, do podstawowych leków pozahipotensyjnych, których zastosowanie należy rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych leków „prewencyjnych”, zasadność zastosowania ASA jest tym większa, im wyższe jest wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe.

Jednak nawet w **prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych** korzyści te są istotne, mimo że zawsze muszą być konfrontowane z potencjalnym ryzykiem powikłań krwotocznych, w tym tych poważnych — ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Stąd problemem pozostaje ustalenie stopnia ryzyka, który skłania do zastosowania ASA. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego PTNT 2011 i ESH/ESC 2013 określają je jako wyższe niż **20-procentowe ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego**

w ciągu 10 lat. Ponieważ jedynym dużym badaniem klinicznym dotyczącym oceny korzyści z zastosowania ASA w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest badanie *Hypertension Optimal Treatment (HOT)*, warto wziąć również pod uwagę jego wyniki, które sugerują szczególnie korzyści w przypadku pacjentów **powyżej 50. roku życia, z podwyższonym stężeniem kreatyniny i wysokim wyjściowym ciśnieniem tętniczym.** Jednocześnie warto pamiętać o obowiązku odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego przed decyzją o zastosowaniu ASA. Im mniejsze ocenione ryzyko sercowo-naczyniowe, tym kontrola ciśnienia powinna być lepsza, by korzyści zastosowania ASA przewyższały potencjalne ryzyko.

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą. Z uwagi na wysokie globalne ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą, wytyczne zalecają rozważenie ASA u chorych na cukrzycę typu 2 powyżej 40. roku życia. Podkreśla się dodatkowe argumenty za stosowaniem ASA u tych pacjentów (zwiększona aktywność płytek krwi w cukrzycy), choć wyniki ostatnich dużych badań klinicznych [*The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD)*, *Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD)*] nie potwierdziły spodziewanych korzyści.

Nadciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwienną serca. U takich pacjentów, szczególnie po przebytych zawałach serca, korzyści stosowania ASA nie podlegają dyskusji, posiadają one klasę zaleceń i siłę dowodów IA, a zasady stosowania ASA powinny, ze względu na siłę dowodów, ściśle odpowiadać wytycznym kardiologicznym leczenia w różnych stanach choroby niedokrwiennej serca.

Nadciśnienie tętnicze powikłane udarem mózgu. Także u pacjentów z tym powikłaniem nadciśnienia tętniczego korzyści stosowania ASA są dobrze udokumentowane w przypadku niedokrwienego udaru mózgu.

Ciekawą, trudną do wyjaśnienia obserwacją z kilku dużych badań klinicznych i metaanaliz jest większa skuteczność ASA w **prewencji powikłań mózgowych u kobiet i powikłań wieńcowych u mężczyzn.** W sytuacjach niejednoznacznych może to stanowić dodatkową przesłankę dla decyzji o ewentualnym zastosowaniu ASA.

Wskazania do stosowania terapii skojarzonej bisoprolol–ASA

Nowy typ połączenia leków „prewencyjnych” wymaga określenia preferencyjnych wskazań do jego zastosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (tab. I).

Nadciśnienie tętnicze pierwotne niepowikłane. W tych przypadkach zastosowanie preparatu złożonego bisoprolol–ASA będzie ograniczone z uwagi na to, że β -adrenolityki są lekami wskazanymi u osób młodych, które rzadko wykazują wysokie globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, a więc nie mają wskazań do zastosowania ASA. Jednak u pacjentów z nadciśnieniem II° i III° wymagających leczenia 3 lub większą liczbą leków hipotensyjnych, w tym β -adrenolitykiem, którzy mają wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i po normalizacji ciśnienia wymagają włączenia ASA, omawiany lek złożony może znaleźć zastosowanie w ramach redukcji liczby tabletek.

Nadciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwienną serca, po przebyłym incydencie wieńcowym, to podstawowe wskazanie do

zastosowania połączenia bisoprolol–ASA. Oczywiście dotyczy również osób po ostrym incydencie wieńcowym, bez nadciśnienia tętniczego. U tych wszystkich pacjentów połączenie bisoprolol–ASA powinno być stosowane łącznie z inhibitorem konwertazy angiotensyny i statyną.

Podobnie u pacjentów z **nadciśnieniem tętniczym powikłanym niewydolnością serca** terapia hipotensyjna powinna być oparta na inhibitorze konwertazy angiotensyny z β -adrenolitykiem, a ASA jest niezbędnym lekiem „prewencyjnym”. Najsilniejsze dowody EBM dotyczą korzyści stosowania bisoprololu właśnie w niewydolności serca. W badaniu *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II)* wykazano skuteczność bisoprololu w niewydolności serca. Zmniejszył on istotnie ryzyko nagłych zgonów o 44%, śmiertelność całkowitą o 34%, a częstość hospitalizacji o 32%.

Podsumowując, połączenie bisoprolol–ASA stanowi nowy, ciekawy typ leku złożonego, ułatwiający prowadzenie pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, który zapewne na stałe wejdzie do armamentarium prewencyjnych leków kardiologicznych.

Tabela I. Wskazania do zastosowania preparatu złożonego bisoprolol + ASA

Table I. Indications for the use of fixed dose combination bisoprolol + ASA

<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent ze stabilną, objawową chorobą wieńcową 2. Prewencja wtórna po ostrym incydencie wieńcowym, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego 3. Nadciśnienie tętnicze niepowikłane z dużym globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie u osób młodszych 4. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca (z inhibitorem konwertazy angiotensyny) 5. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą niewydolnością serca (z inhibitorem konwertazy angiotensyny) 6. Nadciśnienie tętnicze z przebyłym udarem mózgu (jeżeli po kontroli ciśnienia tętniczego niezbędny jest β-adrenolityk)
