

Karwedilol — *primus inter pares* w leczeniu chorych z niewydolnością serca

Jacek Kubica, Grzegorz Grzešk, Maria Bogdan,
Krzysztof Demidowicz i Sławomir Sielski

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

W przebiegu wielu chorób układu sercowo-naczyniowego dochodzi do rozwoju niewydolności serca, która z uwagi na skalę zjawiska, staje się jednym z największych problemów, przed jakim staje współczesny system opieki zdrowotnej. W ciągu ostatnich 10 lat w Stanach Zjednoczonych liczba hospitalizacji z tego powodu wzrosła o ponad 60% [1]. Częstość występowania niewydolności serca wzrasta z wiekiem i wśród osób po 65 rż. stwierdza się ją w 6–10% całej populacji [2, 3].

Najczęstszymi przyczynami niewydolności serca są choroba niedokrwienna serca oraz nadciśnienie tętnicze [4, 5]. U ok. 40% osób z tym schorzeniem występuje niewydolność typu rozkurczowego [6].

Z powodu różnorodności patofizjologii i objawów klinicznych niewydolności serca, do niedawna nie istniała jednolita klasyfikacja, która obejmowałaby wszystkie sposoby jej manifestacji. W opracowanych ostatnio standardach *American College of Cardiology* oraz *American Heart Association* podjęto próbę stworzenia nowej, obiektywnej klasyfikacji. Opisano cztery kliniczne stadia niewydolności serca: A, B, C i D [7] (tab. 1). W dotychczas stosowanej tradycyjnej, subiektywnej klasyfikacji klinicznej niewydolności serca, opracowanej przez *New York Heart Association* (NYHA), mieszczą się tylko stadia C i D. Nowa klasyfikacja uzupełnia zatem — a nie zastępuje — klasyfikację NYHA [7].

Teoretyczne podstawy skuteczności leków β -adrenolitycznych w niewydolności serca

Zaburzenia czynności lewej komory serca, spowodowane np. zawałem serca lub nadciśnieniem

tętnicznym wywołują wzrost aktywności układu renina-angiotensyna oraz układu sympatycznego [7]. Stężenie katecholamin w surowicy krwi wzrasta proporcjonalnie do nasilenia choroby [8], a wraz z jego wzrostem pogarsza się rokowanie [9].

Istnieje kilka różnych mechanizmów negatywnego oddziaływania przewlekłej aktywacji układu sympatycznego na układ krążenia. Pobudzenie receptorów β_1 powoduje wzrost zawartości wapnia w kardiomiocytach. Przedłużające się przeładowanie komórek jonami wapnia prowadzi do ich martwicy [10]. Ponadto noradrenalina może stymulować procesy wzrostowe oraz nasilać stres oksydacyjny, wywołując proces apoptozy [11–13]. Aktywacja receptorów α_1 poprzez obkurczenie naczyń obwodowych prowadzi do zwiększonego obciążenia następczego, a w konsekwencji do przerostu i powiększenia lewej komory serca [14–16]. Noradrenalina poprzez pobudzenie receptorów β_1 , β_2 oraz α_1 zmienia właściwości elektrofizjologiczne komórek, co może wywoływać zaburzenia rytmu serca [17–19]. Takie zmiany, jeśli trafiają na sprzyjający arytmiiom substrat elektrofizjologiczny, np. serce po zawale z ogniskami niedokrwiennymi, mogą być przyczyną nagłej śmierci sercowej [11]. Układ sympatyczny, oddziałując poprzez receptory β_1 i β_2 przyspiesza akcję serca, co pogarsza relacje między zapotrzebowaniem komórek mięśnia sercowego a dowozem niezbędnych substancji i nasila niekorzystne zależności pomiędzy siłą skurczu a częstością rytmu serca. W nieuszkodzonym sercu przyspieszenie akcji serca wiąże się ze zwiększeniem siły skurczu, natomiast w sercu niewydolnym jest odwrotnie — siła skurczu się zmniejsza [20].

Krótkoterminowe mechanizmy działania leków β -adrenolitycznych w niewydolności serca

Blokada receptorów β , osłabiając kurczliwość serca i zmniejszając przepływ nerkowy, może nasilać objawy niewydolności serca [21]. Zastosowanie

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
Nadesłano: 12.05.2003 r. Przyjęto do druku: 18.06.2003 r.

Tabela 1. Stadia niewydolności serca i wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych [7, 36]**Table 1.** Heart failure stages and indications for treatment with β -blockers [7, 36]

Stadium	Opis	Fracja chorych	Wskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych
A	Chorzy z wysokim ryzykiem rozwoju niewydolności serca, bez wyraźnych zmian strukturalnych w sercu, bez objawów niewydolności serca — osoby z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, nadużywające alkoholu	ok. 77%	β -blokery stosowane jako uzupełnienie leczenia inhibitorami ACE, terapię należy rozważyć w przypadku osób z chorobą niedokrwienną serca, szczególnie po zawale serca lub z dławicą piersiową oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
B	Pacjenci ze strukturalną chorobą serca (często z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory) bez klinicznych objawów niewydolności serca	ok. 15%	β -blokery należy stosować u wszystkich chorych z dysfunkcją skurczową, niezależnie od etiologii
C	Chorzy, u których odnotowano objawy niewydolności serca z powodu skurczowej lub rozkurczowej dysfunkcji lewej komory i u których zastosowane leczenie przynosi efekty	ok. 8%	β -blokery należy stosować u wszystkich chorych z dysfunkcją skurczową jako uzupełnienie leczenia diuretykami, inhibitorami ACE oraz, w zależności od objawów, digoksyną i małymi dawkami spironolaktonu. Chorych z rozkurczową niewydolnością serca powinno się leczyć β -blokerami w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca lub migotania przedsionków z szybką akcją komór
D	Chorzy z zaawansowanymi zmianami strukturalnymi w sercu, powodującymi objawy niewydolności serca w spoczynku pomimo intensywnego leczenia	ok. 0,3%	β -blokery należy stosować u chorych, u których nie stosuje się dożylnego wlewu leków inotropowych lub wazodylatorów

Fracja chorych — dane ze Stanów Zjednoczonych [36]

leków β -adrenolitycznych, blokujących jednocześnie receptor α_1 może te niekorzystne działania zmniejszyć [22].

Długoterminowe mechanizmy działania leków β -adrenolitycznych w niewydolności serca

Zwiększone napięcie układu sympatycznego może przyspieszać proces remodelingu i pogłębiać zaburzenia czynności lewej komory serca, a ponadto obniżyć próg wyzwalania groźnych dla życia arytmii komorowych [11]. Zatem zmniejszenie skutków nadmiernej stymulacji adrenergicznej poprzez blokowanie receptorów β może stopniowo poprawić strukturę i czynność lewej komory. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że długotrwałe stosowanie β -blokerów u chorych z niewydolnością serca zmniejsza ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej i w prawym przedsionku, zwalnia akcję serca oraz obniża układowy opór naczyniowy [21–27]. Rzut minutowy serca, po początkowym spadku, wraca do wartości początkowych, a przy długotrwa-

łym leczeniu wzrasta [24, 28]. Zwiększa się także frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Warto podkreślić, że jej zwiększenie obserwowane w trakcie długotrwałego leczenia β -blokerami jest silniejsze niż przy zastosowaniu innych leków [23, 24, 26, 27]. Tym zmianom towarzyszy zmniejszenie wymiaru skurczowego i rozkurczowego lewej komory serca [29].

Różnice między krótko- i długoterminowym działaniem β -blokerów wynikają z różnic krótko- i długoterminowego działania katecholamin na serce. Wczesny efekt blokady receptorów β , czyli upośledzenie skurczowej funkcji serca, jest skutkiem przede wszystkim hamowania inotropowo dodatniego działania endogennych katecholamin. Natomiast efekt odległy — poprawa funkcji serca — wynika z osłonej roli leków β -adrenolitycznych w stosunku do toksycznego oddziaływania przewlekłe podwyższonego stężenia endogennych katecholamin, jaki występuje u chorych z niewydolnością serca [30, 31].

Badania porównujące wyniki długotrwałego leczenia różnymi β -blokerami chorych z niewydolnością serca [32, 33] oraz metaanaliza 19 badań, oce-

niających skutki hemodynamiczne takiej terapii [34], wykazały, że karwedilol skuteczniej zwiększa LVEF niż lek selektywnie blokujący receptor β_1 (metoprolol). Ponadto przewlekłe jednoczesne blokowanie receptorów α_1 , β_1 i β_2 (karwedilol) poprawia przepływ nerkowy u chorych z niewydolnością serca, co nie jest możliwe w przypadku blokowania wyłącznie receptorów β_1 [35].

Badania uzasadniające stosowanie leków β -adrenolitycznych w niewydolności serca

Pierwsze badania dotyczące zastosowania leków β -adrenolitycznych u chorych z niewydolnością serca opublikowano w 1975 roku [37]. Wyniki pierwszego wieloośrodkowego badania przedstawiono dopiero w 1993 roku [38]. Istnieją badania kliniczne potwierdzające, że karwedilol, metoprolol oraz bisoprolol zmniejszają chorobowość oraz śmiertelność u chorych z niewydolnością serca o różnym nasileniu, od niewielkiego do ciężkiego (tab. 2) [39–42]. Leki β -adrenolityczne stosowano jako uzupełnienie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) we wszystkich badaniach prezentowanych w tabeli 2. Takie leczenie było zdecydowanie korzystniejsze niż leczenie za pomocą inhibitorów ACE lub inhibitorów ACE w połączeniu z innymi lekami.

Powyższe β -blokery poprawiają stan kliniczny chorych z niewydolnością serca, upośledzając jednak odpowiedź chronotropową węzła zatokowego na wysiłek, nie zwiększając tolerancji wysiłku [11, 43].

Większość badań dotyczyła pacjentów w II i III klasie według klasyfikacji NYHA. Natomiast sku-

teczność leczenia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca oceniano w badaniach COPERNICUS [42] i BEST [62].

Badanie COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*) [42] było pierwszym wieloośrodkowym badaniem, w którym wykazano efektywność β -blockera w leczeniu chorych z niewydolnością serca w IV klasie według NYHA. Do badania włączono 2289 osób z ciężką niewydolnością serca i znacznie upośledzoną czynnością skurczową lewej komory (LVEF < 25%); średnia wartość LVEF w badanej grupie wynosiła 20%. Pacjentów obserwowano przez średnio 10,4 miesiąca. Znamienne obniżenie śmiertelności ogólnej w grupie leczonej karwedilolem wynosiło 35% (95-procentowy przedział ufności, 19–48%; $p = 0,0014$) i wynikało z przedwczesnego przerwania badania.

Ze względu na możliwość występowania objawów niepożądanych szczególnie istotny jest okres pierwszych 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Potencjalne objawy niepożądane, występujące w początkowym okresie leczenia, mogą być następstwem blokowania receptorów β -adrenergicznych (bradykardia, narastanie obrzęków obwodowych) i receptorów α -adrenergicznych (hipotensja). W badanej grupie obserwowane objawy niepożądane w tym okresie terapii, podobnie jak w późniejszych etapach, występowały sporadycznie i zwykle nie wynikały z zaprzestania leczenia karwedilolem. Korzyści z zastosowania tego leku zaobserwowano już na początku terapii — kiedy chorzy otrzymywali relatywnie małą dawkę (2 razy dziennie po 6,25 mg). Analizując krzywe Kaplana-Meiera, obrazujące śmiertelność w grupie leczonej karwedilolem oraz w grupie otrzymującej placebo, można zaobserwować, że rozchodzą

Tabela 2. Zestawienie najważniejszych badań dotyczących skuteczności stosowania leków β -adrenolitycznych w niewydolności serca w porównaniu z placebo

Table 2. Main trials on efficacy of β -blockers compared to placebo in the treatment of heart failure

Badanie	Lek	Klasa według NYHA	Liczba badanych	Przeciętna osiągnięta dawka dobową	Zmniejszenie śmiertelności	Zmniejszenie liczby hospitalizacji
US Karwedilol [39]	Karwedilol	II/III	1094	45 mg/d	65% ($p < 0,001$)	27% ($p = 0,036$)
CIBIS-II [40]	Bisoprolol	III	2647	7,5 mg/d	34% ($p < 0,0001$)	20% ($p = 0,0006$)
MERIT-HF [41]	Metoprolol	II/III	3991	159 mg/d	34% ($p = 0,0062$)	18% ($p = 0,004$)
BEST [62]	Bucindolol	III/IV	2708	152 ng/d	NS	NS
COPERNICUS [42]	Karwedilol	IV	2289	37 mg/d	35% ($p = 0,0014$)	20% ($p = 0,002$)

się one zdecydowanie już po około 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Na podkreślenie zasługuje fakt, że szczególnie dużą korzyść z zastosowania karwedilolu odnosili chorzy bardzo wysokiego ryzyka (w ciągu 14 dni przed randomizacją wymagali dożylnego podawania leków inotropowo dodatnich lub wazodylatorów z powodu dekompensacji serca, lub LVEF była mniejsza niż 15%).

Wyniki badanie COPERNICUS potwierdziły zalety stosowania karwedilolu u chorych z ciężką niewydolnością serca. Ponadto dowiodły, że terapię tym lekiem należy wdrożyć jak najszybciej, ponieważ chorzy odnoszą korzyści już w początkowym okresie leczenia [42, 63].

Jedynym wieloośrodkowym badaniem, w którym nie wykazano znamiennej statystycznie obniżenia śmiertelności było badanie BEST (*Bucindolol Evaluation of Survival Trial*) [62]. Badaniem objęto 2708 pacjentów z niewydolnością serca w klasach III i IV według NYHA, ze średnią LVEF 23%, którzy otrzymywali bucindolol bądź placebo. Nie w pełni wyjaśniono przyczynę braku redukcji śmiertelności w badanej grupie. Grupy pacjentów zaklasyfikowanych do badania BEST były porównywalne z grupami z innych badań, dlatego odpowiedzialnością za odmienny wynik badania można raczej obarczyć lek. Częściowo za wspomniane zjawisko może odpowiadać obecność efektu sympatykomimetycznego bucindololu. Do podstawowych różnic w działaniu karwedilolu i bucindololu należą: wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna oraz 2-krotnie krótszy czas połowicznej eliminacji [42, 62]. Wyniki badania BEST mogą potwierdzać empiryczną tezę o zasadności leczenia niewydolności serca za pomocą antagonistów receptorów β -adrenergicznych, nieposiadających wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej [62].

W tym roku po raz pierwszy opublikowano wyniki badania COMET (*Carvedilol or Metoprolol Evaluation Trial*), w którym porównano efektywność leczenia karwedilolem i metoprololem u osób z niewydolnością serca w klasach II–IV według klasyfikacji NYHA [64]. Podobnie jak w wielu innych badaniach grupa pacjentów z niewydolnością serca w IV klasie według NYHA stanowiła niewielki odsetek badanych (3% i 4% odpowiednio dla grup karwedilolu i metoprololu), natomiast pacjenci z niewydolnością serca w klasie III według NYHA stanowili prawie połowę badanych. Średnia wartość LVEF wynosiła 26%. Wykazano znamiennej statystycznie różnicę w śmiertelności ogólnej w badanych grupach na korzyść karwedilolu (34%) w porównaniu z metoprololem (40%), przy nieistotnych statystycznie różnicach w częstości występowania objawów niepożądanych [64].

Praktyczne aspekty stosowania leków β -adrenolitycznych w niewydolności serca

Z zaleceń opublikowanych przez ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Hospital Association*), dotyczących leczenia chorych z niewydolnością serca [7], wynika, że leki β -adrenolityczne powinni stosować wszyscy chorzy z niewydolnością serca w II i III klasie według NYHA, u których nie stwierdzono istotnych przeciwwskazań do takiego leczenia. Wyniki obecnie dostępnych badań wskazują na skuteczność karwedilolu, metoprololu o przedłużonym działaniu i bisoprololu w leczeniu chorych z niewydolnością serca o niewielkim lub średnim nasileniu. Karwedilol okazał się również skuteczny w leczeniu osób po zawale serca ze skurczową dysfunkcją lewej komory [44] oraz chorych z ciężką niewydolnością serca w IV klasie według NYHA [42]. Do terapii chorych z niewydolnością serca nie zaleca się stosowania innych leków β -adrenolitycznych — nie poznano jeszcze skuteczności ich działania w tym zakresie [23, 45, 46]. Trudno mówić w tym przypadku o tak zwanym „efekcie klasy”, ponieważ w tej grupie leków występują znaczne różnice w zakresie selektywności, wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, lipofilności i innych szczególnych cech niektórych β -blokerów [36]. Leki, których skuteczność kliniczną udowodniono, dość znacznie różnią się od siebie. Metoprolol i bisoprolol selektywnie blokują receptory β_1 , podczas gdy karwedilol poza receptorami β_1 blokuje także receptory β_2 oraz α_1 , powodując wazodylację naczyń obwodowych. Karwedilol również zwiększa wrażliwość na insulinę i działa antyoksydacyjnie [47].

Aby osiągnąć oczekiwane korzyści z leczenia chorych z niewydolnością serca przy zastosowaniu β -blokerów, należy przestrzegać dwóch podstawowych zasad: leczenie należy rozpoczynać od małych dawek oraz poprzez stopniowe i powolne zwiększanie dawki należy dążyć do wysokich zalecanych dawek dobowych (tab. 3) [7]. Jeżeli nie udaje się osiągnąć zalecanej dawki dobowej, lekiem z wyboru powinien być karwedilol, stosowany w największej tolerowanej przez chorego dawce [11, 36, 48, 49]. Analiza wyników badań, w których stosowano małe i średnie dawki β -blokerów u chorych z niewydolnością serca (metoprolol — w badaniu MDC, bisoprolol — CIBIS, karwedilol — MOCHA, wykazała, że w przypadku selektywnych β_1 -adrenolityków nie można oczekiwać korzyści uzyskiwanych przy stosowaniu wysokich dawek. Natomiast leczenie karwedilolem nawet w małych dawkach ($2 \times$ dz. 6,25 mg) zdecydowanie poprawia rokowanie [38, 42,

Tabela 3. Dawki początkowe i docelowe leków β -adrenolitycznych stosowanych w leczeniu chorych z niewydolnością serca**Table 3.** Initial and target doses of β -blockers in treatment of heart failure

Lek	Dawka początkowa	Dawka końcowa
Karwedilol	2 × dz. 3,125 mg	2 × dz. 25 mg
Metoprolol o przedłużonym działaniu	1 × dz. 12,5 mg	1 × dz. 200 mg
Bisoprolol	1 × dz. 1,25 mg	1 × dz. 10 mg

48, 50, 63]. Fakt ten można tłumaczyć odmiennym powinowactwem porównywanych leków do receptorów adrenergicznych. Leki selektywnie blokujące receptory β_1 zwiększają gęstości receptorów β w sercu oraz podnoszą stężenie noradrenaliny [51, 52], dlatego skuteczną blokadę receptorów osiąga się dopiero przy zastosowaniu wysokich dawek tych leków [11]. W przypadku karwedilolu przeciwnie — efekt blokady receptorów β_1 i β_2 oraz towarzyszące mu obniżenie stężenia noradrenaliny wzmacnia dodatkowo blokadę receptorów α [51–53, 63]. Przypuszcza się, że korzystne działanie leków blokujących selektywnie receptor β_1 u chorych z niewydolnością serca jest możliwe dzięki dużym różnicom powinowactwa noradrenaliny z poszczególnymi typami receptorów adrenergicznych [54]. Powinowactwo noradrenaliny z receptorami β_1 jest ok. 20-krotnie wyższe niż z receptorami β_2 i około 10-krotnie wyższe niż z receptorami α [55]. Wydaje się, że właśnie dlatego szkodliwe konsekwencje wzmożonej aktywności układu sympatycznego zależą głównie od aktywacji receptorów β_1 [54].

Chorzy, u których z powodu niewydolności serca rozpoczyna się leczenie β -blokerami, wcześniej w większości otrzymywali inhibitory ACE. Istnieje jednak przesłanki, że korzystny efekt działania leków blokujących receptory β występuje także u osób nieleczonych inhibitorami ACE [36].

Stosowanie β -blokerów może sprzyjać retencji sodu i wody w organizmie, dlatego nie należy włączać leków z tej grupy u chorych przewodnionych. W takich przypadkach, aby uniknąć nasilenia objawów niewydolności serca, niezbędne jest wcześniejsze zastosowanie skutecznego leczenia moczopędnego [56]. Natomiast u osób z niewydolnością serca z tendencją do retencji płynów stosowanie β -blokerów wymaga jednoczesnego leczenia diuretykami [57].

U chorych z ciężką niewydolnością serca w IV klasie według NYHA terapia lekami adrenolitycz-

nymi może przynieść największe efekty, jednak leków tych nie należy włączać podczas terapii dożylnymi lekami inotropowo dodatnimi oraz dożylnymi wazodylatorami. Istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo, że równowaga układu krążenia tych chorych zależy od wzmożonej aktywacji układu sympatycznego [7, 30, 42].

Należy unikać kojarzenia inhibitorów ACE i β -blokerów z lekami blokującymi receptory angiotensynowe, ponieważ przeprowadzone badania wykazały, że połączenie leków z tych trzech grup może zwiększać śmiertelność chorych z niewydolnością serca [7, 58].

Szczególne cechy β -adrenolityków powodują, że należy rozważyć zarówno potencjalne dodatkowe korzyści, jak i istotne ograniczenia związane z tymi lekami. Istniejące dane kliniczne wskazują, że włączenie karwedilolu do leczenia chorych po zawale serca zmniejszy ogólną śmiertelność oraz częstość ponownych zawałów serca o około 30% [44].

Powszechnie znanym przeciwwskazaniem do stosowania β -blokerów jest przewlekła obturacyjna choroba płuc. U chorych, u których nie stwierdzono nasilonej reaktywności oskrzeli, można jednak bezpiecznie podjąć próbę wdrożenia tych leków [57, 59]. U osób z chromaniem przestankowym zastosowanie selektywnych blokerów receptora β_1 (np. metoprololu, bisoprololu) lub leków blokujących jednocześnie receptor α_1 (np. karwedilolu) w dawkach mniejszych niż dawki docelowe w leczeniu niewydolności serca nie tylko nie pogarsza, ale może nawet poprawiać tolerancję wysiłku [36]. Rokowanie u chorych z niewydolnością serca i cukrzycą jest znacznie gorsze niż u osób z niewydolnością serca bez cukrzycy [60]. Badania z zastosowaniem bisoprololu [40] i metoprololu [41] wykazały, że pomimo niekorzystnych zmian w profilu metabolicznym, powodowanych przez te leki, chorzy z cukrzycą odnoszą korzyści wyrażające się zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności. Wydaje się, że optymalnym lekiem dla osób z niewydolnością serca i cukrzycą może być karwedilol — blokowanie receptora α_1 decyduje o neutralności tego leku w zakresie gospodarki lipidowej. Dodatkowym korzystnym efektem działania karwedilolu jest wzrost insulinowrażliwości [47, 61].

Analizy wyników badań klinicznych przeprowadzone w podgrupach wiekowych wykazały, że pacjenci powyżej 65 rż. odnoszą podobne korzyści z leczenia β -blokerami jak cała populacja chorych z niewydolnością serca [39, 41, 42, 62]. Wiek nie powinien być zatem czynnikiem ograniczającym stosowanie tych leków.

Niekiedy czynnikiem ograniczającym możliwość stosowania β -blokerów jest znaczna bradykardia. W takich przypadkach w pierwszej kolejności

należy przeanalizować inne potencjalne przyczyny zwolnienia akcji serca, np. stosowanie digoksyny lub amiodaronu. Z uwagi na niewątpliwe korzyści z leczenia β -blokerami, które odnoszą choroby z niewydolnością serca, przed odstawieniem leków z tej grupy warto rozważyć indywidualne wskazania do stałej stymulacji serca [7]. Jeśli mimo to konieczne okaże się zaprzestanie przyjmowania β -blokerów, trzeba wówczas pamiętać o stopniowym zmniejszeniu dawki, co pozwala uniknąć tzw. efektu z odbicia, który wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, ze zgonem włącznie [36].

Podsumowanie

Obecna wiedza upoważnia do stwierdzenia, że lekarz, który leczy chorego z niewydolnością serca, musi dysponować silnymi merytorycznymi argumentami, aby nie zastosować u swojego pacjenta któregoś z β -blokerów o udowodnionej skuteczności. Istnieją przesłanki, które pozwalają uważać karwedilol za optymalny lek dla chorych z niewydolnością serca.

Piśmiennictwo

1. Haldeman G.A., Croft J.B., Giles W.H., Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am. Heart J.* 1999; 137: 352–360.
2. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure. *Am. Heart J.* 1991; 121: 951–957.
3. Kannel W.B. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur. Heart J.* 1987; 8 (supl. F): 23–26.
4. Gheorghide M., Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282–289.
5. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–3072.
6. McDermott M.M., Feinglass J., Lee P. i wsp. Heart failure between 1986 and 1994: temporal trends in drug-prescribing practices, hospital readmissions, and survival at an academic medical center. *Am. Heart J.* 1997; 134: 901–909.
7. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.W. i wsp. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 2101–2113.
8. Thomas J.A., Marks B.H. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1978; 41: 233–243.
9. Cohn J.N., Levine B., Olivari M.T. i wsp. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 819–823.
10. Sen L.Y., O'Neill M., Marsh J.D., Smith T.W. Inotropic and calcium kinetic effects of calcium channel agonist and antagonist in isolated cardiac myocytes from cardiomyopathic hamsters. *Circ. Res.* 1990; 67: 599–608.
11. Packer M. Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 110: 81S–94S.
12. Pinsky D.J., Aji W., Szabolcs M. i wsp. Nitric oxide triggers programmed cell death (apoptosis) of adult rat ventricular myocytes in culture. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: H1189–H1199.
13. Communal C., Singh K., Pimentel D.R., Colucci W.S. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998; 98: 1329–1334.
14. Smyth D.D., Umemura S., Pettinger W.A. Renal nerve stimulation causes alpha 1-adrenoceptor-mediated sodium retention but not alpha 2-adrenoceptor antagonism of vasopressin. *Circ. Res.* 1985; 57: 304–311.
15. Ikeda U., Tsuruya Y., Yaginuma T. Alpha-1 adrenergic stimulation is coupled to cardiac myocyte hypertrophy. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: H953–H956.
16. Anversa P., Ricci R., Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 1140–1149.
17. Lubbe W.F., Podzuweit T., Opie L.H. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1622–1633.
18. Billman G.E., Castillo L.C., Hensley J. i wsp. β_2 -adrenergic receptors antagonists protect against ventricular fibrillation. *In vivo* and *in vitro* evidence for enhanced sensitivity to β_2 -adrenergic stimulation in animals susceptible for sudden death. *Circulation* 1997; 96: 1914–1922.
19. Reid J.L., Whyte K.F., Struthers A.D. Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta-adrenoceptors. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 23F–27F.
20. Mulieri L.A., Hasenfuss G., Leavitt H.P. i wsp. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1991; 85: 1743–1750.

21. Epstein S.E., Braunwald E. The effect of beta-adrenergic blockade on patterns of urinary sodium excretion: studies in normal subjects and in patients with heart disease. *Ann. Intern. Med.* 1966; 75: 20–27.
22. Di Lenarda A., Gilbert E.M., Olsen S.L. i wsp. Acute hemodynamic effects of carvedilol versus metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 142A (streszczenie).
23. Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group: Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1–6.
24. Waagstein F., Caidahl K., Wallentin I. i wsp. Long-term β -blockade in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 80: 551–563.
25. Andersson B., Hamm C., Persson S. i wsp. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-blockade treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1397–1404.
26. Metra M., Nardi M., Giubbini R., Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1678–1687.
27. Krum H., Sackner-Bernstein J.D., Goldsmith R. i wsp. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499–1506.
28. Hall S.A., Cigarroa C.G., Marcoux L. i wsp. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1154–1161.
29. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375–380.
30. Gaffney T.E., Braunwald E. Importance of adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am. J. Med.* 1963; 34: 320–324.
31. Eichhorn E.J., Bristow M.R. Medical therapy can improve the biologic properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285–2296.
32. Di Lenarda A., Sabbadini G., Nodari S. i wsp. Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite metoprolol. The Heart-Muscle Disease Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1926–1934.
33. Metra M., Giubbini R., Nodari S. i wsp. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2002; 102: 546–551.
34. Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A. i wsp. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta-analysis. *Am. Heart J.* 2001; 141: 889–907.
35. Abraham W.T., Tsvetkova T., Lowes B.D. i wsp. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98 (supl. I): 378–379 (streszczenie).
36. Gheorghiade M., Colucci W.S., Swedberg K. β -blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1570–1575.
37. Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E. i wsp. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1975; 37: 1022–1036.
38. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. i wsp. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1441–1446.
39. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. i wsp. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1349–1355.
40. The CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9–3513.
41. The MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
42. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. i wsp. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
43. Goldsmith R.L., Krum H., Sackner-Bernstein J. i wsp. Do changes in exercise tolerance reflect the clinical response to therapy in patients with heart failure? Implications for the design of clinical trials. *Circulation* 2000; 86 (supl. I): I–513 (streszczenie).
44. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
45. Woodley S.L., Gilbert E.M., Anderson J.L. i wsp. β -blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 2426–2441.
46. Maack C., Cremers B., Flesch M. i wsp. Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130: 1131–1139.
47. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M. i wsp. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking

- agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J. Hypertens.* 1996; 14: 489–494.
48. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. i wsp. Carvedilol produces dose-related improvement in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 2807–2816.
 49. Wikstrand J., Hjalmarsen A., Waagstein F. i wsp. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 491–498.
 50. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765–1773
 51. Gilbert E.M., Abraham W.T., Olsen S. i wsp. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. 1996; 94: 2817–2925.
 52. Newton G.E., Parker J.D. Acute effects of beta 1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94: 353–358.
 53. Flesch M., Ettlbrueck S., Rosenkranz S., Cremers B. Differential effects of carvedilol and metoprolol on β -adrenergic signalling in cardiac myocytes. *Circulation* 1999; 100 (supl.): I-202 (streszczenie).
 54. Bristow M.R. What type of β -blocker should be used to treat chronic heart failure? *Circulation* 2000; 102: 484–486.
 55. Bristow M.R., Port J.D., Kelly R.A. Treatment of heart failure: pharmacologic methods. W: Braunwald E. Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 562–599.
 56. Sackner-Bernstein J., Krum H., Goldsmith R.L. i wsp. Should worsening heart failure early after initiation of beta-blocker therapy for chronic heart failure preclude long-term treatment? *Circulation* 1995; 92 (supl. I): I-395 (streszczenie).
 57. Gheorghide M., Eichhorn E.J. Practical aspects of using beta-adrenergic blockade in systolic heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 110 (supl. 7A): 68S–73S.
 58. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
 59. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 489–497.
 60. Shindler D.M., Kostis J.B., Yusuf S. i wsp. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1017–1020.
 61. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. i wsp. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 955–959.
 62. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1358–1365.
 63. Krum H., Roecker E.B., Mohacsi P. i wsp. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Results from the COPERNICUS study. *JAMA.* 2003; 289: 712–718.
 64. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.