

## KOSZYK I. PYTANIE 96

# Leki beta-adrenolityczne — klasyfikacja i wskazania terapeutyczne

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>, lek. Michał Sokólski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologicznym, z Pododdziałem Wszczepiania Rozruszników Serca i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego NZOZ Szpitala im. prof. S.T. Dąbrowskiego w Puszczykowie

Leki beta-adrenolityczne to grupa leków hamujących aktywność układu współczulnego, działających antagoniście na receptory adrenergiczne beta<sub>1</sub> i beta<sub>2</sub> lub preferencyjnie na beta<sub>1</sub>. Kolejne generacje beta-adrenolityków różnią się między sobą kardioselektywnością, farmakokinetyką, obecnością lub brakiem efektu wazodylatacyjnego. Ogólne wskazania do stosowania leków beta-adrenolitycznych oraz mechanizmy ich korzystnego działania

w wybranych jednostkach chorobowych podano w tabelach 1 i 2.

### Klasyfikacje leków beta-adrenolitycznych

Podział leków beta-adrenolitycznych według selektywności blokady receptora beta<sub>1</sub>: beta-adrenolityki **nieselektywne** (propranolol, nadolol, sotalol), beta-adrenolityki **selektywne** (acebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol), z których najbardziej kardioselektywne są: bisoprolol, betaksolol i nebivolol.

Generacje beta-adrenolityków:

- generacja I: klasyczne beta-adrenolityki nieselektywne (propranolol);
- generacja II:
  - generacja IIA: selektywni antagoniści receptora beta<sub>1</sub> (atenolol, metoprolol),
  - generacja IIB: selektywni antagoniści receptora beta<sub>1</sub> o bezpośrednio znacząco podwyższonej kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol) lub kardioselektywności podwyższonej

**Tabela 1. Ogólne wskazania do stosowania leków beta-adrenolitycznych**

Nadciśnienie tętnicze
Choroba wieńcowa
Zaburzenia rytmu serca
Niewydolność serca
Kardiomiopatia przerostowa
Zespół wypadania płata zastawki mitralnej
Wrodzony zespół długiego QT
Zespół Marfana
Omdlenia odruchowe

**Tabela 2. Mechanizmy korzystnego działania leków beta-adrenolitycznych w wybranych jednostkach chorobowych**

Choroba niedokrwienna	Działanie przeciwniedokrwienne poprzez kompetycyjne hamowanie wpływu krążących amin katecholowych na mięsień sercowy Zmniejszenie zużycia tlenu przez miokardium poprzez redukcję częstotliwości rytmu serca, kurczliwości mięśnia sercowego oraz obniżenie ciśnienia tętniczego
Niewydolność serca	Blokowanie patofizjologicznych mechanizmów kompensacyjnych, w tym nadmiernej aktywacji układu adrenergicznego Zmniejszenie wzmożonej aktywności neurohormonalnej poprzez blokadę receptorów adrenergicznych beta <sub>1</sub> , beta <sub>2</sub> Zmniejszenie obciążenia następczego (karwedilol — blokada receptora adrenergicznego alfa <sub>1</sub> ) oraz zahamowanie uwalniania noradrenaliny do szczeliny synaptycznej (blokada presynaptycznego receptora alfa <sub>2</sub> )
Nadciśnienie tętnicze	Zmniejszenie kurczliwości lewej komory Hamowanie uwalniania reniny Działanie wazodylatacyjne

pośrednio za pomocą nowej formuły technologicznej leku (metoprolol XL/ZOK/CR);

- generacja III: dodatkowy bezpośredni efekt wazodylatacyjny poprzez stymulację uwalniania tlenu azotu (nebiwolol), wazodylatację pośrednią poprzez blokadę receptora adrenergicznego alfa (karwedilol) — niezależnie od kardioselektywności.

Beta-adrenolityki z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną: acebutolol, oksprenolol, pindolol, celiprolol nie są obecnie zalecane, gdyż u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca mogą, w trakcie niedokrwienia, zwiększać strefę zawału serca. Podział beta-adrenolityków na lipofilne (metoprolol, propranolol) lub hydrofilne (atenolol, sotalol, esmolol) oraz na te o umiarkowanej rozpuszczalności w tłuszczach (karwedilol, bisoprolol, betaksolol, atenolol) może mieć znaczenie w przypadku działań niepożądanych tych leków ze strony ośrodkowego układu nerwowego (raportowane większe ryzyko takich działań w przypadku leków lipofilnych).

#### **Leki beta-adrenolityczne w stabilnej dławicy piersiowej**

Beta-adrenolityki są lekami pierwszego rzutu w dławicy stabilnej. Wszystkie leki z tej grupy wydają się równie skuteczne, ale preferuje się beta-adrenolityki kardioselektywne lub karwedilol. Należy dążyć do maksymalnej dawki leku; nie określa się docelowej częstotliwości rytmu serca, chociaż podejmowane są takie próby. W zaleceniach amerykańskich postulowano obniżanie częstości rytmu serca w stabilnej chorobie wieńcowej do wartości poniżej 60/min.

#### **Leki beta-adrenolityczne w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST**

U chorych przyjętych do szpitala z powodu ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, którzy długotrwale przyjmują beta-adrenolityki, należy kontynuować terapię tymi lekami, o ile nie są w klasie ostrej niewydolności serca według Killipa ( $\geq$  III [klasa zaleceń I, poziom B]). Doustne leki beta-adrenolityczne są wskazane u wszystkich chorych z dysfunkcją lewej komory serca, u których nie ma przeciwwskazań do ich stosowania (I B). U chorych stabilnych hemodynamicznie (klasa Killipa < III) ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i/lub tachykardią należy rozważyć podanie

przy przyjęciu do szpitala dożylnych beta-adrenolityków (IIa C).

#### **Leki beta-adrenolityczne w ostrych zespołach wieńcowych z przetrwałym uniesieniem odcinka ST**

Doustne leczenie beta-adrenolitykami powinno być rozważone podczas pobytu w szpitalu i kontynuowane po wypisie u wszystkich pacjentów z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST bez przeciwwskazań do takiego leczenia (IIa B). Doustne leczenie beta-adrenolitykami jest wskazane u pacjentów z niewydolnością serca lub dysfunkcją lewej komory (I A). Należy unikać dożylnego podawania beta-adrenolityków u pacjentów z hipotonią lub niewydolnością serca (III B). Dożylne podawanie beta-adrenolityków należy rozważyć w momencie przyjęcia do szpitala u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania tych leków, z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, tachykardią oraz bez objawów niewydolności serca (IIa B).

#### **Leki beta-adrenolityczne w prewencji wtórnej zawału serca**

Wskazane jest rozpoczęcie i kontynuacja leczenia beta-adrenolitykiem u wszystkich pacjentów po ostrym zespole wieńcowym lub zawale serca bądź z dysfunkcją lewej komory, chyba że taka terapia jest przeciwwskazana (IA). Niektóre z metaanaliz wydają się jednak sugerować, że beta-adrenolityki zmniejszają śmiertelność jedynie w podgrupie z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, nie wpływają natomiast na rokowanie u chorych z frakcją > 50%.

#### **Leki beta-adrenolityczne w niewydolności serca**

U wszystkich pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory 40% lub mniej zaleca się dołączenie beta-adrenolityku do inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — lub sartanu w przypadku nietolerancji inhibitora ACE — w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka przedwczesnego zgonu (I A). Zalecane dawki dobowe leku beta-adrenolitycznego w terapii niewydolności serca: bisoprolol — dawka początkowa 1 raz 1,25 mg, dawka docelowa 1 raz 10 mg, karwedilol — dawka początkowa 2 razy 3,125 mg, dawka docelowa 2 razy 25–50 mg, bursztynian metoprololu (CR/XL) — dawka początkowa 1 raz 12,5–25 mg, dawka docelowa 1 raz

200 mg, nebiwolol — dawka początkowa 1 raz 1,25 mg, dawka docelowa 1 raz 10 mg.

#### **Leki beta-adrenolityczne w migotaniu przedsionków**

Zalecenia dotyczące doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór: przy braku cech preekscytacji w celu zwolnienia częstotliwości rytmu komór w przypadku migotania przedsionków zaleca się podanie *i.v.* leku beta-adrenolitycznego lub niedihydropirydynowego antagonisty wapnia i zwracanie szczególnej uwagi na pacjentów z hipotonią lub niewydolnością serca (I A).

Zalecenia dotyczące długoterminowej strategii kontroli częstotliwości rytmu komór: u pacjentów z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym migotaniem przedsionków zaleca się leczenie farmakologiczne zwalniające rytm komór (lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia, digoksyną lub za pomocą skojarzeń tych leków). Wybór leku należy zindywidualizować zależnie od charakterystyki pacjenta, a dawkę dobrać tak, aby uniknąć bradykardii (I B).

#### **Leki beta-adrenolityczne w czasie ciąży**

Stosowanie beta-adrenolityków powinno być rozważone u wszystkich pacjentek z kardiomiopatią przerostową i większym niż łagodne zawężeniem drogi odpływu lewej komory lub maksymalną grubością ściany komory ponad 15 mm, w celu zapobiegania ostremu zastojowi w krążeniu płucnym (IIa C). W długotrwałym leczeniu częstoskurczów

nadkomorowych zaleca się stosowanie digoksyny lub metoprololu/propranololu (I C). W celu natychmiastowego przerwania napadu częstoskurczu nadkomorowego należy rozważyć podanie *i.v.* metoprololu lub propranololu (IIa C). Nie powinno się stosować atenololu w leczeniu zaburzeń rytmu (III C). W ciąży i okresie połogu w długotrwałym leczeniu wrodzonego zespołu długiego QT zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, co przynosi znaczne korzyści kliniczne (I C). W długotrwałym leczeniu idiopatycznego utrwalonego częstoskurczu komorowego zaleca się stosowanie doustnych form metoprololu, propranololu i werapamilu (I C). W długoterminowej terapii nadciśnienia tętniczego w czasie ciąży dopuszcza się stosowanie metoprololu, a w ciężkim nadciśnieniu tętniczym podaje się labetalol *i.v.* (problem z dostępnością w Polsce).

#### **Sugerowane piśmiennictwo**

1. Filipiak K.J., Grabowski M., Opolski G. Farmakologia kliniczna leków beta-adrenolitycznych. W: Grodzicki T., Januszewicz A., Opolski G. (red.). Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Via Medica, Gdańsk 2004: 1–42.
2. Filipiak K.J., Karpiński G., Opolski G. Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w zaburzeniach rytmu serca. W: Grodzicki T., Januszewicz A., Opolski G. (red.). Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Via Medica, Gdańsk 2004: 133–147.
3. Filipiak K.J., Opolski G. Leki beta-adrenolityczne w niewydolności serca — które stosować w obrębie tej grupy? W: Kuch M. (red.). Leki beta-adrenolityczne w przewlekłej niewydolności serca. Via Medica, Gdańsk 2006: 35–49.
4. Filipiak K.J., Tykarski A., Czarnecka D. i wsp. Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. Nadciśnienie Tętnicze 2010; 14: 421–433.