

Miejsce metoprololu
o przedłużonym uwalnianiu
w leczeniu chorych z niewydolnością
serca i migotaniem przedsionków.
Analiza badań klinicznych

Lek. Renata Gołębiowska-Wiatrak
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler

Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii UJ Collegium Medicum

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler



metocard[®]zk

bursztynian metoprololu

Miarowo tętni życiem

95
mg

47,5
mg

23,75
mg

Lek. Renata Gołębiowska-Wiatrak, prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii UJ Collegium Medicum
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler

Miejsce metoprololu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu chorych z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków. Analiza badań klinicznych

The role of extended-release metoprolol succinate in the treatment of patients with heart failure and atrial fibrillation. The analysis of clinical trials

Summary

Adrenergic blockers (beta-blockers, beta-adrenolytics) are one of the most important classes of drugs used in the treatment of cardiovascular diseases, including heart failure and atrial fibrillation. Metoprolol is a representative of this group of drugs, widely used in clinical practice for several decades. It is currently used as either metoprolol tartrate (immediate release formulation) or metoprolol succinate (extended release formulation). The use of a controlled-release form of the drug allows to maintain its constant plasma concentration with the convenience of once-a-day dosing. Data comparing metoprolol with other beta-blockers in patients with heart failure and atrial fibrillation are limited. It is advisable to conduct further comparative studies of individual preparations from this group of drugs, as they differ in their pharmacological properties, which may be reflected in their effectiveness and safety of therapy for the patient.

Keywords: metoprolol succinate, heart failure, atrial fibrillation, beta blockers

Słowa kluczowe: bursztynian metoprololu, niewydolność serca, migotanie przedsionków, β -bloker

Blokery receptorów adrenergicznych (β -bloker, leki β -adrenolityczne, LBA) są jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolności serca i migotania przedsionków.

Przedstawicielem tej grupy leków, szeroko stosowanym w praktyce klinicznej od kilkudziesięciu lat, jest metoprolol. Obecnie stosowany jest jako winian metoprololu (preparat o natychmiastowym uwalnianiu) lub bursztynian metoprololu (preparat

o przedłużonym uwalnianiu). Stosowanie postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu pozwala zapewnić stałe jego stężenie w osoczu przy jednoczesnej wygodzie dawkowania raz dziennie.

Dane porównujące stosowanie metoprololu z innymi β -adrenolitykami u pacjentów z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków są ograniczone. Celowe jest przeprowadzenie dalszych badań porównawczych poszczególnych preparatów z tej grupy leków, gdyż różnią się one właściwościami farmakologicznymi, co może mieć odzwierciedlenie w ich skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii dla pacjenta.

Wstęp

Blokery receptorów adrenergicznych (β -blokerzy, leki β -adrenolityczne, LBA) są jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolności serca (heart failure, HF) i migotania przedsionków (atrial fibrillation, AF). Działanie tych leków polega na blokowaniu receptorów adrenergicznych typu β , które występują na powierzchni komórek mięśniowych, nerwowych oraz gruczołowych w licznych tkankach i narządach. Receptory te pobudzane są przez adrenalinę lub noradrenalinę uwalnianą po aktywacji współczulnego układu nerwowego, więc ich zablokowanie ogranicza skutki działania tych substancji na docelowe tkanki. Efektem działania β -blokerów jest w związku z tym m.in. zmniejszenie częstotliwości rytmu serca oraz rozkurcz obwodowych naczyń krwionośnych.

Jednym z powszechnie stosowanych β -adrenolityków jest metoprolol odkryty w 1969 roku przez Bengta Ablada i Enara Carlssona^[1]. Metoprolol blokuje selektywnie receptory β_1 -adrenergiczne w komórkach mięśnia sercowego, zmniejszając w ten sposób nachylenie fazy 4 potencjału czynnościowe-

go węzłów (zmniejszenie wychwyty jonów Na^+) i wydłużając repolaryzację fazy 3 (spowolnienie uwalniania jonów K^+). Tłumi również indukowany przez noradrenalinę wzrost wycieku jonów Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej (SR) oraz spontaniczne uwalnianie jonów Ca^{2+} z SR, które są podstawowymi przyczynami migotania przedsionków^[2]. Skutkiem działania metoprololu jest zmniejszenie częstotliwości rytmu serca i siły jego skurczu, zmniejszenie objętości wyrzutowej mięśnia lewej komory serca oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dzięki wybiórczości metoprololu w stosunku do receptorów β_1 zmniejsza się ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z obwodowym działaniem leku (np. ryzyko zwężenia dróg oddechowych związane z blokowaniem receptorów β_2 w mięśniach gładkich oskrzeli). Lek stosowany jest obecnie jako winian metoprololu, który jest preparatem o natychmiastowym uwalnianiu, lub bursztynian metoprololu, będący preparatem o przedłużonym uwalnianiu. Stosowanie postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu pozwala zapewnić jego stałe stężenie w osoczu przy jednoczesnej wygodzie dawkowania raz dziennie. Wyrównanie stężenia metoprololu w osoczu wpływa ponadto na większą selektywność w stosunku do receptorów β_1 i zmniejszenie ryzyka związanego z wahaniami i przejściowym zwiększeniem stężenia leku w osoczu.

Bursztynian metoprololu znajduje zastosowanie w leczeniu chorób takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa i objawowa przewlekła HF. Stosowany jest także w prewencji wtórnej po przebytych zawałach serca oraz w terapii zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu nadkomorowego. Dane porównujące stosowanie metoprololu z innymi β -adrenolitykami u pacjentów z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków są ograniczone. Z dotychczasowych badań wynika natomiast, że profilaktyka za pomocą odpowiedniej do-

ustnej dawki metoprololu może zmniejszyć występowanie nowych napadów AF u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Ponadto jego stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności oraz chorobowości wśród pacjentów z wymienionymi schorzeniami^[3].

Bursztynian metoprololu w niewydolności serca i migotaniu przedsionków

Celem postępowania u wszystkich pacjentów z AF i współistniejącą niewydolnością serca, niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF), jest między innymi zapobieganie niepomyślnym wynikom leczenia oraz utrzymywanie dobrej jakości życia.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) dotyczące diagnostyki i leczenia niewydolności serca rekomendują stosowanie bursztynianu metoprololu o kontrolowanym uwalnianiu w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny u pacjentów z objawową HF z obniżoną frakcją wyrzutową (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i ryzyka zgonu (IA)^[5]. Zalecenie oparte jest na wynikach badania MERIT-HF, w którym wykazano 34% redukcję śmiertelności całkowitej (7% vs 11%, $p < 0,001$), 38% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p < 0,001$), 41% redukcję ryzyka nagłego zgonu ($p < 0,001$) oraz 49% redukcję ryzyka zgonu z powodu nasilenia HF ($p = 0,002$) na korzyść pacjentów przyjmujących bursztynian metoprololu^[6]. Terapię za pomocą β -blokerów należy rozpoczynać u stabilnych pacjentów przy zastosowaniu małych dawek i stopniowo zwiększać je do dawek maksymalnie tolerowanych. W przypadku bursztynianu metoprololu o przedłużonym uwalnianiu

dawka początkowa wynosi 12-25 mg, a docelowa 200 mg dziennie.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią w HF występującą niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory. Ogólne zasady leczenia migotania przedsionków nie różnią się między pacjentami z niewydolnością serca a innymi pacjentami. W dotychczasowych badaniach klinicznych nie wykazano korzystnego wpływu stosowania β -blokerów na liczbę hospitalizacji i śmiertelność w grupie pacjentów z HFrEF i współistniejącym AF^[7,5]. Ponieważ jednak doniesienia te opierają się na retrospektywnej analizie podgrup i równocześnie LBA nie zwiększały ryzyka w tej grupie chorych, nie zdecydowano o opracowaniu oddzielnych rekomendacji postępowania w zależności od rytmu serca^[5]. Kotecha i wsp. zaobserwowali natomiast, że leczenie β -adrenolitykiem wiązało się ze zmniejszeniem o 33% skorygowanego ilorazu szans wystąpienia AF u pacjentów z HFrEF otrzymujących inhibitor ACE lub ARB, co podkreśla znaczenie leczenia β -adrenolitykiem u pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym^[7].

U pacjentów w I-III klasie według NYHA terapia β -blokerem, zazwyczaj podawanym doustnie, jest bezpieczna i dlatego jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu w celu kontroli częstości rytmu komór, przy założeniu, że pacjent pozostaje w euwolemii (IB)^[4,5,7]. U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF $< 40\%$) zalecane β -adrenolityki to metoprolol o przedłużonym działaniu, bisoprolol, karwedylol oraz nebiwolo^[4].

Metoprolol a inne leki β -adrenolityczne (LBA)

Pomimo szerokiego stosowania metoprololu w praktyce klinicznej, dotychczas opublikowano niewiele danych porównujących jego stosowanie

z innymi β -adrenolitykami u pacjentów z HF i AF. Przeprowadzenie kolejnych badań wydaje się celowe z uwagi na różne właściwości farmakologiczne poszczególnych przedstawicieli tej grupy leków. Dokładna analiza porównawcza mogłaby mieć przełożenie na wybór optymalnej terapii dostosowanej indywidualnie dla określonego pacjenta. W dalszej części pracy zawarte zostały doniesienia oparte na przeglądzie badań przeprowadzonym przez Vinereanu D et. al.^[3]

Metoprolol a karwedylol

□ Porównanie skuteczności metoprololu i karwedylolu u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową

- W 2003 roku Toyama i wsp. na podstawie prospektywnego badania przeprowadzonego na niewielkiej grupie chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową (leczeni bursztynianem metoprololu – 15; leczeni karwedylem – 15) zasugerowali, że oba leki mają podobny wpływ na czynność serca, objawy oraz aktywność współczulnego układu nerwowego^[8].
- W 2007 roku Arslan i wsp. porównali wpływ bursztynianu metoprololu oraz karwedylolu na funkcję lewego przedsionka (LA) u 33 pacjentów z przewlekłą HF i LVEF <40%. Po 3 miesiącach obserwacji odnotowali znaczne zmniejszenie objętości lewego przedsionka bez względu na przyjmowany lek^[9].
- Vittorio i wsp. w swoim badaniu wykazali, że akcja serca podczas maksymalnego wysiłku była wyższa u pacjentów leczonych karwedylem (135 ± 4 bpm) niż metoprololem (117 ± 6 bpm) w dawkach ekwiwalentnych, pomimo podobnych stężeń noradrenaliny^[10].
- Pasternak i wsp. na podstawie dużego reje-

stru analizowali, czy karwedylol jest związany z poprawą przeżywalności w porównaniu z bursztynianem metoprololu^[11]. Podczas średniego czasu obserwacji 2,4 roku zmarło 875 pacjentów leczonych karwedylem oraz 754 leczonych metoprololem. Odnotowano podobny wpływ na śmiertelność, pomimo większej liczby pacjentów leczonych karwedylem.

– Fröhlich i wsp. badali wpływ ekwiwalentnych dawek bursztynianu metoprololu oraz karwedylolu na przeżycie pacjentów z przewlekłą HF włączonych do dwóch rejestrów (Norwegian Heart Failure Registry oraz Heart Failure Registry Uniwersytetu w Heidelbergu w Niemczech)^[12]. W analizie wielowymiarowej nie wykazano różnic w śmiertelności pomiędzy tymi dwiema grupami.

– Church i wsp. przeprowadzili badanie, w którym mierzono czas do pierwszej hospitalizacji pacjentów ze skurczową HF z powodów sercowo-naczyniowych^[13]. W badaniu tym średni czas do pierwszej hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych był istotnie dłuższy u pacjentów leczonych metoprololem niż karwedylem (331 vs 283 dni; $p=0,001$).

□ Porównanie skuteczności metoprololu i karwedylolu u chorych z migotaniem przedsionków

– Ozaydin i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie kontrolowane przy użyciu placebo, w którym porównali skuteczność metoprololu ($n=103$), karwedylolu ($n=104$) oraz karwedylolu + N-acetylocysteiny w zapobieganiu pooperacyjnemu AF u pacjentów poddawanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) lub CABG i operacji za-

stawek^[14]. Częstość pooperacyjnego AF była podobna w obu grupach (metoprolol 35,9% vs 24,0% karwedylol; $p=0,06$). Podobnie nie odnotowano różnicy w czasie hospitalizacji pacjentów obu grup (metoprolol 9,6 dni vs karwedylol 8,6 dni; $p=0,21$).

- W 2013 roku Ulimoen i wsp. porównali wpływ stosowania leków (diltiazemu 360 mg/dobę, werapamilu 240 mg/dobę, bursztynianu metoprololu 100 mg/dobę oraz karwedylolu 25 mg/dobę) na częstotliwość rytmu komór oraz występowanie objawów związanych z zaburzeniami rytmu serca u 60 pacjentów z utrwalonym AF. Stosowali leki przez 3 tygodnie w losowo wybranej kolejności^[15]. Średnia dobową częstość akcji serca wynosiła 96 ± 12 bpm wyjściowo, 82 ± 11 bpm po podaniu metoprololu, 84 ± 11 bpm po podaniu karwedylolu, 75 ± 10 bpm po podaniu diltiazemu oraz 81 ± 11 bpm po podaniu werapamilu. Wszystkie leki istotnie zmniejszyły częstość akcji serca w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,001$ dla wszystkich), natomiast objawy związane z arytmia zostały złagodzone przez leczenie blokerami kanału wapniowego, ale nie β -blokerami.
- Corino i wsp. ocenili wpływ bursztynianu metoprololu, karwedylolu, diltiazemu oraz werapamilu na zmienność i niemiarywość rytmu komór u 60 pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków włączonych do badania skrzyżowanego z następującymi po sobie trzema tygodniowymi etapami leczenia^[16]. Przeanalizowano po pięć 20-minutowych segmentów EKG od każdego pacjenta na początku badania oraz podczas ostatniego dnia każdego z etapów badania. Zarówno metoprolol, jak i karwedylol zmniejszyły częstość akcji serca (wyjściowo 110 ± 18 bpm,

metoprolol 89 ± 16 bpm, karwedylol 88 ± 14 bpm; $p < 0,05$ dla obu leków vs wartości wyjściowe).

Metoprolol a nebiwolol

- Porównanie skuteczności metoprololu i nebiwololu u chorych z niewydolnością serca
 - Tepilakov i wsp. w niewielkim badaniu porównali działanie bursztynianu metoprololu i nebiwololu u pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory i cukrzycą typu 2^[17]. Wykazali, że oba leki istotnie i w podobnym zakresie zmniejszają częstość napadów bólu dławicowego w klatce piersiowej (odpowiednio $-67,8\%$ oraz $-73,8\%$) oraz dzienne zużycie nitrogliceryny ($-69,1\%$ oraz $-78,6\%$). Oba leki zwiększały również tolerancję wysiłku ($+25,3\%$ oraz $+7,9\%$). Żaden z preparatów nie wykazywał niekorzystnego wpływu na wymianę węglowodanów i spektrum lipidów we krwi.
 - Ozaydin i wsp. w prospektywnym, randomizowanym badaniu porównali skuteczność nebiwololu, karwedylolu oraz bursztynianu metoprololu u pacjentów zgłaszających się z powodu ostrego zawału serca (MI) powikłanego dysfunkcją lewej komory (LVEF $\leq 45\%$)^[18]. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji wykazali, że częstość występowania połączonego punktu końcowego (MI niezakończony zgonem, śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, HF, udar mózgu lub rewaskularyzacja) była mniejsza u pacjentów leczonych nebiwolem w porównaniu do leczonych metoprololem ($14,5\%$ vs. $31,5\%$; $p=0,03$).

Różnica ta wynikała głównie z powodu mniejszej ilości hospitalizacji (12,7% vs 22,2%; $p=0,32$). Jednakże, porównując grupy leczonych tymi lekami, częstość zdarzeń nie różniła się istotnie. Powyższe wyniki dotyczą małych grup badanych (metoprolol: $n=57$, nebiwolol: $n=55$, karwedylol: $n=60$), dlatego wymagają weryfikacji w większych badaniach.

- Porównanie skuteczności metoprololu i nebiwololu u chorych z migotaniem przedsionków

– Erdil i wsp.^[19] przeprowadzili analizę porównawczą oceniającą skuteczność nebiwololu oraz bursztynianu metoprololu w zapobieganiu AF u 200 pacjentów powyżej 60. roku życia po zabiegu CABG. Odnotowali podobną częstość występowania pooperacyjnego AF w obu grupach (nebiwolol 20% oraz metoprolol 18%).

Metoprolol a bisoprolol

- Porównanie skuteczności metoprololu i bisoprololu u chorych z niewydolnością serca

– Pasternak B i wsp. w oparciu o rejestr Danish National Registry przeprowadzili badanie kohortowe pacjentów z HF, porównując wpływ stosowania bursztynianu metoprololu lub bisoprololu na ryzyko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych^[20]. Czas obserwacji wynosił wśród leczonych bisoprololem średnio 2,5 roku (1,1-3,0), a wśród leczonych metoprololem średnio 2,1 roku (0,9-3,0). Po tym okresie badacze odnotowali brak różnicy pomiędzy badanymi lekami pod

względem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR dla bisoprololu vs metoprolol 1,02; 95% CI, 0,83-1,25) oraz śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych (skorygowany HR 1,07; 95% CI, 0,77-1,49), donosząc tym samym o podobnym wpływie bisoprololu oraz bursztynianu metoprololu na badane zmienne.

Podsumowanie

Metoprolol jest lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej od kilkadziesiąt lat. Posiada stabilną pozycję obok innych β -adrenolityków i pomimo obecności na rynku nowszych preparatów z tej grupy, nadal jest przydatnym lekiem w zapobieganiu AF oraz w terapii HF. Metoprolol był przedmiotem wielu badań, w których oceniony został jako lek badany, natomiast dotychczas opublikowano niewiele doniesień, które porównywałyby bursztynian metoprololu z innymi lekami β -adrenolitycznymi.

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z niewydolnością serca porównywano bursztynian metoprololu z karwedylem, nebiwololem i bisoprololem. W większości wyżej przytoczonych badań stosowanie metoprololu było związane z podobnymi lub lepszymi wynikami niż w przypadku innych β -blokerów w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak zgon lub hospitalizacje. Wyniki te potwierdzają słuszność stosowania bursztynianu metoprololu w leczeniu HF, zgodne z aktualnymi wytycznymi ESC^[5]. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z migotaniem przedsionków porównano stosowanie bursztynianu metoprololu z karwedylem oraz nebiwololem. Wyniki przytoczonych badań również wykazały, że metoprolol dawał podobne efekty jak inne leki β -adrenolityczne.

W świetle przytoczonych wyników badań należy podkreślić, że leki β -adrenolityczne są jednak heterogenne pod względem właściwości farmakologicznych, co może mieć odzwierciedlenie w ich skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii dla pacjenta. Celowe więc jest przeprowadzenie dalszych badań porównawczych poszczególnych preparatów z tej grupy leków, gdyż ich wyniki mogą być pomocne w praktyce klinicznej przy wyborze odpowiedniej strategii leczenia^[21].

Piśmiennictwo:

1. Carlsson, Bo, wyd. (1997). Systemy technologiczne i dynamika przemysłowa. Dordrecht: Kluwer Akademicki. s. 106. ISBN9780792399728.
2. Suita, Kenji; Fujita, Takayuki; Hasegawa, Nozomi; Cai, Wenqian; Jin, Huiling; Hidaka, Yuko; Prajapati, Rajesh; Umemura, Masanari; Yokoyama, Utako (23 July 2015). "Norepinephrine-Induced Adrenergic Activation Strikingly Increased the Atrial Fibrillation Duration through β 1- and α 1-Adrenergic Receptor-Mediated Signaling in Mice.
3. Vinereanu D, Spinar J, Pathak A, Kozłowski D. Role of metoprolol succinate in the treatment of heart failure and atrial fibrillation: a systematic review [tytuł oryginalny]. American Journal of Therapeutics 2019; ahead-of-print. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001043.
4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, European Heart Journal [Internet], ehaa612. Dostępne: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa612/5899003>.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J [Internet]. 2016;37(27):2129-200. Dostępne: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
6. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, i wsp. 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 [Internet]. 2000;283(10):1295-302. Dostępne: <https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295>.
7. Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. Efficacy of β -blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet, 2014; 384: 2235-2243.
8. Toyama T, Hoshizaki H, Seki R, Isoe N, Adachi H, Naito S, i wsp. Efficacy of carvedilol treatment on cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with metoprolol therapy. J Nucl Med [Internet]. 2003;44(10):1604-11. Dostępne: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530474>.
9. Arslan S, Erol MK, Bozkurt E, Acikel M, Gundogdu F, Atesal S, i wsp. Effect of beta-blocker therapy on left atrial function in patients with heart failure: comparison of metoprolol succinate with carvedilol. Int J Cardiovasc Imaging [Internet]. 2007;23(5):549-55. Dostępne: <https://doi.org/10.1007/s10554-006-9195-3>.
10. Vittorio TJ, Zolty R, Kasper ME, Khandwalla RM, Hirsh DS, Tseng C-H, i wsp. Differential effects of carvedilol and metoprolol succinate on plasma norepinephrine release and peak exercise heart rate in subjects with chronic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther [Internet]. 2008;13(1):51-7. Dostępne: <https://doi.org/10.1177/1074248407312629>.
11. Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association of treatment with carvedilol vs. metoprolol succinate and mortality in patients with heart failure. JAMA Intern Med [Internet]. 2014;174(10):1597-604. Dostępne: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3258>.
12. Fröhlich H, Zhao J, Täger T, Cebola R, Schellberg D, Katus HA, i wsp. Carvedilol compared with metoprolol succinate in

- the treatment and prognosis of patients with stable chronic heart failure: carvedilol or metoprolol evaluation study. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Oct 23];8(5):887-96. Dostępne: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001701>.
13. Church KM, Henalt R, Baker E, Smith Jr. GL, Brennan MT, Joseph J. Comparison of metoprolol succinate versus carvedilol in time to cardiovascular admission in a Veterans Affairs healthcare system: An observational study. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2015;72(23_Supplement_3):S183-90. Dostępne: <https://doi.org/10.2146/sp150029>.
 14. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, i wsp. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetylcysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* [Internet]. 2012;34(8):597-604. Dostępne: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs423>.
 15. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, i wsp. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013;111(2):225-30. Dostępne: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.020>.
 16. Corino VDA, Ulimoen SR, Enger S, Mainardi LT, Tveit A, Platonov PG. Rate-Control drugs affect variability and irregularity measures of RR intervals in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2015;26(2):137-41. Dostępne: <https://doi.org/10.1111/jce.12580>.
 17. Tepliakov AT, Kuznetsova AV, Stepacheva TA, D'iakova ML, Shilov SN, Bolotskaia LA. [Antiischemic and metabolic effects of nebivolol and metoprolol CR/XL (betalok ZOK) in patients with postinfarction heart dysfunction]. *Klin Med (Mosk)* [Internet]. 2005;83(4):56-9. Dostępne: <http://europepmc.org/abstract/MED/15941146>.
 18. Ozaydin M, Yucel H, Kocycigit S, Adali MK, Aksoy F, Kahraman F, i wsp. Nebivolol versus carvedilol or metoprolol in patients presenting with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction. *Med Princ Pract* [Internet]. 2016;25(4):316-22. Dostępne: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000446184>.
 19. Erdil N, Kaynak M, Dönmez K, Disli OM, Battaloglu B. Nebivolol in preventing atrial fibrillation following coronary surgery in patients over 60 years of age. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2014;29(4):581-7. Dostępne: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1678-9741.20140078>.
 20. Pasternak B, Mattsson A, Svanström H, Hviid A. Comparative effectiveness of bisoprolol and metoprolol succinate in patients with heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;190:4-6. Dostępne: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.441>.
 21. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol* [Internet]. 2014;30(5):S9-15. Dostępne: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.12.001>.



metocard[®]zk

bursztynian metoprololu

Metocard ZK (Metoprolol succinatus). Skład i postać: tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera odpowiednio 23,75 mg, 47,5 mg, lub 95 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 25 mg, 50 mg, lub 100 mg metoprololu winianu. **Wskazania:** Dorosli: Nadciśnienie tętnicze. Dławica piersiowa. Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstokurcz nadkomorowy. Profilaktyka zgonu z przyczyn sercowych i ponownego zawalu serca po przebytej ostrej fazie zawalu mięśnia sercowego. Kolananie serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca. Profilaktyka migreny. Stabilna objawowa niewydolność serca (klasa II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%), w skojarzeniu z innymi metodami leczenia niewydolności serca. Dzieci i młodzież w wieku 6 do 18 lat: Nadciśnienie tętnicze. **Dawkowanie i sposób podawania:** Tabletki produktu Metocard ZK należy przyjmować jeden raz na dobę, rano. Tabletki należy połknąć w całości lub podzielić. Nie należy ich żuć ani rozgniatć. Tabletki należy popijać wodą (co najmniej pół szklanki). Dawkę należy ustalać według następujących wskazań: Dorosli: Nadciśnienie tętnicze – u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem 47,5 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 95–190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100–200 mg metoprololu winianu) na dobę lub dołączyć inny produkt hipotensyjny do schematu leczenia. Dławica piersiowa – 95–190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100–200 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. W razie konieczności do schematu leczenia można dołączyć inne leki stosowane w leczeniu choroby wieńcowej. Zaburzenia rytmu serca – 95–190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100–200 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. Leczenie profilaktyczne – u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem 47,5 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. Kolananie serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami serca – 95 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu). Profilaktyka migreny – 95–190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100–200 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. Stabilna objawowa niewydolność serca – u pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca leczoną przy pomocy innych leków, dawka metoprololu bursztynianu jest ustalana indywidualnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie III-IV według NYHA wynosi 11,88 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. Dawkę można zwiększyć do 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) w drugim tygodniu. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie II według NYHA wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Po dwóch pierwszych tygodniach należy się podwojenie dawki. Dawkę zwiększa się co drugi tydzień do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. W długotrwałej terapii dawkę docelową należy ustalić na poziomie 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub na poziomie maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący posiadał odpowiednią wiedzę na temat leczenia stabilnej objawowej niewydolności serca. Po każdorazowym zwiększeniu dawki należy starannie ocenić stan pacjenta. W razie wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego może zachozić konieczność zmniejszenia dawki innego produktu stosowanego jednocześnie. Spadek ciśnienia tętniczego nie musi być przeszkodą w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta. Zaburzenia czynności nerek. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. Zaburzenia czynności wątroby – u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, na przykład w przypadku pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną, należy rozważyć zmniejszenie dawki. Pacjenci w podeszłym wieku: Brak jest wystarczających danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Dawkę należy zwiększać ze szczególną ostrożnością. Dzieci i młodzież: Zalecana dawka początkowa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 lat i powyżej wynosi 0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 0,5 mg/kg mc. metoprololu winianu) podawana raz na dobę. Ostateczna dawka podawana w miligramach powinna być jak najbardziej zbliżona do dawki oszacowanej w mg/kg mc. W przypadku braku odpowiedzi klinicznej na dawkę 0,5 mg/kg mc. dawkę można zwiększyć do dawki wynoszącej 0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 1,0 mg/kg mc. metoprololu winianu) nie przekraczając dawki 47,5 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu). W przypadku braku odpowiedzi klinicznej na dawkę 1,0 mg/kg mc. dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,90 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 2,0 mg/kg mc. metoprololu winianu). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek powyżej 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) raz na dobę u dzieci i młodzieży. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego Metocard ZK nie jest zalecany w tej grupie wiekowej. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia. Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zaburzony przepływ krwi lub niedociśnienie) i stałe lub okresowe stosowanie produktów zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agoniści receptorów beta-adrenergicznych). Objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (częstość akcji serca < 50 uderzeń/min). Zespół chorozy węża zatokowego. Wstrząs kardiogeny. Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego. Niedociśnienie (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg). Kwasica metaboliczna. Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc. Nieleczony guz chromochłonny. Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B). Metoprololu nie wolno podawać pacjentom z podejrzeniem ostrego zawalu mięśnia sercowego i częstością akcji serca poniżej 45 uderzeń/min, odstępnem PQ > 0,24 sekundy lub ciśnieniem skurczowym < 100 mm Hg. Ponadto metoprololu nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością serca i powtarzającym się ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mm Hg (wskazane jest badanie przed rozpoczęciem leczenia). **Przeciwwskazanie jest (z wyjątkiem oddziału intensywnej opieki medycznej):** jednoczesne podawanie dożylne produktów blokujących kanały wapniowe jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwartemiatycznym (jak dyzopiramid). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli chory na astmę stosuje produkt beta2-adrenolityczny (w postaci tabletek lub inhalacji), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy kontynuować dawkę beta2-adrenolityczny i zwiększyć ją w razie konieczności. Metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu działa na receptory beta2-adrenergiczne słabiej niż tradycyjne substancje tabletek selektywnych leków beta1-adrenolitycznych. Metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii. Ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze przy zastosowaniu metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku selektywnych leków beta1-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek oraz wyraźnie mniejsze niż w przypadku nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych. Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego mogą niekiedy ulegać nasileniu podczas leczenia metoprololem (możliwość wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego). Metoprolol może nasilać objawy chorób naczyń obwodowych z uwagi na działanie hipotensyjne. W przypadku gdy metoprolol przepisany jest pacjentom z guzem chromochłonny, należy wcześniej zastosować produkt o działaniu alfa-adrenolitycznym i kontynuować jego podawanie jednocześnie z metoprololem. Leczenie metoprololem może maskować objawy nadciśnienia tętniczego. Przed zabiegiem operacyjnym należy poinformować anestezjologa o tym, że pacjent przyjmuje produkty beta-adrenolityczne. Ich odstawienie na czas operacji nie jest zalecane. Leki beta-adrenolityczne nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości produkt należy odstawić stopniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania dawki odpowiadającej potężniejszej dawki leku, tj. 11,875 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu). Ię końcową dawkę należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie produktów beta-adrenolitycznych może zaostrosić niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawalu mięśnia sercowego i nagłego zgonu. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, metoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Adrenalina nie zawsze daje pożądaną skuteczną terapeutyczną u osób leczonych produktami beta-adrenolitycznymi. Leki beta-adrenolityczne mogą zaostrosić objawy faszycy lub powodować jej wystąpienie. Selektywne produkty beta1-adrenolityczne należy ostrożnie stosować u pacjentów z anginą Prinzmetala. Dotychczas nie uzyskano wystarczającego doświadczenia terapeutycznego dotyczącego stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z niestabilną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA); ostrym zawalem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w ciągu ostatnich 28 dni; zaburzeniami czynności nerek; zaburzeniami czynności wątroby; wiekiem powyżej 80 lat; wiekiem poniżej 40 lat; istotnymi hemodynamicznie chorobami zastawek; kardiomiopatią przerostową związaną; chorobą lub po operacji kardiologicznej w ciągu 4 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia metoprololem bursztynianem. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas zastosowania w lecznictwie i dotyczyły głównie metoprololu winianu w tabletkach. W wielu przypadkach nie potwierdzono związku przyczynowego z zastosowaniem metoprololu. Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano zgodnie z konwencją MedDra. Bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10000$, nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego – bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia. Zaburzenia endokrynologiczne – rzadko: zaostroszenie utajonej cukrzycy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – niezbyt często: zwiększenie masy ciała. Zaburzenia psychiczne – niezbyt często: depresja, osłabienie koncentracji, senność lub bezsenność, koszmarek sny; rzadko: nerwowość, napięcie; bardzo rzadko: zapominanie lub osłabienie pamięci, splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju). Zaburzenia układu nerwowego – często: zawroty głowy, bóle głowy; niezbyt często: parestezie. Zaburzenia oka – rzadko: zaburzenia widzenia, suchość lub podrażnienie oczu, zapalenie spojówek. Zaburzenia ucha i błędnika – bardzo rzadko: szumy uszne, zaburzenia słuchu. Zaburzenia serca – często: bradykardia, zaburzenia równowagi (bardzo rzadko połączone z omdleniem), kolananie serca, niezbyt często: przejściowe zaostroszenie objawów niewydolności serca, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, ból w okolicy przegrodowej; rzadko: czynnościowe objawy zaburzeń pracy serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia w sercu. Zaburzenia naczyniowe – bardzo często: wyraźne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i niedociśnienie ortostazy, bardzo rzadko z omdleniem; często: zimne dłonie i stopy; bardzo rzadko: martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem, pogorszenie chromania tętniowego lub zespołu Raynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – często: duszność wysiłkowa; niezbyt często: skurcz oskrzeli; rzadko: niezbyt nasa. Zaburzenia żołądka i jelit – często: nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcia, niezbyt często: wymioty; rzadko: suchość w ustach; bardzo rzadko: zaburzenia smaku. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; bardzo rzadko: zapalenie wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – niezbyt często: wysypka (pokrzywka wysypka-podobna i dystroficzne zmiany skórną), zwiększona potliwość; rzadko: wypadanie włosów; bardzo rzadko: reakcje związane z nadwrażliwością na światło, zaostroszenie faszycy, wystąpienie faszycy, faszycy-podobne zmiany na skórze. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – niezbyt często: kurcze mięśni; bardzo rzadko: bóle stawów, osłabienie mięśni. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi – rzadko: impotencja i inne zaburzenia seksualne, plastyczne stwardnienie grucza (choroba Peyroniego). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – często: zmęczenie; rzadko: obrzęk. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych – po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiozycznych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl **Pdmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie leku Metocard ZK: 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg odpowiednio nr: 15440, 15441, 15442 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udzieli: Polpharma Biuro Handlowe S.p. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa, tel. +48223646100; fax. +48223646102. www.polpharma.pl Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2015.04.09.

METO-ZK/299/11-2020

Artykuł ukazał się w miesięczniku

ŚWIAT MEDYCyny
FARMACJI

nr 1 (234) 2021

Wydawca miesięcznika
„Świat Medycyny i Farmacji”
Agencja Reklamowa LION-ART
ul. Staromiejska 2/13
40-013 Katowice
tel./fax: 32 253-02-88
e-mail: redakcja@smif.com.pl
www.smif.com.pl