

Bisoprolol w chorobie niedokrwiennej serca — przykłady zastosowania w praktyce klinicznej

Bisoprolol in ischaemic heart disease — examples of use in clinical practice

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

Streszczenie

Bisoprolol należy do najnowocześniejszych β -adrenolityków bez właściwości wazodylatacyjnych, będąc jednocześnie lekiem wybitnie kardioselektywnym. W przeciwieństwie do β -adrenolityków III generacji (nebiwolol, karwedilol) o wiele skuteczniej i szybciej redukuje częstość rytmu serca, dlatego też należy go stosować, aby uzyskać bardziej skuteczną kontrolę częstości rytmu serca, co ma ogromne znaczenie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. W niniejszym opracowaniu przedstawiono opisy przypadków pacjentów z chorobą wieńcową, u których zastosowano bisoprolol.

Słowa kluczowe: β -adrenolityk, bisoprolol, choroba niedokrwienność serca

Abstract

Bisoprolol belongs to the modern β -adrenolytics without vasodilators properties, being also highly cardioselective drug. In contrast to third generation β -adrenolytics (nebivolol, carvedilol), bisoprolol much more effectively and quickly reduces heart rate, and therefore we should use it when we think about more effective control of heart rate, which is extremely important in patients with coronary heart disease. This paper presents the case histories of patients with coronary artery disease who were treated with bisoprolol.

Key words: β -adrenolytic drug, bisoprolol, ischaemic heart disease

Kardiol Pol 2016; 74, supl. V: 63–70

OPIS PRZYPADKU 1.



Mężczyzna w wieku 54 lat, z zawodu ekonomista, leczony od 10 lat z powodu nadciśnienia tętniczego drugiego stopnia i hipercholesterolemii, został przyjęty do kliniki z powodu powtarzających się od kilku miesięcy krótkotrwałych dolegliwości stenokardialnych, głównie podczas wysiłku lub nadmiernego stresu. Pacjent nie przestrzegał zasad zdrowego stylu życia, prowadził siedzący tryb życia, często dosalał potrawy, palił 10–15 papierosów dziennie. Matka pacjenta zmarła w wieku 62 lat z powodu zawału serca, ojciec choruje na nadciśnienie

tętnicze i cukrzycę typu 2. Dotychczas pacjenta leczono: ramipilem (5 mg/d.), lacidipiną (4 mg/d.) oraz atorwastatiną (20 mg/d.).

Badanie przedmiotowe

Pacjenta przyjęto w stanie ogólnym dobrym, w pełnym kontakcie słowno-logicznym. Rytm serca był miarowy (90/min), tony serca czyste, głośnie, o prawidłowej akcentuacji. Osluchowo nad polami płucnymi nie stwierdzono zmian. Brzuch był miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, a perystaltyka zachowana. Nie zaobserwowano obrzęków kończyn dolnych. Ciśnienie tętnicze wynosiło 140/90 mm Hg (symetryczne na obu kończynach górnych), obwód talii — 98 cm, wskaźnik masy ciała — 28 kg/m².

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej — Centralny Szpital Weteranów, Plac Hallera 1, 90–647 Łódź, tel: +48 42 639 30 80, e-mail: mbarylski3@wp.pl

Supplement Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2016

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych

Oznaczenie [jednostka]	Wynik	Norma
Badania krwi		
Hemoglobina [g/dl]	14,8	12–16
Hematokryt [%]	43	37–47
Sód [mmol/l]	138	135–145
Potas [mmol/l]	4,4	3,5–5,5
Glukoza [mg/dl]	78	70–99
Kreatynina [mg/dl]	0,82	0,6–1,2
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (wg MDRD) [ml/min/1,73 m ²]	104	≥ 90
Cholesterol całkowity [mg/dl]	257	< 190
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	180	< 115 — małe lub umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe < 100 — duże ryzyko sercowo-naczyniowe < 70 — bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	48	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Triglicerydy [mg/dl]	145	< 150
Aminotransferaza alaninowa [j./l]	22	< 40
Kinaza kreatynowa [j./l]	134	24–195 u mężczyzn 24–170 u kobiet
Badanie ogólne moczu	Prawidłowy	

Badanie elektrokardiograficzne

W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) stwierdzono normogram i rytm zatokowy, miarowy (90/min). W zapisie nie stwierdzono cech niedokrwienia mięśnia sercowego.

Badanie RTG klatki piersiowej

W wynikach badania rentgenowskiego (RTG) zanotowano pola płucne bez zmian ogniskowych i kąty przeponowo-żebrowe wolne. Sylwetka serca i cień aorty były w normie. Zaobserwowano prawidłowe cienie wnękowe.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Badanie echokardiograficzne

Wielkość jam serca w echokardiogramie była w granicach normy, a grubość mięśnia lewej komory (przegroda 0,9 cm, ściana tylna 1,1 cm) prawidłowa. Nie stwierdzono odcinkowych zaburzeń kurczliwości, a frakcja wyrzutowa lewej komory była prawidłowa (LVEF = 60%). Parametry napełniania lewej komory również były prawidłowe. Wykazano zwłóknienie płatków zastawki mitralnej oraz śladową niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej, bez płynu w worku osierdziowym.

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Próba wysiłkowa została przerwana w 7. minucie testu, przy obciążeniu 8 METs z powodu pojawienia się i narastania

zamostkowego bólu o charakterze ucisku i rozpierania, z niewielkim promieniowaniem do kończyny górnej lewej, czemu towarzyszyło istotne (2 mm) horyzontalne obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach znad ściany dolnej. W 3. minucie od zaprzestania wysiłku zapis EKG uległ normalizacji i ustąpiły dolegliwości dławicowe. Nie występowały zaburzenia rytmu ani przewodzenia. Reakcja presyjna była prawidłowa.

Koronarografia

W badaniu koronarograficznym stwierdzono 50-procentowe zwężenie początkowego odcinka prawej tętnicy wieńcowej (RCA), 40-procentowe zwężenie w środkowym segmencie gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD) i nieistotne hemodynamicznie zmiany miażdżycowe w gałęzi okalającej (Cx). Pacjenta zakwalifikowano do dalszego leczenia zachowawczego.

Chory został wypisany do domu z zaleceniem odpowiedniej modyfikacji dotychczasowego stylu życia, kontroli ciśnienia tętniczego i tętna oraz regularnego przyjmowania leków.

Wybór schematu farmakoterapii

Schemat leczenia farmakologicznego obejmował stosowanie:

- bisoprololu — 5 mg 1 × dziennie rano;
- ramiprilu — 10 mg 1 × dziennie rano;
- lacidipiny — 4 mg 1 × dziennie rano;

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych

Oznaczenie [jednostka]	Wynik	Norma
Badania krwi		
Hemoglobina [g/dl]	13,2	12–16
Hematokryt [%]	40,9	37–47
Sód [mmol/l]	142	135–145
Potas [mmol/l]	4,3	3,5–5,5
Glukoza [mg/dl]	94	70–99
Kreatynina [mg/dl]	0,70	0,6–1,2
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (wg MDRD) [ml/min/1,73 m ²]	90	≥ 90
Cholesterol całkowity [mg/dl]	224	< 190
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	143	< 115 — małe lub umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe < 100 — duże ryzyko sercowo-naczyniowe < 70 — bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	52	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Triglicerydy [mg/dl]	145	< 150
Troponina I [ng/ml] (3 kolejne pomiary)	< 0,028; 0,94; 0,65	< 0,028
Aminotransferaza alaninowa [j./l]	24	< 40
Kinaza kreatynowa [j./l]	185	24–195 u mężczyzn 24–170 u kobiet
Badanie ogólne moczu	Prawidłowy	

- kwasu acetylosalicylowego — 75 mg 1 × dziennie wieczorem;
- rosuwastatyny — 40 mg 1 × dziennie wieczorem.

OPIS PRZYPADKU 2.

Kobietę w wieku 62 lat, otyłą, z wieloletnim, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i z hipercholesterolemią, przyjęto do kliniki w ramach ostrego dyżuru hemodynamicznego z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (ACS). Silny zamostkowy ból o charakterze ucisku i rozpierania, promieniujący do lewej kończyny górnej, połączony z dusznością i zlewnymi potami pojawił się w godzinach porannych w trakcie wykonywania niewielkiego wysiłku. Pacjentka od około roku odczuwała występujące okresowo dolegliwości dławicowe, pojawiające się przy wzmożonym wysiłku fizycznym lub nadmiernym stresie, które samoistnie ustępowały. Chora od ponad 40 lat pali papierosy (ok. 20 sztuk dziennie). Matka pacjentki zmarła z powodu zawału serca w wieku 65 lat, a ojciec z powodu procesu rozrostowego. Brat przebył udar niedokrwieny mózgu 10 lat temu.

Badanie przedmiotowe

Pacjentkę przyjęto w stanie ogólnym średnim, w pełnym kontakcie słowno-logicznym. Rytm serca był miarowy (100/min), tony serca czyste, głośnie, o prawidłowej akcentuacji. Nad po-

łami płucnymi u podstaw osłuchowo stwierdzono obustronnie trzeszczenia. Brzuch był miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka zachowana. Nie zaobserwowano obrzęków kończyn dolnych. Ciśnienie tętnicze wynosiło 195/100 mm Hg (symetryczne na obu kończynach górnych), obwód talii — 92 cm, wskaźnik masy ciała — 33,2 kg/m².

Badanie elektrokardiograficzne

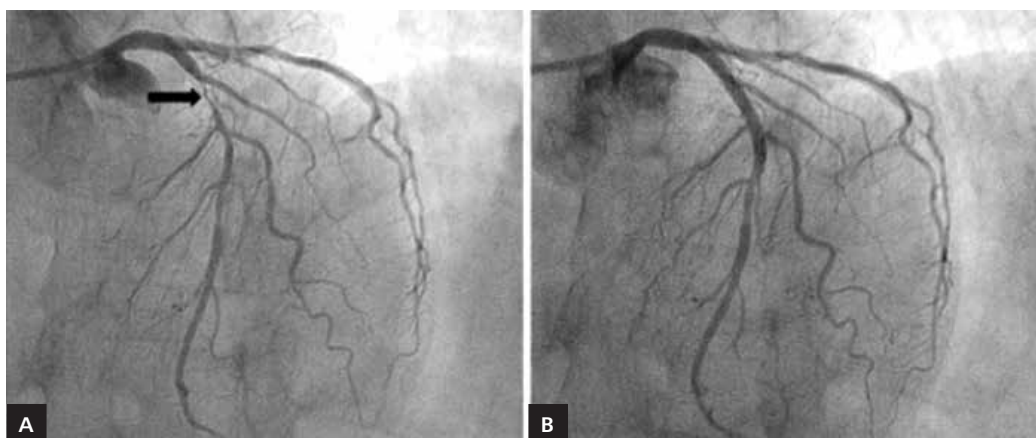
W badaniu EKG stwierdzono: lewogram, rytm zatokowy, miarowy (100/min), 3-milimetrowe uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1–V4 o charakterze fali Pardeego, płaski załamek T w odprowadzeniu V6, horyzontalne obniżenie odcinka ST o 1 mm w odprowadzeniu aVL i pojedyncze, przedwczesne pobudzenie pochodzenia komorowego.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

Koronarografia

W badaniu koronarograficznym stwierdzono 95-procentowe zwężenie proksymalnego odcinka gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD) i nieistotne hemodynamicznie zmiany miażdżycowe w gałęzi okalającej (Cx). Jednocześnie wykonano angioplastykę LAD, implantując stent metalowy (BMS) i uzyskując optymalny efekt angiograficzny. Końcowy przepływ



Rycina 1. A. Obraz przed angioplastyką — 95-procentowe zwężenie proksymalnego odcinka gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD); **B.** Obraz po angioplastyce — stent typu BMS zaimplantowany do proksymalnego odcinka LAD; przepływ według *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) równy 3

według *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) wynosił 3 (ryc. 1A, B). Przebieg zabiegu był niepowikłany.

Badanie echokardiograficzne

W badaniu echokardiograficznym (ocena w 2. dobie hospitalizacji) zaobserwowano odcinkowe zaburzenia kurczliwości i akinezę segmentów koniuszkowych wszystkich ścian oraz segmentu środkowego ściany przedniej; frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 45%. Stwierdzono łagodną niedomykalność zastawki mitralnej, trójdzielnej i aortalnej oraz upośledzoną funkcję rozkurczową lewej komory (upośledzoną relaksację). Czynność prawej komory była zachowana (*tricuspid annular plane systolic excursion* [TAPSE] — 20 mm). Wykazano płyn w worku osierdziowym wokół całego serca — do 2 mm za lewą komorą, do 3 mm za prawym przedsionkiem, do 4–5 mm za prawą komorą, częściowo zorganizowany.

Monitorowanie ciśnienia tętniczego

Wartości ciśnienia tętniczego monitorowane podczas hospitalizacji zestawiono w tabeli 3.

W fazie przedszpitalnej chora otrzymała 300 mg kwasu acetylosalicylowego i 600 mg kłopidogrelu. W okresie okołozabiegowym pacjentce podano łącznie 5000 j.m. heparyny niefrakcjonowanej. Po zabiegu chorą przeniesiono na oddział intensywnej opieki kardiologicznej.

Ze względu na wysokie ciśnienie tętnicze w 1. dobie po angioplastyce pacjentka otrzymywała nitroglicerynę we wlewie dożylnym, początkowo w dawce 4 mg/h, a następnie 2 mg/h. Stopniowo uzyskano redukcję ciśnienia tętniczego do 135/75 mm Hg.

Do leczenia włączono: bisoprolol 5 mg 1 × dziennie rano, lizinopril 20 mg 1 × dziennie rano, torasemid 10 mg 1 × dziennie rano, amlodipinę 5 mg 1 × dziennie wieczorem,

Tabela 3. Wartości ciśnienia tętniczego

Dzień hospitalizacji	Godzina	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]
1.	09:30	195/98
	10:30	189/92
	11:30	178/86
	12:30	158/84
	16:00	138/79
	17:30	142/81
2.	19:00	134/76
	21:00	128/72
	02:00	126/74
	04:00	114/68
	06:30	128/78
	09:00	144/86
3.	13:00	138/75
	17:00	126/80
4.	20:00	118/74
	07:00	132/74
5.	19:00	124/70
	08:00	120/68
6.	20:00	118/62
	07:00	134/78
7.	18:00	129/72
	07:00	136/68
7.	19:00	128/77
	07:00	134/80

rem, kwas acetylosalicylowy 75 mg 1 × dziennie wieczorem, kłopidogrel 75 mg 1 × dziennie rano, atorwastatinę 80 mg 1 × dziennie wieczorem.

W 2. dobie pacjentkę uruchomiono, przeniesiono na salę ogólną i rozpoczęto rehabilitację kardiologiczną. W trakcie dalszej hospitalizacji pacjentka nie zgłaszała dolegliwości stenokardialnych. W badaniu EKG zaobserwowano ewolucję zawału z wytworzeniem się patologicznego załamka Q w odprowadzeniach V1–V4.

W 3. dobie pacjentka zgłosiła pojawienie się suchego, męczącego kaszlu, który występował po zażyciu porannych leków. Innych dolegliwości chora nie zgłaszała. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. W związku z podejrzeniem, że kaszel wiązał się z przyjmowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I), zmodyfikowano farmakoterapię — odstawiono ACE-I i wprowadzono do leczenia sartan. Kaszel stopniowo się zmniejszał i po 3 dniach całkowicie ustąpił. Ze względu na częstość rytmu serca (HR) wynoszącą 70–75/min zwiększono dawkę bisoprololu do 10 mg/dobę. W 7. dobie hospitalizacji chorą w stanie ogólnym dobrym, z prawidłowo kontrolowanym ciśnieniem tętniczym wypisano do domu. Zalecono modyfikację stylu życia, regularne przyjmowanie leków i systematyczną kontrolę w poradni kardiologicznej.

Wybór schematu farmakoterapii

Schemat leczenia farmakologicznego obejmował stosowanie:

- bisoprololu 10 mg 1 × dziennie rano;
- telmisartanu 80 mg 1 × dziennie rano;
- torasemidu 10 mg 1 × dziennie rano;
- amlodipiny 5 mg 1 × dziennie wieczorem;
- kwasu acetylosalicylowego 75 mg 1 × dziennie wieczorem;
- klopidogrelu 75 mg 1 × dziennie rano;
- atorwastatyny 80 mg 1 × dziennie wieczorem;
- pantoprazolu 20 mg 1 × dziennie rano.

UZASADNIENIE WYBORU RODZAJU LEKU β-ADRENOLITYCZNEGO

Podstawowym mechanizmem patogenetycznym stabilnej choroby niedokrwiennej serca są zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Najczęściej ich przyczyną są istotne zwężenia światła nasierdziowych tętnic wieńcowych wywołane przez proces miażdżycowy. Leczenie choroby wieńcowej, szczególnie jej stabilnej postaci, w decydującym stopniu opiera się na farmakoterapii, która od wielu lat ma dwa podstawowe cele: (1) poprawę rokowania, głównie poprzez zapobieganie incydentom ACS i rozwojowi dysfunkcji komór oraz niewydolności serca; (2) poprawę komfortu i jakości życia poprzez eliminację lub minimalizację objawów dławicowych oraz poprawę tolerancji wysiłku (leczenie przeciwdławicowe) [1].

Częstość rytmu serca jest, obok skurczowego ciśnienia tętniczego, podstawowym czynnikiem decydującym o zapotrzebowaniu mięśnia sercowego na tlen i istotnie determinującym warunki efektywnego przepływu wieńcowego. Z tego

powodu ma podstawowe znaczenie w patofizjologii stabilnej dławicy piersiowej oraz innych postaci choroby wieńcowej i prawdopodobnie stanowi najważniejszy pojedynczy czynnik wpływający na zużycie tlenu przez miokardium (obok napięcia ściany lewej komory i jej kurczliwości). Przyspieszenie pracy serca ma jednocześnie niekorzystny wpływ na przepływ wieńcowy, który niemal wyłącznie odbywa się w rozkurczu, ulegającym w dominującym stopniu skróceniu przy wzroście HR. Dlatego też zwolnienie HR zapobiega niedokrwieniu, gdyż równocześnie poprawia przepływ wieńcowy i zmniejsza zapotrzebowanie energetyczne serca na tlen, dzięki czemu poprawia równowagę energetyczną miokardium [1].

Podwyższona HR ma też duże znaczenie w patogenezie miażdżycy tętnic wieńcowych i ACS, poprzez przyspieszanie powstawania blaszki miażdżycowej oraz zwiększanie ryzyka jej destabilizacji [2]. Konsekwencje niekontrolowanej HR u pacjentów z chorobą wieńcową zostały lepiej poznane dzięki analizom przypadków osób biorących udział w dużych programach terapeutycznych. Obserwacja odległa losów ponad 25 000 pacjentów z chorobą wieńcową z badania CASS udowodniła, że HR \geq 83/min stanowi niezależny czynnik zwiększający śmiertelność o ponad 30% [3].

Analiza danych *post hoc* pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z próby TNT wykazała, że każde przyspieszenie rytmu serca o 10/min zwiększa ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 8% [4]. Ponadto w tym badaniu ustalono, że HR przekraczająca 70/min zwiększa ryzyko zgonu o 40% wśród osób ze stabilną chorobą wieńcową. Podobne wyniki uzyskano, analizując połączone dane stosunkowo niedawno zakończonych prób klinicznych ONTARGET i TRANSCEND obejmujących 31 531 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazując m.in. wzrost ryzyka istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jeśli wyjściowa HR przekraczała 70/min [5].

Warto podkreślić, że w przypadku ACS obserwuje się zjawisko krzywej J dotyczące HR [6]. Zanotowano wzrost ryzyka powikłań przy bardzo wolnej (< 50/min) lub bardzo szybkiej (> 90/min) HR u pacjentów z ACS. Krzywej J nie zaobserwowano jednak w przypadku stabilnej choroby wieńcowej. Należy również podkreślić znaczenie kontroli HR po ACS, np. w badaniu GISSI-2 6-miesięczna śmiertelność u osób wypisanych ze szpitala po zawałe serca z HR < 60/min wynosiła 0,8%, podczas gdy w podgrupie z HR > 100/min sięgała 14,3% [7]. Analiza badań z zastosowaniem β-adrenolityków wykazała ścisłą korelację spadku ryzyka zgonu, a także zawału serca ze stopniem zwolnienia jego pracy [8].

Do najczęściej stosowanych leków przeciwdławicowych należą preparaty o tzw. „hemodynamicznym” mechanizmie działania: β-adrenolityki, antagoniści wapnia i długodziałające organiczne azotany, uzupełniane przez leki cytoprotekcyjne. Mimo że nie stwierdzono różnic w skuteczności przeciwniedokrwiennej między tymi trzema grupami leków, jako leki pierwszego rzutu wskazuje się β-adrenolityki, których zasad-

nicze działanie opiera się na zwolnieniu HR w spoczynku i ograniczeniu jej przyspieszenia towarzyszącego wysiłkowi lub stresowi psychicznemu do wartości nieprzekraczających progów niedokrwienia.

Chociaż w przypadku żadnej z wymienionych grup leków nie wykazano zmniejszenia umieralności lub częstości występowania istotnych zdarzeń wieńcowych wśród pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, to potwierdzono, że β -adrenolityki zmniejszają częstość powikłań i umieralność wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub po zawale serca. Metaanaliza badań z randomizacją dotyczących chorych po zawale serca (uwzględniająca wyniki 14 badań z zastosowaniem β -adrenolityków i 3 prób klinicznych, w których oceniano antagonistę wapnia), wykazała, że korzyści pod względem umieralności, uzyskane dzięki zahamowaniu receptorów β -adrenergicznych, są bezpośrednio związane ze stopniem zwolnienia HR, a zwolnienie HR o 10/min obniża ryzyko zgonu o 30% [9]. Ta obserwacja akcentuje rolę HR jako celu terapii.

Powszechnie uznawane (choć niepotwierdzone bezpośrednio w dużych badaniach klinicznych) jest stanowisko dotyczące stabilnej choroby wieńcowej przedstawione w amerykańskich wytycznych (ACC/AHA) z 2002 roku, w których zaleca się jako cel terapii z użyciem β -adrenolityków uzyskanie spoczynkowej HR 55–60/min. Podczas wysiłku osiągnięta HR nie powinna przekraczać 75% częstości odpowiadającej progowi niedokrwienia. U pacjentów z bardziej nasiloną dławicą zwolnienie HR nawet poniżej 50/min może być akceptowane, jeśli bradykardia jest dobrze tolerowana i nie zależy od bloku przedsionkowo-komorowego [10].

Beta-adrenolityki stanowią zróżnicowaną grupę leków hipotensyjnych dzielącą się na trzy generacje i sześć podgrup różniących się selektywnością wobec receptorów β_1 -adrenergicznych, wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną, lipofilnością, właściwościami wazodylatacyjnymi i farmakokinetyką. **Bisoprolol należy do podgrupy IIC obejmującej najnowocześniejsze β -adrenolityki bez właściwości wazodylatacyjnych, a jednocześnie jest β -adrenolitykiem wybitnie kardioselektywnym** [11]. Ze względu na brak powinowactwa do receptorów β_2 zlokalizowanych w tętnicach, drzewie oskrzelowym i tkance tłuszczowej, bisoprolol można bezpiecznie stosować u chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz względnie bezpiecznie u pacjentów z chorobami płuc. Bisoprolol zajmuje pośrednie miejsce pod względem właściwości hydro-lipofilnych. Lipofilność zapewnia szybkie wchłanianie, o czym świadczy wysoka biodostępność bisoprololu, wynosząca 80–90%. Hydrofilność z kolei warunkuje długi osoczowy okres półtrwania (10–12 h) oraz niewielki efekt pierwszego przejścia (10%). Wskaźnik *trough-to-peak*, odzwierciedlający czas działania hipotensyjnego, wynosi dla bisoprololu 80%, co umożliwia stosowanie leku raz na dobę [12].

W przeciwieństwie do β -adrenolityków III generacji (nebiwolol, karwedilol), leki generacji IIC, pozbawione

efektów naczyniowych, o wiele skuteczniej i szybciej redukuje HR, dlatego też należy je stosować, aby uzyskać bardziej skuteczną kontrolę HR, co ma ogromne znaczenie u pacjentów z chorobą wieńcową [13]. Właściwość tę podkreślono również w najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku, w których wskazano, że **w przypadku konieczności osiągnięcia pożądanego redukcji HR (współistniejąca niewydolność serca, choroba niedokrwienności serca, tętniak rozwarstwiający aorty) klasyczne β -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności (bisoprolol, betaksolol, bursztynian metoprololu) mogą wykazywać większą przydatność** [14].

Bisoprolol zwiększa ukrwienie miokardium u pacjentów z chorobą niedokrwiennością serca. Warunkuje to bardziej „ekonomiczną” pracę lewej komory. W jednym z badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniono, że dawka 10 mg bisoprololu powoduje istotny wzrost ukrwienia mięśnia sercowego wykazany w scyntygrafii serca przy użyciu talu-201 [15].

Wyniki dwóch badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że po 6 i 24 tygodniach podawania dawka 5 mg bisoprololu okazała się skuteczna w redukcji objawów dławicy piersiowej. Dawka 10 mg była nieznacznie skuteczniejsza w poprawie tolerancji wysiłku fizycznego i zmniejszaniu częstości występowania bólu w klatce piersiowej [16, 17].

W jednym z badań leczenie choroby niedokrwiennej serca rozpoczęto od podawania dawki 5 mg bisoprololu raz dziennie. Mogła być ona zwiększana do 10 mg lub 20 mg przy niedostatecznej poprawie wydolności fizycznej lub redukcji bólów dławicowych. Terapia była kontynuowana w odpowiedniej indywidualnej dawce przez ponad rok. Po 8 tygodniach terapii 26,7% pacjentów przyjmowało bisoprolol w dawce 5 mg, natomiast 58,5% — w dawce 10 mg. Dawkę 20 mg podawano w niewielkim odsetku przypadków. Leczenie choroby niedokrwiennej serca przy użyciu bisoprololu okazało się skuteczne w 97,8% przypadków. Po 6 tygodniach terapii wydolność fizyczna wzrosła o 37%, u około połowy pacjentów nie stwierdzono ataków dławicowych, a ponadto w 56% przypadków nastąpiła redukcja obniżenia odcinka ST w EKG. Efektywność bisoprololu oceniana w trakcie całej 12-miesięcznej terapii tym lekiem wynosiła ponad 80% [18].

Bardzo interesujące są wyniki badania TIBBS, w którym oceniano występowanie incydentów kardiologicznych w zależności od stosowanej terapii i obecności bezobjawowych, przejściowych epizodów niedokrwienności rozpoznawanych w EKG [19]. Brano pod uwagę: objawowe i bezobjawowe epizody niedokrwienne, ich liczbę oraz czas trwania. W badaniu trwającym 8 tygodni wzięło udział 330 pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, dodatnią próbą wysiłkową i co najmniej dwoma przejściowymi epizodami niedokrwienności podczas 48-godzinnej monitorowania EKG metodą Holtera. Zostali oni randomizowani do dwóch grup: leczonych bisoprolol-

lem lub nifedipiną o przedłużonym działaniu. W pierwszej, 4-tygodniowej fazie badania bisoprolol podawano w dawce 10 mg, natomiast nifedipinę o przedłużonym działaniu — w dawce 20 mg. W drugiej, 4-tygodniowej fazie badania dawki podwojono do 20 mg bisoprololu i 40 mg nifedipiny. Badano odsetek osiągniętych punktów końcowych: zgonów z przyczyn kardiologicznych lub niekardiologicznych, zawałów serca niezakończonych zgonem, hospitalizacji z powodu epizodów dławicy niestabilnej, konieczności przeprowadzenia angioplastyki wieńcowej lub zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego [19].

Wśród pacjentów, u których zanotowano ponad 6 epizodów przejściowego niedokrwienia (EKG), u 32,5% osób osiągnięto któryś z punktów końcowych. W grupie z 2–6 epizodami przejściowego niedokrwienia punkt końcowy wystąpił w 25% przypadków, natomiast u chorych z mniej niż 2 incydentami niedokrwieniami — tylko w 13,2% ($p < 0,001$). W grupie chorych otrzymujących bisoprolol w ciągu roku punkt końcowy wystąpił w 22,1% przypadków. U osób przyjmujących nifedipinę odsetek ten wynosił 33,1% ($p < 0,05$). Uzyskano również istotną redukcję liczby epizodów niedokrwienych i skrócenie czasu ich trwania w obu grupach. Bisoprolol okazał się lekiem skuteczniejszym w ograniczaniu liczby epizodów (60% vs. 29%) i czasu trwania tego niedokrwienia (68% vs. 28%) [19].

Pod koniec pierwszej fazy 41% pacjentów przyjmujących bisoprolol było wolnych od epizodów niedokrwienych, natomiast w grupie otrzymujących nifedipinę odsetek ten wynosił tylko 15% ($p < 0,0001$). Podwojenie dawek leków w nieznaczny sposób wpłynęło na różnicę w skuteczności obu leków, istotność statystyczna była wyraźna, aż do zakończenia badania. Dodatkowo bisoprolol redukował liczbę zarówno wczesnopoporannych, jak i popołudniowych przejściowych epizodów niedokrwienych. Nifedipina natomiast zmniejszała tylko liczbę późnopołudniowych incydentów niedokrwienych. U chorych ze stabilną dławicą piersiową częste epizody przejściowego niedokrwienia wykrywane w EKG są czynnikiem prognostycznym: zgonów, zawałów serca, dławicy niestabilnej lub operacji kardiologicznych. W badaniu tym wykazano istotniejszy wpływ bisoprololu niż nifedipiny na zmniejszenie występowania wyżej wymienionych incydentów kardiologicznych. Ponadto nieme epizody niedokrwienne w 24-godzinym zapisie EKG zostały istotnie zredukowane — z 19 min do 12 min w grupie przyjmującej bisoprolol w dawce 10 mg ($p < 0,05$). Również liczba ekstrasystolii komorowych zmniejszyła się u tych pacjentów o 80% [19].

W badaniu MIRSA porównywano bezpieczeństwo i efektywność leczenia bisoprololem i atenololem pacjentów z dławicą piersiową wywołaną wysiłkiem fizycznym [20]. Badaniu przeprowadzonemu w 11 ośrodkach poddano 147 osób. Pierwsza grupa (76 chorych) otrzymywała 10 mg bisoprololu, natomiast grupa druga (71 chorych) — 100 mg atenololu. Badanie trwało 12 tygodni i zostało przeprowadzone jako

randomizowana podwójnie ślepa próba, w której pacjenci podejmowali wysiłek fizyczny i notowali ewentualne epizody bólu dławicowego. Po 12 tygodniach w obu grupach uzyskano istotną statystycznie redukcję liczby dławicowych incydentów bólowych ($p < 0,05$). Również maksymalna wydolność wysiłkowa pacjentów istotnie statystycznie wzrosła, zarówno w grupie leczonej bisoprololem, jak i atenololem ($p < 0,05$). Pod koniec 12-tygodniowej terapii 29% pacjentów leczonych 10 mg bisoprololu i 18% chorych leczonych 100 mg atenololu nie odczuwało żadnych dolegliwości dławicowych podczas wykonywanego wysiłku fizycznego [20].

U osób po zawale serca stosowanie β -adrenolityków zmniejsza śmiertelność i liczbę nagłych zgonów sercowych, a także ryzyko powtórnego zawału, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [21, 22]. **Najskuteczniejszymi lekami u tych chorych będą więc β -adrenolityki kardioselektywne, lipofilne, pozbawione wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, do których należy właśnie bisoprolol** [23].

Warto podkreślić, że **bisoprolol jest liderem wśród preparatów w swojej grupie terapeutycznej i ma ugruntowaną pozycję w terapii kardiologicznej. W Polsce bisoprolol cieszy się niesłabnącą od wielu lat popularnością. Według danych *Intercontinental Marketing Services* z 2015 roku był on ilościowo najczęściej przepisywanym β -adrenolitykiem. Ta popularność bisoprololu świadczy o jego wybitnych walorach farmakoterapeutycznych, a efekt znajomości leku przez polskich lekarzy stanowi kolejny argument za jego stosowaniem.**

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Kasprzak JD, Stępińska J, Woźakowska-Kapłon B et al. Optymalna częstość rytmu serca — aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol.* 2012; 70: 1081–1094.
2. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001; 104: 1477–1482.
3. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 967–974.
4. Ho JE, Bittner V, Demicco DA et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease. Data from the Treating to New Targets (TNT) trial. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 905–911.
5. Lonn EM, Rambihar S, Gao P et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol*, 2014; 103: 149–159.
6. Bangalore S, Messerli FH, Ou FS et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J*, 2010; 31: 552–560.

7. Zuanetti G, Mantini L, Hernández-Bernal F et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J*, 1998; 19: F19–F26.
8. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol*, 1986; 57: F43–F49.
9. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2007; 28: 3012–3019.
10. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 159–168.
11. Filipiak KJ, Grabowski M, Opolski G. Farmakologia kliniczna leków beta-adrenolitycznych. In: Grodzicki T, Januszewicz A, Opolski G ed. *Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego*. Via Medica, Gdańsk 2004.
12. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*, 2011; 7: 777–787.
13. Filipiak KJ, Tykarski A, Czarnecka D et al. Miejsce wazodylatoryjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2010; 14: 421–433.
14. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2015; 1: 1–70.
15. Maisch B, Borst U, Gerhards W, Wagner G. Effects of bisoprolol on cardiac performance in coronary heart disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989; 36: 217.
16. Maltz MB, Dymond DS, Nathan AW, Camm AJ. A comparison of once daily bisoprolol, 5 and 10 mg, and atenolol 100 mg in the treatment of angina pectoris. *Eur Heart J*, 1987; 8 (suppl. M): 37.
17. Wagner G. The treatment of patients with angina pectoris with bisoprolol, a new highly selective beta1-adrenoceptor antagonist. In: Birkenhäger WH et al. ed. *Beta-blockade agonist hypertension. Focus on bisoprolol*. Proc. of a Symp., Scheveningen-Excerpta Med. Amsterdam 1988: 57.
18. Prager G, Prager W, Hönig B. Effect of beta-adrenergic blockade on circadian rhythm of myocardial ischaemia in ambulatory patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989; 13: 638.
19. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 20–24.
20. de Muinck ED, Buchner-Moell D, van de Ven LL, Lie KI. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992; 19: 870–875.
21. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999; 318: 1730–1737.
22. Olsson G, Rehnqvist N. Reduction of nonfatal reinfarctions in patients with a history of hypertension by chronic postinfarction treatment with metoprolol. *Acta Med Scand*, 1986; 220: 33–38.
23. Reid JL, Frishman WH. Beta-adrenoreceptor blockers. In: Messerli FH ed. *Cardiovascular drug therapy*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996.