

Karwedilol – więcej niż β -bloker

Dorota Górka

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Dorota Górka, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel. 042 677 91 79, e-mail: dorota.gorska@umed.lodz.pl

Carvedilol – more than β -blocker · Carvedilol, the third generation of β -blocker, is a nonselective antagonist of β -adrenoceptors and α_1 -adrenoceptor. Accumulated experimental data indicate its pleiotropic actions. The drug is able to stimulate β -arrestin-mediated signaling pathway, generate nitric oxide (NO), block β_3 -adrenoceptors and change flow of ions. Moreover, both carvedilol and several of its metabolites act as potent antioxidants. The drug presents also anti-inflammatory, anticoagulation and antiproliferation properties. Carvedilol leads to plaque stabilization, inhibits cardiac remodeling and apoptosis as well as produces cardioprotective, neuroprotective and antiarrhythmic effects. Pleiotropic action of carvedilol leads to its exceptional effectiveness in the therapy of circulatory system.

Keywords: carvedilol, mechanism of action.

© Farm Pol, 2009, 65(11): 780-787

Karwedilol należy do III generacji β -blokerów. Lek ten jest nieselektywnym antagonistą obu typów receptorów β -adrenergicznych, a ponadto blokuje receptory α_1 -adrenergiczne. Badania karwedilolu wykazały, że efekt adrenolityczny nie jest jedynym mechanizmem działania tego leku. Jego wyjątkową skuteczność w terapii chorób układu krążenia tłumaczy złożone, plejotropowe działanie. Poniżej przedstawiono nowe aspekty dotyczące działania karwedilolu.

Działanie adrenolityczne

W cząsteczce karwedilolu znajduje się asymetryczny atom węgla, co decyduje o występowaniu leku w postaci dwóch enancjomerów: prawoskrętnego R i lewoskrętnego S. Dostępne na rynku preparaty karwedilolu są mieszaniną racemiczną tych enancjomerów w stosunku 1:1 [1]. Wykazano, że R(+)-stereoizomer wykazuje aktywność antagonistyczną w stosunku do receptorów α_1 -adrenergicznych, a S(-)-stereoizomer ma zdolność blokowania w porównywalnym stopniu

receptorów α_1 - i β -adrenergicznych [2]. Siła blokowania α_1 -adrenoreceptorów dla obu enancjomerów jest podobna, co wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo* [3].

Karwedilol zastosowany w dawce wywołującej maksymalną odpowiedź hipotensyjną u szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym 7-krotnie silniej blokował receptory β_1 -adrenergiczne niż β_2 -adrenergiczne [4]. W innym badaniu z wykorzystaniem tkanek ludzkich komórek serca, pobranych od pacjentów z IV klasą NYHA, karwedilol wykazywał 6–39-krotnie wyższe powinowactwo do receptorów β_1 niż do β_2 (zależnie od metody użytej do oceny powinowactwa receptorowego) [5].

Karwedilol wykazuje słabe działanie antagoniście wobec receptorów α_1 -adrenergicznych. W dawkach wywołujących porównywalną blokadę receptorów β -adrenergicznych, karwedilol działał o 50% słabiej na receptory α_1 niż labetalol [6] oraz w zależności od badanych tkanek był także od 2 do 50 razy słabszym antagonistą tych receptorów od prazosyny [7]. Stosunek blokady receptorów β_1 do α_1 dla karwedilolu zależał od zastosowanej dawki i wynosił: 7,6:1 dla 50 mg, a 12,5:1 dla 100 mg [8]. W ludzkim mięśniu sercowym stosunek wiązania karwedilolu do receptorów β_1 i α_1 wynosił 1:2 [5].

Wpływ na β -arestynę

Wisler i wsp. [9] w badaniu *in vitro* wykazali, że karwedilol stymulował β -arestynę do połączenia się z ufosforylowanym receptorem β_2 -adrenergicznym. Arestyna to cytozolowe białko, które między innymi uczestniczy w procesie desensytyzacji receptorów związanych z układem efektorowym poprzez białko G. Po ufosforylowaniu C-końcowego fragmentu receptora adrenergicznego przez swoistą kinazę (GRK2 lub GRK3), dochodzi do wiązania β -arestyny, która uniemożliwia przyłączenie białka G w warunkach przewlekłej stymulacji katecholaminergicznej. Konsekwencją

fosforylacji i wiązania β -arestyny jest przerwanie kaskady przekazywania sygnału i szybko następujący proces internalizacji receptora [10]. Arestyna współdziała także z kinazami MAPK (serynowo/treoninowe kinazy białkowe aktywowane mioginem), które regulują ekspresję genów, proliferację i apoptozę. Stwierdzono, że jeden z tych enzymów, kinaza ERK, za pośrednictwem β -arestyny tworzy kompleks z receptorem i wówczas nie może ulec przemieszczeniu do jądra komórkowego oraz wywoływać proliferacji komórek. Wisler i wsp. sugerują działanie antyapoptotyczne β -arestyny [9]. Zdaniem autorów karwedilol stabilizuje konformację receptorów β -adrenergicznych w postaci niezwiązanej z białkiem G_s , a promuje szlaki zależne od arestyny. Ponieważ przewlekła stymulacja receptorów adrenergicznych powoduje przerost i apoptozę kardiomiocytów [11], to taki mechanizm działania karwedilolu może tłumaczyć jego wysoką skuteczność w terapii niewydolności serca [9].

Blokowanie receptorów β_3

Kolejnym nowo odkrytym mechanizmem działania karwedilolu jest jego zdolność do hamowania ekspresji genów dla receptorów β_3 -adrenergicznych na powierzchni kardiomiocytów. W zdrowym sercu pobudzenie tych receptorów wywiera działanie przeciwstawne do stymulacji receptorów β_1 i β_2 , prowadząc do zmniejszenia siły skurczu mięśnia sercowego na drodze hamowania aktywności cykazy adenylowej oraz zwiększenia syntezy tlenu azotu i działania antyapoptotycznego [12]. W ten sposób aktywacja receptorów β_3 chroni serce przed nadmierną stymulacją katecholaminową. Ekspresja receptorów β_3 wzrasta w niewydolnym sercu, co może prowadzić do dalszego obniżenia pojemności minutowej na skutek ujemnego działania inotropowego [13]. Zwiększona aktywacja szlaku związanego z receptorami β_3 może także prowadzić do nasilonej generacji wolnych rodników tlenowych oraz do niekorzystnej przebudowy lewej komory serca. Gan i wsp. w wywołanej eksperymentalnie niewydolności serca wykazali, że zablokowanie receptorów β_3 -adrenergicznych poprawiało funkcję lewej komory [14]. W innym doświadczeniu z wykorzystaniem szczurzego modelu niewydolności serca Zhao i wsp. porównywali działanie karwedilolu i metoprololu [15]. U zwierząt otrzymujących karwedilol stwierdzili istotnie niższe ciśnienie końcowo-rozkurczowe i wyższe ciśnienie końcowo-skurczowe w lewej komorze oraz istotnie niższy wskaźnik masy lewej komory serca, w porównaniu ze szczurami otrzymującymi metoprolol. Ponadto karwedilol istotnie zmniejszał ekspresję receptorów β_3 w mięśniu sercowym, co mogło odzwierciedlać poprawę funkcji hemodynamicznej serca, a z drugiej strony przyczynić się do zwiększenia kurczliwości lewej komory [15].

Blokowanie kanałów jonowych

Karwedilol działa blokująco na kanały wapniowe w stężeniach wyższych niż potrzebne do osiągnięcia efektu β -adrenolitycznego [16]. Pośrednio o takim kanałowym mechanizmie działania mogła świadczyć zdolność rozszerzania skórnego łożyska naczyniowego, typowa dla antagonistów kanałów wapniowych. W mikrokrążeniu skórnym szczurów, gdzie napięcie naczyń nie było utrzymywane przez obwodowe receptory α_1 -adrenergiczne, karwedilol zwiększał perfuzję o 64% i redukował opór naczyniowy o 57% [17]. Li i wsp. wykazali, że w doświadczalnie wywołanym zawale mięśnia sercowego u królików dochodziło do zmniejszenia przepływu jonów wapniowych przez kanały typu L, a podanie karwedilolu częściowo go przywracało [18]. Czterotygodniowa terapia karwedilolem odwracała hiperfosforylację receptorów ryandynowych, katalizowaną przez kinazę białkową A, i przywracała prawidłową strukturę i funkcję kanałów wapniowych w siateczce śródplazmatycznej serca psów z indukowaną niewydolnością [19]. Ponadto karwedilol odwracał proces down-regulacji kanałów sodowych w modelu zwierzęcym niewydolności mięśnia sercowego [20].

Karwedilol blokował także kanały potasowe zależne od ATP oraz związane z białkiem G [21]. Yokoyama i wsp., wykorzystując elektrofizjologiczną metodę patch clamp (technika łątkowa), stwierdzili, że karwedilol w stężeniu 1 μ M blokował 72% kanałów potasowych w węźle zatokowym i 64% tych kanałów w węźle przedsionkowo-komorowym serca królika [22].

Uwalnianie NO

Istnieją doniesienia o wpływie karwedilolu na syntezę NO. Afonso i wsp. u szczurów Wistar oznaczali chemiluminescencyjnie stężenie NO przed i po dożylnym podaniu karwedilolu (1 mg/kg) [23, 24]. Stwierdzili, że lek znamienne obniżał ciśnienie tętnicze krwi oraz statystycznie istotnie podwyższał stężenie NO. Podanie inhibitora syntazy NO (L-NAME) przed karwedilolem znosiło efekt hipotensyjny i wpływ na aktywność syntazy tlenu azotu. Zdaniem autorów wpływ karwedilolu na endogenną produkcję NO przynajmniej częściowo odpowiadał za efekty hemodynamiczne leku.

Fink i wsp. zaproponowali metodę elektronowego rezonansu spinowego do badania stężenia nitrozylowanej hemoglobiny (NOHb) *in vivo*, jako parametru służącego ocenie aktywności syntazy NO [25]. Stwierdzono dużą korelację między poziomem NOHb a naczyniową produkcją rodnika NO. Metodę tę

Karwedilol należy do III generacji β -blokerów. Lek ten jest nieselektywnym antagonistą obu typów receptorów β -adrenergicznych, a ponadto blokuje receptory α_1 -adrenergiczne. Badania karwedilolu wykazały, że efekt adrenolityczny nie jest jedynym mechanizmem działania tego leku. Jego wyjątkową skuteczność w terapii chorób układu krążenia tłumaczy złożone, plejotropowe działanie.

Karwedilol działa blokująco na kanały wapniowe w stężeniach wyższych niż potrzebne do osiągnięcia efektu β -adrenolitycznego. Pośrednio o takim kanałowym mechanizmie działania mogła świadczyć zdolność rozszerzania skórno-łożyska naczyńowego, typowa dla antagonistów kanałów wapniowych.

wykorzystano do zbadania wpływu 4-tygodniowego leczenia karwedilolem (25 mg x 2/dobę) na stężenie NOHb we krwi pobranej od pacjentów z chorobami naczyniowymi. Obserwowano 2-krotny wzrost poziomu tej hemoglobiny ($8,9 \pm 1,9$ vs $21,7 \pm 2,5$ nM), zwiększenie wydajności generowania NO z nitrogliceryny oraz obniżenie produkcji wolnych rodników ($9,6 \pm 1,0$ vs $6,1 \pm 0,6$ μ M), w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. Zdaniem autorów to antyoksydacyjne właściwości karwedilolu odpowiadały za poprawę funkcji śródbłonka naczyniowego.

Efekt antyoksydacyjny

Karwedilol jest silnym przeciwutleniaczem, a tę właściwość zawdzięcza części karbazolowej obecnej w cząsteczce leku. Efekty przeciwutleniające karwedilolu zostały przebadane *in vitro* i potwierdzone *in vivo* na modelach zwierzęcych i obserwacjach u ludzi. W badaniach z zastosowaniem

elektronowego rezonansu paramagnetycznego wykazano, że karwedilol hamował, w sposób zależny od stężenia, przyłączenie elektronu wolnych rodników zarówno w środowisku lipidowym, jak i wodnym [26]. Lek hamował peroksydację lipidów w śródbłonku naczyń [27], oksydację lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), produkcję wolnych rodników tlenowych i obniżenie stężenia endogennych antyutleniaczy [28], podczas gdy propranolol, pindolol, labetalol i atenolol były pozbawione tych działań, nawet w stężeniach 100-krotnie wyższych. Karwedilol, w sposób zależny od zastosowanego stężenia, hamował zużycie witaminy E w mózgowych homogenatach poddawanych działaniu tlenu rodnikowego. Stwierdzono, że karwedilol działał w przybliżeniu 10-krotnie silniej niż witamina E [28].

Właściwości antyoksydacyjne wykazują także metabolity karwedilolu. Lek ten ulega przekształceniu do hydroksylowanych pochodnych, między innymi do 1- i 3-hydroksy-karbazolu. Metabolity wykazały 50- do 80-krotnie silniejsze właściwości przeciwutleniające niż karwedilol, i nawet 1000-krotnie większe niż witamina E [29, 30].

Właściwości antyoksydacyjne karwedilolu potwierdzono w szeregu obserwacji klinicznych. Dowiedziono, że stosowanie karwedilolu u chorych po zawale mięśnia sercowego wiązało się ze zwiększeniem aktywności dysmutazy nadadtlenkowej [31]. W innym badaniu w grupie 232 pacjentów po ostrej fazie zawału serca, których metodą randomizacji przydzielono do terapii karwedilolem lub atenololem, stwierdzono, że po roku terapii karwedilol dużo silniej niż atenolol obniżał stężenie utlenionych cząsteczek

LDL [32]. Kowalski i wsp. opublikowali wyniki pracy oceniającej wpływ karwedilolu na status antyoksydacyjny pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [33]. Wyjściowa aktywność dysmutazy nadadtlenkowej, peroksydazy glutationowej oraz katalazy w erytrocytach pacjentów z chorobą wieńcową była obniżona w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Jednak pod wpływem 3-miesięcznej terapii karwedilolem w badanej grupie doszło do zwiększenia aktywności wszystkich trzech enzymów, przy czym aktywność peroksydazy glutationowej osiągnęła poziom obserwowany w grupie zdrowych ochotników już po 2 miesiącach stosowania leku. W świetle opublikowanych badań wydaje się prawdopodobne, że antyoksydacyjne właściwości karwedilolu warunkują również wiele innych, unikatowych w grupie β -adrenolityków działań, tj. korzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy, działanie przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe oraz stabilizujący wpływ na blaszkę miażdżycową [33].

Antyoksydacyjne właściwości karwedilolu mogą tłumaczyć jego działanie kardioprotekcyjne. W eksperymentalnym modelu zapalenia mięśnia sercowego wywołanym zakażeniem wirusem *Coxsackie* B3 karwedilol zmniejszał stopień uszkodzenia mięśnia, zwiększał produkcję interleukiny 12 (IL-12) i interferonu γ (INF- γ) oraz hamował replikację wirusa w kardiomiocytach [34]. Ponadto zwiększał stężenie dysmutazy nadadtlenkowej i obniżał stężenie wolnych rodników. Powyższych działań nie obserwowano w przypadku zastosowania metoprololu, czy bunazosyny. Potwierdzało to wyniki wcześniejszych badań eksperymentalnych, w których stosowanie karwedilolu, ale nie atenololu, zapewniało ochronę przed toksycznym wpływem doksorubicyny na mitochondria w kardiomiocytach i hepatocytach [35].

Działanie przeciwzapalne i przeciwkrzepliwie

W randomizowanym badaniu Nagatomo i wsp. wykazali, że karwedilol (inaczej niż metoprolol) powodował zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy chorych z niewydolnością serca (LVEF <40%) i wyjściowo podwyższonym stężeniem tego białka [36]. W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem 60 chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową stwierdzono istotne obniżenie w surowicy stężenia interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) w podgrupie leczonej karwedilolem, ale nie w podgrupie nieotrzymującej tego leku [37]. W 2008 roku ukazały się wyniki randomizowanego badania Tatli i wsp., w którym 74 pacjentom z niewydolnością serca i LVEF <40% podawano karwedilol lub placebo [38]. Po 4 miesiącach leczenia karwedilolem stwierdzono istotne obniżenie stężeń IL-6 i TNF- α w porównaniu z poziomami wyjściowymi,

a także znaczący wzrost frakcji wyrzutowej lewej i prawej komory serca. Stwierdzono, że osoczowe stężenie cytokin prozapalnych TNF- α i IL-6 było wyższe u pacjentów z samoistną kardiomiopatią. Po 12 tygodniach leczenia karwedilolem i metoprololem (dawki docelowe 50 mg/dzień) stężenie TNF- α zostało znacząco obniżone do poziomu wyjściowego ($p \leq 0,028$). Stężenie IL-6 osiągnęło poziom wyjściowy tylko u pacjentów poddanych terapii karwedilolem ($p = 0,006$) [39].

W badaniach *in vitro* wykazano, że karwedilol powodował zmniejszenie produkcji TNF- α i czynnika tkankowego (TF) przez izolowane ludzkie monocyty stymulowane lipopolisacharydem, podczas gdy efektu takiego nie obserwowano w przypadku prazosyny, bisoprololu ani arotinololu (antagonisty receptorów α_1 i niewybiórczego antagonisty receptorów β) [40]. Powyższe wyniki potwierdziły, że zdolność karwedilolu do hamowania syntezy czynników prozapalnych i prozakrzepowych wynikała z innych jego właściwości niż blokowanie receptorów adrenergicznych.

Lin i wsp. wykazali, że inkubacja komórek śródbłonna w obecności karwedilolu zwiększała ekspresję trombomoduliny, białka które uczestniczy w hamowaniu procesu krzepnięcia, w odpowiedzi na TNF- α [41]. Ponadto karwedilol hamował agregację płytek i syntezę trombosanu B2, prawdopodobnie na skutek interakcji z molekułami błon komórkowych [42].

Stabilizacja blaszki miażdżycowej

W 2007 r. opublikowano pracę, w której dowiedziono, że karwedilol poprzez swoje działanie antyoksydacyjne osłabiał aktywność metaloproteinazy-2 i metaloproteinazy-9 [43]. Działanie obu tych białek wiąże się z destabilizacją blaszki miażdżycowej. Karwedilol zmniejszał aktywność enzymów porównywalnie do probukolu (silny przeciwutleniacz). Zdaniem autorów najprawdopodobniej silne właściwości antyoksydacyjne karwedilolu, a nie jego zdolność blokowania receptorów adrenergicznych, odpowiadało za działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową.

Efekt antyproliferacyjny

Proliferacja mięśni gładkich naczyń krwionośnych stanowi ważny czynnik rozwoju miażdżycy [16]. Sung i wsp. wykazali, że karwedilol w stężeniu 10 $\mu\text{mol/L}$ redukował podstawową i stymulowaną angiotensyną I mitogenezę odpowiednio o ok. 65% i 95% [44]. Karwedilol w stężeniu 1–10 $\mu\text{mol/L}$ zmniejszał również odpowiedź mięśni gładkich na silne miogeny, takie jak: angiotensyna II, trombina, nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF) i wywodzący się z płytek krwi czynnik wzrostu (PDGF). Natomiast labetalol, celiprolol, sotalol nie wykazały efektów antyproliferacyjnych w badanym modelu [44].

Karwedilol (0,1–10 $\mu\text{mol/L}$) hamował proliferację komórek mięśni gładkich ludzkich naczyń krwionośnych indukowaną podaniem płodowej surowicy cielęcej, PDGF, EGF i trombiną oraz migrację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych szczura indukowaną przez PDGF. Ponadto karwedilol podawany dootrzewnowo (1 mg/kg, 2 razy dziennie) 3 dni przed i 14 dni po angioplastyce hamował nadmierny przerost błony wewnętrznej u szczurów poddawanych angioplastyce tętnic szyjnych [45].

Hamowanie apoptozy komórek mięśnia sercowego

Apoptoza jest jednym z mechanizmów pośredniczących w remodelingu mięśnia sercowego i pogłębiających progresję w przebiegu niewydolności tego narządu. W króliczych modelach *in vivo*, w których apoptozę indukowano niedokrwieniem i reperfuzyją, karwedilol całkowicie hamował apoptozę [46]. Lek ten w równoważnych dawkach był bardziej efektywny w hamowaniu apoptozy od propranololu, co przypisano jego właściwościom przeciwutleniającym [30]. W badaniu na królikach z niedokrwieniem mięśnia sercowego wykazano, że karwedilol zmniejszał liczbę apoptotycznych miocytów w obszarze niedokrwienia do 77% [47]. W innym doświadczeniu z wykorzystaniem hodowli komórkowych ludzkiego śródbłonna naczyń wieńcowych, karwedilol zapobiegał apoptozie indukowanej adrenaliną [48]. Schwarz i wsp. porównywali efekty działania karwedilolu i jego głównego metabolitu z roztworem NaCl i placebo w prewencji martwicy i apoptozy wywołanej niedokrwieniem u szczurów [49]. Oba badane związki porównywalnie hamowały apoptozę, ale tylko karwedilol statystycznie znamienne zmniejszył rozmiar zawału mięśnia sercowego.

Wpływ na infiltrację neutrofilową

Uszkodzenie serca na tle niedokrwinnym prowadzi do odpowiedzi zapalnej, nagromadzenia neutrofilii w miejscu niedokrwienia i dalszego uszkodzenia tkanek [30]. U zwierząt w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego zastosowanie procedury hamującej infiltrację neutrofilii w miejscu niedokrwienia prowadziło do zmniejszenia rozległości zawału. W doświadczalnych modelach niedokrwienia i reperfuzyji karwedilol znacząco zmniejszał infiltrację neutrofilii i rozmiar zawału. Propranolol i metoprolol w dawkach równoważnych redukowały powyższe parametry słabiej niż karwedilol [50]. Ponadto karwedilol tłumił powstawanie nadtlenu podczas aktywacji neutrofilii [26].

W badaniach z zastosowaniem elektronowego rezonansu paramagnetycznego wykazano, że karwedilol hamował, w sposób zależny od stężenia, przyłączenie elektronu wolnych rodników zarówno w środowisku lipidowym, jak i wodnym.

Wpływ karwedilolu na endotelinę I

Brehm i wsp. badali wpływ wybranych β -blokerów, w tym karwedilolu, na uwalnianie endoteliny I (ET-1) i proliferację ludzkich komórek wieńcowych *in vitro* [51]. Stwierdzili, że inkubacja komórek śródbłonna z karwedilolem i nebiwolem w sposób zależny od zastosowanego stężenia leku prowadziła do obniżenia poziomu ET-1. Ponadto karwedilol w stężeniu 10^{-5} mol/L powodował maksymalną ($60,0 \pm 3,2\%$; $p < 0,001$) redukcję proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń wieńcowych.

W badaniu *in vitro*, gdzie wykorzystano ludzkie komórki śródbłonna, wykazano, że karwedilol hamował poetanolowy (140 mmol/L) wzrost stężenia ET-1 oraz zwiększał stężenie NO [52].

Hamowanie procesów remodelingu

Właściwości przeciwremodelingowe karwedilolu zostały wykazane dla docelowych dawek 25–50 mg [28]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym terapia karwedilolem prowadziła do regresji grubości ściany przegrody (z 18,7 do 16,5 mm) [53] i redukcji masy lewej komory serca o 17% [54]. Wskazywało to na zdolność leku do cofania zmian remodelingowych, osłabienie niedokrwienia mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie

jego pracy oraz obniżenia zapotrzebowania na tlen. W ten sposób karwedilol wykazywał dodatkowe korzyści u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą wieńcową [16]. U pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego ponad 12-tygodniowa terapia karwedilolem powodowała zmniejszenie masy lewej komory serca, jej objętości, kulistego kształtu oraz grubości ściany [55].

Ponadto w kilku randomizowanych, kontrolowanych placebo, badaniach udokumentowano korzystny wpływ karwedilolu na remodeling mięśnia sercowego, z jednoczesną redukcją średnicy, wagi, objętości, grubości ściany i zmiany kształtu lewej komory serca [28]. W dwóch badaniach CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction) (1959 pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%) [56] oraz CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study; 146 pacjentów w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego) [57] karwedilol zmniejszał remodeling lewej komory serca u pacjentów po zawale serca, w porównaniu z placebo.

W badaniu CARMEN (Carvedilol ACE Inhibitor Remodelling Mild Congestive Heart Failure Evaluation)

(chorzy z niewydolnością mięśnia sercowego i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 39\%$) wykazano większe korzyści w zakresie hamowania remodelingu lewej komory serca podczas stosowania terapii skojarzonej karwedilolu i enalaprilem, niż przy monoterapii enalaprilem. Połączenie obu leków powodowało znacząco większe zmniejszenie końcowo-skurczowej objętości LV (6 vs 1 mL/m²; $p < 0,002$), niż monoterapia enalaprilem [58].

Effekt kardioprotekcyjny i neuroprotekcyjny karwedilolu

Szereg badań potwierdziło działanie kardioprotekcyjne β -blokerów, które chronią mięsień sercowy przed urazami indukowanymi niedokrwieniem. W badaniach na modelu zwierzęcym chroniły przed zawałem i hipoksją, utratą glikogenu oraz zmianą równowagi kwasowo-zasadowej w mięśniu sercowym. Udowodniono, że dożylnie podany karwedilol zmniejszał rozległość zawału mięśnia sercowego; zależnie od zastosowanego modelu zwierzęcego efekt ten wynosił od 47% do 91% [16]. W doświadczeniu prowadzonym na miniaturowych świnkach, które przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo ($n=7$), karwedilol w dwóch dawkach 0,3 mg/kg ($n=6$) lub 1 mg/kg ($n=6$), lub propranolol 1 mg/kg ($n=6$), stwierdzono zmniejszenie rozległości zawału serca o 60% w grupie propranololu [50] oraz o 46% ($p \leq 0,05$) dla mniejszej i 89% ($p \leq 0,001$) dla większej dawki karwedilolu. W modelu szczurzym, zwierzętom z indukowanym niedokrwieniem serca podawano karwedilol (1 mg/kg) i stwierdzono, że rozległość zawału uległa zmniejszeniu o 47% ($p < 0,01$). W innym doświadczeniu, u psów poddawanych niedokrwieniu i reperfuzji, karwedilol (1 mg/kg) zmniejszał obszar martwicy pozawałowej o 78% ($p \leq 0,02$). Natomiast przy trwałej blokadzie lewej tętnicy wieńcowej, wykazano, że karwedilol w dawce 0,3 mg/kg i 1 mg/kg zmniejszał rozległość zawału mięśnia sercowego odpowiednio o 46% i 63% [3]. Propranolol i celiprolol podawane w porównywalnych dawkach nie wpływały na wielkość zawału w powyższych modelach zwierzęcych. Ponadto karwedilol zmniejszał obszar niedokrwienno i znacząco poprawiał przeżycie zwierząt doświadczalnych. U szczurów spadek stężenia glikogenu w następstwie stresu hipoksyjnego był mniejszy w obecności karwedilolu niż propranololu [59].

Wykazano aktywność neuroprotekcyjną karwedilolu, wynikającą prawdopodobnie ze zdolności leku do unieczynniania wolnych rodników. Wiadomo, że ich generowanie prowadzi do aktywacji przekaznictwa pobudzających aminokwasów i uszkodzenia neuronów. Karwedilol w badaniu *in vitro* chronił komórki neuronalne mózdzku przed toksycznym działaniem glutamianu (IC₅₀ – stężenie wywołujące 50% ochronę wynosiło 1,1 μ mol/L) i hamował

Właściwości przeciwremodelingowe karwedilolu zostały wykazane dla docelowych dawek 25–50 mg. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym terapia karwedilolem prowadziła do regresji grubości ściany przegrody (z 18,7 do 16,5 mm) i redukcji masy lewej komory serca o 17%. Wskazywało to na zdolność leku do cofania zmian remodelingowych, osłabienie niedokrwienia mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie jego pracy oraz obniżenia zapotrzebowania na tlen.

peroksydację tłuszczów ($IC_{50} = 5 \mu\text{mol/L}$). U myszokoczków, którym podawano karwedilol w dawce 3 mg/kg masy ciała, przez 6 dni przed doświadczalnie przeprowadzonym niedokrwieniem i reperfuzyją mózgu, stwierdzono większą ilość zdolnych do przetrwania neuronów w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi [60].

Efekt przeciwartymiczny

Działanie przeciwartymiczne karwedilolu zaobserwowano w wielu badaniach klinicznych. Efekt ten oceniano między innymi w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ($n=12$), chorych na chorobę niedokrwinną serca ($n=41$) oraz u osób z przewlekłą niewydolnością mięśnia sercowego o etiologii niedokrwiennej (II i III klasa NYHA) ($n=12$). Chorzy leczeni byli przez 4–8 tygodni karwedilolem w dawce od 25 do 100 mg dziennie [61]. Całkowita liczba przedwczesnych skurczów komorowych w ciągu 24 godzin uległa zmniejszeniu z 25 do 6 u 77% pacjentów. Największą poprawę (73%) zaobserwowano u chorych z przewlekłą niewydolnością mięśnia sercowego [16]. Ponadto karwedilol (12,5–25 mg/dobę) w porównaniu z bisoprololem (5–10 mg/dobę), zmniejszał o 14% ryzyko nawrotu migotania przedsionków u chorych poddanych kardiowersji podczas rocznej obserwacji, aczkolwiek nie była to różnica znamienna statystycznie. W retrospektywnym badaniu Merritt i wsp. [63] stwierdzili, że częstość występowania migotania przedsionków u chorych po zabiegach kardiologicznych leczonych karwedilolem wynosiła 8% w porównaniu z 32% po terapii atenolem lub metoprololem [62]. W randomizowanym badaniu Kanoupakis i wsp. porównywali u chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków skuteczność karwedilolu i amiodaronu, podawanych przez 4 tygodnie przed i po kardiowersji elektrycznej [64]. Skuteczną kardiowersję uzyskano u 87% pacjentów otrzymujących karwedilol i 97% amiodaron, a w trakcie 7-dniowej obserwacji nawrót migotania przedsionków miał miejsce odpowiednio u 29% i 19% leczonych.

Nowe badania wskazują na dodatkowe mechanizmy działania przeciwartymicznego karwedilolu, niż efekt adrenolityczny. Karwedilol działa stabilizująco na błonę komórkową, analogicznie jak klasa IA leków przeciwartymicznych, wydłuża także okres repolaryzacji przez blokowanie kanałów potasowych jak klasa III oraz hamuje kanały wapniowe typu L, czym przypomina klasę IV [65].

Wen i wsp. badali wpływ karwedilolu na ekspresję koneksyny 43 i próg migotania komórek w doświadczalnie wywołanym zawale mięśnia sercowego u szczurów [66]. Koneksyny to białka transbłonowe tworzące w błonie komórkowej kanały zwane koneksonami, które w sąsiadujących ze sobą komórkach służą do przenoszenia sygnału elektrycznego lub przepływu

nieorganicznych jonów, wtórnych przekaźników informacji i małych cząsteczek rozpuszczalnych w wodzie [67]. Koneksyna 43 jest niezbędna dla prawidłowego przewodzenia potencjału czynnościowego w mięśniu sercowym. Wen i wsp. stwierdzili, że po zawale mięśnia sercowego znamienne obniżeniu ulegał poziom białka koneksyny oraz jego fosforylacja, a procesowi temu zapobiegało 7-dniowe podawanie karwedilolu w dawce 2,5 mg/kg 2 razy na dobę [66]. Analogicznie obserwowano również przywrócenie poziomu progu migotania komórek istotnie obniżonego po zawale. Wydaje się, że karwedilol może zapobiegać zaburzeniom rytmu na tle niedokrwinnym przez przywrócenie prawidłowego poziomu koneksyny 43 i progu migotania komórek.

Migotanie przedsionków jest częstym powikłaniem zabiegów chirurgicznych w obrębie mięśnia sercowego, które rutynowo wymaga podania leków z grupy β -adrenolityków lub amiodaronu [68]. Ostatnie doniesienia sugerują jednak, że procedury chirurgiczne na skutek procesów niedokrwienia-reperfuzyja prowadzą do powstawania reaktywnych form tlenu i stresu oksydacyjnego, co może sugerować odnoszenie większych korzyści z zastosowania leków działających przeciwutleniająco. Autorzy wśród leków godnych uwagi wskazują także na karwedilol.

Karwedilol jest lekiem o wielokierunkowym działaniu i dużej skuteczności klinicznej, być może dalsze badania pozwolą poszerzyć wskazania do jego stosowania.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503-3011-1 i 502-13-616).

Otrzymano: 2009.09.10 · Zaakceptowano: 2009.09.20

Piśmiennictwo

1. van Zwieten P.A.: An overview of the pharmacodynamic properties and therapeutic potential of combined α - and β -adrenoceptor antagonists; *Drugs*. 1993, 45, 509–517.
2. Morgan T.O.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol; *Clinical Pharmacokinetics*. 1994, 26, 335–346.
3. Ruffolo R.R., Boyle D., Venuit R.P., Lukas M.: Preclinical and clinical pharmacology of carvedilol; *Journal of Human Hypertension*. 1993, 7(Suppl. 1): S2–15.
4. Nichols A.J., Gellai M., Ruffolo Jr R.R.: Studies on the mechanism of arterial vasodilation produced by the novel antihypertensive agent, carvedilol; *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 1991, 5, 25–38.
5. Bristow M.R., Larrabee P., Muller-Beckmann B., Minobe W., Roden R. i wsp.: Effects of carvedilol on adrenergic receptor pharmacology in human ventricular myocardium and lymphocytes; *The Clinical Investigator*. 1992, 70, S105–S113.
6. Ruffolo Jr R.R., Sauermeilch Jr C.F., Willette R.N.: Hemodynamic differences between carvedilol and labetalol in the cutaneous

Nowe badania wskazują na dodatkowe mechanizmy działania przeciwartymicznego karwedilolu, niż efekt adrenolityczny. Karwedilol działa stabilizująco na błonę komórkową, analogicznie jak klasa IA leków przeciwartymicznych, wydłuża także okres repolaryzacji przez blokowanie kanałów potasowych jak klasa III oraz hamuje kanały wapniowe typu L, czym przypomina klasę IV.

- circulation; *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1990a, 38 (Suppl. 2): S112–S114.
7. Kawada T., Ishibashi T., Nakazawa M., Satoh S., Imai S.: Adrenoceptor-blocking and cardiohemodynamic effects of carvedilol in animals; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1990, 16, 147–153.
 8. Tomlinson B., Bompert F., Graham B.R., Liu J.B., Prichard B.N.: Vasodilating mechanism and response to physiological pressor stimuli of acute doses of carvedilol compared with labetalol, propranolol and hydrazine; *Drugs*. 1988, 36(Suppl. 6): 37–47.
 9. Wisler J.W., DeWire S.M., Whalen E.J., Violin J.D., Drake M.T., Ahn S., Shenoy S.K., Lefkowitz R.J.: A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling; *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2007, 104(42): 16657–16662.
 10. Szymiczek M., Kurowska E., Gorczyca W.A.: Rola arestyn w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej; *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2005, 59, 234–333.
 11. Mackiewicz U., Klemenska E., Beręsewicz A.: Receptory β -adrenergiczne w zdrowym i niewydolnym sercu; *Kardiologia Polska*. 2007, 65, 294–302.
 12. Gauthier C., Sze-Goismier C., Rozec B.: β_3 -adrenoceptors in the cardiovascular system. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2007, 37, 193–204.
 13. Wu T., Wang L.: β_3 -adrenoceptor antagonism improves clinical outcomes of chronic heart failure; *Medical Hypotheses*. 2007, 69, 1114–1116.
 14. Gan R.T., Li W.M., Xiu C.H., Shen J.X., Wang X., Wu S., Kong Y.H.: Chronic blocking of beta 3-adrenoceptor ameliorates cardiac function in rat model of heart failure; *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2007, 120, 2250–2255.
 15. Zhao Q., Wu T.G., Jiang Z.F., Chen G.W., Lin Y., Wang L.X.: Effect of beta-blockers on beta3-adrenoceptor expression in chronic heart failure; *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2007, 21(2): 85–90.
 16. McTavish D., Campoli-Richards D., Sorkin E.M.: Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy; *Drugs*. 1993, 45, 232–258.
 17. Ruffolo Jr R.R., Gellai M., Hieble J.P., Willette R.N., Nicholas A.J.: The pharmacology of carvedilol; *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1990b, 38 (Suppl. 2): S82–S88.
 18. Li X., Huang C.X., Jiang H., Cao F., Wang T.: The beta-adrenergic blocker carvedilol restores L-type calcium current in a myocardial infarction model of rabbit; *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2005, 118(5): 377–82.
 19. Xue S.R., Xue Y., Xue R.: Carvedilol restore cardiac calcium release channel structure and function in heart failure; *International Journal of Cardiology*. 2007, 116(2): 231–235.
 20. Maltsev V.A., Sabbah H.N., Undrovinas A.I.: Down-regulation of sodium current in chronic heart failure: effect of long-term therapy with carvedilol; *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2002, 59(9): 1561–8.
 21. Kikuta J., Ishii M., Kishimoto K., Kurachi Y.: Carvedilol blocks cardiac KATP and KG but not IK1 channels by acting at the bundle-crossing regions; *European Journal of Pharmacology*. 2006, 529(1–3): 47–54.
 22. Yokoyama A., Sato N., Kawamura Y., Hasebe N., Kikuchi K.: Electrophysiological effects of carvedilol on rabbit heart pacemaker cells; *International Heart Journal*. 2007, 48(3): 347–358.
 23. Afonso R.A., Patarrão R.S., Macedo M.P., Carmo M.M.: Carvedilol's actions are largely mediated by endogenous nitric oxide; *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2006a, 25, 911–917.
 24. Afonso R.A., Patarrao R.S., Macedo M.P., Carmo M.M.: Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide; *American Journal of Hypertension*. 2006b, 19, 419–425.
 25. Fink B., Dikalov S., Fink N.: ESR techniques for the detection of nitric oxide in vivo as an index of endothelial function; *Pharmacological Reports*. 2006, 58(Suppl): 8–15.
 26. Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G., McKenna P.J., Feuerstein R., Gu J.L., Lysko K.A., Davis L.L., Feuerstein G.: Carvedilol, a new vasodilator and β -adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger; *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992a, 263, 92–98.
 27. Yue T.L., McKenna P.J., Gu J.L., Cheng H.Y., Ruffolo R.R. Jr, Feuerstein G.Z.: Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells; *Hypertension*. 1993, 22(6): 922–928.
 28. Di Lenarda A., Sabbadini G., Moretti M., Sinagra G.: Long-term oral carvedilol in chronic heart failure; *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004, 5, 1359–1372.
 29. Feuerstein G.Z., Yue T.L.: A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxygen radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity; *Pharmacology*. 1994, 48, 385–391.
 30. Moe G.: Carvedilol in the treatment of chronic heart failure; *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2001, 2, 831–843.
 31. Kastratović D.A., Vasiljević Z.M., Spasić M.B., Perunić J.P., Matić M., Blagojević D.P., Mijalković D.N., Antonijević N.M., Marković S.Z., Goković-Bukarica L., Stojiljković M.P., Lasica R.M., Jones D.R., Nikolić-Kokić A.L.: Carvedilol increases copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction; *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2007, 101(2): 138–42.
 32. Jonsson G., Abdelnoor M., Seljeflot I., Arnesen H., Hostmark A.T., Kjeldsen S.E., Os I., Westheim A.S.: The antioxidative effects of long-term treatment are more pronounced for carvedilol than for atenolol in post-myocardial infarction patients; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2007, 49, 27–32.
 33. Kowalski J., Banach M., Barylski M., Irmanski R., Pawlicki L.: Carvedilol modifies antioxidant status of patients with stable angina; *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2008, 13, 230–239.
 34. Yue-Chun L., Li-Sha G., Jiang-Hua R., Peng-Lin Y., Jia-Feng L., Ji-Fei T., Peng C., Zhan-Qiu Y.: Protective effects of carvedilol in murine model with the coxsackievirus B3-induced viral myocarditis; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2008, 51, 92–98.
 35. Oliveira P.J., Bjork J.A., Santos M.S., Leino R.L., Froberg M.K., Moreno A.J., Wallace K.B.: Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity; *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004, 200, 159–168.
 36. Nagatomo Y., Yoshikawa T., Kohno T., Yoshizawa A., Anzai T., Meguro T., Satoh T., Ogawa S.: Effects of beta-blocker therapy on high sensitivity C-reactive protein, oxidative stress, and cardiac function in patients with congestive heart failure; *Journal of Cardiac Failure*. 2007, 13, 365–371.
 37. Kurum T., Tatli E., Yuksel M.: Effects of carvedilol on plasma levels of proinflammatory cytokines in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy; *Texas Heart Institute Journal*. 2007, 34, 52–59.
 38. Tatli E., Kurum T., Aktöz M., Buyuklu M.: Effects of carvedilol on right ventricular ejection fraction and cytokines levels in patients with systolic heart failure; *International Journal of Cardiology*. 2008, 125(2): 273–276.
 39. Keating G.M., Jarvis B.: Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure; *Drugs*. 2003, 63, 1697–1741.
 40. Mizuochi Y., Okajima K., Harada N., Molod-Erdene P., Uchiba M., Komura H., Tsuda T., Katsuya H.: Carvedilol, a nonselective β -blocker, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. *Translational Research*. 2007, 149, 223–230.
 41. Lin P.Y., Shen H.C., Chen C.J., Wu S.E., Kao H.L., Huang J.H., Wang D.L., Chen S.C.: The inhibition in tumor necrosis factor- α -induced attenuation in endothelial thrombomodulin expression by carvedilol is mediated by nuclear factor- κ B and reactive oxygen species; *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009, Epub ahead of print.
 42. Petříková M., Jancinová V., Nošál R., Májeková M., Danihelová E.: Antiplatelet activity of carvedilol in comparison to propranolol; *Platelets*. 2002, 13(8): 479–485.
 43. Wu T.C., Chen Y.H., Leu H.B., Chen Y.L., Lin F.Y., Lin S.J., Chen J.W.: Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis; *Free Radical Biology & Medicine*. 2007, 43(11): 1508–1522.
 44. Sung C.P., Arleth A.J., Ohlstein E.H.: Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1993, 21, 221–227.
 45. Ohlstein E.H., Douglas S.A., Sung C.P., Yue T.L., Loudon C., Arleth A., Poste G., Ruffolo R.R. Jr, Feuerstein G.Z.: Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and neointimal formation following vascular injury; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1993, 90, 6189–6193.
 46. Feuerstein G.Z.: Apoptosis – new opportunities for novel therapeutics for heart diseases; *Cardiovascular drugs and therapy*. 2001, 15, 547–551.
 47. Yue T.L., Ma X.L., Wang X., Romanic A.M., Romanic AM, Liu GL, Loudon C, Gu JL, Kumar S, Poste G, Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ.: Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol; *Circulation Research*. 1998, 82, 166–174.
 48. Dulin B., Abraham W.T.: Pharmacology of carvedilol; *The American Journal of Cardiology*. 2004, 93(Suppl): 3B–6B.

49. Schwarz E.R., Kersting P.H., Reffelmann T., Meven D.A., Al-Dashti R., Skobel E.C., Klosterhalfen B., Hanrath P.: Cardioprotection by Carvedilol: antiapoptosis is independent of beta-adrenoceptor blockage in the rat heart; *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2003, 8, 207–215.
50. Bril A., Slivjak M., Di Martino M.J., Feuerstein G.Z., Linee P., Poyser R.H., Ruffolo Jr R.R., Smith E.F.: Cardioprotective effects of carvedilol, a novel β -adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, in anaesthetised minipigs: comparison with propranolol; *Cardiovascular Research*. 1992, 26(5): 518–525.
51. Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C.: Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000, 36, 3401–3403.
52. Soardo G., Donnini D., Moretti M., Milocco C., Catena C., Sechi L.A.: Effects of antihypertensive drugs on alcohol-induced functional responses of cultured human endothelial cells; *Hypertension Research*. 2008, 31, 345–351.
53. Eichstaedt H., Schroeder R.J., Auffermann W., Richter W.: Regression of left ventricular hypertrophy; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992, 19(Suppl. 1): S55–S61.
54. Why H.J.F., Richardson P.J.: Effect of carvedilol on left ventricular function and mass in hypertension; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992, 19(Suppl. 1): S50–S54.
55. Doughty R.N., Whalley G.A., Gamble G., Macmahon S., Sharpe N.: Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease; *Journal of the American College of Cardiology*. 1997, 29, 1060–1066.
56. Dargie H.J.: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial; *Lancet*. 2001, 357, 1385–1390.
57. Basu S., Senior R., Raval U., van der Does R., Bruckner T., Lahiri A.: Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo-controlled, randomized trial; *Circulation*. 1997, 96, 183–191.
58. Remme W.J., Reigger G., Hildebrandt P., Komajda M., Jaarsma W., Bobbio M., Soler-Soler J., Scherhag A., Lutiger B., Rydén L.: The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN); *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2004, 18, 57–66.
59. Feuerstein G.Z., Hamburger S.A., Smith III E.F., Bril A., Ruffolo Jr R.R.: Myocardial protection with carvedilol; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992, 19(Suppl. 1): S138–S141.
60. Lysko P.G., Lysko K.A., Yue T.L., Gu J.L., Feuerstein G.: Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia; *Stroke*. 1992, 23, 1630–1636.
61. Senior R., Muller-Beckmann B., DasGupta P., van der Does R., Lahiri A.: Effects of carvedilol on ventricular arrhythmias; *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992, 19(Suppl. 1): S117–S121.
62. Katritsis D.G., Panagiotakos D.B., Karvouni E., Giatzoglou E., Korovesis S., Paxinos G., Anagnostopoulos C.E., Camm A.J.: Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation; *The American Journal of Cardiology*. 2003, 92(9): 1116–1119.
63. Merritt J.C., Niebauer M., Tarakji K., Hammer D., Mills R.M.: Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary artery bypass grafting or cardiac valve operation; *The American Journal of Cardiology*. 2003, 92(6): 735–736.
64. Kanoupakis E.M., Manios E.G., Mavrakis H.E., Tzerakis P.G., Mouloudi H.K., Vardas P.E.: Comparative effects of carvedilol and amiodarone on conversion and recurrence rates of persistent atrial fibrillation; *The American Journal of Cardiology*. 2004, 94(5): 659–662.
65. Naccarelli G.V., Lukas M.A.: Carvedilol's antiarrhythmic properties: therapeutic implications in patients with left ventricular dysfunction; *Clinical Cardiology*. 2005, 28(4): 165–173.
66. Wen H., Jiang H., Lu Z., He B., Hu X., Chen J., Zhao D.: Carvedilol ameliorates the decreases in connexin 43 and ventricular fibrillation threshold in rats with myocardial infarction; *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2009, 218(2): 121–127.
67. Rutkowski R., Koszyta-Hojna B., Kańczuga-Koda L., Sulkowska M., Sulkowski S., Rutkowski K.: Struktura i fizjologiczna funkcja białek koneksynowych; *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2008, 62, 632–641.
68. Liu T., Li G.: Antioxidant interventions as novel preventive strategies for postoperative atrial fibrillation; *International Journal of Cardiology*. 2009, Epub ahead of print.