

Małgorzata Fedyk-Łukasik

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Leki beta-adrenolityczne w niewydolności serca u osób starszych

Beta-blocker therapy of heart failure in elderly patients

Abstract

Beta-blocker therapy plays a major role in the treatment of cardiovascular diseases. Due to their properties β -blockers were used for many years in hypertension, ischaemic heart disease and arrhythmias. Recently some trials revealed effectiveness of some of these agents in heart failure. The results show that long-term β -blocker therapy in patients with chronic heart failure was able to prevent or partially reverse progressive left ventricular dilatation, even in NYHA III and IV patients. In consequence this therapy induces clinical and hemodynamic improvement, with increasing survival and quality of life. Heart failure in the elderly is recognized as a national public health priority; however, clinical diagnosis and therapy can be problematic in elderly people because of comorbidity and polytherapy. Studies show that β -blockade is very effective and safe way of chronic heart failure management, in elderly patients also. In spite of evidence β -adrenolitics are still underused.

key words: heart failure, beta-blockade, elderly

Wstęp

Leki β -adrenolityczne stosuje się od ponad 40 lat. Znaczenie tych preparatów podkreśla fakt, że za ich odkrycie w 1988 roku prof. Jamesowi Blackowi przyznano nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny. Od momentu ich pierwszego zastosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego do dnia dzisiejszego znaczenie β -adrenolityków uległo ewolucji. Udokumentowano ich skuteczność w leczeniu choroby niedokrwiennej serca i zaburzeń rytmu serca. Największa zmiana zaszła w stosunku do niewydolności serca, którą początkowo uważano za bezwzględne przeciwwskazanie do ich stosowania, a obecnie β -adrenolityki należą do podstawowych leków stosowanych w tym schorzeniu. U podstaw tych zmian leżą coraz głębsza wiedza na temat patofizjologii niewydolności serca oraz wyniki wielkich programów badawczych. Objęły one tak-

że populację osób starszych i udowodniły, że leki β -adrenolityczne przynoszą nie mniejsze korzyści w tej grupie wiekowej (po 65 rż.) niż u osób młodszych. Znaczenie tych badań jest tym większe, że wraz z wiekiem wzrasta częstość niewydolności serca. U osób starszych współistnieje ona z różnymi schorzeniami i może być przez nie maskowana, co prowadzi do późniejszego rozpoznania i być może większego zaawansowania choroby. Dodatkowe utrudnienie u osób w podeszłym wieku wiąże się z terapią, a raczej z wielochorobowością i związaną z tym koniecznością polipragmazji. Wyniki badań klinicznych upoważniają do bezpiecznego stosowania β -adrenolityków w tej grupie chorych przy uwzględnieniu zasad ich wprowadzania, zwiększania dawek, modyfikacji przy występowaniu objawów dekomensacji niewydolności serca lub objawów niepożądanych oraz ewentualnego odstawienia leków.

Klasyfikacja leków beta-adrenolitycznych

Leki blokujące receptory β -adrenergiczne nie stanowią grupy jednorodnej farmakologicznie. Klasyfikuje się je ze względu na:

Adres do korespondencji: lek. med. Małgorzata Fedyk-Łukasik
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 424 88 02, e-mail: m_fedyk@mp.pl
© 2005 Polskie Towarzystwo Gerontologiczne

- selektywność względem receptora β : nieselektywne (kompetycyjne blokowanie zarówno receptorów β_1 , jak i β_2), kardioselektywne (wybiórcze łączenie się z receptorami β_1);
- wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*);
- dodatkowe właściwości farmakologiczne, takie jak: antagonizowanie receptorów α , stymulacja wytwarzania tlenu azotu i inne.

Wraz z udoskonalaniem i wprowadzaniem nowych leków z tej grupy wyodrębniono trzy ich generacje: I generacja to leki nieselektywne, II generacja to leki selektywne, w obu kategoriach można wyodrębnić leki z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną i bez niej. Najstarsze leki tworzące I generację, choć niedoskonałe, to i tak stanowiły przełom w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego. Leki II generacji to preparaty wykazujące dużą kardioselektywność oraz dłuższy czas działania. Leki III generacji to preparaty o wymienionych już dodatkowych właściwościach farmakologicznych, charakteryzujące się specyficzną kombinacją różnych aktywności. Przykładem takiego leku jest karwedilol, nieselektywny β -adrenolityk, powodujący rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez blokadę receptorów α_1 -adrenergicznych. Potwierdzono także jego działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne.

Właściwości farmakokinetyczne

Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne, leki β -adrenolityczne można podzielić na lipofilne i hydrofilne. Te pierwsze są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego, podlegają intensywnemu metabolizmowi w wątrobie oraz efektowi „pierwszego przejścia”. Przy podawaniu podczas posiłku zwiększa się ich biodostępność, natomiast przy współistniejących chorobach wątroby konieczna jest redukcja dawki. Stosowanie wraz z lekami zwiększającymi aktywność enzymów wątrobowych również wymaga korekty dawek. Dobrze przenikają one do ośrodkowego układu nerwowego, a tym samym mogą częściej wywoływać objawy uboczne, takie jak: zmęczenie, osłabienie, zmiany nastroju i zaburzenia snu. Przykładami tej grupy są: propranolol, metoprolol, karwedilol, betaksolol. Leki rozpuszczalne w wodzie, takie jak: atenolol, esmolol, sotalol, celiprolol są gorzej wchłaniane z przewodu pokarmowego, nie są metabolizowane w wątrobie, przez to nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi tą drogą, są wydalane przez nerki. Mają długi okres półtrwania, a słabsze przenikanie przez barierę krew-mózg zmniejsza ryzyko działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Pośrednią pozycję, jeśli chodzi o właściwości lipofilne i hydrofilne, ma bisoprolol. Biodostępność tego preparatu wynosi około 90%, tylko około 10% dawki jest inaktywowana podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, a tym samym lek ten uzyskuje długi okres półtrwania. Eliminacja leku odbywa się dwoma równorzędnymi drogami: połowa dawki ulega przemianie do nieaktywnych metabolitów w wątrobie, druga połowa jest wydalana przez nerki w postaci niezmiennionej.

Istotną cechą farmakokinetyczną jest stopień wiązania się leku przez białka osocza. Do leków silnie wiążących się z białkami należą: propranolol, karwedilol, nebiwolol, zaś słabo wiążące się z białkami osocza to: sotalol, metoprolol, atenolol.

Mechanizm działania beta-adrenolityków

Efekt działania β -adrenolityków polega na blokadzie pobudzenia adrenergicznego receptorów β . Znane są trzy typy receptorów β , czyli β_1 , β_2 i β_3 . Niektórzy badacze opisują również istnienie receptora β_4 , ale jego struktura jest nieznaną [1]. Receptory β -adrenergiczne znajdują się w wielu narządach i wykazują różnorakie skutki pobudzenia.

Tabela 1 przedstawia umiejscowienie i efekty pobudzenia odpowiednich receptorów β w wybranych narządach.

Aktywność biologiczna receptorów zależy od ich wrażliwości i liczby. W przypadku nadmiernego pobudzenia patofizjologicznego lub farmakologicznego agonistami receptora zmniejsza się wrażliwość receptorów β -adrenergicznych (desensytyzacja) oraz ich liczba (w drodze osłabienia ekspresji genowej oraz zwiększenia ich degradacji wewnątrzkomórkowej). Zjawisko to określa się mianem „regulacji w dół” (*down-regulation*). Odwrotne zjawisko — „regulacji w górę” (*up-regulation*) — ma miejsce w przypadku blokady receptorów. W warunkach fizjologicznych receptory β_1 są rozmieszczone w sercu dość równomiernie i jest ich około 4 razy więcej niż receptorów β_2 . W przypadku niewydolności serca dochodzi do przebudowy mięśnia oraz zmiany stosunku receptorów β_1/β_2 , który wynosi w tej jednostce chorobowej 60:40. Powyższe zmiany w znacznym stopniu są skutkiem mechanizmów regulacji „w górę” i „w dół” [2].

Część spośród stosowanych obecnie β -adrenolityków charakteryzuje się wyrażoną w różnym stopniu zdolnością pobudzania także receptorów α , co należy uwzględnić przy ich stosowaniu.

Mechanizm działania β -adrenolityków jest wielokierunkowy i nie do końca poznany. Najważniejsze znaczenie ma ochrona przed kardiotoksycznym działa-

Tabela 1. Skutki pobudzenia receptorów β_1 i β_2 **Table 1.** Results of the β_1 and β_2 receptors stimulation

Tkanka/narząd	Receptor	Efekt pobudzenia
Serce		
Węzeł zatokowo-przedsionkowy	β_1, β_2	Przyspieszenie akcji serca
Węzeł przedsionkowo-komorowy	β_1, β_2	Wzrost prędkości przewodzenia
Przedsionki	β_1, β_2	Wzrost kurczliwości
Komory	β_1, β_2	Wzrost prędkości przewodzenia, wzrost kurczliwości, wzrost aktywności ośrodków ektopowych
Tętnice	β_2	Rozkurcz
Żyły	β_2	Rozkurcz
Mięśnie szkieletowe	β_2	Rozszerzenie łożyska naczyniowego, wzrost kurczliwości włókien mięśniowych Glikogenoliza, zwiększenie zapotrzebowania na K ⁺
Wątroba	β_2	Glikogenoliza i glikoneogeneza
Trzustka (β komórki)	β_2	Wydzielanie insuliny i glukagonu
Komórki tłuszczowe	β_1	Lioliza
Oskrzela	β_2	Rozkurcz oskrzeli
Nerki	β_1	Uwalnianie reniny
Pęcherzyk i drogi żółciowe	β_2	Relaksacja
Pęcherz moczowy	β_2	Relaksacja
Moczowody	β_2	Relaksacja
Przewód pokarmowy	β_2	Relaksacja
Zakończenia nerwów	β_2	Ułatwienie uwalniania noradrenaliny
Przytarczyce	β_1, β_2	Wydzielanie parahormonu
Tarczyca	β_2	Konwersja T4 → T3

niem amin katecholowych. Ponadto za istotne uważa się następujące działania:

- efekt przeciwnadciśnieniowy;
- efekt przeciwniedokrwienno;
- redukcję uwalniania reniny i wydzielania angiotensyny II oraz aldosteronu;
- poprawę budowy i funkcji lewej komory;
- działanie przeciwartmyczne.

Efekt hipotensyjny jest osiągany między innymi poprzez zmniejszenie pojemności minutowej serca. Blokada receptorów β_1 prowadzi do zwolnienia czynności serca i zmniejszenia siły skurczu przy zwiększonym oporze obwodowym na początku leczenia. Podczas długotrwałej terapii pojemność minutowa pozostaje zmniejszona, a opór obwodowy stopniowo maleje. Do zmniejszenia oporu obwodowego przyczynia się spadek aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego wynikający z blokady presynaptycznych receptorów β_2 , hamujących uwalnianie noradrenaliny oraz ze zwiększenia wytwarzania przedsionkowego peptydu na-

triuretycznego i uwalniania prostacykliny. Przy stosowaniu leków wykazujących działanie α -adrenolityczne (celiprolol) wykorzystuje się dodatkowe właściwości naczyniorozszerzające, co ma znaczenie w uzyskaniu efektu hipotensyjnego.

Leki β -adrenolityczne osłabiają siłę skurczu mięśnia sercowego, zmniejszają częstość akcji serca, co w konsekwencji zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Wydłużają też one czas trwania rozkurczu, a tym samym poprawiają przepływ w łożysku wieńcowym i zwiększają podaż tlenu w mięśniu sercowym, pozwalając na uzyskanie tak ważnego działania przeciwniedokrwienno.

Wspomniane już wcześniej zmniejszenie uwalniania reniny, a tym samym zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i aldosteronu zachodzi poprzez blokadę receptorów β_1 na komórkach aparatu przykłębuszkowego nerek.

Od blisko 20 lat znany jest wpływ nadmiernej stymulacji adrenergicznej na mięsień sercowy. Zespół zmian wywołanych długotrwałym działaniem kompensacyj-

nych mechanizmów neurohumoralnych określa się mianem remodelingu, obejmującego zmiany na poziomie narządowym, tkankowym i komórkowym. Zmiany na poziomie narządowym obejmują: zmianę kształtu i objętości lewej komory, przerost mięśnia (pogrubienie ścian) i deformację kształtu lewej komory; kolejnym etapem rozwoju zmian narządowych są analogiczne przekształcenia w obrębie prawej komory i przedsionków. Remodeling na poziomie tkankowym odnosi się przede wszystkim do zaburzeń w budowie miocytów (przerost, dezorganizacja włókien mięśniowych, martwica) oraz relacji pomiędzy nimi a tkanką włóknistą i siecią naczyniową, które także podlegają przebudowie. Paradoksalnie więc mechanizm obronny, dający pozytywny efekt w krótkim okresie, skutkuje negatywnie w przewlekłym pobudzeniu. Część zmian opisanych powyżej ma charakter odwracalny. Dowodem na to są badania opisujące wpływ stosowania leków β -adrenolitycznych w niewydolności serca. We wszystkich badaniach, choć ze zróżnicowanym natężeniem, obserwowano: poprawę geometrii serca, zwiększenie frakcji wyrzutowej, redukcję masy mięśnia lewej komory, zmniejszenie objętości lewej komory. Pozytywny efekt działania karwedilolu ujawniał się dopiero po co najmniej 6-miesięcznym stosowaniu; w wypadku metoprololu efekt taki stwierdzano po 18 miesiącach, a bisoprololu — po 12 miesiącach stosowania [3–5]. W początkowych okresach obserwacji oczekiwane efekty były niezauważalne, a nawet — zgodnie z profilem farmakologicznym β -adrenolityków, działających inotropowo ujemnie — skutkowały zmniejszeniem frakcji wyrzutowej. Wyniki nie są porównywalne ze względu na wykorzystanie różnych narzędzi pomiaru oraz małą liczebność obserwowanych grup pacjentów. Pomiaru serca oraz jego funkcji wykonywano najczęściej echokardiograficznie, rzadziej scyntygraficznie. Najdokładniejsze wyniki daje obrazowanie pracy serca metodą magnetycznego rezonansu przestrzennego. Za główną przyczynę pozytywnego efektu długotrwałego stosowania β -adrenolityków uważa się przywrócenie równowagi energetycznej mięśnia sercowego poprzez: zwolnienie akcji serca, zmniejszenie zapotrzebowania na tlen, wydłużenie czasu rozkurczu, poprawę perfuzji mięśnia, redukcję stresu oksydacyjnego i zmniejszenie ilości uwalnianych wskutek pobudzenia adrenergicznego wolnych kwasów tłuszczowych, a w końcu regulację „w górę” receptorów β_1 -adrenergicznych.

W patofizjologii arytmii często towarzyszącej niewydolności serca bardzo duże znaczenie ma pobudzenie układu współczulnego. *Per se* odpowiada ono za: — zwiększony dośrodkowy napływ jonów wapnio-

wych do komórek mięśnia sercowego;

- zwiększony automatyzm komórek mięśnia sercowego;
- skrócenie trwania komorowego potencjału czynnościowego, okresu refrakcji.

Zjawiska te leżą u podłoża mechanizmów arytmogennych (automatyzm, automatyzm wyzwalany, *reentry*). W zdrowym sercu aktywacja układu współczulnego (stres, aktywność fizyczna) nie stwarza ryzyka zaburzeń rytmu. Natomiast niebezpieczeństwo takie istnieje w wypadku nałożenia się tej aktywacji na współistniejące już organiczne schorzenia mięśnia sercowego (choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca). Jednocześnie najczęstszym czynnikiem wywołującym pobudzenie adrenergiczne w drodze stymulacji neuronalnej i hormonalnej jest niedokrwienie mięśnia sercowego. Aktywacja adrenergiczna zwiększa ryzyko wystąpienia migotania komór, jednocześnie hamując odruchowe pobudzenie nerwu błędnego. Skutkuje to zaburzeniem równowagi układu współczulno-przywspółczulnego, co sprzyja arytmii. Uważa się, że zastosowanie β -adrenolityków powoduje przerwanie tego swoistego *circulus vitiosus* i jest podstawowym mechanizmem ich działania antyarytmicznego, ważniejszym niż ich działanie antyniedokrwienne. Blokada receptorów β -adrenergicznych powoduje podwyższenie progu dla migotania komór poprzez bezpośredni efekt elektrofizjologiczny, czyli: zmniejszenie częstości akcji serca, zmniejszenie spontanicznej aktywności ognisk ektopowych, zwolnienie przewodzenia i wydłużenie okresu refrakcji w węzle przedsionkowo-komorowym. Nie bez znaczenia jest także poprawa funkcji baroreceptorów oraz zapobieganie wywoływanej katecholaminami hipokalemii [6]. Odnotowano liczne dowody na skuteczność stosowania β -adrenolityków w zapobieganiu epizodom migotania komór serca w przebiegu ostrego zawału serca [7–9] (zagrożenie migotaniem komór obniżono o 15% [10]). W wielu badaniach z zastosowaniem leków blokujących receptory β -adrenergiczne, przeprowadzonych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, obserwowano zmniejszenie liczby zgonów nagłych wywołanych zaburzeniami rytmu [11–13].

Istnieją również doniesienia o innych możliwych działaniach β -adrenolityków, takich jak: inhibicja apoptozy komórek mięśnia sercowego, hamowanie agregacji płytek krwi, zmniejszenie ryzyka pęknięcia płytki miażdżycowej, zmiany w ekspresji genów komórek miokardium; niektóre β -adrenolityki wykazują również właściwości antyoksydacyjne [14].

Działania niepożądane

Powszechnie znany jest efekt nadmiernej bradykardii podczas stosowania β -adrenolityków. W wyniku zwolnienia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz wydłużenia okresu refrakcji w skrajnych przypadkach może dojść do zatrzymania akcji serca, co może wystąpić przy stosowaniu dużych dawek. Ryzyko to jest niewielkie przy stosowaniu ogólnie zalecanych dawek omawianych leków.

Innym skutkiem ubocznym stosowania β -adrenolityków może być objaw Raynauda lub nasilanie symptomu zimnych kończyn w przebiegu schorzeń naczyń obwodowych, co wynika z zaburzenia równowagi pomiędzy stymulacją receptorów β_2 i α , na korzyść tych ostatnich. Selektywne β -adrenolityki są obciążone mniejszym ryzykiem wywołania wyżej wymienionych zjawisk.

Wpływ na gospodarkę węglowodanową leków β -adrenolitycznych wynika z fizjologicznej roli układu współczulnego w regulacji glikogenolizy i glikoneogenezy, zwłaszcza w mięśniach, oraz wydzielania insuliny przez komórki wysp trzustkowych. Blokowanie receptorów β_2 -adrenergicznych podwyższa stężenie glukozy we krwi oraz może przedłużać działanie insuliny, a siła oddziaływania na metabolizm węglowodanowy jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia kardioselektywności stosowanych leków [15]. Klincycznie najistotniejsze jest maskowanie przez β -adrenolityki niektórych objawów hipoglikemii (tachykardia, drżenia mięśniowe). Jednak korzyści, jakie osiąga się przy stosowaniu tych leków w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej przewyższają potencjalne zagrożenia i mogą być zminimalizowane stosowaniem leków kardioselektywnych.

Metabolizm lipidów pod wpływem β -adrenolityków może podlegać niekorzystnym zmianom, ale podobnie jak w przemianach węglowodanowych, dotyczy to głównie leków nieselektywnych. Zaobserwowano, że leki te mogą podwyższać stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, a obniżać stężenie cholesterolu frakcji HDL.

Jednym z głównych działań niepożądanych czy wręcz przeciwwskazań do stosowania β -adrenolityków jest ich niekorzystny wpływ w chorobach układu oddechowego (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc), które stosunkowo często współistnieją ze schorzeniami wymagającymi stosowania β -adrenolityków. Najważniejszym pytaniem jest: czy stosowanie leków β -adrenolitycznych w pojedynczej dawce lub przewlekle wpływa na skurcz oskrzeli oraz reakcję na β_2 -mimetyki wziewne. Metaanaliza przeprowadzona na materiałach badawczych z lat 1966–2001 wykazuje,

że kardioselektywne β -adrenolityki mają nieznaczący wpływ zarówno na wskaźnik FEV₁, jak i na odpowiedź dróg oddechowych na preparaty bronchodylatoryjne w przebiegu łagodnych i umiarkowanych postaci astmy czy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [16].

Zgodnie z powszechnym przekonaniem zmęczenie, bóle głowy, zaburzenia snu, depresja, dysfunkcje seksualne mogą towarzyszyć terapii β -adrenolitykami, zwłaszcza o własnościach lipofilnych, co wiąże się z ich powinowactwem do ośrodkowego układu nerwowego. Jednak dane z 15 badań klinicznych obejmujących 35 tysięcy pacjentów przyjmujących β -adrenolityki świadczą o braku wpływu na objawy depresji oraz nieznacznym tylko wpływie na męczliwość (1 na 57 pacjentów leczonych przez rok) i zaburzenia funkcji seksualnych (1 na 199 pacjentów leczonych przez rok) [17]. Do działań niepożądanych leków zalicza się również następstwa odstawienia terapii. Nagłe przerwanie przewlekłego leczenia β -adrenolitykami daje tak zwany efekt odbicia, będący skutkiem przesterowania wrażliwości receptorów w mechanizmie regulacji w górę, objawiający się zaostrzeniem objawów choroby nadciśnieniowej, dławicy, arytmii i innych schorzeń. Podsumowując, należy podkreślić, że następstwem terapii β -adrenolitykami są stosunkowo niewielkie zagrożenia efektami ubocznymi, zwłaszcza przy prawidłowym i zgodnym z przeznaczeniem ich stosowaniu. W świetle przedstawionych informacji klasyczne przeciwwskazania do stosowania β -adrenolityków, jak na przykład przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, cukrzyca bądź zaburzenia krążenia obwodowego stają się przeciwwskazaniami względnymi, a znaczenie korzyści i zagrożeń musi być indywidualnie rozważane. W przypadku bradykardii i zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego możliwym rozwiązaniem jest profilaktyczne zastosowanie rozrusznika.

Skuteczność stosowania leków beta-adrenolitycznych w niewydolności serca

W związku z ujemnym inotropowym działaniem β -adrenolityków leki te przez ponad 20 lat były bezwzględnie przeciwwskazane w leczeniu niewydolności serca. Dopiero w połowie lat 70. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o korzystnym wpływie preparatów z tej grupy właśnie w tym schorzeniu. Słabością tych badań była jednak mała liczba osób leczonych, brak grup kontrolnych z placebo i inne niedoskonałości metodologiczne, w związku z tym ich wyniki były przyjmowane sceptycznie przez środowisko kardiologów. Dopiero nowe spojrzenie na patofizjologię niewydolności serca — neurohormo-

nalna koncepcja Packera — otworzyło drogę do bardziej powszechnego stosowania β -adrenolityków [18]. Na początku lat 90. XX wieku przeprowadzono dwa duże projekty badawcze: *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I* (CIBIS I) i *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy* (MDC). W badaniu MDC uczestniczyły 383 osoby z kardiomiopatią rozstrzeniową i ze średnią frakcją wyrzutową około 22%, w II i III klasie według NYHA. Pacjenci podzieleni losowo na 2 grupy otrzymywali: metoprolol w stopniowo wzrastających dawkach, do dawki 100–150 mg/d. lub placebo. W badaniu uzyskano zmniejszenie o 34% śmiertelności, co było głównym kryterium oceny skuteczności stosowania metoprololu [19]. Badanie CIBIS I objęło 641 osób chorych na przewlekłą niewydolność serca w III i IV klasie według NYHA z frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą niż 40% [20]. U pacjentów zastosowano bisoprolol w dawce do 5 mg na dobę i porównano z placebo. Uzyskano zmniejszenie hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca bez istotnej zmiany śmiertelności. Ten zachęcający wynik skłonił naukowców do zaprojektowania badania CIBIS II [11]. Do badania tego włączono 2647 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w III i IV klasie według NYHA, ale z frakcją wyrzutową równą lub mniejszą niż 35%. W sposób losowy pacjentów przydzielano do grup przyjmujących bisoprolol i placebo, przy stosowanym standardowym leczeniu (inhibitor konwertazy angiotensyny, diuretyk, naporstnica). Bisoprolol włączano w dawkach wzrastających co 2 tygodnie, począwszy od dawki 1,25 mg, aż do 10 mg na dobę. Obserwacja pacjentów została przerwana przed planowanym czasem badania, z powodu zmniejszenia ogólnej śmiertelności o 34% w grupie bisoprololu w porównaniu z grupą kontrolną, po rozkodowaniu części danych i ich wstępnej analizie po 1,3 roku obserwacji (próbę wykonano metodą podwójnie zaślepioną). Potwierdzenie poczynionych obserwacji i przełom w spojrzeniu na stosowanie β -adrenolityków w niewydolności serca przyniosły inne wieloośrodkowe prospektywne badania kliniczne z zastosowaniem karwedilolu (*US Carvedilol heart failure Program* [USCP], *Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial* [COPERNICUS], *Carvedilol Post-impact Survival Control in left ventricular dysfunction* [CAPRICORN]) [21–23], metoprololu CR-XL, *Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure* [MERIT-HF] [24].

Karwedilol w badaniu USCP, które objęło 1094 pacjentów ze średnią frakcją wyrzutową 23% przy dawce 45 ± 27 mg/d. zmniejszył śmiertelność o 65%

w stosunku do grupy placebo. W badaniu COPERNICUS (2289 chorych), w którym dużą grupę stanowili pacjenci w IV klasie według NYHA (objawy w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku), z frakcją wyrzutową poniżej 25%, do standardowego leczenia dołączono karwedilol w początkowej dawce 3,125 mg 2 razy na dobę, do dawki 2×25 mg. To badanie, podobnie jak CIBIS II, także zakończono przed czasem wobec zmniejszenia śmiertelności ogólnej o 35% w grupie z karwedilolem w porównaniu z grupą stosującą placebo. W dodatkowych kryteriach oceny, gdzie brano pod uwagę wszystkie zgony, hospitalizacje, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, z powodu zaostrzenia niewydolności serca obserwowano również redukcję w stosunku do grupy placebo.

Jak można się było spodziewać w badaniu CAPRICORN, także z karwedilolem, które objęło pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale serca, również odnotowano znamienne zmniejszenie śmiertelności o 23%, a ryzyka powtórnego zawału o 41%.

Do badania MERIT-HF włączono 3991 osób z frakcją wyrzutową poniżej 40%, jedynie około 4% pacjentów było w klasie IV według NYHA. Stosując metoprolol w formie CR/XL, uzyskano obniżenie śmiertelności ogólnej o 34%, podobnie jak w programie CIBIS II, zmniejszenie ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 31%, liczba nagłych zgonów również uległa zmniejszeniu, i to o 41%. Porównano także skuteczność stosowania metoprololu CR/XL w zależności od wieku — u osób do 65. roku życia i starszych z podgrupą osób w wieku powyżej 75 lat. Stwierdzono, że efektywność rozumiana jako zapobieganie zgonom jest relatywnie wyższa w grupie starszej (37-procentowa redukcja śmiertelności całkowitej w grupie metoprololu CR/XL względem grupy kontrolnej, wobec 30-procentowej redukcji w analogicznych grupach młodszych pacjentów) i utrzymuje się nawet po przekroczeniu 75. roku życia (zmniejszenie ryzyka zgonu o 29%). Sprawdzone także efektywność leczenia najcięższych postaci niewydolności serca (III/IV klasa wg NYHA, frakcja wyrzutowa $< 25\%$) i stwierdzono, że skuteczność terapii (rozumiana jako zmniejszenie koniecznych hospitalizacji z powodu dekomensacji niewydolności serca i całkowitej śmiertelności) jest w tej populacji pacjentów relatywnie większa i wyraża się 49-procentową redukcją ryzyka w grupie do 65. roku życia i 40-procentową w grupie osób starszych. Parametry oznaczające koniec udziału pacjenta w programie (*end points*) były dobierane pojedynczo i w kombinacjach i analizowano je względem grup wiekowych. Osiągnięto zróżnicowane wyniki w zależności

od przyjętych założeń, zawsze jednak wyniki przemawiały za powszechnym stosowaniem metoprololu CR/XL, zarówno w populacji pacjentów do 65 roku życia, jak i u osób starszych [25].

Niedostatek analiz dotyczących osób w starszym wieku spowodował powstanie projektu *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure* (SENIORS), którego celem jest ocena skuteczności nebiwololu w porównaniu z placebo u chorych ponad 70-letnich z przewlekłą niewydolnością serca i zachowaną lub zaburzoną czynnością skurczową lewej komory. Za kryterium oceny programu przyjęto zgon z dowolnych przyczyn lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych (czas do pierwszego przypadku). Wstępne wyniki ogłoszono w trakcie Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Monachium w 2004 roku. Do programu zakwalifikowano 1067 chorych do grupy nebiwololu i 1061 do grupy placebo: średnia wieku 76,1 roku; średnia frakcja wyrzutowa 36%, dawkowanie nebiwololu $7,7 \pm 3,6$ mg/d. Wskutek stosowania tego leku obniżono współczynnik ryzyka zgonu lub hospitalizacji o 14%, a całkowitej śmiertelności o 12%, niezależnie od wieku, frakcji wyrzutowej lub płci. Wnioski — na razie wstępne — wskazują, że zaawansowany wiek nie jest przeciwwskazaniem do stosowania β -adrenolityków w niewydolności serca. Podczas analizy przedstawionych projektów badawczych nasuwa się pytanie, czy wszystkie leki β -adrenolityczne można wykorzystać w terapii przewlekłej niewydolności serca. Dziś, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zastosowanie znajdują tylko: bisoprolol, karwedilol, metoprolol [14]. Wynika to z faktu, że nie wszystkie β -adrenolityki w równym stopniu wpływają na redukcję śmiertelności, częstość hospitalizacji i progresję w niewydolności serca. Do badania *Beta-blocker Evaluation Survival Trial* (BEST), w którym lekiem badanym był bucindolol, włączono 2708 pacjentów w III/IV klasie NYHA ze średnią frakcją wyrzutową około 23%. Projekt ten przerwano po 2 latach z powodu braku statystycznych różnic całkowitej śmiertelności w grupie stosującej bucindolol względem grupy przyjmującej placebo, przy pewnej poprawie pod względem liczby hospitalizacji i stanu klinicznego. W przeprowadzonej analizie podgrupy pacjentów rasy czarnej okazało się, iż ta grupa nie odnosiła żadnych korzyści ze stosowania bucindololu [14].

Nasuwa się kolejne pytanie, który z trzech preparatów (bisoprolol, karwedilol, metoprolol) jest bardziej skuteczny. Aby uzyskać odpowiedź na tak postawione py-

Tabela 2. Wskaźnik NNT w badaniach klinicznych
Table 2. Number needed treat in clinical trials

Projekt	Lek	NNT
CIBIS II	Bisoprolol	18
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL	28
COPERNICUS	Karwedilol	18

Objaśnienie skrótów w tekście.

tanie zaprojektowano badanie *Carvedilol or Metoprolol European Trial* (COMET) [26], w którym porównywano kardioselektywny metoprolol oraz nieselektywny karwedilol, będący antagonistą receptorów adrenergicznych β_1 oraz β_2 , α , któremu przypisuje się także wiele działań dodatkowych, jak właściwości antyoksydacyjne. Docelowe dawki stosowanych preparatów: winianu metoprololu 2×50 mg i karwedilolu 2×25 mg. Rezultatem badania było stwierdzenie, iż karwedilol zmniejszył o 17% ryzyko zgonu w stosunku do metoprololu, a tym samym korzystniej wpływa na przeżycie niż winian metoprololu.

W świetle ogłaszanych wyników pojawiają się jednak wątpliwości i kontrowersje, ponieważ efekty stosowania różnych β -adrenolityków są nieporównywalne ze względu na różne protokoły badań. Podjęto już próbę standaryzacji, wprowadzając uniwersalny wskaźnik NNT (*Number Needed to Treat*). Określa on liczbę osób, które należy leczyć danym preparatem przez rok, aby uratować jedno ludzkie istnienie. Dane te przedstawiono w tabeli 2.

Największe korzyści, jakie obserwowano w powyższych projektach badawczych, wynikają ze zmniejszenia śmiertelności z przyczyn nagłych, a zwłaszcza redukcji częstości migotania komór, które jest odpowiedzialne w około 80% za nagłą śmierć sercową, w tym również w przebiegu niewydolności serca. Przy stosowaniu bisoprololu redukcja tego zagrożenia zmniejszyła się aż o 44%, przy metoprololu CR/XL o 41%, a przy karwedilolu o 50%. Spadek ryzyka zgonu spowodowanego postępującą niewydolnością serca był oceniony niżej.

Obecnie nie ma już wątpliwości, że bisoprolol, karwedilol i metoprolol CR/XL są lekami, które obok inhibitorów konwertazy angiotensyny stanowią podstawę leczenia niewydolności serca, bez względu na etiologię i stopień jej zaawansowania. Informacje dotyczące zasad stosowania β -adrenolityków przedstawia zamieszczona poniżej tabela 3.

Leczenie osób w starszym wieku

Trudności, jakie napotyka się w trakcie leczenia osób w starszym wieku z niewydolnością serca, wynikają

Tabela 3. Praktyczne wskazówki do stosowania β -adrenolityków w niewydolności serca według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [14]**Table 3.** Clinical indications for use of β -blockers in heart failure according to ESC (European Society of Cardiology) Guidelines [14]

Kto powinien być leczony?	Wszyscy pacjenci z przewlekłą, stabilną niewydolnością serca: klasa II–III według NYHA Pacjenci po przebytych zawałach serca w I klasie według NYHA Pacjenci w IV klasie według NYHA powinni być leczeni przez doświadczonych specjalistów Bez przeciwwskazań, czyli bez objawów niedociśnienia, bez bradykardii, bez objawów astmy, skurczu oskrzeli		
Cele terapeutyczne	Zapobieganie zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych i rehospitalizacjom z powodu zaostrzeń w przebiegu niewydolności serca U niektórych pacjentów można się spodziewać złagodzenia objawów niewydolności serca		
Kiedy rozpocząć leczenie	Nie występują objawy retencji płynów ustrojowych (co można osiągnąć odpowiednio, stosując np. diuretyki) Leczenie β -adrenolitykami powinno być poprzedzone prawidłowo prowadzonym leczeniem z użyciem inhibitorów konwertazy angiotensyny; jeżeli nie jest ono prowadzone, należy je wdrożyć przed rozpoczęciem kuracji β -adrenolitykami W ramach leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego, u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca Po weryfikacji dotychczasowego leczenia; należy unikać werapamilu, diltiazemu, leków przeciwarytmicznych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych		
Wybór leku	Bisoprolol, karwedilol lub metoprolol		
Dawkowanie — zasady	Rozpoczęcie od małej dawki Zwiększanie dawkowania powoli: podwojenie dawki nie powinno następować szybciej niż co 2 tygodnie Dążenie do dawki docelowej, a jeśli nie jest tolerowana — do maksymalnej tolerowanej		
Dawka początkowa	Bisoprolol 1 × 1,25 mg	Karwedilol 2 × 3,125 mg	Metoprolol 1 × 2,5–25 mg
Dawka docelowa	Bisoprolol 1 × 10 mg	Karwedilol 2 × 50 mg	Metoprolol 1 × 200 mg
Monitorowanie terapii	Objawy niewydolności serca Objawy retencji płynów Hipotonia Bradykardia Edukacja pacjenta: wdrożenie samodzielnej kontroli masy ciała i samodzielnej korekty dawkowania diuretyków w wypadku zwiększenia masy ciała		
Problemy terapii — zasady	Zmniejszanie dawki lub zaniechanie leczenia β -adrenolitykami tylko wtedy, gdy inne podjęte działania okazały się nieefektywne Zawsze należy brać pod uwagę ponowne wdrożenie lub zwiększenie dawki β -adrenolityku po ustabilizowaniu stanu pacjenta W trudnych sytuacjach warto się poradzić specjalisty		
Problemy terapii — objawowa hipotonia	Ponowne rozważenie konieczności stosowania azotanów, antagonistów wapnia i innych leków rozszerzających naczynia krwionośne Jeżeli nie stwierdza się objawów zastoju, warto rozważyć zmniejszenie dawki diuretyku		
Problemy terapii — zostrzenie niewydolności serca	Podwojenie dawki diuretyków i/lub inhibitorów konwertazy Jeżeli nie daje to efektu — zmniejszenie dawki β -adrenolityku Jeżeli nie stwierdza się poprawy po 2 tygodniach, chorego należy skierować do specjalisty W przypadku znacznego pogorszenia stanu pacjenta należy zmniejszyć dawkę β -adrenolityku o połowę W wyjątkowych przypadkach należy zaprzestać terapii β -adrenolitykiem i skierować chorego do specjalisty		
Problemy terapii — bradykardia	Wykonanie badania EKG w celu wykluczenia zaburzeń przewodnictwa w sercu Rozważenie wspomaganie rozrusznikiem serca w przypadku znacznej bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego lub zespołu chorego węzła Uwzględnienie możliwości zmniejszenia dawki lub wykluczenia leków spowalniających akcję serca (np. digoksyna, amiodaron, diltiazem) Redukcja dawki β -adrenolityku; zaprzestanie terapii rzadko jest konieczne		
Problemy terapii — dekompensacja niewydolności serca	Kontynuacja leczenia w warunkach szpitalnych Zaprzestanie terapii β -adrenolitykiem w przypadku konieczności poprawy inotropizmu serca, wystąpienia objawowego niedociśnienia i/lub objawowej bradykardii		

ze współistnienia wielu innych schorzeń przewlekłych, zwiększonej podatności i zapadalności na ostre procesy chorobowe, a także braku współpracy pacjenta. Stosunkowo rzadka jest sytuacja, w której osoby starsze leczą się z powodu jednego tylko procesu chorobowego, który był przyczyną niewydolności serca. Nie bez znaczenia jest stan zaawansowania choroby prowadzącej do niewydolności serca (obecność zaburzeń rytmu serca, powikłania zatorowo-zakrzepowe, niedokrwistość itp.) i stopień zaawansowania niewydolności serca. Analizując dane z dużych badań klinicznych, można się przekonać, jak często niewydolność serca współistnieje z cukrzycą, obturacyjną chorobą płuc, reumatoidalnym zapaleniem stawów, niewydolnością nerek, depresją, z czym wiąże się konieczność polipragmazji. Wraz z wiekiem statystycznie coraz częstsze są zaburzenia procesów poznawczych i pamięci. Skutkuje to trudnościami w stosowaniu się do zaleceń lekarskich, a tym samym rzutuje na wyniki leczenia. W takich przypadkach nieodzownie wydaje się włączenie w proces terapeutyczny opiekunów i jednocześnie dostosowanie zaleceń do możliwości pacjenta.

W miarę starzenia się i pogarszania stanu zdrowia osobom w starszym wieku coraz trudniej jest dotrzeć do lekarza, aby kontynuować i weryfikować leczenie. W tym aspekcie pomocne są różne modele opieki nad pacjentami z niewydolnością serca. Są to specjalistyczne przychodnie, całościowa opieka zespołowa, w skład której wchodzi: lekarz, pielęgniarka, fizjoterapeuta, dietetyk, psycholog, specjalista opieki paliatywnej, przychodnie prowadzone przez wykwalifikowane pielęgniarki oraz modele opieki domowej. Znalazły one już swoje miejsce w systemach zdrowotnych Skandynawii, Belgii, Holandii, Francji, Wielkiej Brytanii i są sukcesywnie wdrażane w innych krajach. Ponieważ docenia się znaczenie medyczne, społeczne i ekonomiczne tych programów, także w Polsce rozpoczął się czas ich tworzenia.

Procesy starzenia się oraz związane z nimi nasilenie się zmian chorobowych, a także dołączenie się nowych chorób są przyczyną zapisywania przez lekarzy coraz większej liczby leków osobom w podeszłym wieku. Polipragmazja i interakcje lekowe stanowią ważny problem w ustaleniu bezpiecznego i skutecznego schematu leczenia. Aby osiągnąć optymalną terapię, należałoby ograniczyć liczbę stosowanych leków (tylko o potwierdzonej skuteczności i w ściśle określonych sytuacjach) oraz ustalić prosty sposób dawkowania zalecanych leków, najlepiej raz na dobę. O znaczeniu problemu nieprawidłowego przyjmowania leków przez pacjentów z niewydolnością serca świadczą

badania Michalsena i wsp. [27] oraz Chin i wsp. [28], analizujące odsetek osób przyjętych do szpitala z powodu dekompensacji niewydolności serca w wyniku nieprzestrzegania zaleceń farmakoterapii. W pierwszym badaniu było to aż 41,9% w drugim 15% przypadków. W tym miejscu nie należy zapominać o możliwościach finansowych pacjentów, wydatki na leki wciąż wzrastają. Nie są odosobnione przypadki, kiedy pacjent wraca do szpitala z powodu dekompensacji niewydolności serca, ponieważ nie wykupił przepisanych leków. Niestety, współistnienie wielu chorób bardzo często uniemożliwia przyjęcie prostych schematów, które wyeliminowałyby powyższe problemy. Decydując się na określoną strategię terapeutyczną, należy pamiętać o zmianach w farmakokinetyce u osób starszych. Zmiany te dotyczą każdego etapu: wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Wchłanianie leków może być zaburzone zmianami pH żołądka, zmianami w produkcji enzymów trawienych, zaburzeniami motoryki jelit, upośledzeniem ukrwienia jelit. Dystrybucja jest zaburzona w wyniku zmniejszenia się beztłuszczowej masy ciała oraz zmniejszonego wiązania się leków z białkami osocza z powodu częstej w tym wieku hipoalbuminemii. Metabolizm leków w wątrobie ulega zwolnieniu, a tym samym wzrasta ich stężenie we krwi. Ponadto przy niewydolności wątroby proces ten może być silniej wyrażony. Największym zmianom podlega u osób w starszym wieku wydalanie leków przez nerki, które, podobnie jak w wypadku wątroby, pogłębia się przy współistniejących chorobach nerek (niewydolność nerek) czy stosowaniu leków nefrotoksycznych. Nawet gdyby nie zachodziły inne okoliczności, sam fakt starzenia się i zmniejszania rezerw biologicznych praktycznie wszystkich narządów i układów skłania lekarzy do starannego doboru i stosowania preparatów farmakologicznych.

Wcześniej już wspomniano o konieczności polipragmazji u osób w starszym wieku podczas terapii niewydolności serca. Ten fakt powoduje, że należy pamiętać o istniejących interakcjach między stosowanymi lekami. Interakcje lekowe to wzajemne oddziaływanie w organizmie podanych preparatów, w wyniku którego dochodzi do zmian w końcowym efekcie działania stosowanych leków. Zjawisko to jest bardzo złożone, może zachodzić na różnych poziomach: farmakokinetyki i farmakodynamiki. Wzajemne oddziaływanie leków może powodować zniesienie, nasilenie bądź hamowanie działania jednego leku przez drugi. Najważniejsze interakcje farmakokinetyczne dotyczą zdolności wiązania się leków z białkami osocza oraz metabolizmu wątrobowego, zachodzące

go poprzez izoenzym CYP 2D6 cytochromu P 450. Spośród trzech β -adrenolityków stosowanych w niewydolności serca, czyli bisoprololu, karwedilolu i metoprololu CR/XL, najmocniej z białkami osocza wiąże się karwedilol, a najslabiej metoprolol CR/XL. Wszystkie trzy leki są metabolizowane w wątrobie, przez co podlegają modyfikacji stężenia w zależności od zastosowania leków wywołujących bądź hamujących działanie izoenzymu cytochromu P 450. Zmiany stężenia omawianych preparatów będą szczególnie wyraźne podczas równoczesnego stosowania antagonistów wapnia oraz salicylanów. Te pierwsze wpływają na biodostępność poprzez wypieranie z połączeń z białkami osocza i metabolizm wątrobowy. Dlatego można obserwować znaczne nasilenie efektu hipotensyjnego przy łącznym stosowaniu pochodnych dihydropirydyny z β -adrenolitykami, a w wypadku połączenia β -adrenolityków z diltiazemem, wera-pamilem może dojść do upośledzenia czynności węzła zatokowego lub przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Salicylany mają również duże powinowactwo do białek, a także znoszą działanie rozszerzające β -adrenolityków na naczynia obwodowe w mechanizmie inhibicji syntetazy prostaglandynowej.

Jedną z możliwych kombinacji lekowych jest jednoczesne stosowanie β -adrenolityków z amiodaronem. Amiodaron hamuje aktywność cytochromu P 450 i zgodnie z najnowszymi doniesieniami przeciętnie podwaja stężenie β -adrenolityków, a w przypadku duplikacji genu CYP 2D6 może dojść do potrojenia stężenia. Ponadto amiodaron wzmacnia działanie β -adrenolityków poprzez zmniejszenie ekspozycji receptorów β w sercu. Obie interakcje mogą wywoływać efekt addycyjny wykorzystywany w leczeniu niemiarowości (działanie pożądane) lub wywoływać bradykardię i hipotensję (działanie niepożądane) [29]. Z klinicznego punktu widzenia ogromne znaczenie mają interakcje β -adrenolityków z innymi lekami stosowanymi podczas terapii niewydolności serca. Interakcje zachodzące między β -adrenolitykami a inhibitorami konwertazy angiotensyny polegają na zwiększaniu frakcji wyrzutowej (efekt addycji), a w konsekwencji długości życia i poprawie jego jakości. W wypadku połączenia β -adrenolityków z azotanami ob-

serwuje się efekt hipotensyjny, przeciwniedokrwienny, takie skojarzenie pozwala na wzajemne eliminowanie niekorzystnych działań (zmniejszenie tachykardii zatokowej z jednej strony, z drugiej zaś zmniejszenie skurczu naczyń wywołanego nieselektywnymi β -adrenolitykami). Nie sposób zapomnieć o oddziaływaniach, jakie zachodzą między używkami (alkohol, papierosy) a β -adrenolitykami. Takie połączenie powoduje szybszy metabolizm leków, skutkując krótszym czasem ich działania. Duża ilość czynników (polipragmazja, uwarunkowania genetyczne, dieta, choroby współistniejące oraz stwierdzone w wywiadzie, warunki społeczne itp.) sprawia, że rezultat interakcji międzylekowych jest niemożliwy do jednoznacznego określenia, co nie zwalnia lekarzy z obowiązku brania ich pod uwagę w procesach terapeutycznych.

Podsumowanie

Po analizie wyników dużych badań klinicznych z zastosowaniem β -adrenolityków w niewydolności serca stało się oczywiste, że preparaty te są niezbędne w leczeniu tego schorzenia i są wskazane do stosowania, jeżeli nie ma bezwzględnych przeciwwskazań. Korzyści z ich stosowania odnoszą pacjenci bez względu na wiek, zarówno młodszy, jak i starsi. Ich wprowadzenie do codziennej praktyki lekarskiej wciąż spotyka się z oporem ze strony lekarzy — potwierdzają to ogłoszone wyniki badania *IMprovement PROgram in eValuation and managEMENT of Heart Failure* (IMPROVEMENT-HF) w którym odnotowano, że tylko 34% pacjentów otrzymywało β -adrenolityki, a 20% pacjentów przepisywano kombinację dwóch leków o potwierdzonej skuteczności w niewydolności serca, czyli inhibitory konwertazy angiotensyny i β -adrenolityki [30].

Być może wynika to z jednej strony z niewielkich doświadczeń własnych, a z drugiej z lęku przed działaniami ubocznymi, które, w przeciwieństwie do stereotypów, nie są, jak przedstawiono wcześniej, tak niebezpieczne. Wszyscy uczestnicy procesu terapeutycznego niewydolności serca zadają sobie najważniejsze pytania: czy szanse przedłużenia życia i poprawy jakości życia wzrosną wskutek podjętych działań. W przypadku zastosowania β -adrenolityków obie odpowiedzi są twierdzące.

Streszczenie

Terapia β -adrenolitykami odgrywa wielką rolę w leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych. Dzięki swoim właściwościom leki te są od lat wykorzystywane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i niemierności. Ostatnio kilka dużych programów badawczych wykazało skuteczność niektórych β -adrenolityków w niewydolności serca. Ich wyniki dowodzą, że długotrwałe stosowanie tych leków w przewlekłej niewydolności serca jest w stanie zapobiegać zmianom chorobowym w sercu, a nawet odwrócić ich kierunek, także u chorych w III i IV klasie według NYHA. Konsekwencją tej terapii jest poprawa parametrów hemodynamicznych i stanu klinicznego, z następującą poprawą przeżywalności i jakości życia. Niewydolność serca postrzegana jest jako poważny problem ochrony zdrowia: pomimo wysiłków i postępu wciąż sprawia trudności diagnostyczne i terapeutyczne u osób w starszym wieku z powodu współistnienia wielu chorób i związanej z tym politerapii. Badania wykazują, że β -blokada jest bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia niewydolności serca, także u osób starszych. Mimo jednoznacznych dowodów klinicznych β -adrenolityki nadal są stosowane na zbyt małą skalę w tym schorzeniu.

słowa kluczowe: niewydolność serca, beta-adrenolityki, podeszły wiek

PIŚMIENICTWO

1. Kaumann A., J. Molenaar P.: *Modulation of human cardiac function through 4β -adrenoceptor populations*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1997; 355: 667–681.
2. Bristow M.R.: *β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure*. Circulation 2000; 101: 558–569.
3. Hall S.A., Cigarroa C.G., Marcoux L., Risser R.C.: *Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade*. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 25: 1154–1161.
4. Dubach P., Myers J., Bonetti P., Schertler T., Froelicher V., Wagner D.: *Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging*. Am. Heart J. 2002; 143: 676–683.
5. Senior R., Basu S., Kinsey Ch., Schaeffer S., Lahiri A.: *Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction*. Am. Heart J. 1999; 137: 646–652.
6. Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Aguilar Cosin J. i wsp.: *Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey*. Lancet 2002; 360: 1631–1639.
7. Ryden L., Ariniego R., Arnan K. i wsp.: *A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias*. N. Engl. J. Med. 1983; 308: 614–618.
8. *ISIS-1 Collaborative Group Mechanism for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1*. Lancet 1988; I: 921–923.
9. *The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): a randomized placebo-controlled international trial*. Eur. Heart J. 1985; 6: 199–226.
10. Held P., Yusuf S.: *Early intravenous beta-blockade in acute myocardial infarction*. Cardiology 1989; 76: 132–143.
11. *CIBIS-II Investigators and Committees The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial*. Lancet 1999; 353: 9–13.
12. Goldstein S., Fagerberg B., Hjalmarson A. *For the MERIT-HF Study Group i wsp.: Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study*. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 932–938.
13. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. *for the Carvedilol prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS) i wsp. Effect of carvedilol on severe chronic heart failure*. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1651–1658.
14. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. i wsp.: *Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers*. Eur. Heart J. 2004; 25: 1341–1362.
15. Cruickshank J.M.: *Beta-blockers continue to surprise us*. Eur. Heart J. 2000; 21: 354–364.
16. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.: *Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis*. Ann. Intern. Med. 2002; 137: 715–725.
17. Ko D., Hebert P., Coffey Ch., Sedrakyan A. i wsp.: *β -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction*. JAMA 2002; 288: 351–357.
18. Packer M.: *The neurohormonal hypothesis, a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure*. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 248–254.
19. Waagstein F.: *Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group*. Lancet 1993; 342: 1441–1446.
20. *A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)*. CIBIS Investigators and Committees. Circulation 1994; 90: 1765–1773.
21. *The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: US Carvedilol Heart Failure Study Group*. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1349–1355.
22. *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study*. Circulation 2002; 106: 2187–2194.
23. *Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomized trial*. Lancet 2001; 357: 1385–1389.
24. *Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF)*. MERIT-HF Study Group. JAMA 2000; 283: 1295–1302.
25. Deedwania P.C., Gottlieb S., Ghali J.K., Waagstein F.: *Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure*. Eur. Heart J. 2004; 25: 1300–1309.
26. *Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial*. Lancet 2003; 362: 7–13.
27. Michalsen A., König G., Thimme W.: *Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure*. Heart 1998; 80: 437–441.
28. Chin M.H., Goldman L.: *Factors contributing to the hospitalization of patients with heart failure*. Am. J. Public Health 1997; 87: 643–648.
29. Werner D., Wuttke H., Fromm M.F.: *Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol*. Am. J. Cardiol. 2004; 94: 1319–1321.
30. Cleland J.G., Dargie H.J.: *Arrhythmias, catecholamines and electrolytes*. Am. J. Coll. Cardiol. 1988; 62: 55–59.