

Karwedilol — czego nowego dowiedzieliśmy się o tym leku w latach 2007–2008?

Krzysztof J. Filipiak, Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W latach 2007–2008 ukazały się liczne prace dowodzące wyjątkowych właściwości karwedilolu, w tym jego działania antyoksydacyjnego, przeciwzapalnego i kardioprotekcyjnego. Plejotropowe mechanizmy działania tego leku mogą być odpowiedzialne za przewagę karwedilolu nad innymi β -adrenolitykami, obserwowaną w części badań klinicznych. Grupą pacjentów odnoszącą szczególne korzyści z terapii karwedilolem są chory z przewlekłą niewydolnością serca, a także pacjenci po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Coraz więcej danych pochodzących z prób klinicznych wskazuje, że karwedilol może być preferowanym β -adrenolitykiem także w innych populacjach chorych, na przykład u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym czy u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej lub lipidowej.

Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (3), 146–155

Słowa kluczowe: karwedilol, β -adrenolityki, przewlekła niewydolność serca, działania plejotropowe

WSTĘP

Karwedilol — jako przedstawiciel β -adrenolityków III generacji — wykazuje wyjątkowe, na tle tej grupy leków, właściwości wazodylatacyjne i plejotropowe, które mogą tłumaczyć większą skuteczność tego preparatu w redukowaniu twardych punktów końcowych w dużych badaniach klinicznych. Niniejszy artykuł stanowi przegląd najważniejszych — w przekonaniu autorów — doniesień z lat 2007–2008 dotyczących efektów stosowania karwedilolu w różnych populacjach pacjentów, nowo poznanych mechanizmów działania tego leku oraz różnic między karwedilolem a innymi lekami β -adrenolitycznymi.

BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM KARWEDILOLU

W 2007 roku nadal trwały analizy zakończonych, wcześniej opublikowanych, ważnych badań klinicznych do-

tyczących karwedilolu. Badaniem takim jest próba kliniczna *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensive Study* (GEMINI), której kolejną analizę opublikowano w listopadzie 2007 roku [1]. Także w 2007 roku, na podstawie tego badania, coraz więcej badaczy wyrażało pogląd, że karwedilol jest β -adrenolitykiem z wyboru u osób obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 2 [2]. W październiku 2007 roku ukazała się też kolejna analiza innego ważnego badania z zastosowaniem karwedilolu — programu klinicznego *Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction* (CAPRICORN) [3]. Jak wiadomo, w badaniu tym karwedilol zmniejszał śmiertelność całkowitą (zgon z dowolnej przyczyny) aż o 23% w ciągu zaledwie 1,3 roku obserwacji w grupie pacjentów z uszkodzoną lewą komorą po zawale serca, niezależnie od występowania lub niewystępowania cech niewydolności serca. W opublikowanej analizie oceniano efekt karwedilolu w stosunku do placebo w ciągu pierwszych 30 dni badania. Porównując 975 osób, które w wyniku randomizacji znalazły się w grupie leczonej karwedilolem z 984 osobami, które trafiły do grupy przyjmu-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, prof. WUM
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny (WUM)
Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: kfilip@amwaw.edu.pl

jącej placebo, pod względem takich punktów końcowych, jak: zgon, zawał serca, zatrzymanie krążenia, karwedilol okazał się niezwykle skuteczny. Obniżał (na granicy istotności statystycznej) śmiertelność całkowitą o 42%, ponowne zawały serca o 43%, a także — w istotny statystycznie sposób — złożone punkty końcowe: ryzyko zatrzymania krążenia, zgonu i zawału serca (o 42%) oraz zgonu i zawału serca niezakończonego zgonem (o 43%). Zmiany te były podobne, zarówno pod względem charakteru, jak i zakresu, do wyników raportowanych dla badania CAPRICORN w całym okresie jego trwania. Zatem, stosowanie karwedilolu bezpośrednio po zawale serca wiąże się nie tylko z korzystnym odległym, ale i korzystnym bardzo wczesnym efektem klinicznym. Warto zwrócić uwagę na fakt, że wśród powszechnie stosowanych obecnie w kardiologii nowszych β -adrenolityków (bisoprolol, betaksolol, metoprolol XL, karwedilol) jedynie w przypadku karwedilolu udowodniono korzyści z jego stosowania u osób po zawale serca. Podawanie innych β -adrenolityków, choć nie jest błędem w sztuce i jest dopuszczalne przez standardy leczenia, zasadniczo opiera się zarówno na ekstrapolacji wyników badań klinicznych starszych substancji tej grupy, jak i na wciąż kontrowersyjnym „efekcie klasy”.

Fauchier i wsp. [4] opublikowali w 2007 roku ważną metaanalizę wpływu leków β -adrenolitycznych na śmiertelność osób z niedokrwienną i pozaniedokrwienną skurczową niewydolnością serca. Wyniki tego badania ukazały się w listopadowym numerze najważniejszego europejskiego periodyku poświęconego niewydolności serca. Wnioski z tej metaanalizy, wykonanej również na podstawie badania nad karwedilolem, wskazują, że β -adrenolityki w podobnym stopniu zmniejszają śmiertelność niezależnie od etiologii niewydolności serca.

W 2007 roku nie ustawały też kolejne badania porównawcze karwedilolu z innymi β -adrenolitykami. Zespół brytyjskich kardiologów z Birmingham opublikował pracę, w której porównał działanie nowo włączanej terapii karwedilolem z działaniem bisoprololu u osób z niewydolnością serca [5]. Stosując schemat uwzględniający porównywalne zwiększanie dawki obu β -adrenolityków, rzeczywiście uzyskano podobną redukcję maksymalnej częstości rytmu serca oraz porównywalny spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Karwedilol wykazywał jednak wyższość nad bisoprololem w zakresie zwiększania zmienności częstości rytmu serca (HRV, *heart rate variability*). Jak sugerują autorzy, działanie takie w przypadku długotrwałego leczenia może polepszać rokowanie pacjentów przyjmujących karwedilol w stosunku do przyjmujących bisoprolol.

Profilaktyczne stosowanie leku β -adrenolitycznego przed operacją kardiochirurgiczną zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia migotania przedsionków po operacji i należy do I klasy zaleceń w wytycznych europejskich i amerykańskich towarzystw kardiologicznych [6]. Dotychczas nie ustalono jednak, który z β -adrenolityków najskuteczniej zapobiega pooperacyjnemu migotaniu przedsionków. Ostatnio ukazały się wyniki trzech badań wykazujących przewagę karwedilolu nad innymi lekami z tej grupy [7–9]. W dwóch z nich chorych przed planowaną operacją pomostowania aortalno-wieńcowego metodą randomizacji przydzielono do grup przyjmujących odpowiednio karwedilol lub metoprolol i obserwowano przez 3–5 dni po operacji. W obu badaniach częstość migotania przedsionków u pacjentów otrzymujących karwedilol była o ponad połowę mniejsza niż u chorych leczonych metoprololem (odpowiednio 15% i 16% w grupie leczonej karwedilolem oraz 33% i 36% w grupie leczonej metoprololem) [8, 9]. Ostateczną odpowiedź na pytanie, czy karwedilol faktycznie skuteczniej od metoprololu chroni przed wystąpieniem migotania przedsionków po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, przyniesie toczące się badanie *Carvedilol or Metoprolol Post-Revascularization Atrial Fibrillation Controlled Trial* (COMPACT), z łączną liczbą ponad 650 badanych [10].

W 2008 roku opublikowano również wyniki badania, w którym porównywano karwedilol z metoprololem pod kątem wpływu na wynik ergospirometrycznej próby wysiłkowej u chorych z niewydolnością serca II i III stopnia według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 40%. Pacjentów metodą randomizacji przydzielono do grup leczonej karwedilolem lub leczonej metoprololem przez 4 miesiące. U chorych z wyjściowym stężeniem peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *brain natriuretic peptide*) powyżej 63 pg/ml leczenie karwedilolem wiązało się z większą redukcją współczynnika regresji liniowej VE/VCO₂ (VE/VCO₂ *slope*) w stosunku do wartości wyjściowych niż leczenie metoprololem ($p < 0,05$) [11]. Przedstawione wyniki niosą istotne implikacje kliniczne. U chorych z przewlekłą niewydolnością serca podwyższony wskaźnik VE/VCO₂ *slope* jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i cechuje się lepszą wartością prognostyczną niż oceniane echokardiograficznie wielkość lewej komory i LVEF czy stopień niewydolności serca według klasyfikacji NYHA [12]. Większa redukcja wskaźnika VE/VCO₂ *slope* w trakcie terapii karwedilolem może się zatem przekładać na poprawę

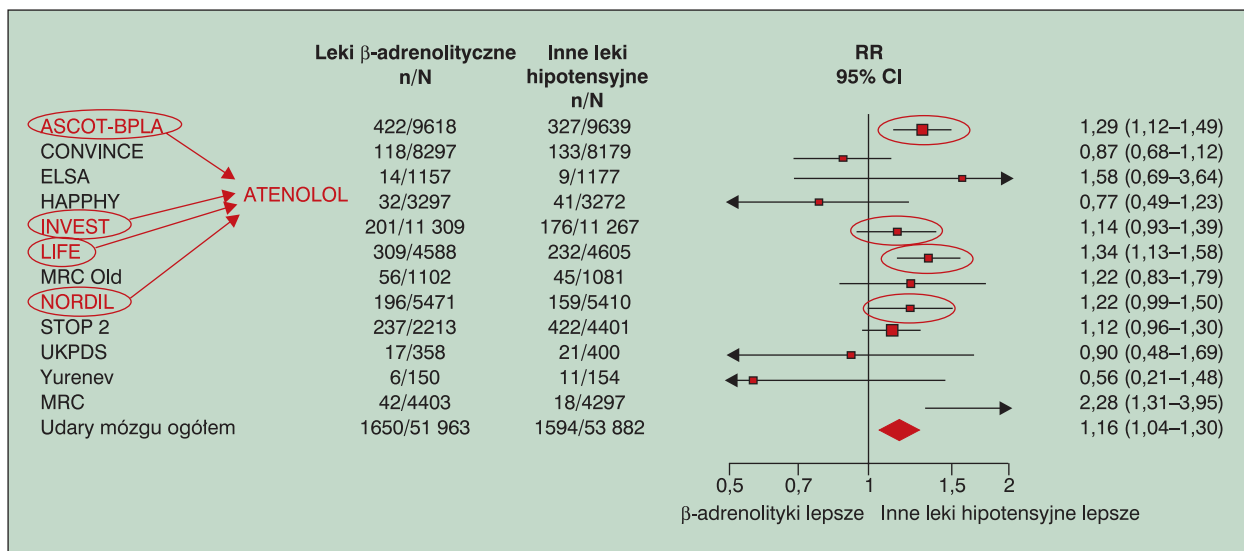
rokowania w obserwacji odległej. Warto również podkreślić, że wynik badania ergospirometrycznego odzwierciedla zarówno stan układu krążenia, jak i układu oddechowego. Poprawa wskaźnika VE/VCO_2 slope pod wpływem karwedilolu może sugerować, że — mimo oddziaływania na oba typy receptorów β — jego wpływ na czynność układu oddechowego jest podobny jak β_1 -selektywnego metoprololu, co może zawdzięczać komponentcie α -adrenolitycznej. Powyższe przypuszczenia częściowo potwierdzono w innym badaniu, w którym porównywano wpływ trwającej 2 miesiące terapii karwedilolem i bisoprololem, stosowanymi w pełnych dawkach, na funkcję układu oddechowego. Badanie, przeprowadzone w grupie 53 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, było prospektywną, podwójnie ślepą próbą kliniczną typu *cross-over* (co oznacza, że wszystkich pacjentów poddano 2 cyklom leczenia: karwedilolem i bisoprololem — w przypadkowej kolejności). Stosowanie bisoprololu wiązało się wprawdzie ze zwiększeniem zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*) oraz niewielkim wzrostem szczytowego pochłaniania tlenu ($VO_{2, peak}$ *exercise oxygen consumption peak*) w porównaniu z karwedilolem, ale natężona pierwszosekundowa objętość wydechu ($FEV_{1, forced}$ *expiratory volume in 1 second*) i natężona pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) w spoczynku nie różniły się istotnie w zależności od stosowanego β -adrenolityku [13].

Pod koniec 2007 roku ukazała się również kolejna analiza wyników badania *Carvedilol Or Metoprolol European Trial* (COMET), w którym stosowanie karwedilolu w porównaniu z metoprololem wiązało się ze znaczącym obniżeniem śmiertelności całkowitej w grupie 3029 chorych z przewlekłą niewydolnością serca [14]. Autorzy omawianej pracy przeanalizowali wpływ terapii karwedilolem na śmiertelność z różnych przyczyn. W porównaniu z metoprololem karwedilol nie zmniejszał śmiertelności z powodu niewydolności serca, powodował natomiast istotną redukcję częstości zgonów sercowo-naczyniowych (o 20%), nagłych zgonów sercowych (o 23%), a także zgonów z powodu udaru mózgu — aż o 63% [15]. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu udaru mózgu pod wpływem karwedilolu nabiera szczególnego znaczenia w świetle wyników metaanalizy Lindholma i wsp. [16], obejmującej 13 randomizowanych badań klinicznych z łączną liczbą ponad 100 000 pacjentów, w których porównywano efekty leczenia β -adrenolitykami i innymi lekami hipotensyjnymi u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

W metaanalizie tej ryzyko wystąpienia udaru mózgu było o 16% wyższe u chorych leczonych β -adrenolitykami niż w przypadku innej terapii hipotensyjnej. Warto zaznaczyć, że w trzech z czterech badań, w których najsilniej zaznaczał się niekorzystny wpływ β -adrenolityków na częstość udaru mózgu, stosowano atenolol (ryc. 1). Wydaje się więc, że metoprolol i atenolol — selektywni antagoniści receptora β_1 — mogą zapewniać mniej skuteczną ochronę przed udarem mózgu, być może w mechanizmie nasilania wazokonstrykcji w ośrodkowym układzie nerwowym i powiększania strefy niedokrwienia. Obserwowane w badaniu COMET obniżenie śmiertelności z powodu udaru mózgu pod wpływem karwedilolu może być pochodną jego działania naczyniorozszerzającego.

WPLYW NA GOSPODARKĘ WĘGLOWODANOWĄ I LIPIDOWĄ

Stosowanie leków β -adrenolitycznych może predysponować do rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. W świetle ostatnich badań, w tym również tych, których wyniki publikowano w latach 2007–2008, wydaje się, że karwedilol nie wykazuje charakterystycznych dla leków β_1 -selektywnych niekorzystnych działań metabolicznych [17]. Z tego względu jest to β -adrenolityk preferowany w przypadku współistnienia insulinooporności i/lub cukrzycy typu 2 [18]. Analiza wyników przytoczonego wyżej badania COMET wykazała, że stosowanie karwedilolu zmniejsza częstość nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z leczeniem metoprololem [19]. Na początku 2008 roku opublikowano subanalizę wspomnianego już także badania GEMINI, w której oceniano zmiany profilu lipidowego w zależności od zastosowanego β -adrenolityku — karwedilolu bądź metoprololu — w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [20]. Po 5 miesiącach w grupie przyjmującej metoprolol stwierdzono wzrost stężeń triglicerydów i cholesterolu frakcji nie-HDL oraz zmniejszenie stężeń cholesterolu frakcji HDL i LDL w stosunku do wartości wyjściowych. W porównaniu z leczeniem metoprololem stosowanie karwedilolu wiązało się z istotnym obniżeniem stężeń triglicerydów (średnio o 9,8%), cholesterolu całkowitego (średnio o 2,9%) oraz cholesterolu frakcji nie-HDL (średnio o 4,0%), obserwowano natomiast podobny wpływ terapii karwedilolem na stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL. Chorzy leczeni metoprololem znacznie częściej wymagali rozpoczęcia terapii statyną lub zwiększenia dawki statyny w porównaniu z pacjentami otrzymujący-



Rycina 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych β -adrenolitykami i innymi lekami hipotensyjnymi w metaanalizie Lindholma i wsp. [16]; na czerwono zakreślono te badania kliniczne, w których najsilniej zaznaczał się niekorzystny wpływ β -adrenolityków na ryzyko wystąpienia udaru mózgu; w badaniach *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)*, *International Verapamil — Trandolapril Study (INVEST)* i *Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension (LIFE)* stosowano atenolol; n/N — liczba udarów mózgu na liczbę osób objętych badaniem; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; CONVINCE — *Controlled ONset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints*; ELSA — *European Lacidipine Study in Atherosclerosis*; HAPPHY — *Heart Attack Primary Prevention in Hypertension*; NORDIL — *Nordic Diltiazem Intervention Trial*; STOP 2 — *Swedish Trial-2*; UKPDS — *United Kingdom Perspective Diabetes Study*

mi karwedilol. Wcześniej, publikowane w 2007 roku, subanalizy badania GEMINI wykazały ponadto przyrost masy ciała oraz pogorszenie insulinowrażliwości pod wpływem metoprololu, czego nie obserwowano w trakcie terapii karwedilolem (który powodował nieznaczną poprawę insulinowrażliwości) [21, 22]. Z początkiem 2008 roku ukazały się również wyniki badania porównującego wpływ trwającej 6 miesięcy terapii karwedilolem i bisoprololem na nasilenie insulinoporności u chorych z niewydolnością serca. W przeciwieństwie do bisoprololu karwedilol istotnie zwiększał osoczowe stężenie leptyny oraz zmniejszał insulinemię i insulinoporność. Nie obserwowano natomiast zmian glikemii na czczo ani stężenia rezyliny we krwi pod wpływem leczenia którymkolwiek z β -adrenolityków [23].

NOWE OBSZARY TERAPII

W 2007 roku ukazały się pierwsze polskie wytyczne dotyczące opieki kardiologicznej nad chorymi z dystrofią mięśniową typu Duchenne’a i Beckera, opracowane przez Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii [24]. Zespół i przygotowany pod kierunkiem prof. Grzegorza Opolskiego dokument, zalecany również

przez Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, jest unikatowy w Europie. Podobne zalecenia istniały dotąd tylko w Stanach Zjednoczonych. Warto przypomnieć ten fakt, ponieważ już po ukazaniu się tego dokumentu opublikowano wyniki ważnej pracy wskazującej na możliwość podawania w tej grupie pacjentów karwedilolu [25]. W wieku 20 lat praktycznie wszystkie osoby z dystrofią mięśniową Duchenne’a lub Beckera mają cechy kardiomiopatii. W badaniu, którego wyniki opublikowano w marcu 2008 roku, przeprowadzonym w grupie 22 osób z dystrofiami mięśniowymi (wiek 14–46 lat) i upośledzoną funkcją lewej komory, podawanie karwedilolu w bardzo małych dawkach i stopniowe ich zwiększanie przez kolejne 8 tygodni wiązało się z istotnym zwiększeniem LVEF oraz zarówno poprawą podatności lewej komory, jak i innych parametrów echokardiograficznych funkcji skurczowej i rozkurczowej. Co ważne, karwedilol był w tej grupie stosunkowo dobrze tolerowany.

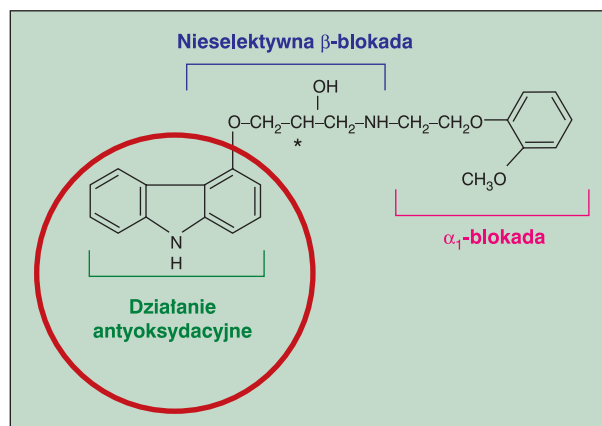
Grupą, w której nie przeprowadzono szerszych badań nad karwedilolem, są dzieci i osoby młodociane. W opublikowanych w 2007 roku wynikach badania klinicznego wzięło udział 161 dzieci i osób młodocianych z cechami niewydolności serca, które otrzymywały placebo lub kar-

wedilol w małej albo dużej dawce (odpowiednio: 2 razy dziennie: 0,2 mg/kg mc./dawkę dla osób o masie ciała < 62,5 kg lub 12,5 mg/dawkę dla osób o masie ciała ≥ 62,5 kg oraz 0,4 mg/kg mc./dawkę dla osób o masie ciała < 62,5 kg lub 25 mg/dawkę dla osób o masie ciała ≥ 62,5 kg). Randomizacja do takich trzech grup spowodowała jednak, że badanie okazało się niedostatecznie liczebne do wyciągnięcia istotnych wniosków, choć trend poprawy obserwowano w grupie dzieci, u których niewydolność serca miała etiologię lewokomorową [26]. Z kolei na początku 2008 roku opublikowano wyniki mniejszego badania, przeprowadzonego w grupie 21 niemowląt i dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 16 lat) z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową i LVEF poniżej 40%, u których do standardowej terapii dołączano karwedilol (początkowo w dawce 0,4 mg/kg mc./d. u dzieci o masie ciała ≤ 62,5 kg oraz 25 mg/d. u dzieci o masie ciała > 62,5 kg, następnie stopniowo zwiększanej). Po 6 miesiącach leczenia karwedilem obserwowano istotną poprawę LVEF (ze średniej wartości wyjściowej 37,2–50,2%) oraz frakcji skracania (z 18,4% do 23,6%) w porównaniu z wartościami wyjściowymi, a po 12 miesiącach — istotną poprawę w zakresie objawów niewydolności serca, ocenianych za pomocą zmodyfikowanej klasyfikacji według NYHA. U wszystkich dzieci osiągnięto maksymalną dawkę karwedilolu (0,8 mg/kg mc/d. u dzieci o masie ciała ≤ 62,5 kg oraz 50 mg/d. u dzieci o masie ciała > 62,5 kg) i była ona dobrze tolerowana. Jednocześnie stwierdzono korzystny wpływ terapii karwedilem na aktywność enzymów antyoksydacyjnych w badanej grupie [27].

Kolejne zagadnienie to stosowanie karwedilolu u osób w podeszłym wieku. Zarówno β -adrenolityki, jak i inne leki hipotensyjne są prawdopodobnie zbyt rzadko przepisywane w tej grupie chorych ze względu na obawę przed działaniami niepożądanymi i złą tolerancją leczenia. Celem toczącego się, wielośrodkowego badania *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS-ELD) jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii karwedilem i bisoprololem w grupie 800 chorych w wieku powyżej 65. roku życia ze skurczową lub rozkurczową przewlekłą niewydolnością serca [28].

NOWE MECHANIZMY DZIAŁANIA KARWEDILOLU

Oprócz zdolności do blokowania receptorów α -i β -adrenergicznych karwedilol wykazuje również właściwości antyoksydacyjne, które wynikają z obecności w jego strukturze podstawnika aromatycznego (co przedstawiono na



Rycina 2. Budowa chemiczna karwedilolu z zaznaczeniem elementów strukturalnych odpowiedzialnych za poszczególne komponenty jego działania

ryc. 2). W latach 2007–2008 trwały intensywne badania nad antyoksydacyjnymi efektami działania karwedilolu. Dowiedziano, że w populacji chorych po zawale serca stosowanie tego leku wiąże się ze zwiększeniem aktywności dysmutazy ponadtlenkowej [29]. W innym badaniu w grupie 232 pacjentów po ostrym zawale serca, których wyjściowo metodą randomizacji przydzielono do terapii karwedilem lub atenololem, karwedilol dużo silniej niż atenolol obniżał stężenie utlenionych cząsteczek LDL po roku leczenia [30]. Na początku 2008 roku grupa polskich naukowców z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi opublikowała wyniki pracy oceniającej wpływ karwedilolu na status antyoksydacyjny pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [31]. Wyjściowa aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej oraz katalazy w erytrocytach pacjentów z chorobą wieńcową była obniżona w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Jednak pod wpływem 3-miesięcznej terapii karwedilem w badanej grupie doszło do zwiększenia aktywności wszystkich trzech enzymów, przy czym aktywność peroksydazy glutationowej osiągała poziom obserwowany w grupie zdrowych ochotników już po 2 miesiącach stosowania karwedilolu.

W świetle opublikowanych w latach 2007–2008 wyników badań wydaje się, że antyoksydacyjne właściwości karwedilolu warunkują również wiele innych, unikatowych w grupie β -adrenolityków, jego działań, tj. korzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy, działania przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe, a nawet stabilizujący wpływ na blaszkę miażdżycową. W randomizowanym badaniu, którego wyniki opublikowano w czerwcu 2007 roku, wykazano, że — w przeciwieństwie do metoprololu

lu — karwedilol powoduje zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) u chorych z niewydolnością serca (LVEF < 40%) i wyjściowo podwyższonym stężeniem CRP [32]. W innej pracy z 2007 roku, przeprowadzonej wśród 60 chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową o etiologii niedokrwiennej i pozaniedokrwiennej, stwierdzono istotne obniżenie stężenia interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) w podgrupie leczonej karwedilolem, ale nie w podgrupie nieotrzymującej karwedilolu [33]. W kwietniu 2008 roku ukazały się wyniki badania, w którym 74 pacjentów z niewydolnością serca i LVEF poniżej 40% metodą randomizacji przydzielono do grupy przyjmującej karwedilol lub placebo. Po 4 miesiącach leczenia karwedilolem stwierdzono istotną redukcję stężeń IL-6 i TNF- α w porównaniu z poziomami wyjściowymi, a także znaczący wzrost nie tylko LVEF, ale również frakcji wyrzutowej prawej komory (RVEF, *right ventricular ejection fraction*) [34]. W badaniach *in vitro* wykazano, że karwedilol powoduje zmniejszenie produkcji TNF- α i czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) przez izolowane ludzkie monocyty stymulowane lipopolisacharydem. Efektu takiego nie obserwowano w przypadku prazosyny (selektywnego antagonisty receptorów α_1), bisoprololu (selektywnego antagonisty receptorów β_1), selektywnego antagonisty receptorów β_2 ani arotinololu (antagonisty receptorów α_1 i niewybiorczego antagonisty receptorów β) [35]. Powyższe wyniki potwierdzają, że zdolność karwedilolu do hamowania syntezy czynników prozapalnych i prozakrzepowych wynika z innych jego właściwości niż antagonizm w stosunku do receptorów adrenergicznych. W badaniach przeprowadzonych w latach 2007–2008 udowodniono również, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 leczenie karwedilolem wiąże się z większą niż w przypadku metoprololu poprawą funkcji śródbłonka, wyrażonej zależnym od przepływu rozkurczem tętnicy ramiennej [36, 37]. Pojawiają się także sugestie, że — podobnie jak nebiwolol — karwedilol może powodować wzrost śródbłonkowej syntezy tlenu azotu [38]. Ponadto, zmniejszając stres oksydacyjny, karwedilol mógłby spowalniać degradację tlenu azotu, a tym samym zwiększać jego dostępność biologiczną.

W grudniu 2007 roku opublikowano ważną pracę, w której dowiedziano, że karwedilol, poprzez swoje działanie antyoksydacyjne, osłabia aktywność metaloproteinazy-2 (MMP-2, *matrix metalloproteinase-2*) i metaloproteinazy-9 (MMP-9, *matrix metalloproteinase-9*) [39]. Obie te sub-

stancje odpowiadają za destabilizację blaszki miażdżycowej, dlatego takie działanie karwedilolu pozwala postawić go w rzędzie leków stabilizujących blaszkę miażdżycową. W opisanym modelu eksperymentalnym karwedilol zmniejszał aktywność MMP-2 i MMP-9 w podobnym zakresie jak probukol — silny antyoksydant; zjawiska tego nie obserwowano w przypadku podawania propranololu (β -adrenolityk nieselektywny) czy prazosyny (α -adrenolityk). Zatem właśnie silne działanie antyoksydacyjne karwedilolu, a nie jego zdolność blokowania receptorów β - czy α -adrenergicznych, jest zarówno działaniem stabilizującym blaszkę miażdżycową, jak i zmniejszającym produkcję TNF- α , co także udowodniono w omawianej pracy.

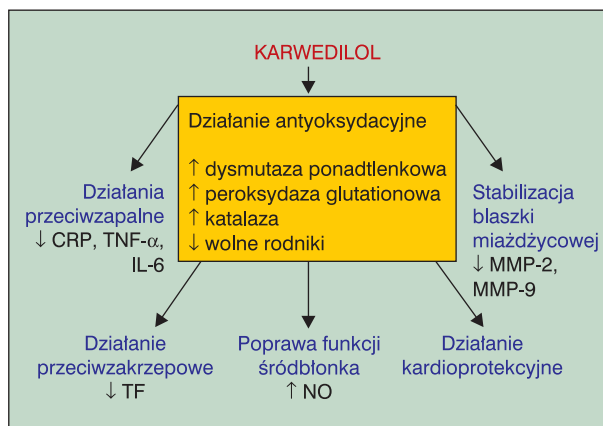
Antyoksydacyjne właściwości karwedilolu mogą być również odpowiedzialne za jego działanie kardioprotekcyjne. W opublikowanym na początku roku 2008 eksperymentalnym modelu zapalenia mięśnia sercowego, wywołanego zakażeniem wirusem *Coxsackie B3*, karwedilol zmniejszał stopień uszkodzenia mięśnia sercowego, zwiększał produkcję interleukiny 12 (IL-12, *interleukin 12*) i interferonu γ (INF- γ) oraz hamował replikację wirusa w kardiomiocytach [40]. Ponadto zwiększał stężenie dysmutazy ponadnadtlenkowej i — w konsekwencji — obniżał stężenie wolnych rodników. Powyższych działań nie obserwowano w przypadku zastosowania metoprololu (β_1 -adrenolityk) czy bunazosyny (α_1 -adrenolityk) w tym samym modelu, co wskazuje, że kardioprotekcyjne właściwości karwedilolu są pochodną jego właściwości antyoksydacyjnych, a nie zdolności blokowania receptorów β - czy α -adrenergicznych. Potwierdza to wyniki wcześniejszych badań eksperymentalnych, w których stosowanie karwedilolu, ale nie atenololu, zapewniało ochronę przed toksycznym wpływem doksorubicyny na mitochondria w kardiomiocytach i hepatocytach [41, 42].

W październiku 2007 roku grupa amerykańskich badaczy z *Duke University*, na podstawie serii badań eksperymentalnych nad kilkunastoma różnymi β -adrenolitykami, zaproponowała nowy model tłumaczący szczególne właściwości karwedilolu [43]. Okazuje się, że lek ten na tle innych kilkunastu przebadanych substancji z tej grupy działa nie tylko w ogólnie znanym mechanizmie hamowania aktywacji cykazy adenylowej, ale również stymuluje β -arrestynę do połączenia z receptorem β_2 (co prowadzi do desensytyzacji receptorów β_2 i zmniejszenia ich oddziaływania z białkiem G), przyspiesza internalizację receptorów β w komórkach i aktywuje kinazy regulowane przez sygnały zewnątrzkomórkowe (ERK 1/2,

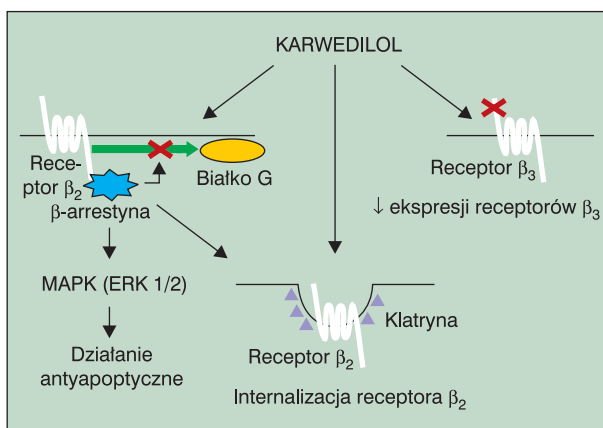
extracellular signal-regulated kinase 1/2), przez co może działać antyapoptotycznie. Autorzy uważają, że mechanizmy te mogą tłumaczyć szczególną, większą niż w przypadku innych β -adrenolityków, skuteczność karwedilolu w niewydolności serca.

Wyrazem ochronnego wpływu karwedilolu na mięsień sercowy, a jednocześnie kolejnym możliwym mechanizmem jego działania, może być zmniejszenie ekspresji receptorów β_3 na powierzchni kardiomiocytów. W zdrowym sercu pobudzenie receptorów β_3 wywiera działanie przeciwstawne do stymulacji receptorów β_1 i β_2 , zmniejszając siłę skurczu mięśnia sercowego na drodze hamowania aktywności cykazy adenylowej oraz zwiększenia biosyntezy tlenu azotu, a także wykazując działanie antyapoptotyczne [44]. W ten sposób aktywacja receptorów β_3 chroni serce przed nadmierną stymulacją katecholaminową. Ekspresja receptorów β_3 wzrasta w niewydolnym sercu, co, z jednej strony, może być przejawem adaptacji do zwiększonych stężeń katecholamin we krwi, jednak, z drugiej strony, może być niekorzystne ze względu na działanie inotropowe ujemne, prowadzące do dalszego spadku rzutu serca [45]. Ponadto zwiększona aktywacja szlaku związanego z receptorami β_3 może prowadzić do nasilonej generacji wolnych rodników tlenowych oraz do niekorzystnej przebudowy lewej komory serca [46, 47]. W wywołanej eksperymentalnie niewydolności serca zablokowanie receptorów β_3 powodowało poprawę funkcji lewej komory [47]. Interesujące wnioski płyną z badania, którego wyniki opublikowano wiosną 2007 roku. Porównywano w nim działanie karwedilolu i metoprololu w doświadczalnym (szczurzym) modelu niewydolności serca. U szczurów otrzymujących karwedilol stwierdzono istotnie niższe ciśnienie końcoworozkurczowe i wyższe ciśnienie końcowoskurczowe w lewej komorze oraz istotnie niższy wskaźnik masy lewej komory serca w porównaniu ze szczurami otrzymującymi metoprolol. Ponadto karwedilol, w porównaniu z metoprololem, istotnie zmniejszał ekspresję receptorów β_3 , co mogło, z jednej strony, odzwierciedlać poprawę funkcji hemodynamicznej serca, a z drugiej — dodatkowo przyczynić się do zwiększenia kurczliwości lewej komory [48]. Jako nieselektywny β -adrenolityk karwedilol — w przeciwieństwie do metoprololu — wykazuje również zdolność blokowania receptorów β_3 [49].

Ryciny 3 i 4 ilustrują nowo poznane mechanizmy działania karwedilolu, zarówno związane, jak i niezwiązane z jego wpływem na receptory β -adrenergiczne.



Rycina 3. Pleiotropowe działania karwedilolu, niezależne od jego wpływu na receptory adrenergiczne; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) — czynnik martwicy nowotworów; IL-6 — interleukina 6; TF (*tissue factor*) — czynnik tkankowy; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; MMP-2 (*matrix metalloproteinase-2*) — metaloproteinaza 2; MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*) — metaloproteinaza 9



Rycina 4. Nowe postulowane mechanizmy działania karwedilolu związane z jego wpływem na receptory β -adrenergiczne; MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) — kinazy aktywowane mitogenami; ERK 1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) — kinazy 1 i 2 regulowane przez sygnały zewnętrzne

OPTIMALIZACJA TERAPII

W 2007 roku pojawiło się kilka prac klinicznych, które można by połączyć w cykl badań nad dalszą optymalizacją terapii karwedilolem w wybranych grupach chorych. Autorzy chińscy badali grupę osób z istotną niewydolnością serca, którym przed wdrożeniem terapii karwedilolem oznaczano we krwi miano autoprzeciwciał przeciwko własnemu receptorom β -adrenergicznym [50]. Okazuje się, że osoby z podwyższonym mianem tych przeciwciał w sto-

sunku do osób, u których przeciwiał tych nie stwierdzano, charakteryzowała znacząco wyższa częstość rytmu serca (średnio 94/min *vs.* 86/min; $p < 0,05$) — w grupie tej trzeba było stosować większe dawki karwedilolu. W grupie z oznaczalnymi przeciwiałami stwierdzano istotnie niższą LVEF, a także większą objętość późnoskurczową (LVESD, *left ventricular end-systolic diameter*) i późnorozkurczową lewej komory (LVEDD, *left ventricular end-diastolic diameter*) w ocenie echokardiograficznej. Wprawdzie terapia karwedilolem zmniejszała miano przeciwiał, ale badanie to wskazuje, że — być może — w przyszłości będzie można coraz bardziej indywidualizować terapię w wybranych podgrupach pacjentów z niewydolnością serca.

Z kolei grupa badaczy z Australii wykazała, że różnice w zakresie skuteczności karwedilolu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca mogą wynikać z polimorfizmów genu dla receptora β_1 [51]. W grupie 135 chorych z pozaniedokrwinną niewydolnością serca leczenie karwedilolem w maksymalnych tolerowanych dawkach (50–100 mg/d.) przez 1,5 roku powodowało istotne zwiększenie średniej wartości LVEF z 23% do 37% (średni wzrost LVEF o 14%), przy czym największy wzrost LVEF (o 18,8%) obserwowano u pacjentów będących homozygotami pod względem allelu Arg-389 genu dla receptora β_1 . Wśród chorych posiadających allel Gly-389 obserwowany wzrost LVEF był istotnie mniejszy i wynosił 9,4% w przypadku heterozygot Gly-389/Arg-389 oraz 6,0% w przypadku homozygot Gly-389/Gly-389. Wyniki obu powyższych badań wskazują zatem na istotny wpływ międzyosobniczych różnic genetycznych i immunologicznych na efekty działania karwedilolu w populacji chorych z niewydolnością serca.

Do monitorowania leczenia karwedilolem może być przydatne oznaczenie stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal proBNP*). W opublikowanych w 2008 roku wynikach badania, obejmującego chorych z niewydolnością serca, wzrost LVEF w trakcie terapii karwedilolem korelował ze zmniejszeniem stężenia NT-proBNP we krwi. Natomiast u chorych, u których nie obserwowano istotnych zmian LVEF, stwierdzono zwiększenie stężenia NT-proBNP w trakcie obserwacji, co wskazuje, że stężenie NT-proBNP jest bardziej czułym markerem w monitorowaniu terapii niewydolności serca niż LVEF [52].

Istotnym, praktycznym obszarem optymalizacji leczenia karwedilolem jest implementacja wiedzy wynoszonej z dużych badań klinicznych do codziennej praktyki ambulatoryjnej. Jak wygląda to obecnie w Europie, raportowali niedawno autorzy badania rejestrowego SATELLITE [53]. W pro-

spektywnej, trwającej 6 miesięcy, obserwacji 531 lekarzy z 10 krajów obserwowało 3748 wcześniej nieleczonych β -adrenolitykiem pacjentów z niewydolnością serca. Oceniano skuteczność leczenia, jego tolerancję, osiągnięte dawki leku oraz samopoczucie chorego na początku obserwacji, po 3 oraz po 6 miesiącach leczenia. Karwedilol zastosowano u 3721 chorych (średnia wieku 65 lat, 60% mężczyzn). W trakcie leczenia karwedilolem stwierdzono istotną poprawę wydolności pacjentów (ocenianej za pomocą klasy wg NYHA, obecności klinicznych objawów niewydolności serca w badaniu przedmiotowym oraz skal oceny jakości życia). Działania niepożądane (przede wszystkim zmęczenie, niskie wartości ciśnienia tętniczego i zawroty głowy) po 6 miesiącach stosowania karwedilolu zgłaszało 5% pacjentów. Podczas całego okresu obserwacji odnotowano 55 zgonów (1,5%), a 13% chorych wymagało hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Średnia dobowo dawka karwedilolu wynosiła 31 mg na dobę; karwedilol w dawce 2 razy po 12,5 mg na dobę otrzymało 35% chorych, a 2 razy po 25 mg na dobę — zaledwie 26% pacjentów. Podsumowując, leczenie karwedilolem było bezpieczne i dobrze tolerowane, a jego kliniczna skuteczność w praktyce ambulatoryjnej okazała się co najmniej tak wysoka jak w badaniach klinicznych, mimo suboptymalnego dawkowania leku. We wnioskach autorzy podkreślili znaczenie stosowania karwedilolu w dawkach rekomendowanych przez towarzystwa kardiologiczne.

PODSUMOWANIE

Karwedilol zajmuje szczególne miejsce w grupie leków β -adrenolitycznych. Poprawia rokowanie u chorych po zawale serca z dysfunkcją lewej komory, a jego pozycja w standardach leczenia przewlekłej niewydolności serca jest ugruntowana. Coraz więcej danych wskazuje także na jego wysoką skuteczność w innych populacjach chorych. Spośród innych β -adrenolityków karwedilol wyróżniają: brak niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz właściwości kardioprotekcyjne, antyoksydacyjne i przeciwzapalne, a także stabilizujący wpływ na blaszkę miażdżycową. Na szczególne podkreślenie zasługuje niesłabnące zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego nowymi formami technologicznymi tego β -adrenolityku, co również jest swego rodzaju ewenementem w tej grupie związków. Po wprowadzeniu na rynek amerykański karwedilolu o powolnym uwalnianiu (podawanego raz na dobę) w 2007 roku pojawiły się pierwsze doniesienia o próbach stosowania karwedilolu, zarówno w postaci plastrów przezskórnych, jak i szybkochłaniających preparatów policzkowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wright J.T. Jr, Bakris G.L., Bell D.S. i wsp. Lowering blood pressure with beta-blockers in combination with other renin-angiotensin system blockers in patients with hypertension and type 2 diabetes: results from the GEMINI trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2007; 9: 842–849.
2. Frese T., Sandholzer H. Beta-adrenoceptor antagonists and ACE-inhibitors. Carvedilol compared with metoprolol as combination partner in cases of diabetes and hypertension. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2007; 132: 2330–2331.
3. Fonarow G.C., Lukas M.A., Robertson M. i wsp. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN). *Am. Heart J.* 2007; 154: 637–644.
4. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A., Babuty D. Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 1136–1139.
5. Hamaad A., Lip G.Y., Nicholls D., Macfadyen R.J. Comparative dose titration responses to the introduction of bisoprolol or carvedilol in stable chronic systolic heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 437–444.
6. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1979–2030.
7. Tsuboi J., Kawazoe K., Izumoto H., Okabayashi H. Postoperative treatment with carvedilol, a beta-adrenergic blocker, prevents paroxysmal atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circ. J.* 2008; 72: 588–591.
8. Haghighi M., Saravi M., Hashemi M.J. i wsp. Optimal beta-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: carvedilol versus metoprolol. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1170–1174.
9. Acikel S., Bozbas H., Gultekin B. i wsp. Comparison of the efficacy of metoprolol and carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Int. J. Cardiol.* 2008; 126: 108–113.
10. Kamei M., Morita S., Hayashi Y. i wsp. Carvedilol versus metoprolol for the prevention of atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery: rationale and design of the Carvedilol or Metoprolol Post-Revascularization Atrial Fibrillation Controlled Trial (COMPACT). *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2006; 20: 219–227.
11. Kataoka M., Satoh T., Yoshikawa T. i wsp. Comparison of the effects of carvedilol and metoprolol on exercise ventilatory efficiency in patients with congestive heart failure. *Circ. J.* 2008; 72: 358–363.
12. Davies L.C., Francis D.P., Piepoli M. i wsp. Chronic heart failure in the elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification. *Heart* 2000; 83: 147–151.
13. Agostoni P., Contini M., Cattadori G. i wsp. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 827–833.
14. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
15. Remme W.J., Cleland J.G., Erhardt L. i wsp. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 1128–1135.
16. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
17. Sharp R.P., Sirajuddin R., Sharief I.M. Impact of carvedilol on the serum lipid profile. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 564–571.
18. Rydén L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
19. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. i wsp. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968–973.
20. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2008 (w druku).
21. Messerli F.H., Bell D.S., Fonseca V. i wsp. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am. J. Med.* 2007; 120: 610–615.
22. Fonseca V., Bakris G.L., Bell D.S. i wsp. Differential effect of beta-blocker therapy on insulin resistance as a function of insulin sensitizer use: results from GEMINI. *Diabet. Med.* 2007; 24: 759–763.
23. Kovacic D., Marinsek M., Gobec L. i wsp. Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97: 24–31.
24. Sinkiewicz W., Drożdż J., Dubiel J.S. i wsp. Rekomendacje Zespołu Roboczego Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dotyczące opieki kardiologicznej nad chorymi z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a i Beckera oraz prewencji kardiomiopatii u kobiet, nosicielek mutacji DMD/BMD (matek i siostr chorych z dystrofinopatią). *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 223–228.
25. Rhodes J., Margossian R., Darras B.T. i wsp. Safety and efficacy of carvedilol therapy for patients with dilated cardiomyopathy secondary to muscular dystrophy. *Pediatr. Cardiol.* 2008; 29: 343–351.
26. Shaddy R.E., Boucek M.M., Hsu D.T. i wsp. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171–1179.
27. Bajcetic M., Nikolic Kocic A., Djukic M. i wsp. Effects of carvedilol on left ventricular function and oxidative stress in infants and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a 12-month, two-center, open-label study. *Clin. Ther.* 2008; 30: 702–714.
28. Dungen H.D., Apostolović S., Inkrot S. i wsp. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. *Clin. Res. Cardiol.* 2008 (w druku).
29. Kastratović D.A., Vasiljević Z.M., Spasić M.B. i wsp. Carvedilol increases copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2007; 101: 138–142.
30. Jonsson G., Abdelnoor M., Seljelto I. i wsp. The antioxidative effects of long-term treatment are more pronounced for carvedilol than for atenolol in post-myocardial infarction patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 49: 27–32.
31. Kowalski J., Banach M., Barylski M. i wsp. Carvedilol modifies antioxidant status of patients with stable angina. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2008; 13: 230–239.
32. Nagatomo Y., Yoshikawa T., Kohno T. i wsp. Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity C-reactive protein, oxidative stress, and cardiac function in patients with congestive heart failure. *J. Card. Fail.* 2007; 13: 365–371.
33. Kurum T., Tatli E., Yuksel M. Effects of carvedilol on plasma levels of pro-inflammatory cytokines in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Tex. Heart Inst. J.* 2007; 34: 52–59.
34. Tatli E., Kurum T., Aktöz M., Buyuklu M. Effects of carvedilol on right ventricular ejection fraction and cytokines levels in patients with systolic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2008; 125: 273–276.
35. Mizuuchi Y., Okajima K., Harada N. i wsp. Carvedilol, a nonselective beta-blocker, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. *Transl. Res.* 2007; 149: 223–230.
36. Bank A.J., Kelly A.S., Thelen A.M. i wsp. Effects of carvedilol versus metoprolol on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 777–783.
37. Jawa A., Nachimuthu S., Pendergrass M. i wsp. Beta-blockers have a beneficial effect upon endothelial function and microalbuminuria in African-American subjects with diabetes and hypertension. *J. Diabetes Complications* 2008; 22 (5): 303–308.
38. Soardo G., Donnini D., Moretti M. i wsp. Effects of antihypertensive drugs on alcohol-induced functional responses of cultured human endothelial cells. *Hypertens. Res.* 2008; 31: 345–351.

39. Wu T.C., Chen Y.H., Leu H.B. i wsp. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis. *Free Radic Biol. Med.* 2007; 43: 1508–1522.
40. Yue-Chun L., Li-Sha G., Jiang-Hua R. i wsp. Protective effects of carvedilol in murine model with the coxsackievirus B₃-induced viral myocarditis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 51: 92–98.
41. Santos D.L., Moreno A.J., Leino R.L. i wsp. Carvedilol protects against doxorubicin-induced mitochondrial cardiomyopathy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002; 185: 218–227.
42. Oliveira P.J., Bjork J.A., Santos M.S. i wsp. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 200: 159–168.
43. Wisler J.W., DeWire S.M., Whalen E.J. i wsp. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 16 657–16 662.
44. Gauthier C., Sèze-Goismier C., Rozec B. Beta₃-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 37: 193–204.
45. Wu T., Wang L. Beta(3)-adrenoceptor antagonism improves clinical outcomes of chronic heart failure. *Med. Hypotheses* 2007; 69: 1114–1116.
46. Brixius K., Bloch W., Ziskoven C. i wsp. Beta₃-adrenergic eNOS stimulation in left ventricular murine myocardium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 84: 1051–1060.
47. Gan R.T., Li W.M., Xiu C.H. i wsp. Chronic blocking of beta₃-adrenoceptor ameliorates cardiac function in rat model of heart failure. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2007; 120: 2250–2255.
48. Zhao Q., Wu T.G., Jiang Z.F. i wsp. Effect of beta-blockers on beta₃-adrenoceptor expression in chronic heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 85–90.
49. Candelore M.R., Deng L., Tota L. i wsp. Potent and selective human beta(3)-adrenergic receptor antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 290: 649–655.
50. Chen J., Yang X.C., Wang S.Y. i wsp. Serum autoantibodies against the cardiac beta(1)-adrenergic receptor in patients with chronic heart failure: clinical characteristics and response to carvedilol. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007; 35: 599–602.
51. Chen L., Meyers D., Javorsky G. i wsp. Arg389Gly-beta₁-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet. Genomics* 2007; 17: 941–949.
52. Kallistratos M.S., Dritsas A., Laoutaris I.D., Cokkinos D.V. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide plasma levels in heart failure are affected both directly and indirectly by carvedilol. *Angiology* 2008; 59: 323–328.
53. Lainscak M., Moullet C., Schön N., Tendera M. Treatment of chronic heart failure with carvedilol in daily practice: the SATELLITE survey experience. *Int. J. Cardiol.* 2007; 122: 149–155.