

Metoprolol – zastosowanie kliniczne, bezpieczeństwo stosowania i interakcje

Metoprolol - clinical application, safety of use and interactions

Mariusz Michałowski¹, Anna Skoługa², Iwona Smolarek², Artur Cieślęwicz²

¹ Studenckie Koło Naukowe Zakładu Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Metoprolol (Metoprololum) należy do antagonistów receptorów β -adrenergicznych, szeroko stosowanych w kardiologii, ze względu na korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy. Jako przedstawiciel β -blokerów jest zaliczany do leków II generacji – kardiowybiórczych, nieposiadających wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, natomiast wykazujący działanie błonowe. Liczne badania wykazały, że stosowanie metoprololu powoduje zmniejszenie śmiertelności całkowitej i ryzyka zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (badania MAPHY, MERIT-HF), oraz zmniejsza ryzyko ponownego zawału i migotania komór jednocześnie zwiększając ryzyko wstrząsu kardiogenego (badanie COMMIT). (*Farm Współ 2010; 3: 204-209*)

Słowa kluczowe: metoprolol, β -bloker

Summary

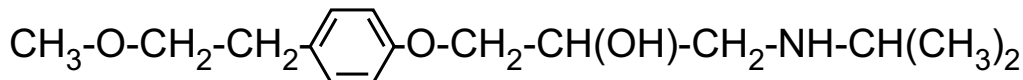
Metoprolol (Metoprololum) is one of antagonists of β -adrenergic receptors, a group of drugs broadly used in cardiology due to their influence on cardiovascular system. As a representant of β -blockers metoprolol is considered the 2nd generation drug – cardio-specific, without endogenous activity, but having membrane activity. Numerous studies revealed that therapy with metoprolol decreases total mortality, decreases the risk of death due to cardiovascular complications (MAPHY and MERIT-HF studies) and decreases the risk of another stroke and ventricular fibrillation while increases the risk of cardiogenic shock (COMMIT study). (*Farm Współ 2010; 3: 204-209*)

Keywords: metoprolol, β -blocker

Metoprolol (rycina 1.) należy do grupy leków β -adrenolitycznych (β -blokerów).

Podstawowym mechanizmem działania β -blokerów jest hamowanie receptorów β -adrenergicznych [1]. Poszczególne leki tej grupy wykazują różnice w zakresie działania farmakologicznego. W wyniku ich aktywności blokady mogą ule-

gać receptory β_1 , β_2 , jak również α_1 . Uwzględniając typ hamowanego receptora, podzielono β -adrenolityki na nieselektywne (I generacja), selektywne (II generacja) i β -adrenolityki o dodatkowym działaniu rozszerzającym naczynia (III generacja) w wyniku blokady receptora α_1 , pobudzania receptorów β_2 lub zwiększenia aktywności tlenu azotu [2,3]. Leki hamujące



Rycina 1. Struktura chemiczna metoprololu

receptory β_1 , do których należy m.in. metoprolol, to tak zwane leki kardioselektywne, znoszące dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe katecholamin na serce [1].

Działanie leków kardioselektywnych na receptory β_1 nie jest bezwzględne, dlatego w wyższych dawkach może wystąpić dodatkowo efekt hamowania receptorów β_2 , co m.in. wpływa niekorzystnie na gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz może nasilać skurcz oskrzeli u osób z chorobami płuc [1].

Leki β -adrenolityczne dzieli się również na posiadające wewnętrzną (własną) aktywność sympatykomimetyczną (ISA) i pozbawione tej aktywności. Właściwości agonistyczne nie są korzystne w terapii nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i niewydolności serca [3].

Niektóre z β -blokerów posiadają możliwość stabilizowania błon komórkowych jako mechanizm niezależny od hamowania receptorów β . Efekt ten (bez znaczenia klinicznego) występuje przy stosowaniu dawek znacznie większych niż typowo zalecanych i jest tym większy im większa lipofilność leku [1].

Metoprolol jest zaliczany do leków II generacji – kardiowybiórczych, nieposiadających wewnętrznej aktywności agonistycznej. Powoduje stabilizację błon komórkowych. Został wprowadzony do terapii w 1975 r. [2].

Najważniejsze właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne metoprololu zebrano w tabelach: 1 i 2.

Metoprolol należy do antagonistów recep-

torów β -adrenergicznych szeroko stosowanych w kardiologii, ze względu na ich korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszając siłę skurczu i zwalniając czynność pracy serca powodują zmniejszenie wydatku energetycznego serca [2]. β -adrenolityki są podstawową grupą leków u chorych z chorobą wieńcową (szczególnie po przebytym zawale serca), niewydolnością serca i zaburzeniami rytmu serca. W ostatnich latach pojawiły się pytania o racjonalność stosowania tej grupy leków w monoterapii nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych z 2006 r. NICE (*National Investigators Collaborating on Enoxaparin*) stosowanie β -blokerów jest wskazane w nadciśnieniu opornym na dotychczasowe leczenie, nadciśnieniu w ciąży oraz w przypadku objawów wzmożonego napięcia układu współczulnego [4]. Według wytycznych ESH (*European Society of Hypertension*) i ESC (*European Society of Cardiology*) z 2009, β -blokerzy nadal można stosować w terapii inicjującej, jak i kontynuacji leczenia przeciwnadciśnieniowego podobnie jak inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny II, blokery kanałów wapniowych i diuretyki [5].

Do wskazań stosowania metoprololu należą:

- dławica piersiowa,
- nadciśnienie tętnicze,
- zapobieganie wystąpienia nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebytym zawale serca,
- niewydolność serca II – IV klasa NYHA w terapii skojarzonej,

Tabela 1. Farmakinteyka metoprololu

Farmakokinetyka					
resorpcja %	biodostępność %	efekt pierwszego przejścia	aktywność kliniczna metabolitów	wiązanie przez białka osocza %	objętość dystrybucji l/kg
> 95	50	+	-	12	5,6
osoczowy czas półtrwania	eliminacja nerkowa leku niezmienionego %	całkowita eliminacja nerkowa leku %	całkowity klirens ml/min	nerkowy klirens ml/min	
3-4 h	3	> 97	1100	109	

Tabela 2. Farmakodynamika metoprololu

Farmakodynamika					
chronotropia	inotropia	selektywność β_1	indeks selektywności	częściowy agonista	właściwości błonowe
7,5	7,7	+	1,1	-	(+)

- zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza często-skurcz nadkomorowy;
- profilaktyka migreny,
- terapia wspomagająca w nadczynności tarczycy [6].

Do najważniejszych przeciwwskazań stosowania metoprololu należą:

- nadwrażliwość na leki β -adrenolityczne,
- blok przedsionkowo-komorowy II^o-III^o,
- obrzęk płuc, zaburzony przepływ krwi, niedociśnienie,
- bradykardia zatokowa poniżej 50 uderzeń/min,
- zespół chorego węzła zatokowego,
- wstrząs kardiogeny,
- ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia,
- hipotonia poniżej 90 mmHg,
- ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.

W praktyce klinicznej metoprolol stosowany jest również u chorych obciążonych wieloma innymi schorzeniami i stanami poza kardiologicznymi, co łączy się z następującymi implikacjami klinicznymi:

1. W cukrzycy metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii i maskować objawy hipoglikemii. Należy wziąć pod uwagę, że stosowanie go u chorych z nadciśnieniem tętniczym zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [7].
2. Metoprolol może również maskować objawy nadczynności tarczycy.
3. Metoprolol należy ostrożnie stosować w astmie oskrzelowej, a w razie potrzeby należy zwiększyć dawkę leków β_2 -mimetycznych.
4. W leczeniu metoprololem mogą ulec nasileniu zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz objawy chromania przestankowego i łuszczy.
5. Metoprolol może zwiększać wrażliwość na alergeny oraz powodować nasilenie reakcji anafilaktycznej.
6. Podczas stosowania metoprololu (szczególnie w początkowym okresie leczenia) może dojść do ograniczenia zdolności obsługiwanie maszyn i kierowania pojazdami mechanicznymi [8].
7. Metoprolol może być stosowany podczas ciąży, jeśli korzyści są większe dla matki niż ryzyko dla płodu (kategoria C) [4]. Metoprolol jest zalecany w ciężkim nadciśnieniu, jednak nie w I trymestrze ciąży. Lek należy odstawić na 48 godzin przed porodem ze względu na niebezpieczeństwo bra-

dykardii i hipotonii u noworodka [8,9].

8. W razie konieczności przerwania terapii metoprololem należy go odstawiać stopniowo przez okres ok. 2 tygodni. Nagłe odstawienie może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Interakcje z innymi lekami

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków blokujących zwoje współczulne i inhibitorów MAO. Nie należy stosować metoprololu wraz z pochodnymi kwasu barbiturowego ze względu na przyspieszony metabolizm. Jeżeli leczenie prowadzono jednocześnie klonidyną i metoprololem i istnieje konieczność odstawienia klonidyny, należy najpierw stopniowo zaprzestać stosowania metoprololu a dopiero następnie klonidyny. Leki blokujące kanały wapniowe z grupy werapamilu lub diltiazemu oraz leki antyarytmiczne z grupy chinidyny i amiodaronu stosowane jednocześnie z metoprololem mogą powodować wystąpienie ciężkich zaburzeń automatyzmu i przewodnictwa, a także nasilenie działania inotropowo ujemnego. Jednoczesne podawanie metoprololu i wziewnych anestetyków może nasilać ich działanie kardiodepresyjne. Z kolei rifampicyna podawana jednocześnie z metoprololem powoduje zmniejszenie jego stężenia w surowicy. Zwiększenie stężenia metoprololu w surowicy może wystąpić po zastosowaniu cymetydyny, hydralazyny, leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (np. paroksetyna, fluoksetyna, sertaliny) i po wypiciu alkoholu. Jednoczesne stosowanie indometacyny i innych NLPZ powoduje zmniejszenie działania hipotensyjnego metoprololu i może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych, doustnych leków przeciwcukrzycowych i insuliny [6].

Działania niepożądane metoprololu

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów leczonych metoprololem, a ich częstość i nasilenie zależy od dawki.

Przedawkowanie może spowodować ciężką hipotonię, bradykardię zatokową, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie akcji serca, utratę przytomności, skurcz oskrzeli, sinicę, nudności, wymioty [6,8].

Tabela 3. Działania niepożądane metoprololu [4,5]

Częste	zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, bradykardia, uczucie zimna w obwodowych częściach kończyn, zaostrzenie choroby Raynaud'a, duszność wysiłkowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, hipotonia ortostatyczna, kołatanie serca, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia
Rzadkie	ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca, blok I°, obrzęki, zaburzenia snu, parestezje, duszność, skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową
Pojedyncze przypadki	nadmierna potliwość, wypadanie włosów, zaburzenia smaku, przemijające zaburzenia libido, trombocytopenia, wydłużony czas przewodzenia przedsionkowo – komorowego, zaburzenia rytmu serca, koszmary senne, zaburzenia pamięci, splątanie, nerwowość, stany lękowe, omamy, depresja, zaostrzenie objawów łuszczycy, nadwrażliwość na światło, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie wątroby, zaburzenia widzenia, szumy uszne, bóle stawów

Najważniejsze badania w kardiologii prowadzone z zastosowaniem metoprololu

MAPHY HAPPHY

W 1991 r. opublikowano wyniki badania *Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensive study* (MAPHY), które było rozszerzeniem randomizowanego badania HAPPHY (*Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial*) z 1987r.

W badaniu HAPPHY po 45 miesiącach terapii nie wykazano żadnych istotnych różnic pomiędzy β -blokerami a diuretykami w zapobieganiu zawałom serca nie zakończonych zgonem i całkowitą śmiertelnością z przyczyn wieńcowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym po 45 miesiącach terapii. Natomiast w badaniu MAPHY wykazano, że metoprolol powodował istotniejsze zmniejszenie śmiertelności całkowitej oraz ryzyka zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak choroba wieńcowa i udar mózgu oraz częstości nagłych zgonów sercowych w porównaniu diuretykami tiazydowymi [3].

W 1997 r. Bruce M. Psaty i wsp. przedstawili rezultaty metaanalizy opartej na 18 randomizowanych badaniach. W porównaniu z placebo leki β -adrenolityczne zmniejszały względne ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 29%, niewydolności serca o 42% a incydentów wieńcowych tylko o 7% a w 2003 roku w metaanalizie rozszerzonej do 42 badań β -blokerów w porównaniu z placebo nie wpłynęły istotnie na częstość incydentów wieńcowych, natomiast powodowały znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia niewydolności serca, udaru mózgu oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z tych powodów [3].

MERIT-HF

Badanie MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial In Congestive Heart Failure*) objęło chorych z przewlekłą stabilną niewydolnością serca w II-IV klasie wg NYHA i LVEF poniżej 25. Wykazano, że dołączenie metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do optymalnego leczenia standardowego obejmującego diuretyki i inhibitor ACE, obniża śmiertelność ogólną o 34%, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38%, zmniejsza liczbę nagłych zgonów sercowych oraz progresję niewydolności serca [3,10].

COMET

Badanie COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*) porównywało leczenie carvedilolem i metoprololem chorych z niewydolnością serca w klasie II-IV wg NYHA.

Stwierdzono istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz przedłużenie mediany życia o 1,4 roku w grupie leczonych carvedilolem. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w ocenie złożonego punktu końcowego (zgonu lub hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny) oraz częstości występowania działań niepożądanych i przerwania terapii z przyczyn innych niż zgon [11].

POISE

W badaniu POISE (*Perioperative Ischemic Evaluation Study*) oceniano wpływ metoprololu m.in. na śmiertelność ogólną u osób poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym w porównaniu do placebo w 30-dniowej terapii [9]. Zmniejszeniu uległo ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,

zawału serca nie zakończony zgonem lub zatrzymaniu krążenia nie zakończony zgonem analizowanych łącznie, zawału serca ogółem i nie zakończony zgonem, rewaskularyzacji wieńcowej i świeżego istotnego klinicznie migotania przedsionków. Zwiększeniu natomiast uległo ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, udaru mózgu, klinicznie istotnej hipotensji i bradykardii [12].

COMMIT

Na podstawie badania COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*) stwierdzono, że metoprolol stosowany początkowo dożylnie w dawce 15 mg/dobę, a następnie doustnie 200 mg/dobę zmniejszał ryzyko ponownego zawału serca i migotania komór oraz zwiększał ryzyko wstrząsu kardiogenego, w porównaniu z placebo. Nie wpłynął natomiast znamienne na częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny [13].

Który metoprolol wybrać? Porównanie winianu i bursztynianu metoprololu

Metoprolol na rynku jest dostępny w dwóch formach: jako winian i bursztynian. Przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej bursztynianu metoprololu z winianem metoprololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Odsetek pacjentów, u których doszło do obniżenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi poniżej wartości 95 mmHg dzięki zastosowanej farmakoterapii, wyniósł 69,2 względem

63,4% odpowiednio w przypadku chorych leczonych bursztynianem metoprololu oraz winianem metoprololu. Porównywano również bursztynian metoprololu, winian metoprololu i karwedilol i stwierdzono, że bursztynian stanowi bardzo skuteczną alternatywę terapeutyczną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z przewlekłą niewydolnością serca, a także ze stabilną chorobą wieńcową [14]. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych ESC z 2008 roku dotyczących leczenia niewydolności serca [15].

Podsumowanie

Na podstawie prezentowanych badań EBM (*Evidence Based Medicine*) należy stwierdzić, że metoprolol to ważny β -bloker o szerokim zastosowaniu w kardiologii. Jego praktyczne stosowanie wymaga uzmysłowienia indywidualnych różnic pacjentów, znajomości przeciwwskazań, działań niepożądanych oraz interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

Adres do korespondencji:
Mariusz Michałowski
Studenckie Koło Naukowe
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel.: (+48 61) 853 31 61

Piśmiennictwo

1. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schafer-Korting M. Farmakologia i toksykologia. Wrocław: Urban&Partner; 2004.
2. Kostowski W, Herman ZS. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Warszawa: PZWL; 2007.
3. Wyrzykowski B. Leki β -adrenolityczne w praktyce klinicznej. Gdańsk: VIA MEDICA; 2004.
4. Dłużniewski M, Kucha M, Grzywanowska-Łaniewska i wsp. Kardiologia w praktyce – wybrane zagadnienia. Tom II. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007.
5. Fagard R. Grupa Robocza European Society of Hypertension: Aktualizacja europejskich wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Medycyna Praktyczna 2010;1:17-27.
6. Podlewska JK, Chwalibogowska-Podlewska A. Leki Współczesnej Terapii 2009; Wydanie specjalne. Warszawa: Medical Tribune; 2009.
7. Vivian A, Fonseca. Effects of β -blockers on glucose and lipid metabolism. Current Medical Research and Opinion 2010;26:615-29.
8. Śługaj I, Dylicka J, Flieger A i wsp. Pharmindex. Apteka. Warszawa: Wydawnictwo CMP Medica Poland; 2006.
9. Kawecka-Jaszcz K, Lubaszewski W. Leki blokujące receptory β -adrenergiczne. Wydanie specjalne. Medycyna Po Dyplomie; Suppl. 19/06:18-23.

10. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A i wsp. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*;38: 932-8.
11. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13
12. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. POISE Study Group. *Lancet* 2008;371:1839-47.
13. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005;366:1622-32.
14. Kawalec P, Borek E, Szczuka A. Wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego porównania bursztynianu metoprololu z winianem metoprololu i karwedilolem w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i choroby niedokrwiennej serca. *Przewodnik Lekarza* 2006;7:28-39.
15. Grupa robocza ESC: Europejskie wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2008; 66(Suppl 4):11.