

ventrikulární arytmie, jsou velmi vhodné ke kontrole tepové frekvence u fibrilace síní. Rovněž ale působí i na komorové arytmie, kdy zvyšují fibrilační práh a snižují riziko vzniku náhlé smrti, zvláště u pacientů se srdečním selháním.

Bisoprolol řadíme mezi  $\beta_1$ -selektivní betablokátory. Jeho beta-1-selektivita patří mezi jednu z nejvyšších ve skupině beta-blokátorů. Index jeho selektivity lze vyjádřit poměrem  $\beta_1 : \beta_2$ , která je v poměru 75 : 1. Například pro porovnání u metoprololu je tento poměr 20 : 1. Z dalších vlastností bisoprololu stojí za zmínku nepřítomnost vnitřní sympatomimetické aktivity a hydrofilita. Má velmi dlouhý biologický poločas, 10–12 hodin, proto jej můžeme podávat 1x denně. Pozitivním je i jeho duální způsob vylučování z organismu, který probíhá jak cestou hepatální, tak i renální. V případě zhoršení funkce jednoho orgánového systému není třeba redukovat dávku bisoprololu. Vstřebávání bisoprololu ze zažívacího traktu není ovlivněno potravou. U BB je často poukazováno na negativní ovlivnění glycidového a lipidového metabolismu. Bisoprolol ale prokázal metabolickou neutralitu ve studii, kdy byl podáván pacientům s diabetes mellitus 2. typu a srdečním selháním. Při podávání bisoprololu po dobu 1,4 roku klesla hodnota glykovaného hemoglobinu ze 7,0 na 6,9%. Zároveň nedošlo ke zhoršení plazmatických koncentrací triglyceridů, LDL- ani HDL-cholesterolu (30).

## Kombinační léčba

Vliv kombinace bisoprololu s amlodipinem na léčbu hypertenze zkoumal Rana se spolupracovníky (31). Do studie bylo zařazeno celkem 801 pacientů s nově diagnostikovanou hypertenzí 2. stupně nebo nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na monoterapii. Pacientům byla podána léčba fixní kombinací bisoprololu a amlodipinu v dávce 5/5 mg 1x denně. Léčba trvala čtyři týdny. Po této době došlo k poklesu průměrného systolického tlaku ze vstupních hodnot  $171,9 \pm 17,9$  mm Hg na  $134,3 \pm 10,1$  mm Hg a průměrného diastolického tlaku ze  $103,9 \pm 9,6$  mm Hg na  $83,4 \pm 6,2$  mm Hg. Průměrná tepová frekvence poklesla z  $83,3 \pm 9,6$  tepů/min na  $74,6 \pm 6,8$  tepů/min. Snížení jak krevního tlaku, tak i tepové frekvence bylo statisticky významné. Cílových hodnot krevního tlaku dosáhlo 82,5 % pacientů. Léčba byla velmi dobře snášena, s výskytem minima nežádoucích účinků, které nevyžadovaly ukončení léčby či hospitalizaci. Další podobnou studii byla studie polských autorů s názvem AMCOR (32). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii kontrolovanou placebem. Zařazeno bylo 367 pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na monoterapii amlodipinem 5 mg denně. Polovině nemocných byl do terapie přidán bisoprolol 5 mg denně oproti placebu. Po osmi týdnech podávání dosáhlo cílového krevního tlaku 65 % pacientů ve skupině s kombinační léčbou bisoprolol + amlodipin oproti 46 % pacientů na terapii amlodipinem s placebem. Ve větvi, kde byl podáván bisoprolol, došlo zároveň po osmi týdnech k poklesu tepové frekvence v porovnání se skupinou s placebem, a to o  $6,25 \pm 9,26$  pulzů/min.

V roce 2022 byla publikována přehledová práce, která shrnula recentní studie týkající se fixní kombinace bisoprololu a amlodipinu (33). Jedna ze studií proběhla v šesti zemích Evropy, včetně České republiky. Zahrnula celkem 12 424 pacientů na volné kombinaci amlodipinu a bisoprololu, kteří byli převedeni na fixní kombinaci těchto látek. Po

šesti měsících léčby fixní kombinací poklesl pulzní tlak z 59,3 mm Hg na 52,3 mm Hg. Stejně tak tepová frekvence poklesla z 75,8 na 68,4 tepů/min. Výsledek zřejmě souvisí s adherencí k léčbě, která byla excelentní. Z celého souboru 90 % pacientů upřednostnilo fixní kombinaci. Další studie prokázala signifikantní snížení krevního tlaku a tepové frekvence po náhradě amlodipinu či bisoprololu v monoterapii fixní kombinací obou látek. Léčba pouze monoterapií nevedla k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Studie dále potvrdila známý fakt, že podávání účinných látek v nízkých dávkách ve fixní kombinaci nevede ke zvýšení počtu nežádoucích účinků léků a tím nevede k přerušení léčby ze strany pacientů. Rovněž je jednoznačně dané, že obě látky mají zcela jiné antihypertenzní působení, čímž se posiluje jejich antihypertenzní efekt.

Kombinační léčba je vhodná k použití u pacientů s ICHS a přetrvávající anginou pectoris, u kterých již není možné provést kompletní revaskularizaci. Antianginózní efekt amlodipinu spočívá v koronardiataci. U bisoprololu účinek k potlačení stenokardií spočívá v útlumu sympatoadrenergní aktivity, což vede ke zpomalení tepové frekvence a snížení kontraktility srdce. Rovněž se spolupodílí i snížení krevního tlaku a antiarytmický efekt. Efekt obou léků se samozřejmě, stejně tak jako v léčbě hypertenze potencuje.

## Kazuistika

V naší ambulanci byla vyšetřena 44letá žena. Měla před několika měsíci diagnostikovanou hypertenzi. Byl jí nasazen amlodipin 5 mg denně. Pacientka si ale stále při nasazené léčbě stěžovala, že si při domácí monitoraci krevního tlaku opakovaně měří hodnoty kolem 140–150/90–95 mm Hg. Při zvýšeném stresu pociťuje rychlé bušení srdce, což velmi nepříjemně vnímá. Stres má velmi často, protože pracuje jako obchodní zástupce IT firmy. Při každém obchodním jednání má pocit, že má „srdce až v krku“, rovněž má zvláštní a nepříjemný pocit na hrudníku. Její rodinná anamnéza byla bezvýznamná. V osobní anamnéze uváděla pouze porod císařským řezem a appendektomií v dětství. Při fyzikálním vyšetření byla patrna lehká nadváha s body-mass indexem 26,1 kg/m<sup>2</sup>. Krevní tlak při opakovaném měření byl 145/95 mm Hg. I během vyšetření měla rychlou tepovou frekvenci kolem 95–98 tepů/min. Jinak další somatický nálezy byly v mezích normy. Na vstupním EKG byla patrna sinusová tachykardie 105/min, jinak byla křivka v mezích normy. Vzhledem k pocitům tachykardie a objektivnímu nálezu jsme provedli kompletní laboratorní vyšetření včetně hormonů štítné žlázy. Veškeré laboratorní testy byly v normě, vyjma cholesterolu – celkový 5,2 mmol/l a LDL cholesterol 3,3 mmol/l. Při echokardiografii byla patrna normální velikost srdečních oddílů a normální kinetika a funkce obou srdečních komor. Nebyla přítomna žádná chlopenní vada. Pacientce jsme provedli změnu v medikaci, kdy monoterapie amlodipinem byla nahrazena fixní kombinací bisoprolol/amlodipin 5/5 mg 1x denně. Při další kontrole pacientka uváděla, že již asi po 10 dnech léčby jí ustávaly nepříjemné pocity spojené s palpitacemi a TK doma měřený byl již 130/80 mm Hg. I v ordinaci byla hodnota TK 130/75 mm Hg a tepová frekvence poklesla na 74 pulzů/min. U pacientky jsem ještě doplnil vyšetření EKG Holtera a 24hodinové monitorace krevního tlaku. EKG Holter prokázal průměrnou tepovou