

Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w chorobach układu krążenia na podstawie aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

The application of beta-adrenolytic drugs in cardiovascular diseases
based on current guidelines of the European Society of Cardiology

Robert Małek, Andrzej Kleinrok

Oddział Kardiologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu

STRESZCZENIE

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie zastosowania leków beta-adrenolitycznych w chorobach układu krążenia na podstawie aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Rekomendacje te są oparte przede wszystkim na aktualnych wynikach metaanaliz oraz wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, a w malejącym stopniu — na samych opiniach ekspertów. W artykule tym przedstawiono zalecenia dotyczące wykorzystania leków beta-adrenolitycznych m.in. w chorobie wieńcowej serca, nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca oraz w zaburzeniach rytmu serca. Heterogenność tej grupy leków wskazuje na potrzebę dalszych badań dotyczących ich właściwości terapeutycznych i działań niepożądanych. Interesujące wydają się szczególnie właściwości nowych leków hybrydowych z tej grupy.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (5), 230–243

Słowa kluczowe: leki beta-adrenolityczne

ABSTRACT

The aim of this article is to present the application of beta-adrenolytic drugs in cardiovascular diseases based on current guidelines of the European Society of Cardiology. The recommendations derived mainly from current results of meta-analyses as well as from multiple randomized clinical trials, and to a lesser degree only from consensus of opinion of the experts. This article includes guidelines on the use of beta-adrenolytic drugs e.g. in coronary artery disease, hypertension, heart failure as well as in arrhythmias. Heterogeneity of this group of drugs indicates that further researches on their therapeutic properties and adverse events are needed. The properties of new hybrid drugs seem to be particularly interesting.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (5), 230–243

Key words: beta-adrenolytic drugs

Adres do korespondencji:

dr n. med. Robert Małek
Oddział Kardiologii
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II
Aleje Jana Pawła II, 22–400 Zamość
tel.: 84 677 34 30, faks: 84 638 56 74
e-mail: robmalek@wp.pl

WPROWADZENIE

Ingerencja farmakologiczna w układ współczulny ma ustaloną, długą historię, a leki beta-adrenolityczne od dawna pełnią istotną rolę w chorobach tego układu. W 1964 roku do terapii klinicznej wprowadzono propranolol, który do dziś znajduje zastosowanie u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Od wielu lat leki beta-adrenolityczne są szeroko stosowane jako leki antyarytmiczne, udowodniono ich działanie hipotensyjne, są podstawowymi lekami stosowanymi w chorobie wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*), a także wykorzystuje się ich potencjał w niewydolności serca (HF, *heart failure*). Obecnie najważniejsze znaczenie i korzyści kliniczne przynosi zastosowanie beta-adrenolityków w CHD, a zwłaszcza po zawale serca oraz w zaburzeniach rytmu serca. Leki beta-adrenolityczne mogą przerywać lub zwalniać postęp chorób na wielu poziomach kontinuum sercowo-naczyniowego [1]. Tak szerokie możliwości terapeutyczne wynikają z dużego, a czasami nadmiernego, zaangażowania układu współczulnego w wiele procesów chorobowych i konieczności modyfikacji aktywności tego układu.

W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się, że ze względu na dużą heterogenność leków beta-adrenolitycznych coraz trudniej jest mówić o efekcie klasy [2]. Jednak, jak do tej pory, w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) operuje się zaleceniami dotyczącymi całej klasy leków beta-adrenolitycznych. Należy podkreślić, że nowe leki z tej grupy, takie jak karwedilol i nebiwolol, znacznie się różnią pod względem właściwości terapeutycznych, a także profilu metabolicznego i działań niepożądanych od innych, starych przedstawicieli tej klasy [2].

Ostatni konsensus ekspertów ESC dotyczący leków beta-adrenolitycznych pochodzi z 2004 roku [3]. Od tego czasu ukazało się wiele nowych informacji dotyczących tej grupy leków; wiele badań klinicznych spowodowało weryfikację wskazań terapeutycznych dla beta-adrenolityków.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnych zaleceń oraz stanu wiedzy i zastosowania leków beta-adrenolitycznych w chorobach układu krążenia. Rekomendacje te oparto przede wszystkim na aktualnych wynikach metaanaliz oraz dużych badaniach klinicznych, a coraz w mniejszym stopniu — na samych opiniach ekspertów.

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące wykorzystania leków beta-adrenolitycznych w praktyce klinicznej, między innymi w CHD, nadciśnieniu tętniczym, HF oraz w zaburzeniach rytmu serca. Leki te

znalazły zastosowanie także w wielu innych sytuacjach klinicznych, między innymi w zespole Marfana [4, 5], tętniaku rozwarstwiającego aorty [6], kardiomiopatii przerostowej [7] czy w okresie okołoperacyjnym u pacjentów kardiologicznych poddawanych zabiegom niekardiologicznym [8].

KLASYFIKACJA BETA-ADRENOLITYKÓW

W obecnie stosowanej klasyfikacji beta-adrenolityków wyróżniono 3 grupy (generacje) leków (tab. 1) [9]. Najczęściej stosowanym przedstawicielem I generacji klasycznych nieselektywnych beta-adrenolityków jest propranolol. Wśród leków II generacji (selektywnych beta₁-adrenolityków, pozbawionych licznych pozasercowych działań niepożądanych) najbardziej kardioselektywne są bisoprolol, betaksolol. Selektowność leków beta-adrenolitycznych zależy od dawki i zmniejsza się lub zanika w przypadku podawania większych dawek [3]. W grupie leków III generacji umieszczono leki o dodatkowym mechanizmie wazodylatacyjnym — nebiwolol, stymulujący bezpośrednio syntezę tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), oraz leki blokujące receptory alfa — karwedilol i labetalol.

Leki beta-adrenolityczne znacznie się różnią pod względem właściwości. Część z nich to leki lipofilne (np. metoprolol, propranolol), które łatwo przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), częściej powodując takie objawy niepożądane jak: zmęczenie, spowolnienie, ból głowy, zaburzenia snu, bezsenność i żywe sny, depresja [3]. Inne, takie jak atenolol i esmolol, wykazują właściwości hydrofilne, są usuwane z ustroju przez nerki

Tabela 1. Podział leków beta-adrenolitycznych na generacje (źródło [9])

Generacje leków beta-adrenolitycznych	Przykłady leków
Generacja I Klasyczne nieselektywne beta-adrenolityki	Propranolol Nadolol Oksprenolol
Generacja II Selektywne beta-adrenolityki — receptor beta ₁	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Betaksolol Acebutolol Celiprolol Esmolol
Generacja III Wykazujące działania dodatkowe rozszerzające naczynia	Nebiwolol Karwedilol Labetalol

— jako czynne metabolity lub w stanie niezmienionym — i praktycznie nie przechodzą przez barierę krew–mózg.

Leki beta-adrenolityczne ogólnie są dobrze tolerowane, ale ich zastosowanie może się wiązać z działaniami niepożądanymi. Wśród nich należy wymienić nasilenie objawów podmiotowych u pacjentów z ciężką chorobą tętnic obwodowych (szczególnie po zastosowaniu nie-selektywnych beta-adrenolityków), tłumienie ostrzegawczych objawów hipoglikemii (tachykardia, drżenie), nasilenie oporu w drogach oddechowych, czy nasilenie impotencji i utratę libido [3].

Leki beta-adrenolityczne mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami — zarówno farmakologiczne, jak i farmakokinetyczne. Leki i substancje indukujące enzymy wątrobowe, takie jak fentytoina, fenobarbital, rifampicyna czy etanol, mogą zmniejszać stężenie w osoczu i skracać okres połowicznej eliminacji lipofilnych beta-adrenolityków. Zmniejszenie przepływu krwi w wątrobie wywołane przez hydralazynę i cymetydynę może z kolei zwiększyć biodostępność metoprololu i propranololu. Zastosowanie kolestypolu, cholestyraminy czy soli glinu może skutkować zmniejszeniem wchłaniania beta-adrenolityków z przewodu pokarmowego. Należy zachować szczególną uwagę i ostrożność w przypadku stosowania beta-adrenolityków u pacjentów przyjmujących inne leki wpływające na układ przewodzący serca, takie jak wera-pamil czy diltiazem. Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może osłabiać działanie hipotensyjne beta-adrenolityków [3].

Receptory beta należą do rodziny receptorów błonowych związanych z białkiem G. Połączenie agonisty z receptorem aktywuje receptor, który wchodzi w interakcje z białkiem G. W klasycznym szlaku działania receptorów beta podjednostka alfa białka G modyfikuje aktywność cyklazy adenylowej, przekształcającej adenosynotrifosforan (ATP, *adenosine triphosphate*) w 3'-5' cykliczny adenosynomonofosforan (cAMP, 3'-5' *cyclic adenosine monophosphate*), który jest przekaźnikiem wewnątrzkomórkowym. Stymulacja kinazy białkowej typu A przez cAMP skutkuje fosforylacją szeregu białek wewnątrzkomórkowych, czego efektem czynnościowym w sercu jest przyspieszenie jego pracy, zwiększenie siły skurczu i tempa rozkurczu, a także przyspieszenie przewodnictwa w układzie przewodzącym serca. Istnieją dwie odmiany białka G — białko G_s stymuluje enzym cyklazy adenylowej, a białko G_i jest inhibitorem tego enzymu. Stymulacja receptora β_1 powoduje silną aktywację cyklazy adenylowej

Tabela 2. Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania leków beta-adrenolitycznych (źródło [9])

Bradykardia
Hipotonia
Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia
Ciężka niewyrównana niewydolność serca
Astma
Zespół chorego węzła zatokowego

i wtórnie cAMP. Dzieje się tak dlatego, że receptory β_1 łączą się prawie wyłącznie z białkiem G_s . Końcowy efekt działania receptorów β_2 jest, z kolei, sumą oddziaływania tego receptora zarówno z białkiem G_s , jak i G_i . Receptor β_3 prawdopodobnie hamuje wyłącznie produkcję cAMP przez białko G_i [10].

Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania leków beta-adrenolitycznych zebrano w tabeli 2. Obecnie uważa się, że przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), cukrzyca, depresja i choroba tętnic obwodowych nie stanowią bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania tych leków [9]. Leki o dużej kardioselektywności wobec receptora β_1 , takie jak nebiwolol, betaksolol czy bisoprolol, cechują się mniejszym wpływem na opór dróg oddechowych niż leki o umiarkowanej kardioselektywności (metoprolol czy atenolol). Wydaje się zatem, że wykorzystanie tych leków należy rozważyć w przypadku konieczności zastosowania leków beta-adrenolitycznych u chorych z COPD. Potencjalny wpływ NO na utrzymanie prawidłowej funkcji dróg oddechowych wydaje się dawać dodatkową korzyść ze stosowania nebiwololu [11]. W wytycznych ESC z 2011 roku [12], dotyczących diagnostyki i leczenia chorób tętnic obwodowych, podkreślono, że leki beta-adrenolityczne nie są przeciwwskazane u pacjentów z chorobami tętnic kończyn dolnych i powinny być rozważone w przypadku współwystępowania CHD i/lub HF, ponieważ nie wywierają negatywnego wpływu na chromanie przestankowe, a w operacjach wysokiego ryzyka chorób tętnic obwodowych rekomendowana jest prewencja wtórna komplikacji miażdżycowych, obejmująca małą, stopniowo zwiększaną, dawkę beta-adrenolityku, statynę i kwas acetylosalicylowy [12]. W wytycznych dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego podkreślono, że u pacjentów z rozpoznaną CHD, u których zaplanowano operację naczyniową wysokiego ryzyka, wskazane jest stosowanie beta-adrenolityków i statyn przed operacją oraz kontynuacja tego leczenia po operacji [13].

Karwedilol i nebiwolol

Często wyodrębnia się podgrupę beta-adrenolityków wazodylatoryjnych, szczególnie w terapii nadciśnienia tętniczego, z powodu braku niektórych cech charakterystycznych dla typowych przedstawicieli tej grupy [2].

Karwedilol jest lipofilnym, niekardioselektywnym antagonistą receptorów beta i alfa. Charakteryzuje się właściwościami wazodylatoryjnymi oraz plejotropowymi (tab. 3) [14]. Karwedilol cechują trzy aktywne miejsca: miejsce o działaniu antyoksydacyjnym, miejsce odpowiadające za blokadę receptorów beta oraz miejsce odpowiadające za blokadę receptorów alfa.

Lek ten cechuje się także brakiem negatywnego wpływu na gospodarkę lipidową oraz węglowodanową, co potwierdzono w badaniach klinicznych COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*) [15] i GEMINI [16]. Fakt ten może być szczególnie przydatny u pacjentów z zespołem metabolicznym.

Nebiwolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów (d-nebiwololu, l-nebiwololu). Jest to lipofilny, wysoce kardioselektywny antagonist receptorów beta₁. Lek ten charakteryzuje się najwyższą spośród wszystkich stosowanych beta-adrenolityków wybiórczością wobec receptora beta₁ [17]. Za efekt beta₁-adrenolityczny odpowiada głównie d-enancjomer, natomiast l-enancjomer wywiera efekt wazodylatoryjny poprzez receptor beta₃ [2].

Oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów beta₁ nebiwolol jest więc agonistą receptorów beta₃. Jak już wcześniej wspomniano, receptor beta₃ jest sprzężony

z białkiem G_γ, co w konsekwencji hamuje produkcję cAMP [10]. Pobudzenie tego receptora skutkuje także wzrostem stężenia śródbłonkowej syntetazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), co wydaje się znacznie ważniejszym mechanizmem działania. Działanie wazodylatoryjne nebiwololu wynika zatem ze zdolności do uwalniania NO zależnego od szlaku L-argininy przez śródbłonek naczyń [18].

Lek ten, podobnie jak karwedilol, nie wywiera negatywnego wpływu na gospodarkę węglowodanową ani lipidową [19–22]. Ten korzystny profil metaboliczny wydaje się wynikać właśnie z agonistycznego wpływu na receptor beta₃. Ponadto sugeruje się, że nebiwolol, jako jeden z nielicznych beta-adrenolityków, nie wpływa negatywnie na libido, a nawet może łagodzić zaburzenia czynności seksualnych. Efekt ten jest także łączony z korzystnym wpływem zwiększonej syntezy NO [23, 24]. W przypadku konieczności zastosowania beta-adrenolityku u pacjenta z zaburzeniami potencji preferuje się właśnie nebiwolol [25].

Leki beta-adrenolityczne o działaniu wazodylatoryjnym wydają się działać korzystniej niż typowe beta-adrenolityki w odniesieniu do OUN, krążenia układowego czy przepływu w takich narządach, jak mózg, nerki czy serce [2].

ZASTOSOWANIE LEKÓW BETA-ADRENOLITYCZNYCH W CHOROBIE WIEŃCOWEJ

Stabilna dławica piersiowa

Celem leczenia w stabilnej dławicy piersiowej jest poprawa rokowania (w tym obniżenie ryzyka rozwoju niewydolności serca, ostrego zespołu wieńcowego oraz zgonu), a także zminimalizowanie lub wyeliminowanie objawów podmiotowych i zniesienie niedokrwienia mięśnia sercowego. W leczeniu farmakologicznym, stosowanym w stabilnej dławicy piersiowej, beta-adrenolityki są zalecane w obu tych przypadkach (tab. 4) [26]. Leki z tej grupy zmniejszają zapotrzebowanie serca na tlen przez obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie kurczliwości, zwolnienie rytmu serca, a także wydłużenie fazy rozkurczu. Dzięki ich zastosowaniu zmniejsza się zużycie azotanów krótkodziałających oraz poprawia się tolerancja wysiłku. W prewencji wtórnej u pacjentów po przebytych zawałach serca beta-adrenolityki obniżają ryzyko ponownego zawału serca oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o około 30%. Ze względu na mniejszą liczbę działań niepożądanych (takich jak: oziębienie kończyn, objawowa bradykardia, nasilenie objawów COPD) preferuje się selektywne beta₁-adrenolityki. Reasumując, beta-adrenolityki są lekami pierwszego

Tabela 3. Właściwości plejotropowe karwedilolu (źródło [14])

Działanie	Mechanizm
Antyoksydacyjne	↓ wolnych rodników ↑ katalazy, peroksydazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej
Antychemotaktyczne	↓ ekspresji ICAM-1
Stabilizacja blaszki miażdżycowej	↓ MMP-2, MMP-9
Przeciwwzapalne	↓ CRP, TNF-alfa, IL-1, IL-6
Antyapoptotyczne	Stymulacja beta-arrestyny prowadząca do desensytyzacji receptorów beta ₂ oraz aktywacja ERK 1/2

ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; MMP-2 (*matrix metalloproteinase 2*) — metaloproteinaza 2; MMP-9 (*matrix metalloproteinase 9*) — metaloproteinaza 9; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; TNF-alfa (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa; IL-1 — interleukina 1; IL-6 — interleukina 6; ERK 1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) — kinazy regulowane przez sygnały zewnątrzkomórkowe

Tabela 4. Zalecenia dotyczące zastosowania leków beta-adrenolitycznych w stabilnej dławicy piersiowej (źródło [26])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
W celu opanowania objawów podmiotowych i zniesienia niedokrwienia mięśnia sercowego zaleca się zastosowanie beta ₁ -adrenolityku w pełnej dawce	I	A
W celu poprawy rokowania chorych po zawale serca lub z niewydolnością serca zaleca się stosowanie beta-adrenolityku doustnie	I	A
Łagodzenie objawów u chorych z kardiologicznym zespołem X	I	B

Tabela 5. Zalecenia dotyczące zastosowania leków beta-adrenolitycznych w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (źródło [27])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
U chorych z nadciśnieniem tętniczym uzasadnione jest podanie beta-adrenolityku <i>i.v.</i> bezpośrednio po przyjęciu do szpitala	IIa	B
Zaleca się zastosowanie beta-adrenolityku <i>p.o.</i> już w ciągu pierwszych 24 h, jeśli nie ma przeciwwskazań, zwłaszcza u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub tachykardią	I	B
Beta-adrenolityk należy stosować długotrwale u wszystkich chorych z upośledzoną czynnością lewej komory	I	A

i.v. (intravenous) — dożylnie; *p.o.* (per os) — doustnie

rzutu w terapii chorych z dławicą piersiową, jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania [26].

Ostre zespoły wieńcowe bez przetrwałego uniesienia odcinka ST

W wytycznych ESC z 2011 [27] podkreślono, że beta-adrenolityki kompetycyjnie hamują wpływ krążących amin katecholowych na mięsień sercowy i zmniejszają zużycie tlenu przez ten mięsień, powodując zwalnianie rytmu serca, obniżanie ciśnienia tętniczego i kurczliwości serca. Zatem w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego i/lub tachykardii należy rozważyć dożylne podawanie beta-adrenolityka przy przyjęciu do szpitala u pacjentów stabilnych hemodynamicznie (klasa Killipa < 3). W zaleceniach ESC z 2011 roku dotyczących ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS, *non-ST-elevation acute coronary syndrome*) zarekomendowano kontynuację leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów przyjmujących go długotrwale, przyjętych do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*), gdy stan kliniczny odpowiada klasie Killipa mniejszej niż 3. Ponadto doustne leczenie beta-adrenolitykiem jest wskazane u wszystkich chorych z dysfunkcją lewej komory i bez przeciwwskazań. U chorych z NSTE-ACS i z dysfunkcją lewej komory (z objawami przedmiotowymi niewydolności serca lub bez takich objawów) zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antago-

nistów receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*) w odpowiednich dawkach.

We wtórnej prewencji u wszystkich chorych z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory ([LVEF, *left ventricular ejection fraction*] ≤ 40%) zaleca się stosowanie beta-adrenolityków.

Zalecenia pochodzące z wytycznych ESC z 2011 roku zebrano w tabeli 5.

W poprzednich zaleceniach ESC z 2007 roku podkreślano, że beta-adrenolityków nie powinni przyjmować chorzy z istotnym upośledzeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, astmą w wywiadzie i ostrą dysfunkcją lewej komory. Aby osiągnąć dobry efekt terapeutyczny, należy obniżyć częstotliwość rytmu serca do 50–60/minutę [28].

Ostry zawał serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST

W zaleceniach ESC dotyczących ostrego zawału serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) rekomenduje się doustne podawanie beta-adrenolityków w rutynowym leczeniu profilaktycznym w ostrej fazie choroby. Jednak zasadność rutynowego wczesnego podawania leków z tej grupy dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) już nie jest tak pewna [29]. Podkreśla się istotny efekt antyarytmiczny leków beta-adrenolitycznych, co skutkuje zmniejszeniem ryzyka wystąpienia migotania komór. W wytycznych ESC wskazano korzyści z zastosowania tych leków *i.v.* w ostrej fazie choroby w przypadku wystąpienia nawracających

Tabela 6. Zalecenia dotyczące zastosowania leków beta-adrenolitycznych w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (źródło [29])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
W rutynowym leczeniu farmakologicznym w ostrej fazie zaleca się stosowanie beta-adrenolityku <i>p.o.</i>	I	A
Ewentualne podanie beta-adrenolityku <i>i.v.</i> może przynieść niewielką korzyść u chorych w stanie stabilnym obciążonych niewielkim ryzykiem, natomiast jest przeciwwskazane w przypadku hipotensji lub niewydolności serca	IIb	A

p.o. (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

Tabela 7. Zalecenia dotyczące zastosowania leków beta-adrenolitycznych w zaburzeniach rytmu w przebiegu ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (źródło [29])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Nawracające objawowe salwy nieutralowanego jednokształtnego VT — amiodaron, sotalol lub inny beta-adrenolityk <i>i.v.</i>	IIa	C
Różnokształtny VT: jeśli wyjściowy odstęp QT jest prawidłowy — sotalol lub inny beta-adrenolityk, amiodaron lub lignokaina <i>i.v.</i>	I	C
Kontrola częstości rytmu serca w AF — beta-adrenolityk lub niedihydropirydynowi antagoniści wapnia <i>i.v.</i> pod warunkiem braku klinicznych objawów niewydolności serca, skurczu oskrzeli lub bloku a-v	I	C

VT (*ventricular tachycardia*) — częstoskurcz komorowy; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków, a-v (*atrioventricular*) — przedsionkowo-komorowy

Tabela 8. Zalecenia dotyczące długotrwałego stosowania leków beta-adrenolitycznych w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (źródło [29])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Długotrwałe leczenie farmakologiczne po STEMI — doustne leki beta-adrenolityczne u wszystkich chorych, którzy je tolerują i w przypadku braku przeciwwskazań, niezależnie od ciśnienia tętniczego i czynności lewej komory	I	A
Długotrwałe postępowanie w niewydolności serca lub dysfunkcji lewej komory — doustne leki beta-adrenolityczne u wszystkich chorych w przypadku braku przeciwwskazań	I	A

STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST

objawowych salw nieutralowanego jednokształtnego częstoskurczu komorowego. W przypadku wystąpienia różnokształtnego częstoskurczu komorowego, przy wyjściowym prawidłowym odstępem QT, w postępowaniu także korzystne jest zastosowanie beta-adrenolityku. Podobnie zaleca się zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w kontroli częstotliwości rytmu serca w migotaniu przedsionków. Zalecenia te zabrano w tabelach 6 i 7.

W długotrwałym leczeniu farmakologicznym po STEMI leki beta-adrenolityczne powinno się stosować u wszystkich chorych do końca ich życia, jeśli nie ma przeciwwskazań i leki są dobrze tolerowane. W wytycznych szczególnie podkreślono konieczność ich zastosowania w przypadku niewydolności serca lub dysfunkcji lewej komory, ponieważ wyniki badań klinicznych i metaanaliz potwierdzają, że podawanie beta-adrenolityków powoduje zmniejszenie śmiertelności i częstości ponownych zawałów serca o 20–25% (tab. 8) [29].

W wytycznych ESC oraz *European Association for Cardiothoracic Surgery* z 2010 roku, dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [13], zaleca się stosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego (w tym beta-adrenolitykami, statynami, inhibitorami ACE oraz ARB) w ramach prewencji nefropatii kontrastowej u wszystkich chorych na przewlekłą chorobę nerek. Leki beta-adrenolityczne zaleca się rutynowo w celu zmniejszenia częstości występowania migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) po pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Najwyższe wskazania (klasa zaleceń I, poziom dowodów A) dotyczą zastosowania beta-adrenolityków po rewaskularyzacji mięśnia sercowego.

ZASTOSOWANIE LEKÓW BETA-ADRENOLITYCZNYCH W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

Zalecenia pochodzące z niektórych krajów, dotyczące zastosowania leków beta-adrenolitycznych w nadciśnieniu

tętnicznym, zepchnęły te leki na daleki plan (w Wielkiej Brytanii są lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze czwartego rzutu) [30]. Mimo tego w aktualnie obowiązujących zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Hipertensjologicznego (ESH, *European Society of Hypertension*) i ESC z 2007 utrzymano te leki w grupie 5 najważniejszych klas leków w terapii nadciśnienia tętniczego [31, 32]. Leki beta-adrenolityczne można więc stosować zarówno w początkowym stadium leczenia, jak i w fazie kontynuacji leczenia hipotensyjnego; zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniach. Korzyści ze stosowania beta-adrenolityków w nadciśnieniu tętnicznym mogą być większe w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi, szczególnie w przypadku HF, po przebytych zawałach serca, współwystępowania dławicy piersiowej, tachyarytmii (np. utrwalone AF), jaskry oraz ciąży. Podkreśla się, że leki beta-adrenolityczne są opcją pierwszego wyboru szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym i CHD i/lub HF [32].

Jedną z przyczyn deprecjonowania pozycji leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego jest fakt, że słabiej niż inne leki hipotensyjne obniżają centralne ciśnienie aortalne. Istnieją opinie, że leki te nie powinny być lekami pierwszego rzutu w terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego [33]. Sceptycyzm dotyczący korzyści z leczenia beta-adrenolitykami, w porównaniu z innymi lekami, wynika między innymi z wyników badań LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction*) i ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*), w których wykazano przewagę ARB (losartanu) i antagonisty wapnia (amlodipiny) nad beta-adrenolitykiem (atenololem) w zakresie częstości udarów mózgu i poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (LIFE) lub udarów i śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej (ASCOT) [34, 35]. Wyniki metaanalizy Lindholma i wsp. [36] wzbudziły dalsze kontrowersje dotyczące tego, czy leki z tej grupy wykazują pożądaną wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym. W innej, z kolei, metaanalizie nie stwierdzono różnic między inhibitorami ACE, antagonistami wapnia i beta-adrenolitykami pod względem ich wpływu na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe [37]. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku, dotyczących zasad postępowania w nadciśnieniu tętnicznym, sugeruje się, że w przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego w razie wskazań do zastosowania beta-adrenolityków preferowane powinny być preparaty wazodylatacyjne (celiprolol, karwedilol,

nebiwolol) ze względu na lepsze właściwości hemodynamiczne, metaboliczne i korzystniejszy wpływ na ciśnienie centralne. Przesłanki do stosowania tych leków istnieją także w przypadku towarzyszącej cukrzycy czy w zespole metabolicznym, ponieważ wydaje się, że działania niepożądane w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej są w przypadku tych leków słabiej wyrażone lub nie występują. Jeśli celem terapii nadciśnienia tętniczego jest także redukcja częstości rytmu serca, najbardziej przydatne będą wysoce kardioselektywne beta₁-adrenolityki, takie jak: betaksolol, bisoprolol, bursztynian metoprololu [25].

W przypadku konieczności stosowania terapii skojarzonej połączeniem preferowanym, skutecznym i dobrze tolerowanym jest beta-adrenolityk i dihidropirydynowy antagonistą wapnia. Leków beta-adrenolitycznych, zwłaszcza w połączeniu z diuretykami tiazydowymi, nie należy stosować u pacjentów z zespołem metabolicznym, cukrzycą lub zagrożonych wystąpieniem cukrzycy, między innymi ze względu na ryzyko nasilenia insulinooporności, sprzyjanie zwiększeniu masy ciała, maskowanie objawów hipoglikemii czy na mniej efektywną prewencję ryzyka sercowo-naczyniowego [25]. W zaleceniach ESH i ESC zaznaczono ponadto, że beta-adrenolityki, podobnie jak inhibitory ACE i ARB, są mniej skuteczne u osób rasy czarnej, u których powinno się preferować diuretyki i antagonistów wapnia [31].

W tabeli 9 przedstawiono typowe dawkowanie leków beta-adrenolitycznych w nadciśnieniu tętnicznym [38].

ZASTOSOWANIE LEKÓW BETA-ADRENOLITYCZNYCH W OSTREJ I PRZEWLEKŁEJ HF

Jedną z konsekwencji nadmiernej i długotrwałej aktywacji układu współczulnego jest HF. Długotrwała stymulacja receptorów beta₁ skutkuje działaniem proapoptycznym, proprzerostowym i proarytmicznym oraz zmniejszoną odpowiedzią na aminy katecholowe. Wśród zmian zachodzących w HF w układzie receptorów beta należy wymienić zmniejszenie wrażliwości receptorów beta₁ i beta₂ na aminy katecholowe, spadek gęstości receptorów beta₁ (degradacja, odczulenie, internalizacja), zwiększenie powinowactwa receptorów beta₂ do białka G_i i zwiększenie gęstości receptorów beta₃ [10]. W tym kontekście strategia modulowania aktywności układu współczulnego przez blokadę receptorów beta jest szczególnie uzasadniona.

Wśród leków beta-adrenolitycznych, które znalazły się w zaleceniach ESC z 2008 roku, dotyczących HF są bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu oraz

Tabela 9. Dawkowanie leków beta-adrenolitycznych w nadciśnieniu tętniczym (na podstawie [38])

Nazwa leku	Dawka początkowa	Dobowa dawka docelowa
Metoprolol	2 × 25 mg	100–200 mg w 2 dawkach
Metoprolol CR	1 × 25 mg	50–100 mg w 1 dawce
Bisoprolol	1 × 5 mg	20 mg w 1 dawce
Karwedilol	2 × 12,5 mg	50 mg w 2 dawkach
Nebivolol	1 × 5 mg	10 mg w 1 dawce

CR — o przedłużonym uwalnianiu

Tabela 10. Zalecenia dotyczące zastosowania leków beta-adrenolitycznych w ostrej i przewlekłej niewydolności serca (źródło [39])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Należy stosować u wszystkich z objawową HF i LVEF ≤ 40%, chyba że są przeciwwskazane lub źle tolerowane. Poprawiają czynność komór i samopoczucie, zmniejszają liczbę hospitalizacji z powodu HF i poprawiają przeżycie. Leczenie beta-adrenolitykiem należy rozpocząć przed wypisaniem ze szpitala	I	A
Zastosowanie w AF: u chorych z AF i LVEF ≤ 40% digoksynę należy podawać w celu kontroli rytmu serca łącznie z lekiem beta-adrenolitycznym lub przed jego włączeniem	I	C

HF (*heart failure*) — niewydolność serca; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków

nebiwolol [39]. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*) i MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL (controlled release) Randomized Intervention Trial in Heart Failure*) potwierdziły, że leczenie beta-adrenolitykiem zmniejsza śmiertelność i częstość hospitalizacji z powodu nasilenia objawów HF w czasie około roku od początku leczenia [40–42]. W związku z tym, jeśli to tylko możliwe, terapię lekami z tej grupy należy rozpocząć przed wypisaniem pacjenta ze szpitala. W wytycznych zasugerowano, aby farmakoterapię rozpoczynać u chorych w stanie stabilnym. Tylko w warunkach szpitalnych, z dużą ostrożnością można rozpocząć terapię beta-adrenolitykami u ostatnio zdekompensowanych chorych, pod warunkiem że chory nie jest zależny od leków inotropowo dodatnich podawanych dożylnie i może być obserwowany w szpitalu przynajmniej przez 24 godziny od rozpoczęcia leczenia (tab. 10). Informacje dotyczące dawkowania leków beta-adrenolitycznych w HF zebrano w tabeli 11.

Podkreśla się, że leki beta-adrenolityczne należy stosować u wszystkich chorych z objawową HF i LVEF mniejszą lub równą 40%, chyba że są one przeciwwskazane lub źle tolerowane. Pacjent powinien przyjmować optymalną dawkę leku z grupy inhibitorów ACE lub/i ARB (a także, w przypadku wskazania, antagonisty aldosteronu) oraz powinien być stabilny klinicznie (np. bez zmian w dawkowaniu diuretyków w ostatnim czasie).

Ich zastosowanie poprawia czynność komór i samopoczucie chorych, zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i poprawia przeżycie.

W przypadku zaostrzenia objawów HF konieczne może być zmniejszenie dawki beta-adrenolityku, a w sytuacjach trudnych można rozważyć czasowe odstawienie leku. Zaleca się ponowne rozpoczęcie leczenia małymi dawkami i ich powolne zwiększanie tak szybko, jak to możliwe, najlepiej przed wypisaniem chorego ze szpitala. W czasie zwiększania dawki beta-adrenolityku pacjenta należy kontrolować co 2–4 tygodnie. Jeśli nie występują objawy niepożądane, dawkę należy podwajać podczas każdej wizyty kontrolnej aż do osiągnięcia dawki docelowej, której skuteczność dowiedziono w badaniach naukowych (klinicznych), lub maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Nie należy zwiększać dawek, jeśli podczas dowolnej wizyty stwierdzi się objawy pogorszenia HF, nadmierną bradykardię (częstotliwość tętna < 50/min) lub objawowe podciśnienie (np. zawroty głowy). W wytycznych ESC podano, jak trzeba postępować w przypadku stwierdzonych działań niepożądanych. Jeżeli HF się zaostrzy, należy zwiększyć dawkę diuretyku oraz, jeśli to możliwe, kontynuować leczenie beta-adrenolitykiem (najczęściej w zmniejszonej dawce). Jeśli zostanie stwierdzona nadmierna bradykardia, należy wykluczyć blok serca. Może także zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki beta-adrenolityku, a nawet jego odstawienia. W przypadku objawowego niedociśnienia można roz-

Tabela 11. Dawkowanie leków beta-adrenolitycznych w niewydolności serca (źródło [39])

Beta-adrenolityk	Dawka początkowa	Dawka docelowa
Bisoprolol	1,25 mg raz/d.	10 mg raz/d.
Karwedilol	3,125 mg 2 razy/d.	25–50 mg 2 razy/d.
Bursztynian metoprololu	12,5/25 mg raz/d.	200 mg raz/d.
Nebivolol	1,25 mg raz/d.	10 mg raz/d.

Tabela 12. Zalecenia dotyczące stosowania leków beta-adrenolitycznych w farmakologicznej kontroli częstości rytmu serca w migotaniu przedsionków w przebiegu niewydolności serca [39]

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Zaleca się beta-adrenolityk lub digoksynę do kontroli częstotliwości rytmu w spoczynku u chorych z HF i dysfunkcją LV	I	B
Połączenie beta-adrenolityku z digoksyną można rozważyć w celu kontroli częstotliwości rytmu serca w spoczynku i podczas wysiłku	I	B

HF (*heart failure*) — niewydolność serca; LV (*left ventricle*) — lewa komora

ważąc zmniejszenie dawek innych leków obniżających ciśnienie, np. diuretyków czy azotanów. Nie powinno się redukować dawek leków z grupy inhibitorów ACE/ARB. Interwencja nie jest wymagana w bezobjawowym spadku ciśnienia.

Szczególnego postępowania wymagają chorzy z HF oraz AF (tab. 12). W celu kontroli częstotliwości rytmu w spoczynku u chorych z HF i dysfunkcją lewej komory zaleca się beta-adrenolityk lub digoksynę. Można również rozważyć połączenie leków z obu tych grup. U chorych niestabilnych hemodynamicznie z niewydolnością skurczową lewej komory w fazie początkowej zaleca się digoksynę.

W przypadku komorowych zaburzeń rytmu serca zalecana jest optymalna dawka beta-adrenolityku.

Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w AF

Leki beta-adrenolityczne oraz niedihydropirydynowi antagonisty wapnia, w przeciwieństwie do pochodnych naparstnicy, obniżają częstość rytmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. W długoterminowej kontroli częstotliwości rytmu komór u aktywnych pacjentów z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym AF zaleca się więc zastosowanie leków beta-adrenolitycznych, niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, digoksyny lub skojarzenia wymienionych leków, a strategia doboru leku i dawki powinna być zindywidualizowana. W przypadku konieczności doraźnego zwolnienia częstotliwości rytmu komór u pacjentów w stanie stabilnym można osiągnąć ten efekt, podając doustnie lek beta-adrenolityczny lub niedihydropirydy-

nowego antagonistę wapnia. W przypadku występowania poważnych objawów klinicznych skuteczne może się okazać podanie leków *i.v.*, na przykład metoprololu, co skutkuje szybkim zwolnieniem przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym. Należy jednak pamiętać, że leki beta-adrenolityczne są przeciwwskazane w zespole preekscytacji. W przypadku COPD można stosować selektywne leki beta₁-adrenolityczne (np. bisoprolol) w małych dawkach, zachowując szczególną ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, a jeśli kontrola częstotliwości rytmu komór nie jest wystarczająca, należy dołączyć niedihydropirydynowych antagonistów wapnia i digoksynę. Leki beta-adrenolityczne umiarkowanie skutecznie zapobiegają nawrotom AF. Wyjątkiem jest AF w przebiegu nadczynności tarczycy oraz arytmia wywołana wysiłkiem — w tych przypadkach leki te wydają się szczególnie przydatne. Zatem leki beta-adrenolityczne są szczególnie zalecane w celu zapobiegania AF o podłożu adrenergicznym. W przypadku pierwszego epizodu AF także należy rozważyć zastosowanie leku z tej grupy. W wytycznych ESC z 2010 roku omówiono ponadto zasady kardiowersji farmakologicznej. Leki beta-adrenolityczne nie działają skutecznie w przywracaniu rytmu zatokowego w przypadku AF o niedawnym początku i w związku z tym nie są zalecane. Nie potwierdzono także jednoznacznie wpływu tej terapii na zapobieganie wczesnym nawrotom arytmii czy na poprawę skuteczności kardiowersji elektrycznej w przypadku planowania takiego zabiegu. W tabeli 13 zebrano leki beta-adrenolityczne stosowane w kontroli częstotliwości rytmu komór. W tabeli 14 przedstawiono

Tabela 13. Leki beta-adrenolityczne stosowane w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków (źródło [43])

Beta-adrenolityk	Dawka dożylna	Zwykła doustna dawka podtrzymująca
Metoprolol CR/XL	2,5–5 mg	100–200 mg raz/d.
Bisoprolol	Nie dotyczy	2,5–10 mg raz/d.
Karwedilol	Nie dotyczy	3,125–25 mg 2 razy/d.
Atenolol	Nie dotyczy	25–100 mg raz/d.
Esmolol	10 mg	Nie dotyczy
Propranolol	1 mg	10–40 mg 3 razy/d.

CR/XL — o przedłużonym uwalnianiu

zalecenia ESC z 2010 roku dotyczące leków beta-adrenolitycznych w AF [43].

Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z arytmiami komorowymi i w prewencji nagłej śmierci sercowej

Leki beta-adrenolityczne należą do klasy II leków antyarytmicznych według Vaughana Williama.

Ze względu na profil skuteczności i bezpieczeństwa leki beta-adrenolityczne należy traktować jako podstawę w leczeniu komorowych pobudzeń ektopowych i zaburzeń rytmu. Skutecznie zmniejszają również liczbę przypadków nagłej śmierci sercowej (SCD, *sudden cardiac death*) w wielu chorobach serca przebiegających z HF lub bez niej [44]. W tabeli 15 zebrano zalecenia dotyczące zastosowania tej grupy leków w komorowych zaburzeniach rytmu serca [44].

Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w chorobach układu sercowo-naczyniowego u kobiet w ciąży

W rekomendacjach dotyczących stosowania leków u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią leki beta-adrenolityczne znalazły się w klasie C. Bisoprolol, labetalol, metoprolol oraz propranolol przenikają przez łożysko oraz do mleka matki, ale w zaleceniach jest mowa, że karmienie piersią jest możliwe w przypadku matek stosujących te leki [45].

Jeśli chodzi o działania niepożądane, to w przypadku bisoprololu, metoprololu i propranololu wymienia się bradykardię i hipoglikemię u płodu. Labetalol może powodować wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu

(II i III trymestr), bradykardię płodu i hipotensję (gdy stosowany jest blisko terminu porodu).

W przypadku nadciśnienia tętniczego u kobiety w ciąży alfa/beta-adrenolityk labetalol wykazuje podobną skuteczność jak metyldopa. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego można go podać *i.v.* [45]. W wytycznych PTNT na rok 2011 spośród leków beta-adrenolitycznych stosowanych w ciąży preferuje się labetalol, a spośród innych leków z tej grupy wymieniono tylko metoprolol [25].

PODSUMOWANIE

Leki beta-adrenolityczne mają ugruntowaną pozycję w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Są szeroko stosowane, dzięki właściwościom antyarytmicznym, przeciwniedokrwiennym, hipotensyjnym i zmniejszającym częstość rytmu serca. Mimo kontrowersji dotyczących mniejszej skuteczności w obniżaniu ryzyka udaru mózgu czy gorszego wpływu na centralne ciśnienie tętnicze w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi wydaje się, że nadal pozostają w podstawowym arsenale leków w chorobach układu krążenia. Biorąc pod uwagę profil metaboliczny i lipidowy nowych leków z tej grupy, takich jak karwedilol czy nebiwolol, wydaje się, że ocena leków beta-adrenolitycznych jako całej grupy jest coraz mniej uzasadniona. Heterogenność leków z tej grupy wskazuje na potrzebę dalszych badań dotyczących ich właściwości terapeutycznych i działań niepożądanych, ponieważ interesujące właściwości nowych leków hybrydowych z tej grupy wynikają nie tylko z samej blokady receptorów beta, ale także z dodatkowych mechanizmów działania.

Tabela 14. Zalecenia dotyczące stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z migotaniem przedsionków (źródło [43])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Kardiowersja elektryczna AF: można rozważyć wstępną terapię lekiem beta-adrenolitycznym, diltiazemem lub werapamillem w celu kontroli częstotliwości rytmu komór, chociaż wpływ tych leków na poprawę skuteczności kardiowersji elektrycznej czy zapobieganie wczesnym nawrotom AF nie jest pewny	IIb	C
Doraźna kontrola częstotliwości rytmu komór:		
• w przypadku braku cech preekscytacji w celu zwolnienia częstotliwości rytmu komór w przypadku AF zaleca się podanie <i>i.v.</i> leku beta-adrenolitycznego lub niedihydropirydynowego antagonisty wapnia i zwracanie szczególnej uwagi na pacjentów z hipotonią lub HF	I	A
• w przypadku AF w zespole preekscytacji leki z grupy beta-adrenolityków lub niedihydropirydynowych antagonistów wapnia są przeciwwskazane	III	C
Długoterminowa strategia kontroli częstotliwości rytmu komór: u pacjentów z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym AF zaleca się leczenie farmakologiczne zwalniające rytm komór (za pomocą leków beta-adrenolitycznych, niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, digoksyny lub skojarzenia wymienionych leków)	I	B
W celu zapobiegania AF o podłożu adrenergicznym zaleca się stosowanie leków beta-adrenolitycznych	I	C
U pacjentów z pierwszym epizodem AF należy rozważyć zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w celu utrzymywania rytmu zatokowego (oraz częstotliwości rytmu komór)	IIa	C
Kontrola częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF i HF:		
• u pacjentów z HF oraz niską LVEF zaleca się stosowanie beta-adrenolityków jako leków pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór	I	A
• u pacjentów z HF i zachowaną LVEF można rozważyć stosowanie leków beta-adrenolitycznych, alternatywnie do niedihydropirydynowych antagonistów wapnia	IIb	C
U pacjentów z ACS zaleca się dożylnie podanie leku beta-adrenolitycznego w celu zwolnienia szybkiego rytmu komór w przebiegu AF	I	C
U kobiet w ciąży w przypadku konieczności kontroli częstotliwości rytmu komór należy rozważyć zastosowanie leku beta-adrenolitycznego lub niedihydropirydynowego antagonisty wapnia. Stosując leki beta-adrenolityczne w czasie I trymestru ciąży, należy uwzględnić zarówno korzyści, jak i potencjalnie negatywny wpływ na płód	IIa	C
AF w okresie pooperacyjnym:		
• u pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej, w przypadku braku przeciwwskazań, zaleca się zastosowanie doustnych leków beta-adrenolitycznych w celu zapobiegania AF w okresie pooperacyjnym	I	A
• po włączeniu beta-adrenolityków (lub innych leków antyarytmicznych kontrolujących AF) należy kontynuować podawanie leków do dnia operacji	I	B
W celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF w przebiegu nadczynności tarczycy, w przypadku braku przeciwwskazań, zaleca się stosowanie leków beta-adrenolitycznych	I	C
W celu kontroli rytmu serca oraz utrzymywania rytmu zatokowego u pacjentów z HCM należy rozważyć stosowanie amiodaronu (lub, alternatywnie, dizopiramidu łącznie z lekiem beta-adrenolitycznym)	IIa	C
W przypadku AF w przebiegu chorób płuc jako alternatywę w celu kontroli częstotliwości rytmu komór należy rozważyć zastosowanie selektywnych leków beta ₁ -adrenolitycznych (np. bisoprololu) w małych dawkach	IIa	C
U pacjentów z obturacyjną chorobą płuc, u których wystąpiło AF, nie zaleca się stosowania nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych, sotalolu, propafenonu i adenozyyny	III	C

AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia przerostowa

Tabela 15. Zalecenia dotyczące stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z arytmiami komorowymi i w prewencji nagłej śmierci sercowej (źródło [44])

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Trwały jednokształtny VT: u chorych z uporczywie nawracającym jednokształtnym VT związanym z CHD lub idiopatycznym korzystne może być zastosowanie <i>i.v.</i> amiodaronu, beta-adrenolityku, prokainamidu, sotalolu lub ajmaliny	IIa	C
Wielokształtny VT: u chorych z nawracającym wielokształtnym VT zaleca się podanie beta-adrenolityku <i>i.v.</i> , zwłaszcza gdy podejrzewa się niedokrwienie mięśnia sercowego lub nie można go wykluczyć	I	B
Częstoskurcz torsades de pointes: u chorych z torsades de pointes i bradykardią zatokową uzasadnione jest doraźne leczenie beta-adrenolitykiem połączone ze stymulacją elektryczną	IIa	C
Ustawiczny częstoskurcz komorowy:		
• u chorych z nawracającym lub ustawicznym wielokształtnym VT spowodowanym ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego zaleca się rewaskularyzację i beta-blokadę, a następnie stosowanie leków antyarytmicznych, takich jak prokainamid i amiodaron	I	C
• u chorych z burzą VT uzasadnione może być stosowanie amiodaronu i beta-adrenolityku <i>i.v.</i> (oddzielnie lub razem)	IIb	C
LQTS — beta-adrenolityk u chorych:		
• z klinicznym rozpoznaniem LQTS (tzn. wydłużonym QT)	I	B
• molekularnym rozpoznaniem LQTS (tzn. prawidłowym odstępem QT)	IIa	B
• kobiet w ciąży z LQTS, które miały objawy podmiotowe, jeśli nie ma istotnych przeciwwskazań	I	C
LQTS — ICD + beta-adrenolityk u chorych:		
• po NZK	I	A
• miewających omdlenia lub VT podczas stosowania beta-adrenolityku	IIa	B
• z LQT2 i LQT3	IIb	B
CPVT — beta-adrenolityk u chorych:		
• z klinicznie rozpoznaniem CPVT na podstawie obecności spontanicznych lub udokumentowanych wyzwalanych stresem VA	I	C
• bez objawów klinicznych, jeśli rozpoznanie CPVT ustalono w dzieciństwie na podstawie analizy genetycznej	IIa	C
• z CPVT, z ustalonym rozpoznaniem genetycznym w dorosłym wieku, u których nigdy nie stwierdzono klinicznych objawów tachyarytmii	IIb	C
CPVT — ICD + beta-adrenolityk u chorych:		
• po NZK	I	A
• z omdleniami lub udokumentowanym trwałym VT, który wystąpił podczas stosowania beta-adrenolityków	IIa	C
Zaburzenia rytmu serca u osób bez zmian strukturalnych w sercu: beta-adrenolityk u chorych z VT z RV i wywołującym objawy podmiotowe	IIa	C

VT (*ventricular tachycardia*) — częstoskurcz komorowy; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; LQTS (*long QT syndrome*) — zespół długiego QT; NZK — nagłe zatrzymanie krążenia; CPVT (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*) — częstoskurcz komorowy zależny od amin katecholowych; ICD (*implantable cardioverter defibrillator*) — implantowalny kardiowerter-defibrylator; VA (*ventricular arrhythmia*) — komorowe zaburzenia rytmu; RV (*right ventricle*) — prawa komora

PIŚMIENNICTWO

- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1244–1263.
- Filipiak K.J., Tykarski A., Czarnecka D. i wsp. Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 6: 421–433.
- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. i wsp. Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
- Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. i wsp. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2915–2957.
- Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. i wsp. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 230–268.
- Erbel R., Alfonso F., Boileau C. i wsp. Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1642–1681.

7. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. i wsp.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1965–1991.
8. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. i wsp.; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2769–2812.
9. Szczeklik A., Tendera M. *Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2010: 1122–1124.
10. Mackiewicz U., Klemenska E., Beręsewicz A. Receptory beta-adrenergiczne w zdrowym i niewydolnym sercu. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 294–302.
11. Kostka-Jeziorny K., Cofta S., Tykarski A. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i POCHP lub astmą oskrzelową. *Via Medica, Gdańsk* 2010.
12. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. i wsp.; the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2851–2906.
13. Wijns W., Kolh P., Danchin N. i wsp.; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.
14. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. *Karwedilol. Via Medica, Gdańsk* 2009: 19.
15. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
16. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
17. Manrique C., Giles T.D., Ferdinand K.C., Sowers J.R. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2009; 11: 369–375.
18. Kostka-Jeziorny K., Gluszek J. *Nebivolol. Via Medica, Gdańsk* 2009.
19. Poirier L., Cléroux J., Nadeau A., Lacourcière Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1429–1435.
20. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. i wsp. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 753–757.
21. Rizo E., Bairaktari E., Kostoula A. i wsp. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003; 8: 127–134.
22. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. i wsp. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.
23. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. i wsp. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25: 409–416.
24. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. i wsp. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MRNOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34: 327–331.
25. Zespół ekspertów. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 2: 55–82.
26. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
27. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. 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). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
28. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. i wsp.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
29. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. i wsp. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
30. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/ /BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034. GL
31. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp.; the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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.* 2007; 28: 1462–1536.
32. Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension. *Eur. Heart J. Suppl.* 2009; 11: A3–A8.
33. Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B. i wsp. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 563–572.
34. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
35. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
36. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
37. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T. i wsp.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.* 2008; 336: 1121–1123.
38. Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E. i wsp. Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. *Medycyna Praktyczna, Kraków*, 2011: 534.
39. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.

40. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
41. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. i wsp. 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: 2194–2199.
42. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. i wsp. 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.
43. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp.; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
44. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. i wsp.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 746–837.
45. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. i wsp. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32: 3147–3197.