

Wyniki dużych badań z beta-blokerami a prewencja nagłego zgonu sercowego

Adrian Lewandowski, Maria Dłużniewska

Leki beta-adrenolityczne – wprowadzone do leczenia choroby wieńcowej w latach 60. ubiegłego wieku – do chwili obecnej, obok leków przeciwpłytkowych, statyn i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), są podstawowymi lekami w terapii chorób układu krążenia.

Beta-adrenolityki to zróżnicowana grupa leków, której zasadniczym mechanizmem działania jest blokowanie receptora beta-adrenergicznego. Jest to pierwsza grupa leków o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym (NZS).

Jak pokazuje 40-letnie doświadczenie, posiadają one szereg udowodnionych zalet decydujących o ich stosowaniu w leczeniu zaburzeń rytmu serca oraz w prewencji nagłego zgonu, a ich właściwości antyarytmiczne zapoczątkowały na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego wieku badania nad stosowaniem tych leków u chorych z zawałem serca.

Na podstawie wielośrodkowych międzynarodowych badań klinicznych udowodniono, że leki beta-adrenolityczne zmniejszają śmiertelność w grupie chorych po zawale serca. Po kolejnej dekadzie okazało się również, że beta-adrenolityki są najbezpieczniejszymi spośród wszystkich grup leków antyarytmicznych. W końcu na przełomie XX i XXI w., po przeprowadzeniu licznych badań klinicznych, z których najważniejsze to: CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, pojawiło się kolejne wskazanie do stosowania tej grupy leków (jeszcze niedawno będące klasycznym przeciwwskazaniem), jakim jest przewlekła niewydolność serca (PNS).

Jednym z najważniejszych mechanizmów działania beta-blokerów jest ograniczanie toksycznego wpływu endogennych katecholamin na układ sercowo-naczyniowy.

Blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza wpływ układu współczulnego, powodując zwolnienie częstości serca – zwykle niewielkiego stopnia w spoczynku i już znaczące zwolnienie w czasie wysiłku lub stresu, czyli po pobudzeniu układu adrenergicznego.

Blokując receptor adrenergiczny beta, antagonisty szkodliwy efekt katecholamin na mięsień sercowy, mają wielokierunkowe działanie przeciwniedokrwienne, podwyższają próg migotania komór, a także zmniejszają zaburzenia równowagi w układzie autonomicznym między nerwem błędnym a układem adrenergicznym. Zmniejszają również skłonność do hipokaliemii.

Ponadto beta-blokery, zwiększając wrażliwość baroreceptorów, zwalniają częstość rytmu serca. Zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego (zwłaszcza w trakcie wysiłku oraz w stresie) i obniżając ciśnienie tętnicze, wpływają na poprawę ukrwienia poprzez zmniejszenie zapotrzebowania serca na tlen.

Kolejnym istotnym działaniem jest hamowanie uwalniania reniny przez plamkę gęstą aparatu przykłębuszkowego nerki i w konsekwencji zmniejszenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA).

Na poziomie komórkowym beta-blokery blokują błonowy receptor połączony z cykłązą adenylową, czyli hamują działanie drugiego przekaźnika, którym jest cykliczny AMP (cAMP). Pośrednio ma to wpływ na wysokoenergetyczne związki fosforowe (adenozynotrójfosforan – ATP) i jony wapnia oraz układ białek kurczliwych, powodując rozkurcz mięśniówki.

Podsumowując, z praktycznego punktu widzenia należy wyodrębnić trzy zasadnicze korzystne efekty kliniczne uzyskiwane dzięki stosowaniu leków beta-adrenolitycznych:

- efekt hemodynamiczny,
- efekt metaboliczno-humoralny,
- efekt antyarytmiczny.

Niniejszy rozdział został poświęcony prewencji nagłego zgonu sercowego przez wymienioną grupę leków. Efekt antyarytmiczny leków beta-adrenolitycznych (zaliczanych tradycyjnie do II grupy leków antyarytmicznych wg klasyfikacji Vaughana Williamsa) wynika przede wszystkim z zablokowania aktywności adrenergicznej. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają szybkość depolaryzacji spoczynkowej oraz wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego. Ostatecznie prowadzi to do hamowania automatyzmu węzła zatokowego i ośrodków ektopowych. Leki tej grupy wykazują szczególną przydatność w tłumieniu tzw. katecholaminowych zaburzeń rytmu, czyli spowodowanych wysiłkiem i/lub emocjami. Wyjątkiem jest sotalol, który zalicza się do III grupy leków antyarytmicznych (razem z amiodaronem i bretylium), której działanie polega na wydłużaniu okresu repolaryzacji, refrakcji oraz czasu trwania potencjału czynnościowego. Sotalol to jedyny lek beta-adrenolityczny wydłużający odstęp QT.

Przyjmuje się, że NZS stanowi 50% wszystkich zgonów z powodu chorób układu krążenia. W 60-80% bezpośrednią przyczyną NZS jest ostry zespół wieńcowy. U połowy osób zmarłych nagle w badaniu autopsyjnym stwierdza się pęknięcie blaszki miażdżycowej lub zakrzepy w tętnicach wieńcowych. Niedokrwienie i wtórne do niego zaburzenia rytmu serca uważa się za pierwotny mechanizm NZS. Według Bayesa de Lunny najczęstsze bezpośrednie przyczyny zatrzymania krążenia to