

Metoprolol jako uniwersalny β -bloker – przykładowe scenariusze kliniczne

Metoprolol as a universal β -blocker: sample clinical scenarios

lek. Michał Grabysa¹, lek. Agata Tomaszewska¹, dr hab. n. med. Radosław Grabysa^{1,2}

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, SPZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
Ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Radosław Grabysa

² Katedra Pulmonologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Anna Doboszyńska, prof. UWM

WSTĘP

Ostatnie wyniki olbrzymiego badania epidemiologicznego, znanego pod akronimem GBD (*Global Burden of Disease Study*), opublikowane w „The Lancet” potwierdzają, że choroby układu sercowo-naczyniowego (ChUSN) odpowiedzialne są wciąż za przytłaczającą większość zgonów na świecie [1]. Całkowicie zrozumieliśmy w tej sytuacji jest więc dążenie całego medycznego świata do zahamowania, a następnie odwrócenia tego wysoce niekorzystnego trendu. Jednym z głównych narzędzi wykorzystywanych do osiągnięcia tego celu jest ciągle rozwijająca się farmakoterapia kardiologiczna.

Ostatnie 30-lecie stoi pod znakiem imponujących rezultatów nowoczesnych badań klinicznych z kręgu medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*), które potwierdziły istotne znaczenie wielu odpowiednio stosowanych leków w poprawie rokowania w populacjach zarówno zagrożonych, jak i cierpiących z powodu spektrum ChUSN.

Lekami, które na pewno w istotny sposób wpłynęły na kształt nowoczesnego *armamentarium* będącego w dyspozycji współczesnego lekarza w tym zakresie, są leki β -adrenolityczne (LBA), powszechnie nazywane β -blokerami.

Według Eugene’a Braunwalda, powszechnie uważanego za jednego z twórców nowoczesnej kardiologii, LBA są obok inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) i statyn jednym z triumfów współczesnej medycyny, który przełożył się na poprawę rokowania oraz komfortu życia milionów osób na całym globie [2].

Nagroda Nobla, którą w 1988 r. za całokształt prac nad LBA został uhonorowany sir James Black, jest swoistym znakiem firmowym tej ciągle rozwijającej się i powszechnie stosowanej grupy leków, która w 3 ostatnich dekadach wręcz zrewolucjonizowała farmakoterapię sercowo-naczyniową. Podstawowymi wskazaniami do stosowania LBA są: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu oraz niewydolność serca.

Należy pamiętać o mechanizmach i efektach działania LBA, które wykraczają poza ich powszechnie znaną ujemną aktywność chrono-, ino- i dromotropową, wynikającą z blokady receptorów β w różnych tkankach, przede wszystkim w kardiomiocytach. Wspomnieć tu trzeba m.in. o hamowaniu wydzielania reniny i endoteliny, zwiększaniu syntezy przedsionkowego peptydu natriuretycznego i prostacykliny, działaniu przeciw-

płatkowym i zwiększającym aktywność fibrynolityczną osocza. Bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia są również ośrodkowe działanie lipofilnych LBA (redukcja napięcia współczulnego) oraz ich wpływ na stabilizację blaszki miażdżycowej [3].

Obecnie obowiązujące wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym opublikowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*), oraz przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) wciąż zaliczają LBA do podstawowych grup leków hipotensyjnych, zwłaszcza u chorych z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że w powyższych dokumentach uznano przyspieszoną czynność serca ($> 80/\text{min}$) za dodatkowy, niezależny czynnik ryzyka niekorzystnego rokowania, w tym zgonu, co dodatkowo wzmacnia pozycję LBA w nowoczesnym podejściu do leczenia w tej populacji chorych [4, 5]. Omawiana grupa leków stanowi jednocześnie zasadniczy filar nowoczesnej farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca oraz stabilnej choroby wieńcowej, co znalazło odbicie w odpowiednich wytycznych ESC [6, 7].

W procesie decyzyjnym dotyczącym wyboru konkretnego LBA w ściśle określonej sytuacji klinicznej wspomniane wyżej dokumenty towarzystw naukowych zwracają uwagę na bardzo istotną pozycję metoprololu – wysoce kardioselektywnego LBA pozbawionego własnej aktywności sympatykomimetycznej, a zwłaszcza jego formy o powolnym uwalnianiu występującej w postaci bursztynianu, która może być stosowana w jednorazowej dawce w ciągu doby.

W porównaniu z innymi dostępnymi kardioselektywnymi LBA bursztynian metoprololu (metoprolol CR/XL) charakteryzuje się najszerzymi zarejestrowanymi wskazaniami, które obejmują:

- nadciśnienie tętnicze (również u dzieci i młodzieży w wieku 6–18 lat)
- chorobę niedokrwinną serca
- objawową, przewlekłą niewydolność serca z upośledzoną czynnością lewej komory
- zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u chorych po przebyciu ostrej fazy zawału mięśnia sercowego

- zaburzenia rytmu serca (zwłaszcza tachykardia nadkomorowa, ekstrasystolia przedwczesna pochodzenia komorowego, migotanie przedsionków)
- czynnościowe zaburzenia pracy serca z napadowymi zaburzeniami rytmu
- profilaktykę migreny [8].

Bardzo często dyskutowaną w trakcie codziennej praktyki jest kwestia tzw. docelowych dawek LBA, które powinny być stosowane u chorych z ChUSN. Problem ten dotyczy przede wszystkim chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), w których odpowiednio prowadzona farmakoterapia z wykorzystaniem docelowych lub maksymalnie tolerowanych dawek LBA istotnie zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz ryzyko nagłej śmierci sercowej w mechanizmie złośliwych zaburzeń rytmu (częstoskurcz komorowy [VT, *ventricular tachycardia*] lub migotanie komór [VF, *ventricular fibrillation*]).

Pojęcie maksymalnie tolerowanej przez chorego dawki LBA nie jest jasno sprecyzowane, a dawki stosowane w codziennej praktyce klinicznej są znacznie niższe od tych, które były stosowane w dużych badaniach klinicznych, oraz tych, które obecnie są zalecane przez ekspertów. Na przykład średnia dawka metoprololu CR/XL stosowana w trakcie badania MERIT-HF (*Effect of metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure*) – największego z przeprowadzonych według zasad EBM badań klinicznych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (PNS), w którym zaobserwowano imponującą, 34-procentową redukcję śmiertelności całkowitej w grupie leczonej tym lekiem – wynosiła 139 mg/24 h [9]. Natomiast w wytycznych ESC dotyczących postępowania w niewydolności serca jako docelową, najbardziej skuteczną dawkę metoprololu CR/XL oszacowano na 200 mg/24 h [6]. Jak wynika z danych rejestru OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized HF Patients*) średnia dawka dobową LBA przed hospitalizacją wynosiła $< 50\%$ dawki docelowej. Natomiast przy wypisie ze szpitala mniej niż 10% chorych miało przepisaną dawkę docelową, a u ponad $\frac{2}{3}$ dawki LBA nie zwiększono w ciągu 90 dni po wypisie [10]. Przyczyny stosowania niskich dawek LBA w codziennej praktyce są złożone i obejmują m.in. rzeczywiste lub przesadnie zgłaszane działania niepożądane leku, a szczególnie obawy lekarzy przed zwiększa-

niem dawki oraz ich inercję terapeutyczną [11]. Zgodnie ze współczesnym poglądem stosowana dawka LBA powinna być więc przede wszystkim skuteczna w doprowadzeniu do odpowiedniego zwolnienia spoczynkowej częstości akcji serca ($< 65\text{--}70/\text{min}$) przy jednoczesnym uwzględnieniu schorzeń współistniejących i dobrej tolerancji leczenia przez chorego, co ma zasadnicze znaczenie w przypadku konieczności wieloletniego przyjmowania leku [3].

Przedstawione poniżej przypadki dokumentują scenariusze kliniczne, w których zgodnie z aktualnymi zaleceniami ekspertów powinien znaleźć swoje miejsce odpowiednio stosowany, wysoce kardioselektywny oraz długo działający LBA, jakim jest metoprolol CR/XL.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek pierwszy

Urzędnik bankowy, 59 lat, po przebytych prawie 3 lata wcześniej rozległym zawale ściany przedniej z uniesieniem odcinka ST (leczonym pierwotną angioplastyką gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej oraz gałęzi okalającej z implantacją dwóch stentów uwalniających ewerolimus) i wywiadem samoistnego NT, zgłosił się do poradni kardiologicznej na planową wizytę kontrolną. Obecnie bez bólów dławicowych, duszności spoczynkowej. Chory jednak szybko się męczy – musi od ok. 6 miesięcy coraz częściej odpoczywać po wejściu na pierwsze piętro (uniemożliwia mu to okresowo pracę zawodową). Według chorego, który skrupulatnie kontroluje ciśnienie tętnicze, wynika to z „szybkiego, czasami nierównego pulsu pokazywanego przez aparat do mierzenia ciśnienia” (w spoczynku ok. $80\text{--}90/\text{min}$). Chory pali ok. 10 papierosów na dobę, jest bardzo nerwowy („problemy z młodym szefem”), prowadzi, jak podaje, „w miarę aktywny tryb życia” według zaleceń otrzymanych od fizykoterapeutów na turnusie w ramach wczesnej rehabilitacji pozawałowej. Dotąd pacjenta leczono: kwasem acetylosalicylowym $75\text{ mg}/24\text{ h}$, nebiwololem $2,5\text{ mg}/24\text{ h}$, atorwastatyną $40\text{ mg}/24\text{ h}$, trandolaprilem $4\text{ mg}/24\text{ h}$ i spironolaktonem $25\text{ mg}/24\text{ h}$.

Badanie przedmiotowe

Masa ciała chorego 79 kg , wzrost 168 cm , wskaźnik masy ciała (BMI, *body max index*) $27,9\text{ kg}/\text{m}^2$, obwód pasa 82 cm . Ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej

$139/78\text{ mmHg}$ (średnia z trzech pomiarów), bez istotnej różnicy między kończynami. Czynność serca miarowa, ok. $85/\text{min}$, nad polami płucnymi bez cech zastoju, wątroba i śledziona niepowiększone, bez obrzęków obwodowych.

Badania dodatkowe

W badaniach laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, stężenia glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, transaminaz, hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulation hormone*), jonogram, badanie ogólne moczu) bez odchyień od normy. Stężenie cholesterolu frakcji LDL $68,7\text{ mg}/\text{dl}$. Oznaczone stężenie NT-pro BNP $2948\text{ pg}/\text{ml}$ (norma do $100\text{ pg}/\text{ml}$). W spoczynkowym zapisie EKG: odchylenie osi elektrycznej serca w lewo, rytm zatokowy $80/\text{min}$, zespoły QS w I, aVL, $V_1\text{--}V_4$. W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera dominował rytm zatokowy (średnia częstość rytmu $74/\text{min}$, maks. $141/\text{min}$ o godz. 7:39, min. $61/\text{min}$ o godz. 3:10), w godzinach aktywności dość liczna ekstrasystolia przedwczesna pochodzenia komorowego (2022 pojedynczych pobudzeń na dobę, w tym w okresie aktywności fizycznej – dwa okresy bigeminy oraz 16 par). W badaniu echokardiograficznym (UKG): poszerzone jamy lewego serca (wymiar końcoworozkurczowy lewej komory – $6,15\text{ cm}$, pole powierzchni lewego przedsionka – ok. 27 cm^2), hipokineza koniuszka, przyległych segmentów ściany przedniej oraz przegrody międzykomorowej, mała niedomykalność mitralna oraz trójdzielnia, frakcja wyrzutowa lewej komory ok. 39% . Próba wysiłkowa EKG: ujemna (przy obciążeniu $7,10\text{ MET}$); na szczycie wysiłku obserwowano przedwczesne pojedyncze pobudzenia pochodzenia komorowego, które ustąpiły ok. 30 s po zaprzestaniu wysiłku; nie obserwowano zmian w zakresie odcinka ST elektrokardiogramu, które mogłyby świadczyć o niedokrwieniu.

Postępowanie

Pacjentowi przedstawiono informację o koniecznych zmianach stylu życia (przede wszystkim o zaprzestaniu palenia tytoniu). Biorąc pod uwagę zgłaszane dolegliwości oraz wyniki badań dodatkowych (zwłaszcza obraz HFrEF, komorowe zaburzenia rytmu w monitorowaniu EKG metodą Holtera oraz w trakcie próby wysiłkowej EKG), zmodyfikowano dotychczasową farmakoterapię, odstawiając nebiwolol i spironolakton, a w to miejsce włączono wysoce kardioselektywny oraz długo działający LBA bez własnej aktywności sympatykomimetycznej

– metoprolol CR/XL w jednorazowej dawce 25 mg podawanej rano, a także wysoce selektywny w stosunku do receptora mineralokortykoidowego eplerenon w dawce 25 mg/24 h (pozostałe leki bez zmian). W celu bezpiecznego zwiększenia dawki włączonego metoprololu CR/XL choremu zalecono systematyczne wizyty kontrolne co 2–3 tygodnie u prowadzącego kardiologa. W trakcie kontrolnego badania zwracano szczególną uwagę na potencjalne objawy dekompensacji niewydolności serca (m.in. pogorszenie wydolności fizycznej, obrzęki obwodowe, cechy zastojów nad polami płucnymi, bradykardię, hipotonię), które uniemożliwiłyby planowe podwojenie uprzednio stosowanej dawki LBA.

Wizyta po 3 miesiącach

Modyfikacja leczenia przyniosła znaczną poprawę stanu pacjenta, przejawiającą się lepszym samopoczuciem i zmniejszeniem nasilenia dolegliwości zgłaszanych podczas wizyty wstępnej (poprawiła się przede wszystkim tolerancja wysiłku fizycznego – obecnie bez problemu wchodzi na trzecie piętro, codziennie przejeżdża rowerem ok. 10 km). Średnia wartość ciśnienia tętniczego w pomiarach wykonywanych w domu wyniosła 113/73 mmHg, a średnia częstość akcji serca w spoczynku ok. 55/min (pomiar z tygodnia przez kontrolą). W kontrolnym monitorowaniu EKG metodą Holtera stwierdzono zwolnienie częstości rytmu zatokowego (średnia częstość rytmu 54/min, maks. 109/min o godz. 11:26, min. 35/min o godz. 2:21), w trakcie monitorowania bez pauz, zaburzeń rytmu i przewodzenia. Bardzo istotne dla pacjenta jest to, że zerwał z nałogiem palenia tytoniu, co dodatkowo poprawia jego dobre samopoczucie. W związku z korzystnym efektem włączenia metoprololu CR/XL (w stopniowo zwiększanej dawce) i eplerenonu, dobrą tolerancją oraz brakiem działań niepożądanych podjęto decyzję o kontynuacji farmakoterapii według następującego programu: metoprolol CR/XL 100 mg w jednorazowej dawce dobowej podawanej rano, trandolapril 4 mg/24 h, eplerenon 25 mg/24 h, atorwastatyna 40 mg/24 h, kwas acetylosalicylowy 75 mg/24 h, i wyznaczono wizytę kontrolną za kolejne 3 miesiące (zaplanowano: próbę wysiłkową EKG, badanie UKG oraz badania laboratoryjne, m.in. lipidogram, parametry wydolności nerek oraz stężenie NT-proBNP).

Przypadek drugi

Emerytowana, 69-letnia nauczycielka, z nadciśnieniem tętniczym oraz rozpoznanymi prawie 2 lata wcześniej

chorobą wieńcową oraz cukrzycą typu 2, zgłosiła się do przyszpitalnej poradni kardiologicznej na planową wizytę kontrolną. Wykonana przed ok. 3 miesiącami próba wysiłkowa EKG wypadła dodatnio (przerwana w 6. min przy obciążeniu 5,4 MET. W wykonanej wówczas tomografii komputerowej tętnic wieńcowych (chora nie zgodziła się na skierowanie na badanie koronarograficzne) stwierdzono ok. 50-procentowe zwężenie medialnego odcinka tętnicy przedniej zstępującej i nieistotne hemodynamicznie zmiany miażdżycowe w prawej tętnicy wieńcowej. W badaniu UKG stwierdzono umiarkowane poszerzoną jamę lewego przedsionka (pole powierzchni ok. 28 cm²), poza tym wielkość jam serca oraz kurczliwość były prawidłowe (frakcja wyrzutowa lewej komory została oszacowana na 63%). Pacjentkę po konsultacjach kardiologicznej i kardiochirurgicznej zakwalifikowano do dalszego leczenia zachowawczego.

Obecnie czuje się jednak niezbyt dobrze, zgłasza okresowo pojawiające się typowe bóle dławicowe. Dolegliwości pojawiają się ok. 7 razy w miesiącu, zwykle w godzinach porannych, w trakcie wchodzenia na drugie piętro, ale zawsze ustępują w spoczynku. Chora podaje jednocześnie, że bólowi coraz częściej towarzyszy uczucie „szybkiego i nierównego kołatania serca”. Należy zaznaczyć, że pacjentka nie przestrzega zasad zdrowego stylu życia, pali ok. 20 papierosów dziennie, prowadzi raczej siedzący, fotelowy tryb życia. Z zalecanych podczas ostatniej hospitalizacji leków – bisoprolol (5 mg/24 h), atorwastatyna (20 mg/24 h), perindopril (4 mg/24 h), metformina (1000 mg/24 h) oraz kwas acetylosalicylowy (75 mg/24 h) – stosuje jedynie statynę, metforminę i lek przeciwpłytkowy (po pozostałych „leci jej puls i ciśnienie”). Według chorej jeden z leków powoduje u niej uporczywy, suchy kaszel, który „pojawia się, nie wiadomo skąd”. W wykonywanych domowych pomiarach ciśnienia tętniczego jego wartości oscylują w zakresie 160–170 mmHg dla ciśnienia skurczowego i 90–95 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego, natomiast częstość akcji serca utrzymuje się w granicach 85–90/min.

Badanie przedmiotowe

Masa ciała chorej 99 kg, wzrost 154 cm, BMI 41,7 kg/m², obwód pasa 112 cm (cechy otyłości wisceralnej). Ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej 168/93 mmHg (średnia z trzech pomiarów), bez istotnej różnicy między kończynami. Czynność serca miarowa, ok. 85/min, pojedyncze skurcze dodatkowe, nad polami płucnymi bez cech za-

stoju, wątroba i śledziona niepowiększone, bez obrzęków obwodowych.

Badania dodatkowe

W badaniach laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, transaminazy, jonogram, TSH, mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*), badanie ogólne moczu) bez odchyłeń od normy. Stężenie glukozy na czczo 112 mg/dl, a cholesterolu LDL 91 mg/dl. W spoczynkowym zapisie EKG: zgodność osi elektrycznej serca, rytm zatokowy 78/min, bez pewnych cech niedokrwienia mięśnia sercowego, pojedyncza ekstrasystolia pochodzenia przedsionkowego. W wykonanym 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera dominował rytm zatokowy (średnia częstość rytmu 79/min, maks. 178/min o godz. 7:39, min. 55/min o godz. 3:54); w godzinach aktywności liczna ekstrasystolia przedwczesna pochodzenia przedsionkowego (3920 pojedynczych pobudzeń na dobę), kilka ok. 40–50-sekundowych napadów migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) z szybką czynnością komór oraz cechy „niemego” niedokrwienia mięśnia sercowego.

Postępowanie

Pacjentce zalecono odpowiednią modyfikację stylu życia, przede wszystkim zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej, redukcję masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu oraz stosowanie diety śródziemnomorskiej. Biorąc pod uwagę zgłaszane dolegliwości (typowe bóle dławicowe), wyniki badań dodatkowych (przede wszystkim stwierdzone w monitorowaniu EKG metodą Holtera napady migotania przedsionków) oraz obraz zespołu metabolicznego, chorej zaproponowano włączenie zmodyfikowanego leczenia farmakologicznego. Do terapii włączono wysoce kardioselektywny oraz długo działający LBA bez własnej aktywności sympatykomimetycznej – metoprolol CR/XL w jednorazowej porannej dawce 50 mg/24 h, nowoczesny, długo działający preparat hipotensyjny z grupy antagonistów wapnia – lerkaniidypinę w dawce 10 mg/24 h (wieczorem) oraz rozuwastatynę (20 mg/24 h). Biorąc pod uwagę rozpoznanie napadowego AF i związane z tym wybitnie zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (chora w skali CHA₂DS₂-VASc uzyskała 5 pkt), do leczenia włączono apiksaban w dawce 2 razy dziennie po 5 mg (odstawiając kwas acetylosalicylowy). Kontynuowano leczenie przeciwcukrzycowe z wykorzystaniem uprzednio przyjmowanej przez

pacjentkę metforminy. Jednocześnie zaplanowano wizytę kontrolną obejmującą również próbę wysiłkową oraz monitorowanie EKG metodą Holtera po 12 tygodniach.

Wizyta po 3 miesiącach

Rezultatem modyfikacji dotychczasowej farmakoterapii choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego była znaczna poprawa stanu chorej przejawiająca się przede wszystkim wyraźnie lepszym samopoczuciem oraz ustąpieniem zgłaszanych podczas poprzedniej wizyty dolegliwości. Przez ostatnie 3 miesiące chora ani razu nie odczuwała bólów dławicowych oraz „nierównego rytmu serca”, doszło też do widocznego zwiększenia tolerancji wysiłku fizycznego. Pacjentka podkreślała, że na zdecydowaną poprawę jakości jej życia wpłynęła również poprawa kontroli ciśnienia tętniczego, ustąpienie bezsenności, zawrotów głowy oraz uporczywego kaszlu. Średnie wartości ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca w pomiarach wykonywanych przez chorą wynosiły odpowiednio ok. 128/79 mmHg i 60/min. Nie bez znaczenia dla uzyskanego efektu było również rzucenie palenia tytoniu i redukcja masy ciała o prawie 10 kg. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 66 mg/dl, glukozy na czczo 91 mg/dl, a kreatyniny 0,81 mg/dl. Próba wysiłkowa EKG została zakończona w 8. min testu po osiągnięciu tętna ok. 120/min (8,1 MET). Reakcja presyjna w trakcie badania była prawidłowa, nie występowały dolegliwości dławicowe, duszność. W zapisie EKG podczas testu rytm zatokowy bez pewnych cech niedokrwienia mięśnia sercowego, bez zaburzeń rytmu. Próba została oceniona jako ujemna. W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera dominował rytm zatokowy (średnia częstość rytmu 56/min, maks. 117/min o godz. 6:19, min. 47/min o godz. 4:10), w godzinach aktywności pojedyncza ekstrasystolia przedwczesna pochodzenia przedsionkowego (111 pobudzeń na dobę), bez napadów migotania przedsionków, znacznie rzadziej w porównaniu z badaniem wyjściowym występowały również incydenty „niemego” niedokrwienia mięśnia sercowego.

Biorąc pod uwagę korzystne efekty wdrożonego podczas ostatniej wizyty leczenia oraz jego dobrą tolerancję, chorej zalecono kontynuację zarówno postępowania nefarmakologicznego, jak i farmakoterapii (metoprolol CR/XL 50 mg/24 h, lerkaniidypina 10 mg/24 h, rozuwastatyna 20 mg/24 h, metformina 1000 mg/24 h, apiksaban 2 razy dziennie po 5 mg) oraz wystawiono list kon-

sultacyjny dla lekarza rodzinnego, wyznaczając termin kontrolnej konsultacji za 6 miesięcy.

Komentarz

Pomimo coraz częściej pojawiających się aktualizacji zaleceń dotyczących leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, które są rezultatem ogłaszania często przełomowych wyników kolejnych badań klinicznych, LBA zajmują ciągle jedną z najważniejszych pozycji w nowoczesnej farmakoterapii kardiologicznej. Ta wyjątkowo silna i stabilna pozycja LBA wynika przede wszystkim z udokumentowanej bardzo wysokiej skuteczności tych leków w terapii niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu oraz choroby niedokrwiennej serca.

Próbując wskazać LBA, który mógłby być nazwany najbardziej uniwersalnym współczesnym β -blokerem, należy na pewno zwrócić uwagę na bursztynian metoprololu – lek, który występuje w nowoczesnej formie farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu (metoprolol CR/XL), zapewnia jeszcze większą kardioselektywność i mniejszą ilość działań niepożądanych oraz wykazuje jednocześnie największą wśród oryginalnych LBA liczbę zarejestrowanych wskazań do stosowania [8, 12].

Powyżej przedstawione scenariusze kliniczne dotyczą dwóch bardzo ważnych i powszechnie występujących problemów współczesnej kardiologii: przewlekłej niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego współistniejącego ze stabilną chorobą wieńcową i napadowym AF, oraz stosowania skutecznych i bezpiecznych dawek LBA w ich leczeniu. Zagadnienie powszechnego suboptymalnego w stosunku do zalecanego przez ekspertów dawkowania LBA w powyższych schorzeniach było przedmiotem cytowanego na wstępie artykułu z rejestru OPTIMIZE-HF, którego dane potwierdziły, że u większości chorych leczonych szpitalnie z powodu niewydolności serca stosowana przed hospitalizacją dawka LBA była mniejsza niż 50% zalecanej dawki docelowej [10].

Leki β -adrenolityczne stanowią ciągle jeden z głównych filarów, na których opiera się współczesna farmakoterapia u chorych z niewydolnością serca. Leczenie to istotnie zmniejsza śmiertelność całkowitą i ryzyko nagłego zgonu sercowego, a także redukuje częstość ho-

spitalizacji w tej grupie chorych. Według aktualnych wytycznych ESC leki β -adrenolityczne powinny być zawsze podawane w połączeniu z ACE-I lub antagonistą receptora angiotensynowego u wszystkich chorych z niewydolnością serca w II–IV klasie czynnościowej według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 40\%$ (HFREF). Leczenie z wykorzystaniem LBA należy rozpoczynać od małych dawek, podwajając je w odstępach 2-tygodniowych, dążąc do dawki docelowej lub najwyższej tolerowanej. Do LBA rekomendowanych przez ekspertów ESC w leczeniu niewydolności serca należą leki, których skuteczność została udokumentowana w badaniach klinicznych z kręgu EBM: metoprolol CR/XL, bisoprolol, karwedilol i nebiwolol (ten ostatni u chorych w wieku > 70 . r.ż.) [6, 11].

Wskazania do stosowania metoprololu CR/XL u chorych z niewydolnością serca ustalono w oparciu o rezultaty wielośrodkowego randomizowanego badania MERIT-HF, które było największym z badań oceniających skuteczność LBA w tej populacji chorych. Bursztynian metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca zmniejszył ryzyko śmiertelności całkowitej o 34%, a śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38%, ponadto przyczynił się do istotnej poprawy frakcji wyrzutowej lewej komory. Należy przypomnieć, że docelowa dawka tego leku w tej próbie klinicznej (podobnie jak w aktualnych wytycznych ESC) to 200 mg, a średnia stosowana w badaniu MERIT-HF dawka metoprololu CR/XL wynosiła 139 mg [9]. W metaanalizie Wikstranda i wsp. [13], w której porównano cztery klasyczne badania EBM dotyczące stosowania LBA w niewydolności serca (CIBIS-2 z bisoprololem, SENIORS-SHF z nebiwolem, COPERNICUS z karwedilem oraz MERIT-HF z metoprololem CR/XL), zaobserwowano, że największe korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności dotyczyły badania MERIT-HF, w którym oceniano metoprolol CR/XL. Lek ten był również jednym z najlepiej tolerowanych przez chorych LBA (obok karwedilolu).

W retrospektywnym duńskim badaniu Ruwalda i wsp. [14], do którego włączono prawie 3 tys. chorych z implantowanym w ramach pierwotnej prewencji nagłego zgonu sercowego kardiowerterem-defibrylatorem, wykazano istotną i zależną od stosowanej dawki metopro-

lolu redukcję ryzyka złośliwych komorowych zaburzeń rytmu (VT/VF), hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelności całkowitej. Największą korzyść w zakresie zmniejszenia ryzyka wszystkich ocenianych parametrów odnieśli chorzy, u których stosowano pośrednią (26–199 mg) i wysoką (≥ 200 mg) dawkę metoprololu. Uzyskane wyniki potwierdzają bardzo duże znaczenie zwiększania dawki LBA u chorych z niewydolnością serca do optymalnego, rekomendowanego przez wytyczne poziomu, co w konsekwencji istotnie poprawia rokowanie chorego.

Obecnie obowiązujące wytyczne ESH/ESC oraz PTNT dotyczące leczenia NT nadal zaliczają LBA do podstawowych grup w terapii hipotensyjnej zarówno w rozpoczynaniu, jak i kontynuacji leczenia [4, 5]. Według ekspertów klasyczne kardioselektywne LBA (np. metoprolol CR/XL) znajdują swoje zastosowanie u chorych z nadciśnieniem tętniczym z przyspieszoną czynnością serca (> 80 /min), w przypadkach współistnienia choroby niedokrwiennej serca i/lub niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu serca. Należy również wspomnieć, że według wytycznych ESC dotyczących postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej LBA są podstawowymi lekami objawowymi i powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu, przy braku przeciwwskazań u wszystkich pacjentów, w celu zmniejszenia objawów dławicowych, poprawy tolerancji wysiłku fizycznego oraz ograniczeniu objawowych oraz bezobjawowych epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego [7].

Metoprolol CR/XL to uznany lek w zapobieganiu epizodom AF, które zawsze pogarszają rokowanie chorego z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca.

W analizie badania MERIT-HF wykazano, że w czasie 12-miesięcznej obserwacji metoprolol CR/XL w średniej dawce 158 mg/24 h w porównaniu z placebo zmniejsza o 48% ryzyko migotania przedsionków [15]. W badaniu Kuhlkamp i wsp. [16], do którego włączono prawie 400 chorych po kardiowersji przetrwałego AF, 6-miesięczne leczenie metoprololem CR/XL (vs place-

bo) w sposób statystycznie istotny zmniejszało ryzyko nawrotu arytmii.

Należy przypomnieć, że prowadząc leczenie chorego z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca, miarą skuteczności terapii (m.in. z wykorzystaniem LBA) jest oprócz docelowych wartości ciśnienia tętniczego ($> 130/80$ mmHg) zwolnienie spoczynkowej częstości akcji, która nie powinna przekraczać 65–70/min (przyspieszona czynność serca, > 80 /min, to według cytowanych już ekspertów dodatkowy, niezależny czynnik ryzyka niekorzystnego rokowania).

PODSUMOWANIE

Współcześnie żaden praktykujący lekarz nie wyobraża sobie farmakoterapii powszechnie występujących chorób układu sercowo-naczyniowego (niewydolności serca, choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń rytmu) bez LBA. Dokonując wyboru konkretnego preparatu z tej grupy, należy zwrócić szczególną uwagę na doskonale przebadany w licznych badaniach klinicznych z kręgu EBM metoprolol – kardioselektywny LBA bez własnej aktywności sympatykomimetycznej, a przede wszystkim na jego nowoczesną formę farmaceutyczną o przedłużonym uwalnianiu (metoprolol CR/XL). Ta ostatnia zapewnia wysoki poziom *compliance*, który w konsekwencji prowadzi do dużej skuteczności prowadzonej farmakoterapii.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Radosław Grabysa

Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii,
Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
10-228 Olsztyn, al. Wojska Polskiego 37
e-mail: rgrabysa@wp.pl

STRESZCZENIE

W aktualnych wytycznych dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej niewydolności serca oraz chorobie wieńcowej istotną pozycję zajmuje nadal metoprolol – wysoce kardioselektywny β -bloker pozbawiony własnej aktywności sympatykomimetycznej. Eksperti zwracają szczególną uwagę na jego dokładnie przebadaną w wielu badaniach klinicznych nowoczesną postać farmaceutyczną o powolnym uwalnianiu występującą w postaci bursztynianu, która może być stosowana w jednorazowej dawce w ciągu doby, co w konsekwencji zapewnia wysoce *compliance* prowadzonej terapii. W pracy przedstawiono typowe scenariusze kliniczne, w których powinien być stosowany odpowiednio dawkowany metoprolol CR/XL, posiadający najwięcej wskazań rejestracyjnych wśród oryginalnych β -adrenolityków.

Słowa kluczowe: metoprolol CR/XL, dawkowanie, choroby układu sercowo-naczyniowego

ABSTRACT

Metoprolol, a highly cardioselective beta-blocker without intrinsic sympathomimetic activity, continues to play an important role in current treatment guidelines for hypertension, chronic heart failure, and coronary artery disease. Experts pay special attention to its modern, slow-release pharmaceutical form in the form of succinate, thoroughly tested in a number of clinical trials. Metoprolol succinate can be used in a single daily dose which ensures high compliance. The paper presents typical clinical scenarios in which appropriately dosed metoprolol CR/XL should be used. It should be emphasized that metoprolol CR/XL has the most registration indications among all the original β -blockers.

Key words: metoprolol CR/XL, dosage, diseases of the cardiovascular system

Piśmiennictwo

1. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1736-88.
2. Braunwald E. Cardiovascular pharmacology: a look back and a glimpse into the future. *Eur Heart J Cardiovasc. Pharmacother*. 2015; 1: 7-9.
3. Dąbrowski R. Antagoniści układu adrenergicznego. In: *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Via Medica, Gdańsk 2019*.
4. Williams B, Mancia G, Desormais I et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953-2041.
5. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1-86.
6. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiol Pol*. 2016; 74(10): 1037-147.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kardiol Pol*. 2013; 71(suppl X): 243-318.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Betaloc ZOK, 02.2017.
9. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. MERIT-HF Study Group: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000; 283: 1295-130.
10. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Dosing of Beta-Blocker Therapy Before, During, and After Hospitalization for Heart Failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure). *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1524-9.
11. Bhatt AS, DeVore AD, DeWald TA et al. Achieving a Maximally Tolerated β -Blocker Dose in Heart Failure Patients Is There Room for Improvement? *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(20): 2542-50.
12. Filipiak KJ, Opolski G. Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu leków beta-adrenolitycznych – spojrzenie z perspektywy 2005 roku. *Choroby Serca i Naczyń*. 2005; 2(3): 157-16.
13. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D et al. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med*. 2014; 275: 134-43.
14. Ruwald AC, Gislason GH, Vinther M et al. Importance of beta-blocker dose in prevention of ventricular tachyarrhythmias, heart failure hospitalizations, and death in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator recipients: a Danish nationwide cohort study. *Europace*. 2018; 20: f217-24.
15. Van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 539-54.
16. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(1): 139-46.