

# Leki $\beta$ -adrenolityczne w terapii nadciśnienia tętniczego

## Wstęp

Za początek badań nad układem adrenergicznym można przyjąć rok 1895, w którym polski fizjolog (z zawodu dentysta) Napoleon Nikodem Cybulski, we współpracy z Władysławem Symonowiczem, odkrył hormonalne działanie rdzenia nadnerczy i wyizolował adrenalinę. Jako pierwszy na świecie działanie nowej substancji badał profesor farmakologii John Jacob Abel, który opisał wzrost ciśnienia tętniczego i tachykardię w następstwie podania hormonu. Później zauważono, że podanie leków „antyadrenalinowych”, takich jak fenoksybenzamina (o której wiemy dzisiaj, że blokuje receptory  $\alpha$ -adrenergiczne), zapobiegało wzrostowi ciśnienia tętniczego, lecz nie wpływało na częstość serca. W 1939 roku dwaj wybitni fizjolodzy — Walter B. Cannon i Arturo Rosenblueth — zaproponowali tak zwaną hipotezę sympatynową, która zakładała istnienie niezidentyfikowanych substancji, łączących się z neuroprzekaznikami. Sympatyna E po związaniu się z odpowiednim mediatorem miała wywoływać pobudzenie komórki, a połączenie się z sympatyną I prowadziło do zahamowania aktywności adrenergicznej. Oczywiście pomimo licznych badań sympatyny nie znaleziono, natomiast w 1948 roku Raymond Ahlquist wysunął hipotezę, że odmienna reakcja na adrenalinę i jej pochodne wynika z obecności różnych receptorów, które nazwał alfa ( $\alpha$ ) i beta ( $\beta$ ). Typ receptora Ahlquist określał na podstawie rodzaju reakcji po podaniu agonistów: receptory  $\alpha$ -adrenergiczne najsilniej odpowiadały na adrenalinę, słabiej na noradrenalinę, a najsłabiej na izoprenalinę. Z kolei receptory  $\beta$ -adrenergiczne charakteryzowała najsilniejsza stymulacja izoprenalina, a najsłabsza noradrenaliną [1].

Pogląd Ahlquista o istnieniu odrębnych receptorów  $\alpha$  i  $\beta$  nie znajdował zrozumienia u współczesnych,

a jego praca oryginalna na ten temat długo nie mogła ukazać się w druku, spotykając się z odmową publikacji w wielu znanych czasopismach medycznych. Po kilkunastu latach wśród receptorów  $\beta$ -adrenergicznych wyróżniono 2 podtypy:  $\beta_1$ , które posiadały identyczne powinowactwo do adrenaliny i noradrenaliny oraz  $\beta_2$  — silniej pobudzane adrenaliną niż noradrenaliną [2]. W kolejnych badaniach wykazano także swoistą narządową lokalizację poszczególnych typów i podtypów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (tab. I) i dokładnie poznano ich budowę i właściwości.

Uzyskanie leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne wiąże się z badaniami nad nowymi metodami leczenia choroby wieńcowej. W latach 50. ubiegłego stulecia intensywnie poszukiwano innych niż nitrogliceryna środków rozszerzających naczynia wieńcowe, aby zwiększyć zaopatrzenie mięśnia sercowego w tlen. Odmienne podejście do terapii zaproponował wówczas James Black, który postanowił poprawić ukrwienie serca, zmniejszając jego zapotrzebowanie na tlen. Już wtedy wiadano, że zużycie tlenu wzrasta przy zwiększeniu częstości serca i ciśnienia tętniczego, jak również że oba te procesy wynikają z aktywacji części współczulnej układu autonomicznego. Obawiając się, że wywołany lekami spadek ciśnienia tętniczego może pogorszyć ukrwienie serca, James Black skoncentrował swoje badania na poszukiwaniu preparatu, który będzie zmniejszał częstość serca. Odwołując się do dwureceptorowej teorii Ahlquista, rozpoczął z grupą chemików z *Imperial Chemical Industries* prace nad znalezieniem leku blokującego receptory  $\beta$ -adrenergiczne. W tym czasie (1958 r.) w laboratoriach firmy Eli Lilly uzyskano dichloroizoprenalinę (DCI) — analog izoprenaliny, który miał być długodziałającym środkiem rozszerzającym oskrzela poprzez pobudzenie receptorów  $\beta$  w układzie oddechowym. Tymczasem DCI zachowywał się jak antagonistą tego receptora. Black i jego zespół dokonali syntezy własnego związku, określonego najpierw jako ICI 38,174, który otrzymał później nazwę pronethanol. W badaniach doświadczalnych preparat ten blokował receptory  $\beta$  w sercu, nie wpływając na receptory  $\alpha$  w naczyniach, co potwierdziły także pierwsze próby przeprowadzone u ludzi. Pronethanolu nigdy nie dopuszczono do użytku

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii SPCSK  
ul. Banacha 1a  
02-097 Warszawa

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428-5851

**Tabela I.** Podstawowe typy receptorów  $\beta$ -adrenergicznych**Table I.** Types of  $\beta$ -adrenergic receptors

Typ receptora	Występowanie	Następstwa aktywacji
$\beta_1$	Mięsień sercowy	Zwiększenie częstości serca
		Zwiększenie siły skurczu
	Komórki węzła przedsionkowo-komorowego	Przyspieszenie przewodzenia
		Skrócenie okresu refrakcji
	Zakończenie presynaptyczne	Hamowanie uwalniania katecholamin
$\beta_2$	Aparat przykłębuszkowy	Wydzielanie reniny
	Wątroba	Glikogenoliza
	Oskrzela	Rozkurcz oskrzeli
	Mięśnie gładkie naczyń	Wazodylatacja
	Macica	Zahamowanie skurczów
	Drogi żółciowe	Rozkurcz
	Mięśnie szkieletowe	Drzenie
$\beta_3$	Tkanka tłuszczowa	Lipoliza
	Tkanka tłuszczowa	Termogeneza
	Mięsień sercowy	Hamowanie skurczu

klinicznego, ponieważ zaobserwowano, że u myszy wywołuje on guzy grasicy. Natomiast jego pochodna ICI 45,520, o nazwie propranolol, okazała się pozbawiona działania rakotwórczego.

W 1964 roku propranolol — pierwszy preparat blokujący receptory  $\beta$ -adrenergiczne ( $\beta$ -adrenolityk) — został wprowadzony do terapii. Szybko stwierdzono, że lek ten nie tylko zmniejsza częstość napadów dławicy piersiowej, ale także poprawia rokowanie u pacjentów po przebytym zawale serca. Po 3 latach terapii propranololem śmiertelność w grupie chorych go przyjmujących była 4-krotnie mniejsza aniżeli wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali leku. Po raz pierwszy hipotensyjne działanie propranololu opisali Prichard i Gillam [3], jednak ich obserwacje nie pasowały do ówczesnej wiedzy o fizjologii  $\beta$ -receptorów, stąd mówiono o „paradoksalnym efekcie hipotensyjnym”. Zgodnie z obowiązującą wtedy teorią zablokowanie receptorów  $\beta$  powinno prowadzić do przewagi pobudzenia receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych, czego wynikiem byłby skurcz naczyń i wzrost ciśnienia tętniczego. Jednak kolejne prace dokumentowały skuteczność propranololu w terapii nadciśnienia tętniczego, a wkrótce stwierdzono jego przydatność w leczeniu zaburzeń rytmu serca. W opublikowanych w latach 80. XX wieku wytycznych *World Health Organization* (WHO) oraz pierwszym raporcie *Joint National Committee* (JNC) z 1984 roku  $\beta$ -adrenolityki zostały uznane za leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego.

W latach 70. ubiegłego wieku pojawiły się doniesienia o korzystnym działaniu  $\beta$ -adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca, które stały się przesłanką

do przeprowadzenia dużych, wieloosrodkowych kontrolowanych badań klinicznych. Ich wyniki w sposób jednoznaczny wykazały redukcję zgonów i powikłań w następstwie stosowania  $\beta$ -adrenolityków, w wyniku czego leki te stały się podstawowymi preparatami w terapii niewydolności serca.

W chwili obecnej dostępnych jest ponad 20 różnych preparatów blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne ( $\beta$ -adrenolityków), popularnie nazywanych  $\beta$ -blokerami. Do dzisiaj leki z tej grupy znajdują szerokie zastosowanie w klinice i należą do podstawowych środków w terapii choroby wieńcowej, niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego, jak również wielu schorzeń innych narządów i układów. O znaczeniu  $\beta$ -adrenolityków może świadczyć fakt, że w 1988 roku Nagrodą Nobla, a później również tytułem szlacheckim, został uhonorowany Sir James Black — twórca propranololu i pionier badań nad rolą receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w układzie krążenia.

## Budowa i właściwości farmakologiczne

Pod względem budowy chemicznej leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne są syntetycznymi pochodnymi amin katecholowych i naśladują wiele z ich właściwości, łącząc się z aktywnym miejscem receptora. Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne działają poprzez współzawodnictwo z naturalnymi aminami katecholowymi, wypierając je z połączeń z recepto-

rem na skutek znacznie większego powinowactwa do niego. Leki, które wiążą się z receptorami adrenergicznymi, mogą hamować łączenie się receptora z aminami katecholowymi (antagoniści receptora) lub odwrotnie — pobudzać receptor (agoniści receptora). Zwykle antagoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych wykazują powinowactwo do jednego typu lub nawet podtypu receptora. Przykładowo, leki blokujące wybiórczo receptor  $\beta_1$ -adrenergiczny hamują wpływ adrenaliny czy noradrenaliny na serce, podczas gdy znacznie słabiej wpływają na receptory  $\beta_2$  w oskrzelach, a nie zmniejszają skurczu naczyń zależnego od pobudzenia receptorów  $\alpha_1$ - czy  $\alpha_2$ -adrenergicznych.

Niektóre preparaty mają zdolność pobudzania receptora, jednak ich powinowactwo do receptora jest większe niż naturalnych amin katecholowych, dlatego ostatecznie dominuje blokada receptora. Są to tak zwani częściowi („słabi”) agoniści albo, innymi słowy, antagoniści z zachowaną wewnętrzną (własną) aktywnością sympatykomimetyczną (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*).

Poszczególne preparaty charakteryzuje:

- powinowactwo do receptorów  $\beta_1$ - lub  $\beta_2$ -adrenergicznych (selektywność);
- wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna (ISA);
- zdolność do blokowania receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych;
- rozpuszczalność w tłuszczach;
- właściwości antyarytmiczne („stabilizujące błonę komórkową”);
- właściwości farmakokinetyczne.

Ponadto, niektóre preparaty z tej grupy mają dodatkowe właściwości, które mogą decydować o ich skuteczności klinicznej: labetalol, karwedilol i bucindolol posiadają zdolność hamowania receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych. Dodatkowo, w badaniach doświadczalnych wykazano działanie cząsteczki karwedilolu neutralizujące toksyczne rodniki tlenowe. Wyjątkowe cechy posiada nebiwolol, który bezpośrednio aktywuje syntezę tlenu azotu przez komórki śródbłonka.

Stosowane preparaty  $\beta$ -adrenolityków składają się z mieszaniny izomerów optycznych, jednak zdolność blokowania receptorów posiadają tylko lewoskrętne (l-)stereoizomery. Jedynym wyjątkiem jest sotalol, którego prawoskrętny izomer posiada właściwości leku antyarytmicznego III klasy. D-sotalol blokuje kanały potasowe, zwiększając czas trwania repolaryzacji błony komórkowej i wydłuża odstęp QT elektrokardiogramu.

### Kardioselektywność

Leki, które wykazują podobne powinowactwo do receptorów  $\beta_1$  i  $\beta_2$ , określa się mianem nieselektywnych antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Środki o większym powinowactwie do receptorów  $\beta_1$  (przeważających w sercu) noszą nazwę selektywnych (lub kardioselektywnych) antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych.

Należy jednak pamiętać, że zachowują one pewną aktywność antagonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych (dominujących w drzewie oskrzelowym).

W ostatnich latach do stosowania klinicznego wprowadzono  $\beta$ -adrenolityki o znacznie większym powinowactwie do receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych (wysoce selektywne) niż dotychczas używane „wybiórcze” adrenolityki. Wyniki prac doświadczalnych sugerują, że receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne występują także w mięśniu sercowym i ich aktywacja może mieć znaczenie w niektórych stanach patologicznych. Przykładowo, aktywacja receptora typu  $\beta_2$  w niedokrwionym mięśniu sercowym wyzwała komorowe zaburzenia rytmu, czemu nie zapobiegało podanie leku blokującego wewnętrzne receptory  $\beta_1$ .

Z kolei podkreśla się, że preparaty kardioselektywne mogą się okazać bezpieczniejsze u chorych z astmą oskrzelową, ponieważ niektóre z nich (celiprolol) dodatkowo słabo pobudzają receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne oskrzeli.

### Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna

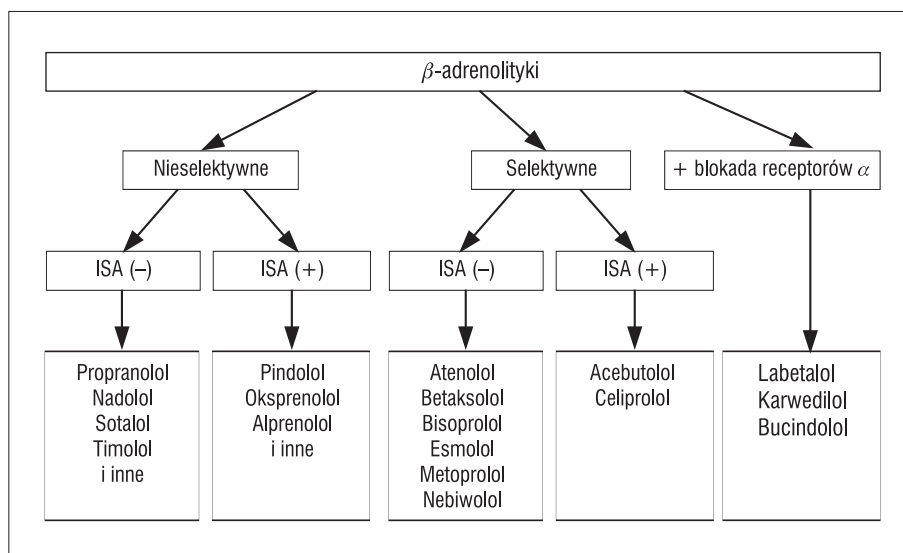
Niektóre leki (pindolol, acebutolol) zachowały słabą zdolność pobudzania receptora  $\beta$ -adrenergicznego, co określa się jako wewnętrzną (własną) aktywność sympatykomimetyczną (ISA). Powyższa cecha łagodzi niekorzystne następstwa blokady  $\beta$ -adrenergicznej (zwolnienie rytmu serca, skurcz oskrzeli, spadek przepływu przez naczynia obwodowe, zaburzenia metaboliczne), lecz jednocześnie zmniejsza działanie hipotensyjne leku.

### Lipofilność

Rozpuszczalność w tłuszczach (lipofilność) leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne w znacznym stopniu decyduje o ich farmakokinetyce (zob. niżej). Preparaty o wysokiej lipofilności ulegają szybkiej przemianie w wątrobie i łatwiej przenikają przez barierę krew–mózg. Charakteryzuje je krótki czas półtrwania w krążeniu oraz zmienna biodostępność. Dostępne są również postaci leków o powolnym uwalnianiu, które posiadają znacznie dłuższy czas półtrwania i bardziej przewidywalne właściwości farmakokinetyczne. Środki słabo rozpuszczalne w tłuszczach są wydzielane głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Ich czas działania jest dłuższy, a słabsze przenikanie przez barierę krew–mózg zmniejsza ryzyko niepożądanych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Jednocześnie wykazują bardziej stałą biodostępność.

Duże stężenia niektórych leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne działają na błonę komórkową podobnie jak chinidyna („stabilizacja błony komórkowej”), jednak nie wydaje się, aby te dodatkowe właściwości antyarytmiczne miały istotne znaczenie w klinice.

Na rycinie 1 przedstawiono podział leków  $\beta$ -adrenolitycznych oparty na ich selektywności oraz obecności ISA. Niektórzy autorzy odwołują się do historii



**Rycina 1.** Podział  $\beta$ -adrenolityków. ISA — własna aktywność sympatykomimetyczna  
**Figure 1.** Characteristics of  $\beta$ -blockers. ISA — intrinsic sympathomimetic activity

**Tabela II.** Generacje  $\beta$ -adrenolityków  
**Table II.** Generations of  $\beta$ -blockers

I generacja	II generacja		III generacja	
Nieselektywne	Selektywne	Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna	Wazodylatacja	Antagonista kanałów potasowych
Propranolol	Atenolol	Acebutolol	Bucindolol	Sotalol
Nadolol	Betaksolol	Pindolol	Celiprolol	
Timolol	Bisoprolol	Oksprenolol	Karwedilol	
	Esmolol	Alprenolol		
	Metoprolol		Nebivolol	

wprowadzania  $\beta$ -adrenolityków do kliniki oraz ich pewnych właściwości, dzieląc tę grupę na kolejne generacje (tab. II).

### Właściwości farmakokinetyczne

Tak duża grupa leków jak  $\beta$ -adrenolityki wykazuje znaczne zróżnicowanie właściwości farmakokinetycznych. Decydującą cechą jest rozpuszczalność leków. Leki hydrofilne, rozpuszczalne w wodzie, na przykład atenolol, nadolol i sotalol, słabo wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Mają długi biologiczny okres półtrwania ( $t_{0,5} = 6-12$  h) i charakteryzują się długotrwałym działaniem farmakologicznym. Praktycznie nie podlegają przemianom w wątrobie i w postaci niezmienionej wydalane są z moczem. Niewydolność nerek powoduje kumulację tych leków i — w celu uniknięcia

działania toksycznego — konieczność stosowania w zmniejszonych dawkach. Leki lipofilne, rozpuszczalne w tłuszczach, na przykład propranolol, metoprolol, timolol, wchłaniają się dobrze z przewodu pokarmowego. Działają krócej ( $t_{0,5} = 3-6$  h), w wątrobie ulegają szybko metabolizmowi (tzw. efekt pierwszego przejścia) do aktywnych lub rzadziej nieaktywnych metabolitów. Eliminowane są z kałem i z moczem. W przypadku niewydolności wątroby  $\beta$ -adrenolityki rozpuszczalne w tłuszczach działają silniej, a ich efekt zmienia się pod wpływem leków o właściwościach induktorów lub inhibitorów enzymatycznych. Łatwo przechodzą przez barierę krew-mózg, co może powodować, że działają uspokajająco i przeciwlękowo, ale jednocześnie być przyczyną działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, na przykład zaburzeń nastroju lub koszmarów sennych. Leki  $\beta$ -adrenolityczne, niezależnie od rozpuszczalności, w różnym stopniu wiążą się

**Tabela III.** Charakterystyka poszczególnych  $\beta$ -adrenolityków [wg 4]**Table III.** Pharmacokinetic properties of  $\beta$ -blockers

Lek	Kardioselektywność	ISA	MSA	Lipofilność	T1/2 [h]	Droga eliminacji	Dawka dobowa [mg]
Acebutolol	+	+	+	++	3–4	Nerkowa/wątrobowa	200–1200
Atenolol	++	–	–	–	6–9	Nerkowa	25–100
Betaksolol	++	0	0	–	9–12	Nerkowa	5–40
Bisoprolol	++	0	0	++	9–12	Nerkowa/wątrobowa	5–20
Karteolol	–	+	0	–	6	Nerkowa	2,5–10
Karvedilol	–	0	++	++	7–10	Wątrobowa	50–100
Celiprolol	+	+	0	–	4–5	Wątrobowa	200–400
Esmolol	+	0	0	–	0,15	Esterazy krwi	25–300 $\mu$ g/kg/min
Labetalol	–	+	0	+++	3–4	Nerkowa	200–1200
Metoprolol	++	–	+	+++	3–4	Nerkowa	50–200
Nadolol	–	–	–	–	12–24	Nerkowa	20–240
Nebiwoolol	++	–	–	+	10	Nerkowa/wątrobowa	5
Oksprenolol	–	++	+	+++	4–6	Wątrobowa	60–480
Pindolol	–	+++	+	++	3–4	Nerkowa/wątrobowa	10–60
Propranolol	–	–	++	+++	3–4	Wątrobowa	40–240
Sotalol	–	–	–	–	12	Nerkowa	160–640
Timolol	–	–	–	+++	4–5	Nerkowa	20–40

ISA — wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna

z białkami osocza (np. atenolol i metoprolol — poniżej 10%, a propranolol — w ok. 90%). Podsumowanie właściwości poszczególnych preparatów przedstawiono w tabeli III.

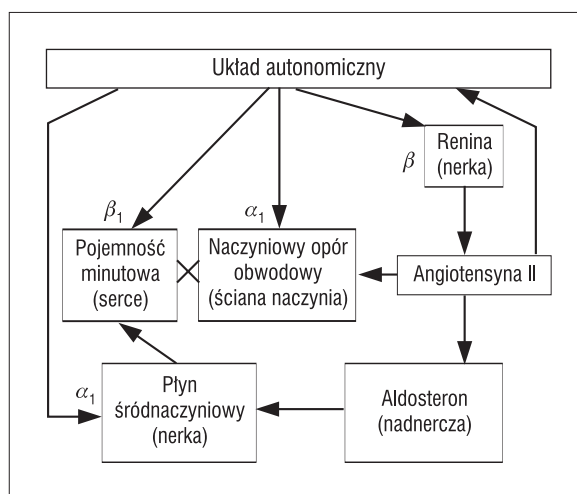
### Znaczenie układu współczulnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego i jego powikłań [5]

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne obniżają ciśnienie tętnicze poprzez hamowanie aktywności układu adrenergicznego (części współczulnej układu autonomicznego). Aktywacja układu współczulnego prowadzi do przyspieszenia akcji serca (poprzez aktywację receptora  $\beta_1$ ) i skurczu naczyń oporowych (poprzez aktywację receptora  $\alpha_1$ ). Pobudzenie układu współczulnego wywiera zatem bezpośredni wpływ na dwa podstawowe parametry warunkujące wysokość ciśnienia tętniczego: opór obwodowy i objętość minutową (ryc. 2). Niezależnie od wpływu na krótkookresową regulację układu krążenia, istnieje wiele mechanizmów, za pomocą których pobudzenie układu współczulnego może prowadzić do wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego.

Po pierwsze, układ współczulny, poprzez receptory zlokalizowane w aparacie przykłębuszkowym, zwiększa sekrecję reniny, a w konsekwencji aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Zależność między układem RAA i układem współczulnym można

określić jako dodatnie sprzężenie zwrotne. Z jednej strony układ współczulny zwiększa aktywność układu RAA. Z drugiej strony angiotensyna II pobudza ośrodki adrenergiczne oraz ułatwia przewodnictwo w zwojach współczulnych (wzrost syntezy i uwalniania nora-drenaliny, hamowanie jej wychwytu zwrotnego).

Po drugie, aktywacja układu współczulnego może prowadzić do przerostu mięśnia sercowego i przebudowy ściany naczyń. Efekty troficzne pobudzenia



**Rycina 2.** Regulacja ciśnienia tętniczego przez układ adrenergiczny  
**Figure 2.** Control of blood pressure by adrenergic system

układu współczulnego mogą być niezależne od czynników hemodynamicznych. Układ współczulny wpływa również na naczynia postkapilarne, żyły i płytki krwi. Zmniejszenie objętości osocza, wzrost hematokrytu i zwiększenie agregacji płytek może przyczynić się do wystąpienia zakrzepicy tętnic wieńcowych i rozwoju zawału serca. Efektem aktywacji układu współczulnego może być również upośledzenie funkcji baroreceptorów tętniczych. Aktywacja współczulna może niekorzystnie wpływać na podatność ściany naczyń oraz upośledzać funkcję śródbłonna. Najnowsze badania sugerują związek nadmiernej aktywności adrenergicznej z procesem zapalnym.

Uważa się, że aktywacja układu współczulnego odgrywa istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych. Tachykardia związana z krążeniem hiperkinetycznym występuje często u osób z nadciśnieniem granicznym, zwłaszcza u młodych mężczyzn. W grupie chorych z nadciśnieniem hiperkinetycznym tachykardii towarzyszy wzrost stężenia noradrenaliny w osoczu. W badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem metody regionalnego uwalniania katecholamin wykazano, że o ile całkowite uwalnianie noradrenaliny w organizmie u chorych na nadciśnienie tętnicze jest o około 20–25% większe niż w grupie kontrolnej, o tyle w sercu obserwuje się ponad 2-krotny wzrost aktywności współczulnej. Tachykardia oraz większy rzut minutowy są uznawane za klasyczny obraz hemodynamiczny wczesnych faz nadciśnienia tętniczego. W okresie tym zwykle nie obserwuje się wzrostu oporu obwodowego. Wzrost pojemności minutowej i ciśnienia tętniczego, wynikający ze stymulacji receptorów  $\beta_1$  w sercu, uzasadnia zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu w tej grupie chorych.

Aktywność układu współczulnego mierzona za pomocą mikroneurografii jest zwiększona u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym zarówno na diecie nisko-, jak i wysokosodowej. Dużą aktywność układu współczulnego obserwuje się również u chorych z nadciśnieniem naczyniowonerkowym oraz chorych po przeszczepieniu nerek lub serca otrzymujących cyklosporynę [6].

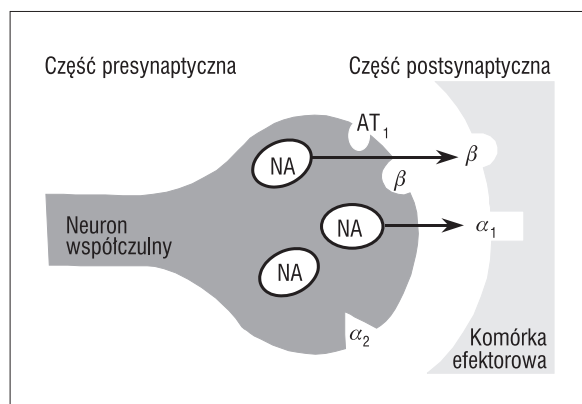
Aktywacja układu współczulnego może być odpowiedzialna za przerost mięśnia sercowego i przebudowę ściany naczyń. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że podawanie noradrenaliny prowadzi do przerostu mięśnia sercowego. Chorzy z przerostem lewej komory mają wyższe poziomy aktywności układu współczulnego niż pacjenci bez przerostu mięśnia sercowego. Uważa się, że efekty troficzne pobudzenia układu współczulnego mogą być niezależne od czynników hemodynamicznych. Istotną rolę w rozwoju przerostu mięśnia sercowego najprawdopodobniej odgrywa omówiony powyżej ścisły związek układu współczulnego z układem renina-angiotensyna.

Wiele danych przemawia za tym, że powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego mogą zależeć nie tylko od wartości średniej ciśnienia tętniczego, lecz także od jego zmienności. Okazuje się, że u chorych z większą zmiennością ciśnienia tętniczego częstość powikłań narządowych jest istotnie większa, a rokowanie gorsze. W badaniach własnych wykazano, że zmienność ciśnienia tętniczego w okresie czuwania koreluje z aktywnością układu współczulnego, ocenianą za pomocą mikroneurografii [7]. Co więcej, wysokie poziomy aktywności układu współczulnego wiążą się z większą różnicą dziennie-nocną ciśnienia tętniczego. Wyniki te wskazują, że aktywacja współczulna zwiększa zmienność ciśnienia tętniczego. Związek ten jest większy w ciągu dnia, co może wynikać z wpływu stanu emocjonalnego na układ współczulny.

### Mechanizm działania hipotensyjnego $\beta$ -adrenolityków

Receptory  $\beta$ -adrenergiczne występują nie tylko w układzie krążenia, ale także w innych narządach, które uczestniczą w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, jak układ nerwowy i nerki. Dlatego mechanizm działania hipotensyjnego  $\beta$ -adrenolityków jest złożony i wynika z oddziaływania na wiele układów i narządów. Istnieją dane, że dominujący efekt hipotensyjny zależy od czasu trwania terapii i jest inny w jej początkowym okresie w porównaniu z długotrwałym leczeniem. Pełne działanie hipotensyjne rozwija się co najmniej po kilku tygodniach podawania leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne. Mechanizm działania hipotensyjnego leków  $\beta$ -adrenolitycznych jest złożony. Zależy nie tylko od blokowania receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w sercu, prowadzącego do zmniejszenia kurczliwości i zwolnienia akcji serca, a w następstwie do zmniejszenia jego pojemności minutowej serca, chociaż warto zauważyć, iż ten właśnie mechanizm odpowiada za szybki spadek ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leku. W trakcie przewlekłego stosowania leków  $\beta$ -adrenolitycznych spadek ciśnienia utrwała się wskutek uruchomienia dodatkowych mechanizmów. Istotne znaczenie ma hamowanie wydzielania reniny, przez co osłabiona jest aktywność układu RAA.

Leki  $\beta$ -adrenolityczne wykazują ośrodkowe działanie hamujące aktywność układu współczulnego, obniżają próg pobudzenia baroreceptorów, a także hamują uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwów współczulnych na skutek blokowania presynaptycznych autoreceptorów  $\beta_2$ . Ponadto zwiększają uwalnianie prostacykliny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego oraz obniżają stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia, co sprzyja rozkurczowi mięśniówki gładkiej naczyń i zapobiega działaniu endogennych związków kurczących naczynia krwionośne. Leki



**Rycina 3.** Regulacja wydzielania noradrenaliny (NA) z zakończenia synaptycznego

**Figure 3.** Release of norepinephrine from nerve ending

$\beta$ -adrenolityczne najskuteczniej spośród leków hipotensyjnych zapobiegają wzrostowi ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na stres i wysiłek fizyczny, co jest efektem zmniejszenia reakcji na uwalniane w tych sytuacjach katecholaminy.

Początkowo, po podaniu  $\beta$ -adrenolityków obserwuje się spadek pojemności minutowej serca, który wynika zarówno ze zmniejszenia siły skurczu mięśnia lewej komory, jak częstości rytmu serca. Przejściowo wzrasta opór obwodowy, zwłaszcza przy stosowaniu leków pozbawionych ISA. Natomiast dalsze podawanie leku powoduje spadek oporu obwodowego i wzrost pojemności minutowej [8]. Receptory  $\beta$ -adrenergiczne znajdują się również w aparacie przykłębuszkowym w nerkach i ich pobudzenie zwiększa wydzielanie reniny. Leki  $\beta$ -adrenolityczne hamują układ renina-angiotensyna i ich podawanie prowadzi do obniżenia aktywności reninowej osocza. Powyższy mechanizm tłumaczy synergizm w działaniu hipotensyjnym skojarzonego leczenia diuretykiem i  $\beta$ -adrenolitykiem (zob. niżej). Sugeruje się, że wpływ  $\beta$ -adrenolityków na wartość ciśnienia tętniczego może wynikać także z ich działania na ośrodki naczynioruchowe w mózgu oraz zmniejszenia wrażliwości narządów docelowych na działanie amin katecholowych. Wykazano, że blokowanie presynaptycznych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych hamuje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych (ryc. 3).

W błonie komórkowej zakończenia nerwowego zidentyfikowano zarówno receptory  $\alpha$ , jak i  $\beta$ -adrenergiczne. Przeciwnie jednak do komórek efektorowych (np. serca lub miocytu naczyniowego) ich aktywacja, na przykład przez obecne w szczelinie synaptycznej aminy katecholowe, powoduje zahamowanie uwalniania noradrenaliny (NA), czyli prowadzi do blokady adrenergicznej. Stymulacja presynaptycznych receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych w jądrach układu współczulnego leży u podłoża działania hipotensyjnego leków działających ośrodkowo (klonidyny, rilmenidyny).

**Tabela IV.** Mechanizm hipotensyjnego działania  $\beta$ -adrenolityków

**Table IV.** Mechanisms of hypotensive activity of  $\beta$ -blockers

Spadek rzutu serca
Ośrodkowe hamowanie układu współczulnego
Zahamowanie wydzielania reniny
Zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca
Zmniejszenie objętości krwi krążącej
Obniżenie obwodowego oporu naczyniowego
Wzrost podatności naczyń
Zmiana progu pobudzenia baroreceptorów
Blokowanie uwalniania noradrenaliny z zakończeń nerwowych
Zmniejszenie odpowiedzi presyjnej na aminy katecholowe uwalnione w czasie wysiłku fizycznego czy stresu

W tabeli IV przedstawiono proponowane mechanizmy hipotensyjnego działania  $\beta$ -adrenolityków.

## Omówienie podstawowych preparatów

### Acebutolol

Acebutolol jest selektywnym antagonistą receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, obdarzonym słabą ISA. Należy do  $\beta_1$ -adrenolityków o dużej lipofilności, łatwo przenikających do ośrodkowego układu nerwowego. W wyniku przemiany w wątrobie (tzw. efekt pierwszego przejścia) powstaje aktywny metabolit, dzięki któremu acebutolol działa dłużej. Zwalnia pracę serca i obniża ciśnienie tętnicze. W astmie oskrzelowej, mimo znaczącej kardioselektywności, powinien być stosowany ostrożnie.

Preparaty:

Abutol<sup>®</sup> — tabl. powł. 200 mg (Schwarz Pharma)

Abutol<sup>®</sup> Long 400 — tabl. dojelitowe retard 400 mg (Schwarz Pharma)

Acebutolol — tabl. powł. 200 mg (Sanofi-Synthélabo)

Sectral<sup>®</sup> — tabl. powł. 200 mg, -400 mg (Polfa Grodzisk)

Dawkowanie: Dorośli chorzy na nadciśnienie tętnicze przyjmują lek doustnie, początkowo 400 mg/dobę w 1–2 dawkach. Dawką zwykle normalizującą ciśnienie jest 400–800 mg/dobę, podawanych w 2 dawkach. Maksymalna dawka dobowo wynosi 1200 mg/dobę w 2 dawkach. U pacjentów w podeszłym wieku, a także z niewydolnością nerek należy stosować maksymalną dawkę 800 mg/dobę. W razie konieczności przerwania terapii lek należy odstawić w ciągu 2 tygodni. Nieregularne stosowanie leku może pogorszyć stan zdrowia pacjenta. Acebutolol nie jest stosowany u dzieci.

### Atenolol

Atenolol jest wybiórczym antagonistą receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, pozbawionym ISA. Należy do  $\beta_1$ -adrenolityków rozpuszczalnych w wodzie, w związku z czym słabo przenika do ośrodkowego układu nerwowego. W nieznacznym stopniu podlega metabolizmowi wątrobowemu. Wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej. Jest dobrze tolerowany, nie powoduje skurczu oskrzeli.

Preparaty:

Apo-Atenolol — tabl. 25 mg, -50 mg, -100 mg tabl. (Apotex)

Atenolol — tabl. 50 mg, tabl. powł. 100 mg (Polpharma)

Atenolol 25; -50; -100 — tabl. 25 mg, -50 mg, -100 mg (Sanofi-Synthélabo)

Normocard<sup>®</sup> — tabl. 25 mg, -50 mg, -100 mg (Polfa Warszawa)

Tenormin — tabl. 25 mg, -50 mg, -100 mg (Astra-Zeneca)

Dawkowanie: Dorośli chorzy na nadciśnienie tętnicze przyjmują lek doustnie początkowo 50 mg/dobę w pojedynczej dawce. Działanie terapeutyczne ustala się w ciągu około 2 tygodni. Dawkę można zwiększyć do 100 mg/dobę, przyjmowanych w 1–2 dawkach. U pacjentów z niewydolnością nerek należy indywidualnie zmniejszyć dawkę leku. W razie konieczności przerwania terapii lek należy odstawiać powoli. U pacjentów z zaburzeniami ukrwienia obwodowego oraz z astmą oskrzelową trzeba zachować szczególną ostrożność.

### Betaksolol

Betaksolol jest kardioselektywnym  $\beta_1$ -adrenolitykiem, pozbawionym i działania błonowego. Rozpuszcza się w lipidach. Metabolizowany jest w wątrobie, nie podlega jednak efektowi pierwszego przejścia. Stosowany jest głównie w terapii nadciśnienia oraz w jaskrze.

Preparaty:

Lokren<sup>®</sup>20 — tabl. powł. 20 mg (Sanofi-Synthélabo)

Dawkowanie: Lek stosowany doustnie u dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze w jednorazowej dawce 20 mg/dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 40 mg/dobę. W przypadku niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę leku do 10 mg/dobę. W razie konieczności przerwania terapii lek należy odstawiać powoli, w ciągu 2 tygodni.

### Bisoprolol

Bisoprolol jest kardioselektywnym  $\beta_1$ -adrenolitykiem, pozbawionym ISA i działania błonowego. Stosowany w dawkach powyżej 20 mg/dobę działa również hamująco na receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne w mięśniach gładkich oskrzeli i naczyń. Metabolizowany jest w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Wykazuje długie działanie hipotensyjne ( $t_{0,5} = 10$ – $12$  h).

Preparaty:

Bisocard<sup>®</sup> — tabl. powł. 5 mg, -10 mg (ICN Polfa Rzeszów)

BisoHEXAL 5; -10 — tabl. powł. 5 mg, -10 mg (HEXAL)

Bisopromerck<sup>®</sup> 5; -10 — tabl. powł. 5 mg, -10 mg (Merck)

Bisoprolol — tabl. 5 mg (Pliva)

Bisoratio — tabl. 5 mg, -10 mg (Ratiopharm)

Concor<sup>®</sup> 5; -10 — tabl. powł. 5 mg, -10 mg (Merck)

Concor<sup>®</sup> COR 1,25; -2,5; -5; -10 — tabl. powł. 1,25 mg, -2,5 mg, -5 mg, -10 mg (Merck)

Corectin 5; -10 — tabl. 5 mg, -10 mg (Biofarm)

Dawkowanie: Lek stosowany doustnie w nadciśnieniu tętniczym u dorosłych, początkowo w jednorazowej dawce 5 mg/dobę rano. Zwykle stosowaną dawką podtrzymującą jest 10 mg/dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększać stopniowo maksymalnie do 20 mg/dobę. W niewydolności nerek lub wątroby oraz u pacjentów z astmą należy początkowo stosować dawkę 2,5 mg/dobę, a później maksymalnie do 10 mg/dobę podawanych 1–2 razy na dobę. W razie konieczności przerwania terapii lek należy odstawiać powoli, w każdym tygodniu zmniejszając dawkę o połowę.

### Celiprolol

Celiprolol zaliczany jest do  $\beta$ -adrenolityków nowej generacji. Jest wybiórczym antagonistą receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, słabo działa  $\alpha_1$ -adrenolitycznie, a dodatkowo pobudza receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne w mięśniach gładkich naczyń i oskrzeli. Dzięki tak złożonemu mechanizmowi działania skutecznie obniża ciśnienie i jest bezpieczniejszy od innych leków  $\beta$ -adrenolitycznych w stanach skurczowych oskrzeli. Wchłanianie leku zmniejsza się znacząco w obecności pokarmu.

Preparaty:

Celectol 200; -400 — tabl. powł. 100 mg, -200 mg (Winthrop)

Celipres 100; -200 — tabl. powł. 100 mg, -200 mg (Ranbaxy)

Dawkowanie: Lek stosowany doustnie u dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze, początkowo w jednorazowej dawce 100–200 mg/dobę. Należy go przyjmować rano, pół godziny przed posiłkiem, popijając obficie wodą. W razie braku skutecznego działania dawkę można zwiększyć do 400 mg raz na dobę. W przypadku niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę leku, zwykle o połowę. Podczas stosowania leku nie wolno spożywać alkoholu. Nie należy gwałtownie przerywać podawania celiprololu, gdyż mogą wystąpić poważne zaburzenia rytmu serca lub zawał serca. Lek może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów.

### Esmolol

Kardioselektywny preparat, pozbawiony ISA, o krótkim czasie półtrwania, przeznaczony wyłącznie do



terapii stanów nagłych. Lek ulega szybkiemu rozkładowi przez esterazy osocza, dlatego działa wyłącznie w trakcie wlewu. Stosowany głównie w celu szybkiego obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie pooperacyjnym czy w ostrym rozwarstwieniu aorty.

Preparaty: Brevibloc amp. 10 mg/ml (AstraZeneca)

Dawkowanie: Początkowo 80 mg (1 mg/kg) przez 30 s, a następnie wlew 150  $\mu$ g/kg/min; prędkość wlewu może być zwiększona do 300  $\mu$ g/kg/min w celu uzyskania kontroli wartości ciśnienia tętniczego i częstości rytmu.

### Karwedilol

Karwedilol jest niewybiórczym antagonistą receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, pozbawionym ISA, lecz wykazującym działanie stabilizujące błony komórkowe, i jednocześnie antagonistą receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych.

Stanowi mieszaninę racemiczną dwóch stereoizomerów, gdzie izomer S(-) jest odpowiedzialny za właściwości  $\beta$ -adrenolityczne, zaś oba enancjomery S(-) i R(+) wykazują aktywność  $\alpha_1$ -adrenolityczną. Karwedilol nie wpływa na profil lipidowy, działa też antyproliferacyjnie.

Preparaty:

Carvedilol-ratiopharm® 6,25; -12,5; -25 — tabl. 6,25 mg, -12,5 mg, -25 mg (Ratiopharm)

Carvetrend — tabl. 3,125 mg, -6,25 mg, -12,5 mg, -25 mg (Pliva Kraków)

Carvedilol TEVA® — tabl. 6,25 mg, -12,5 mg, -25 mg (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.)

Coryol — tabl. 6,25 mg, -12,5 mg, -25 mg (KRKA)

Dilatrend® — tabl. 6,25 mg, -12,5 mg, -25 mg (Roche)

Vivacor® — tabl. 6,25 mg, -12,5 mg, -25 mg (Anpharm)

Dawkowanie: Dawkę leku należy dobierać indywidualnie. U dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze lek stosowany jest doustnie przez pierwsze 2 dni w jednorazowej dawce 12,5 mg/dobę rano. Później dawkę należy stopniowo zwiększać co 7–14 dni. Dawka podtrzymująca zwykle wynosi 25 mg/dobę. Maksymalna dawka dobową równą jest 50 mg i może być podawana 1–2 razy dziennie. Pacjenci w starszym wieku powinni początkowo stosować lek w dawce 6,25 mg/dobę, ale stopniowo i powoli zwiększając dawkę, mogą przyjmować go również w maksymalnej dawce 50 mg/dobę. Karwedilol należy odstawiać powoli, zmniejszając dawki przez 1–2 tygodnie. Jeśli przerwa w stosowaniu leku jest dłuższa niż 2 tygodnie, leczenie należy rozpoczynać od dawki początkowej. Karwedilol zmniejsza ilość wydzielanych łez, co może utrudniać stosowanie soczewek kontaktowych.

### Labetalol

Labetalol jest lekiem  $\alpha_1$ - i  $\beta$ -adrenolitycznym. Jako  $\beta$ -adrenolityk pozbawiony jest kardioselektywności i nie wykazuje ISA. Zdolność do blokowania receptorów  $\alpha$  jest 4-krotnie mniejsza niż receptorów  $\beta$ -adre-

nergicznych. Lek zmniejsza częstość skurczów serca oraz opór naczyń wieńcowych i obwodowych. Wykazuje dużą skuteczność w chorobie niedokrwiennej serca, w nadciśnieniu i w niewydolności krążenia, należy też do leków zalecanych w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. Dostępna jest postać do podawania parenteralnego w terapii nagłych zwyzek ciśnienia tętniczego.

Preparaty:

Pressocard® — tabl. powl. 100 mg, -200 mg (Polpharma)

Trandate — tabl. 100, 200 i 300 mg, amp. 5 mg/ml (GSK)

Dawkowanie: Lek stosowany doustnie u dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze, początkowo w dawce 2 razy dziennie po 100 mg podczas posiłku. W celu osiągnięcia skutecznego działania dawkę można stopniowo, co 2–3 dni, zwiększać — przeciętnie do wielkości 2 razy dziennie 0,2–0,4 g. Dawka maksymalna wynosi 2,4 g, podawane w 3–4 dawkach podzielonych. Przerwanie leczenia powinno się odbyć przez stopniowe odstawianie preparatu.

### Metoprolol

Metoprolol jest kardioselektywnym  $\beta_1$ -adrenolitykiem o słabym działaniu stabilizującym błony komórkowe, pozbawionym jednak ISA. Działa krótko —  $t_{0,5}$  = 3–5 h; aby umożliwić dogodne dla pacjentów stosowanie leku raz na dobę lek podaje się w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu.

Preparaty:

Bursztynian metoprololu

Betaloc® ZOK 25; -50; 100 — tabl. CR 25 mg, -50 mg, -100 mg (AstraZeneca)

MetoHEXAL 25 ZK; -50 ZK; -100 ZK; -150 ZK; -200 ZK — tabl. o przedłużonym uwalnianiu 23,75 mg, -47,5 mg, -95 mg, -142,5 mg, 190 mg (HEXAL)

Metoprolol-1A — tabl. o przedłużonym uwalnianiu 23,75 mg, -47,5 mg, -95 mg, -142,5 mg, 190 mg (1A Pharma Sp. z o.o.)

Winian metoprololu

Betaloc® — inj. 1 mg/ml (AstraZeneca)

Metocard® — tabl. 50 mg, -100 mg (Polpharma)

Metocard® prolongatum — tabl. retard 200 mg (Polpharma)

Metohexal® 50; -100 — tabl. 50 mg, -100 mg (HEXAL)

Metohexal® 200 retard — tabl. retard 100 mg (HEXAL)

Metoprolol — tabl. 50 mg, -100 mg (ICN Polfa Rzeszów)

Dawkowanie: Dorośli — zgodnie z zaleceniami FDA winian metoprololu stosuje się w dawkach 100–450 mg/dobę w 2–3 dawkach podzielonych; bursztynian metoprololu w dawkach 12,5–100 mg/dobę jednorazowo, do dawki maksymalnej 400 mg. Powyższe dawkowanie dotyczy terapii nadciśnienia tętniczego

i choroby wieńcowej, natomiast w niewydolności serca stosuje się dawki 25–200 mg/dobę.

Niektórym pacjentom wystarcza 50–100 mg/dobę. Lek należy odstawiać stopniowo w ciągu 7–10 dni. Nagłe odstawienie leku może spowodować zaburzenia rytmu serca, zawał serca, a nawet nagły zgon.

### Nadolol

Nadolol jest pozbawionym wybiórczości  $\beta$ -adrenolitykiem, bez wewnętrznej ISA i bez działania błonowego. Dawkowanie leku jest indywidualne. Słabo wchłania się z przewodu pokarmowego (30%). Maksymalne działanie osiąga po 3–4 h, działa długo ( $t_{0,5} = 20\text{--}24$  h). Nie jest metabolizowany w wątrobie, a wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej. Pełny efekt terapeutyczny ustala się po 6–9 dniach stosowania leku.

Preparaty:

Corgard<sup>®</sup> — tabl. 20 mg, -40 mg, -80 mg (Sanofi-Aventis)

Dawkowanie: Dorośli — lek stosowany doustnie w nadciśnieniu tętniczym, najczęściej w dawce jednorazowej 40–80 mg rano. W razie braku zadowalającego efektu dawkę można stopniowo zwiększać do 160–240 mg/dobę w dawce jednorazowej. Dzieci — najczęściej doustnie 1–2 mg/kg mc. na dobę. Przerwanie leczenia powinno się odbyć przez stopniowe odstawianie preparatu.

### Nebivolol

Nebivolol jest racematem. Charakteryzuje się złożonym mechanizmem działania; jest selektywnym  $\beta_1$ -adrenolitykiem, pozbawionym ISA i działania błonowego, a dodatkowo nasila syntezę endogenego tlenku azotu (NO) o silnym działaniu rozszerzającym naczynia. Dawkę leku należy dobierać indywidualnie, ponieważ szybkość metabolizmu nebiwololu jest uwarunkowana genetycznie i po podaniu takiej samej dawki leku, u osób wolno metabolizujących stężenie leku jest 23-krotnie wyższe niż u osób szybko metabolizujących. U osób szybko metabolizujących  $t_{0,5} = 10$  h, a u wolno metabolizujących  $t_{0,5} = 30\text{--}50$  h.

Preparaty:

Nebilet — tabl. 5 mg (Berlin-Chemie/Menarini)

Dawkowanie: Lek stosowany doustnie u dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze w dawce 5 mg/dobę, o stałej porze. U pacjentów powyżej 65 rż. lub z niewydolnością nerek dawka początkowa wynosi 2,5 mg/dobę, a w razie potrzeby można ją zwiększyć do 5 mg/dobę. Działanie hipotensyjne leku występuje po 1–2 tygodniach stosowania. Przerwanie leczenia powinno się odbyć przez stopniowe odstawianie preparatu.

### Oksprenolol

Charakterystyka leku

Oksprenolol jest pozbawionym wybiórczości  $\beta$ -adrenolitykiem, wykazującym jednak ISA i działanie stabilizujące błonę komórkową. Szybko wchłania się

z przewodu pokarmowego, jest metabolizowany w wątrobie i w postaci metabolitów wydalany z moczem. Jest rozpuszczalny w lipidach, łatwo przechodzi do ośrodkowego układu nerwowego. Dawkowanie ustalone jest indywidualnie.

Preparaty:

Trasicor<sup>®</sup> — tabl. 40 mg, -80 mg (Novartis)

Dawkowanie: Indywidualne. Lek stosowany doustnie u dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze, początkowo w dawce 80 mg 2 razy dziennie. Po tygodniu stosowania dawki można ją stopniowo zwiększyć. Maksymalna dawka dobową wynosi 480 mg/dobę podawana w 2–3 dawkach podzielonych.

### Pindolol

Pindolol jest niewybiórczym  $\beta$ -adrenolitykiem o bardzo dużej ISA, pozbawionym jednak działania stabilizującego błony komórkowe. Duża ISA sprawia, że lek słabiej zwalnia pracę serca, jednocześnie nie występuje skurcz mięśni gładkich naczyń, na skutek czego poprawia się przepływ obwodowy. Dzięki dużej ISA pindolol nie wpływa na profil lipidowy i jest bezpieczniejszy w stanach skurczowych oskrzeli. Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, szybko ulega biotransformacji do nieaktywnych metabolitów, wydalanych przez nerki.

Preparaty:

Visken<sup>®</sup> — tabl. 5 mg (Novartis Pharma)

Dawkowanie: Lek stosowany doustnie u dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze, przeciętnie w dawce 5–30 mg na dobę. Efekt terapeutyczny ustala się w ciągu 3–4 tygodni. Dawki 5–15 mg można podawać raz dziennie rano, dawki większe powinny być dzielone na 2 dawki dziennie. Maksymalna dawka dobową wynosi 60 mg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy obniżyć dobową dawkę leku. Przerwanie leczenia powinno się odbyć przez stopniowe odstawianie preparatu.

Pindolol jest stosowany także u pacjentów z omdleniem neurokardiogenym, kiedy to posiadanie ISA może zwiększyć efektywność terapii. Pindolol podawany w skojarzeniu z inhibitorami wychwytu serotoniny znacząco przyspiesza efekt działania leków przeciwdepresyjnych. Jest także używany w leczeniu zaburzeń motorycznych wtórnych do terapii neuroleptykami, wtórnego lęku i zachowań agresywnych w przebiegu demencji.

### Propranolol

Propranolol jest modelowym lekiem w grupie  $\beta$ -adrenolityków, a jednocześnie standardowym  $\beta$ -adrenolitykiem, którego zdolność hamowania receptora  $\beta$ -adrenergicznego uznano za równą jedności. Hamuje on nieselektywnie receptory  $\beta$ -adrenergiczne, poza tym działa stabilizująco na błony komórkowe, jednak pozbawiony jest ISA. Propranolol niekorzystnie wpływa na profil lipidowy. Łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg i wywołuje wykorzystywane w terapii działanie uspokajające

i przeciwlękowe. U niektórych chorych występują zaburzenia snu, koszmary senne, nawet depresja.

Preparaty:

Propranolol — tabl. 10 mg, -40 mg (Polfa Warszawa)

Propranolol — inj. 1 mg/ml (Polfa Warszawa)

Dawkowanie: Dorośli: lek stosowany doustnie w nadciśnieniu tętniczym początkowo zwykle 40 mg 2 razy na dobę. Po tygodniu stosowania leku dawkę można stopniowo zwiększać do 120–240 mg/dobę w 3–4 dawkach podzielonych. Lek należy odstawić w ciągu kilku tygodni, stopniowo zmniejszając dawkę. Nagłe odstawienie leku może spowodować zaburzenia rytmu serca, zawał, a nawet nagły zgon.

Dzieci: indywidualnie dobierając dawkę, rozpocząć od 1 mg/kg mc./dobę lub 0,5 mg/kg mc./2 razy na dobę. Przeciętna dawka dla dzieci 2–4 mg/kg mc./dobę lub 1–2 mg/kg mc./2 razy na dobę.

### Sotalol

Sotalol stanowi mieszaninę izomerów. Jest niewybiórczym lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym, pozbawionym ISA, jednak wykazującym działanie stabilizujące błony komórkowe. Stosowany jest głównie jako silny środek antyarytmiczny. Wywołuje objawy niepożądane, głównie ze strony układu krążenia, w postaci zaburzeń rytmu serca i niewydolności krążenia.

Preparaty:

Biosotal 40; -80; -160 — tabl. 40 mg, -80 mg, -160 mg (Sanofi-Synthelabo)

Darob<sup>®</sup> — tabl. powł. 80 mg (Abbott Laboratories)

Gilucor<sup>®</sup> 80; -160 — tabl. 80 mg, -160 mg (Solvay Pharmaceuticals)

Sotahexal — inj. 10 mg/ml (HEXAL)

Sotahexal 40; -80; -160 — tabl. 40 mg, -80 mg, -160 mg (HEXAL)

Sotalex — tabl. 80 mg, -160 mg, amp. 20 mg w 2 ml (BMS)

Dawkowanie: Zwykle doustna dawka początkowa wynosi 40–80 mg 2 razy na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać co 3–4 dni o 40–160 mg/dobę, kontrolując czynność serca i ciśnienie tętnicze. Odstawienie leku powinno następować powoli.

## Najważniejsze badania kliniczne z zastosowaniem $\beta$ -adrenolityków u chorych na nadciśnienie tętnicze

W leczeniu hipotensyjnym  $\beta$ -adrenolityki często określa się, łącznie ze środkami moczopędnymi, jako leki „klasyczne”, co wydaje się nazwą zasadną ze względów historycznych. Beta-adrenolityki były użyte jako leki obniżające ciśnienie tętnicze w pierwszych próbach klinicznych prowadzonych u chorych na nadciśnienie tętnicze (tab. V), jeszcze z zastosowaniem placebo.

Badanie *Medical Research Council* (MRC) obejmowało osoby w średnim wieku z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym wynoszącym 90–109 mm Hg. Chorzy otrzymywali propranolol lub diuretyk tiazydowy, lub placebo. Oba stosowane leki hipotensyjne zmniejszały ryzyko udaru, natomiast nie stwierdzono znaczących różnic dotyczących występowania choroby wieńcowej w grupie aktywnie leczonej i przyjmującej placebo. Propranolol wydawał się mniej skuteczny w prewencji pierwotnej udaru aniżeli diuretyk [9]. W późniejszym badaniu (MRC Old) porównano schemat terapii opartej na hydrochlorotiazydzie w połączeniu z amiloridem lub propranololu z placebo w grupie chorych pomiędzy 64 a 74 rokiem życia [10]. W przeciwieństwie do leku moczopędnego  $\beta$ -adrenolityk zmniejszał ryzyko udaru, lecz nie choroby wieńcowej w porównaniu z placebo. Zbliżony protokół doświadczalny stosowano w badaniu *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension* (STOP-Hypertension), w którym pacjenci w podeszłym wieku byli losowo przydzielani do terapii z wykorzystaniem  $\beta$ -adrenolityku lub diuretyku, lub placebo [11]. Badanie zakończono przedwcześnie, ponieważ stwierdzono ponad 40-procentową redukcję ryzyka powikłań narządowych nadciśnienia na korzyść grupy otrzymującej aktywne leczenie.

*International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension* (IPPPSH) — w badaniu tym ponad 6500 chorych z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe 100–125 mm Hg) otrzymywało oksprenolol lub placebo i inne leki hipotensyjne (za wyłączeniem  $\beta$ -adrenolityku) w celu uzyskania wartości ciśnienia rozkurczowego poniżej 95 mm Hg. W obu grupach ryzyko zgonu, zawału serca i udaru było zbliżone. Podobnie jak w badaniu MRC, korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityku obserwowano głównie w grupie osób niepalących tytoniu [12].

Badanie *Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study* (MAPHY) miało za cel porównanie terapii opartej na metoprololu lub diuretyku tiazydowym w grupie 3234 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Po obserwacji, trwającej średnio 4,2 roku, w grupie przydzielonej losowo do  $\beta$ -adrenolityku rzadziej występował zgon związany z zawałem serca i udarem [13]. W badaniu *Heart Attack Prevention in Hypertension trial* (HAPPHY) przeprowadzone zostało porównanie terapii opartej na  $\beta$ -adrenolityku lub diuretyku tiazydowym w prewencji choroby wieńcowej i jej powikłań [14]. Wśród 6569 chorych z ciśnieniem rozkurczowym 100–130 mm Hg oba sposoby terapii okazały się równie skuteczne. Pacjenci po przebytych epizodzie niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego w liczbie 1473 uczestniczyli w badaniu *Dutch TIA Study*, którego celem była ocena przydatności terapii atenolem w prewencji wtórnej powikłań naczyniowo-mózgowych. Chorzy, którzy otrzymywali w sposób losowy 50 mg atenololu lub placebo, nie różnili się istotnie ryzykiem kolejnych epizodów [15].

**Tabela V.** Porównanie skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego przy zastosowaniu  $\beta$ -adrenolityków lub innych leków hipotensyjnych**Table V.** Comparison of  $\beta$ -blockers and other hypotensive drugs in prevention of complications of hypertension

Badanie (rok)	Liczba pacjentów	Wiek chorych	Czas obserwacji	$\beta$ -adrenolityk	Porównywany lek	Redukcja ryzyka powikłań RR (95% CI)
MRC I (1985)	8700	52	5,5	Propranolol	Tiazyd	0,84 (0,65–1,10)** 2,28 (1,31–3,95)***
IPPPSH (1985)	6357	52	4-0	Oksprenolol	Placebo	0,83 (0,59–1,16)** 0,97 (0,64–1,47)***
HAPPHY (1988)	6569	52	3,8	Atenolol/metoprolol/ /propranolol	Tiazyd	1,13 (0,88–1,44)** 0,77 (0,49–1,23)***
STOP (1991)	1627	76	2,1	Atenolol/metoprolol/ /pindolol + diuretyk	Placebo	0,62 (p = 0,0031)*
MRC Old (1992)	2183	70,3	5,8	Atenolol	HCTZ/Amilorid	1,63 (1,15–2,32)** 1,22 (0,83–1,79)***
Dutch TIA (1993)	1473	65	2,6	Atenolol	Placebo	1,00 (0,57–1,33)*
CAPPP (1999)	10 985	53	6,1	Tiazyd + atenolol/metoprolol	Kaptopril	1,05 (0,90–1,22)*
UKPDS (1998)	758	56	2,9	Atenolol	Kaptopril	1,10 (0,86–1,41)
STOP-2 (1999)	6614	76	5,0	Atenolol/metoprolol/ /pindolol + diuretyk	Lisinopril/felodipina/ /isradipina	0,99 (0,84–1,16)*
NORDIL (2000)	10 881	60	4,5	Diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk	Diltiazem	1,00 (0,87–0,98)*
ELSA (2002)	2334	56	3,8	Atenolol	Lacidipina	1,06 (0,68–1,13)*
LIFE (2002)	9193	67	4,8	Atenolol	Losartan	0,87 (0,77–0,98)*
CONVINCE (2003)	16 476	66	3,0	Atenolol/tiazyd	Werapamil	1,02 (0,88–1,18)*
INVEST (2003)	22 576	66,1	2,7	Atenolol	Werapamil	1,00 (0,83–1,20)*
ASCOT-BPLA (2005)	19 257	63	5,7	Atenolol/tiazyd	Amlodipina/perindopril	0,90 (0,79–1,02)*

\*powikłania nadciśnienia tętniczego łącznie \*\*dla zawału serca \*\*\*dla udaru; RR (*relative risk*) — redukcja ryzyka względnego, CI (*confidence interval*) — przedział ufności, HCTZ — hydrochlorotiazyd

Liczne badania ostatnich 2 dekad porównywały skuteczność  $\beta$ -adrenolityków z innymi preparatami hipotensyjnymi w prewencji powikłań nadciśnienia tętniczego. W badaniu *Captopril Prevention Project* (CAPPP) 10985 chorych w wieku 25–66 lat losowo przydzielono do terapii kaptoprilem (do dawki 100 mg na dobę) lub  $\beta$ -adrenolitykiem i/lub diuretykiem [16]. Podstawowym punktem końcowym, który podlegał ocenie, było wystąpienie zawału (zakończonego zgonem lub nie) udaru i zgonu związanego z innymi przyczynami sercowo-naczyniowymi. Po 6 latach obserwacji nie stwierdzono różnic w częstości analizowanych powikłań, chociaż u chorych leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) istotnie częściej wystąpił udar mózgu, co tłumaczono znaczącą różnicą ciśnienia pomiędzy badanymi grupami. U chorych ze współistniejącą cukrzycą terapia kaptoprilem zmniejszyła ryzyko powikłań narządowych o 40% [17].

Podobne wnioski płyną z dwóch kolejnych badań — STOP Hypertension 2 i *Nordic Diltiazem trial* (NORDIL). W pierwszym z nich łączna częstość zgonów wywołanych przyczynami krążeniowymi oraz zawału i udaru niezakończonych zgonem była podobna w każdej z grup otrzymujących następujące leczenie: „konwencjonalne” (diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk), inhibitorem ACE (enalapril lub lisinopril) czy dihydropirydynowym antagonistą wapnia (felodipina lub isradipina) [18]. W badaniu NORDIL porównanie leków „klasycznych” z diltiazemem nie wykazało znaczących różnic w skuteczności obu metod terapii [19].

W badaniu *International Verapamil SR/Trandolapril Study* (INVEST) uczestniczyło 22 556 pacjentów, u których nadciśnienie tętnicze współistniało z chorobą wieńcową. Chorzy byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej werapamil (w dawce do 360 mg/dobę) lub atenolol (do dawki 100 mg/dobę). W celu uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego

pacjenci w każdej grupie mogli otrzymywać inhibitor ACE i/lub diuretyk jako leki kolejnego wyboru. Po co najmniej 48 miesiącach obserwacji nie stwierdzono znaczących różnic w częstości powikłań sercowo-naczyniowych. U chorych przyjmujących atenolol w połączeniu z diuretykiem wystąpiło większe ryzyko rozwoju lub pogorszenia kontroli cukrzycy niż w grupie otrzymującej inhibitor ACE [20].

Badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) objęło pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i co najmniej 3 czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, którzy otrzymali terapię składającą się z atenololu (w razie potrzeby z diuretykiem tiazydowym) lub amlodipiną (w połączeniu perindoprilem). Wcześniej ogłoszono wyniki ramienia „lipidowego” (ASCOT-LLA), które wykazały korzyści związane z terapią statynami chorych na nadciśnienie tętnicze [21]. Schemat terapii w badaniu ASCOT zakładał zwiększanie dawek leków oraz terapię skojarzoną w celu uzyskania ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg i 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę. W grupie leczonej amlodipiną uzyskano lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, chorzy mieli także mniejszą masę ciała, stężenie kreatyniny i glukozy we krwi, jak również większe stężenie cholesterolu frakcji HDL. Po 5,5 roku zakończono obserwację, ponieważ grupa chorych otrzymujących  $\beta$ -adrenolityk wykazała znaczące zwiększenie ryzyka zgonu. Również inne analizowane powikłania nadciśnienia tętniczego występowały częściej u pacjentów przyjmujących terapię klasyczną. Pod koniec badania 56% chorych w ramieniu „tradycyjnym” otrzymywało kombinację atenololu z tiazydem, a 54% pacjentów randomizowanych do amlodipiny było leczonych jednocześnie perindoprilem. W tym ramieniu obserwowano również mniejsze o 30% ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo* [22].

W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint-reduction in hypertension* (LIFE) i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) uczestniczyli chorzy o szczególnie dużym ryzyku powikłań. Kryterium kwalifikacyjnym do próby klinicznej LIFE było nadciśnienie z cechami przerostu lewej komory w badaniu elektrokardiograficznym. Chorzy (w liczbie 9193) zostali losowo podzieleni na 2 grupy: jedna otrzymywała losartan, a druga atenolol oraz, w razie konieczności, kolejne leki hipotensyjne. W celu zapewnienia optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego. Po roku od rozpoczęcia badania różnica ciśnienia tętniczego w obu grupach chorych nie przekraczała 1 mm Hg. Zaobserwowano natomiast znaczącą różnicę w liczbie powikłań sercowo-naczyniowych na korzyść terapii losartanem, przy czym główna przewaga antagonisty receptora angiotensyny wynikała ze zmniejszenia ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. W podgrupie chorych na cukrzycę korzyści z terapii losartanem odnosiły się także do innych powikłań sercowo-naczyniowych [23].

Badaniem, którego uczestnikami byli wyłącznie chorzy na cukrzycę typu 2, było UKPDS 39. W tej próbie

klinicznej porównano intensywną terapię hipotensyjną z leczeniem „rutynowym” oraz schemat oparty na inhibitorze ACE (kaptoprilu) i  $\beta$ -adrenolityku (atenololu). Wyniki badania UKPDS wskazują, że wartość skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 120 mm Hg wiązała się z najmniejszym ryzykiem wszystkich powikłań cukrzycy, przy czym rodzaj schematu terapeutycznego nie miał znaczenia dla skuteczności terapii [24].

## Leki blokujące receptory $\beta$ -adrenolityczne w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego

Współczesne wytyczne jako naczelną zasadę uznają indywidualizację terapii hipotensyjnej, czyli wybór leku oparty na istnieniu szczególnych wskazań lub przeciwwskazań dla określonej grupy preparatów. Za podstawowe źródło do opracowania podstaw prowadzenia terapii hipotensyjnej uznaje się wyniki odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych, gwarantujących największy stopień obiektywności oceny. Od kilkunastu lat prowadzone są próby kliniczne mające na celu znalezienie najlepszego leku hipotensyjnego. Ostatnie lata przyniosły nowe dane, które nakazują inaczej spojrzeć na miejsce  $\beta$ -adrenolityków w terapii hipotensyjnej. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH, *European Society of Cardiology–European Society of Hypertension*) wydanych w 2007 roku,  $\beta$ -adrenolityki znajdują się na liście preparatów dopuszczonych do monoterapii nadciśnienia tętniczego [25]. Odrębne stanowisko reprezentują wytyczne amerykańskie (JNC VII), które chorem z nadciśnieniem niepowikłanym bez szczególnych wskazań zalecają rozpoczynanie terapii od diuretyku tiazydowego [26]. Autorzy JNC VII szczególnie znaczenie diuretykom przypisują, opierając na wynikach jednego badania — *Antihypertensive and lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), w którym nie oceniano przydatności  $\beta$ -adrenolityków. Dodatkowo korzyści związane z blokadą receptorów  $\beta$ -adrenergicznych sprawiają, że zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków wydaje się uzasadnione w sytuacji niektórych schorzeń występujących łącznie z nadciśnieniem tętniczym (tab. VI). Szczególne wskazania i przeciwwskazania do terapii nadciśnienia lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne omówiono poniżej.

Ostatnio kwestionuje się stosowanie  $\beta$ -adrenolityków w monoterapii nadciśnienia tętniczego, przy braku szczególnych wskazań dla tej grupy leków. Innymi słowy uważa się, że w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym preparaty z tej grupy nie należą do leków pierwszego wyboru. W wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2006 roku  $\beta$ -adrenolityki znalazły się w czwartym szeregu leków hipotensyjnych [27]. Głównym argumentem jest większa skuteczność innych grup leków, co stwierdzono

**Tabela VI.** Szczególne wskazania dla  $\beta$ -adrenolityków w terapii naciśnienia tętniczego**Table VI.** Indications for  $\beta$ -blockers in hypertensive patients

Choroba wieńcowa
Przebyty zawał serca
Osoby młode z krążeniem hiperkinetycznym
Ciąża
Kardiomiopatia przerostowa
Skojarzenie z lekami bezpośrednio rozszerzającymi naczynia
Chorzy z reakcjami lękowymi
Napady migreny
Drżenie zamiarowe
Żylaki przetyku
Jaskra
Nadczynność tarczycy

w badaniach ASCOT i LIFE, jak również w metaanalizie, która łączyła dane od 105 951 chorych uczestniczących w 13 badaniach klinicznych z randomizacją [28]. Autorzy tego opracowania podkreślają, że w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi  $\beta$ -adrenolityki są mniej skuteczne, zwłaszcza w odniesieniu do prewencji udaru, a w badaniach wobec placebo nie wpływają znacząco na zagrożenie chorobą wieńcową.

Krytycy  $\beta$ -adrenolityków podnoszą [29, 30], że leki z tej grupy w mniejszym stopniu wpływają na wartość ciśnienia centralnego, panującego w dużych naczyniach, w bezpośredniej bliskości serca. Mechanizm ten może tłumaczyć gorszą ich skuteczność przy podobnym wpływie wartość ciśnienia tętniczego badanego na tętnicy ramiennej. Argumentem potwierdzającym tę tezę są wyniki badania CAFE realizowanego w trakcie próby klinicznej ASCOT-BPLA [31]. Chorzy leczeni kombinacją atenolol/tiazyd mieli znacząco wyższe wartości ciśnienia centralnego przy niewielkiej różnicy przy pomiarach na ramieniu, w porównaniu do pacjentów przyjmujących kombinację amlodipina/atenolol. Powyższe obserwacje mogą tłumaczyć gorsze wyniki terapii  $\beta$ -adrenolitykami w grupie osób w wieku podeszłym, szczególnie zagrożonych ryzykiem udaru.

Zwraca się także uwagę na fakt, że przeciwnie niż inne grupy leków hipotensyjnych,  $\beta$ -adrenolityki nie wykazały znaczącego wpływu na przerost lewej komory czy dysfunkcję śródbłonna u pacjentów z naciśnieniem tętniczym, co może tłumaczyć słaby efekt „kardioprotekcji” w prewencji pierwotnej powikłań naciśnienia tętniczego.

Ponadto  $\beta$ -adrenolityki zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy, w wyniku czego mogą także niekorzystnie wpływać na wystąpienie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (zob. niżej).

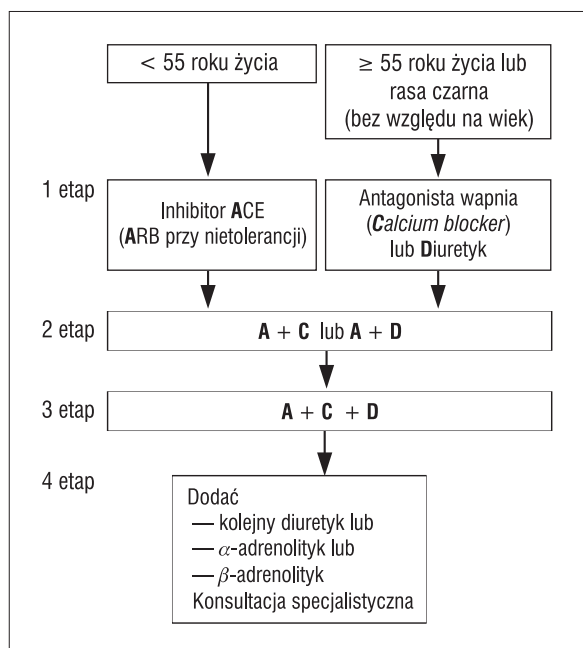
Typowym zjawiskiem przy stosowaniu leków z tej grupy jest wzrost masy ciała (średnio o 1,2 kg), który może pociągać za sobą niekorzystne zmiany innych czynników ryzyka, jak stężenie lipidów czy glukozy [28].

Eksperti ESH/ESC, którzy zdecydowali o pozostawieniu  $\beta$ -adrenolityków wśród leków pierwszego wyboru w terapii naciśnienia niepowikłanego kierowali się następującymi przesłankami [25, 32]. Ostatnie metaanalizy wskazują, że także  $\beta$ -adrenolityki zmniejszają ryzyko udaru i to rzędu 20%. Znane są także wyniki badań, w których bezpośrednie porównanie z innymi klasami preparatów (IPPPSH, HAPPHY, STOP II, INVEST) nie wskazuje na ich mniejszą skuteczność, zwłaszcza w działaniu kardioprotekcyjnym. Warto także przytoczyć najnowszą zbiorczą analizę przeprowadzoną metodą meta-regresji, która koryguje uzyskane wyniki leczenia o stopień obniżenia ciśnienia tętniczego. Wyniki opracowania, które uwzględniła 190 606 pacjentów biorących udział w 31 badaniach klinicznych, wskazują, że preparaty hipotensyjne wykazują zbliżoną skuteczność, także w różnych grupach wiekowych [33]. Tym samym słabnie argument, że  $\beta$ -adrenolityki są mniej efektywne u osób w wieku powyżej 65 roku życia.

Należy jednak zauważyć, że w większości badań jako przedstawiciel tej grupy stosowany był atenolol, zazwyczaj dawkowany jeden raz na dobę. Przy takim schemacie podawania nie uzyskuje się zadowalającej kontroli całodobowej ciśnienia tętniczego. W badaniu INVEST, w którym atenolol podawano co 12 godzin, nie stwierdzono różnicy skuteczności w porównaniu z werapamilem o przedłużonym uwalnianiu. Rodzi się zatem pytanie, czy zastrzeżenia do  $\beta$ -adrenolityków odnoszą się do wszystkich preparatów z tej grupy? Przykładowo, zarówno karwedilol, jak i nebiwolol wyróżnia mniejsze ryzyko powikłań metabolicznych. Wiadomo bowiem, że różnice pomiędzy poszczególnymi lekami mogą mieć znaczenie kliniczne, co wykazano w terapii dysfunkcji skurczowej lewej komory na tle zawału, niewydolności serca i cukrzycy (zob. niżej).

U pacjentów z niewydolnością serca o różnorodnej etiologii i odmiennych stopniach zaawansowania,  $\beta$ -adrenolityki pozostają podstawą terapii a ich skuteczność mierzona liczbą uratowanych na liczbę leczonych (NNT, *number needed to treat*) wynosi 15–43.

Bez wątplenia w chwili obecnej za wskazanie do monoterapii  $\beta$ -adrenolitykami można przyjąć naciśnienie przebiegające z objawami aktywacji adrenergicznej, takimi jak tachykardia, co zwykle ma miejsce u osób młodych. Również w tej grupie wiekowej często obserwuje się zwiększoną aktywność reninową osocza. Słabszy efekt hipotensyjny takiego postępowania obserwuje się u chorych z naciśnieniem niskoreninowym. Tę postać naciśnienia pierwotnego częściej stwierdza się u osób w podeszłym wieku (zob. niżej) oraz rasy czarnej. Wskazaniem do stosowania monoterapii przy zastosowaniu



**Rycina 4.** Algorytm farmakoterapii w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym (wg *British Hypertension Society*)

**Figure 4.** Therapy of hypertension according to BSH/NICE

$\beta$ -adrenolityku jest nietolerancja leków blokujących układ renina-angiotensyna oraz nadciśnienie u kobiet w ciąży (ryc. 4).

Działanie hamujące aktywność adrenergiczną może okazać się korzystne u pacjentów, u których występują somatyczne objawy lęku, takie jak drżenie, tachykardia, nadmierne pocenie się. Również tachykardia w przebiegu nadczynności tarczycy ustępuje w trakcie podawania  $\beta$ -adrenolityków. Propranolol i atenolol mogą zmniejszać także inne objawy tyreotoksykozy, ponieważ leki te hamują tkankową konwersję tyroksyny do bardziej aktywnej trójjodotyroniny. Nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki zmniejszają również częstość napadów migreny. Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne obniżają ciśnienie śródgłowe, stąd przynoszą dodatkową korzyść chorym na nadciśnienie z towarzyszącą jaskrą. Beta-adrenolityki obniżają ciśnienie w zyle wrotnej i w tym mechanizmie zmniejszają ryzyko krwawień z żyłaków przełyku u chorych z nadciśnieniem wrotnym.

## Szczególne wskazania do terapii nadciśnienia tętniczego $\beta$ -adrenolitykami

### Choroba wieńcowa i przebyty zawał serca

Wyniki licznych badań prowadzonych od końca lat 70. XX wieku udowodniły, że podanie  $\beta$ -adrenolityku chorym po przebytych zawałach serca zmniejsza ryzyko

zgonu sercowego i ponownego zawału serca. U pacjentów z chorobą wieńcową leki wywierają działanie przeciwdławicowe i antyarytmiczne, hamują proarytmiczne działanie amin katecholowych i podnoszą próg migotania komór. Działanie przeciwdławicowe poprawia jakość życia pacjentów z chorobą wieńcową, zwiększa zdolność do wykonywania wysiłków fizycznych, zmniejsza częstość bólów wieńcowych, epizodów niemożności niedokrwienia i konieczność doraźnego stosowania preparatów azotanów. W tej grupie chorych korzyści ze stosowania leków blokujących receptory adrenergiczne obserwuje się także u osób ze względnie przeciwwskazaniami do ich stosowania, jak stany spastyczne oskrzeli, podeszły wiek, czy cukrzyca [34]. Co więcej, także obserwacje poczynione u chorych skutecznie leczonych plastyką naczyń wieńcowych, stosujących nowoczesne leki przeciwplatekcyjne i statyny, nadal wskazują na korzyści płynące z blokady  $\beta$ -adrenergicznej [35].

Leki  $\beta$ -adrenolityczne są także preferowane u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejącym z tachyarytmiami oraz pobudzeniami przedwczesnymi (nad- i komorowymi).

Wskazuje się, że w działaniu kardioprotekcyjnym skuteczniejsze są preparaty pozbawione ISA, rozpuszczalne w tłuszczach (zwłaszcza metoprolol, propranolol i timolol) [36].

W badaniu INVEST wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową strategię leczenia oparte na werapamilu o przedłużonym uwalnianiu lub atenololu okazały się równie skuteczne [20]. Jednak należy pamiętać, że antagoniści wapnia nie zmniejszają ryzyka u pacjentów z przebyłym zawałem z obecnością załamka Q czy współistniejącymi objawami niewydolności serca [37].

### Niewydolność serca

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenolityczne uchodzą obecnie za podstawowe preparaty w leczeniu niewydolności serca. W badaniach klinicznych (MERIT HF [Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure], COPERNICUS [Carvedilol prospective randomized cumulative survival], CIBIS [Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study], US Carvedilol [US Carvedilol Heart Failure Study]) wykazano, że podawanie  $\beta$ -adrenolityków pacjentom z niewydolnością serca o różnym stopniu zaawansowania wydłuża im życie [38–42]. Korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków obserwuje się w niewydolności serca o różnej etiologii — niedokrwiennej i niezwiązanej z niedokrwieniem mięśnia sercowego. Wśród chorych otrzymujących leki z tej grupy rzadziej istnieje konieczność hospitalizacji z powodu niewydolności serca i jej powikłań, zwiększa się frakcja wyrzutowa lewej komory, poprawia jakość życia i tolerancja wysiłków fizycznych [43, 44]. Sposób działania  $\beta$ -adrenolityków w niewydolności serca nie został dokładnie poznany, niektóre z postulowanych

**Tabela VII.** Mechanizm korzystnego działania  $\beta$ -adrenolityków u pacjenta z niewydolnością serca

**Table VII.** Mechanism of therapeutic effect of  $\beta$ -blockers in heart failure

Ochrona przed toksycznym działaniem amin katecholowych
Działanie antyarytmiczne
Zmniejszone wytwarzanie substancji naczyniokurczących (angiotensyny II, endoteliny) — redukcja obciążenia następczego ( <i>afterload</i> )
Wydłużenie okresu rozkurczu komór — poprawa perfuzji wieńcowej
Zwiększona gęstość receptorów $\beta$ -adrenergicznych w komórkach mięśnia sercowego
Zmniejszenie zużycia tlenu i poprawa sprawności mechanicznej pracy serca
Zapobieganie postępującej dysfunkcji lewej komory
Zapobieganie patologicznej przebudowie mięśnia sercowego

mechanizmów przedstawiono w tabeli VII. Należy podkreślić, że powyższe efekty zostały wykazane w badaniach prowadzonych z zastosowaniem metoprololu o przedłużonym uwalnianiu, bisoprololu i karwedilolu. Podobne próby kliniczne (badanie BEST [*Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial*]), w których stosowano inny  $\beta$ -adrenolityk — bucindolol, nie wykazały korzyści w grupie chorych z niewydolnością serca [45]. Warunkiem uzyskania korzyści z terapii jest także osiągnięcie docelowej dawki leku, co zwykle wymaga starannego i długotrwałego, stopniowego „miareczkowania”  $\beta$ -adrenolityku.

### Doraźne obniżanie ciśnienia tętniczego

Gwałtowny i znaczny (zwykle ciśnienie rozkurczowe przekracza 120 mm Hg) wzrost ciśnienia, który powoduje powikłania narządowe lub stwarza poważne ich ryzyko, wymaga szybkiego działania. Wybór leku w celu doraźnego obniżenia ciśnienia tętniczego zależy od przyczyny nadciśnienia lub współistniejących schorzeń. W szczególnych sytuacjach (tab. VIII) istnieją wskazania do podania  $\beta$ -adrenolityków. Zastosowanie znajdują preparaty, które można podawać drogą parenteralną: labetalol, esmolol, metoprolol czy propranolol. Leki te należą do grupy pierwszego rzutu, gdy istnieje konieczność szybkiego ciśnienia tętniczego w okresie okołoperacyjnym, ostrym rozwarstwieniu aorty i stanie przedrzucawkowym. U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i nadciśnieniem zwykle stosuje się dożylny wlew nitrogliceryny i  $\beta$ -adrenolityku. Natomiast w sytuacjach nadciśnienia wywołanego nadmierną aktywnością adrenergiczną (guz chromochłonny, zatrucia lekami sympatykomimetycznymi, interakcja z inhibitorami monoaminooksydazy) nie

**Tabela VIII.** Wskazania do natychmiastowego obniżenia ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne

**Table VIII.**  $\beta$ -blockers indications for in hypertensive emergencies

Konieczność zabiegu chirurgicznego
Stan po zabiegu chirurgicznym
Tętniak rozwarstwiający aorty
Rzucawka porodowa i stan przedrzucawkowy
Stan po operacyjnym leczeniu choroby niedokrwiennej (by-pass wieńcowy)
Zawał serca
Niestabilna choroba niedokrwienności serca
Interakcje leków i pokarmów z inhibitorami monoaminooksydazy
Zatrucie lekami sympatykomimetycznymi (amfetamina, kokaina)
Przełom po odstawieniu leków nadciśnieniowych

należy podawać samego leku blokującego receptory  $\beta$ -adrenergiczne. Pozostawienie niezablokowanych receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych zagraża wzrostem ciśnienia, dlatego należy stosować labetalol lub skojarzenie innego  $\beta$ -adrenolityku z lekiem blokującym receptory  $\alpha$ -adrenergiczne [46, 47].

### Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Leki  $\beta$ -adrenolityczne uważane są za leki względnie bezpieczne w ciąży, chociaż niektóre obserwacje wskazują na możliwość upośledzenia wzrostu płodu, zwłaszcza gdy stosowany był atenolol [48, 49]. W leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży preferowanym preparatem jest labetalol (także doraźnie w stanach nagłych). Ostatnio opublikowana metaanaliza nie dowodzi aby ryzyko małej masy urodzeniowej noworodka było większe przy stosowaniu  $\beta$ -adrenolityków w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Należy zauważyć, że w powyższej pracy nie rozróżniano pomiędzy labetalolem — który uchodzi za najbezpieczniejszy preparat — a innymi  $\beta$ -adrenolitykami [50]. W okresie laktacji preferuje się labetalol i propranolol, ponieważ przeciwnie do innych  $\beta$ -adrenolityków, nie ulegają one zagęszczeniu w mleku matki [51].

### Szczególne sytuacje w terapii nadciśnienia tętniczego $\beta$ -adrenolitykami

Dostępne dane wskazują, że nawet przy istnieniu ewidentnych wskazań, lekarze niechętnie sięgają po  $\beta$ -adrenolityki z obawy przed ich potencjalnymi działaniami niepożądanymi (tab. IX). Takie postępowanie



**Tabela IX.** Przeciwwskazania i objawy niepożądane leczenia  $\beta$ -adrenolitykami**Tabela IX.** Contraindications and side effects of  $\beta$ -blockers

Stany obturacji oskrzeli
Bradykardia
Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia
Chorzy aktywni fizycznie?
Stany obniżonego nastroju?
Choroby tętnic obwodowych?
Impotencja
Łuszczycza
<b>Najczęściej występujące objawy niepożądane w trakcie stosowania leków blokujących receptory <math>\beta</math>-adrenergiczne</b>
Bradykardia
Zaburzenia przewodzenia
Skurcz oskrzeli
Spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL
Wzrost stężenia triglicerydów
Obniżona tolerancja węglowodanów
Impotencja
Depresja
Zaburzenia snu
Męczliwość

sprawia, że liczna grupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może być pozbawiona wartościowej terapii. Poniżej omówiono zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków w szczególnych sytuacjach, które często towarzyszą podwyższonemu ciśnieniu tętniczemu.

### Leczenie $\beta$ -adrenolitykami pacjentów z hiperlipidemią

Zaburzenia lipidowe, zwykle zwiększone stężenie cholesterolu we frakcji LDL łącznie z obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi stwierdza się u prawie 40% pacjentów w chwili rozpoznania nadciśnienia tętniczego [52]. Przyczyną częstego współistnienia tych dwóch stanów może być ich wspólna patogeneza, związana z zespołem metabolicznym czy nadużywaniem alkoholu. Wpływ terapii  $\beta$ -adrenolitykami na profil lipidów osocza budził wiele obaw — ze względu na znaną zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu a ryzykiem choroby wieńcowej, wykazaną w licznych badaniach epidemiologicznych. Leczenie  $\beta$ -adrenolitykami nie wpływa w sposób znaczący na całkowite stężenie cholesterolu, jednak obserwuje się zmniejszenie stężenia jego frakcji HDL (nieprzekraczające 10%)

oraz wzrost stężenia triglicerydów, który może sięgać nawet 20–40%, przy niewielkim wpływie na cholesterol frakcji LDL. Zmiany te są znacznie mniej nasilone przy stosowaniu leków  $\beta_1$ -selektywnych i u osób niepalących tytoniu. Preparaty posiadające ISA, blokujące jednocześnie receptory  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergiczne (labetalol), nie wpływają w sposób znaczący na profil lipidowy osocza. Natomiast w trakcie podawania karwedilolu (preparat blokujący jednocześnie receptory  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - i  $\beta_2$ -adrenergiczne) dochodzi do niewielkiego zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL i zmniejszenia stężenia triglicerydów [53]. W jednym z badań, przeprowadzonym u 45 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, stwierdzono wzrost cholesterolu frakcji HDL o 8% i redukcję stężenia triglicerydów o 12% po 24 tygodniach leczenia karwedilolem. W równoległej grupie, która otrzymywała atenolol, stężenie cholesterolu frakcji HDL zmniejszyło się o 5%, przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia triglicerydów o 12% [54]. Przy długotrwałej obserwacji stwierdzano ustępowanie zmian w składzie lipidów osocza, co mogło wynikać z odpowiedniej modyfikacji diety u leczonych  $\beta$ -adrenolitykami.

### Czy $\beta$ -adrenolityki nasilają postęp miażdżycy tętnic?

Niekorzystne następstwa metaboliczne stosowania  $\beta$ -adrenolityków mogą budzić obawy o możliwość przyspieszenia rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach. Powyższe przypuszczenia nie znajdują potwierdzenia w wynikach badań doświadczalnych, w które wskazują, że podawanie leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenolityczne hamuje powstawanie zmian miażdżycowych wywołanych dietą [55]. Badania prowadzone u zwierząt sugerują możliwość istnienia różnych mechanizmów hamujących rozwój miażdżycy w następstwie podawania  $\beta$ -adrenolityków (tab. X).

Przeciwmiażdżycowe działanie  $\beta$ -adrenolityków u człowieka analizowano w próbie klinicznej  *$\beta$ -Blocker*

**Tabela X.** Potencjalnie mechanizmy przeciwmiażdżycowego działania  $\beta$ -adrenolityków**Table X.** Potential mechanism of anti-atherogenic activity of  $\beta$ -blockers

Obniżanie ciśnienia tętniczego
Zmiana charakteru przepływu krwi w okolicy blaszki miażdżycowej na laminarny
Hamowanie aktywacji adrenergicznej
Zwiększone wytwarzanie prostacykliny
Zwiększone wytwarzanie tlenu azotu (nebiwolol)
Działanie antyoksydacyjne (karwedilol)
Stabilizacja blaszki miażdżycowej
Hamowanie aktywacji płytek krwi

*Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study* (BCAPS), w której bezpośrednio mierzono postępowanie miażdżycy w naczyniach szyjnych przy zastosowaniu ultrasonografii. Do badania włączono 793 osoby z bezobjawową blaszką miażdżycową w tętnicy szyjnej. Chorzy otrzymywali stałą dawkę 25 mg metoprololu XL lub fluwastatynę (40 mg dziennie) czy placebo. Kontrolne pomiary w ciągu 36 miesięcy wskazały na zahamowanie rozwoju zmian miażdżycowych w grupie otrzymującej metoprolol w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Co więcej, efekt ten był podobny u chorych leczonych fluwastatyną. Korzystne działanie metoprololu obserwowano także w grupie osób z hipercholesterolemią uczestniczących w badaniu BCAPS. U chorych otrzymujących fluwastatynę obserwowano znaczące obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i we frakcji LDL, natomiast wartości te nie zmieniły się i były identyczne w grupie otrzymującej metoprolol lub placebo. Stężenie triglicerydów zwiększyło się o 20% u pacjentów leczonych metoprololem i o 12% u osób przyjmujących placebo [56].

Należy zatem podkreślić, że w badaniach prowadzonych u ludzi nie wykazano bezpośredniego aterogennego działania  $\beta$ -adrenolityków, a co więcej badanie BCAPS wskazuje, że leczenie metoprololem może hamować rozwój miażdżycy. Wpływ na zaburzenie lipidowe nie przekłada się na gorszą skuteczność prewencji powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego związanych z miażdżycą. Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego  $\beta$ -adrenolitykami powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych także u pacjentów z towarzyszącą hiperlipidemią [57].

### Stosowanie $\beta$ -adrenolityków u chorych na cukrzycę

Aminy katecholowe nasilają glikogenezę i uruchamiają glukoneogenezę w odpowiedzi na hipoglikemię. Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne mogą upośledzać mechanizmy korygujące hipoglikemię. Ponadto, u chorych na cukrzycę  $\beta$ -adrenolityki mogą hamować objawy pobudzenia układu współczulnego (tachykardia, drżenie), które stanowią ważny sygnał ostrzegający o hipoglikemii.

U chorych na cukrzycę lek  $\beta$ -adrenolityczny może potencjalnie pogłębić zaburzenia metaboliczne, maskować hipoglikemię, wydłużać czas ustępowania objawów hipoglikemii. W jednej z prac oceniano częstość epizodów hipoglikemii u chorych na cukrzycę i z nadciśnieniem tętniczym, leczonych selektywnymi  $\beta_1$ -adrenolitykami, inhibitorami ACE, antagonistami wapnia i tiazydem [58]. Okazało się, że ryzyko wywołania hipoglikemii we wszystkich przypadkach było zbliżone.

Zatem zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków u chorego na cukrzycę nie wiąże się ze znaczącym wzrostem ryzyka działań niepożądanych.

Co ważniejsze, istnieją przekonujące dowody, że także w grupie chorych na cukrzycę terapia hipotensyjna oparta na leku blokującym receptory  $\beta$ -adrenergiczne jest równie skuteczna jak stosowanie inhibitora ACE [24]. W badaniu UKPDS udowodniono, że leczenie atenololem chorych na cukrzycę przynosi znaczne korzyści, polegające na redukcji śmiertelności, zmniejszeniu ryzyka zawału serca i udaru mózgu (ryc. 1). Cukrzyca niesie ze sobą ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych porównywalne z przebyciem zawału serca, dlatego obecnie traktuje się cukrzycę jako odpowiednik choroby wieńcowej. Warto podkreślić, że wytyczne amerykańskie zalecają podobne postępowanie w obu tych chorobach, umieszczając  $\beta$ -adrenolityki wśród leków zalecanych dla pacjentów z cukrzycą. Poszczególne preparaty znacząco różnią się swoim działaniem metabolicznym. I tak wykazano, że w porównaniu z metoprololem karwedilol wykazuje znacząco mniejsze działanie prodiabetogenne (badanie COMET [*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*]), a wśród chorych z już istniejącą cukrzycą zapewnia lepszą długofalową kontrolę glikemii (badanie GEMINI) [59, 60].

### Osoby z zespołem metabolicznym

W zakończonych ostatnio badaniach klinicznych (HOPE [*Heart Outcomes Prevention Evaluation*], LIFE, INVEST) stwierdzono, że osoby przyjmujące  $\beta$ -adrenolityk wykazywały większe ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo*, aniżeli chorzy otrzymujący leki hipotensyjne z innych grup [61]. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska nie został wyjaśniony. Wskazuje się na możliwość „ochronnego” działania leków hamujących układ renina-angiotensyna, które zwiększają insulinowrażliwość, jak również stymulują transport glukozy przez błonę komórkową. Nie można wykluczyć także prodiabetogennego efektu  $\beta$ -adrenolityków, związanego z ich wpływem na insulinoporność. Niektórzy badacze zwrócili uwagę na fakt, że osoby przyjmujące  $\beta$ -adrenolityki wykazują skłonność do wzrostu masy ciała [62]. Stąd zespół metaboliczny, który zwykle poprzedza pełnoobjawową cukrzycę, należy uważać za względne przeciwwskazanie do leczenia  $\beta$ -adrenolitykami, a w tej grupie chorych z nadciśnieniem należy je stosować jedynie przy istnieniu ewidentnych wskazań. Warto jeszcze raz przypomnieć, że zaburzenia metaboliczne są mniejsze przy stosowaniu leków kardioselektywnych i karwedilolu, a współistnienie cukrzycy nie zmniejsza korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków (zob. wyżej).

## Leki $\beta$ -adrenolityczne a wysiłek fizyczny

Blokada receptorów  $\beta$ -adrenergicznych zmniejsza częstość spontanicznej depolaryzacji w węźle zatokowym, zwalnia przewodzenie w przedsionkach i węźle przedsionkowo-komorowym, upośledza kurczliwość mięśnia sercowego. U osób z prawidłowym krążeniem wieńcowym, leczonych  $\beta$ -adrenolitykami, tolerancja wysiłku fizycznego ulega upośledzeniu. Efekt ten jest bardziej zaznaczony przy stosowaniu nieselektywnych leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne, ponieważ blokada receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych w naczyniach obwodowych zapobiega zwiększeniu przepływu krwi w pracujących mięśniach. Sugeruje się również, że blokada receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym nasila uczucie zmęczenia podczas wysiłku. Należy jednak pamiętać, że  $\beta$ -adrenolityki skutecznie zapobiegają wzrostowi ciśnienia tętniczego w trakcie wysiłku izometrycznego (statycznego).

## Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych ze stanami spastycznymi oskrzeli

Mięśnie gładkie dróg oddechowych posiadają receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, których blokada może wywołać lub nasilić skurcz oskrzeli u pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego. Znane są przypadki groźnych powikłań, a nawet zgonów, po podawaniu leków  $\beta$ -adrenolitycznych. Opisano wystąpienie groźnego skurczu oskrzeli także wówczas, gdy preparaty z tej grupy stosowano w postaci kropli do oczu w leczeniu jaskry! Konieczne jednak należy podkreślić, że powyższe obserwacje, poczynione w „historycznym” okresie wprowadzania leków z tej grupy do terapii, dotyczą preparatów o małej selektywności wobec receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, takich jak propranolol czy praktołol, a ponadto podawanych w dużych dawkach, obecnie nie stosowanych. Dane z ostatnich lat wskazują, że preparaty  $\beta_1$ -selektywne są znacznie bardziej bezpieczne dla pacjentów z chorobami układu oddechowego i prawdopodobnie nie powodują tak wielu działań niepożądanych.

Jednak wciąż mało jest danych na temat stosowania  $\beta$ -adrenolityków u chorych na astmę oskrzelową. Niedawno opublikowano metaanalizę wyników badań, w których stosowano wyłącznie preparaty kardioselektywne. Wykazano, że po podaniu jednorazowej dawki  $\beta$ -adrenolityku wskaźnik FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) może zmniejszać się o około 5–8%, jednak zachowana zostaje reakcja bronchodylatoryjna na  $\beta$ -mimetyki. Jednocześnie, po długotrwałym stosowaniu  $\beta$ -adrenolityków praktycznie nie stwierdza się zmian podstawowej wartości FEV<sub>1</sub>. Zauważono także, że u chorych na astmę, którzy

równocześnie stosują leki  $\beta$ -adrenolityczne, nie ma potrzeby zwiększenia dawki preparatów bronchodylatoryjnych. Zatem można stwierdzić, że stosowanie selektywnych  $\beta$ -adrenolityków u chorych z astmą łagodną i umiarkowaną jest bezpieczne. Podobnie u osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc nie obserwuje się istotnych zmian FEV<sub>1</sub> podczas stosowania kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków. Dotyczy to zarówno leczenia krótko-, jak i długoterminowego [63]. Zatem jeżeli u pacjenta z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub chorego na astmę oskrzelową istnieją wskazania do terapii  $\beta$ -adrenolitykami, można w sposób bezpieczny wprowadzić to leczenie. Wykazano także, że chorzy, u których są wskazania do podania  $\beta$ -adrenolityku, jak przeżyty zawał serca, odnoszą z takiej terapii korzyści, zbliżone do korzyści jakie uzyskują osoby bez współistniejących przewlekłych stanów spastycznych oskrzeli.

Warto więc przytoczyć stanowisko grupy ekspertów *American College of Chest Physicians*, którzy w opublikowanych wytycznych terapii nadciśnienia u osób z chorobami układu oddechowego wskazują, że kardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki podawane pacjentom z łagodnym i umiarkowanym odwracalnym skurczem oskrzeli nie wywołują zaburzeń oddychania. Wobec wykazanych korzyści, związanych ze stosowaniem tych leków u chorych z niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu czy nadciśnieniem tętniczym, nie należy ich odstawić, chociaż ich długoterminowe bezpieczeństwo wymaga oceny [64].

## Zaburzenia erekcji

Nadciśnienie tętnicze często łączy się z zaburzeniami erekcji, które wiążą się z ze zmianami miażdżycowymi tętnic prącia, jak i tłem psychogennym [65]. Badania epidemiologiczne dowodzą, że kilkanaście procent mężczyzn z nadciśnieniem zgłasza upośledzoną sprawność seksualną. Powszechnie przyjmuje się, że  $\beta$ -adrenolityki wywołują lub nasilają zaburzenia erekcji u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym. Tymczasem wyniki badań prowadzone w sposób kontrolowany nie potwierdzają tego przekonania. W próbie klinicznej *Treatment of Mild Hypertension Study* (TOHMS) uczestniczyło 557 mężczyzn, którzy przez 48 miesięcy otrzymywali placebo lub byli aktywnie leczeni hipotensyjnie z zastosowaniem jednego z pięciu leków:  $\beta$ -adrenolityku (acebutolol), diuretyku (chlortalidon),  $\alpha_1$ -adrenolityku (doksazosina), antagonisty wapnia (amlodipina) lub inhibitora ACE (enalapril). Jedynie u chorych, którzy otrzymywali lek moczopędny, wystąpiła zwiększona częstość zaburzeń erekcji, natomiast w pozostałych grupach, w tym także u pacjentów otrzymujących acebutolol, odsetek ten był zbliżony i nie różnił się od placebo. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na psychogenne tło zaburzeń erekcji, które pojawia się częściej,

jeśli chory wie o potencjalnych objawach niepożądanych przepisane leku hipotensyjnego [66].

## Chorzy z niewydolnością nerek i innymi wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenolityczne hamują aktywność reninową osocza i stąd mogą skutecznie obniżyć ciśnienie tętnicze u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. Leki tej grupy nie powodują istotnego upośledzenia czynności nerek. W trakcie podawania  $\beta$ -adrenolityków dochodzi do niewielkiego wzrostu stężenia potasu, które może się nasilić podczas wysiłku fizycznego. Preparaty o małej lipofilności wymagają zmiany dawkowania u chorych z niewydolnością nerek.

Leki  $\beta$ -adrenolityczne mogą być także stosowane w innych, wtórnych postaciach nadciśnienia tętniczego, gdy dla zapewnienia optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego konieczna jest terapia skojarzona. Wyjątkiem są pacjenci z guzem chromochłonnym, u których monoterapia jest przeciwwskazana ze względu na ryzyko nadmiernej aktywacji receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych. Leki  $\beta$ -adrenolityczne mogą być zastosowane dopiero po skutecznej blokadzie receptorów  $\alpha$  i wyłącznie przy istniejących wskazaniach (choroba wieńcowa, znaczna tachykardia).

## Osoby w podeszłym wieku

Messerli i wsp., na podstawie wyników własnej metaanalizy, postulowali ograniczenie stosowanie  $\beta$ -adrenolityków w terapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku, wskazując na ich mniejszą skuteczność w porównaniu z lekami moczopędnymi [67]. Autorzy sugerowali, że hamowanie aktywności adrenergicznej może nasilać zmiany występujące w podeszłym wieku (obniżenie nastroju, spadek wydolności fizycznej, pojemności życiowej płuc). W badaniu LIFE, w którym porównywano skuteczność terapii hipotensyjnej atenolem lub losartanem w grupie chorych z nadciśnieniem i przerostem lewej komory, stwierdzono większą częstość udaru mózgu wśród osób przyjmujących  $\beta$ -adrenolityk [40]. W powyższej próbie klinicznej średni wiek badanych wynosił 67 lat. Natomiast w badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), które objęło osoby w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, leczenie uwzględniające także  $\beta$ -adrenolityk (przyjmowany przez 30% pacjentów) prowadziło do zmniejszenia ryzyka udaru i choroby wieńcowej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [68]. Podsumowując — wiek podeszły nie może być uważany za bezwzględne przeciwwskazanie do

stosowania  $\beta$ -adrenolityków w terapii hipotensyjnej, zwłaszcza że często występują wówczas choroba wieńcowa i niewydolność serca.

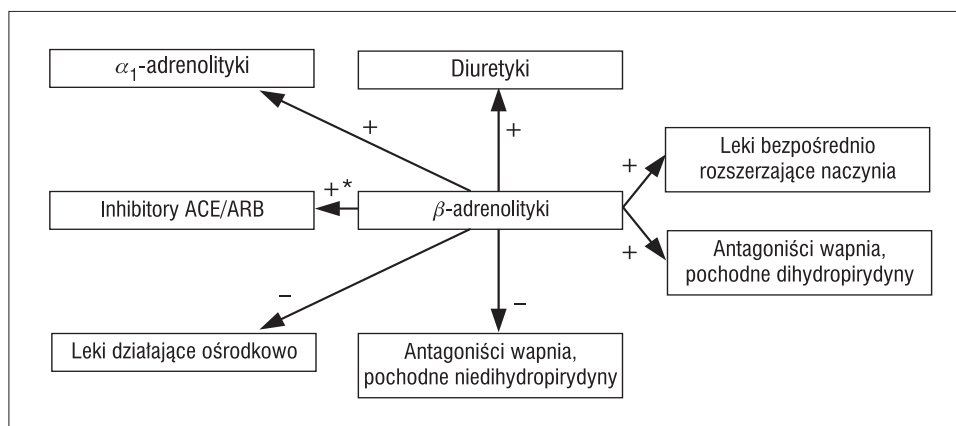
## Jak w terapii hipotensyjnej stosować leki blokujące receptory $\beta$ -adrenergiczne?

W terapii nadciśnienia tętniczego preferuje się leki o wysokiej kardioselektywności i długim czasie działania, umożliwiające dawkowanie raz na dobę. Takie postępowanie poprawia współpracę z chorym [69], a równocześnie wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych i powikłań, takich jak skurcz oskrzeli, czy zaburzenia wzrodu. Selektywność  $\beta$ -adrenolityków nie wpływa na siłę działania hipotensyjnego. Podobnie zbliżony efekt hipotensyjny występuje przy stosowaniu leków obniżających opór obwodowy w następstwie jednoczesnej blokady receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych (karwedilol, labetalol i bucindolol) lub zwiększonego uwalniania tlenu azotu z komórek śródbłonna (nebiwolol).

Zwykle rozpoczyna się od mniejszych dawek, stopniowo zwiększając je do uzyskania maksymalnego efektu hipotensyjnego lub pojawienia się objawów niepożądanych (tab. IX). Należy podkreślić, że zwolnienie częstości serca jest w terapii choroby wieńcowej objawem pożądanym. Efektem skutecznej blokady  $\beta$ -adrenergicznej jest spoczynkowa częstość serca w granicach 45–60 uderzeń na minutę, która w trakcie umiarkowanego wysiłku (np. wejście na 2 piętra schodów spokojnym krokiem) nie zwiększa się powyżej 90/min.

## Powikłania po nagłym przerwaniu terapii $\beta$ -adrenolitykiem

Nagle przerwanie terapii grozi wystąpieniem „zespołu odstawienia”, przebiegającego z objawami nadczynności układu współczulnego (tachykardia, drżenie, poty). Bardziej groźny jest „zespół odstawienia”, który może się pojawić u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną. Mechanizm „zespołu odstawienia” wiąże się ze zmianami ekspresji receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w błonie komórkowej w trakcie długotrwałej terapii. Dochodzi wówczas do zwiększenia ich liczby na powierzchni komórki, czemu nie towarzyszą objawy nasilonej aktywacji układu adrenergicznego, ze względu na równoczesną obecność leków blokujących receptor. Po nagłym odstawieniu  $\beta$ -adrenolityku początkowo może występować pewien „nadmiar” receptorów, co powoduje nadmierną wrażliwość na aminy katecholowe. Zwykle obserwuje się nagły wzrost ciśnienia tętniczego i tachykardię,



**Rycina 5.** Zasady kojarzenia leków hipotensyjnych z  $\beta$ -adrenolitykami. (+) zalecane, (-) przeciwwskazane, (+\*) może być korzystne u pacjentów z niewydolnością serca

**Figure 5.** Combination of  $\beta$ -blockers with other drugs. (+) indicated, (-) contraindicated, (+\*) may be beneficial for patients with heart failure

a u pacjentów z chorobą wieńcową opisywano zaostrezenie dolegliwości dławicowych, a nawet wystąpienie zawału serca i nagłego zgonu. Nagłe odstawienie  $\beta$ -adrenolityku może wywołać dolegliwości u osoby bez wcześniejszego rozpoznania choroby wieńcowej. Początkowo dawkę zmniejsza się o połowę, a po 2–3 dniach można ją ponownie zmniejszyć o taką samą część. Lek odstawia się po 3-krotnym zmniejszeniu dawki. Nagłe przerwanie może nasilić objawy nadczynności tarczycy, a u chorego z jaskrą spowodować wzrost ciśnienia śródgałkowego [70, 71].

### Kojarzenie $\beta$ -adrenolityków w terapii hipotensyjnej

W celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego większość chorych na nadciśnienie tętnicze wymaga stosowania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych. Preparaty blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne mogą być kojarzone z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. Najbardziej uzasadnione jest połączenie z diuretykami, które zapewnia synergizm w działaniu hipotensyjnym. Podawanie razem z antagonistami wapnia z grupy dihydropirydyny czy preparatami bezpośrednio rozszerzającymi naczynia zmniejsza skłonność do tachykardii. Nie należy natomiast stosować połączeń z werapamillem czy diltiazemem, gdyż istnieje wówczas na ryzyko nadmiernej bradykardii lub zaburzeń przewodzenia. Ze względu na podobny mechanizm działania hipotensyjnego nie uważa się za uzasadnione łączenie  $\beta$ -adrenolityków z lekami hamującymi ośrodkowe adrenergiczne (klonidyna, moksonidyna, rilmenidyna). Zasady kojarzenia  $\beta$ -adrenolityków z preparatami z innych grup przedstawiono na rycinie 5.

### Znaczenie $\beta$ -blokady w okresie okołoperacyjnym

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wyraźnie podwyższone u wielu chorych poddawanych niekardiologicznym zabiegom operacyjnym [72]. Do grupy szczególnie wysokiego ryzyka należą chorzy z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, z niewydolnością serca, cukrzycą, niewydolnością nerek, poddawani zabiegom na klatce piersiowej czy jamie brzusznej, a także pacjenci o gorszej sprawności fizycznej. U takich osób należy zawsze rozważyć przeprowadzenie działań zmniejszających prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań. Może to być rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, zmiany zasad monitorowania w okresie okołoperacyjnym oraz wprowadzenie farmakoterapii. Szczególnie wyraźne korzystne efekty stwierdzono przy stosowaniu w okresie okołoperacyjnym  $\beta$ -adrenolityków. Ilość epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego była wyraźnie niższa i efekt ten utrzymywał się jeszcze przez okres 6 miesięcy po zabiegu, z jednoczesnym zmniejszeniem częstości zawałów serca. W podgrupach bardzo wysokiego ryzyka operacyjnego wykazano, że stosowanie bisoprololu aż o 91% redukuje ryzyko zawału serca i nagłego zgonu z przyczyn sercowych w okresie pooperacyjnym [73]. Wyniki te znalazły odzwierciedlenie w wytycznych postępowania u chorych poddawanych zabiegom niekardiologicznym [74].

Warto zwrócić uwagę na wyniki zakończonych niedawno badania *Perioperative Ischemic Evaluation (POISE)*, w którym nie wykazano korzyści u pacjentów otrzymujących długodziałający preparat metoprololu w okresie okołoperacyjnym [75]. Do badania włączono pacjentów do planowych zabiegów „nienaczyniowych”

z wywiadem choroby układu krążenia, lecz uprzednio nieprzyjmujących  $\beta$ -adrenolityków. Terapia metoprololem wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka epizodów sercowych, jednak obserwowano większą liczbę udarów, w tym także zakończonych zgonem oraz przypadków posocznicy. Tym samym obecne wytyczne postępowania zalecające podawanie  $\beta$ -adrenolityków okołoperacyjnie chorym wysokiego ryzyka wymagają weryfikacji. Wydaje się, że nie ma bezwzględnych wskazań do ich podawania u pacjentów uprzednio nieleczonych preparatami z tej grupy.

### Pozakrążeniowe korzyści ze stosowania leków $\beta$ -adrenolitycznych

Chorzy z objawami nasilonego lęku i niepokoju, znajdujący się w sytuacji stresującej, odnoszą wymierne korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków, gdyż zmniejszają się somatyczne objawy niepokoju (drżenie mięśniowe, nadmierne pocenie się, tachykardia). Także u chorych z objawami abstynencji po odstawieniu alkoholu efekty  $\beta$ -blokady są bardzo dobre.

Stosuje się je także jako leczenie uzupełniające w nadczynności tarczycy za wyjątkiem  $\beta$ -adrenolityków z ISA, które są nieskuteczne. Najczęściej używany propranolol działa korzystnie na tak zwane obwodowe objawy hipertyreozы: częstoskurcz, wzmożone pocenie się, objawy nadpobudliwości nerwowej. Nie zmniejsza on stężenia hormonów tarczycy, ale istnieją doniesienia, że hamuje konwersję tyroksyny do trójjodotyroniny [76].

Leki  $\beta$ -adrenolityczne zmniejszają przepływ trzewny, ciśnienie wrotne i w konsekwencji w naczyniach żołądkowo-przelykowych, co jest wykorzystywane w pierwotnej prewencji krwawień z żyłaków przelyku u chorych z marskością wątroby [77]. Preferowane są preparaty nieselektywne (propranolol, nadolol), które poprzez blokadę receptorów  $\beta_1$ -, jak i  $\beta_2$ -adrenergicznych, powodują obniżenie ciśnienia wrotnego o 20%, co znacząco zabezpiecza przed krwawieniem. Dawkę zwiększa się do uzyskania częstości rytmu 55/min lub jego redukcji o 25% w stosunku do wartości wyjściowych. Efektywność stosowania  $\beta$ -adrenolityków jest duża (redukcja o 40–50% prawdopodobieństwa krwawienia). Ten ich mechanizm działania wykorzystuje się także w hamowaniu krwawień z żyłaków odbytu. Nie wykazano jednak, aby terapia  $\beta$ -adrenolitykiem była skuteczną metodą pierwotnej prewencji żyłaków przelyku u pacjentów z marskością wątroby.

Leki  $\beta$ -adrenolityczne powszechnie stosuje się także miejscowo w leczeniu jaskry [78]. Obniżają one produkcję płynu śródgałkowego o około 1/3 i ciśnienie śródgałkowe. W postaci kropli ocznych stosuje się preparaty nieselektywne: timolol, lewobunolol, metipranolol, karteolol oraz kardioselektywny betaksolol.

Z innych wskazań  $\beta$ -adrenolityki mogą być stosowane jako leczenie uzupełniające u chorych z migreną, drżeniami zamiarowymi. Ostatnio włączono je również do hamowania efektu hipermetabolicznego u dzieci po ciężkich oparzeniach i uzyskano dobry efekt ograniczenia katabolizmu białek mięśniowych [79].

### Podsumowanie

Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne należą do preparatów często stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Chociaż niektórzy autorzy kwestionują ich znaczenie jako leków pierwszego rzutu, to nadal istnieją przekonujące dowody na znaczące korzyści ich stosowania u pacjentów z chorobą wieńcową czy niewydolnością serca. Pomimo że nie ma danych, aby metaboliczne następstwa stosowania  $\beta$ -adrenolityków zmniejszały ich skuteczność, to jednak należy unikać tej klasy leków u chorych o zwiększonym ryzyku rozwoju zaburzeń tolerancji węglowodanów. Przy braku wskazań, nie są też dobrym wyborem u osób w wieku podeszłym. Ostatnie wytyczne ESH/ESC nadal traktują tę grupę leków jako jedną z podstawowych w terapii nadciśnienia tętniczego.

### Piśmiennictwo

1. Stapleton M.P. Sir James Black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Tex Heart Inst.* 1997; 24: 336–342.
2. Lands A.M., Arnold A., McAuliff J.P. i wsp. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597–598.
3. Prichard B.N., Gillam P.M. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br. Med. J.* 1964; 5411: 725–727.
4. Filipiak K.J., Grabowski M., Opolski G. *Farmakologia kliniczna leków  $\beta$ -adrenolitycznych*. W: Grodzicki T., Januszewicz A., Opolski G. (red.). *Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego*. Via Medica, Gdańsk 2004.
5. Gaciong Z. i wsp. *Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego*. PZWL, 1998.
6. Narkiewicz K. i wsp. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39:168–172.
7. Narkiewicz K. *Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze*. Via Medica, Gdańsk 2001.
8. Man in't Veld A.J., van der Meiracker A.H., Schalekamp M.A. Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of literature and new observations under basal conditions. *Am. J. Hypertens.* 1988; 1: 91–96.
9. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br. Med. J.* 1985; 291: 97–103.
10. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br. Med. J.* 1992; 304: 405–411.
11. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J. Hypertens.* 1985; 3: 379–392.

12. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., Schersten B., Ekblom T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
13. Wikstrand J., Warnold I., Toumilehto J. i wsp. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 579–588.
14. Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J. Hypertens.* 1987; 5: 561–572.
15. The Dutch TIA Trial Study Group Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 1993; 24: 543–548.
16. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. i wsp. for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–620.
17. Niskanen L., Hedner T., Hansson L. i wsp. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091–2096.
18. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. i wsp. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1758.
19. Hansson L., Hedner T., Lung-Johansen P. i wsp. for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–366.
20. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
21. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149–1158.
22. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R.; ASCOT Investigators. 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.
23. Dahlof 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.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS* 39. *Br. Med. J.* 1998; 317: 713–720.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
26. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560.
27. BHS/NICE Guidelines for the Management of Hypertension in Adults in Primary Care. [www.bhsoc.org/NICE\\_BHS\\_Guidelines.stm](http://www.bhsoc.org/NICE_BHS_Guidelines.stm).
28. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. i wsp. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254.
29. Messerli F.H., Bangalore S., Julius S. Risk/benefits of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706–2715.
30. Opie L.H. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy hypertension. *J. Hypertens.* 2008; 26: 161–163.
31. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
32. Mancia G., Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general useage. *J. Hypertens.* 2008; 26: 164–168.
33. 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 randomized trials. *BMJ* 2008; doi:10.1136/bmj39548.748368.BE.
34. Gottlieb S.S., McCarter J.M., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1999; 339: 489–497.
35. Kernis S.J. i wsp. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *JACC* 2004; 43: 1773–1779.
36. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J. Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br. Med. J.* 1999; 318: 1730–1737.
37. Gibson R.S., Hansen J.F., Messerli F. i wsp. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second danish verapamil infarction trial studies. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 275–279.
38. 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.
39. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. i wsp. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1349.
40. Colucci W.S., Packer M., Bristow M.R. i wsp. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996; 94: 2800–2806.
41. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. i wsp. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators [comment]. *Circulation* 1996; 94: 2807.
42. Leizorovicz A., Lechat P., Cucherat M., Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies — CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am. Heart J.* 2002; 143: 301–310.
43. Fowler M.B. Controlled trials with beta blockers in heart failure: metoprolol as the prototype. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 45C–53C.
44. Foody J.M., Farrell M.H., Krumholz H.M. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 883–891.

45. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1659.
46. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411–420.
47. Pretre R., Von Segesser L.K. Aortic dissection. *Lancet* 1997; 349: 1461–1470.
48. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD002863.
49. Duley L., Henderson-Smart D.J. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD001449.
50. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 181–192.
51. Beardmore K.S., Morris J.M., Gallery E.D. Excretion of anti-hypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens. Pregnancy* 2002; 21: 85–95.
52. Goode G.K., Miller J.P., Hagerly A.M. Hyperlipidemia, hypertension and coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 362.
53. Kasiske B.L., Ma J.Z., Kalil R.S., Louis T.A. Effects on antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122:133–134.
54. Giugliano D., Acampora R., Marfella R., De Rosa N. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann. Int. Med.* 1997; 126: 955–959.
55. Östlund-Lindquist A-M., Lindquist P., Bräutigam J. i wsp. The effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1988; 8: 40–45.
56. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. i wsp. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima thickness. Main results from the  $\beta$ -blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–1726.
57. Manttari M., Tenkanen L., Manninen V. i wsp. Antihypertensive therapy in dyslipidemic men. Coronary heart disease incidence and total mortality. *Hypertension* 1995; 25: 47–53.
58. Prichard B.N., Cruickshank J.M., Graham B.R. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press.* 2001; 10: 366–386.
59. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. 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.
60. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
61. Gress T.W., M.D., Nieto F.J., Shahar E.M. i wsp. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 905–912.
62. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. i wsp. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systemic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254.
63. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 715.
64. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. i wsp. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. COPD and asthma. *Chest* 2003; 123: 222–243.
65. Grimm R.H., Granditis G.A., Prineas R.J. i wsp. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment of hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOHMS). *Hypertension* 1997; 29: 8–14.
66. Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E. i wsp. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1928–1932.
67. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903–1907.
68. SHEP Cooperative Research Group the Elderly Program (SHEP). Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
69. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 722–732.
70. Psaty B.M., Koepsell T.D., Wagner E.H., LoGerfo J.P., Inui T.S. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990; 263: 1653–1657.
71. Houston M.C. Abrupt cessation of treatment in hypertension: Consideration of clinical features, mechanisms, prevention, and management of the discontinuation syndrome. *Am. Heart J.* 1981; 102: 415–421.
72. Fleisher L.A., Eagle K.A. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1677–1682.
73. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. i wsp. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1789–1794.
74. Eagle K.A., Brundage B.H., Chaitman B.R. i wsp. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 1996; 93: 1278–1317.
75. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H. i wsp. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847
76. Beta-blockers in theroetoxicosis (Edit). *Lancet* 1980; 1: 184–186.
77. Sharara A.I., Rockey D.C. Gastresophageal variceal hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 669–681.
78. Wood A.J.J. Medical management of glaucoma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 339: 1298–1307.
79. Herindon D.N., Hart D.W., Wolf S.E. i wsp. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1223–1229.