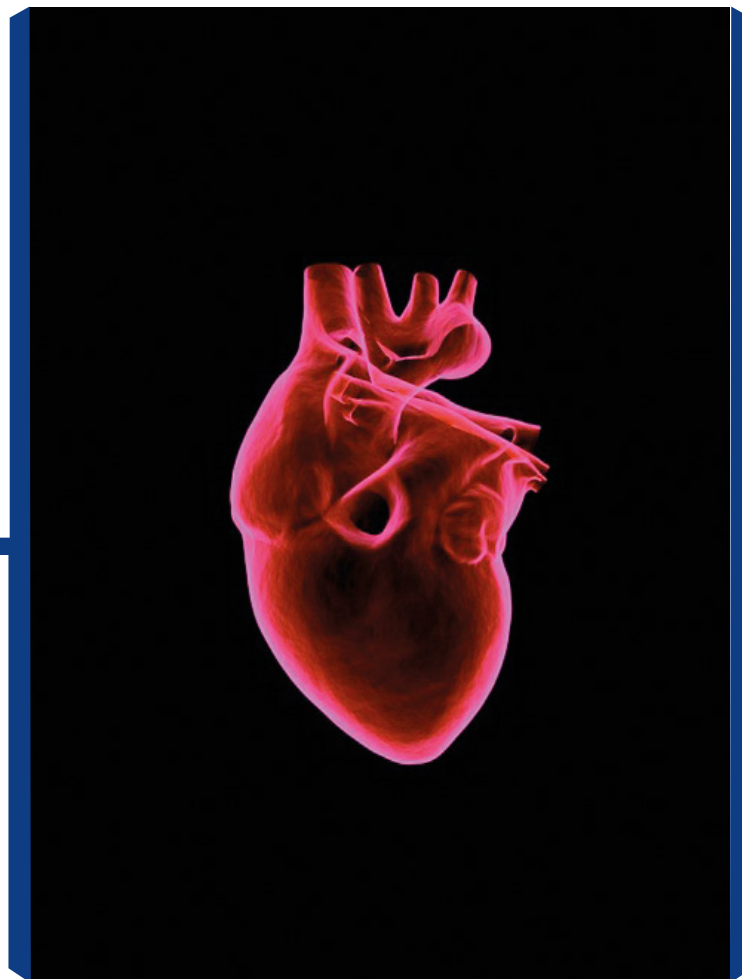




MEDICAL UNIVERSITY OF GDAŃSK

EUROPEAN JOURNAL OF TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE



2019

Vol. 2

Suppl. 4

www.ejtcm.gumed.edu.pl

ISSN 2657-3148

e-ISSN 2657-3156

Editorial Office

Department of Cardiology
and Electrotherapy
Medical University of Gdańsk
Dębinki 7
80-211 Gdańsk, Poland
Phone: +48 58 349 39 10
Fax: +48 58 349 39 20
E-mail: ejtcm@gumed.edu.pl
www.ejtcn.gumed.edu.pl

Publisher

Medical University of Gdańsk
M. Skłodowskiej-Curie 3 A
80-210 Gdańsk, Poland
© Copyright by Medical
University of Gdańsk
Gdańsk 2018
ISSN 2657-3148
e-ISSN 2657-3156

Online edition is the
original version of the journal

Druk

Wydawnictwo Bernardinum
Biskupa Dominika 11, 83-130 Pelplin

Nakład

4500 egzemplarzy



EUROPEAN JOURNAL OF TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE

Editor-in-Chief

Dariusz Kozłowski

Vice-Editor-in-Chief

Tomasz Szmuda

Secretary

Beata Dudzik-Richter

Thematic Editors

Michał Chmielewski / Clinical Medicine
Tadeusz Jędrzejczyk / e-Health, Epidemiology and Preventive Medicine
Leszek Kalinowski / Biobanking and Technologies for Personalized Medicine
Dariusz Kozłowski / Cardiology, Hypertension and Cardiovascular Science
Natalia Marek-Trzonkowska / Basic Science, Cell & Molecular Biology, Experimental Medicine
Jarosław Sławek / Neuroscience, Neurology and Psychiatric Disorders
Anna Starzyńska / Dental Sciences
Piotr Szefer / Pharmacy
Tomasz Szmuda / Surgery
Agnieszka Zimmermann / Bioethics, Biolaw, History of Medicine

Editorial Board

Rafał Bartoszewski
Zdzisław Bereznowski
Zbigniew Gaciong
Paul Grundeman
Anna Grygorowicz
Marcin Hellmann
Miłosz Jaguszewski
Ewa Iżycka-Świeszewska
Wojciech Kamysz
Wiesław Makarewicz
Michał Obuchowski
Stefan Raszeja
Małgorzata Sokółowska-Wojdyło
Adam Szarszewski
Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz
Anna Tomaszuk-Kazberuk
Bartosz Wasąg
Renata Zaucha

International Advisory Board

John J. Bissler / USA
Marsha Cohen / USA
Jean-Luc Cracowski / France
Lawrence W. Dobrucki / USA
Anna Dominiczak / GB
Alexandru Eniu / Romania
Jerzy B. Gajewski / Canada
Jacek Jassem / Poland
Janis Kisis / Latvia
Seda Kizilel / Turkey
Lukasz Konopka / USA
Paweł M. Kozłowski / USA
Bengt Lindholm / Sweden
Jan-Eric Litton / Sweden

Managing Editor

Małgorzata Omilian-Mucharska

Statistical Editor

Paweł Zagożdżon

Technical Editorship

Piotr Sampławski
Izabela Szeibelis-Deskiewicz

Language Editor

Janusz Springer

DTP Editor

Izabela Szeibelis-Deskiewicz

Tekst i tabele przetłumaczono oraz dostosowano za zgodą Wolters Kluwer Health, Inc. z artykułu: 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.

Dostępnego na: https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/publishahead/Role_of_Metoprolol_Succinate_in_the_Treatment_of.98403.aspx

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
[NIH Public Access Policy](#), [Compliance with Funder-Mandated Open Access Policies](#).

Niniejszy artykuł nie jest objęty licencją Creative Commons, pod którą publikuje European Journal of Translational and Clinical Medicine. Korzystanie z poniższego artykułu bez pisemnej zgody wydawcy, Wolters Kluwer Health, Inc. jest niedozwolone. W celu uzyskania zgody należy kontaktować się z wydawcą za pośrednictwem permissions@lww.com.

Wolters Kluwer Health, Inc. i jego stowarzyszenia nie ponoszą odpowiedzialności za dokładność tłumaczenia z opublikowanego angielskiego oryginału i nie ponoszą odpowiedzialności za ewentualne błędy, które mogą wystąpić.

Źródło grafiki na okładce: <https://pixabay.com/pl/illustrations/serce-medycznych-c-kardiologia-1767352/>

Zastosowanie bursztynianu metoprololu w leczeniu niewydolności serca oraz migotania przedsionków: przegląd systematyczny

Dragos Vinereanu¹ , Jindrich Spinar^{2,3} , Atul Pathak⁴,

Dariusz Kozłowski⁵ 

¹Department of Cardiology, Emergency Hospital, University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, Bukareszt, Rumunia

²Department of Internal Cardiology Medicine, Faculty Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechy

³International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

⁴Department of Cardiology, Clinique Pasteur, Tuluza, Francja

⁵Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Abstrakt

Wstęp: Leki β -adrenolityczne są jedną z najważniejszych grup leków działających na układ sercowo-naczyniowy i są uznawane za filar terapii chorób serca, takich jak niewydolność serca (*heart failure*, HF) oraz migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF). Metoprolol jest selektywnym lekiem β_1 -adrenolitycznym, szeroko stosowanym od lat 70. XX wieku. **Pytanie kliniczne:** Pomimo aktualnych zaleceń, aby stosować bursztynian metoprololu w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu w konkretnych wskazaniach, takich jak HF i AF oraz pomimo szerokiego doświadczenia klinicznego w stosowaniu tego leku, opublikowano niewiele danych porównujących stosowanie metoprololu z innymi β -adrenolitykami u pacjentów z wspomnianymi wskazaniami. **Materiał i metody:** Wykonano przegląd systematyczny badań typu head-to-head (czyli bez użycia placebo), w których bezpośrednio porównano metoprolol z innymi β -adrenolitykami w leczeniu HF lub AF. Pod uwagę wzięto tylko badania kliniczne oraz obserwacyjne; nie stosowano innych kryteriów wyszukiwania. Następnie dokonano oceny jakości wyszukiwanych artykułów. **Wyniki:** Do analizy włączono 18 ze znalezionych 353 artykułów; 12 badań dotyczyło HF, a 6 AF. Sprawdzono również bibliografię załącznikową analizowanych artykułów pod kątem potencjalnie istotnych badań. Z przeanalizowanych danych wynika, że profilaktyka za pomocą odpowiedniej doustnej dawki metoprololu może zmniejszyć występowanie nowych napadów AF u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Dodatkowo, stosowanie metoprololu związane było ze zmniejszeniem śmiertelności oraz chorobowości w leczeniu HF. **Wnioski:** Pomimo wprowadzenia na rynek nowszych leków z grupy β -adrenolityków z innymi właściwościami terapeutycznymi, metoprolol nadal jest przydatnym lekiem w terapii HF oraz AF.

Keywords: metoprolol • β -adrenolityki • niewydolność serca • migotanie przedsionków

Citation

Vinereanu D, Spinar J, Pathak A, Kozłowski D. Zastosowanie bursztynianu metoprololu w leczeniu niewydolności serca oraz migotania przedsionków: przegląd systematyczny. Eur J Transl Clin Med. 2019;2(4):5-18.
DOI: 10.31373/ejtcmed/113943

Autor korespondencyjny:

Dragos Vinereanu, MD, PhD, FESC, FRCP, Department of Cardiology, University of Medicine and Pharmacy Carol Davila and University and Emergency Hospital, Splaiul Independentei 169 St, Bucharest 050098, Romania
e-mail: vinereanu@gmail.com

Dostępne online: www.ejtcmed.gumed.edu.pl

Wstęp

Leki β -adrenolityczne są jedną z najważniejszych grup leków działających na układ sercowo-naczyniowy i są uznawane za filar leczenia niewydolności serca (*heart failure*, HF). Są też szeroko stosowane w leczeniu migotania przedsionków (*atrial fibrillation*, AF), choroby wieńcowej oraz ostrego zawału serca (*myocardial infarction*, MI) [1-6]. Równocześnie, leki te są wskazane w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego [7]. Preparaty leków β -adrenolitycznych są wysoce heterogenne pod względem ich właściwości farmakologicznych, co może mieć wpływ na ich skuteczność oraz bezpieczeństwo w terapii [2].

Metoprolol jest selektywnym lekiem β_1 -adrenolitycznym [4], szeroko stosowanym od ponad 40 lat najpierw pod postacią tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (winian metoprololu), a od niedawna w postaci bursztynianu metoprololu w tabletkach o kontrolowanym oraz przedłużonym uwalnianiu. Postać leku o kontrolowanym uwalnianiu zaprojektowano pod kątem wygodnego dawkowania raz dziennie przy jednoczesnym zapewnieniu stałego stężenia metoprololu w osoczu oraz blokady receptorów β_1 [8-9]. Bursztynian metoprololu pod różnymi nazwami handlowymi jest składnikiem wielu leków generycznych i jest zarejestrowany w leczeniu: nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, objawowej przewlekłej HF, prewencji wtórnej po MI oraz zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu nadkomorowego.

Na podstawie kluczowego badania klinicznego MERIT-HF, aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologii (European Society of Cardiology, ESC) dotyczące leczenia HF zalecają bursztynian metoprololu w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny u pacjentów z objawową HF z obniżoną frakcją wyrzutową [3, 10]. W leczeniu pacjentów w tej samej sytuacji klinicznej zarejestrowane są również: karwedylol, bisoprolol oraz nebiwolol. U pacjentów z AF aktualne wytyczne ESC zalecają inne leki β -adrenolityczne, w tym bursztynian metoprololu, celem kontroli częstości komór [1]. Jednakże aktualne dane oraz wytyczne sugerują, że leki β -adrenolityczne mogą mieć ograniczoną skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego w AF [1, 11-12]. Dodatkowo, leki β -adrenolityczne mogą nie być związane z obniżeniem śmiertelności u pacjentów ze współistniejącą HF i AF [13-15]. Tak więc wydaje się konieczną głębsza ocena roli leków β -adrenolitycznych w AF.

Pomimo szerokiego doświadczenia klinicznego w stosowaniu metoprololu, opublikowano niewiele danych porównujących stosowanie metoprololu z innymi β -adrenolitykami u pacjentów z HF i AF. Warto podkreślić, że biorąc pod uwagę heterogenne właści-

wości farmakologiczne poszczególnych leków z grupy β -adrenolityków, badania porównawcze mogą być pomocne w praktyce klinicznej przy wyborze odpowiedniej strategii leczenia [2].

W niniejszym przeglądzie systematycznym zaprezentowano oraz krytycznie oceniono dostępne dane z badań typu *head-to-head* (czyli bez użycia placebo), w których bezpośrednio porównano bursztynian metoprololu z innymi lekami β -adrenolitycznymi u pacjentów z HF i AF.

Materiał i metody

Artykuły włączone do niniejszej analizy znaleziono poprzez wyszukiwanie w zasobach MEDLINE/PubMed w lutym 2018 roku. Zastosowano następujące kryteria wyszukiwania: (1) metoprolol ORAZ beta-blockers LUB carwedylol LUB atenolol LUB bisoprolol LUB nebiwolol ORAZ HF; a także (2) metoprolol ORAZ beta-blockers LUB karwedylol LUB atenolol LUB bisoprolol LUB nebiwolol ORAZ AF. Pod uwagę wzięto tylko badania kliniczne oraz obserwacyjne; nie zastosowano innych kryteriów wyszukiwania.

Wyniki wyszukiwania zostały przeanalizowane niezależnie przez każdego z autorów. Do analizy włączono tylko artykuły, w których opublikowano wyniki badań bezpośrednio porównujące bursztynian metoprololu z innymi lekami β -adrenolitycznymi. Kwestie sporne autorzy rozstrzygnęli drogą dyskusji. Za pomocą pierwszego zestawu haseł znaleziono 277 artykułów na temat HF, z których 12 włączono do dalszej analizy (tabela 1), 265 nie spełniło zaś powyższych kryteriów. Natomiast za pomocą drugiego zestawu haseł znaleziono 76 artykułów na temat AF, z których 6 włączono do dalszej analizy (tabela 2); 70 artykułów nie spełniło natomiast powyższych kryteriów. Analiza piśmiennictwa wyszukanych artykułów przyczyniła się do znalezienia dodatkowych artykułów. Z powodu zbyt małej łącznej liczby pacjentów oraz heterogennej metodologii analizowanych badań, wykonanie meta-analizy nie było możliwe.

Metodologie oraz kluczowe wyniki analizowanych badań przedstawiono poniżej, porządkując je według leku stosowanego do porównania z metoprololem.

Badania porównawcze skuteczności metoprololu w HF

Metoprolol vs. karwedylol

W badaniu z 2003 roku na małej grupie Toyama i wsp. porównali bursztynian metoprololu ($n = 15$)

z karwedylem (n = 15) u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, sugerując, że te dwa leki mają podobny wpływ na czynność serca, objawy oraz aktywność współczulnego układu nerwowego [16].

Tabela 1. Badania, w których bezpośrednio porównano skuteczność bursztynianu metoprololu z innymi lekami β -adrenolitycznymi w leczeniu HF

Author	Rodzaj badania i czas obserwacji	Leczenie i pacjenci	Główne wnioski
Metoprolol vs. karwedylol			
Toyama i wsp. [16]	Prospektywne, 1 rok	Metoprolol (n = 15) Karwedylol (n = 15)	Spadek całkowitego uszkodzenia (<i>total defect score</i>) w porównaniu z wartościami wyjściowymi podobny w obu grupach, podczas gdy H/M wzrasta ($P < 0.01$ dla obu leków) Poprawa LVEF u leczonych metoprololem (z $28\% \pm 9\%$ do $47\% \pm 15\%$) oraz karwedylem (z $31\% \pm 10\%$ do $48\% \pm 10\%$) ($P < 0.01$) Poprawa funkcjonowania wg. Skali NYHA w obu grupach ($P < 0.05$)
Arslan i wsp. [17]	Prospektywne, 3 miesiące	Metoprolol (n = 16) Karwedylol (n = 17)	Średnica oraz objętość LA spada w obu grupach ($P \leq 0.05$)
Vittorio i wsp. [18]	Prospektywne, ≥ 3 miesiące	Metoprolol (n = 14) Karwedylol (n = 23)	Akcja serca podczas maksymalnego wysiłku była wyższa u pacjentów leczonych karwedylem (135 ± 4 bpm) niż metoprololem (117 ± 6 bpm) ($P = 0.02$)
Jabbour i wsp. [19]	Prospektywne, randomizowane, potrójnie skrzyżowane (18-tygodniowe etapy)	n = 51 Metoprolol Karwedylol Bisoprolol	Zmiana leku powoduje podobne zmiany w tolerancji wysiłku oraz czynności oddechowej Ciśnienie centralne wzmocnione było niższe podczas leczenia karwedylem (-2.3 mmHg, $P = 0.03$ w porównaniu z bisoprololem; oraz -1.6 mm Hg, $P = 0.05$ w porównaniu z metoprololem)
Pasternak i wsp. [20]	Badanie rejestrowe pacjentów z niską LVEF, średnio 2.4 lat	Metoprolol (n = 5638) Karwedylol (n = 6026)	Śmiertelność była podobna (HR, 0.99; 95% CI, 0.88-1.11, dla karwedylol vs. metoprolol)

Fröhlich i wsp. [21]	Badanie rejestrowe, 17,672 pacjento-lat	Metoprolol (n = 2898) Karwedylol (n = 1118)	Śmiertelność była podobna (HR, 0.93; 95% CI, 0.57-1.50, dla karwedylol vs. metoprolol)
Church i wsp. [22]	Retrospektywne, 1 rok	Metoprolol (n = 157) Kawedylol (n = 157)	Średni czas do pierwszej hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych był dłuższy u leczonych metoprololem (331 vs. 283 dni; P = 0.001)
Su i wsp. [23]	Badanie rejestrowe, 4 lata	n = 13182 Metoprolol Karwedylol Bisoprolol	Zależne od dawki korzyści pod względem przeżycia odnotowano tylko u leczonych bisoprololem
Metoprolol vs. nebiwolol			
Tepilakov i wsp. [24]	Prospektywne, pacjenci z cukrzycą oraz po przebytym MI, 8 tygodni	Metoprolol (n = 20) Nebivolol (n = 20)	Oba leki zmniejszają częstość napadów dławicowego bólu w klatce piersiowej (-67.8% oraz -73.8%) oraz dobowego zużycia nitrogliceryny (-69.1% oraz 78.6%) Oba leki zwiększają tolerancję wysiłku (odpowiednio +25.3% oraz +7.9%) Brak niekorzystnego wpływu na glikemię oraz parametry lipidowe
Ozaydin i wsp. [25]	Prospektywne, randomizowane, 12 miesięcy	Metoprolol (n = 57) Nebivolol (n = 55) Karwedylol (n = 60)	Częstość występowania połączonego efektu końcowego (MI niezakończony zgonem, śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, HF, udar mózgu lub rewaskularyzacja) była niższa u pacjentów leczonych nebiwololem niż metoprololem (14.5% vs. 31.5%; P = 0.03), głównie z powodu mniejszej ilości hospitalizacji Nie odnotowano różnic w częstości zdarzeń związanych z łączonym efektem końcowym dla grup leczonych karwedylolem i metoprololem (20.3% vs. 31.5%) oraz nebiwololem i karwedylolem (14.5% vs. 20.3%)

Metoprolol vs. inne leki leki β -adrenolityczne			
Celić i wsp. [26]	Prospektywne, randomizowane, pacjenci leczenia ACE-I oraz diuretykiem, 12 miesięcy	Metoprolol (n = 50) Atenolol (n = 50) Bez leku β -adrenolitycznego (n = 50)	Łączne przeżycie wynosi 88% w grupie leczonych metoprololem, 78% u leczonych atenololem, 48% u pacjentów nie leczonych β -adrenolitykiem ($P < 0.01$ dla metoprololu i atenololu vs. bez β -adrenolityku) Odnotowano wyższość metoprololu nad atenololem pod względem współczynnika przeżycia ($P < 0.01$) oraz ryzyka śmierci i hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych (71% vs. 53%, $P < 0.01$)
Pasternak i wsp. [27]	Badanie rejestrowe, pacjenci z niską LVEF, średnio 2.5 roku	Metoprolol (n = 5638) Bisoprolol (n = 711)	Nie odnotowano różnicy między lekami pod względem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR dla bisoprolol 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)

ACE-I – *angiotensin-converting-enzyme inhibitor* (inhibitor konwertazy angiotensyny), CI – *confidence interval* (przedział ufności), H/M – *heart-to-mediastinum ratio* (współczynnik serce-śródpierście), HR – *hazard ratio* (współczynnik ryzyka), NYHA – *New York Heart Association*, LA – *left atrial* (lewy przedsionek), LVEF – *left ventricular ejection fraction* (frakcja wyrzutowa lewej komory)

Tabela 2. Badania, w których bezpośrednio porównano skuteczność bursztynianu metoprololu z innymi lekami β -adrenolitycznymi w leczeniu AF

Author	Rodzaj badania i czas obserwacji	Leczenie i pacjenci	Główne wnioski
Metoprolol vs. sotalol			
Parikka i wsp. [28]	Prospektywne, randomizowane, zapobieganie AF u pacjentów z CABG, 6 dni po zabiegu	Metoprolol (n = 98) Sotalol (n = 93)	AF odnotowano u 16 pacjentów (16%) przyjmujących sotalol oraz u 30 pacjentów (32%) przyjmujących metoprolol ($P < 0.01$) Odnotowano wzrost akcji serca po zabiegu CABG, ale mniej zauważalny u pacjentów przyjmujących sotalol

Metoprolol vs. karwedylol			
Acikel i wsp. [29]	Prospektywne, zapobieganie AF u pacjentów z CABG, 3 dni po zabiegu	Metoprolol (n = 55) Karwedylol (n = 55)	20 pacjentów (36%) leczonych metoprololem oraz 9 pacjentów (16%) leczonych karwedylolem rozwinęło AF ($P = 0.029$)
Ozaydin i wsp. [30]	Prospektywne, randomizowane, z kontrolą przy użyciu placebo, zapobieganie AF podczas hospitalizacji	Metoprolol (n = 87) Karwedylol (n = 87) Karwedylol + NAC (n = 85)	Częstość występowania AF po operacji było podobne w obu grupach (metoprolol 35.9% vs. 24.0% karwedylol; $P = 0.06$) Nie odnotowano różnicy w czasie hospitalizacji (metoprolol 9.6 dni vs. karwedylol 8.6 dni)
Ulionen i wsp. [31]	Prospektywne, skrzyżowane, pacjenci z utrwalonym AF, 3 tygodniowe etapy	n = 60 Metoprolol Karwedylol Diltiazem Verapamil	Średnia dobowa HR 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 verapamilu ($P < 0.001$ dla wszystkich leków vs. wartości wyjściowe)
Corino i wsp. [32]	Prospektywne, skrzyżowane, pacjenci z utrwalonym AF, ≥ 3 tygodniowe etapy	n = 60 Metoprolol Karwedylol Diltiazem Verapamil	Zarówno metoprolol, jak i karwedylol obniżają HR (wyjściowo: 110 ± 18 bpm, metoprolol: 89 ± 16 bpm, karwedylol: 88 ± 14 bpm; $P < 0.05$ dla obu leków vs. wartości wyjściowe) Wszystkie leki zwiększyły zmienność odpowiedzi komór (rMSSD: wyjściowo 171 ± 47 ms, karwedylol 229 ± 58 ms, metoprolol 226 ± 66 ms, verapamil 228 ± 84 ms, diltiazem 256 ± 87 ms ($P < 0.05$ vs. wartości wyjściowe dla wszystkich porównań)
Metoprolol vs. nebiwolol			
Erdil i wsp. [33]	Prospektywne, randomizowane, zapobieganie AF u pacjentów >60 letnich w trakcie leczenia zabiegiem CABG, 30 dni	Metoprolol (n = 100) Nebivolol (n = 100)	Podobna częstość występowania pooperacyjnego AF w obu grupach (nebiwolol 20% oraz metoprolol 18%, $P = 0.178$) Podobne zapotrzebowanie na leki inotropowe podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii (12% vs. 18%, $P = 0.32$) Nie odnotowano zdarzeń śmiertelnych

bpm – *beats per minute* (uderzenia na minutę), CABG – *coronary artery bypass graft* (pomostowanie aortalno-wieńcowe), HR – *heart rate* (akcja serca), NAC – *N-acetylcysteina*, rMSSD – *root of the mean-squared differences of successive RR intervals* (pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami R-R), RR – *relative risk* (ryzyko względne)

W 2007 roku Arslan i wsp. porównali wpływ bursztynianu metoprololu oraz karwedylolu na funkcję lewego przedsionka (LA) u 33 pacjentów z przewlekłą HF oraz frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) <40% [17]. Po 3 miesiącach, odnotowano znaczne zmniejszenie objętości lewego przedsionka [mierzone przed otwarciem zastawki mitralnej (V_{max}), na początku skurczu przedsionka (wskazanego przez załamek P w elektrokardiogramie, V_p) oraz w momencie zamknięcia zastawki mitralnej (V_{min})] u wszystkich pacjentów, bez względu na przyjmowany lek.

W kolejnym małym badaniu Vittorio i wsp. badali ekwiwalentne dawki bursztynianu metoprololu (96.4 ± 15.9 mg; $n = 14$) oraz karwedylolu (32.9 ± 3.5 mg; $n = 23$) [18]. Podczas maksymalnego wysiłku, częstość akcji serca była większa u pacjentów, którym podano karwedylol [135 ± 4 uderzenia na minutę (bpm)] niż u tych, u których podano metoprolol (117 ± 6 bpm; $P = 0.02$), pomimo podobnych stężeń noradrenaliny.

Jabbour i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego potrójnie skrzyżowanego badania klinicznego typu „otwartego” (*open label*), w którym ocenili wpływ zmiany leku β -adrenolitycznego (z β_1 -selektywnego na nieselektywny i vice-versa) na parametry oddechowe, hemodynamiczne oraz kliniczne u 51 pacjentów z przewlekłą HF [35 ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)] [19]. Przez 18 tygodni pacjentom zmieniano leki: bursztynian metoprololu, karwedylol oraz bisoprolol. Ostatecznie zmiana leku β -adrenolitycznego powodowała podobne zmiany w tolerancji wysiłku oraz funkcjonowaniu dróg oddechowych. Ciśnienie tętnicze mierzone na tętnicy ramiennej nie uległo zmianie podczas leczenia. Jednakże ciśnienie centralne wzmocnione (jeden z parametrów analizy fali tętna) oraz stężenie NT-proBNP były niższe podczas leczenia karwedylem.

W badaniu klinicznym typu pragmatycznego (*pragmatic*) na podstawie dużego rejestru Pasternak i wsp. badali czy karwedylol jest związany z poprawą przeżywalności w porównaniu z bursztynianem metoprololu [20]. Do badania włączyli pacjentów z HF z niską LVEF ($\leq 40\%$), którzy otrzymywali karwedylol ($n = 6026$) lub bursztynian metoprololu ($n = 5638$). Podczas średniego czasu obserwacji 2.4 roku (przedział międzykwartylowy: 1.0-3.0) zmarło 875 pacjentów leczonych karwedylem oraz 754 leczonych metoprolelem. Zapaadalność oraz skumulowana śmiertelność wynosiły odpowiednio 18.3% i 18.8%, skorygowany współczynnik ryzyka (HR) 0.99, 95% przedział ufności (CI) 0.88-1.11 dla karwedylol vs. metoprolol]. Wyniki te były spójne bez względu na płeć, wiek, LVEF, zaostrzenie HF według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA) lub choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie. Warto zana-

czyć, że odnotowano podobny wpływ na śmiertelność pomimo większej ilości pacjentów leczonych karwedylem, którzy osiągnęli zalecaną dzienną dawkę docelową 50 mg (3124, 52%) niż leczonych metoprolelem, którzy osiągnęli docelową dawkę 200 mg (689, 12%). Tymczasem u pacjentów, którzy osiągnęli dawkę docelową, skorygowany HR wynosił 0.97 (95% CI, 0.72-1.30). Wyniki pierwotnej analizy do rdzenia potwierdzono za pomocą analizy wtórnej z wynikiem dopasowania 1:1.

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) [21]. Pacjenci byli indywidualnie dobrani pod względem ekwiwalentnych dawek oraz ich odpowiednich wskaźników dopasowania dla terapii lekami β -adrenolitycznymi. Po okresie obserwacji trwającym 17672 pacjento-lat, zmarło 1066 pacjentów (36.7%) leczonych metoprolelem oraz 304 pacjentów (27.2%) leczonych karwedylem. Jednakże w analizie wielowymiarowej nie wykazano różnic w śmiertelności pomiędzy tymi dwiema grupami (HR oraz w podgrupach pacjentów nawet po uwzględnieniu wyników do wskaźników dopasowania oraz do ekwiwalentnych dawek leków.

Podobną skuteczność metoprololu oraz karwedylolu również odnotowano w badaniu autorstwa Church i wsp., w którym mierzono czas do pierwszej hospitalizacji pacjentów ze skurczową HF z powodów sercowo-naczyniowych [22]. W badaniu tym średni czas do pierwszej hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych był istotnie dłuższy u pacjentów leczonych metoprolelem niż karwedylem (331 vs. 283 dni; $P = 0.001$).

Su i wsp. badali wpływ leków β -adrenergicznych (bursztynianu metoprololu, karwedylolu lub bisoprololu u ponad 11000 pacjentów ze współistniejącą HF oraz POChP, figurujących w narodowej bazie danych Tajwanu [23]. Po średnim czasie obserwacji 4 lat oraz po skorygowaniu dla wieku, płci, chorób współistniejących i nasilenia POChP, przeżycie pacjentów leczonych bisoprolelem było zależne od dawki leku w porównaniu pacjentami nieprzyjmującymi tego leku (przy małej dawce: skorygowany HR = 0.76; 95% CI 0.59-0.97; $P = 0.030$; przy dużej dawce: skorygowany HR = 0.40; 95% CI 0.26-0.63; $P < 0.001$), podczas gdy nie odnotowano istotnych różnic u pacjentów leczonych metoprolelem lub karwedylem. Pomimo że te wyniki sugerują, iż aktualne zalecenia nt. stosowania leków β -adrenolitycznych w HF mogą nie być odpowiednie dla pacjentów o tak wysokim stopniu ryzyka, autorzy podkreślają konieczność głębszej analizy tego zagadnienia za pomocą prospektywnych badań klinicznych.

Metoprolol vs. nebiwolol

W małym badaniu na populacji rosyjskiej porównano przeciwniedokrwienne oraz metaboliczne działanie bursztynianu metoprololu w postaci tabletki o kontrolowanym uwalnianiu ($n = 20$) oraz nebiwololu ($n = 20$) u pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 [24]. Ogólnie, zarówno metoprolol, jak i nebiwolol istotnie i w podobnym zakresie zmniejszył częstość napadów bólu dławicowego w klatce piersiowej oraz dzienne zużycie nitrogliceryny (odpowiednio 67.8% vs. 73.8% oraz 69.1% vs. 78.6%).

W niedawno opublikowanym badaniu randomizowanym porównano skuteczność nebiwololu, karwedylolu oraz bursztynianu metoprololu u pacjentów zgłaszających się z powodu ostrego MI powikłanego dysfunkcją lewej komory ($LVEF \leq 45\%$) [25]. Losowo przydzielono pacjentów ($n = 172$, 28-87 lat) do leczenia nebiwololem ($n = 55$), karwedylem ($n = 60$) lub metoprolelem ($n = 57$). Częstość występowania połączonych efektów końcowego (MI niezakończony zgonem, śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, HF, udar mózgu lub rewaskularyzacja) były mniejsze u pacjentów leczonych nebiwololem niż metoprolelem (14.5% vs. 31.5%; $P = 0.03$) 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 (20.3% vs. 31.5% dla karwedylol vs. metoprolol oraz 14.5% vs. 20.3%; $P > 0.05$ dla nebiwolol vs. karwedylol). Powyższe wyniki dotyczą małych grup badanych, więc powinny być traktowane jako wstępne, bowiem wymagają weryfikacji w większych badaniach.

Metoprolol vs. inne leki β -adrenolityczne

W swoim badaniu randomizowanym Celić i wsp. porównali skuteczność bursztynianu metoprololu oraz atenololu u pacjentów z od łagodnie do średnio nasiloną HF leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny oraz diuretykiem [26]. 50 pacjentów otrzymało metoprolol, 50 atenolol oraz 50 nie otrzymało żadnego leku β -adrenolitycznego. Po 12 miesiącach leczenia łączne przeżycie wynosiło 88% w grupie leczonych metoprolelem, 78% u leczonych atenolelem, 48% u pacjentów nie leczonych β -adrenolitykiem ($P < 0.01$ dla metoprololu i atenololu vs. bez β -adrenolityku). Należy podkreślić, że odnotowano wyższość metoprololu nad atenolelem zarówno pod względem przeżycia ($P < 0.01$) oraz łącznego ryzyka śmierci i hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych (71% vs. 53%; $P < 0.01$).

W kolejnej analizie danych z Danish National Registry porównano bursztynian metoprololu z bisopro-

lolem ($n = 711$) [27]. Po obserwacji (wśród leczonych bisoprololem średnio 2.5 roku (1.1-3.0) oraz 2.1 roku (0.9-3.0) wśród leczonych metoprolelem) odnotowano brak różnicy pomiędzy lekami pod względem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR dla bisoprolol 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). Średni czas leczenia wynosił odpowiednio 2.1 (0.9-2.9) i 1.8 roku. Zgodnie z wcześniejszymi badaniami, wyniki te są spójne bez względu na płeć, wiek, LVEF, zaostrenie niewydolności serca (według skali NYHA) oraz wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca [20]. Analiza *robustness* u pacjentów po raz pierwszy leczonych bisoprololem i metoprolelem (korygowany HR, 1.16; 95% CI 0.88-1.55), u tych, którzy osiągnęli zalecaną dzienną docelową dawkę (skorygowany HR, 0.95; 95% CI, 0.58-1.57) oraz będących w grupie ze wskaźnikami dopasowanymi 1:1 (skorygowany HR, 0.96; 95% CI, 0.71-1.28) potwierdza podobny wpływ bisoprololu oraz bursztynianu metoprololu na śmiertelność ze wszystkich powodów oraz śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych.

Badania porównawcze skuteczności metoprololu w AF

Metoprolol vs. sotalol

W badaniu opublikowanym 20 lat temu przez Parikka i wsp., 191 pacjentom leczonych zabiegiem mostowania aortalno-wieńcowego (*coronary artery bypass graft*, CABG) losowo zlecono sotalol ($n = 98$) lub metoprolol ($n = 93$) pooperacyjnie [28]. Odnotowano AF u 16 pacjentów (16%) leczonych sotalolem oraz u 30 pacjentów (32%) leczonych metoprolelem ($P < 0.01$). W obu grupach pacjentów odnotowano przyśpieszenie rytmu zatokowego po zabiegu, ale wzrost ten był mniej ewidentny u pacjentów leczonych sotalolem ($P < 0.01$).

Metoprolol vs. karwedylol

W badaniu prospektywnym Acikel i wsp. porównali karwedylol ($n = 55$) i bursztynian metoprololu ($n = 55$) w zapobieganiu pooperacyjnego AF u pacjentów po CABG [29]. Trzy dni przed zabiegiem rozpoczęto leczenie (metoprolol 50 mg 2x na dobę, karwedylol 12.5 mg 2x na dobę) i miareczkowano dawki zgodnie z odpowiedzią hemodynamiczną. Podczas badań kontrolnych po zabiegu, 20 pacjentów (36%) leczonych metoprolelem oraz 9 pacjentów (16%) leczonych karwedylem miało

AF, co sugeruje, że karwedylol może być skuteczniejszy w hamowaniu rozwoju AF we wczesnym okresie pooperacyjnym ($P = 0.029$). Jednakże wyniki te zostały podważone w randomizowanym badaniu kontrolowanym przy użyciu placebo, w którym to porównano skuteczność metoprololu ($n = 103$), karwedylolu ($n = 104$) oraz karwedylolu + N-acetylocysteiny w zapobieganiu pooperacyjnego AF [30]. 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 (metoprolol 9.6 dni vs. karwedylol 8.6 dni; $P = 0.21$). W grupie karwedylol + N-acetylocysteina wyniki były odpowiednio 8.7% oraz 7.6 dni.

W 2013 roku Ulimoen i wsp. porównali wpływ stosowania leków na częstotliwość odpowiedzi komór oraz objawy związane z zaburzeniami rytmu serca u 60 pacjentów z utrwalonym AF: diltiazemu 360 mg/dobę, werapamilu 240 mg/dobę, bursztynianu metoprololu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu 100 mg/dobę oraz karwedylol 25 mg/dobę przez 3 tygodnie w losowo wybranej kolejności [31]. Średnia dobowo częstość akcji serca (mierzona za pomocą ciągłego monitorowania) 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 ($P < 0.001$ dla wszystkich leków vs. wartości wyjściowe).

Corino i wsp. ocenili wpływ bursztynianu metoprololu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, karwedylolu, diltiazemu oraz werapamilu na zmienność i niemierną odpowiedź komór u 60 pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków, włączonych do badania skrzyżowanego z następującymi po sobie trzema tygodniowymi etapami leczenia [32]. 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). Dodatkowo wszystkie leki zwiększyły zmienność odpowiedzi komór. Na przykład pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami R-R wynosił wyjściowo 171 ± 47 ms, podczas, gdy dla karwedylolu wynosił 229 ± 58 ms, metoprololu 226 ± 66 ms, werapamilu 228 ± 84 ms, a diltiazemu 256 ± 87 ms ($P < 0.05$ vs. wartości wyjściowe dla wszystkich porównań).

Metoprolol vs. nebiwolol

W prospektywnym, randomizowanym badaniu, skuteczność nebiwololu oraz bursztynianu metoprololu

w zapobieganiu AF porównano u 200 pacjentów powyżej 60. roku życia po zabiegu CABG. Odnotowano podobną częstość występowania pooperacyjnego AF w obu grupach (nebiwolol 20% oraz metoprolol 18%). Podobne było zapotrzebowanie na leki inotropowe podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii (12% vs. 18%, $P = 0.32$). Nie odnotowano zdarzeń śmiertelnych.

Znaczenie w praktyce klinicznej

Metoprolol wprowadzono do stosowania ponad 40 lat temu. Od tego czasu zdobyto szerokie doświadczenie kliniczne nt. stosowania tego leku oraz opublikowano wiele badań, w których oceniono metoprolol jako lek badany lub porównawczy. Jednakże częściej badany był winian metoprololu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu niż bursztynian metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Co ważne, opublikowano niewiele badań porównujących bursztynian metoprololu z innymi lekami β -adrenergicznymi, mimo że badania te mogłyby bardzo pomóc klinicyście w wyborze leku z tej grupy.

Celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bursztynian metoprololu z innymi lekami β -adrenergicznymi w leczeniu HF oraz AF. Są to jednostki chorobowe o wysokiej chorobowości, w leczeniu których zalecane są leki β -adrenergiczne, ale wytyczne nie precyzują które [1, 3].

Zgodnie z oczekiwaniami, tylko niewielka ilość badań (12 na temat HF oraz 6 na temat AF) spełniała ustalone przez nas kryteria. To potwierdza, że potrzebne są kolejne badania porównujące leki z grupy β -adrenergicznych w powyższych sytuacjach klinicznych.

Odnosnie HF, w badaniach porównano bursztynian metoprololu z karwedylem, bisoprololem oraz nebiwololem w kontekście kilku punktów końcowych, takich jak śmierć lub hospitalizacja. Pomimo znacznej heterogenności analizowanych badań pod względem metodologii i liczby badanych pacjentów, w 10 z 12 badań bursztynian metoprololu był związany z jednakowymi lub lepszymi wynikami niż inne badane leki z tej samej grupy. W pozostałych 2 badaniach, leczenie bursztynianem metoprololu doprowadziło do podobnych punktów końcowych, jak leczenie innym (lub innymi) lekiem β -adrenergicznym. Ogólnie ujmując powyższe wyniki potwierdzają stosowanie bursztynianu metoprololu w leczeniu HF, co jest zgodne z aktualnymi wytycznymi [3].

Odnosnie stosowania bursztynianu metoprololu u pacjentów z AF, 6 z analizowanych badań było bardzo różnorodne pod względem metodologii oraz przepro-

wadzone je na małych grupach pacjentów. Porównano bursztynian metoprololu z sotalolem, karwedylem oraz nebiwolelem. W 4 badaniach metoprolol miał podobne wyniki, jak inne leki β -adrenergiczne, a w pozostałych 2 był związany z pomyślnym efektem klinicznym. Jednakże w analizie meta-analizy z 2013 roku karwedylol wydaje się skuteczniejszy niż bursztynian metoprololu w zapobieganiu AF po zabiegu operacyjnych, ale autorzy sami podkreślili, że ich analiza jest stronicza [34]. Niejednoznaczne wyniki są zgodne z innymi badaniami na temat długoterminowej kontroli rytmu serca w AF, które nie spełniły kryteriów, ponieważ nie porównano w nich bursztynianu metoprololu z innym lekiem β -adrenergicznym [35-37]. Badania nad wpływem leków β -adrenergicznych na parametry pooperacyjnego rytmu zatokowego (np. po zabiegu CABG) wskazują, że metoprolol zwiększał odpowiedź z baroreceptorów (*baroreflex gain*) oraz zmniejszał fazę pomiędzy odstępem R-R a wahaniami ciśnienia skurczowego [38]. Z klinicznego punktu widzenia to działanie metoprololu powoduje hemodynamiczną stabilizację u wszystkich pacjentów po zabiegu operacyjnym. Tak więc zarówno metoprolol, jak i nebiwolel są skuteczne w hamowaniu rozwoju wczesnego pooperacyjnego AF. W przypadku metoprololu ten efekt kliniczny jest spowodowany selektywną blokadą receptorów β -adrenergicznych. Natomiast nebiwolel dodatkowo indukuje syntezę tlenu azotu w śródbłonku [33]. W badaniu Erdil i wsp. wybrano metoprolol jako lek porównawczy do nebiwolelu w zapobieganiu AF po zabiegu operacyjnym na tętnicach wieńcowych [33]. Faktycznie, metoprolol jest już od dekad stosowany w zapobieganiu oraz leczeniu pooperacyjnego AF, natomiast w swoim badaniu Erdil i wsp. wykazali podobną skuteczność nebiwolelu oraz metoprololu w tej sytuacji klinicznej [33].

Należy wziąć pod uwagę, że profilaktyczne działanie metoprololu w zapobieganiu AF po zabiegu kardiochirurgicznym jest zależne od dawki. Działanie to jest wzmożone po skojarzeniu metoprololu z sotalolem lub innym lekiem przeciwarytmicznym, jak np. amiodaron lub propafenon. Tak więc doustne leczenie profilaktyczne skojarzone z metoprolelem wydaje się odpowiednią strategią. Okołooperacyjne dawkowanie doustne metoprolelem może zmniejszyć częstość występowania AF poprzez zmniejszenie aktywności współczulnego układu nerwowego, dlatego lek ten jest przydatny w oddziałach ratunkowych w celu kardiowersji farmakologicznej (spowolnienie odpowiedzi komór u pacjentów z napadem AF) [39]. W tej sytuacji metoprolol jest bardziej lub równie skuteczny, jak inne leki. Odpowiednie dawkowanie leków β -adrenolitycznych w celu profilaktycznym może potencjalnie zmniejszyć występowanie AF.

W analizie skupiono się na tych punktach końcowych związanych ze skutecznością, które wskazują na korzystne działanie bursztynianu metoprololu. W praktyce klinicznej czasem można spotkać wątpliwości co do bezpieczeństwa leków β -adrenolitycznych, jednakże niedawno opublikowane analizy dostarczają przekonujące dowody na temat tolerowania tych leków przez pacjentów z HF, jak i AF, szczególnie pod kątem zdarzeń niezwiązanych z układem sercowo-naczyniowym [40-41].

W badaniu, w którym odnotowano skuteczność metoprololu w zapobieganiu AF oraz trzepotania przedsionków w okresie pooperacyjnym zabiegu CABG, wpływ ten był bardziej ewidentny u pacjentów w wieku podeszłym [42]. Należy brać pod uwagę dawkę metoprololu. W badaniu na temat skuteczności metoprololu w zapobieganiu AF po zabiegu kardiochirurgicznym, skuteczna dawka wynosiła od 50 do 100 mg [43]. Badania wskazują, że w okresie okołooperacyjnym doustne leki β -adrenolityczne mogą zmniejszyć częstość AF bez wywołania poważnych objawów niepożądanych; skuteczność ta jest spowodowana zmniejszeniem aktywności układu współczulnego, który jest jednym z czynników odgrywających ważną rolę w patofizjologii tej często spotykanej arytmii [44]. W niedawno opublikowanym badaniu metoprolol wydaje się bardziej skuteczny niż amiodaron w leczeniu AF po zabiegu CABG [45]. Dodatkowo, leki β -adrenolityczne skutecznie zmniejszają występowanie często skurczów nadkomorowych, w tym AF, u pacjentów leczonych operacyjnie [46].

Wnioski

Pomimo wprowadzenia na rynek nowszych leków z grupy β -adrenolityków z innymi właściwościami terapeutycznymi, metoprolol nadal jest przydatnym lekiem zarówno w zapobieganiu AF oraz w terapii HF.

Podziękowania

Autorzy chcieliby podziękować dr. Luca Giacometli oraz Rayowi Hill – niezależnym publicystom medycznym współpracującym ze Springer Healthcare za pomoc językową przed zdeponowaniem oryginału manuskryptu; ich pracę wspierała firma Recordati. Formatowanie oraz deponowanie oryginału manuskryptu wykonał Aashni Shah (Polistudium srl, Milan), ze wsparciem Recordati.

Piśmiennictwo

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37(38):2893–962. Dostępne: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210>
2. 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>
3. 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>
4. Prakash A, Markham A. Metoprolol. *Drugs* [Internet]. 2000;60(3):647–78. Dostępne: <https://doi.org/10.2165/00003495-200060030-00011>
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* [Internet]. 2013;34(38):2949–3003. Dostępne: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs296>
6. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, i wsp. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2012;33(20):2569–619. Dostępne: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, i wsp. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press* [Internet]. 2014;23(1):3–16. Dostępne: <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.868629>
8. Sandberg A, Ragnarsson G, Jonsson UE, Sjögren J. Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol — Metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1988;33(1):S3–7. Dostępne: <https://doi.org/10.1007/BF00578405>
9. Kendall MJ, Maxwell SRJ, Sandberg A, Westergren G. Controlled release metoprolol. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1991;21(5):319–30. Dostępne: <https://doi.org/10.2165/00003088-199121050-00001>
10. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus 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>
11. Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005049.
12. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, i wsp. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *Circulation* [Internet]. 2019;140(2):e125–51. Dostępne: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
13. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, i wsp. Efficacy of β -blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9961):2235–43. Dostępne: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61373-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61373-8)

14. Kotecha D, Lam CSP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(20):2217 LP – 2228. Dostępne: <http://www.onlinejacc.org/content/68/20/2217.abstract>
15. Cleland JGF, Bunting K V, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, i wsp. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* [Internet]. 2017;39(1):26–35. Dostępne: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellemkjaer S, Coleman CF, i wsp. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(17):1780 LP – 1787. Dostępne: <http://www.onlinejacc.org/content/55/17/1780.abstract>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. Su VY-F, Chang Y-S, Hu Y-W, Hung M-H, Ou S-M, Lee F-Y, i wsp. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(5):e2427–e2427. Dostępne: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844454>
24. Tepliakov AT, Kuznetsova A V, 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>
25. Ozaydin M, Yucel H, Kocyigit 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>
26. Celić V, Pencić B, Dekleva M, Dimković S, Kocijancić M. [Metoprolol and atenolol in mild-to-moderate chronic heart failure: comparative study]. *Srp Arh Celok Lek* [Internet]. 2005;133(5–6):242–7. Dostępne: <http://europepmc.org/abstract/MED/16392280>

27. 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>
28. Parikka H, Toivonen L, Heikkilä L, Virtanen K, Järvinen A. Comparison of sotalol and metoprolol in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 1998;31(1):67–73. Dostępne: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/1998/01000/Comparison_of_Sotalol_and_Metoprolol_in_the.10.aspx
29. Acikel S, Bozbas H, Gultekin B, Aydinalp A, Saritas B, Bal U, i wsp. Comparison of the efficacy of metoprolol and carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* [Internet]. 2008;126(1):108–13. Dostępne: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.03.123>
30. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, i wsp. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of Post–Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2013;18(1):58–68. Dostępne: <https://doi.org/10.1111/anec.12004>
35. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 Jul;36(1):139–46. Dostępne: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109700006938>
36. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* [Internet]. 2007;28(11):1351–7. Dostępne: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl544>
37. Capucci A, Botto G, Molon G, Spampinato A, Favale S, Proclemer A, i wsp. The Drug And Pace Health cliNical Evaluation (DAPHNE) study: a randomized trial comparing sotalol versus β -blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with an antitachycardia pacemaker. *Am Heart J* [Internet]. 2008;156(2):373–e1. Dostępne: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.01.032>
38. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Totaro P, Forleo C, i wsp. β -blocker effects on respiratory sinus arrhythmia and baroreflex gain in normal subjects. *Chest* [Internet]. 1998;114(1):185–91. Dostępne: <https://doi.org/10.1378/chest.114.1.185>
39. Feeney ME, Rowe SLB, Mah ND, Barton CA, Ran R. Achieving ventricular rate control in patients taking chronic beta-blocker therapy. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018;36(1):110–3. Dostępne: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.013>

40. Kiel RG, Deedwania P. The safety and tolerability of beta blockers in heart failure with reduced ejection fraction: is the current underutilization of this evidence-based therapy justified? *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015;14(12):1855–63. Dostępne: <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1102225>
41. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. *JAMA* [Internet]. 2015 Jul 21;314(3):278. Dostępne: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.7505>
42. Ribeiro JP, Lúcio E de A, Flores A, Blacher C, Leães PE, Lucchese FA. Effectiveness of metoprolol in preventing atrial fibrillation and flutter in the postoperative period of coronary artery bypass graft surgery. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2004;82(1):42–6. Dostępne: <http://hdl.handle.net/10183/20073>
43. Cheng N, Gao C. Prophylactic effects of metoprolol on the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery are dose dependent. *Heart Surg Forum* [Internet]. 2014 Mar 14;17(1):54–60. Dostępne: <http://journal.hsforum.com/index.php/HSF/article/view/898>
44. Jakobsen C-J, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Hjortholm K, Andresen EB. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 1997;11(6):746–51. Dostępne: [https://doi.org/10.1016/S1053-0770\(97\)90169-5](https://doi.org/10.1016/S1053-0770(97)90169-5)
45. Kamali A, Sanatkar A, Sharifi M, Moshir E. Evaluation of amiodarone versus metoprolol in treating atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Interv Med Appl Sci* [Internet]. 2017;9(2):51–5. Dostępne: <https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.11>
46. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D, i wsp. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Mar 13; Dostępne: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004476.pub3>

Nazwa produktu leczniczego: (A) Betaloc ZOK 25, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. (B) Betaloc ZOK 50, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. (C) Betaloc ZOK 100, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. **Nazwa powszechnie stosowana:** (A, B, C) Metoprololu bursztynian (*Metoprololi succinatus*). **Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej:** Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera: (A) 23,75 mg metoprololu bursztynianu, (B) 47,5 mg metoprololu bursztynianu, (C) 95 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada: (A) 25 mg metoprololu winianu, (B) 50 mg metoprololu winianu, (C) 100 mg metoprololu winianu. **Postać farmaceutyczna:** (A, B, C) Tabletki o przedłużonym uwalnianiu. (A) Białe, owalne tabletki, o wymiarach 5,5 mm x 10,5 mm, z nacięciem po obu stronach, oznakowane po jednej stronie „A/B”. Tabletki może być dzielona na równe dawki. (B) Białe, okrągłe tabletki, o średnicy 9 mm, z nacięciem po jednej stronie, oznakowane po drugiej stronie „A/m0”. Linia nacięcia ma ułatwiać przełamanie tabletki wyłącznie w celu łatwiejszego jej połknięcia, a nie w celu dzielenia tabletki na równe dawki. (C) Białe, okrągłe tabletki, o średnicy 10 mm, z nacięciem po jednej stronie, oznakowane po drugiej stronie „A/mS”. Linia nacięcia ma ułatwiać przełamanie tabletki wyłącznie w celu łatwiejszego jej połknięcia, a nie w celu dzielenia tabletki na równe dawki. Wskazania do stosowania: (A, B, C) Nadciśnienie tętnicze: w celu obniżenia ciśnienia tętniczego i zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i wieńcowych (w tym ryzyka nagłego zgonu) oraz chorobowości. Dławica piersiowa. Leczenie objawowej, łagodnej do ciężkiej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowego leczenia niewydolności serca: w celu zwiększenia przeżywania, zmniejszenia liczby hospitalizacji, poprawienia czynności lewej komory, poprawienia klasy wg klasyfikacji NYHA oraz w celu polepszenia jakości życia. Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału. Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe pochodzenia komorowego i migotanie przedsionków, w celu zwolnienia czynności komór. Czynnościowe zaburzenia serca z kołataniem serca. Profilaktyka migreny. **Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat:** Nadciśnienie tętnicze. **Dawkowanie i sposób podawania:** (A, B, C) Betaloc ZOK jest przeznaczony do stosowania raz na dobę i może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletkę produktu Betaloc ZOK należy połknąć, popijając płynem. Tabletek ani ich połówek nie należy żuć ani kruszyć. **Nadciśnienie tętnicze:** Zalecana dawka produktu Betaloc ZOK u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego wynosi 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie reagują na dawkę 50 mg, dawkę można zwiększyć do 100-200 mg raz na dobę i (lub) podawać lek w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. **Dławica piersiowa:** Zalecana dawka produktu Betaloc ZOK wynosi od 100 mg do 200 mg raz na dobę. W razie konieczności produkt Betaloc ZOK można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwdławicowymi. **Przewlekła niewydolność serca:** Dawkę produktu Betaloc ZOK należy określić indywidualnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ustabilizowaną podczas standardowego leczenia niewydolności serca. Zalecana dawka początkowa podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia to 1 tabletki o mocy 25 mg raz na dobę. Zaleca się, aby pacjenci z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA rozpoczęli leczenie od przyjmowania połowy tabletki o mocy 25 mg raz na dobę w pierwszym tygodniu. Następnie należy podawać dawkę co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki docelowej produktu Betaloc ZOK, wynoszącej 200 mg raz na dobę (lub maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta). Podczas leczenia długoterminowego należy stosować dawkę 200 mg produktu Betaloc ZOK raz na dobę (lub maksymalną dawkę tolerowaną przez pacjenta). Podczas stosowania każdej dawki należy ocenić tolerancję leku przez pacjenta. W razie wystąpienia niedociśnienia może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych leków. Początkowo niedociśnienie nie musi oznaczać, że dana dawka leku nie może być tolerowana w leczeniu przewlekłym, natomiast należy podawać mniejszą dawkę produktu Betaloc ZOK do czasu ustabilizowania stanu pacjenta. **Zaburzenia rytmu serca:** Zalecana dawka wynosi od 100 mg do 200 mg produktu Betaloc ZOK raz na dobę. **Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału:** Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg raz na dobę. **Czynnościowe zaburzenia serca z kołataniem serca:** Zalecana dawka wynosi 100 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 200 mg. **Profilaktyka migreny:** Zalecana dawka wynosi od 100 mg do 200 mg raz na dobę. **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z marskością wątroby, ponieważ metoprolol wiąże się z białkami osocza w małym stopniu (5-10%). Jeżeli występują objawy ciężkiej niewydolności wątroby (np. u pacjentów z zespoleniem wrotno-cieczym), należy rozważyć zmniejszenie dawki. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów w podeszłym wieku. **Dzieci i młodzież:** Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej, z nadciśnieniem tętniczym, wynosi 0,5 mg/kg mc. produktu Betaloc ZOK (0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu), podawana raz na dobę. Ostateczna dawka podawana w miligramach powinna być jak najbardziej zbliżona do dawki przeliczonej na podstawie mg/kg mc. W przypadku braku reakcji klinicznej na dawkę 0,5 mg/kg mc. dawkę można zwiększyć do dawki wynoszącej 1,0 mg/kg mc. (0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu), nie większej niż 50 mg (47,5 mg metoprololu bursztynianu). W przypadku braku reakcji klinicznej na dawkę 1,0 mg/kg mc. dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2,0 mg/kg mc. (1,90 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek większych niż 200 mg (190 mg metoprololu bursztynianu) raz na dobę u dzieci i młodzieży. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego produktu Betaloc ZOK nie należy stosować w tej grupie wiekowej. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** (A, B, C) U pacjentów leczonych β -adrenolitykami nie należy stosować dożylnie antagonistów wapnia z grupy werapamilu. Zasadniczo w leczeniu pacjentów z astmą należy jednocześnie stosować β -adrenolityki [doustnie i (lub) wziewnie]. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie (zwiększenie) dawki β -mimetyków podczas rozpoczynania leczenia metoprololem. Ryzyko oddziaływania na receptory β -adrenergiczne przez produkt Betaloc ZOK jest jednakże mniejsze niż w przypadku konwencjonalnych postaci (tabletki o nieprzedłużonym uwalnianiu) wybiórczych β -adrenolityków. Podczas leczenia produktem Betaloc ZOK ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku stosowania wybiórczych β -adrenolityków w postaci tabletek o zwykłym uwalnianiu oraz znacznie mniejsze niż w przypadku niewybiórczych β -adrenolityków. Bardzo rzadko mogą nasilić się występujące wcześniej umiarkowane zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (co może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego). W razie nasilenia się bradykardii dawkę produktu należy zmniejszyć lub odstawić lek, stopniowo zmniejszając dawkę. Produkt Betaloc ZOK może nasilać objawy zaburzeń krążenia krwi w tętnicach obwodowych. Jeśli produkt podaje się pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy, należy jednocześnie stosować lek β -adrenolityczny. Nagłe odstawianie β -adrenolityków jest niebezpieczne, szczególnie u pacjentów należących do grup dużego ryzyka, i dlatego nie powinno być stosowane. Jeśli konieczne jest odstawienie produktu Betaloc ZOK, należy robić to stopniowo, w ciągu co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę produktu o połowę w stosunku do dawki podawanej poprzednio, aż do ostatniego użycia polegającego na podaniu całej tabletki o mocy 25 mg na podawanie połowy tabletki. Ostatnią, najmniejszą dawkę produktu (pół tabletki 25 mg) należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym odstawieniem leku. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zaleca się wydłużenie czasu odstawiania produktu. Nagłe odstawienie leku blokującego receptory β -adrenergiczne może nasilać przewlekłą niewydolność serca, a także zwiększać ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz nagłego zgonu. Przed planowanym zabiegiem operacyjnym należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta produktu Betaloc ZOK. Nie zaleca się przerywania leczenia β -adrenolitykami u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Nie należy nagłe rozpoczynać stosowania dużych dawek metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom niezwiązanym z sercem, ponieważ może to spowodować bradykardię, niedociśnienie lub udar mózgu, w tym zakończony zgonem, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów przyjmujących β -adrenolityki wstrząs anafilaktyczny ma cięższy przebieg. **Działania niepożądane:** (A, B, C) Produkt Betaloc ZOK jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane są zasadniczo łagodne i odwracalne. Poniżej przedstawiono zdarzenia zgłaszane jako działania niepożądane podczas badań klinicznych lub w codziennej praktyce klinicznej, głównie w związku ze stosowaniem konwencjonalnej postaci metoprololu (metoprololu winianu). W wielu przypadkach związek przyczynowo-skutkowy tych działań niepożądanych z leczeniem nie został określony. Przyjęto następujące kryteria częstości występowania działań niepożądanych: 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 ($< 1/10000$). **Zaburzenia serca i naczyniowe:** Często: bradykardia, zaburzenia ortostatyczne (bardzo rzadko z omdleniem), uczucie zimna w rękach i stopach, kołatanie serca. Niezbyt często: zaostrezenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (częstość występowania większa o 0,4% w porównaniu z placebo w badaniu z udziałem 46 000 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, natomiast częstość występowania wstrząsu kardiogenego wynosiła 2,3% w grupie przyjmujących metoprolol oraz 1,9% w grupie przyjmujących placebo, w podgrupie pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia wstrząsu. Współczynnik ryzyka wstrząsu był określony na podstawie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wstrząsu u każdego pacjenta, zależnie od wieku, płci, czasu opóźnienia, klasy wg klasyfikacji Killipa, ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, zaburzeń w zapisie EKG oraz od nadciśnienia tętniczego w wywiadzie. Grupa pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia wstrząsu odpowiada grupie pacjentów, u których metoprolol jest zalecany do stosowania w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego), blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, ból w okolicy przedsercowej. Rzadko: zaburzenia przewodzenia w sercu, zaburzenia rytmu serca. Bardzo rzadko: zgorzeł u pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego. **Zaburzenia układu nerwowego:** Bardzo często: uczucie zmęczenia. Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy. Niezbyt często: parestezja, kurcze mięśni. Bardzo rzadko: zaburzenia smaku. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Często: nudności, ból brzucha, biegunka, zaparcie. Niezbyt często: wymioty. Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Bardzo rzadko: małopłytkowość. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Bardzo rzadko: zapalenie wątroby. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Niezbyt często: zwiększenie masy ciała. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Bardzo rzadko: ból stawów. **Zaburzenia psychiczne:** Niezbyt często: depresja, zaburzenia koncentracji, senność lub bezsenność, koszmarny sen. Rzadko: nerwowość, stany lękowe, impotencja/zaburzenia sprawności seksualnej. Bardzo rzadko: niepamięć/zaburzenia pamięci, splątanie, omamy. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Często: duszność podczas wysiłku fizycznego. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Rzadko: zapalenie błony śluzowej nosa. **Zaburzenia oka:** Rzadko: Zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu, zapalenie spojówek. **Zaburzenia ucha i błędnika:** Bardzo rzadko: szum uszny. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Niezbyt często: wysypka (w postaci pokrzywki luszczycopodobnej oraz dystroficznych zmian skórnych), zwiększona potliwość. Rzadko: wypadanie włosów. Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło, zaostrezenie objawów łuszczycy. **Podmiot odpowiedzialny:** (A, B, C) Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Via Matteo Civitali 1, 20148 Mediolan, Włochy. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał: (A) 9168, (B) R/7386, (C) R/7387. (A, B, C) Minister Zdrowia. **Kategoria dostępnosci:** (A, B, C) Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Spokój
w sercu

Betaloc ZOK[®]
 β_1 metoprolol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu



β o najważniejsze są dobre wyniki