

Leki β -adrenolityczne w terapii hipotensyjnej — stereotypy dotyczące wskazań i wyboru leku

Beta-adrenolitics in antihypertensive therapy — misunderstandings of indications and choice of drug

Wstęp

Beta-adrenolityki to jedna z najpowszechniej stosowanych dziś grup leków kardiologicznych. Znajdują one zastosowanie w większości schorzeń układu krążenia, stanowiąc w wielu z nich leki pierwszego rzutu. Historia tych preparatów rozpoczęła się od prac prof. Raymonda Ahlquista, który poszukując leku na zaburzenia miesiączkowania, badał wpływ amin sympatykomimetycznych na różne narządy, między innymi serce. Jego praca pt. „Badania nad receptorami adrenotropowymi” nie została przyjęta do druku w kilku czasopismach i podobno tylko dzięki intuicji wydawcy *American Journal of Physiology* publikacja mogła się ukazać w 1948 roku. W ten właśnie sposób światło dzienne ujrzał artykuł, który dziś uważa się za przełomowy w tej dziedzinie współczesnej farmakologii i kardiologii [1]. Kolejną ważną datą w historii β -adrenolityków był rok 1964, kiedy w czasopiśmie *Lancet* zaprezentowano pierwszy lek z tej grupy, jaki został wprowadzony do praktyki klinicznej — propranolol [2]. Od tego czasu minęło już ponad 40 lat; był to długi okres, w którym poznaliśmy dogłębnie właściwości β -adrenolityków oraz związane z nimi powszechne zastosowanie tych leków w praktyce klinicznej, zwłaszcza w terapii hipotensyjnej.

Przez wiele lat leki β -adrenolityczne były po diuretykach najpowszechniej stosowanymi lekami hi-

potensyjnymi. Poza diuretykami i dihydropirydynowymi antagonistami wapnia β -adrenolityki są ostatnią grupą leków hipotensyjnych, co do których na podstawie badań z użyciem placebo [3] stwierdzono z pewnością, że istotnie zmniejszają częstość zachorowań i zgonów z powodu sercowo-naczyniowych powikłań nadciśnienia tętniczego. Pojawienie się nowych grup leków hipotensyjnych, ustalenie nowych, dodatkowych celów terapii hipotensyjnej oraz liczne wielośrodkowe badania porównawcze (*head to head trials*) leków, zarówno w terapii nadciśnienia tętniczego, jak i jego powikłań, których interpretacja wyników bywa różna, sprawiły, że wokół β -adrenolityków narosło wiele niekorzystnych stereotypów¹, które sprawiają, że ich zastosowanie w leczeniu nadciśnienia jest ograniczane. Jednocześnie pojawienie się wśród β -adrenolityków nowych preparatów o odmiennych właściwościach farmakologicznych i mechanizmach działania wykraczających poza typowe dla tej grupy sprawia, że lekarz decydujący się na zastosowanie β -adrenolityku w leczeniu nadciśnienia tętniczego ma problem z wyborem optymalnego preparatu w określonej sytuacji klinicznej. Tym właśnie zagadnieniom poświęcono niniejsze opracowanie.

Mechanizm działania

Pomimo udowodnionej skuteczności hipotensyjnej leków β -adrenolitycznych, mechanizm tego działania nie został dokładnie poznany. Jest to niewątpliwie efekt blokady receptorów β . Stwierdzenie to odnosi się oczywiście do klasycznych leków β -adrenolitycznych (pierwszej generacji). Według najstarszej koncepcji mechanizm działania tej grupy leków polega głównie na zmniejszeniu o 15–20%

¹Stereotyp — funkcjonujący w świadomości społecznej skrótowy i uproszczony obraz rzeczywistości odnoszący się do rzeczy, osób, instytucji itp., oparty na niepełnej lub fałszywej wiedzy, utrwalony przez tradycję i trudno ulegający zmianom (*Słownik Języka Polskiego* pod red. prof. M. Szymczaka, Wydawnictwo Naukowe PWN 1998).

pojemności minutowej serca w wyniku zablokowania receptorów β_1 w sercu, co prowadzi do zwolnienia czynności serca i zmniejszenia siły skurczu mięśnia sercowego [4]. W początkowym okresie leczenia zmiana ta jest odpowiedzialna za spadek ciśnienia tętniczego. Wpływ na parametry hemodynamiczne zmienia się jednak w miarę upływu czasu [5]. Jednorazowe podanie leku powoduje istotny spadek pojemności minutowej. Ponieważ równocześnie rośnie opór obwodowy, spadek ciśnienia jest stosunkowo niewielki. Podczas długotrwałej terapii pojemność minutowa pozostaje obniżona przez długi czas, opór obwodowy z kolei stopniowo maleje, osiągając nawet prawidłowe wartości i prowadząc w efekcie do spadku ciśnienia. Działanie hipotensyjne ujawnia się po kilku dniach terapii, a maksymalną siłę działania stwierdza się po 2–3 tygodniach [6]. Ten model hemodynamiczny jest podobny dla większości leków β -adrenolitycznych, choć profil zmian różni się istotnie w wypadku β -adrenolityków o wysokiej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*). Leki β -adrenolityczne o wysokiej ISA nie powodują ostrego spadku pojemności minutowej w spoczynku. Wywołują natomiast ostry spadek oporu obwodowego i ten hemodynamiczny profil ustala się w czasie długotrwałego leczenia [6].

Za potencjalne przyczyny względnego (w stosunku do przepływu) spadku oporu uważa się zmniejszenie aktywności układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia oraz zwiększenie uwalniania prostacykliny i przedśionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Leki β -adrenolityczne mogą oddziaływać na układ współczulny na trzech poziomach: ośrodkowego układu nerwowego poprzez ośrodkowe zahamowanie aktywności sympatycznej, baroreceptorów poprzez obniżenie progu pobudzenia oraz nerwów obwodowych poprzez blokadę presynaptycznych receptorów β_2 hamującą uwalnianie noradrenaliny.

Inaczej na dynamikę krążenia wpływają nowe wielofunkcyjne leki β -adrenolityczne o złożonym, wielokierunkowym mechanizmie działania hipotensyjnego. Charakteryzuje je zdolność do rozszerzania naczyń dzięki postsynaptycznej blokadzie receptorów α_1 -adrenergicznych, pobudzeniu receptorów β_2 , stymulacji syntezy tlenu azotu i, przypuszczalnie, blokadzie kanałów wapniowych. Spadek ciśnienia tętniczego jest wynikiem przede wszystkim zmniejszenia oporu obwodowego przy niewielkich zmianach pojemności minutowej.

Stereotyp I.

Znaczenie β -adrenolityków jako leków I rzutu w terapii hipotensyjnej systematycznie się zmniejsza i jest to uzasadnione

Wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych w nadciśnieniu niepowikłanym

Do niedawna zdecydowana większość ekspertów (zalecenia *World Health Organization* [WHO], *International Society of Hypertension* [ISH] oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [PTNT]) zaliczała leki β -adrenolityczne do leków I rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego. Co więcej, raport *Joint National Committee VI* (JNC VI) [7] zalecał nawet rozpoczynanie terapii niepowikłanego nadciśnienia lekami β -adrenolitycznymi lub diuretykami. Zalecenia te były podyktowane wynikami licznych trwających wiele lat badań opartych na dużym materiale klinicznym.

Od kilku lat uwidaczniają się nowe tendencje w wyborze grup leków hipotensyjnych. Główną rolę w terapii hipotensyjnej próbuje się przywrócić diuretykom tiazydowym w związku z koncepcją małych dawek oraz wynikami badania *The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) [8]. Pojawiło się wiele dużych badań klinicznych ukierunkowanych na wykazanie korzyści ze stosowania antagonistów wapnia, mimo wątpliwości wynikających z niektórych metaanaliz dotyczących ich skuteczności w zakresie zmniejszenia powikłań sercowo-naczyniowych. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) uzyskują stale nowe wskazania jako leki z wyboru w szczególnych postaciach nadciśnienia tętniczego powikłanego w związku z ich korzystnymi działaniami chroniącymi narządy, a grupa antagonistów receptora AT1 angiotensyny II zaczyna być dla nich skuteczną konkurencją przy dużym naporze badawczym i marketingowym firm farmaceutycznych.

Analizując próby kliniczne dotyczące nadciśnienia tętniczego, które dotyczyły β -adrenolityków, warto zwrócić uwagę na kilka szczegółów. Po pierwsze, w ostatnich latach udział tej grupy leków w dużych badaniach w nadciśnieniu tętniczym ograniczał się jedynie do roli substancji porównawczej. Po drugie, stosowane w tych badaniach preparaty z grupy β -adrenolityków zawsze pochodziły ze starszej generacji tych leków. W takich znanych dużych próbach klinicznych z udziałem β -adrenolityku, jak *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Systolic Hypertension in the Elderly Long-term Lacidipine trial* (SHELL), *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2* (STOP-2), *European Lacidipine*

Study On Atherosclerosis (ELSA), Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) czy Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT), wybieranym preparatem był atenolol. Być może jest to spowodowane faktem, że wysoce selektywne β -adrenolityki, bisoprolol i betaksolol, są stosowane zbyt krótko, by powstały dotyczące ich badania, ale nie zmienia to faktu, iż wyniki i powstające później na ich podstawie wytyczne dotyczą całej grupy leków. Takiej sytuacji nie ma ani w wypadku antagonistów wapnia, gdzie nowe preparaty, jak amlodipina czy lacydipina, reprezentuje już spora liczba badań (*Treatment Of Mild Hypertension Study [TOMHS], Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation [PRAISE], Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc® Trial [PREVENT], ALLHAT, ASCOT, ELSA, SHELL*) ani inhibitorów konwertazy angiotensyny (*ALLHAT, Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study [PROGRESS], European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease [EUROPA], Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE], Cholesterol And Recurrent Events [CARE], Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition [PEACE], Multicenter American Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis [MARCATOR]*). Okazuje się więc, że według tych samych kryteriów porównuje się nowe preparaty z jednej grupy ze starymi z grupy drugiej, a wnioski wynikające z takich zestawień uogólnia się w wytycznych na całe grupy leków hipotensyjnych.

Porównując poszczególne grupy leków, nie można oczywiście zapomnieć o diuretykach tiazydowych, grupie, którą podobnie jak β -adrenolityki zalicza się do starszych leków hipotensyjnych. Pierwsze badania w nadciśnieniu tętniczym obejmowały obie te grupy leków i w analizach porównawczych β -adrenolityki pod wieloma względami przewyższały nawet diuretyki tiazydowe. Można tu przytoczyć chociażby badanie *Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensive study (MAPHY)* [9], w którym β -adrenolityki wykazały się większą redukcją ogólnej śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych, czy *Heart Attack Primary Prevention in Hypertension (HAPPHY)* [10], gdzie odnotowano mniejszą częstość udarów mózgu, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, czy też *Medical Research Council (MRC)* [11], w którym β -adrenolityki okazały się skutecznymi lekami pod względem zmniejszenia ryzyka zgonów i zawałów serca w subpopulacji pacjentów do 65 roku życia, ustępując diuretykom w subpopulacji osób powyżej 65 roku

życia. Wyniki tych starszych badań prezentowane są jednak łącznie jako dowód korzyści działania w nadciśnieniu tętniczym obu tych grup leków.

Wyniki badania ALLHAT [8] w decydującym stopniu wpłynęły na nowe wytyczne amerykańskie JNC VII [12], które zalecają rozpoczęcie leczenia w nadciśnieniu łagodnym u pacjentów bez szczególnych wskazań od diuretyku tiazydowego. W wytycznych tych leki β -adrenolityczne nie zostały ponownie ujęte jako leki I rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Zalecenia te były jednak nieuzasadnione, gdyż wyniki większości dużych badań klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich 6 lat (*UKPDS, STOP 2, Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints [CONVINCE], Nordic Diltiazem Study [NORDIL], International Verapamil SR/Trandolapril Study [INVEST], LIFE*) wykazały równoważność β -adrenolityków wobec innych grup leków. Natomiast wytyczne JNC VII oparto na wynikach tylko jednego badania, w którym nie oceniano β -adrenolityków i które dotyczyło populacji ludzi w starszym wieku (średnio 67 lat), a więc populacji o zupełnie innym patomechanizmie i profilu hemodynamicznym nadciśnienia niż u osób młodych. Ponadto w badaniu tym nie zdołano osiągnąć równoważności grup pod względem końcowego efektu hipotensyjnego. Wpływ wszystkich trzech leków (chlorotalidonu, amlodipiny, lisinoprilu) na pierwotne kryterium oceny, jakim była częstość epizodów wieńcowych (zgony sercowe i zawały serca), był identyczny po 6 latach. Dodatkowym argumentem był fakt, że przy równoważności trzech badanych grup leków diuretyki tiazydowe są tańsze. Jednak większość β -adrenolityków to również tanie preparaty. Ustalając nowe wytyczne, pominięto także niekorzystne wpływy metaboliczne diuretyków tiazydowych.

Dlatego wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC), jak również wytyczne PTNT z 2003 roku nadal sugerują możliwy dobór leku z każdej grupy dla odpowiedniego pacjenta, a przy braku takich wskazań zastosowanie diuretyku lub β -adrenolityku [12, 13].

Stereotyp II.

Beta-adrenolityki należy stosować w terapii hipotensyjnej tylko u osób młodych

Leki β -adrenolityczne są rzeczywiście skuteczniejsze u osób młodych, u których wskutek przewagi aktywności układu współczulnego dochodzi do wzrostu aktywności reninowej osocza, zwiększenia objętości wyrzutowej i częstości pracy serca, na ogół

Wybór leku I-rzutu w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym			
	Wiek (lata)		
	20–40	40–60	60–80
Kobieta	β -adrenolityk	β -adrenolityk	Diuretyk
Mężczyzna	β -adrenolityk	Diuretyk	Diuretyk

Wysokoreninowe ← Nadciśnienie tętnicze → Niskoreninowe

Rycina 1. Sugestie dotyczące preferencji wyboru pomiędzy diuretykiem tiazydowym a β -adrenolitykiem w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym

Figure 1. Suggestions of choice between thiazide diuretic and β -blocker in uncomplicated arterial hypertension

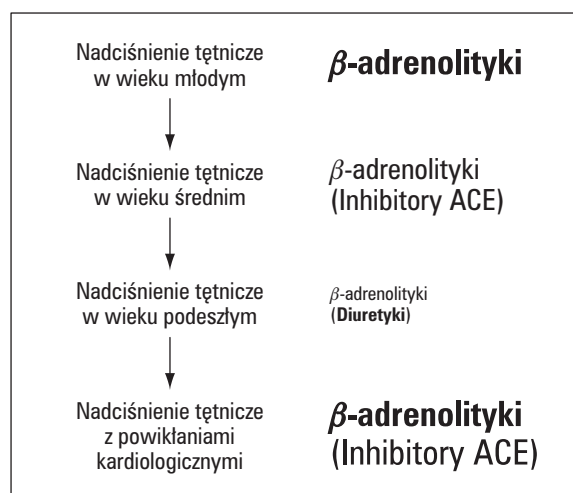
przy prawidłowym oporze. Biorąc pod uwagę mechanizmy działania hipotensyjnego tej grupy leków, β -adrenolityki pasują do profilu hemodynamicznego nadciśnienia u osób młodych [14]. Ponadto duże badania kliniczne wykazały przewagę β -adrenolityków nad diuretykami w zakresie zmniejszenia powikłań sercowo-naczyniowych w młodszych grupach wiekowych. Dlatego lek β -adrenolityczny zaleca się jako monoterapię rozpoczynającą leczenie nadciśnienia niepowikłanego u osób młodych i w średnim wieku, chętniej u kobiet, oraz w nadciśnieniu wysokoreninowym (ryc. 1).

Fakt, iż β -adrenolityki są grupą szczególnie skuteczną w terapii nadciśnienia u osób młodych, nie kwestionuje ich zastosowania u pacjentów w starszym wieku, ponieważ większość z nich jest zmuszona do stosowania dwóch lub więcej leków w celu skutecznego obniżenia ciśnienia. Skuteczność β -adrenolityków w leczeniu nadciśnienia w tej grupie chorych udowodniono w przeprowadzanych badaniach. W programie *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [15], w którym grupę badaną stanowili pacjenci po 60 roku życia z izolowanym ciśnieniem skurczowym, β -adrenolityki dodawano do diuretyku, uzyskując istotną redukcję w zakresie wszystkich kryteriów oceny, umiarkłości z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowania udarów mózgu i incydentów wieńcowych. Kolejne badania z udziałem β -adrenolityków obejmujące populacje osób w podeszłym wieku to MRC, *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension* (STOP-Hypertension) [16] czy STOP-Hypertension-2 [17]. W badaniach tych β -adrenolityki dodawano do diuretyku tiazydowego, jednak wartość takiego połączenia została ostatnio zakwestionowana w świetle wyników badania ASCOT [18], o czym będzie mowa przy omawianiu jednego z kolejnych stereotypów. Ze względu na możliwość zbyt silnego spadku ciśnienia i wiążącego się z tym zmniejszenia

perfuzji narządowej, zwłaszcza w zakresie ośrodkowego układu nerwowego, leczenie hipotensyjne, w tym β -adrenolitykami, u pacjentów w podeszłym wieku należy zaczynać od małych dawek.

Znacznie istotniejszym argumentem za możliwością stosowania β -adrenolityków w terapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku jest fakt, iż w tej grupie chorych znacznie wzrasta częstość powikłań sercowo-naczyniowych, z których większość stanowi osobne wskazanie do stosowania β -adrenolityków. Stąd zmienne znaczenie β -adrenolityków w poszczególnych stadiach choroby nadciśnieniowej, które scharakteryzowano na rycinie 2.

Ponadto istnieje wiele szczególnych wskazań do zastosowania β -adrenolityków w szczególnych postaciach nadciśnienia tętniczego powikłanego lub wtórnego (tab. I).



Rycina 2. Zmienne znaczenie terapii β -adrenolitykami w historii naturalnej nadciśnienia tętniczego

Figure 2. Variable importances of β -blocker therapy in the history of arterial hypertension

Tabela I. Wskazania szczególne do zastosowania β -adrenolityków w nadciśnieniu tętniczym**Table I.** Particular indications for β -blockers in arterial hypertension

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca 2. Nadciśnienie tętnicze — prewencja wtórna zawału serca 3. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą niewydolnością krążenia 4. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą migreną 5. Nadciśnienie tętnicze okołoperacyjne 6. Nadciśnienie tętnicze w przebiegu nadczynności tarczycy 7. Nadciśnienie tętnicze w przebiegu guza chromocłonowego (w skojarzeniu z α-adrenolitykiem) |
|--|

Wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych w nadciśnieniu tętniczym powikłanym

Choroba niedokrwienna serca i/lub zaburzenia rytmu serca. Kardioprotekcyjne, przeciwdławicowe i antyarytmiczne działanie leków β -adrenolitycznych sprawia, że są one szczególnie korzystne w terapii hipotensyjnej u osób z chorobą niedokrwienną serca. Zmniejszenie zużycia tlenu i częstości rytmu serca oraz wydłużenie fazy rozkurczu zwiększają przepływ wieńcowy u osób z chorobą niedokrwienną serca. Stopień zwolnienia rytmu serca pod wpływem leków β -adrenolitycznych zależy od napięcia układu współczulnego, które jest największe w czasie aktywności fizycznej, a najmniejsze w czasie snu. Poprzez hamowanie proarytmicznego wpływu katecholamin β -adrenolityki podnoszą próg migotania komór. Ponieważ częstoskurcze komorowe są częste u osób z nadciśnieniem tętniczym, antyarytmiczne działanie β -adrenolityków czyni je szczególnie użytecznymi w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca.

Prewencja wtórna po zawale serca. U osób po zawale serca leki β -adrenolityczne zmniejszają śmiertelność oraz liczbę nagłych zgonów sercowych [19], a także ryzyko powtórnego zawału, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [20]. Najskuteczniejszymi lekami u tych chorych będą antagoniści kardioselektywni, lipofilni, pozbawieni ISA [21]. Należy podkreślić fakt, że korzyści dotyczą również pacjentów ze schorzeniami uważanymi, często niesłusznie, za przeciwwskazania do terapii lekami z tej grupy — jak na przykład przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, podeszły wiek, stan po zawale serca bez załamka Q [22].

Niewydolność krążenia. Do niedawna niewydolność serca była jednym z najpoważniejszych prze-

ciwwskazań do stosowania leków β -adrenolitycznych. Obecnie weszły one do grupy preparatów zalecanych w terapii tej choroby. Wiele korzystnych efektów działania β -adrenolityków w niewydolności serca można przypisać bezpośrednio lub pośrednio zwolnieniu częstości rytmu serca, ale istnieją dowody, że leki te wykazują pewne działanie dodatkowe [23]. Uważa się, że wywierają one swój korzystny wpływ także poprzez zwiększanie liczby receptorów β_1 w mięśniu sercowym, zmniejszenie energetycznego zapotrzebowania mięśnia sercowego i ochronę przed toksycznym wpływem katecholamin, co w dłuższej perspektywie czasowej powoduje zwiększenie frakcji wyrzutowej, poprawę koordynacji skurczu komór, wydłużanie czasu napełniania komór, hamowanie remodelingu lewej komory. Tak więc, choć β -adrenolityki mogą przejściowo pogorszyć funkcję lewej komory po włączeniu ich do terapii, to w leczeniu długotrwałym prowadzą one do poprawy stanu klinicznego chorego.

Kardiomiopatia przerostowa. Leki β -adrenolityczne są wskazane u chorych z kardiomiopatią przerostową, zwłaszcza z zawężeniem drogi odpływu [24].

Krążenie hiperkinetyczne. Leki blokujące receptory β -adrenergiczne zalecane są u osób z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdza się zwiększoną objętość minutową.

Stany przebiegające z silną aktywacją układu współczulnego. Leki β -adrenolityczne są korzystne u osób z objawami nasilonego niepokoju i napięcia. Leki te niwelują objawy somatyczne niepokoju — drżenie mięśniowe, nadmierne pocenie, tachykardię. Dotyczy to również chorych poddawanych stresogennym procedurom diagnostycznym i terapeutycznym. W tych przypadkach preferowani są antagoniści nieselektywni pozbawieni ISA.

Nadciśnienie okołoperacyjne. Leki β -adrenolityczne są preparatami z wyboru w tym okresie. Ograniczają one okołoperacyjną śmiertelność sercowo-naczyniową i zapobiegają tachyarytmii wywołanym zabiegiem operacyjnym. W trakcie zabiegu operacyjnego preferuje się preparaty o krótkim, ale szybkim działaniu, na przykład esmolol. Lekiem zalecanym jest również α -labetalol blokujący jednocześnie receptory.

Chorzy leczeni wazodylatorami bezpośrednimi. Jednoczesne podanie β -adrenolityku zapobiega wystąpieniu odruchowej tachykardii i zwiększa skuteczność hipotensyjną wazodylatora.

Inne zastosowania. Leki β -adrenolityczne są również zalecane w terapii hipotensyjnej ze współistniejącą migreną, drżeniem samoistnym, nadczynnością tarczycy czy zylakami odbytu. W tych stanach preferowani są antagoniści nieselektywni pozbawieni ISA.

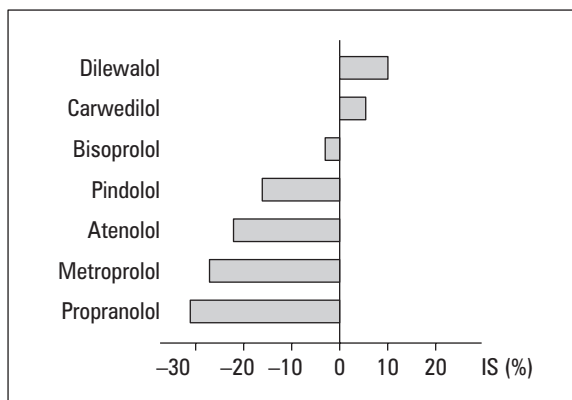
Stereotyp III.

Niekorzystny wpływ β -adrenolityków na gospodarkę węglowodanową stanowi przeciwwskazanie do ich stosowania, zwłaszcza w terapii hipotensyjnej u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą

Już w raporcie JNC VI (1997) zwracano uwagę niekorzystne działanie tej grupy leków, mogące skutkować wydłużaniem okresów hipoglikemii i upośledzeniem krążenia obwodowego. Wiele β -adrenolityków rzeczywiście nasila insulinooporność poprzez zmniejszenie perfuzji mięśni szkieletowych. Blokada receptorów β zmniejsza również sekrecję insuliny i obwodową utylizację glukozy [25]. Wszystkie te zmiany mogą u chorych z już rozpoznaną cukrzycą niekorzystnie wpływać na stopień wyrównania glikemii [26, 27]. W praktyce jednak, jak wykazało badanie *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [28], porównujące wpływ β -adrenolityków i inhibitorów ACE na rokowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, leczenie hipotensyjne tych chorych β -adrenolitykami przynosi wymierne korzyści kliniczne, porównywalne z uzyskanymi w wyniku stosowania inhibitorów ACE. Badanie UKPDS dowiodło, że skuteczna redukcja ciśnienia tętniczego jest najistotniejszym celem terapii, niezależnie od strategii doboru leków hipotensyjnych. Co więcej intensywna kontrola ciśnienia okazała się nawet istotniejsza niż intensywna kontrola glikemii, jeśli chodzi o zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych, jak również śmiertelności całkowitej.

Innym problemem jest zwiększone ryzyko hipoglikemii w wypadku stosowania niektórych β -adrenolityków. Nieselektywne leki β -adrenolityczne zaburzą percepcję objawów związanych z hipoglikemią, jak również hormonalne mechanizmy kompensacyjne przywracające prawidłowe stężenie glukozy we krwi poprzez hamowanie aktywacji współczulnej, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą typu 1 [29]. Stąd u chorych leczonych insuliną zaleca się β -adrenolityki kardioselektywne.

Wzrost insulinooporności pod wpływem β -adrenolityków powoduje zwiększone ryzyko pojawienia się nowych przypadków cukrzycy u osób z nadciśnieniem tętniczym. Częstsze występowanie nowych przypadków cukrzycy podczas terapii β -adrenolitykami w porównaniu z inhibitorami ACE i antagonistami wapnia wykazały badania INVEST [30], ARIC [31] i NORDIL [32]. W badaniu LIFE [33] nowe przypadki cukrzycy w grupie leczonej antagonistą receptora angiotensyny II wystąpiły o 25% rzadziej w porównaniu z grupą otrzymującą β -adrenolityk. Podobne wyniki uzyskano w badaniu ASCOT, gdzie w grupie chorych leczonych za pomocą „starych” leków hi-



Rycina 3. Wpływ β -adrenolityków na insulinooporność
Figure 3. Impact of β -blockers therapy on insulin resistance

potensyjnych, diuretyku i β -adrenolityku stwierdzono o 32% więcej nowych przypadków cukrzycy niż w grupie leczonej antagonistą wapnia i inhibitorem ACE. We wszystkich przytaczanych badaniach stosowanym β -adrenolitykiem był atenolol, charakteryzujący się przeciętną selektywnością i brakiem ISA. Tymczasem β -adrenolityki różnią się istotnie wpływem na insulinooporność (ryc. 3). Nasilenie zaburzeń jest mniejsze w wypadku stosowania β -adrenolityków kardioselektywnych, tych z ISA oraz β -adrenolityków o dodatkowych właściwościach wazodylatacyjnych.

Podsumowując, niekorzystne działanie β -adrenolityków na parametry gospodarki węglowodanowej nie ma decydującego wpływu na odległe rokowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Leki β -adrenolityczne nie są przeciwwskazane w cukrzycy, jednak korzystniej jest wybierać preparaty neutralne metabolicznie (β -adrenolityki kardioselektywne lub wazodylatacyjne). W przypadku cukrzycy typu 1 należy unikać β -adrenolityków nieselektywnych. Nie ma jednak podstaw do dyskwalifikowania leków z tej grupy u chorych z cukrzycą, u których istnieją wskazania do ich zastosowania.

Istotniejszym problemem jest zwiększone ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy u osób stosujących β -adrenolityki. W związku z tym u pacjenta w średnim wieku, z cechami zespołu metabolicznego, w wypadku konieczności zastosowania β -adrenolityku właściwe wydaje się skojarzenie go w terapii hipotensyjnej z inhibitorem ACE.

Stereotyp IV.

Niekorzystny wpływ β -adrenolityków na gospodarkę lipidową ma istotne znaczenie kliniczne

Jednym z niekorzystnych działań metabolicznych β -adrenolityków jest ich wpływ na gospodarkę lipidową. Stwierdzono, iż powodują one wzrost stężenia chole-

sterolu, triglicerydów i frakcji VLDL (*very-low-density lipoprotein*) oraz obniżenie stężenia cholesterolu HDL [34]. Wśród prawdopodobnych przyczyn zaburzeń lipidowych wywołanych przez leki β -adrenolityczne wymienia się zaburzenia syntezy lipoprotein w wątrobie oraz zahamowanie aktywności lipazy lipoproteinowej [35] na skutek upośledzenia perfuzji mięśni szkieletowych, za co odpowiedzialne jest głównie zablokowanie receptorów β_2 . Tak więc, podobnie jak w wypadku gospodarki węglowodanowej, niekorzystny efekt można skutecznie zmniejszyć poprzez wybór odpowiednich preparatów, charakteryzujących się wysoką kardioselektywnością, ewentualnie dodatkowo ISA lub właściwościami wazodylatacyjnymi. Dzięki tym cechom β -adrenolityki nowej generacji, takie jak betaksolol, bisoprolol, karwedilol, labetalol, celiprolol, dilewalol, można uznać za neutralne metabolicznie i bezpieczne również w przypadku hiperlipidemii. Niezależnie od mechanizmu zaburzeń uzupełnienie chromu w dawce 200 mg 3 razy dziennie koryguje te zaburzenia [36]. W wypadku betaksololu wykazano, że ten wysoce selektywny β -adrenolityk, w przeciwieństwie do propranololu, obniża aktywność reduktazy HMGCoA, kluczowego enzymu w syntezie cholesterolu, i zwiększa aktywność receptorów dla LDL [37].

Aby zminimalizować niekorzystny wpływ β -adrenolityków na gospodarkę lipidową, należy, zwłaszcza u osób z istniejącą już hiperlipidemią, stosować preparaty o możliwie największym stopniu kardioselektywności. Znaczenie kliniczne niekorzystnego wpływu β -adrenolityków na gospodarkę lipidową zmniejszyło się znacznie po opublikowaniu ramienia lipidowego badania ASCOT [38], którego wyniki zasadniczo zalecają stosowanie statyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącymi czynnikami ryzyka wieńcowego, nawet w przypadku nieznacznej hipercholesterolemii. A efekt hipolipemizujący statyn jest nieporównywalnie silniejszy niż niekorzystny wpływ β -adrenolityków na stężenie frakcji lipidowych.

Podsumowując, niekorzystny wpływ diuretyków i β -adrenolityków na parametry gospodarki lipidowej może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jednak pojawienie się w obu grupach preparatów korzystnie wpływających na gospodarkę lipidową, jak również rozpowszechnienie stosowania statyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym sprawiają, że waga tego problemu się zmniejsza.

Stereotyp V.

Leków β -adrenolitycznych nie wolno stosować w terapii hipotensyjnej u pacjentów z towarzyszącą chorobą obturacyjną płuc

Beta-adrenolityki, ze względu na swoje właściwości farmakologiczne są przeciwwskazane w choro-

bach przebiegających z skurczem oskrzeli, takich jak astma oskrzelowa i przewlekłe obturacyjne zapalenie płuc. Pobudzając receptory β -adrenergiczne, mogą one powodować w tej grupie pacjentów przewlekłe pogorszenie parametrów wentylacyjnych płuc (FEV1, PEF) oraz nasilać spazm oskrzelowy, jednocześnie zmniejszając zdolność do odpowiedzi bronchodylatacyjnej na β_2 -mimetyki. Receptory β_2 są dominującym typem w mięśniówce gładkiej dróg oddechowych. Ich aktywacja powoduje rozszerzenie oskrzeli, natomiast blokada prowadzi do zwiększenia oporów w drogach oddechowych. Konsekwencją kliniczną blokady receptorów β_2 może być ostry skurcz oskrzeli, opornie reagujący na podanie wziewnych β -mimetyków, szczególnie u osób podatnych na bronchokonstrykcję. Aktywacja i zablokowanie receptorów β_1 mogą mieć podobne znaczenie fizjologiczne, lecz nie ma to istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ receptory β_1 znajdują się głównie w gruczołach podśluzówkowych i ścianach pęcherzyków płucnych [39]. Leki β -adrenolityczne mogą również hamować ochronny wpływ katecholamin na komórki tuczne w drzewie oskrzelowym i tym samym powodować wzrost uwalniania mediatorów reakcji alergicznej kurczących oskrzela.

Pogorszenie funkcji wentylacyjnych po podaniu β -adrenolityku dotyczy szczególnie preparatów nie-selektywnych — propranololu, timololu i nadololu — i nie ujawnia się u osób zdrowych. Nasilenie zwężenia oskrzeli jest trudne do przewidzenia, może wystąpić nawet przy małej dawce β -adrenolityku, mimo że wykazano zależność od zastosowanej dawki, i dotyczy przede wszystkim osób skłonnych do reakcji bronchospastycznych. W związku z tym β -adrenolityki są ogólnie przeciwwskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zasada ta nie znajduje zastosowania wtedy, gdy istnieją inne towarzyszące wskazania do zastosowania β -adrenolityku, na przykład przebyty zawał serca, co sprawia, że potencjalne korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego przewyższają ryzyko związane z ewentualną reakcją bronchospastyczną. Jako przykład można przytoczyć wyniki uzyskane przez Fremantle'a i wsp. [40], którzy w swoim badaniu wykazali 40-procentową redukcję śmiertelności w 2-letniej obserwacji chorych po zawale serca ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W tych przypadkach należy tak dobrać dawkę i preparat β -adrenolityczny, by ryzyko niekorzystnego wpływu na funkcje oddechowe było jak najmniejsze. Jednym z głównych kryteriów takiego wyboru jest kardioselektywność preparatu. Z teoretycznego punktu wi-

dzenia oraz w porównawczych badaniach klinicznych β -adrenolityki kardioselektywne okazały się bezpieczniejsze od nieselektywnych. Cecha kardioselektywności nie jest jednak bezwzględna i w obrębie tej podgrupy istnieją wyraźne różnice kardioselektywności. Preparaty o dużej dotychczas kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol) wykazują mniejszy wpływ na opór dróg oddechowych niż β -adrenolityki o umiarkowanej kardioselektywności (atenolol, metoprolol) [41]. Ponadto wśród tych ostatnich efekt bronchospastyczny jest zależny od zastosowanej dawki. Wiadomo również, iż wysoce kardioselektywne leki są korzystne dla pacjentów z chorobą obturacyjną oskrzeli. Salpeter i wsp. [42] wykazali w swojej pracy istotną różnicę dotyczącą reakcji na leczenie bronchodylatacyjne β_2 -mimetykami u pacjentów stosujących β -adrenolityki nieselektywne (pogorszenie o 23%) i selektywne (poprawa o 9%). Wzrost wrażliwości na leczenie w terapii β -adrenolitykiem selektywnym tłumaczy się jego wpływem na ilość receptorów β -adrenergicznych w oskrzelach (zjawisko *up-regulation*).

Natomiast karwedilol, β -adrenolityk o dodatkowych właściwościach wazodylatacyjnych, nie jest kardioselektywny i nie znajduje zastosowania u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Również cecha ISA okazała się nieprzydatna u tych pacjentów. Pindolol pogarszał FEV1 oraz bardziej blokował bronchodylatacyjną odpowiedź na izoprenalinę w porównaniu z atenolem [43, 44].

Podsumowując, β -adrenolityki powodują nadreaktywność dróg oddechowych i nie powinny być stosowane u pacjentów z obturacyjną chorobą płuc, gdy jedynym wskazaniem jest obniżenie ciśnienia tętniczego. Jednak w przypadku towarzyszących innych, istotnych wskazań, na przykład u pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, zwłaszcza po zawale serca, należy rozważyć stosowanie kardioselektywnego β_1 -adrenolityku bez właściwości ISA (bisoprolol, betaksolol). Pacjenci ci powinni zostać pod stałą i ścisłą kontrolą lekarską.

Stereotyp VI.

W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym stosuje się klasyczne β -adrenolityki, a w przypadku towarzyszącej niewydolności krążenia β -adrenolityki wazodylatacyjne (karwedilol)

Zakończone w latach 90. XX wieku liczne badania, takie jak *US Carvedilol Heart Failure Study* [45], *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)* [46], *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)* [47] udowodniły, że β -adrenolityki stosowane w II i III kla-

sie NYHA zmniejszają istotnie umieralność całkowitą, zwalniają postęp niewydolności i w związku z tym częstość hospitalizacji z tego powodu. W opublikowanym w 2001 roku badaniu *Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial (COPERNICUS)* [48] wykazano również 35-procentowe zmniejszenie umieralności w populacji chorych z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 25% i objawami niewydolności krążenia. Najczęściej stosowanym β -adrenolitykiem w przypadku niewydolności krążenia jest karwedilol posiadający dodatkowo posiadają zdolność hamowania receptorów α -adrenergicznych. Jego pozycję w tym wskazaniu wzmacniają wyniki badania porównawczego *Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)* [49], w którym okazał się on skuteczniejszy od metoprololu. W tym kontekście interesujące wydają się wyniki badania *Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure (BETACAR)* [50], w którym porównano w populacji chorych z niewydolnością serca dwa β -adrenolityki, karwedilol i betaksolol. Oba leki wykazały korzystny wpływ na poprawę efektywności pracy serca. Wbrew oczekiwaniom, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy nimi w zakresie stopnia poprawy frakcji wyrzutowej serca, obniżenia w skali NYHA, poprawy tolerancji wysiłku, poprawy jakości życia oraz występowania objawów ubocznych. Z kolei w obecnie zakończonym badaniu CIBIS III [51] strategia rozpoczynania leczenia niewydolności krążenia od podawania β -adrenolityku (bisoprolol) okazała się równie skuteczna jak inicjowanie terapii inhibitorem ACE. Może to oznaczać, że długodziałające, wyjątkowo kardioselektywne klasyczne β -adrenolityki, takie jak betaksolol i bisoprolol, są równie skuteczne jak karwedilol w leczeniu niewydolności krążenia. W szczególnych przypadkach, jak na przykład niewydolność krążenia w przebiegu choroby obturacyjnej płuc, istnieją przesłanki teoretyczne, by wręcz preferować klasyczne, kardioselektywne β -adrenolityki.

Według aktualnych zaleceń towarzyszeń kardiologicznych β -adrenolityki powinny być stosowane u większości pacjentów z niewydolnością serca, a od czasu, kiedy uważano je za przeciwwskazane w tej grupie chorych, minęło już wiele lat. Tymczasem wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych, *IMPROVEMENT* [52] i *Euro Heart Failure* [53], wskazują, że jedynie około 35% pacjentów jest leczonych z wykorzystaniem leków tej grupy. Jedną z przyczyn może być nieuzasadniony odwrót od β -adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego, które często jest przyczyną i towarzyszy niewydolności krążenia.

Z drugiej strony nie ma uzasadnienia, by nie stosować karwedilolu w nadciśnieniu tętniczym bez wykładników niewydolności krążenia, na przykład u pacjentów z zespołem metabolicznym, gdy właści-

wości wazodylatacyjne tego leku mogą się wiązać z dodatkowymi korzyściami.

Stereotyp VII.

Beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy to dobre skojarzenie leków hipertensyjnych, ponieważ jest skuteczne i tanie

W wypadku nieskuteczności monoterapii leki β -adrenolityczne można kojarzyć z preparatami z innych grup. Schemat kojarzenia β -adrenolityków przedstawiono na rycinie 4.

Powszechnie stosowaną w przeszłości skojarzoną terapią hipertensyjną był β -adrenolityk z diuretykiem tiazydowym. To połączenie badano w pierwszych dużych badaniach klinicznych i wykazało się ono skutecznością hipertensyjną oraz korzystnym wpływem na zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Za jego stosowaniem przemawia również niska cena obu leków.

Jednak właściwości obu leków stwarzają ryzyko kumulacji negatywnego wpływu na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej. To działanie jest zapewne przyczyną wyników uzyskanych w badaniu ASCOT porównującym nowe leki hipertensyjne (antagonista wapnia i inhibitor ACE) z terapią konwencjonalną (β -adrenolityk i diuretyk) w prewencji choroby niedokrwiennej serca w grupie ponad 19 000 pacjentów w wieku 40–79 lat z nadciśnieniem tętniczym $\geq 160/100$ mm Hg i ryzykiem sercowo-naczyniowym. Po 5,4 roku obserwacji stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstości wszystkich zdarzeń wieńcowych oraz częstości udaru mózgu w grupie stosującej

nowe leki hipertensyjne. Badanie to sugeruje, że kumulacja różnic w działaniu chroniącym narządy przy zastosowaniu dwóch starych (β -adrenolityk i diuretyk) i nowych (antagonista wapnia i inhibitor ACE) leków hipertensyjnych przekłada się na różnice we wpływie na rokowanie odległe. W związku z tym wydaje się, że połączenie dwulekowe diuretyk tiazydowy + β -adrenolityk nie powinno być powszechnie stosowane.

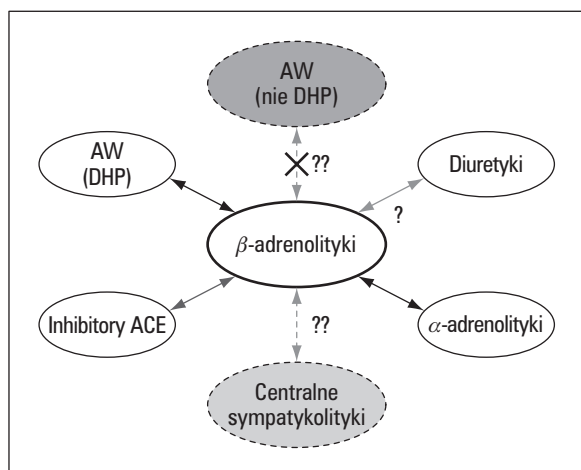
Z patofizjologicznego punktu widzenia najkorzystniejsze jest łączenie β -adrenolityków z dihydropirydynowymi antagonistami wapnia lub α -adrenolitykami. Połączenie z inhibitorem ACE, choć teoretycznie nie najlepsze ze względu na podobny mechanizm wpływu obu leków na układ renina–angiotensyna, w praktyce jest bardzo często stosowane z dobrym skutkiem, zwłaszcza u pacjentów z towarzyszącą niewydolnością krążenia, a ostatnio również z chorobą niedokrwinną serca. Przeciwwskazane jest łączenie leków β -adrenolitycznych z niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia. Również łączenie z centralnymi sympatykolytykami nie jest trafną decyzją.

Wybór preparatu z grupy β -adrenolityków

Beta-adrenolityki są największą pod względem liczby znanych preparatów i najbardziej zróżnicowaną grupą leków hipertensyjnych (ryc. 5). Jest to związane z wieloma właściwościami, które różnicują poszczególne β -adrenolityki i sprawiają, że wybór konkretnego preparatu w konkretnej sytuacji klinicznej powinien być bardzo staranny. Sprawia to, że w wypadku β -adrenolityków tak zwany efekt klasy, czyli przeniesienie udowodnionych korzyści klinicznych z jednego preparatu na drugi, jest szczególnie kontrowersyjne i niepożądane, a wybór β -adrenolityku wymaga znajomości jego właściwości farmakologicznych.

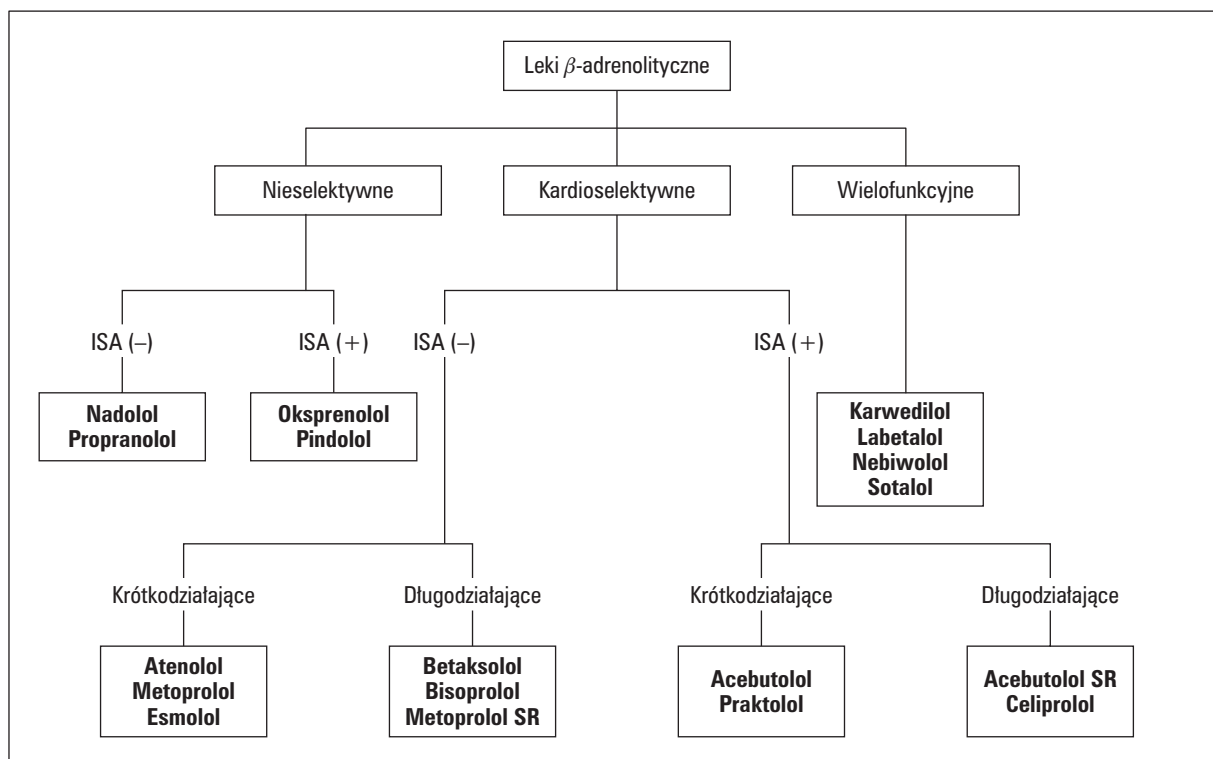
Właściwości farmakologiczne

O różnicach w działaniu i farmakologicznym zastosowaniu klasycznych leków β -adrenolitycznych decydują cztery właściwości farmakologiczne. Są to: kardioselektywność, ISA, rozpuszczalność w tłuszczach i czas działania. Ponadto niektóre β -adrenolityki mają dodatkowe właściwości, które nie są typowe dla tej grupy leków i dlatego określamy je jako β -adrenolityki „hybrydowe” (tab. II). Wszystkie te cechy determinują różnice w występowaniu objawów niepożądanych, wpływie na gospodarkę lipidową i węglowodanową, bezpieczeństwie stosowania w przypadku chorób towarzyszących, skuteczności poszczególnych leków β -adrenolitycznych w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym, a także określają możliwości całodobowej skuteczności hipertensyjnej



Rycina 4. Kojarzenie β -adrenolityków z innymi lekami hipertensyjnymi. AW, antagoniści wapnia, DHP, dihydropirydynowi

Figure 4. Possible combinations of different classes of antihypertensive agents with β -blockers



Rycina 5. Podział leków β -adrenolitycznych
Figure 5. Classification of β -adrenolytic drugs

oraz stopień współpracy pacjenta w zakresie przyjmowania leku. Tym samym determinują wskazania do stosowania poszczególnych β -adrenolityków (tab. III).

Kardioselektywność. Właściwość tę częściowo warunkują różnice w zdolności blokowania receptorów β_1 lub β_2 . W zależności od powinowactwa do receptorów β leki β -adrenolityczne dzieli się na nieselektywne, które blokują zarówno receptory β_1 , jak i β_2 -adrenergiczne, oraz na selektywne, działające wybiórczo na receptory β_1 . Wszystkie dostępne obecnie leki blokujące receptory β -adrenergiczne wykazują powinowactwo do receptorów β_1 , ale równocześnie w mniejszym lub większym stopniu blokują receptory β_2 w tkankach. Selektowność w stosunku do receptorów

β_1 lub β_2 znika wraz ze zwiększaniem dawki leku. Ponadto nie ma tkanki, która zawierałaby wyłącznie jeden podtyp receptora. Prawie 35% receptorów β w sercu to receptory typu β_2 . Dlatego też selektywności w stosunku do receptorów β_1 nie należy utożsamiać z kardioselektywnością. Co więcej, zablokowanie β_1 prowadzi do zwiększenia ilości receptorów β_2 [54]. Poglądy na wpływ kardioselektywności na skuteczność działania hipotensyjnego są rozbieżne [55].

Tabela II. Leki β -adrenolityczne wielofunkcyjne — „hybrydowe”

Table II. Multi-purpose — “hybrid” β -blockers

Nebivolol — uwalnianie NO (β_2 -agonista?)
Dilewalol — wazodylacja (β_2 -agonista)
Sotalol — antyarytmik klasy III
Labetalol — wazodylacja (α -adrenolityk)
Karwedilol — bezpośrednia wazodylacja (α -adrenolityk?)

Tabela III. Znaczenie właściwości dodatkowych przy wyborze β -adrenolityku w terapii hipotensyjnej

Table III. Relevance of the additional properties in choice of β -blocker in antihypertensive therapy

Nebivolol — Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca
Sotalol — Nadciśnienie tętnicze z arytmią komorową
Labetalol — Nadciśnienie tętnicze w ciąży, nadciśnienie tętnicze w okresie okołoperacyjnym, nadciśnienie tętnicze w przebiegu guza chromochłonnego
Karwedilol — Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą niewydolnością krążenia (US Carvedilol Study, COPERNICUS)
Inne β-blokery w niewydolności serca — metoprolol — MERIT-HF, bisoprolol — CIBIS II, CIBIS III, SENIORS — nebiwolol, BEST — bucindolol, COMET — karwedilol vs. metoprolol, BETACAR — karwedilol vs. betaksolol

Niewątpliwe różnice dotyczą natomiast występujących objawów niepożądanych wynikających z mniejszego lub większego stopnia blokady receptorów β_2 w tkankach, takich jak oskrzela, naczynia obwodowe i trzustka. Niemniej jednak działania niepożądane w postaci upośledzonego przepływu obwodowego mogą być wynikiem nie tylko zablokowania receptorów β_2 , ale również zmniejszonej objętości minutowej serca w następstwie zablokowania receptorów β_1 w sercu. Zastosowanie adrenolityków nieselektywnych jest korzystniejsze przy współistnieniu określonych chorób, takich jak migrena czy drżenia mięśniowe. Receptory β_2 biorą także udział w hipokaliemii wywołanej przez stres, która może być przyczyną nagłego zgonu. Dlatego antagoniści nieselektywni będą przeciwdziałać wystąpieniu hipokaliemii bardziej niż leki selektywne [10]. Największy stopień kardioselektywności wśród β -adrenolityków (tab. IV) wykazują betaksolol, bisoprolol i nebiwolol.

Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna (ISA). Niektóre spośród leków β -adrenolitycznych mają zdolność równoczesnego pobudzenia i blokowania receptorów β . Oznacza to, że leki obdarzone ISA nawet w największych dawkach nie wywierają pełnego działania blokującego receptory β , wskutek czego ich działanie biologiczne jest słabsze niż w wypadku stosowania pełnego antagonisty. Równowaga pomiędzy aktywacją a blokowaniem jest utrzymywana przez napięcie układu współczulnego. Im wyższe napięcie układu sympatycznego, tym słabsze działanie agonistyczne leku i odwrotnie — im niższa aktywność współczulna, tym agonistyczne działanie częściowego agonisty ujawnia się w większym stopniu [6].

Obecność aktywności sympatykomimetycznej może być korzystna w nadmiernej skłonności do bradykardii oraz przy współwystępowaniu zaburzeń gospodarki lipidowej, zaburzeń przepływu obwodowego oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, choć dowody kliniczne na to są niewielkie. Z drugiej strony preparaty z wysoką ISA w niewielkim stopniu

zwalniają częstość serca, która w nocy może nawet wzrastać. Z tego powodu w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym preferuje się leki β -adrenolityczne charakteryzujące się niską ISA albo jej brakiem, zwłaszcza w przypadkach podwyższonej aktywności układu współczulnego, na przykład w warunkach stresu oraz u chorych z tachyarytmiami wywołanymi aktywnością fizyczną [24]. Preparaty z wysoką ISA, pindolol i oksprenolol, praktycznie wychodzą już z użycia (tab. V).

Rozpuszczalność w tłuszczach. Leki β -adrenolityczne są w różnym stopniu rozpuszczalne w tłuszczach. Antagoniści lipofilni szybko ulegają wychytowi przez wątrobę i są w niej intensywnie metabolizowani. W wyniku tego ich biodostępność jest mniejsza, a czas działania krótszy. Długi okres działania bisoprololu nie potwierdza jednak tej ogólnej zasady. Ponadto antagoniści lipofilni przenikają barierę krew–mózg i mogą wywoływać objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Leki β -adrenolityczne o właściwościach hydrofilowych nie podlegają efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę i są wydalane głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Dlatego ich okres półtrwania w osoczu i czas działania są znacznie dłuższe, a stężenie w osoczu bardziej stałe. Leki lipofobowe nie przekraczają bariery krew–mózg i wywołują mniej działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cecha lipofilności nie ma istotnego znaczenia klinicznego, ale u osób po zawale serca leki lipofilne, kardioselektywne i pozbawione ISA wywierają działanie korzystniejsze, jeśli chodzi o wpływ na śmiertelność niż leki o właściwościach przeciwstawnych [24]. Podział β -adrenolityków w zależności od rozpuszczalności w tłuszczach przedstawiono w tabeli VI.

Niejednolite właściwości tej grupy leków nasuwają pytanie o ich wpływ na skuteczność hipoten-

Tabela IV. Kardioselektywność β -adrenolityków

Table IV. Cardioselectivity of β -adrenolytic drugs

Kardioselektywne	Nieselektywne
Acebutolol	Karwedilolol
Atenolol	Labetalol
• Betaksolol	Nadolol
• Bisoprolol	Pinodolol
Metoprolol	Propranolol
• Nebiwolol	Sotalol

Tabela V. Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna β -adrenolityków

Table V. Internal sympathicomimetic activity of β -blockers

ISA+	ISA-
Acebutolol	Atenolol
Labetalol	Betaksolol
<u>Oksprenolol</u>	Bisoprolol
<u>Pindolol</u>	Karwedilol
Metoprolol	
Propranolol	
Satolol	

Tabela VI. Rozpuszczalność β -adrenolityków w tłuszczach
Table VI. Solubility of β -adrenolytics

Lipofilne	Hydrofilne
Acebutolol	Antnolol
Bisoprolol	Betaksolol
Karwedilol	Labetalol
Metoprolol	Nadolol
Propranolol (wybitnie)	Sotalol

syjną. Zdania na ten temat są podzielone. Arie Man in't Veld wykazał, że w długotrwałej terapii leki β -adrenolityczne niezależnie od różnic farmakologicznych prawie identycznie obniżają ciśnienie tętnicze [5]. Natomiast najwybitniejsi współcześni znawcy β -adrenolityków — J. Cruickshank i B. Prichard — podzielają pogląd, że wysoka ISA selektywnych β_1 -blokerów zmniejsza ich efektywność hipotensyjną [56]. Również leki nieselektywne poprzez blokadę naczyniowych receptorów β_2 podwyższają opór obwodowy, co ogranicza ich działanie hipotensyjne. Zatem największą skuteczność hipotensyjną powinny wykazywać leki o najwyższej selektywności w stosunku do receptora β_1 , pozbawione ISA.

Czas działania

Beta-adrenolityki różnią się między sobą czasem działania hipotensyjnego, co determinuje zalecaną częstość ich podawania. W aktualnych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego, zarówno amerykańskich, jak i europejskich, zaleca się stosowanie leków o 24-godzinnym okresie działania. Takie leki zapewniają kontrolę ciśnienia również w godzinach nocnych, co przekłada się na lepszą protekcję narządową. Zapobiegają również zwyżkom ciśnienia w godzinach rannych. Profil działania takich leków zmniejsza ryzyko hipotonii. Możliwość dawkowania raz dziennie sprawia, że pacjent z większą sumiennością przyjmuje zalecane leki.

Nie wszystkie β -adrenolityki mają wyznaczony wskaźnik *trough/peak* (T/P), który jest dobrym wskaźnikiem stabilności kontroli ciśnienia tętniczego w ciągu doby. Jednak już różnice w okresie półtrwania poszczególnych β -adrenolityków (tab. VII) wskazują na duże zróżnicowanie w tym względzie w omawianej grupie leków. Wśród przebadanych β -adrenolityków wysoki wskaźnik T/P pozwalający na dawkowanie raz na dobę posiada nebiwolol (88–90%), betaksolol (69–72%) oraz bisoprolol (71%). Natomiast wskaźnik T/P dla atenololu uzasadnia konieczność dawkowania tego leku dwa razy na dobę. Potwier-

Tabela VII. Czas połowicznego zaniku (T1/2) dla wybranych β -adrenolityków

Table VII. Elimination half life (t₁) of the selected β -adrenolytics

Acebutolol	3–5 (8–13)
Atenolol	3–6
• Betaksolol	16–22
Bisoprolol	9–12
Karwedilol	6–10
Labetalol	4–5
Metoprolol	3–6
• Nebiwolol	17–31
Propranolol	3–5
Sotalol	5–13

dzają to porównawcze badania 24-godzinnego efektu hipotensyjnego, w których betaksolol i bisoprolol wykazywały lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych i rannych niż atenolol [57, 58].

Na początku artykułu postawiono pytanie, czy istnieją obiektywne przyczyny, które mogą powodować osłabienie pozycji β -adrenolityków w terapii hipotensyjnej. Przyczyn, które mogą ograniczać stosowanie tej grupy leków, jest wiele. Jednak ogromna różnorodność właściwości poszczególnych preparatów i jednocześnie możliwość stosowania nowej generacji leków, pozbawionych zupełnie lub w znacznej mierze objawów niepożądanych przypisywanych β -adrenolitykom, powodują, że przyczyny te straciły wiele na swej aktualności. Dlatego przy wyborze leku z tej grupy coraz częściej lekarze zwracają się z jednej strony ku klasycznym β -adrenolitykom nowej generacji charakteryzującym się bardzo dobrą biodostępnością, wysoką kardioselektywnością i długim czasem działania związanym z wysokim wskaźnikiem T/P, a z drugiej strony, w wybranych przypadkach, ku β -adrenolitykom „hybrydowym”.

Piśmiennictwo

1. Wyrzykowski B. Leki β -adrenolityczne w praktyce klinicznej. *Via Medica*, Gdańsk 2004; 67–78.
2. Baczko A., Dąbrowska B., Wocial B. Ocena działania hipotensyjnego propranololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1967; 38: 297–403.
3. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br. Med. J.* 1985; 291: 97–104.
4. Frohlich E.D., Tarazi R.C., Dustan H.P., Page I.H. The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation* 1968; 37: 417–423.

5. Man in't Veld A.J., van der Meiracker A.H., Schalekamp M.A. Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am. J. Hypertens.* 1988; 1: 91–96.
6. Reid J.L., Frishman W.H. β -Adrenoreceptor Blockers. W: Messerli F.H. (red.). *Cardiovascular Drug Therapy*. Wyd. 2. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996.
7. Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
9. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. i wsp. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17: 579–588.
10. Lever A.F., Brennan P.J. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 941–952.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
12. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
13. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Hypertension* 2003; 7 (supl. A): A3–A21.
14. Kawecka-Jaszcz K., Januszewicz W., Rywik S. i wsp. Podstawy epidemiologiczne zapobiegania nadciśnieniu i jego właściwego leczenia w populacji Polski. *Kard. Pol.* 1997; 46 (supl. 1): 87–97.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
16. Dahlöf 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.
17. 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: 1751–1756.
18. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H. The Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial (ASCOT). *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl. 2): S212.
19. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J., Harrison J. β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br. Med. J.* 1999; 318: 1730–1737.
20. Olsson G., Rehnqvist N. Reduction of nonfatal reinfarctions in patients with a history of hypertension by chronic post-infarction treatment with metoprolol. *Acta Med. Scand.* 1986; 220: 33–38.
21. Reid J.L., Frishman W.H. β -Adrenoreceptor Blockers. W: Messerli F.H. (red.). *Cardiovascular Drug Therapy*. Wyd. 2. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996.
22. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of β -blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 489–497.
23. Lechat P.P., Packer M., Chalon S. i wsp. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta analysis of double blind, placebo controlled randomised trials. *Circulation* 1998; 98: 1184–1191.
24. Kaplan N.M. *Nadciśnienie Tętnicze*. M. Witkowska (red.). Wyd. Urban & Partener, Wrocław 1998; 236–246.
25. Lithel H.O. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 150S–154S.
26. Samuelsson O., Hedner T., Berglund G. i wsp. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive in the primary prevention trial Göteborg, Sweden. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 257–263.
27. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. i wsp. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 905–912.
28. 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.
29. Clausen-Sjöbohm N., Lins P.E., Adamson U. i wsp. Effects of metoprolol on the counter-regulation and recognition of prolonged hypoglycemia in insulin-dependent diabetics. *Acta Med. Scand.* 1987; 222: 57–63.
30. Bakris G.L., Gaxiola E., Messerli F.H. i wsp. INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44: 637–642.
31. Folsom A.R., Szklo M., Stevens J. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 935–942.
32. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. i wsp. 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: 359–365.
33. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. LIFE Study Group. 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.
34. Kasiske B.L., Ma J.Z., Kalil R.S.N., Louis T.A. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 133–141.
35. Lijnen P. Biochemical mechanisms involved in the β -blocker-induced changes in serum lipoproteins. *Am. Heart J.* 1992; 124: 549–556.
36. Roebuck J.R. Jr., Hla K.M., Chambless L.E., Fletcher R.H. Effects of chromium supplementation on serum high-density lipoprotein cholesterol levels in men taking beta-blockers. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 917–924.
37. Yoshida H., Suzukawa M., Ishikawa T. i wsp. Effects of beta-blockers on HMG CoA reductase and LDL receptor activity in cultured human skin fibroblast. *Cardiovasc. Drug Ther.* 1996; 10: 6774–6779.
38. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp. 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.
39. Carstairs J.R., Nimmo A.J., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of β -adrenoceptor subtypes in human lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 541–547.
40. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J., Harrison J. β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br. Med. J.* 1999; 318: 1730–1737.
41. Hugues F.C., Julien D., Marche J. Influence of Betaxolol and Atenolol on Airways in Chronic Obstructive Lung Diseases: Comparison With Propranolol. W: Morselli P.L., Kilborn J.R. i wsp. (red.). *Betaxolol and Other β -1-Adrenoceptor Antagonists*. T. 1, L.E.R.S. Monograph Series, New York, Raven Press 1983; 195–203.
42. Salpeter S.H. Cardioselective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: An evidence-based approach to standards of care. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 2003; 24: 564–572.
43. Van Herwaarden C.L. β -Adrenoceptor blockade and pulmonary function in patients suffering from chronic obstructive lung disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1983; 5 (supl.): S46–S50.
44. Tafreshi M.J., Weinacker A.B. β -Adrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 974–978.
45. Keating G.M., Jarvis B. Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 2003; 63: 1697–1741.
46. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
47. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
48. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. i wsp., and 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: 1349–1355.
49. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol or metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
50. Bohler S., Saubadu S., Scheledewaert R., Figulla H.R. Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure (BETACAR study). Rationale and design. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 311–317.
51. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 4 września: publikacja elektroniczna.
52. Cleland J.G., Cohen-Solal A., Aguilar J.C. i wsp. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360 (9346): 1631–1639.
53. Komajda M., Follath F., Swedberg K. i wsp. The EuroHeart Failure Survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Cz. 2: treatment. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 464–474.
54. Hall J.A., Dickerson J.E.C., Brown M.J. β Adrenoreceptor subtype cross regulation in the human heart. *Br. Heart J.* 1993; 69: 332–337.
55. Fitzgerald J.D. The applied pharmacology of beta-adrenoceptor antagonists (beta blockers) in relation to clinical outcomes. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5: 561–576.
56. Brown M.J., Brown D.C., Murphy M.B. Hypokalemia from beta-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1413–1419.
57. Cruickshank J.M. Beta-blockers continue to surprise us. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 354–364.
58. Neutel J.M., Smith D.H., Ram C.V. i wsp. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am. J. Med.* 1993; 94: 181–187.

Artur Radziemski,

Urszula Brzezinska, Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,

Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,

Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl