



REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Sebastian Szmit,
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawski
Uniwersytet
Medyczny
oraz Klinika
Onkologii
Wojskowy Instytut
Medyczny
w Warszawie
e-mail: s.szmit@
gmail.com

Leki beta-adrenolityczne są standardem w leczeniu niewydolności serca. Różnice w działaniu farmakodynamicznym decydują o ich dodatkowych właściwościach klinicznych. Kardioselektywność może decydować o stosowaniu u chorych z niewydolnością serca i współistniejącą obturacją oskrzeli (bądź nawet nadreaktywnością oskrzeli). Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna nie jest obecnie preferowaną cechą tych leków. Korzystne działanie kardioprotekcyjne udowodniono dotychczas tylko dla beta-adrenolityków pozbawionych aktywności sympatykomimetycznej. Artykuł prezentuje wpływ przykładowych beta-adrenolityków na wydolność sercowo-płucną. Odpowiada na pytanie, czy leki te wpływają na rokowanie odległe poprzez poprawę wydolności wysiłkowej.

Sebastian Szmit

Leki beta-adrenolityczne a wydolność sercowo-płucna

Paweł Balsam,¹ Sebastian Szmit^{1,2}

¹I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
²Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (1): 69-75

Leki beta-adrenolityczne u chorych z nadreaktywnością oskrzeli

Umieralność oraz częstość występowania POChP i choroby wieńcowej wzrastają z wiekiem. W chorobie niedokrwiennej serca szczególne zastosowanie mają beta-adrenolityki, ponieważ u chorych po ostrym zespole wieńcowym oraz u chorych z niewydolnością serca istotnie wydłużają przeżycie. Od wielu lat trwają dyskusje dotyczące bezpieczeństwa beta-adrenolityków u chorych z obturacją oskrzeli, a zwłaszcza u chorych z nadreaktywnością oskrzeli. Beta-adrenolityki uznawane są przez wielu za niewskazane u tych pacjentów, ponieważ mogą powodować skurcz oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli definio-

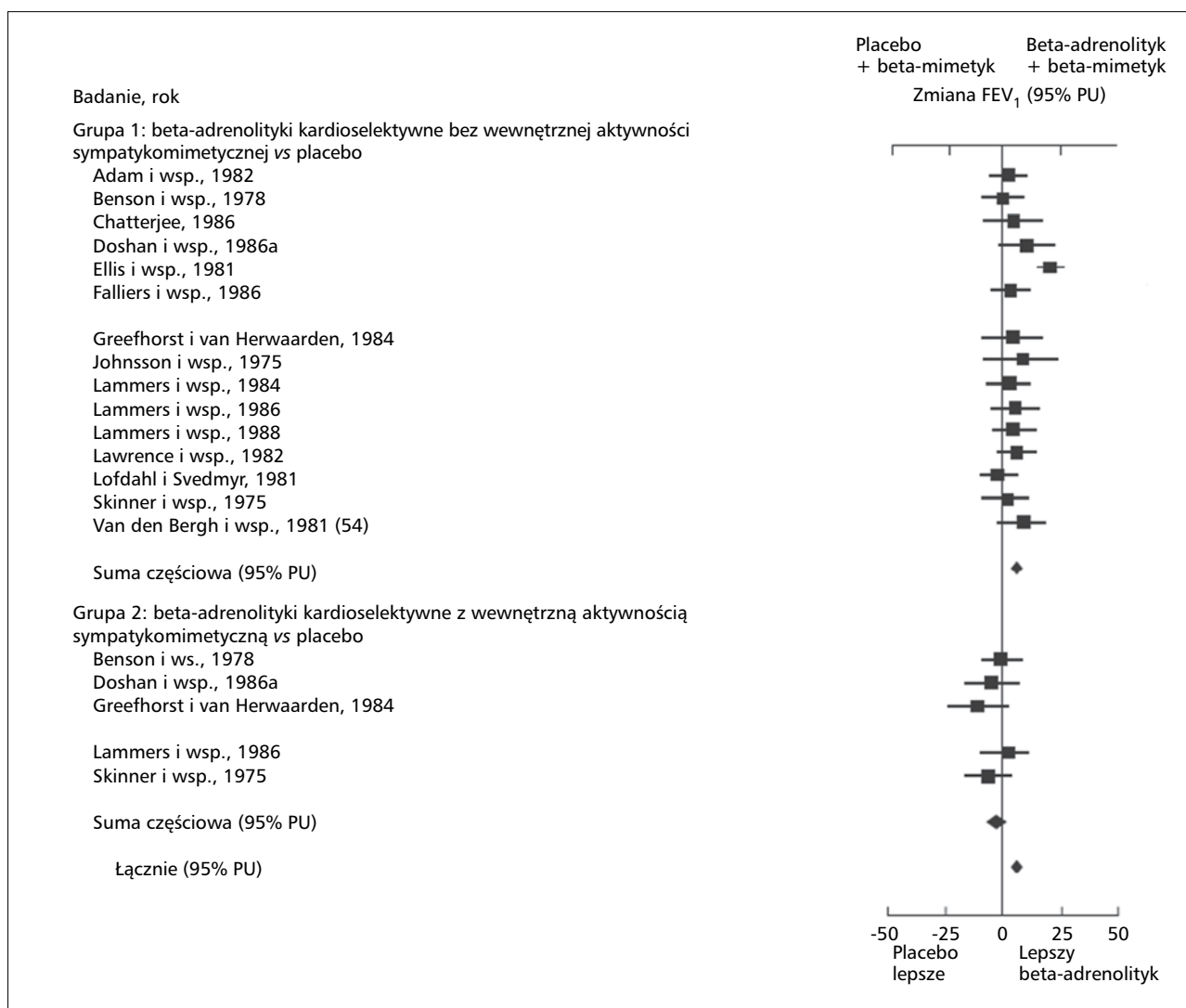
wana jest jako skłonność do skurczu oskrzeli i zmniejszenia przepływu powietrza w oskrzelach w odpowiedzi na różne bodźce (np. wysiłek fizyczny, zimno, leki), które u zdrowych nie wywołują takiej reakcji. Salpeter i wsp. [1] w swojej metaanalizie ocenili wpływ kardioselektywnych beta-adrenolityków na wyniki badań czynnościowych układu oddechowego u chorych z nadreaktywnością oskrzeli. Metaanaliza obejmowała doniesienia opublikowane w latach 1966-2001, które ukazały się w EMBASE, MEDLINE, CINAHL.

Oceniano wpływ kardioselektywnych beta-adrenolityków na FEV₁, duszność wysiłkową oraz konieczność wykorzystywania krótkodziałających beta-mimetyków. W analizowanych 19 badaniach stosowanie pojedynczej dawki kardioselektywnego beta-adrenolityku było związane z 7,46% spadkiem FEV₁ (95% PU 5,59-9,32%) oraz 4,63% wzrostem FEV₁ (PU 2,47-6,78%) w odpowiedzi na stosowany równocześnie beta-mimetyk. Pomiar porównywano z grupą placebo. Nie obserwowano nasilenia

duszności wysiłkowej. W 10 badaniach obserwację kontynuowano przez 4 tygodnie i również nie stwierdzano istotnych zmian FEV₁ (-0,42% [PU -3,74-2,91%]) ani nasilenia duszności wysiłkowej, ale stosowany beta-mimetyk zwiększał FEV₁ aż o 8,74% (PU 1,96-15,52%). U chorych z POChP nie obserwowano natomiast istotnych różnic:

- zmiana FEV₁ po pierwszej dawce beta-adrenolityku: -5,28% (PU od -10,03 do -0,54%),
- zmiana FEV₁ podczas przewlekłego stosowania: 1,07% (PU -3,3-5,44%).

Autorzy metaanalizy podkreślili we wnioskach, że kardioselektywne beta-adrenolityki nie upośledzają istotnie parametrów wentylacyjnych u chorych z umiarkowaną nadreaktywnością oskrzeli oraz u chorych z POChP. Te wyniki pozwalają stosować beta-adrenolityki u chorych z nadreaktywnością oskrzeli lub POChP i współistniejącymi niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca oraz nadciśnieniem tętniczym.



RYCINA

Przewlekła terapia beta-adrenolitykiem a odpowiedź na zastosowany doraźnie beta-mimetyk. Zmodyfikowano na podstawie [1].

Zalecenia unikania beta-adrenolityków u chorych z nadreaktywnością oskrzeli sformułowano na podstawie prac dokumentujących skurcz oskrzeli podczas stosowania dużych dawek niekardioselektywnych beta-adrenolityków, co jest wynikiem blokady receptorów β_2 w drogach oskrzelowych [2-4]. W analizowanych 16 badaniach udowodniono, że przewlekłe stosowanie niekardioselektywnych beta-adrenolityków zmniejsza FEV_1 o 13,5% (PU od -23,0 do -4,0%), a w odpowiedzi na beta-mimetyk FEV_1 zmniejsza się o 22,5% (PU od -32,5 do -12,5%).

Cytowana metaanaliza pokazuje, że kardioselektywne beta-adrenolityki bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej nie obniżają istotnie FEV_1 , zachowana jest również korzystna odpowiedź na beta-mimetyki. Wpływ ten może być związany ze zwiększeniem liczby receptorów β_2 lub ich uwrażliwieniem wskutek zwiększonej stymulacji egzogennych i endogennych beta-mimetyków [5-7]. Stosowanie beta-adrenolityków z wewnętrzną aktywnością beta-mimetyczną wiąże się ze zmniejszeniem liczby receptorów β_2 [8-11], dlatego u chorego stosującego beta-adrenolityk z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną nie dochodzi do wzrostu FEV_1 w odpowiedzi na beta-mimetyk. Taka korzystna odpowiedź jest zachowana, jeśli chory stosuje beta-adrenolityk bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (rycyna).

Albouaini i wsp. [12] w swojej analizie zajęli się innym zagadnieniem. U chorych z POChP często dochodzi do zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikających z miażdżycy lub choroby serca, dlatego stosowanie beta-adrenolityków w kardioprotekcji wydaje się bardzo pożądane. Korzyści z takiego postępowania znacznie przewyższają potencjalne ryzyko nasilenia obturacji. Autorzy udowodnili, że beta-adrenolityki są dobrze tolerowane u chorych z POChP, nie nasilają duszności i nie zmniejszają FEV_1 . Trudno zatem zrozumieć, dlaczego beta-adrenolityki są nadal zbyt rzadko stosowane u chorych z niewydolnością serca i współistniejącą POChP. U 46 000 chorych po zawale serca ze współistniejącą astmą lub POChP zastosowanie beta-adrenolityku istotnie wydłużyło przeżycie w porównaniu z chorymi, którzy go nie otrzymali [13]. Badania pokazują, że wykorzystanie beta-adrenolityków

kardioselektywnych u chorych z POChP lub astmą nie nasila duszności wysiłkowej [14-16].

Wpływ karwedilolu na wentylację podczas wysiłku u chorych z niewydolnością serca

Długoterminowa terapia lekami beta-adrenolitycznymi poprawia jakość życia oraz rokowanie chorych z przewlekłą niewydolnością serca (PNS) [17-19]. Wielu ekspertów wpływ ten wiąże ze wzrostem szczytowego wysiłkowego pochłaniania tlenu lub ze wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory serca (tabela). Nie przekłada się to jednak na poprawę wydolności fizycznej podczas maksymalnego i submaksymalnego wysiłku [20-22]. Sugeruje się, że brak prawidłowej odpowiedzi chronotropowej jest prawdopodobnie przyczyną braku poprawy wydolności fizycznej podczas stosowania beta-adrenolityków [23]. Leki blokujące receptory β nie wpływają na różnicę między częstością rytmu serca na szczycie wysiłku a w spoczynku. Zmniejszenie częstości rytmu serca dotyczy obu tych stanów. Wentylacja dla danej pracy rośnie nieprawidłowo u pacjentów z niewydolnością serca. Jednak wraz z zaawansowaniem choroby wentylacja na szczycie wysiłku się zmniejsza [24,25]. Wcześniej sugerowano, że brak wzrostu wentylacji na szczycie wysiłku może być przyczyną braku poprawy wydolności fizycznej podczas długoterminowego leczenia beta-adrenolitykami pacjentów z PNS [21]. Ponikowski i wsp. wykazali, że nieprawidłowy wzrost wentylacji dla danego obciążenia w grupie chorych z niewydolnością serca wynika z zaburzeń w obrębie chemoreceptorów, sterowanych przez włókna współczulne [30]. Powyższa konkluzja to kolejny argument za wykorzystaniem leków beta-adrenolitycznych u chorych z niewydolnością serca. Jednocześnie odpowiada na pytanie, dlaczego ta grupa leków nie poprawia wydolności wysiłkowej oraz wentylacji.

Powyższe badania i poprzednie obserwacje pokazują, że karwedilol poprawia stan kliniczny, ale nie wpływa na wydolność fizyczną pacjentów z niewydolnością serca. Ta dobrze znana niezgodność jest istotna, ponieważ wydol-

TABELA Przewlekła terapia beta-adrenolitykiem a zmiana szczytowego pochłaniania tlenu (pVO_2) i frakcji wyrzutowej lewej komory serca ($pLVEF$)

Autor	Czasopismo	Liczba badanych	pVO_2	$pLVEF$
Zugck i wsp.	J Am Coll Cardiol 2002	165	↑	↑
Pohwani i wsp.	J Heart-Lung Transplant 2003	48	↑	?
Petersom i wsp.	J Heart-Lung Transplant 2003	199	↑	?
Petersom i wsp.	J Heart-Lung Transplant 2003	256	↑	?
Lund i wsp.	Am J Cardiol 2003	144	=	=
Corra i wsp.	Am Heart J 2004	236	↑	↑
O'Neil i wsp.	Circulation 2005	909	↑	↑
Koeling i wsp.	J Heart-Lung Transplant 2005	230	↑	↑
Tabet i wsp.	Am J Cardiol 2006	255	=	=

ność fizyczna koreluje ze stanem klinicznym oraz rokowaniem pacjentów z niewydolnością serca [25-27]. Karwedilol poprawia oba ostatnie parametry [17-20]

Według ekspertów poprawa jakości życia pacjentów stosujących beta-adrenolityki wynika z ograniczenia nieprawidłowego wzrostu wentylacji, często obserwowanego u pacjentów z niewydolnością serca. W tym celu wykonano pomiary parametrów wentylacji podczas obciążenia stałym wysiłkiem oraz ocenę VE/VCO_{2slope} punktu kompensacji oddechowej (RCP), danych wentylacyjnych przy maksymalnym $PetCO_2$ i na szczycie wykonywania próby wysiłkowej według protokołu Ramp. Podczas ćwiczeń o stałym obciążeniu karwedilol znacznie zmniejszał wentylację oraz zwiększał $PetCO_2$ do wartości prawidłowej mimo drobnych zmian w VCO_2 . Oznacza to, że nieodpowiedni wzrost wentylacji jest ograniczany w trakcie terapii karwedilolem. Może to być wynikiem wyciszenia pobudzających wzrost wentylacji odruchów z chemoreceptorów [28-30]. Korzystny wpływ karwedilolu na wentylację nie przekłada się na poprawę VO_{2peak} . Wygląda na to, że punkt kompensacji oddechowej, który pojawia się, gdy wyczerpują się izokapniczne możliwości buforowania kwasicy metabolicznej, występuje wcześniej w trakcie terapii karwedilolem.

Dane ze szczytu wysiłku wykazują mniejszą wentylację podczas stosowania karwedilolu, co wynika ze zmniejszenia objętości oddechowej (TV). Dlatego można założyć, że karwedilol zmniejsza maksymalną wentylację podczas wysiłku fizycznego, ujemnie wpływając na mechanikę płuca. W takiej sytuacji należałoby oczekiwać następujących zmian:

- zmniejszenia VO_{2peak} oraz obciążenia podczas wysiłku, które jednak pozostały niezmiennione,
- wentylacji na szczycie wysiłku zbliżonej do maksymalnej dobrowolnej wentylacji, podczas gdy stanowił tylko 50% tej wartości.

Za obniżenie wentylacji minutowej mogą być odpowiedzialne dwa mechanizmy. Po pierwsze, możliwe, że na szczycie wysiłku, podobnie jak podczas ćwiczeń, dochodzi do zmniejszenia wentylacji odruchowej. Po drugie, mniejsze VCO_2 w trakcie wysiłku u chorych leczonych karwedilolem związane są ze zmniejszoną produkcją CO_2 .

Stopień nachylenia VE/VCO_{2slope} jest prawdopodobnie najlepszym wskaźnikiem niewłaściwego wzrostu wentylacji [31,32]. Zmniejszenie wentylacji minutowej pokazuje, że karwedilol ogranicza nieprawidłowe zwiększenie wentylacji w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca, co jest zgodne z poprzednimi obserwacjami. Terapia karwedilolem zmniejsza stosunek VE/VCO_{2slope} , co jednocześnie koreluje ze zmianami w wynikach ankiety Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life Questionnaire. Sugeruje to, że poprawa jakości życia zgłaszana w trakcie leczenia karwedilolem wiąże się ze zmniejszeniem wentylacji nie tylko na szczycie wysiłku, ale także przy obciążeniu porównywalnym z codziennymi czynnościami. Ponadto VE/VCO_{2slope} jest czułym wskaźnikiem, o większej mocy prognostycznej niż VO_{2peak} [33,34]. Podsumowując, poprawa stanu klinicznego u pacjentów leczonych karwedilolem wydaje się wtórna do obniżenia

nadmiernego wzrostu wentylacji u pacjentów z niewydolnością serca.

Funkcja płuc u pacjentów z niewydolnością serca stosujących karwedilol lub bisoprolol: czy beta-selektywność jest istotna?

Karwedilol i bisoprolol to najczęściej stosowane beta-adrenolityki u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (PNS) [35-40]. Powyższe leki cechują się inną specyfiką farmakologiczną. Karwedilol wykazuje taką samą swoistość wobec receptorów β_1 i β_2 , a bisoprolol wykazuje blisko 120-krotnie większe powinowactwo do receptorów β_1 [41]. W układzie oddechowym zarówno w drogach oddechowych, jak i w pęcherzykach przeważają receptory β_2 [42,43]. Rola receptorów β w drogach oddechowych polega na kontroli skurczu i napięcia oskrzeli. Jednak ponad 90% receptorów β układu oddechowego znajduje się w pęcherzykach płucnych [44]. Odpowiedzialne są one za reabsorpcję wody [45,46]. W wyniku odmiennego powinowactwa opisywanych beta-adrenolityków oczywiste wydaje się, że będą one inaczej wpływały na funkcję płuc i proces wymiany gazowej. Jest to szczególnie ważne zjawisko u chorych z PNS, u których zaburzenia funkcji oddechowej są widoczne zarówno w trakcie wysiłku, jak i w spoczynku [47-49]. Co więcej, w przebiegu przewlekłej niewydolności serca opisywano następujące zaburzenia: zmiany restrykcyjne [47,49], ograniczenie dyfuzji w obrębie płuc [47,48,50], nadreaktywność oskrzeli [51], hiperwentylację wywołaną wysiłkiem [49]. Agostini i wsp. oceniali funkcję płuc u pacjentów z PNS leczonych bisoprololem lub karwedilolem. Oceny czynności płuc dokonali na podstawie średnich wartości podstawowych testów płucnych z podaniem salbutamolu lub bez leku: dyfuzja płucna z uwzględnieniem komponentów błonowej dyfuzji i objętości włośniczkowej oraz ocena modelu wentylacyjnego podczas wysiłku [60]. Jest to pierwsze badanie, którego celem była ocena wpływu leków działających na receptory β_1 lub β_1 i β_2 u chorych z niewydolnością serca. Wyniki wskazują, że leczenie karwedilolem lub bisoprololem odmiennie wpływa na dwa aspekty związane z czynnością płuc w spoczynku: odpowiedź na leki rozszerzające oskrzela i dyfuzję płuc. Różnica w odpowiedzi na leki rozszerzające oskrzela nie ma znaczącego wpływu na model oddychania w trakcie wysiłku, ale może być znacząca w przypadku zwiększenia zastoju płucnego oraz konieczności stosowania leków beta-adrenergicznych. Różnica wpływu beta-adrenolityków na dyfuzję płuc wynika z różnic w aktywnym transporcie przez błonowy, który podlega kontroli receptorom β_2 . Podczas terapii bisoprololem wydolność wysiłkowa była nieznacznie, ale statystycznie większa niż podczas terapii karwedilolem. Opisywana różnica w wydolności fizycznej była bardziej zaznaczona u chorych z upośledzoną dyfuzją płucną DL_{CO} .

W przypadku obu leków stopniowo zwiększano dawkę aż do maksymalnej tolerowanej, uzyskując taki sam

stopień klinicznej blokady receptorów β . Czynność mięśnia sercowego w ocenie echokardiograficznej była podobna podczas stosowania obu leków, podobnie jak częstość rytmu w spoczynku i na szczycie wysiłku. Również $VE/VCO_{2\text{ slope}}$ jako wskaźnik regulacji wentylacyjnej, ulega korzystnym zmianom podczas terapii obydwo beta-adrenolitykami [53].

Podstawowe badania pulmonologiczne były prawidłowe. Tylko u kilku pacjentów zanotowano umiarkowane zaburzenia o charakterze restrykcji. Również w tym przypadku nie zaobserwowano różnicy między karwedilolem a bisoprololem. Test z podaniem salbutamolu wykazał jednak przewagę bisoprololu. Jest to ważna informacja, zwłaszcza w razie potrzeby zastosowania leków rozszerzających oskrzela w zaostrzeniu astmy lub POChP.

U pacjentów z niewydolnością serca występują ograniczenia przepływu powietrza podczas wydechu, co przyczynia się do zmniejszenia wydolności wysiłkowej [52,53]. Wydaje się, że inhalacja salbutamolu wpływa na drugą fazę wysiłku, w której wzrasta obrót katecholamin. Co więcej, u zdrowych osób podczas wysiłku oskrzela się rozszerzają [54], a po jego zakończeniu pętla przepływ/pojemność jest znacznie większa [55]. Opisywane badanie nie obejmowało manewru maksymalnej wentylacji/objętości. Zostało ono ograniczone do analizy zmian wydechowych podczas wysiłku, obserwując podobny czas wydechu w każdym momencie wysiłku zarówno u chorych otrzymujących karwedilol, jak i bisoprolol. Sugeruje to brak znaczących różnic w napięciu oskrzeli podczas wysiłku.

DL_{CO} zmniejsza się w obrzęku pęcherzykowym. Od wielu lat wiadomo, że iniekcja propanololu u zwierząt eksperymentalnych zmniejsza DL_{CO} [56]. Jednak dopiero od niedawna wiadomo, że nabłonkowy receptor β_2 jest odpowiedzialny za regulację aktywnego transportu Na^+ w sytuacji, gdy w płucach stwierdzany jest nadmiar płynów [57]. Istnieją dowody popierające tę teorię:

- oczyszczenie pęcherzyków z płynu jest ograniczone utratą receptorów β_2 [57],
- katecholaminy stymulują oczyszczanie płuc z nadmiaru płynu, aktywując receptory β u ludzi [58] i zwierząt [55,56],
- zdolność do oczyszczania z płynu jest znacznie ograniczona u myszy, które pozbawiono receptorów β_1 oraz β_1 i β_2 [47],
- leki stymulujące receptory β działają prewencyjnie na dużych wysokościach [55],
- leki stymulujące receptory β poprawiają rokowanie przy uszkodzeniu płuca [42].

Dyfuzja płucna zależy od przewodnictwa błonowego (DM) oraz objętości krążenia włosniczkowego. Objętość krążenia włosniczkowego to ilość krwi, która uczestniczy w wymianie gazowej. DM jest swoistą zdolnością błony do transportu. DL_{CO} i DM zależą od objętości pęcherzykowej, która była stała podczas stosowania karwedilolu i bisoprololu. Poprzednio wykazano, że oddziaływanie na aktywny transport na poziomie błony pęcherzykowo-włosniczkowej może wpływać na dyfuzję gazów przy jednoczesnym braku zmian hemodynamicznych.

Ostatnio zaobserwowano, że karwedilol w porównaniu z placebo zmniejsza DL_{CO} , gdy pomiary dokonywano na poziomie morza, zmniejsza ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (pO_2) w spoczynku oraz w trakcie wysiłków submaksymalnych w warunkach normo- oraz hipoksycznych, jednocześnie ogranicza wydolność wysiłkową na symulowanej wysokości [59]. Nie jest możliwe bezpośrednie przyporządkowanie tego blokady pęcherzykowych receptorów β , ponieważ towarzyszą temu liczne inne zmiany: zmiany czynności serca, odruchów z chemoreceptorów, które mogą być przyczyną zaobserwowanych zmian. W opisywanym badaniu obydwa leki były miareczkowane aż do maksymalnej tolerowanej dawki. W związku z tym ewentualne różnice w DL_{CO} i DM są prawdopodobnie wynikiem blokady receptorów β_2 w pęcherzykach. U chorych z PNS homeostaza płynów w płucach jest wynikiem delikatnej równowagi między fizjologicznymi mechanizmami usuwającymi nadmiar płynów (m.in. aktywny przezbłonowy transport jonów zależny od receptorów β_2) a siłami tłoczącymi płyn do pęcherzyków płucnych. Powyższe badanie prezentuje aktywną rolę receptorów β w grupie chorych z PNS nie tylko w prewencji obrzęku płuc [55], ale również regulacji homeostazy płynów w obrębie pęcherzyków. Zwiększone DL_{CO} i DM obserwowane podczas leczenia bisoprololem zapewniają jednak lepszą ochronę przed obrzękiem płuc [59].

Należy podkreślić, że mały DL_{CO} , a zwłaszcza DM [47], jest związany z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów z PNS. Bisoprolol zwiększa DL_{CO} u wszystkich badanych w porównaniu z karwedilolem, ale jest to szczególnie wyraźne u osób z wyjściowo niskim opisywanym parametrem. Nie wiadomo jednak, czy zmiana DL_{CO} wpływa na rokowanie pacjenta. Brakuje również danych porównujących wartość prognostyczną karwedilolu i bisoprololu.

Wydolność wysiłkowa była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej bisoprololem niż karwedilolem. Jednak różnica była bardzo mała, a klinicznie niemalże niema. Zarazem wyniki ankiety jakości życia nie wykazały różnic między stosowanymi lekami beta-adrenolitycznymi. Różnica w szczytowym pochłanianiu tlenu była istotna klinicznie, zwłaszcza u chorych z małym DL_{CO} . Przyrost szczytowego VO_2 podczas stosowania bisoprololu był związany ze wzrostem DL_{CO} w całej populacji i w grupie z $DL_{CO} < 80\%$. Opisana zależność nie jest jednak przyczynowo-skutkowa. Na różnice między wartościami $VO_{2\text{ peak}}$ mogą wpływać inne czynniki. Co więcej, kurczliwość mięśnia sercowego oraz chronotropia podczas wysiłku korelują z gęstością receptorów β . Bisoprolol, ale nie karwedilol prowadzą do zwiększenia liczby receptorów β_1 . Stąd rezerwa kurczliwości podczas wysiłku powinna być większa podczas leczenia bisoprololem, co może wyjaśnić większe $VO_{2\text{ peak}}$.

Powyższa praca ma kilka znaczących ograniczeń. Po pierwsze, brakuje informacji o zdrowych pacjentach. Po drugie, nie oceniano chorych z PNS niestosujących beta-adrenolityków. Większość chorych z PNS przyjmuje przewlekle beta-adrenolityki, dlatego ich odstawienie

byłoby nieetyczne. Po trzecie, nie ustalono danych dotyczących ostrych działań stosowanych leków. Aby osiągnąć odpowiednie działanie w grupie chorych z niewydolnością serca, należy powoli i progresywnie miareczkować leki. Po czwarte, ocena funkcji wydechowej jest lepsza, gdy zostaje wykonana za pomocą manewru maksymalnego przepływu/objętości niż analizy czasu wydechu. Dlatego nie można wykluczyć różnic w ograniczeniach wydechowych. Nie wykonywano manewrów maksymalnego przepływu/objętości w trakcie wysiłku, ponieważ mogłyby to wpłynąć na pomiary VO_2 i VCO_2 . Po piąte, karwedilol również blokuje receptory α . Obecnie istnieją wątpliwości dotyczące funkcji i ekspresji receptorów α w tkance płucnej [59]. Leki blokujące receptory α powinny działać na oskrzela rozszerzająco, co usprawnia odpowiedź oddechową. Ostatecznie, mimo że VO_{2peak} było wyższe podczas stosowania bisoprololu, nie można stwierdzić jego przewagi nad karwedilem w grupie chorych z PNS, ponieważ jest to tylko jeden aspekt całej terapii lekami blokującymi receptory β . W gruncie rzeczy w powyższej pracy nie oceniano twardych punktów końcowych.

Mimo że powyższe badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny klinicznych korzyści z leczenia bisoprololem lub karwedilem, należy zauważyć, że bisoprolol może być skuteczniejszy w grupie pacjentów z wyjściowo niskim DL_{CO} .

Podsumowując, w kwestii DL_{CO} , odpowiedzi na salbutamol i wydolności wysiłkowej, bisoprolol wydaje się korzystniejszym lekiem dla pacjentów z niewydolnością serca. Różnice w DL_{CO} i wydolności wysiłkowej są bardziej zaznaczone u chorych z niskim wyjściowym DL_{CO} .

Podsumowanie

Ostatecznie należy zaznaczyć, że leki beta-adrenolityczne zdecydowanie poprawiają rokowanie pacjentów z niewydolnością serca. Poprawia się także wynik badania ergospirometrycznego w postaci normalizacji VE/VCO_2 slope. Powyższy parametr spośród wyników uzyskiwanych w trakcie sercowo-płucnego testu wysiłkowego ma najwyższą wartość rokowniczą u pacjentów z PNS. Jak wskazują ankiety dotyczące satysfakcji, poprawa jakości życia koreluje z poprawą rokowania.

Piśmiennictwo

- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137 (9): 715-725.
- McNeill RS. Effect of a beta-adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* 1964; 2: 1101-1102.
- Zaid G, Beall GN. Bronchial response to beta-adrenergic blockade. *N Engl J Med* 1966; 275: 580-584.
- Anderson EG, Calcraft B, Jariwalla AG, et al. Persistent asthma after treatment with beta-blocking agents. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 407-408.
- Motomura S, Deighton NM, Zerkowski HR, et al. Chronic beta 1-adrenoceptor antagonist treatment sensitizes beta 2-adrenoceptors, but desensitizes M2-muscarinic receptors in the human right atrium. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 363-369.
- Hall J, Kaumann A, Wells F, et al. Beta-2-adrenoceptor mediated inotropic responses of human atria: receptor subtype regulation by atenolol [Abstract]. *Br J Pharmacol Proc* 1983; Suppl 93: 116P.
- Hall J, Kaumann A, Brown M. Increased Beta-2 adrenoceptor coupling to inotropic effects in human atrial myocardium due to atenolol treatment [Abstract]. *Br J Pharmacol Proc* 1989; Suppl 87: 391P.
- Sbirrazzuoli V, Drici M, Garraffo R, et al. Changes in lymphocyte beta-adrenoceptor density after dilevalol oral treatment. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15: 223-229.
- Brodde OE, Daul A, Michel MC. Subtype-selective modulation of human beta 1- and beta 2-adrenoceptor function by beta-adrenoceptor agonists and antagonists. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8 Suppl 2: 11-17.
- Basso A, Piantanelli L, Cognini G, et al. Acebutolol-induced decrease of mononuclear leukocyte beta-adrenoceptors in hypertension. *Pharmacology* 1985; 31: 278-283.
- Jakubetz J, Schmuck S, Poller U, et al. Cardiac effects of beta-adrenoceptor antagonists with intrinsic sympathomimetic activity in humans: beta1- and/or beta2-adrenoceptor mediated? *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 461-472.
- Albouaini K, Andron M, Alahmar A, et al. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2 (4): 535-540.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-497.
- Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM, et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 701-703.
- Dorow P, Bethge H, Tönnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 143-147.
- Quan SF, Fenster PE, Hanson CD, et al. Suppression of atrial ectopy with intravenous metoprolol in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 341-347.
- Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.
- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
- Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial; Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
- Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.
- Guazzi M, Agostoni P, Matturri M, et al. Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J* 1999; 138: 460-467.
- Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
- Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: B25-B35.
- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 552-559.

25. Metra M, Dei Cas L, Panina G, et al. Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992; 70: 622-628.
26. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.
27. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 22A-31A.
28. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, et al. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-1042.
29. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, et al. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650-657.
30. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2586-2594.
31. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilator responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 1996; 93: 940-952.
32. Clark AL, Volterrani M, Swan JW, et al. The increased ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary pathology. *Heart* 1997; 77: 138-146.
33. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, et al. Impaired ventilator efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 1998; 136: 778-785.
34. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000; 101: 2803-2809.
35. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999; 100: 2411-2417.
36. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
37. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
38. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
39. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-2435.
40. Bristow MR, Linas S, Port JD. Drugs in the treatment of heart failure. W: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine – 7th edition. Zipes Douglas P, Libby Peter, Bonow Robert O, Braunwald Eugene (red.). Elsevier 2005, str. 569-601.
41. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptors subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 541-547.
42. Mutlu GM, Koch WJ, Factor P. Alveolar epithelial β_2 -adrenergic receptors. Their role in regulation of alveolar active sodium transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1270-1275.
43. Spina D, Rigby PJ, Paterson JW, et al. Autoradiographic localization of beta-adrenoceptors in asthmatic human lung. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1410-1415.
44. Crone C, Saumon G, Basset G. News from the alveoli. *News Physiol Sci* 1990; 5: 50-53.
45. Puri S, Dutka DP, Baker BL, et al. Acute saline infusion reduces alveolar-capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1190-1196.
46. Naum CC, Scuirba C, Rogers RM. Pulmonary function abnormalities in chronic severe cardiomyopathy preceding cardiac transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1334-1338.
47. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, et al. Alveolarcapillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 467-476.
48. Wasserman K, Zhang Y, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2221-2227.
49. Puri S, Baker BL, Dutka DP, et al. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995; 91: 2769-2774.
50. Cabanes LR, Weber SN, Matran R, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med* 1989; 320: 1317-1322.
51. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2000; 117: 321-332.
52. Agostoni PG, Pellegrino R, Conca C, et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relation to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1409-1416.
53. Agostoni PG, Guazzi M, Bussotti M, et al. Carvedilol reduces the inappropriate increase of ventilation during exercise in heart failure. *Chest* 2002; 122: 2062-2067.
54. Berthiaume Y, Staub NC, Matthay MA. Beta-adrenergic agonists increase lung liquid clearance in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1987; 79: 335-343.
55. Sartori C, Duplain H, Lepori M, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346: 1631-1636.
56. Brashear RE, Ross JC. Effect of diprydamole and propranolol on pulmonary diffusing capacity during rest and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 1048-1051.
57. Mutlu GM, Dumasius V, Burhop J, et al. Upregulation of alveolar epithelial active Na^+ transport is dependent on β_2 -adrenergic receptor signalling. *Circ Res* 2004; 94: 1091-1100.
58. Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, et al. Alveolar fluid clearance in the resected human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 305-310.
59. Agostoni PG, Contini M, Magini A, et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 729-735.
60. Agostoni PG, Contini M, Cattadori G, et al. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: Is beta selectivity relevant? *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 827-833.