

Zastosowanie β -adrenolityków w różnych fazach niewydolności serca

W SKRÓCIE

W opublikowanych w 2005 r. wytycznych American Heart Association/American College of Cardiology dotyczących leczenia niewydolności serca ponownie zwrócono uwagę na czynniki ryzyka wystąpienia tego zespołu chorobowego oraz położono nacisk na jego postępujący charakter. Podział na klasy zaawansowania niewydolności serca uwidoczniał konieczność indywidualizacji leczenia, tak aby zrealizować optymalne, naukowo potwierdzone standardy terapeutyczne w różnych fazach tego zespołu. Leczenie przeciwdziałające czynnikom, które zwiększają ryzyko wystąpienia upośledzenia czynności lewej komory, może spowolnić rozwój niewydolności serca. Wartościowymi lekami w terapii niewydolności serca są β -adrenolityki, jest to jednak niejednorodna grupa leków, dlatego ważny jest wybór właściwego β -adrenolityku w każdej fazie. Leki z tej grupy stosowano rutynowo u pacjentów w fazie A niewydolności serca z nadciśnieniem tętniczym. Niedawna dyskusja dotycząca niekorzystnego wpływu niektórych β -adrenolityków na parametry metaboliczne wywołała niepotrzebne obawy związane ze stosowaniem leków z tej grupy u chorych na cukrzycę. β -blokada jest standardem terapeutycznym u chorych w fazie B niewydolności serca i po przebytym zawale serca. Niewiele jest jednak danych dotyczących stosowania β -adrenolityków u pacjentów bezobjawowych z rozpoznąną dysfunkcją skurczową lewej komory. β -adrenolityki należą do podstawowych leków stosowanych u chorych w fazie C i wybranych chorych w fazie D niewydolności serca. W niniejszym przeglądzie podjęto się, na podstawie dostępnych dowodów, oceny roli i zastosowania β -adrenolityków w każdej z faz niewydolności serca, w celu lepszego zrozumienia ich znaczenia w tej postępującej chorobie. Przeszukiwanie bazy PubMed (z lat 1980-2008) doprowadziło do znalezienia publikacji z dużych badań klinicznych, w których oceniano rolę β -adrenolityków w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym w różnych fazach niewydolności serca lub w nadciśnieniu tętniczym. Terminy, którymi posługiwano się podczas poszukiwań, to *heart failure, hypertension, β -blocker, ACEI, ARB, calcium channel blocker, blood pressure, coronary artery disease, diabetes, efficacy, left ventricular dysfunction, metabolism, mortality, myocardial infarction, stroke*.

Niewydolność serca ma typowo postępujący charakter. Wywołuje ją uszkodzenie mięśnia sercowego, które prowadzi do zmian w budowie i czynności lewej komory serca. Z czasem zwiększona aktywność układu współczulnego i wzmożona aktywność neurohormonalna prowadzą do postępującej dysfunkcji lewej komory i jej przebudowy strukturalnej objawiającej się poszerzeniem, przerostem i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej.^{1,2} Poziom aktywacji układu współczulnego jest ściśle związany z ryzykiem progresji niewydolności serca i zgonu.³⁻⁵ Wykazano, że hamowanie konwertazy angiotensyny (ACE) oraz blokowanie wpływu aldosteronu i receptorów β -adrenergicznych ogranicza przebudowę miokardium i efekty ogólnie

ustrojowe aktywacji układu współczulnego oraz układów neurohormonalnych. Trzy leki blokujące receptory β -adrenergiczne – bizoprolol, karwedilol i bursztynian metoprololu – zmniejszają umieralność i chorobowość u pacjentów z niewydolnością serca będącą wynikiem dysfunkcji skurczowej lewej komory.⁶⁻⁹

Zespół klinicznych objawów niewydolności serca obejmuje zwykle przewlekłe zmęczenie, nietolerancję wysiłku i nawracające zaostrzenia. W badaniu przedmiotowym obserwuje się charakterystyczne objawy.⁸ Należą do nich przede wszystkim duszność spoczynkowa lub wysiłkowa i zmęczenie. Objawy takie jak obrzęk płuc czy obrzęki obwodowe są często związane ze zwią-

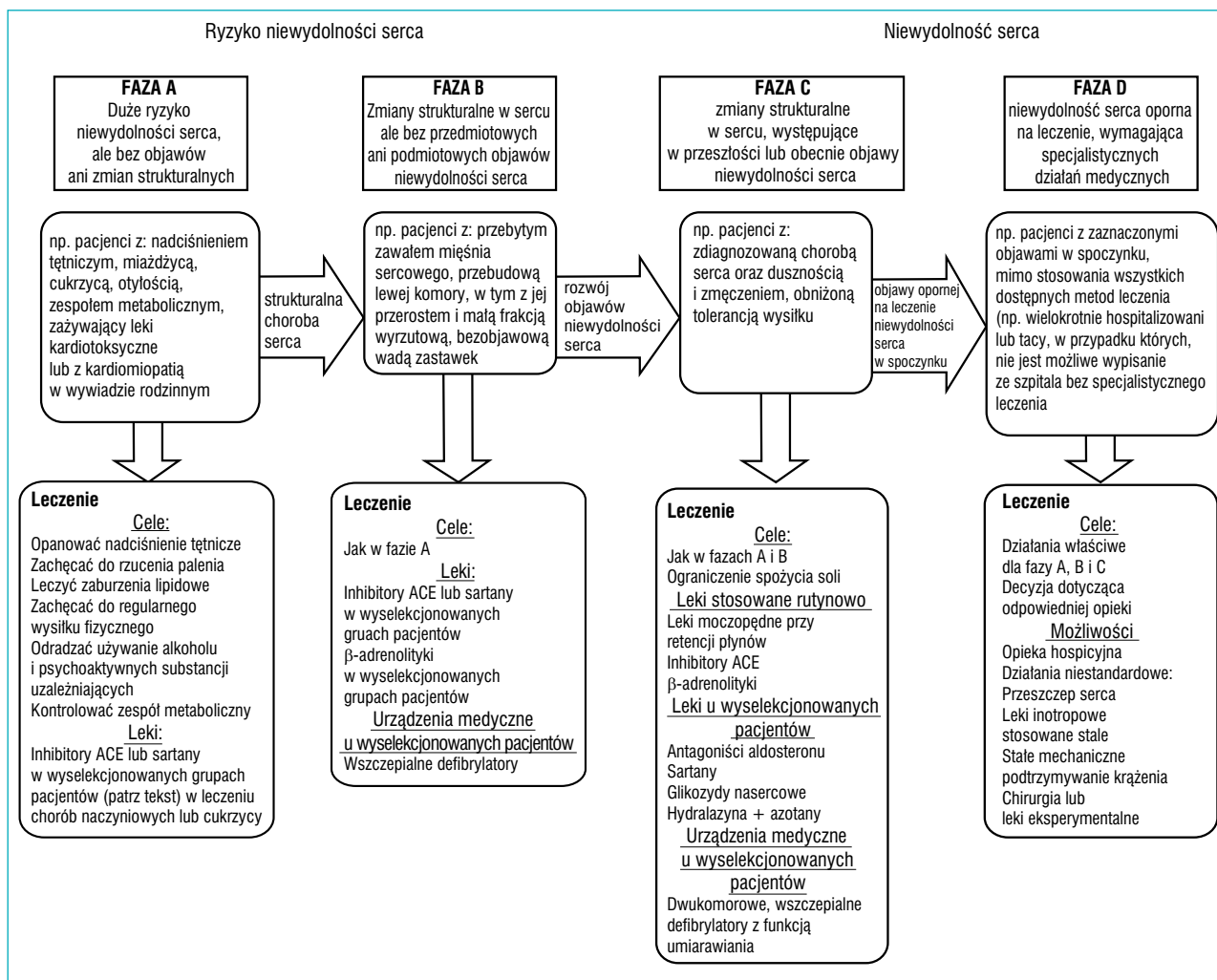
Marc Klapholz, MD

Division of Cardiology, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, USA

[\$\beta\$ -Blocker Use for the Stages of Heart Failure](#)

[Mayo Clin Proc. 2009; 84\(8\): 718-729](#)

Tłum. lek. Małgorzata T. Załoga



□ Rycina 1. Klasyfikacja niewydolności serca wg American College of Cardiology/American Heart Association 2005. Za zgodą „Circulation”⁸

szeniem obciążenia objętościowego.⁸ U chorych z dominującym zespołem małego rzutu objawy przedmiotowe mogą być słabiej nasilone. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą mieć zmienne nasilenie w przebiegu niewydolności serca; często obserwuje się nieuchronną progresję prowadzącą do uszkodzenia różnych narządów, zwłaszcza nerek.^{8,10}

American College of Cardiology i American Heart Association (ACC/AHA) opracowały klasyfikację niewydolności serca obejmującą chorych od momentu znalezienia się w grupie ryzyka rozwoju niewydolności serca aż do schyłkowej, odpornej na leczenie fazy choroby (ryc. 1).⁸ Na podstawie obecności czynników ryzyka, nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych serca oraz objawów niewydolności serca pacjenci są kwalifikowani do poszczególnych grup. Klasyfikacja z podziałem na fazy zaawansowania niewydolności serca podkreśla rolę profilaktyki i indywidualizacji terapii, koniecznych, by dla każdego z tych etapów wypracować optymalne, naukowo zweryfikowane cele lecznicze. Zanim opublikowano klasyfikację ACC/AHA, lekarze posługiwali się wyłącznie systemem klasyfikacji niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA) (tab. 1).¹¹ W klasyfikacji

ACC/AHA z podziałem na fazy skupiono się na obecności zmian strukturalnych w sercu i uwzględniono rolę czynników ryzyka jako istotnie przyczyniających się do zgonów i powikłań pacjentów z niewydolnością serca.⁸

Lecząc choroby będące czynnikami ryzyka niewydolności serca, można zahamować rozwój zmian strukturalnych i wynikających z nich objawów. Szczególnie istotne dla opóźnienia postępu niewydolności serca jest blokowanie lub ograniczanie aktywacji neurohormonalnej i jej skutków. Wykazano, że lekami, których stosowanie jest korzystne w każdej fazie niewydolności serca, są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), sartany oraz β-adrenolityki. β-adrenolityki były jednak stosowane zbyt rzadko, być może z powodu przekonania, że wymagają skomplikowanego postępowania, mają wiele działań niepożądanych, wywierają niekorzystny wpływ na krótkoterminowe wyniki leczenia, a przede wszystkim z długo utrzymującego się wcześniej przeświadczenia, że są przeciwwskazane u chorych z niewydolnością skurczową lewej komory.¹² Dane dotyczące stosowania β-adrenolityków w różnych fazach zaawansowania niewydolności serca zebrano w tabeli 2.⁸ W niniejszym przeglądzie omówiono oparte na dowodach

Tabela 1. Klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association

Klasa	Objawy
I	brak ograniczeń aktywności fizycznej; normalny wysiłek fizyczny nie wywołuje nadmiernego zmęczenia, kołatania serca ani duszności
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej; w spoczynku bez dolegliwości, ale zwykły codzienny wysiłek wywołuje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej, w spoczynku bez dolegliwości, ale nawet niewielki wysiłek wywołuje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
IV	niemożność wykonania jakiegokolwiek wysiłku bez dolegliwości, objawy niewydolności krążenia w spoczynku, wszelki wysiłek fizyczny nasila dolegliwości

Dane Criteria Committee of the New York Heart Association.¹¹

naukowych podejście przemawiające za stosowaniem β -adrenolityków w każdej fazie rozwoju niewydolności serca.

Metody

W celu zebrania danych na temat badań klinicznych oceniających skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych (głównie β -adrenolityków) u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub w dowolnej fazie niewydolności serca przeszukano bazę PubMed, w zakresie publikacji z lat 1980-2008, posługując się następującymi słowami kluczowymi: *heart failure, hypertension, β -blocker (w tym atenolol, bisoprolol, bucindolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol i propranolol), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor locker (ARB), calcium channel blocker oraz blood pressure, coronary artery disease, diabetes, efficacy, left ventricular dysfunction, metabolism, mortality, myocardial infarction, stroke*.

Pod uwagę wzięto przede wszystkim większe badania oceniające powikłania i zgony sercowo-naczyniowe. Wytyczne analizowano dopiero po upewnieniu się co do afiliacji towarzystw kardiologicznych.

Faza A niewydolności serca: pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju niewydolności serca

Faza A klasyfikacji ACC/AHA to tzw. stadium prodromalne. Na tym etapie nie występują zmiany strukturalne (morfologiczne) w sercu ani objawy niewydolności serca, ale ryzyko rozwoju niewydolności tego narządu jest bardzo duże ze względu na obecność czynników ryzyka, takich jak choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, ekspozycja na leki kardiotoksyczne, nadużywanie alkoholu, choroba reumatyczna, dodatni wywiad rodzinny w kierunku kardiomiopatii¹³ (ryc. 1).⁸

Potwierdzenie, że obecność tych czynników ryzyka poprzedza wystąpienie niewydolności serca, stanowi znaczący wkład klasyfikacji ACC/AHA w rozwój metod jej leczenia. Klasyfikacja ta podkreśla bowiem rolę profilaktyki niewydolności serca polegającej na intensywnej modyfikacji czynników ryzyka. W leczeniu nadciśnienia tętniczego powiązanego z dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się stosowanie inhibitorów ACE lub sartanów, ponieważ dane kliniczne wykazały, że leki te

ograniczają uszkodzenia narządowe, rozwój niewydolności nerek i ryzyko zgonu z przyczyn krążeniowych oraz opóźniają konieczność pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca.⁸ Dostępne dane wskazują, że β -adrenolityki także modyfikują ryzyko rozwoju niewydolności serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i cukrzycy. Ich stosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego pozostaje jednak kontrowersyjne, ponieważ poszczególne leki różnią się pod względem korzyści z ich stosowania, częściowo dlatego, że β -adrenolityki stanowią grupę różnorodną farmakologicznie.^{12,14-18}

Nadciśnienie tętnicze

Kontrola ciśnienia tętniczego ma podstawowe znaczenie na każdym etapie rozwoju niewydolności serca. Z danych badania Framingham¹⁹ wynika, że aż w 91% przypadków wystąpienie niewydolności serca poprzedziło nadciśnienie tętnicze, przy czym stwierdzano je częściej u kobiet, przedstawicieli rasy czarnej i osób w podeszłym wieku z objawową niewydolnością serca.²⁰ Liczne, duże, kontrolowane badania wykazały, że przy optymalnym ciśnieniu tętniczym ryzyko rozwoju niewydolności serca się zmniejsza. Podczas trwającej 8 lat obserwacji w ramach badania UK Prospective Diabetes Study Group ścisła kontrola ciśnienia tętniczego powodowała zmniejszenie ryzyka rozwoju niewydolności serca o 56% w porównaniu z grupą, w której ciśnienie tętnicze nie było tak ściśle kontrolowane.²¹ Spośród leków, które mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, leki moczopędne, inhibitory ACE, sartany i β -adrenolityki są skuteczne również w profilaktyce niewydolności serca. Skuteczności takiej nie wykazują natomiast leki z grupy antagonistów wapnia, które mogą wywoływać obrzęki obwodowe.^{8,22} Metaanaliza licznych długookresowych badań klinicznych z randomizacją, oceniających zastosowanie blokady receptorów β -adrenergicznych w licznych schorzeniach kardiologicznych, wykazała, że niezależnie od istnienia początkowych wskazań do użycia β -adrenolityków ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca u chorych poddanych takiej terapii zmniejszyło się o 42%.²³ W tabeli 2 wymieniono β -adrenolityki rekomendowane do leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w fazie A niewydolności serca, na podstawie wytycznych ACC/AHA.⁸

Tabela 2. β -adrenolityki w leczeniu różnych faz niewydolności serca^a

β -adrenolityk	Faza		
	A	B	C
Acebutolol	NT	NZ	NZ
Atenolol	NT	po zawale	NZ
Betaksolol	NT	NZ	NZ
Bizoprolol ^b	NT	NZ	HF
Karteolol	NT	NZ	NZ
Karwedilol ^c	NT	pozawałowa LVSD	HF, pozawałowa LVSD
Labetalol	NT	NZ	NZ
Bursztynian metoprololu	NT	NZ	HF
Winian metoprololu	NT	po zawale	NZ
Nadolol	NT	NZ	NZ
Penbutolol	NT	NZ	NZ
Pindolol	NT	NZ	NZ
Propranolol	NT	po zawale	NZ
Timolol	NT	po zawale	NZ

^a HF – niewydolność serca, NT – nadciśnienie tętnicze, LVSD – skurczowa dysfunkcja lewej komory, NZ – niezatwierdzony.

^b Bizoprolol nie został jeszcze zatwierdzony przez amerykańską Food and Drug Administration do leczenia niewydolności serca.

^c Obie postacie karwedilolu (karwedilol i fosforan karwedilolu stosowane raz dziennie) są wskazane w NT, pozawałowej LVSD oraz w HF.

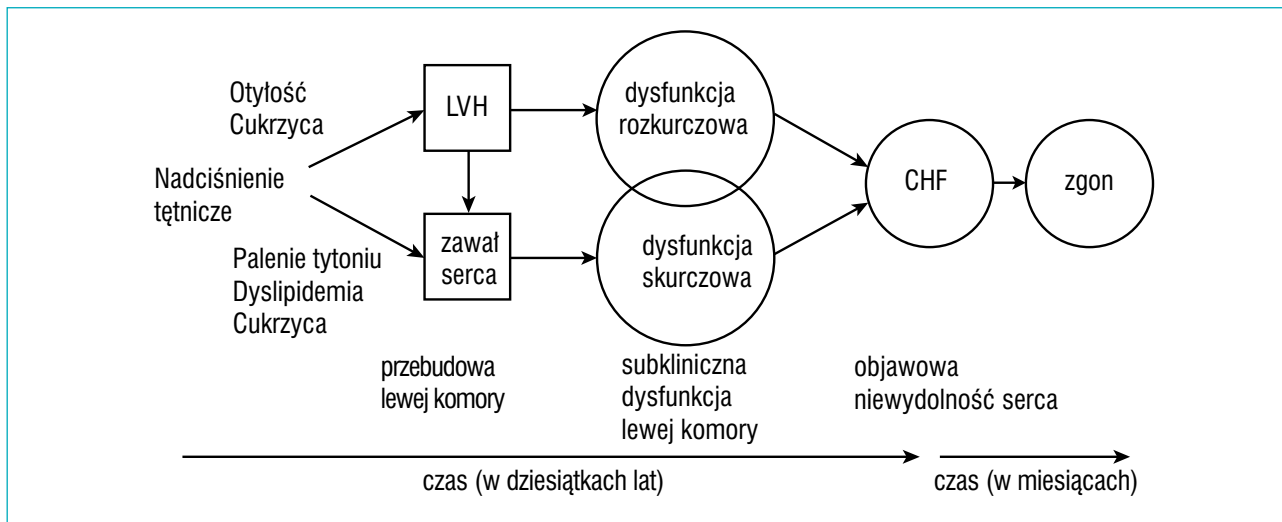
Zaadaptowane za zgodą „Circulation”²⁸

Wydane w 2009 r. wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia niewydolności serca wymieniają także nebiwolol, jako jeden z β -adrenolityków zalecanych w przewlekłej niewydolności serca. W Polsce nebiwolol jest zarejestrowany do leczenia nadciśnienia tętniczego i stabilnej – łagodnej i umiarkowanej – przewlekłej niewydolności serca u pacjentów w wieku >70 lat.

Ostatnio niektóre gremia opracowujące wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego zalecają, by nie stosować β -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego; znajduje to także odbicie w pracach pogładowych. Leki z tej grupy są jednak zalecane u chorych na cukrzycę, objawową dławicę piersiową, z dużym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej oraz u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego.^{16,17,24-26} W badaniach takich jak ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) stwierdzono, że w porównaniu z innymi lekami β -adrenolityki słabo kontrolują nadciśnienie tętnicze i dodatkowo zwiększają względne ryzyko udaru oraz powikłań wieńcowych.²⁷ Z najnowszych przeglądów i metaanaliz zdaje się wynikać, że w porównaniu z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych β -adrenolityki mogą mniej skutecznie obniżyć centralne ciśnienie w aortalii, prawdopodobnie dlatego, że wywołane przez nie spowolnienie rytmu serca ułatwia podwyższenie centralnego ciśnienia tętna.¹⁶⁻¹⁸ W metaanalizie 9 badań z udziałem 68 222 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że osiągnięta dzięki β -adrenolitykom częstość rytmu serca, wolniejsza niż uzyskiwana podczas stosowania placebo lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup, zwiększa ryzyko zawału serca lub niewydolności serca (dla obu powikłań $p < 0,0001$), a być może również udaru ($p = 0,06$).²⁸ W metaanalizie 12 badań obejmujących 112 177 chorych na nadciśnienie tętnicze wykazano, że w porównaniu z innymi klasami leków przeciwnadci-

śnieniowych β -adrenolityki zapewniały podobną skuteczność w zakresie kontroli ciśnienia krwi i podobnie zmniejszały ryzyko niewydolności serca (współczynnik ryzyka 1,0; 95% przedział ufności [CI] 0,92-1,08).²⁹ Stosowanie β -adrenolityków w leczeniu nadciśnienia tętniczego pozostaje więc kwestią kontrowersyjną. Wiele badań uwzględnionych we wspomnianej wcześniej metaanalizie oceniało tylko najczęściej przepisywane β -adrenolityki starszej generacji, takie jak atenolol, a nowsze leki z tej grupy nie były odpowiednio reprezentowane.

Działanie atenololu opisywano jako „pseudoprzeciwnadciśnieniowe”, ponieważ obniża on obwodowe ciśnienie tętnicze, pozostając bez wpływu na ośrodkowe ciśnienie w aortalii, przez co może nie zmniejszać ciśnienia tętniczego oddziałującego na serce i mózg.³⁰ Ta teoria opiera się na obserwacjach, z których wynika, że atenolol blokuje wyłącznie receptory β_1 -adrenergiczne, a nie wpływa na wywołany aktywacją receptorów α -adrenergicznych odruchowy skurcz naczyń. Skurcz naczyń obwodowych wzmacnia odbicie centralnej fali tętna i przyczynia się do wzrostu centralnego ciśnienia w aortalii. W badaniu CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint), będącym częścią ASCOT-BPLA, porównywano centralne ciśnienie w aortalii i ciśnienie tętna na tętnicy ramiennej u pacjentów przyjmujących atenolol (50-100 mg/24h) i lek z grupy tiazydów oraz u pacjentów przyjmujących amlodypinę i peryndopryl. Mimo że w obu grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia tętniczego, atenolol był znacznie mniej skuteczny w zmniejszaniu centralnego ciśnienia w aortalii; wśród leczo-



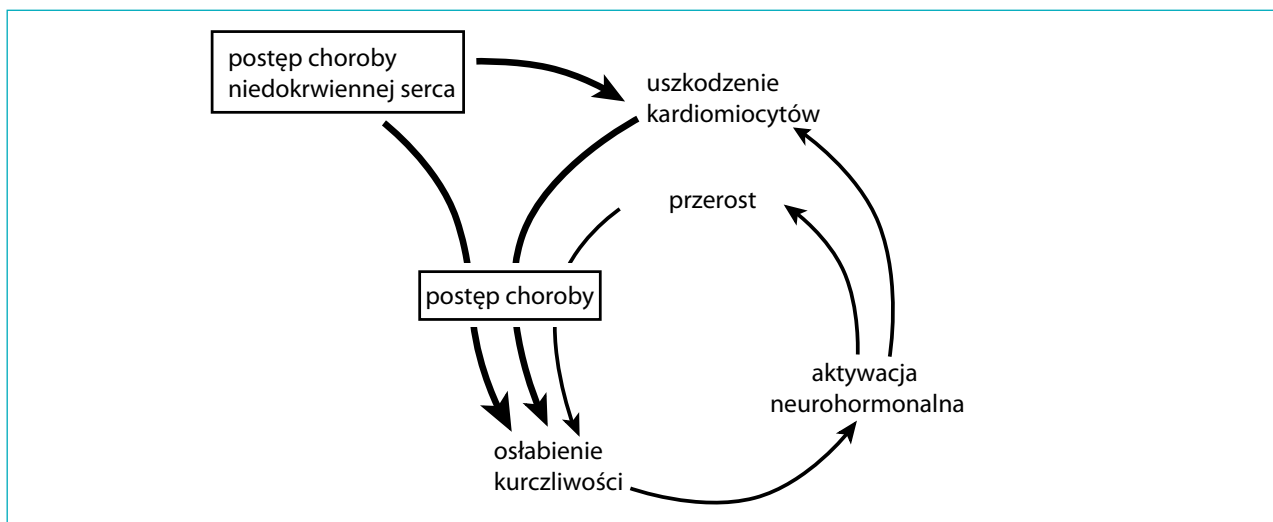
Rycina 2. Naturalny przebieg nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka niewydolności serca. CHF – zastoinowa niewydolność serca, LVH – przerost lewej komory. Na podstawie i za zgodą „Arch Intern Med”²⁰

nych nim pacjentów większe było też ryzyko udaru i innych powikłań sercowo-naczyniowych.³¹ Tymczasem w badaniu INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) porównującym atenolol (50 mg 2 x dz.) z inhibitorami ACE nie wykazano różnicy pod względem ryzyka powikłań wieńcowych.³² Warto zauważyć, że w badaniu ASCOT-BPLA atenolol podawano raz dziennie, podczas gdy w badaniu INVEST stosowano go dwa razy dziennie, co mogło przyczynić się do różnic w obserwowanych efektach klinicznych stosowania atenololu.

β -adrenolityki stanowią bardzo różnorodną grupę leków o różnym stopniu selektywności względem adrenergicznych receptorów α , β_1 i β_2 . Leki wybiórczo blokujące receptory β_1 -adrenergiczne oraz niewybiórcze β -adrenolityki nie zapobiegają skurczowi naczyń obwodowych wywołanemu aktywacją receptorów α . β -adrenolityki 3. generacji, takie jak karwedilol czy labetalol, powodują rozkurcz naczyń, blokując receptory α . Bucindolol i nebiwolol także powodują rozkurcz naczyń obwodowych w innych mechanizmach, przy czym nebiwolol najprawdopodobniej oddziałuje na szlak przemiany L-argininy/tlenku azotu.¹⁴ Naczyniorozkurczowe działanie karwedilolu i nebiwololu może prowadzić do zmniejszenia centralnego ciśnienia w aorcie.^{14,15} Oba te leki spowalniają czynność serca słabiej niż inne β -adrenolityki.¹⁸ W leczeniu pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli, którzy stale przyjmują leki z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, należy kierować się obrazem klinicznym. Wybiórczy β_1 -adrenolityk może w tych przypadkach okazać się lepszy niż β -adrenolityk niewybiórczy, taki jak propranolol, czy nawet niewybiórczy α - i β -adrenolityk, taki jak karwedilol.³³ Ocena stanu klinicznego powinna być też podstawą kwalifikacji pacjentów z niedociśnieniem i omdleniami do terapii β -adrenolitykami. Rozkurcz naczyń obwodowych wynikający z podawania antagonistów różnych receptorów adrenergicznych (α , β_1 i β_2) może przyczynić się do zaostreżenia tych dolegliwości.³⁴

Cukrzyca

Cukrzyca, zwłaszcza w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym, jest poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca,^{35,36} a u osób chorych na cukrzycę ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest większe.³⁷ Gdy choroby te współwystępują, wzmacniają wzajemnie swój niekorzystny wpływ, bardziej usposabiając do rozwoju lewokomorowej niewydolności serca.³⁸ Populacyjne badanie Strong Heart Study wykazało, że cukrzyca niezależnie od innych czynników usposabia do nieprawidłowej czynności lewej komory w rozkurczu, podobnie jak obserwuje się to w nadciśnieniu tętniczym. Przy współistnieniu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego faza rozkurczu była upośledzona bardziej niż przy obecności tylko jednej z tych chorób. Z obserwacji tych wynika, że nadciśnienie tętnicze i cukrzyca są poważnymi czynnikami ryzyka wystąpienia i progresji niewydolności serca (ryc. 2).²⁰ W badaniu Framingham Heart Study stwierdzono, że u mężczyzn chorych na cukrzycę niewydolność serca występowała dwukrotnie częściej, a u kobiet chorych na cukrzycę nawet 3-4 razy częściej niż w odpowiadających im grupach osób, które nie chorują na cukrzycę.³⁹ Z rejestru SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) wynika, że cukrzyca występowała u niemal 1/4 spośród 6273 pacjentów z niewydolnością serca lub upośledzeniem funkcji lewej komory serca (<45%).⁴⁰ W badaniu przeprowadzonym przez Chae i wsp.⁴¹ wzrost odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) był liniowo związany ze zwiększeniem ryzyka rozwoju niewydolności serca, zarówno u osób chorych na cukrzycę, jak i u osób, u których cukrzyca nie występowała, przy czym na 1% zwiększenia poziomu HbA_{1c} przypadało 15% zwiększenie ryzyka niewydolności serca. Podobny efekt obserwowano też w badaniu Kaiser Permanente Medical Care Program (okres obserwacji 2,2 roku), obejmującym ponad 48 tys. chorych na cukrzycę, gdzie każdy 1% zwiększenia poziomu HbA_{1c} podnosił ryzyko rozwoju niewydolności serca *de novo* o 8%.⁴² W nieinwazyjnych badaniach oceniających czynność lewej komory także obserwowano, że upośledzenie skurczowej



□ Rycina 3. Związki między postępem choroby wieńcowej, aktywacją neurohormonalną i przebudową serca w rozwoju skurczowej dysfunkcji lewej komory. Na podstawie i za zgodą „Circulation”⁶⁴

i rozkurczowej czynności serca jest odwrotnie proporcjonalne do odsetka HbA_{1c}.^{43,44}

W wytycznych ACC/AHA podkreślono, że inhibitory ACE i sartany „mają najlepiej udowodnioną skuteczność jako leki zmniejszające ryzyko rozwoju niewydolności serca i cukrzycy”.⁸ W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), w którym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym losowo przydzielano do grupy otrzymujących chlortalidon, amlodypinę lub lizynopryl, wykazano, że nowe przypadki cukrzycy występują najrzadziej w grupie leczonych lizynoprylem. Podczas czteroletniego okresu obserwacji na cukrzycę zachorowało odpowiednio 11,6%, 9,8% i 8,1% pacjentów, u których wcześniej nie wykryto tej choroby.²² W nowszym badaniu DREAM (Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication) podczas 3-letniej obserwacji oceniano liczbę nowych przypadków cukrzycy oraz zgonów u 5269 pacjentów bez choroby wieńcowej, ale z upośledzeniem tolerancji glukozy na czczo, i wykazano, że skuteczność stosowania ramiprylu była podobna do placebo.⁴⁵

Wykazano, że inhibitory ACE skutecznie ograniczały ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. W badaniu ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), obejmującym 470 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, porównywano nizoldypinę i enalapryl pod względem kontroli ciśnienia tętniczego.⁴⁶ Po 5 latach obserwacji z uwzględnieniem różnic ryzyka stwierdzono, że w porównaniu z inhibitorem ACE stosowanie nizoldypiny wiązało się z większym ryzykiem zawału mięśnia sercowego (ryzyko względne [RR] 9,5; 95% CI 2,3-21,4). Z kolei w badaniu HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) wykazano, że u pacjentów z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych ramipryl znacząco zmniejszał prawdopodobieństwo zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub innych przyczyn krążeniowych (RR 0,78; 95% CI; 0,70-0,86; p<0,001).⁴⁷

Niektórzy lekarze niechętnie przepisują β -adrenolityki ze względu na to, że powodują one przyrost masy ciała oraz mogą zwiększać oporność na insulinę i pogarszać metabolizm lipidów.⁴⁸ W badaniu ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) stwierdzono, że stosowanie β -adrenolityków w celu obniżenia ciśnienia tętniczego zwiększyło ryzyko rozwoju cukrzycy o 28%, niezależnie od wpływu na ciśnienie.⁴⁹ Tymczasem stosowanie diuretyków tiazydowych nie zwiększa ryzyka cukrzycy. W badaniu LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo* było o 25% większe przy stosowaniu atenololu w porównaniu z losartanem (p<0,001).⁵⁰ Co więcej, podczas stosowania losartanu obserwowano większą wrażliwość na insulinę niż w przypadku atenololu.^{50,51} Z najnowszych przeglądów i metaanaliz porównujących przeważnie starsze β -adrenolityki wynika, że w porównaniu z niemoczoepędnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi ich stosowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* o 22-31%.^{16,17} Nie wszystkie β -adrenolityki muszą jednak wykazywać takie działanie.

W przeciwieństwie do β_1 -selektywnych β -adrenolityków karwedilol, który blokuje jednocześnie receptory α_1 -, β_1 - i β_2 -adrenergiczne, nie ma wpływu na wrażliwość na insulinę ani na stężenie cholesterolu i triglicerydów u osób z nadciśnieniem tętniczym.⁵²⁻⁵⁴ W trwającym 3 miesiące, kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją porównującym karwedilol z winianem metoprololu w grupie 72 pacjentów bez cukrzycy, ale z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną tolerancją glukozy, winian metoprololu zmniejszał wrażliwość na insulinę o dalsze 14%, podczas gdy karwedilol zwiększał ją o 9%.⁵⁴ Winian metoprololu powodował ponadto zwiększenie stężenia triglicerydów i zmniejszenie stężenia cholesterolu związanego z lipoproteinami wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy w trakcie terapii karwedilolem parametry te nie ulegały zmianie. W trwającym 24 tygodnie, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z randomizacją, w którym uczestniczyło 45 pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym,

czym, karwedilol poprawiał metabolizm glukozy o 20%, zmniejszał stężenie trójglicerydów o 20%, zmniejszał poziom HbA_{1c} o 0,1% i zwiększał stężenie cholesterolu HDL o 7%, podczas gdy atenolol pogarszał metabolizm glukozy o 16%, zwiększał stężenia trójglicerydów o 12%, zmniejszał stężenie cholesterolu HDL o 5% i zwiększał poziom HbA_{1c} o 0,3% ($p < 0,001$).⁵³ Znaczenie kliniczne tych zmian pozostaje wprawdzie niezbyt jasne, ale z danych wynika, że poszczególne β -adrenolityki mogą mieć różny wpływ na metabolizm węglowodanów.

Jedynym dużym ($n=1235$) badaniem, w którym analizowano metaboliczne parametry oceny końcowej i porównywano stosowanie β -adrenolityków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, było jak dotąd badanie GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives).⁵²

Było to badanie z randomizacją, prowadzone metodą ślepej próby i grup równoległych, trwające 35 tygodni. W celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego pacjentów przydzielano do grup, w których otrzymywali dwa razy dziennie winian metoprololu lub karwedilol. Większość badanych (ok. 98%) kontynuowała leczenie inhibitorami ACE/sartanami; w razie potrzeby lepszej kontroli ciśnienia tętniczego pacjenci mogli (już w sposób niezaślepiony) otrzymywać dodatkowo hydrochlorotiazyd lub lek z grupy dihydropirydonowych antagonistów wapnia. Między grupami nie odnotowano różnic pod względem wartości ciśnienia tętniczego ani odsetka chorych, u których osiągnięto cel terapeutyczny. Winian metoprololu zwiększał jednak wartości HbA_{1c} o 0,15% ($p < 0,001$) w porównaniu z poziomem wyjściowym, podczas gdy karwedilol nie zwiększał poziomu HbA_{1c} ($p=0,004$ dla średniej różnicy w leczeniu). Karwedilol w znaczący sposób poprawiał insulinowrażliwość w porównaniu z poziomem wyjściowym (-9% ; $p=0,004$), czego nie obserwowano podczas leczenia winianem metoprololu (-2% ; $p=0,48$). Co więcej, karwedilol powodował zmniejszenie współczynnika albumina/kreatynina o 14%, podczas gdy stosując winian metoprololu, uzyskano zwiększenie tego wskaźnika o 2,5% (różnica terapeutyczna, $p=0,003$). Mimo różnic dotyczących wpływu na metabolizm nie obserwowano różnic w klinicznych efektach leczenia.

Związek między bursztynianem metoprololu a insulinooportnością oceniano tylko w małych badaniach, uzyskując różne wyniki. W jednym badaniu po 12 tygodniach podawania bursztynianu metoprololu łącznie z hydrochlorotiazylem nie odnotowano znaczących zmian w zakresie wrażliwości na insulinę mierzonej za pomocą klamry metabolicznej.⁵⁵ W innym badaniu, w którym pacjentom z nadciśnieniem tętniczym przez 6 miesięcy podawano bursztynian metoprololu, wskaźnik wrażliwości na insulinę zmniejszył się o 22% ($p=0,0025$), przy jednoczesnym znaczącym wzroście poziomu HbA_{1c} o 0,3% ($p=0,04$).⁵⁶

Choroba wieńcowa

W celu zapobiegania miażdżycy, chorobie wieńcowej i niewydolności serca oraz ograniczenia umieralności związanej z chorobami układu krążenia wytyczne ACC/AHA zalecają modyfikację

diety i stylu życia oraz oparte na dowodach leczenie farmakologiczne prowadzące do uzyskania kontroli profilu lipidowego, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.⁸ U pacjentów z chorobą wieńcową, niezależnie od obecności niewydolności serca lub upośledzenia czynności lewej komory, stosowanie inhibitorów ACE powoduje zmniejszenie umieralności. Obserwowano to w badaniach: SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), w którym uczestniczyli pacjenci po zawale mięśnia sercowego, z frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$,⁵⁷ SOLVD, obejmującym pacjentów z objawowym i bezobjawowym upośledzeniem frakcji wyrzutowej lewej komory $\leq 35\%$,⁵⁸ i HOPE, włączającym pacjentów bez wyjściowego upośledzenia funkcji lewej komory, u których występuje duże ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Uważa się, że inhibitory ACE opóźniają rozwój miażdżycy przez działanie na śródbłonek oraz działanie neurohormonalne i przeciwzapalne.⁵⁹

Z kolei β -adrenolityki, wpływając niekorzystnie na metabolizm lipidów, mogą zaostrzać chorobę wieńcową. Starsze leki z tej grupy zwiększają stężenie trójglicerydów, a zmniejszają stężenie cholesterolu HDL.^{60,61} Okazało się natomiast, że karwedilol – antagonist receptorów α_1 -, β_1 - i β_2 -adrenergicznych – nie wpływa niekorzystnie na całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu HDL, trójglicerydów ani poziom HbA_{1c}.⁵²⁻⁵⁴ W wytycznych ACC/AHA szczególnie zalecane jest stosowanie inhibitorów ACE lub sartanów w profilaktyce niewydolności serca u pacjentów z grup dużego ryzyka sercowo-naczyniowego,⁸ za czym przemawia argument, że: „Właściwe leczenie przeciwnadciśnieniowe często obejmuje wiele leków stosowanych łącznie”. Podczas opracowywania schematu leczenia nadciśnienia tętniczego należy brać pod uwagę choroby współistniejące. Jedną z istotnych opcji postępowania u pacjentów z grup dużego ryzyka rozwoju niewydolności serca (m.in. u chorych z nadciśnieniem tętniczym) jest podawanie inhibitora ACE, a następnie β -adrenolityku.²⁶

Faza B niewydolności serca: Pacjenci bezobjawowi z anatomicznymi zmianami w sercu

Cechą wyróżniającą fazę B niewydolności serca jest postępujące upośledzenie czynności lewej komory w wyniku uszkodzenia lub przewlekłego przeciążenia miokardium, podobnie jak to się dzieje u chorych z zawałem mięśnia sercowego. Do tej grupy zaliczamy pacjentów z bezobjawowymi zmianami strukturalnymi serca (przerostem, rozstrzenią, zwłóknieniem) lub funkcji serca (upośledzenie czynności skurczowej lub rozkurczowej).⁸ Ten etap rozwoju niewydolności odpowiada I klasie czynnościowej według NYHA. Pogarszanie się funkcji lewej komory często postępuje, nawet przy braku nowych uszkodzeń serca.⁸ Należy wówczas stosować β -adrenolityki i inhibitory ACE, niezależnie od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory czy obecności niewydolności serca. U pacjentów w fazie B niewydolności serca, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, można zastosować lek z grupy sartanów.

W zależności od rozległości uszkodzeń mięśnia sercowego u 2-20% pacjentów objawy niewydolności serca pojawiają się w ciągu 4 tygodni po zawale.²⁰ W badaniu Framingham wykazano, że 49% chorych z bezobjawowym upośledzeniem funkcji lewej

komory przeszło zawał mięśnia sercowego.⁶² Nagła utrata części mięśnia sercowego i towarzyszące jej zmniejszenie kurczliwości pozostałych włókien prowadzą do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych, w tym aktywacji układu adrenergicznego i aktywacji neurohormonalnej, które są przyczyną skurczu naczyń obwodowych, zatrzymania sodu i wody oraz zwiększonej kurczliwości niedotkniętych zawałem obszarów miokardium (ryc. 3).^{63,64} Zmiany te pomagają utrzymać krążenie w ważnych życiowo narządach i zwiększyć rzut serca, ale stałe pobudzenie układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron jest dla kardiomiocytów toksyczne.² Z czasem dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego, w tym do rozstrzeni (zwiększenia objętości końcowo-skurczowej i końcowo-rozkurczowej) i przerostu (pogrubienia ścian) lewej komory, co prowadzi do zwiększenia kulistości lewej komory, dalszego zmniejszenia frakcji wyrzutowej i pojawienia się klinicznych objawów niewydolności serca.¹ Choć często pacjenci przechodzą z fazy bezobjawowej do objawowej, na każdym etapie może dojść do nagłego zgonu.⁸ Powiązania postępu choroby wieńcowej, pobudzenia neurohormonalnego i przebudowy mięśnia sercowego w trakcie rozwoju dysfunkcji skurczowej lewej komory przedstawiono na ryc. 3.⁶⁴

U chorych z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory β -adrenolityki mogą odwracać przebudowę lewej komory, zapobiegać przejściu niewydolności serca do postaci objawowej i poprawiać rokowanie.⁸ Takie obserwacje pochodzą z badań oceniających działanie β -adrenolityków u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory. Analiza *post hoc* badania SOLVD-Prevention Trial obejmującego pacjentów z bezobjawowym upośledzeniem frakcji wyrzutowej lewej komory $\leq 35\%$ wykazała, że u 1/4 badanych z dysfunkcją lewej komory otrzymujących β -adrenolityki i inhibitory ACE ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca było znacząco mniejsze niż w grupie nieleczonych β -adrenolitykami ($p=0,003$).⁶³ Retrospektywna analiza danych z badania SAVE również wykazała, że u pacjentów otrzymujących β -adrenolityki ryzyko zgonu było mniejsze o 30%, a częstość progresji niewydolności serca do fazy objawowej – o 21%. Korzystny wpływ był przy tym niezależny od stosowania inhibitorów ACE.⁶⁵

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction) oceniano działanie karwedilolu u 1959 pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (wartość średnia 33%; 50% pacjentów nie miało objawów niewydolności serca).⁶⁶ Niemal wszyscy badani otrzymywali inhibitory ACE, a 46% poddano leczeniu trombolitycznemu lub przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych. W ciągu średnio 1,3 roku obserwacji stosowanie karwedilolu spowodowało zmniejszenie umieralności o 23% ($p=0,031$).⁶⁶ Karwedilol był przy tym jednakowo skuteczny u pacjentów z objawami i bez objawów niewydolności serca. W grupie pacjentów bezobjawowych karwedilol zmniejszał ogólne ryzyko zgonu o 31%.^{67,68} W przeprowadzonym *post hoc* przeglądzie działań niepożądanych, które stwierdzono w czasie trwania tego bada-

nia, karwedilol stosowany łącznie z inhibitorem ACE znacząco zmniejszył częstość arytmii pochodzenia przedsionkowego i komorowego u chorych po przebytych zawałach mięśnia sercowego i ze skurczową dysfunkcją lewej komory.⁶⁹ W porównaniu z placebo karwedilol zmniejszał częstość migotania przedsionków (wskaźnik ryzyka [*hazard ratio*] 0,41; 95% CI 0,25-0,68; $p=0,0003$).

Dzięki odwróceniu postępującej przebudowy mięśnia sercowego β -adrenolityki mogą spowolnić progresję niewydolności serca u pacjentów w fazie B. Przeprowadzone w ramach badania CAPRICORN badanie echokardiograficzne 127 pacjentów wykazało, że w porównaniu z placebo karwedilol zmniejszał objętość skurczową lewej komory o 9,2 ml ($p=0,023$), a dodatkowo po 6 miesiącach terapii leczenia nim chorzy mieli w porównaniu z otrzymującymi placebo istotnie (o 3,9%) większą frakcję wyrzutową lewej komory ($p=0,015$).⁷⁰

W badaniu CARMEN (Carvedilol ACE Inhibitor Remodeling Mild CHF Evaluation) 572 pacjentów z łagodną, stabilną postacią niewydolności serca (do klas I, II i III wg NYHA należało odpowiednio 9%, 65% i 26%) przydzielono do grup leczonych karwedilolem w monoterapii, enalaprylem w monoterapii bądź obydwojema lekami łącznie. Stwierdzono, że karwedilol, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z enalaprylem, wpływał korzystniej na przebudowę serca niż sam enalapryl.⁷¹ Karwedilol w monoterapii (do celowo 25 mg 2 \times dz.) znacząco zmniejszał wskaźnik resztkowej objętości końcowo-skurczowej lewej komory (o 2,8 ml/m² w porównaniu z wartościami wyjściowymi [$p=0,018$]). W połączeniu z enalaprylem wskaźnik ten zmniejszał się o 6,3 ml/m² ($p=0,0001$).

Ostatnio opublikowano wyniki prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania REVERT (Reversal of Ventricular Remodeling with Toprol-XL), w którym u 164 pacjentów z bezobjawową niewydolnością serca (klasa I wg NYHA) i skurczową dysfunkcją lewej komory oceniano skuteczność bursztynianu metoprololu w odwracaniu przebudowy mięśnia sercowego. Bursztynian metoprololu stosowano doustnie przez 12 miesięcy w dawkach 50 mg i 200 mg, oprócz terapii standardowej.⁷² W grupie otrzymujących 200 mg wskaźnik objętości końcowo-skurczowej lewej komory zmniejszył się znacząco w porównaniu z wartościami wyjściowymi (o 14,5 ml/m²; $p<0,05$) i z placebo ($p<0,05$), podczas gdy w grupie otrzymujących 50 mg nie obserwowano zmian w porównaniu z placebo.

Faza C niewydolności serca: Objawowi pacjenci ze zmianami morfologicznymi w sercu

U pacjentów w fazie C objawy niewydolności serca związane z nieprawidłowościami strukturalnymi w układzie krążenia występowały w przeszłości lub występują obecnie.⁸ Objawy przedmiotowe mogą obejmować przewodnienie oraz obrzęk i przekrwienie płuc, podmiotowe – duszność wysiłkową i męczliwość. Ta faza odpowiada klasom II do IV wg NYHA. Liczne duże badania kliniczne z randomizacją dowiodły, że w terapii pacjentów z objawami niewydolności serca i skurczową dysfunkcją lewej komory korzyści przynosi stosowanie bizoprololu, karwedilolu i bursztynianu metoprololu (tab. 36, 7, 9, 73-76 i tab. 48, 77, 78). Udowodnione

Tabela 3. Duże badania kliniczne zastawiania β -adrenolityków w niewydolności serca^a

Badanie	Lek	Liczba chorych	Klasa wg NYHA	Średni okres obserwacji (w mies.)	Roczna umieralność (%) w grupie placebo	Zmniejszenie ryzyka zgonu (w %)	Dawka docelowa (w mg)	Średnia dawka dobową (w mg)
CIBIS-II ⁶	Bizoprolol	2647	III-IV	15	13,2	↓34	10 1 × d	10 ^b
MERIT-HF ⁷	Bursztynian metoprololu	3991	II-IV	12	11,0	↓34	200 1 × d	159
Amerykańskie badania karwedilolu ⁹	Karwedilol	1094	II-IV	6,5 (mediana)	7,8	↓65 ^c	25-50 2 × d	45
ANZ ⁷³	Karwedilol	415	II-III	19	12,5	↓26	25 2 × d	41
COPERNICUS ^{74,75}	Karwedilol	2289	III-IV	10,4	19,7	↓35	25 2 × d	37
	Karwedilol	1511	II-IV	58	NP	↓27 (karwedilol v. metoprolol)	25 2 × d	41,8
COMET ⁷⁶	Bursztynian metoprololu	1518	II-IV	58	NP	NP	50 2 × d	85

^a ANZ – Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, CIBIS-II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II, COMET – Carvedilol or Metoprolol European Trial, COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure, NP – nie podano, NYHA – New York Heart Association.

^b Najczęściej osiągnięta w badaniu dawka

^c Konstrukcja badania nie obejmowała badania umieralności

korzyści ze stosowania β -adrenolityków w leczeniu pacjentów z objawami niewydolności serca obejmują zmniejszenie umieralności, w tym liczby zgonów z przyczyn krążeniowych, liczby nagłych zgonów i liczby zgonów z powodu udaru mózgu, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji, zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory i poprawę stanu ogólnego oraz spowolnienie postępu choroby. Badanie BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial), oceniające działanie bucindololu w niewydolności serca, przerwano, ponieważ nie stwierdzono znaczących różnic w porównaniu z placebo pod względem umieralności (pierwszorzędowy parametr oceny końcowej), choć analizy podgrup sugerowały, że w niektórych populacjach stosowanie tego leku może być korzystne.⁷⁹ Wszystkie te badania prowadzono, stosując inhibitory ACE i leki moczopędne.

Amerykański Carvedilol Heart Failure Program objął 1094 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$ (średnio 23%). W tym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo programie ze stratyfikacją pacjentów przydzielano do jednego z 4 protokołów terapeutycznych na podstawie wydolności wysiłkowej.⁹ W grupach stosujących karwedilol wykazano zmniejszenie liczby zgonów ze wszystkich przyczyn o 65% w porównaniu z placebo ($p < 0,001$). Ze względu na znamienne statystycznie wpływy na umieralność program zakończono przed czasem. Zmniejszenie umieralności obserwowano przy tym zarówno w zakresie nagłych zgonów (placebo 3,8%; karwedilol 1,7%), jak i zgonów spowodowanych

postępującą niewydolnością serca (placebo 3,3%; karwedilol 0,7%). Podczas stosowania karwedilolu zauważono również zmniejszenie o 27% ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,036$) i ograniczenie o 38% hospitalizacji z powodu niewydolności serca ($p = 0,041$).^{9,80} W grupie leczonych karwedilolem pobyt w szpitalu z powodu niewydolności serca skrócił się o 37% ($p = 0,03$), a liczba dni spędzonych na oddziale intensywnej terapii lub intensywnej opieki kardiologicznej zmniejszyła się o 83% ($p = 0,001$).⁸⁰

W badaniu prowadzonym w ramach US Carvedilol Heart Failure Program 366 pacjentów z łagodną postacią niewydolności serca przydzielono losowo do grupy stosujących karwedilol w dawce 6,25-50 mg dwa razy dziennie bądź do grupy otrzymujących placebo. Stwierdzono, że w grupie stosujących karwedilol po 12 miesiącach obserwacji doszło do statystycznie znaczącej poprawy frakcji wyrzutowej lewej komory (10% v. 3%; $p < 0,001$).⁸¹ Podobne korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji obserwowano w badaniu ANZ (Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group), w którym 415 pacjentów z przewlekłą, stabilną niewydolnością serca przydzielono losowo do grupy otrzymujących karwedilol bądź do grupy placebo i obserwowano średnio przez 19 miesięcy.⁷³ W porównaniu z placebo karwedilol zmniejszył ogólne ryzyko zgonu i hospitalizacji o 26% (95% CI 0,57-0,95). Wymiary końcowo-rozkurczowe i końcowo-skurczowe zmniejszyły się odpowiednio o 1,7 mm ($p = 0,06$) i o 3,2 mm ($p = 0,001$), co doprowadziło w grupie leczonych kar-

Tabela 4. Zalecane na podstawie dowodów naukowych stosowanie β -adrenolityków u chorych z niewydolnością serca

β -adrenolityk stosowany na podstawie dowodów naukowych	dawka początkowa (w mg)	dawka maksymalna (w mg)
bizoprolol	1,25 raz dziennie	10 raz dziennie
karwedilol ^a	3,125 dwa razy dziennie	25 dwa razy dziennie
karwedilol w postaci o kontrolowanym uwalnianiu	10 raz dziennie	80 raz dziennie
bursztynian metoprololu	12,5-25 raz dziennie	200 raz dziennie

^a W łagodnej lub średnio zaawansowanej niewydolności serca skuteczność obserwuje się po przekroczeniu dawki 6,25 mg dwa razy dziennie i wzrasta ona w przedziale 6,25 do 25 mg dwa razy dziennie

Dane z „Circulation”⁸, „Circulation”⁷⁷ oraz „Expert Opin Pharmacother”⁷⁸

wedilolem do zwiększenia wartości frakcji wyrzutowej lewej komory o 5,3% ($p < 0,0001$).

Badanie MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment) będące jednym z 4 protokołów terapeutycznych programu US Carvedilol Heart Failure Program wykazało, że w porównaniu z placebo u pacjentów z łagodną i średnio zaawansowaną niewydolnością serca karwedilol może zmniejszać przebudowę mięśnia sercowego.⁷⁷ Karwedilol w sposób zależny od dawki zwiększał też frakcję wyrzutową lewej komory o 5, 6 i 8 jednostek w grupie otrzymujących odpowiednio 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg 2 × dz.; wyniki uczestników każdej z badanych grup były istotnie różne od wyników grupy kontrolnej otrzymujących placebo ($p < 0,005$ dla wszystkich dawek), a efekt był w sposób liniowy zależny od dawki ($p < 0,01$). W badaniu wykazano też, że w porównaniu z placebo umieralność także zmniejsza się w sposób zależny od dawki: w grupie otrzymujących 6,25 mg ryzyko względne wynosiło 0,356 (95% CI 0,127-0,998; $p < 0,05$), w grupie otrzymujących 12,5 mg 0,416 (95% CI 0,158-1,097; $p = 0,07$) i w grupie otrzymujących 25 mg 0,067 (95% CI 0,009-0,51; $p < 0,001$).

MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure), największe ($n = 3991$) badanie kliniczne oceniające skuteczność blokowania receptorów β -adrenergicznych w niewydolności serca, to prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie skuteczności bursztynianu metoprololu w postaci o kontrolowanym i przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z objawową niewydolnością serca (klasy II do IV wg NYHA; frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$) kontrolowaną leczeniem standardowym.⁷ Po 12 miesiącach obserwacji okazało się, że bursztynian metoprololu zmniejsza umieralność o 34% ($p = 0,0062$), a ryzyko zgonu lub hospitalizacji o 19% ($p < 0,001$).^{7,82} Bursztynian metoprololu o 41% obniżał też ryzyko nagłego zgonu ze wszystkich przyczyn ($p < 0,001$) i o 49% ryzyko zgonu z powodu zaostrzenia niewydolności serca ($p = 0,002$).^{7,82} W porównaniu z placebo bursztynian metoprololu skracał czas hospitalizacji z wszystkich przyczyn o 17%, a z powodu niewydolności serca o 36%.

W badaniu CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) działanie bizoprololu, selektywnego antagonisty receptorów β_1 , porównywano z placebo u 2647 objawowych pacjentów z niewy-

dolnością serca (klasa III lub IV wg NYHA; frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$) otrzymujących inhibitory ACE i leki moczopędne.^{6,83} W czasie średnio 1,3 roku obserwacji bizoprolol znacząco zmniejszył umieralność (o 34% v. placebo; $p < 0,0001$).⁶ Zmniejszył również liczbę zgonów z przyczyn krążeniowych ($p = 0,0049$), hospitalizacji z wszystkich przyczyn ($p = 0,0006$) i przyjęć z powodu zaostrzenia niewydolności serca (32% zmniejszenie v. placebo; $p < 0,0001$). W otwartym badaniu obejmującym 201 pacjentów frakcja wyrzutowa lewej komory po 3 miesiącach podawania maksymalnej tolerowanej dawki bizoprololu (dawka średnia \pm SD, $8,8 \pm 2,4$ mg/24h) poprawiła się (średnio: 31% wyjściowo, 41% po bizoprololu; $p < 0,0001$). W porównaniu z wartościami wyjściowymi bizoprolol znacząco zmniejszał też końcowoskurczowy i końcoworozkurczowy wymiar (odpowiednio o 4,9 mm i o 2,3 mm; dla obu $p < 0,0001$) i objętość (odpowiednio o 33 ml i 28 ml; dla obu $p < 0,0001$) lewej komory.⁸⁴

W badaniu BEST w grupie 2708 objawowych pacjentów z niewydolnością serca (klasa III lub IV wg NYHA; frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$), leczonych w sposób optymalny, w tym otrzymujących inhibitory ACE, wpływ bucindololu, neselektywnego antagonisty receptorów β -adrenergicznych, i leku rozkurczającego naczynia porównywano z placebo.⁷⁹ Po trwającym średnio dwa lata okresie obserwacji wykazano, że w porównaniu z placebo podawanie bucindololu w sposób nieznamienny zmniejszało umieralność (wskaźnik ryzyka 0,90; $p = 0,13$). W porównaniu z placebo bucindolol znacząco zmniejszał jednak umieralność z przyczyn krążeniowych (o 14% v. placebo; $p = 0,04$).

W obejmującej 79 osób analizie częściowej prowadzonej w ramach badania BEST wykazano, że wśród pacjentów z rezerwą skurczową, ocenianą na podstawie reakcji na wlew z dobutaminy, bucindolol miał znaczący, korzystny wpływ na przeżycie.⁸⁵ U pacjentów bez rezerwy skurczowej wyjściowe stężenia noradrenaliny były wyższe, ale podawanie bucindololu obniżało je skutecznie, co sugeruje, że w tej grupie występuje silniejszy napęd adrenergiczny oraz że bucindolol wywołuje u tych chorych bardziej nasilone działanie sympatykolityczne.

W innej analizie częściowej prowadzonej w ramach badania BEST ($n = 1040$) stwierdzono, że skuteczność bucindololu można przewidzieć na podstawie częstego polimorfizmu genu kodujące-

go receptor β_1 -adrenergiczny (zamiana argininy [Arg] w pozycji 389 na glicynę [Gly]; $n=94$ homozygotyczna dla Gly). U otrzymujących bucindolol pacjentów z genotypem Arg389Arg obserwowano zmniejszenie liczby zgonów o 38% w porównaniu z placebo ($p=0,03$), podczas gdy wśród osób z genotypem Arg389Gly nie obserwowano działania terapeutycznego bucindololu.⁸⁶ Ta obserwacja stanowi podstawę do opracowania prospektywnego, rejestrowego badania farmakogenomicznego, w którym randomizacja pacjentów do leczenia bucindolem lub innymi β -adrenolitykami będzie dokonywana na podstawie polimorfizmu Arg389 genu kodującego receptor β_1 -adrenergiczny.

Poza badaniami kontrolowanymi placebo przeprowadzono również duże badanie COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) porównujące bezpośrednio karwedilol z winianem metoprololu w leczeniu pacjentów z łagodną lub średnio zaawansowaną niewydolnością serca (średnia frakcja wyrzutowa lewej komory 26%). Przydzielono ich losowo do grupy leczonych karwedilem w dawce docelowej 25 mg 2 × dz. bądź do grupy otrzymujących winian metoprololu w dawce docelowej 50 mg 2 × dz.⁷⁶ Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 58 miesięcy karwedilol w porównaniu z winianem metoprololu znacząco zmniejszył liczbę wszystkich zgonów (RR 17%; $p=0,0017$), zgonów z przyczyn krążeniowych (RR 20%; $p=0,0004$) oraz z powodu udaru (RR 66%; $p=0,0006$).^{76,87} W porównaniu z metoproleem u leczonych karwedilem stwierdzono zmniejszenie o 22% przypadków nowo rozpoznanej cukrzycy ($p=0,048$).⁸⁸ Długo zastanawiano się, czy w badaniu COMET zastosować winian metoprololu, ponieważ w badaniu MERIT-HF użyto bursztynianu tego związku. Wyniki pacjentów, którzy w badaniu COMET osiągnęli docelowe dawki obu leków, nie różniły się w porównaniu z ogólnymi wynikami badania.⁸⁹ W metaanalizie 19 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oceniających działanie karwedilolu i metoprololu w grupie 2184 pacjentów z niewydolnością serca, u których zmierzono frakcję wyrzutową lewej komory przed rozpoczęciem terapii i średnio po 8,3 miesiącach jej trwania, karwedilol spowodował zwiększenie tej frakcji o 6,5% ($\pm 0,5\%$; $p<0,0001$), a metoprolol o 3,8% ($\pm 0,5\%$; $p<0,0001$) w porównaniu z placebo.⁹⁰ W czterech uwzględnionych we wspomnianej metaanalizie badaniach porównujących bezpośrednio karwedilol z winianem metoprololu karwedilol spowodował zwiększenie frakcji wyrzutowej znacząco bardziej niż metoprolol w postaci winianu (8,9% v. 5,5%; $p=0,009$).

Zaawansowana faza C niewydolności serca

W piśmiennictwie medycznym można znaleźć wiele dowodów na stosowanie β -adrenolityków u pacjentów z łagodną i średnio zaawansowaną niewydolnością serca, natomiast tylko nieliczne dane dotyczą bezpieczeństwa i skuteczności ich przewlekłego stosowania u chorych z ciężką, przewlekłą postacią tej choroby. W badaniu COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study), w którym oceniano działanie karwedilolu w grupie 2289 pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa lewej komory $<25\%$),⁷⁴ obserwowano

no jednak wyraźne korzystne działanie leku na ogólne ryzyko zgonu (zmniejszenie o 35%; $p=0,001$), przy czym skumulowane ryzyko zgonu w ciągu roku wynosiło 18,5% w grupie placebo i 11,4% w grupie leczonych karwedilem. Lek zmniejszał łączne ryzyko zgonu i hospitalizacji z przyczyn krążeniowych o 27% ($p=0,00002$), a łączne ryzyko zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca – o 31% ($p=0,000004$).⁷⁵ Pacjenci otrzymujący karwedilol spędzili w szpitalu ogółem o 27% mniej dni ($p=0,0005$) i o 40% mniej dni z powodu niewydolności serca ($p<0,0001$). U pacjentów otrzymujących karwedilol ryzyko ciężkich działań niepożądanych ($p=0,002$), takich jak zaostrzenie niewydolności serca, nagły zgon, wstrząs kardiogeny czy tachykardia komorowa, było mniejsze niż u osób z grupy kontrolnej otrzymujących placebo. W badaniu COPERNICUS wyodrębniono 624 pacjentów z grupy dużego ryzyka (niedawno przeżyta lub nawracająca dekompenacja krążeniowa ≥ 3 hospitalizacje z powodu niewydolności serca w ciągu ostatniego roku), potrzeba dożylnej terapii inotropowej lub naczyniorozkurczowej w okresie 14 dni przed randomizacją lub wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 15\%$).⁷⁵ W tej ograniczonej populacji dużego ryzyka skumulowane, roczne ryzyko zgonu w grupie otrzymujących placebo wynosiło 28,5% na każdy pacjentorok obserwacji; w grupie otrzymującej karwedilol ryzyko to było niższe o 39% ($p=0,009$).⁷⁴ Wśród 371 pacjentów, u których frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła wyjściowo $<15\%$, związana z karwedilem poprawa rokowania klinicznego, w tym zmniejszenie liczby wszystkich zgonów oraz zgonów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, była podobna do obserwowanej u chorych, u których wskaźnik ten wynosił wyjściowo $>15\%$.⁹¹ Wskazuje to na celowość leczenia β -adrenolitykami, szczególnie karwedilem, nawet u pacjentów z zaawansowaną, przewlekłą niewydolnością serca.

Faza D niewydolności serca: pacjenci z ciężkimi objawami i nieprawidłowościami strukturalnymi w sercu

Pacjenci w tym stadium choroby są często zależni od leków inotropowych lub rozrusznika. Objawy występują także w spoczynku, i to mimo optymalnej farmakoterapii, wymagając częstych hospitalizacji.⁸ Pacjenci z niewydolnością serca w klasie IV według NYHA, w zależności od stopnia niestandardowości koniecznej terapii podtrzymującej (np. leków inotropowych, mechanicznego wspomaganie lewej komory i in.), mogą być zaliczani do fazy C lub D klasyfikacji ACC/AHA.^{8,26} Nie ma dużych badań klinicznych oceniających wpływ przewlekłej farmakoterapii w tej grupie chorych. Pacjenci w fazie D niewydolności serca mogą tolerować tylko niewielkie dawki antagonistów neurohormonów albo nie tolerować ich wcale. W badaniu REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) 129 pacjentów w schyłkowym okresie niewydolności serca, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia serca, przydzielono losowo do wszczepienia mechanicznego wspomaganie lewej komory ($n=68$) bądź do optymalnej farmakoterapii ($n=61$).⁹² Jak wykazano, analizując zastosowane wyjściowo leczenie, ok. 56% uczestników tolerowało inhibitory ACE, a tylko 22%

β -adrenolityki. Rozważając włączenie β -adrenolityków u chorych z niewydolnością serca oporną na leczenie, należy więc zachować dużą ostrożność. W tych przypadkach terapię powinno się rozpoczynać od bardzo małych dawek, a pacjentów ściśle obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nietolerancji. Nietolerancja inhibitorów ACE lub β -adrenolityków jest bardzo złym wskaźnikiem rokowniczym. Podczas hospitalizacji z powodu niewydolności serca z reguły zalecane jest kontynuowanie podawania β -adrenolityków, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjenci są niestabilni hemodynamicznie, mają objawy niedokrwienia narządów lub wymagają dożylnego podawania preparatów inotropowo dodatnich z grupy agonistów receptorów β -adrenergicznych.⁸ U chorych w schyłkowej fazie niewydolności serca, u których standardowe leczenie doustne nie przynosi rezultatów, należy rozważyć: ciągły wlew dożylny leków inotropowo dodatnich, mechaniczne wspomaganie krążenia, wpisanie pacjenta na listę oczekujących na przeszczepienie serca lub opiekę hospicyjną.

Podsumowanie

β -adrenolityki odgrywają ważną rolę w leczeniu niewydolności serca i udowodniono, że zmniejszają prawdopodobieństwo rozwoju tej choroby do kolejnych faz. Powinny zostać włączone do sche-

matów terapeutycznych opracowanych dla pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory, których celem jest zapobieganie rozwojowi choroby do objawowej fazy niewydolności serca oraz spowolnienie lub zahamowanie przebudowy mięśnia komory i zmniejszenie liczby zgonów. Na podstawie dowodów naukowych, uzyskanych z dużych, dobrze zaplanowanych badań klinicznych, wskazujących na poprawę przeżycia w porównaniu z placebo, połączone leczenie β -adrenolitykami (bizoprololem, karwedilolem lub bursztynianem metoprololu) i standardowymi lekami stanowi podstawę terapii wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i skurczową dysfunkcją lewej komory.

Dziękuję dr Crystal Murcia z ProEd Communications Inc. za pomoc redakcyjną i wালিডację piśmiennictwa podczas przygotowywania niniejszego artykułu.

Oświadczenie

Wsparcie finansowe na pomoc przy redakcyjnym opracowywaniu artykułu zapewniła firma GlaxoSmithKline. Dr Klapholz był konsultantem firmy GlaxoSmithKline.

Adres do korespondencji

Marc Klapholz, MD, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Medical Science Bldg, 185 S Orange Ave, Floor I, Room 536, Newark, NJ 07103-2714 (klapholz@umdnj.edu)

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

1. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N; International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-582.
2. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure [editorial]. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-254.
3. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-823.
4. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A; V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation.* 1993;87(6)(suppl):V140-V148.
5. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1257-1263.
6. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-2007.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis 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 (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *Circulation.* 2005 Sep 20;112(12):e154-e235. Epub 2005 Sep 13.
9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al; US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-1355.
10. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al; SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82(5): 1724-1729.
11. Criteria Committee of the New York Heart Association, Dolgin M, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, eds. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, MA: Little, Brown & Co; 1994.
12. Ventura HO. Benefits of inpatient initiation of β -blockers. *Am Heart J.* 2004;148(6):944-950.
13. Bhatia GS, Sosin MD, Grindulis KA, Davis RC, Lip GY. Rheumatoid disease and the heart: from epidemiology to echocardiography. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14(1):65-76.
14. Pedersen ME, Cockcroft JR. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(4):279-286.
15. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(4):269-277.
16. Bangalore S, Messerli FH. β -Blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. *Int J Clin Pract.* 2008;62(11):1643-1646.
17. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of β -blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation.* 2008;117(20):2706-2715.
18. Weber MA, Bakris GL, Giles TD, Messerli FH. Beta-blockers in the treatment of hypertension: new data, new directions. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(3):234-238.
19. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-1562.
20. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med.* 1996;156(16):1789-1796.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 [published correction appears in *BMJ.* 1999;318(7175):29]. *BMJ.* 1998;317(7160):703-713.
22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published corrections appear in *JAMA.* 2003;289(2):178 and 2004;291(18):2196]. *JAMA.* 2002;288(23):2981-2997.
23. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 1997;277(9):739-745.
24. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 14;50(7):563-572. Epub 2007 Jul 30.
25. Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(2):61-63.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206-1252. Epub 2003 Dec 1.
27. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.
28. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1482-1489.
29. Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kucin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(13):1062-1072.

30. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-123.
31. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213-1225. Epub 2006 Feb 13.
32. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805-2816.
33. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of β -blockers in COPD: a concern for nonselective β -blockers. *Chest*. 2005;127(3):818-824.
34. Abraham WT. Switching between beta blockers in heart failure patients: rationale and practical considerations. *Congest Heart Fail*. 2003;9(5):271-278.
35. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995;18(5):708-714.
36. Wilson CS, Gau GT, Fulton RE, Davis GD. Coronary artery disease in diabetic and nondiabetic patients: a clinical and angiographic comparison. *Clin Cardiol*. 1983;6(9):440-446.
37. Bell DS. Hypertension in the person with diabetes. *Am J Med Sci*. 1989;297(4):228-232.
38. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1943-1949.
39. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-2038.
40. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, et al; The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4)(suppl A):14A-19A.
41. Chae CU, Glynn RJ, Manson JE, Guralnik JM, Taylor JO, Pfeffer MA. Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly. *Circulation*. 1998;98(suppl I):721.
42. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103(22):2668-2673.
43. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):870-875.
44. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(5):591-599.
45. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1551-1562. Epub 2006 Sep 15.
46. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338(10):645-652.
47. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published corrections appear in *N Engl J Med*. 2000;342(18): 1376 and 2000;342(10):748]. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-153.
48. Bell DS. Beta-adrenergic blocking agents in patients with diabetes: friend and foe. *Endocr Pract*. 1999;5(1):51-53.
49. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(13):905-912.
50. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al; LIFE Study Group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20(9):1879-1886.
51. Olsen MH, Fossum E, Hoieggren A, et al. Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy. *J Hypertens*. 2005;23(4):891-898.
52. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227-2236.
53. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. 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(12):955-959.
54. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study [published correction appears in *J Hypertens*. 1996;14(11):1382]. *J Hypertens*. 1996;14(4):489-494.
55. Falkner B, Francos G, Kushner H. Metoprolol succinate, a selective beta-adrenergic blocker, has no effect on insulin sensitivity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(5):336-343.
56. Haenni A, Lithell H. Treatment with a β -blocker with 2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism*. 1994;43(4):455-461.
57. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al; SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-677.
58. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions [published correction appears in *N Engl J Med*. 1992;327(24):1768]. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685-691.
59. Tsikouris JP, Cox CD. Pharmacologic blockade of the renin-angiotensin system: vascular benefits beyond commonly understood pharmacologic actions. *Pharmacotherapy*. 2003;23(9):1141-1152.
60. Grimm RH Jr. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am Heart J*. 1991;122(3, pt 2):910-918.
61. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med*. 1995;122(2):133-141.
62. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):977-982. Epub 2003 Aug 11.
63. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Betaadrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(4):916-923.
64. Gheorghiadu M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97(3):282-289.
65. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al; SAVE Investigators. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):229-236.
66. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-1390.
67. Philippides GJ. Managing the post-myocardial infarction patient with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Cardiology*. 2006;105(2):95-107. Epub 2005 Dec 7.
68. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;113(24): 2851-2860.
69. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):525-530.
70. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N; CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):201-206. Epub 2004 Jan 5.
71. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al; CARMEN investigators and co-ordinators. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction: the carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004;18(1):57-66.
72. Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, et al; REVERT Study Group. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):49-56. Epub 2007 Jun 18.
73. 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(9049):375-380.
74. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-1658.
75. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-2199.
76. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al; COMET Investigators. 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(9377):7-13.
77. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al; MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 94(11):2807-2816.
78. Fonarow GC. Profile of carvedilol controlled-release: a new once-daily formulation of carvedilol. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(18):2533-2546.
79. 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(22):1659-1667.
80. Fowler MB, Vera-Lionch M, Oster G, et al; U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure: incidence, resource utilization and costs. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1692-1699. **ciąg dalszy na str. 111**



Komentarz:

dr n. med. Krystian Josiak, Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej we Wrocławiu, Ośrodek Chorób Serca 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu
prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak, Ośrodek Chorób Serca 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu

Historia klinicznego zastosowania β -adrenolityków ma już ponad pół wieku i należy do ciekawszych w medycynie, zwłaszcza w kontekście leczenia niewydolności serca. Jeszcze w latach 80. XX wieku β -adrenolityki uważano za przeciwwskazane u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Wprawdzie od dawna wiadomo, że w przebiegu niewydolności serca, w odpowiedzi na spadek rzutu serca, dochodzi do wzrostu aktywności układu współczulnego, ale długo sądzono, że jest to mechanizm kompensacyjny, przeciwdziałający narastaniu objawów choroby. Obawiano się również ujemnego inotropowego wpływu tych leków. Wyniki wielu badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują jednak, że β -adrenolityki, choć rzeczywiście działają inotropowo ujemnie na prawidłowy mięsień sercowy, to stosowane przewlekłe wykazują paradoksalny korzystny efekt u chorych z niewydolnością serca. Wyraża się on poprawą funkcji oraz odwróceniem patologicznej przebudowy lewej komory, a w aspekcie klinicznym – zmniejszeniem chorobowości i umieralności.^{1,2}

W wyniku pobudzenia zlokalizowanych w sarkolemie komórek mięśnia sercowego receptorów β_1 następuje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP, co prowadzi do aktywacji białkowej kinazy A (PKA – *protein kinase A*) i następnej fosforylacji białek uczestniczących w homeostazie jonów wapniowych, w tym fosfolambanu, kanału wapniowego typu L oraz sarkoplazmatycznego kanału uwalniającego wapń (receptora rianodynowego – RyR2). Powoduje to wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, wywołując tym samym dodatni efekt inotropowy. W niewydolności serca przewlekłe wzmoczone aktywność adrenergiczna może jednak paradoksalnie prowadzić do pogorszenia kurczliwości mięśnia serca i dalszej progresji choroby, zaburzając homeostazę wapniową. Zwiększona w następstwie ciągłej stymulacji adrenergicznej aktywacja PKA indukuje bowiem hiperfosforylację RyR2 i sprzyja rozkurczowemu wyciekaniu jonów wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej. Przy współistnieniu stwierdzonej w niewydolnym sercu zmniejszonej fosforylacji fosfolambanu oraz obniżonej ekspresji wap-

niowej ATP-azy siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA2a) prowadzi to do spadku zasobów wapnia w obrębie siateczki sarkoplazmatycznej; w efekcie pogarsza się kurczliwość kardiomiocytów.³ Wykazano, że u chorych z przewlekłą skurczową niewydolnością serca β -adrenolityki przywracają prawidłowe funkcjonowanie RyR2, zmniejszając stopień jego fosforylacji. Niwelują tym samym niekorzystny wpływ przewlekłej nadmiernej stymulacji adrenergicznej na procesy transportu jonów wapnia w komórkach mięśniowych oraz przywracają wrażliwość kardiomiocytów na działanie β -mimetyków.⁴ β -adrenolityki zwiększają również ekspresję SERCA2a, a także fizjologicznej izoforymy łańcucha ciężkiego miozyny α , zmniejszając jednocześnie ekspresję izoforymy płodowej β .⁵ Korzystny wpływ na procesy transportu wapnia oraz modyfikacja ekspresji białek kurczliwych w obrębie kardiomiocytów to czynniki, które prawdopodobnie odpowiadają za obserwowaną w czasie przewlekłej terapii β -adrenolitykami poprawę kurczliwości mięśnia sercowego u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca. Inne potencjalnie korzystne mechanizmy działania tej grupy leków w przewlekłej niewydolności serca również wynikają z przeciwstawiania się aktywacji układu współczulnego. Należą do nich m.in. zwolnienie zwiększonej częstości akcji serca, poprawiające napełnianie komór serca i przepływy wieńcowy, oraz zwiększenie gęstości receptorów β_1 w sercu, przywracające rezerwę jego kurczliwości.⁶

Artykuł Klapholza jest omówieniem obecnej roli β -adrenolityków w leczeniu przewlekłej niewydolności serca na podstawie danych pochodzących z dużych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z randomizacją. Autor posługuje się klasyfikacją niewydolności serca zaproponowaną przez American College of Cardiology i American Heart Association (ACC/AHA), której dużą zaletę stanowi wyróżnienie 4 kolejnych etapów w naturalnym rozwoju choroby. Klasyfikacja ta obejmuje również pacjentów bez typowych objawów niewydolności serca, u których występują czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca, takie jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca (faza A), i pacjentów bez typowych objawów niewydolności, ale z niemyym klinicznie organicznym uszkodzeniem serca (faza B).⁷

Według zaleceń ACC/AHA wszyscy chorzy z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory (w fazie B), niezależnie od jej etiologii, powinni otrzymywać β -adrenolityk z uwagi na korzystny wpływ takiej terapii wyrażający się zmniejszeniem ryzyka postępu choroby oraz nagłego zgonu.⁷ Z kolei wytyczne European Society of Cardiology (ESC) jednoznacznie zalecają, aby w powyższej sytuacji stosować β -adrenolityki tylko u chorych po przebytych zawałach mięśnia sercowego. W przypadku dysfunkcji skurczowej o etiologii innej niż pozawałowa wytyczne te zalecają stosowanie w pierwszym rzędzie inhibitorów ACE.

Pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca powinno się leczyć jednym z trzech β -adrenolityków (bursztynian metoprololu, bizoprolol, karwedilol), których skuteczności dowiodły duże badania kliniczne z randomizacją, przede

wszystkim MERIT-HF, CIBIS II oraz COPERNICUS, szczegółowo prezentowane przez autora artykułu. Rozczarowujące wyniki badania BEST z bucindololem wskazują bowiem, że w omawianej sytuacji nie mamy do czynienia z efektem klasy, nie można więc przypisywać korzystnego obserwowanego w wyżej wymienionych badaniach działania innym lekom z tej grupy. W tym miejscu należy wspomnieć również o nebiwololu, selektywnym β_1 -adrenolityku wykazującym dodatkowe działanie wazodylatacyjne dzięki pobudzeniu procesów biosyntezy tlenu azotu.⁸ Lek ten nie jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia niewydolności serca, natomiast aktualne wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca wymieniają nebiwolol wśród β -adrenolityków rekomendowanych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca.⁹ W badaniu SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) wykazano korzystny wpływ nebiwololu na zmniejszenie częstości zgonów lub hospitalizacji z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (złożony parametr oceny końcowej) u chorych w starszym wieku ze skurczową niewydolnością serca.¹⁰

Nieliczne dane przemawiają za stosowaniem leków z omawianej grupy u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Korzystne wyniki badania COPERNICUS, w którym oceniano efekty leczenia karwedilolem w grupie 2289 chorych z ciężką niewydolnością serca z LVEF <25%, zdecydowanie przemawiają jednak za celowością leczenia tych pacjentów β -adrenolitykami, w szczególności karwedilolem. Mechanizmy działania karwedilolu u chorych z ciężką niewydolnością serca nie są do końca jasne. Korzystne efekty stosowania metoprololu oraz bisoprololu obserwowane w badaniach – odpowiednio MERIT-HF i CIBIS-II – tłumaczono m.in. selektywnością tych leków w stosunku do receptorów β_1 . Karwedilol jest natomiast nieselektywnym β_1 - i β_2 -adrenolitykiem, dodatkowo wykazującym działanie α_1 -adrenolityczne. Lek ten ma również właściwości antyoksydacyjne i antyendotelinowe.¹¹ Być może tajemnicą obserwowanej w badaniu COPERNICUS skuteczności tego leku w ciężkiej niewydolności serca tkwi w złożonej wielopunktowej interferencji z niekorzystnymi efektami nadmiernej aktywacji układu adrenergicznego.

Co w zakresie stosowania β -adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca przyniesie przyszłość? Ze względu na coraz większą skuteczność stosowanych w kardiologii metod terapeutycznych oraz z powodu starzenia się populacji liczba chorych z niewydolnością serca w różnych jej fazach będzie się zwiększać. Szczególnym wyzwaniem będzie leczenie zaawansowanej niewydolności serca, która obecnie przysparza lekarzom wiele trudności. U pacjentów ze skurczową niewydolnością serca, bez względu na jej przyczynę, pierwszą linię terapii stanowią β -adrenolityki i inhibitory ACE. Od wielu lat trwają po-

szukiwania nowych leków, które mogłyby przedłużyć życie pacjentom z niewydolnością serca. Dotychczas nie udało się powtórzyć sukcesu terapeutycznego na miarę antagonistów aldosteronu, β -adrenolityków lub inhibitorów ACE. Ze względu na ograniczone możliwości skutecznego oddziaływania terapeutycznego u chorych z niewydolnością serca powinniśmy położyć nacisk na realizację obowiązujących standardów. Zgodnie z nimi podstawową grupą leków stosowanych we wszystkich stadiach niewydolności serca są β -adrenolityki. Ważne, aby leki te stosować w dawkach docelowych, a jeżeli jest to niemożliwe – w maksymalnych tolerowanych. W sytuacji ostrej dekomensacji przewlekłej niewydolności serca nie powinno się odstawiać β -adrenolityków, chyba że występują objawy ciężkiej hipoperfuzji. Najczęściej wskazane jest, aby w pierwszej kolejności zredukować dawkę β -adrenolityków o połowę, a przy braku poprawy stanu hemodynamicznego odstawić lek do czasu stabilizacji klinicznej i ponownie wdrożyć go według zasad stosowanych przy pierwszym kontakcie z pacjentem z niewydolnością serca (stopniowe zwiększanie dawek do docelowych w ciągu kilku-kilkunastu tygodni). Oczywiście nigdy nie należy rozpoczynać terapii β -adrenolitykami w sytuacji ostrej dekomensacji krążenia, jeżeli chory dotychczas nie przyjmował leków z tej grupy. Natomiast niezmiernie istotne jest, aby decyzję o ich wdrożeniu podjąć jeszcze w trakcie hospitalizacji. W naszej praktyce klinicznej zawsze pamiętamy o zasadzie: w sytuacji ostrej dekomensacji przewlekłej niewydolności serca nie myśl o odstawieniu β -adrenolityku, ale zastanów się, co zrobić, aby go nie odstawić.

Piśmiennictwo:

1. Fordy JM, Farrell MH, Krumholz HM: β -blocker therapy in heart failure. *JAMA* 2002; 287: 883-889.
2. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG i wsp. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-1231.
3. Barry WH, Gilbert EM: How do β -blockers improve left ventricular function in patients with congestive heart failure? *Circulation* 2003; 107: 2395-2397
4. Reinen S, Wehrens XHT, Vest JA i wsp. β -blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2459-2466.
5. Oves BD, Gilbert EM, Abraham WT i wsp. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346: 1357-1365
6. Gilbert EM, Abraham WT, Olen S i wsp. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-2825.
7. 2005 Writing Committee Members i wsp. 2009 Focused incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: e391-e479.
8. Ignarro LJ: Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebiwolol, a third generation β -blocker. *Blood Pressure* 2004; 13: 3-17.
9. Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442
10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS i wsp. Randomized trial to determine the effect of nebiwolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
11. Packer M, Coats AJ, Fowler MB i wsp. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.