β-adrenolityki i kwas acetylosalicylowy w prewencji i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego

β-blockers and acetylsalicylic acid in prevention and therapy of cardiovascular diseases

Dr n. med. Paweł Balsam
Dr hab. n. med. Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) są przewlekłymi jednostkami rozwijającymi się przez całe życie i do czasu wystąpienia objawów klinicznych zwykle ulegają progresji aż do zaawansowanego stadium. Są główną przyczyną przedwczesnych zgonów w Europie, mimo że w ostatnich dziesięcioleciach w wielu krajach europejskich odnotowano znaczne zmniejszenie umieralności z powodu CVD. Ocenia się, że obecnie > 80% wszystkich zgonów z powodu CVD występuje w krajach rozwijających się [1]. CVD są przyczyną inwalidztwa; ocenia się, że w kolejnych dekadach liczba lat życia skorygowanych o zmianę jakości (DALY, *disability adjusted life-years*), jakie zostają utracone z powodu CVD, zwiększy się na całym świecie z 85 mln w 1990 r. do ok. 150 mln w 2020 r. [1].
Występowanie CVD wiąże się z niekorzystnym stylem życia, a zwłaszcza z paleniem papierosów, niezdrowymi nawykami żywieniowymi, brakiem aktywności fizycznej i stresem psychospołecznym [2]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO,

STRESZCZENIE

Terapia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego często wiąże się z przyjmowaniem przez nich dużej liczby leków. Nierzadko przyczyną braku osiągnięcia celu terapeutycznego jest niestosowanie się chorych do zaleceń, zarówno zmiany stylu życia, jak i konsekwentnej farmakoterapii. Szereg badań klinicznych wykazało skuteczność skojarzeń lekowych w jednej tabletce np. w obniżaniu ciśnienia tętniczego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w codziennej praktyce klinicznej można spotkać kilka scenariuszy klinicznych ze wskazaniami do jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i β-adrenolityku. W takich sytuacjach można rozważyć użycie gotowych połączeń dwóch substancji czynnych w jednej kapsułce. Być może pozwoli to uzyskać większy odsetek osób, które będą stosować się do zaleceń lekarskich, przełoży się na wzrost skuteczności w osiąganiu celów terapeutycznych i efektów klinicznych.

SŁOWA KLUCZOWE

nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, prewencja, β-adrenolityki, kwas acetylosalicylowy

World Health Organization) wielu zgonom związanym z CVD można byłoby zapobiec przez wprowadzenie zmiany stylu życia [1].
Prewencja CVD to nie tylko zmiana stylu życia, ale również farmakoterapia. Leki są stosowane zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej CVD. Leki, które stosowane są w ramach prewencji pierwotnej i/lub wtórnej zmniejszają ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia i zgonu z ich powodu, niezależnie od wpływu na główne czynniki ryzyka. Należą do nich: leki przeciwpłytkowe, statyny, β-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), blokery receptora angiotensynowego (ARB) i kwasy tłuszczowe omega-3.

ROLA KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) jest inhibitorem cyklooksygenazy. W ten sposób ASA powoduje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Zaliczany jest do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Inną ważną cechą ASA wykorzystywaną w leczeniu jest zdolność hamowania cyklooksygenazy w płytkach krwi, w których jest ona odpowiedzialna za produkcję tromboksanu. W ten sposób ASA hamuje zdolność płytek krwi do agregacji.
ASA w prewencji pierwotnej może być wdrożony u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez CVD w wywiadzie, u których stwierdza się upośledzoną czynność nerek lub duże ryzyko wystąpienia CVD [2]. W prewencji wtórnej ASA powinien być stosowany, w przypadku braku przeciwwskazań, przez całe życie u pacjentów po zawale, po udarze mózgu, po przejściowym niedokrwieniu mózgu, ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, z chorobą tętnic obwodowych [3–5]. Dawki preferowane to zazwyczaj 75–150 mg/24 h. Większe dawki nie zwiększają korzystnego efektu klinicznego, rośnie natomiast ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. W przypadku nadciśnienia tętniczego podkreśla się konieczność uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) (< 140/90 mmHg) w trakcie terapii ASA.
Niestety, ASA jest odstawiany przez część pacjentów wymagających takiej terapii. Takie zjawisko obserwowano w badaniu przeprowadzonym przez Mangiapane i wsp., w którym oceniano stosowanie statyn, β-adrenolityków, ACE-I, klopidogrelu i ASA przez pacjentów po zawale serca [6]. Dane uzyskano z bazy niemieckiego ubezpieczyciela – Techniker Krankenkasse. Spośród 30 028 pacjentów przy wypisie ze szpitala 82% przyjmowało β-adrenolityk, 73% – statynę, 69% – ACE-I, 66% – ASA (nie uwzględniając przyjmowania leków bez recepty/refundacji), 61% zaś klopidogrel. Obserwacja po 5 latach wykazała, że tylko 10% chorych pierwotnie przyjmujących ASA nadal otrzymywało ten lek, dla statyny odsetek przyjmujących lek wynosił 17%, dla

ABSTRACT

Therapy of patients with cardiovascular diseases is often associated with the intake of a multiple drugs. Often the cause of not achieving the therapeutic target is non-compliance to both: lifestyle changes and pharmacotherapy. Several clinical trials have demonstrated the effectiveness of combined drugs in one tablet. According to current guidelines we can meet several clinical scenarios with indications for concomitant use of aspirin and β-blocker. In such situations combination of two active substances in one tablet may be considered. Perhaps it will get a larger percentage of people adhering to medical recommendations, which may lead to increase the effectiveness in achieving the therapeutic and clinical goals.

KEY WORDS

hypertension, coronary artery disease, prevention, β-blockers, acetylsalicylic acid

ACE-I 31%, a dla β-adrenolityków 36%. Z innych opracowań wiemy, że zaprzestanie terapii ASA po zawale serca wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia kolejnego zawału serca niezakończonego zgonem – ryzyko względne związane z zaprzestaniem (RR, *relative risk*) = 1,63, 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,23–2,14 [7].

ROLA β-ADRENOLITYKÓW

β-adrenolityki to niejednorodna grupa leków (nieselektywne lub kardioselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną lub bez niej) o złożonym mechanizmie działania. W klinice wykorzystuje się ich efekt hemodynamiczny, hipotensyjny, zmniejszający niedokrwienie i stabilizujący blaszkę miażdżycową, efekt metaboliczno-humoralny oraz efekt antyarytmiczny wynikający ze zwolnienia rytmu serca i przewodzenia w układzie bodźco-przewodzącym. Doustne leczenie β-adrenolitykami powinno zostać rozważone podczas pobytu w szpitalu i kontynuowane po wypisie u wszystkich pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST bez przeciwwskazań do takiego leczenia [3]. U pacjenta z przewlekłą objawową niewydolnością serca i frakcją wyrzutową ≤ 40% dodanie β-adrenolityku do terapii powoduje zmniejszenie umieralności całkowitej, redukcję ryzyka nagłych zgonów sercowych oraz spowolnienie progresji choroby [8]. W stabilnej chorobie wieńcowej β-adrenolityki są niewątpliwie skuteczne jako leki zmniejszające dławicę wywołaną wysiłkiem, zwiększające tolerancję wysiłku fizycznego oraz ograniczające zarówno objawowe, jak i bezobjawowe epizody niedokrwienia. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami postępowania z pacjentami ze stabilną chorobą wieńcową w ramach terapii pierwszego rzutu zaleca się β-adrenolityki i/lub antagonistów wapnia w celu kontroli częstotliwości rytmu serca i objawów klinicznych [9]. Nie można zapominać o wpływie β-adrenolityków na układ bodźco-przewodzący, dającym tej grupie leków stałe miejsce w terapii antyarytmicznej.

GRUPY PACJENTÓW Z ŁĄCZNYMI WSKAZANIAMI DO ASA I β-ADRENOLITYKU

W obecnie obowiązujących wytycznych postępowania w przypadku chorób układu sercowo-naczyniowego znajdziemy liczne sytuacje kliniczne, w których istnieje konieczność jednoczesnego stosowania β-adrenolityków i ASA. Dla przykładu:

1. **Pacjent ze stabilną objawową chorobą wieńcową** powinien otrzymać leczenie β-adrenolitykiem w celu redukcji objawów i poprawy ukrwienia mięśnia sercowego oraz ASA jako lek poprawiający rokowanie i stanowiący podstawę farmakologicznej prewencji zakrzepicy tętniczej [9]. ASA nieodwracalnie hamuje płytkową cyklooksygenazę typu 1, przez co hamuje wytwarzanie tromboksanu, a efekt ten jest na ogół całkowity podczas długotrwałego stosowania dawek ≥ 75 mg/24 h. W przeciwieństwie do działania przeciwpłytkowego częstość występowania efektów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego zwiększa się podczas przyjmowania wyższych dawek. Optymalny stosunek korzyści do ryzyka uzyskuje się w przypadku dawki ASA wynoszącej 75 mg/24 h, co potwierdzają wyniki metaanaliz leczenia przeciwpłytkowego oraz randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania SAPAT – *The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial* [10, 11]. W badaniu tym porównywano placebo z ASA u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i po 50 miesiącach obserwacji odnotowano 34-procentową redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego w postaci zawału serca i nagłego zgonu sercowego, przy czym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia powikłań krwotocznych.
2. **Pacjent ze stabilną chorobą wieńcową poddawany niekardiologicznym zabiegom chirurgicznym** zgodnie z wytycznymi okołooperacyjnej opieki kardiologicznej wymaga leczenia β-adrenolitykiem i ASA [12]. W przypadku β-adrenolityków zaleca się ich stosowanie u wszystkich pacjentów poddawanych zabiegom wysokiego ryzyka (klasa I), należy je zaś rozważyć u wszystkich pacjentów poddawanych zabiegom o umiarkowanym ryzyku (klasa IIa). W przypadku ASA należy rozważyć kontynuowanie terapii w okresie okołooperacyjnym u pacjentów wcześniej stosujących ten lek (IIa). Jednocześnie należy rozważyć zaprzestanie terapii ASA w okresie okołooperacyjnym tylko u tych chorych, u których istnieje problem kontroli hemostazy podczas zabiegu (IIa).
3. **Pacjent po zawale serca zarówno z uniesieniem odcinka ST, jak i bez uniesienia odcinka ST,** w ramach prewencji wtórnej po przebytym incydencie wieńcowym.
4. **Pacjent z nadciśnieniem tętniczym, u którego β-adrenolityki zgodnie z najnowszymi wytycznymi z 2013 r. mogą stanowić jeden z leków pierwszego rzutu** [13]. Jeżeli chory dodatkowo cechuje się upośledzoną funkcją nerek lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przy prawidłowej kontroli BP, wówczas należy rozważyć dołączenie do leków hipotensyjnych ASA (klasa wskazań IIa, poziom dowodów B).
5. **Pacjent z niewydolnością serca o podłożu niedokrwiennym** zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wymaga terapii zarówno β-adrenolitykiem, jak i ASA [8].

Każdego pacjenta należy traktować indywidualnie i dostosowywać farmakoterapię do chorób współistniejących. Przykładowo u pacjenta ze stabilną chorobą wieńcową i wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego w ramach prewencji powikłań

zakrzepowo-zatorowych zazwyczaj nie zastosujemy ASA. Zamiast tego u takiego pacjenta zazwyczaj należy stosować doustny antykoagulant [14]. Wyjątkiem jest chociażby pierwszy okres po implantacji stentu, angioplastyce wieńcowej, gdy często stosujemy przez określony czas potrójne leczenie: lek przeciwkrzepliwy z dwoma lekami przeciwpłytkowymi, w tym ASA.

PROBLEMY POLITERAPII I NADZIEJE ZWIĄZANE Z PREPARATAMI ZŁOŻONYMI

W związku z tym, że opisywane grupy bardzo często wymagają również innych leków, pacjenci ci muszą przyjmować co najmniej kilka tabletek dziennie. Dlatego może się zmniejszać liczba pacjentów skrupulatnie dostosowujących się do wszystkich zaleceń. Wielu chorych z nadciśnieniem tętniczym wymaga leczenia co najmniej dwoma lekami, żeby odpowiednio kontrolować BP. Sprawia to, że adherencja do zaleceń jest niższa [15–17]. Sugeruje się, że jest to podstawowa przyczyna nieadekwatnej kontroli BP [18].

W badaniach dotyczących oceny skuteczności hipotensyjnej terapii skojarzonej wykazano poprawę odpowiedzi na leczenie przy wykorzystaniu preparatów skojarzonych (dwa leki w jednej tabletce), co potencjalnie poprawia adherencję. Kanadyjskie doświadczenia z badania *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH) wykazały przewagę gotowych połączeń leków hipotensyjnych nad standardowym postępowaniem z dołączaniem kolejnych leków w chwili nieuzyskania kontroli BP [19]. Inne badanie, przeprowadzone przez Derosa i wsp., wykazało, że stosowanie dwóch leków hipotensyjnych w jednej tabletce wiąże się z lepszą odpowiedzią hipotensyjną [20]. Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego również wspierają zastosowanie połączeń dwóch leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w jednej tabletce, ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli BP [2]. Takie podejście do leczenia jest obecnie ułatwione dzięki dostępności wielu stałych połączeń tych samych dwóch leków w różnych proporcjach dawek, co usuwa jedną z niedogodności tego sposobu terapii, czyli niemożność zwiększenia dawki jednego leku niezależnie od drugiego. Te same wytyczne wskazują na zalety preparatów wieloskładnikowych, określanych mianem *polypill* (połączenie w jednej tabletce w stałej proporcji dawek co najmniej dwóch leków hipotensyjnych, statyny i małej dawki ASA), co jest uzasadnione tym, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym często stwierdza się równocześnie zaburzenia lipidowe i wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe [21, 22]. W jednym z badań potwierdzono, że po połączeniu w preparacie *polypill* leki zachowują większość oczekiwanych działań jak w przypadku stosowania oddzielnego lub wszystkie te działania [23]. W praktyce należy pamiętać, że takie uproszczenie leczenia może być rozważane tylko w sytuacji, gdy istnieją wskazania do każdego ze składników preparatu i są one stosowane zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych [2].

POŁĄCZENIE ASA Z BISOPROLOLEM

Mając na uwadze sytuacje kliniczne łącznych wskazań zgodnie ze standardami do zastosowania ASA i β-adrenolityków, w celu ograniczenia łącznej liczby przyjmowanych preparatów można skorzystać z dostępności preparatu zawierającego obie substancje czynne w jednej kapsułce.

W celu ograniczenia liczby przyjmowanych tabletek w przypadku jednoczesnych wskazań do stosowania β-adrenolityku i ASA można zastosować tabletki zawierające obie substancje czynne. Na polskim rynku farmaceutycznym od pewnego czasu dostępny jest już lek złożony zawierający bisoprolol i ASA. Można się spodziewać, że takie połączenie może wpływać na poprawę *compliance* bez wpływu na liczbę działań niepożądanych i biodostępność poszczególnych składników preparatu.

Bisoprolol jest kardioselektywnym β-adrenolitykiem o działaniu inotropowym i chronotropowym ujemnym. Jest wskazany do stosowania w stabilnej chorobie wieńcowej, u pacjentów po zawale serca, z niewydolnością serca oraz w terapii nadciśnienia tętniczego. W przypadku efektu hipotensyjnego bisoprololu warto podkreślić skuteczny wpływ na częstość akcji serca (HR, *heart rate*), co stanowi główny mechanizm działania hipotensyjnego leku. Aktualne wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego zwracają uwagę na pomiar tętna, którego podwyższenie jest jednym z czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [24]. Wysokie tętno nawet u pacjentów z prawidłowo kontrolowanym ciśnieniem tętniczym może być związane z wyższą śmiertelnością, o czym świadczą chociażby wyniki 5-letniej obserwacji badania VALUE – *The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* [25]. Pacjenci z wysokim tętnem i prawidłową kontrolą BP cechowali się wyższym o 53% względnym ryzykiem zgonu niż chorzy z prawidłowym HR. Kolejna analiza przeprowadzona przez Palatini i wsp., dotycząca częstości rytmu serca u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, wykazała, że największe ryzyko dla pacjenta wynika z podwyższonego HR w godzinach nocnych [26]. Autorzy sugerują, że potrzebne są badania wskazujące na korzyści płynące z redukcji HR w godzinach nocnych podczas terapii nadciśnienia tętniczego. Może tu mieć znaczenie dbanie o zapewnienie 24-godzinnej skuteczności klinicznej stosowanego preparatu.

Jednocześnie z metaanaliz badań dotyczących stosowania β-adrenolityków u pacjentów z zawałem serca lub niewydolnością serca wynika, że redukcja częstości rytmu serca wiąże się z równoczesnym zmniejszeniem śmiertelności całkowitej

i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Metaanaliza Cucherata wykazała, że każda redukcja tętna o 10 uderzeń na minutę wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o blisko 30% [27]. Dlatego skoro wyższe tętno w ciągu doby, a zwłaszcza w godzinach nocnych, związane jest z większą śmiertelnością, to terapia uwzględniająca redukcję tętna przez całą dobę może być zasadną opcją. Długo działające β-adrenolityki, w tym bisoprolol, cechują się całodobową redukcją częstości rytmu serca, w tym w godzinach nocnych. Subanaliza badania CIBIS (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) wykazała, że stosowanie bisoprololu u pacjentów z kardiomiopatią powodowało całodobową redukcję częstości rytmu serca [28]. Subanaliza badania (CIBIS II) dowiodła też, że stosowanie bisoprololu poprawia rokowanie pacjentów z niewydolnością serca bez względu na wyjściowe spoczynkowe tętno oraz zmiany tętna po 2 miesiącach [28].

WPŁYW KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO NA CIŚNIENIE TĘTNICZE

Poza efektem przeciwpłytkowym donosi się o działaniu przeciwzapalnym oraz przeciwutleniającym ASA. W badaniach in vitro wykazano, że ASA może zwiększać produkcję NO (tlenku azotu) oraz wymiataczy wolnych rodników [29, 30]. Efekt przeciwutleniający powoduje zmniejszenie napięcia ścian naczyń krwionośnych, co może potencjalnie skutkować prewencją rozwoju nadciśnienia tętniczego [31]. Na podstawie tych badań wskazuje się, że poza efektem przeciwpłytkowym ASA może poprawiać funkcje śródbłonka i uczestniczyć w zmniejszaniu napięcia naczyniowego dzięki właściwościom antyoksydacyjnym. Efekty te mogą mieć znaczenie w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Mając na uwadze potencjalne przesłanki, przeprowadzono badania kliniczne z oceną efektu hipotensyjnego ASA. Badanie HOT miało na celu sprawdzenie, czy stosowanie ASA może powodować interakcje z lekami hipotensyjnymi, a w szczególności z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę [32]. Wyniki wskazują na prawdopodobny brak istotnego klinicznie wpływu ASA na skuteczność innych leków hipotensyjnych oraz działania hipotensyjnego. Podobny do badania HOT *Projekt Prewencji Pierwotnej* (PPP, *Primary Prevention Project*) również nie potwierdził istotnego efektu hipotensyjnego ASA. Jednocześnie wskazał korzyści ze stosowania ASA wśród osób z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Wyniki badania wskazywały na 44-procentową redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 23-procentową redukcję śmiertelności ogólnej w przypadku stosowania ASA [33]. Obecnie nie ma również jednoznacznych podstaw (jak sugerowano wcześniej) i nie jest to zalecane, aby dostosować moment przyjmowania ASA do pory dnia.

KWAS ACETYLOSALICYLOWY – TABLETKI POWLEKANE CZY ZWYKŁE?

Pytanie to jest zasadnicze w aspekcie ryzyka rozwoju choroby wrzodowej, uszkodzenia i krwawienia z błony śluzowej żołądka oraz dwunastnicy. Wszystkie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ), w tym ASA (także w dawkach kardiologicznych), uszkadzają błonę śluzową przewodu pokarmowego. Wynika to głównie ze zmniejszenia wytwarzania prostaglandyn przez hamowanie cyklooksygenazy typu 1. Jednoczesne hamowanie płytek krwi wpływa na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Walker i wsp. przeprowadzili przegląd bibliografii dotyczącej ryzyka uszkodzenia błony śluzowej żołądka u pacjentów przyjmujących różne postacie ASA [34]. Pięć randomizowanych badań klinicznych z oceną błony śluzowej żołądka za pomocą gastroskopii wykazało korzyści płynące ze stosowania powlekanych tabletek ASA. Jednakże badania te miały znaczne ograniczenia metodologiczne (małe grupy pacjentów), a dawki ASA osiągały 325 mg. Badania prowadzono tylko na młodych zdrowych ochotnikach przyjmujących ASA przez krótki okres, nie uwzględniono starszych osób długoterminowo przyjmujących małe dawki ASA. Inne badanie, opublikowane w czasopiśmie „Lancet" przez Kelly i wsp., porównujące 550 pacjentów z wywiadem krwawienia z przewodu pokarmowego potwierdzonego badaniem endoskopowym z 1202 pacjentami z grupy kontrolnej wykazało, że stosowanie ASA zwiększa blisko 3-krotnie ryzyko wystąpienia krwawienia, jednak forma ASA (tabletki zwykłe, powlekane lub buforowane) nie miała wpływu na ryzyko krwawienia [35]. De Bajo i wsp. dokonali przeglądu bazy danych praktyk medycznych lekarzy rodzinnych, porównali w nim pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego (n = 2105) z grupą kontrolną bez wywiadu krwawienia (n = 11 500) [36]. Spośród pacjentów z krwawieniem 287 przyjmowało różne postacie ASA. W tym przypadku również nie wykazano związku ryzyka krwawienia z formą przyjmowanego ASA. Należy pamiętać, że u pacjentów zagrożonych chorobą wrzodową i powikłaniami z powodu stosowania NSLPZ, u których nie można ich odstawić ani zastąpić lekiem mniej szkodliwym (np. paracetamolem), należy stosować inhibitory pompy protonowej w dawce przeciwwrzodowej. Ze względu na powyższe dane nie ma obecnie podstaw do stwierdzenia, że stosowanie ASA w formie powlekanej lub zbuforowanej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań [37].

PODSUMOWANIE

Według aktualnych wytycznych w codziennej praktyce klinicznej można spotkać przynajmniej kilka scenariuszy klinicznych ze wskazaniami do jednoczesnego stosowania β-adrenolityku i ASA. Ze względu na, z jednej strony częstość politerapii i stosowania przez pacjentów co najmniej kilku tabletek w ciągu

dnia, a z drugiej doświadczenia z preparatami złożonymi stosowanymi w nadciśnieniu tętniczym, ciekawą opcję terapeutyczną w kardioprotekcji może stanowić połączenie przedstawiciela β-adrenolityków – bisoprololu z ASA. Jeśli weźmiemy za przykład doświadczenia w nadciśnieniu tętniczym, to możemy się spodziewać lepszego dostosowania do terapii, większego odsetka respektowania zaleceń lekarskich i wzrostu skuteczności w osiąganiu celów terapeutycznych. Znane dowody na skuteczność tych preparatów stosowanych w monoterapii pozwalają spodziewać się łącznie redukcji ciśnienia tętniczego, tętna i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Preparat taki może również przyczynić się do zmniejszenia częstości samoczynnego odstawiania przez pacjentów ASA, który ze względu na to, że jest dostępny bez recepty, może być postrzegany przez nich jako lek o mniejszym znaczeniu. Wziąwszy pod uwagę dowody z badań skuteczności klinicznej bisoprololu, dużą powszechność i doświadczenia z jego stosowaniem w praktyce oraz zarejestrowaną liczbę wskazań, wydaje się on dobrym kandydatem do zastosowania w preparacie skojarzonym z ASA.

Adres do korespondencji
dr n. med. Paweł Balsam
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
tel.: (22) 599-19-58
e-mail: pawel@balsam.com.pl

Piśmiennictwo

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.: [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]. Giornale Italiano di Cardiologia 2013; 14(5):328-92.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.: 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension 2013; 31(10): 1925-38.
3. Task Force on the management of STseamiotESoC; Steg P.G., James S.K., Atar D. et al.: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2012; 33(20): 2569-619.
4. Brogneaux C., Sprynger M., Magnee M., Lancellotti P.: [2011 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases]. Revue Medicale de Liege 2012; 67(11): 560-5.
5. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al.: [ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. Giornale Italiano di Cardiologia 2012; 13(3): 171-228.
6. Mangiapane S., Busse R.: Prescription prevalence and continuing medication use for secondary prevention after myocardial infarction: the reality of care revealed by claims data analysis. Deutsches Arzteblatt International 2011; 108(50): 856-62.
7. Rodriguez L.A., Cea-Soriano L., Martin-Merino E. et al.: Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ 2011; 343: d4094.
8. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J. 2012; 33(14): 1787-847.
9. Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2013; 34(38): 2949-3003.
10. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308(6923): 235-46.
11. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al.: Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; 340(8833): 1421-5.
12. Task Force on the management of STseami; van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al.: ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Revista Espanola de Cardiologia 2009; 62(3): 293, e1-47.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.: 2013 ESH/ESC 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. 2013; 34(28): 2159-219.

14. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al.: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur. Heart J. 2013; 34(27): 2094-106.
15. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clinical Therapeutics 2001; 23(8): 1296-310.
16. Kumagai N., Onishi K., Hoshino K. et al.: Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. Clinical and Experimental Hypertension 2013; 35(5): 355-60.
17. Domino F.J.: Improving adherence to treatment for hypertension. American Family Physician 2005; 71(11): 2089-90.
18. Rose A.J., Berlowitz D.R., Orner M.B. et al.: Understanding uncontrolled hypertension: is it the patient or the provider? Journal of Clinical Hypertension 2007; 9(12): 937-43.
19. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. et al.: A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. Hypertension 2009; 53(4): 646-53.
20. Derosa G., Cicero A.F., Carbone A. et al.: Results from a 12 months, randomized, clinical trial comparing an olmesartan/amlodipine single pill combination to olmesartan and amlodipine monotherapies on blood pressure and inflammation. Eur. J. Pharm. Sci. 2014; 51: 26-33.
21. Kannel W.B.: Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. American Journal of Hypertension 2000; 13(1 Pt 2): 3S-10S.
22. Thomas F., Rudnichi A., Bacri A.M. et al.: Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. Hypertension 2001; 37(5): 1256-61.
23. Indian Polycap Study (TIPS); Yusuf S., Pais P., Afzal R. et al.: Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009; 373(9672): 1341-51.
24. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.: 2013 ESH/ESC 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). Journal of Hypertension 2013; 31(7): 1281-357.
25. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E. et al.: Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. The American Journal of Cardiology 2012; 109(5): 685-92.
26. Palatini P., Reboldi G., Beilin L.J. et al.: Predictive value of night-time heart rate for cardiovascular events in hypertension. The ABP-International study. International Journal of Cardiology 2013; 168(2): 1490-5.
27. 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(24): 3012-9.
28. Anthonio R.L., Brouwer J., Lechat P. et al.: Different effects of bisoprolol on heart rate in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy (a 24-hour Holter substudy of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study [CIBIS]). The American Journal of Cardiology 1999; 83(8): 1286-9, A10.
29. Grosser N., Schroder H.: Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23(8): 1345-51.
30. Taubert D., Berkels R., Grosser N. et al.: Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. British Journal of Pharmacology 2004; 143(1): 159-65.
31. Wu R., Lamontagne D., de Champlain J.: Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. Circulation 2002; 105(3): 387-92.
32. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. et al.: Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. Journal of Hypertension 2002; 20(11): 2301-7.
33. Avanzini F., Palumbo G., Alli C. et al.: Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)–Hypertension study. American Journal of Hypertension 2000; 13(6 Pt 1): 611-6.
34. Walker J., Robinson J., Stewart J. et al.: Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2007; 6(4): 519-22.
35. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al.: Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348(9039): 1413-6.
36. de Abajo F.J., Garcia Rodriguez L.A.: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. BMC Clinical Pharmacology 2001; 1: 1.
37. Brzozowski T., Marlicz K., Bartnik W.: Choroby żołądka i dwunastnicy. W: Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Gajewski P., Szczeklik A. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 901-25.