

Beta-blokatori: lijekovi koji produžuju preživljenje

Beta-Blockers: Drugs that Prolong Survival

**TEODORA ZANINOVIĆ JURJEVIĆ^{1,2}, NIKOLINA JURJEVIĆ³,
SANJA MATIJEVIĆ RONČEVIĆ¹, ŽELJKA RUBEŠA MICULINIĆ¹, LUKA ZAPUTOVIĆ^{1,2}**

¹Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

³Zavod za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije, Rijeka, Hrvatska

SAŽETAK Beta-blokatori (β -B) imaju veliko značenje u liječenju kardiovaskularnih bolesti zbog svoje sposobnosti blokiranja nepovoljnoga neurohumoralnog učinka vrlo složene β -adrenergične stimulacije. Od otkrića propranolola, 1964. g., stvoreno je više farmakološki različitih β -B. β -B imaju antiishemijska svojstva i rabe se u svim stadijima ishemijske bolesti srca, s izuzetkom vazospastične angine pektoris. Produžavaju život u bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda i imaju posebno povoljan učinak na ishod u bolesnika sa zatajivanjem srca (ZS), stoga su trenutačno jedna od temeljnih skupina lijekova u terapiji ZS-a. Imaju antiaritmijska svojstva i služe za uobičajenu kontrolu frekvencije klijetki u bolesnika s kroničnom fibrilacijom atrijske. Indicirani su u liječenju arterijske hipertenzije, posebno uzimajući u obzir određena pridružena klinička stanja. Rabe se u liječenju bolesnika s opstruktivnom kardiomiopatijom, prolapsom mitralnog zalistka, disekcijom aorte, Marfanovim sindromom, Fallotovom tetralogijom, a i u nekih nekardiovaskularnih bolesti (npr. migrena, esencijalni tremor, glaukom). Ispravno primijenjeni β -B su sigurni lijekovi, dokazano iznimno vrijedni i korisni u mnogim segmentima kardiovaskularnog kontinuuma.

KLJUČNE RIJEČI: arterijska hipertenzija, beta-blokatori, ishemijska bolest srca, zatajivanje srca

SUMMARY Beta blockers (β -B) have an important role in the treatment of cardiovascular diseases because of their ability to block adverse neurohumoral effect of very complex β -adrenergic stimulation. Since the discovery of propranolol in 1964, more pharmacologically different β -B have been discovered. β -B have anti-ischemic properties and are used in all stages of ischemic heart disease, with the exception of vasospastic angina pectoris. They prolong life in patients after myocardial infarction and they have particularly beneficial effect on the outcome in patients with heart failure (HF). They are, therefore, one of the main classes of drugs in the treatment of HF. They have antiarrhythmic properties and are used as a common treatment to control ventricular frequency in patients with chronic atrial fibrillation. They are indicated in the treatment of arterial hypertension, especially taking into account certain associated clinical conditions. They are used in the treatment of patients with obstructive cardiomyopathy, mitral valve prolapse, aortic dissection, Marfan syndrome, tetralogy of Fallot, and are also used in some non-cardiovascular diseases (e.g. migraine, essential tremor, glaucoma). When properly used β -B are safe drugs and have proved extremely valuable and useful in many segments of the cardiovascular continuum.

KEY WORDS: arterial hypertension, beta blockers, heart failure, ischemic heart disease



Nesvrhovita adrenergična stimulacija

Beta (β) adrenergični antagonisti ili beta-blokatori (β -B) vežu se selektivno na β -adrenergične receptore (β -AR), što rezultira kompetitivnim i reverzibilnim antagonizmom učinka β -adrenergične stimulacije u različitim organima. Njihov je učinak to jači što je veća simpatička aktivnost (1). Glavni izvor katekolamina je srž nadbubrežne žlijezde, gdje kromafine stanice izlučuju oko 20% noradrenalina i 80% adrenalina (2). Katekolamini se vežu za adrenergične receptore (AR) koji su glavni posrednici učinka simpatikusa. Do sada je poznato devet podtipova AR-a u sisavaca: tri α 1-AR, tri α 2-AR te tri β -AR (3). β -AR imaju specifičnu razdiobu u tkivu i farmakološka svojstva: β 1 je „srčani“ receptor, β 2 se pretežno nalaze u stanicama glatkih mišića, a β 3 u masnom tkivu (4).

β -AR se mogu naći u mnogim tkivima ljudskog tijela, uključujući pluća, bubrege, mozak i – što je najvažnije – u srcu. U srčanom tkivu tako prevladava β 1-AR koji ima važnu ulogu u regulaciji funkcije: ubrzava rad (pozitivno kronotropno), jača kontraktilnost (pozitivno inotropno), poboljšava opuštanje miokarda (pozitivno luzotropno) i povećava automatizam (pozitivno batmotropno) srca (5). Agonistički učinak adrenalina aktivacijom β -AR između ostalog je sustavan i metabolički: povećava aktivaciju lipaze, lipolizu, razgradnju glikogena i inaktivira sintezu glikogena. Izloženost visokim razinama katekolamina dovodi do podregulacije β 1 i β 2-AR na srcu. To je veoma važno pri zatajivanju srca (ZS), budući da su tada prisutne visoke razine kompenzacijskih katekolamina (6). Visoka razina katekolamina dovodi do strukturnih promjena u srcu pa nastaju žarišna nekroza miokarda, monocitna infiltracija,

povećano odlaganje kolagena te time i intersticijska fibroza u stijenci arterija i u miokardu. Povećana je potrošnja kisika u miokardu, apoptoza miocita, a slijedi preoblikovanje lijeve klijetke (7, 8). Simpatička hiperaktivnost prepoznata je kao osebujna karakteristika nekoliko kardiovaskularnih bolesti kao što su ateroskleroza i ZS. Također je povezana s arterijskom hipertenzijom i sinkopom (9 – 12).

Pojačana aktivnost simpatikusa povezana je i s nekardiovaskularnom patologijom: hiperglikemijom, šećernom bolešću, pretilošću, metaboličkim sindromom (MS), poremećajem disanja u snu te bolešću bubrega (13 – 16).

Valja naglasiti da je većina bolesti koje su povezane s pojačanom aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava, zbog promjena u strukturnim komponentama arterija i srčanom tkivu uključujući ZS, MS i arterijsku hipertenziju, glavni uzrok pobola i smrtnosti u svijetu (17).

Beta-blokatori – (puno) više od antihipertenziva

β -B su dobili mnoga imena u literaturi (β -adrenergični blokatori, β -adrenergični antagonisti, β -antagonisti, antagonisti β -adrenergičnih receptora).

Antihipertenzivni učinak β -blokatora prvi je dokumentirao Pritchard prije više od pola stoljeća (18).

β -B su široka i heterogena skupina molekula koje djeluju kao kompetitivni i reverzibilni antagonisti β -AR. Osim njihove sposobnosti da blokiraju β -AR β -B pokazuju različita svojstva koja često služe kao kriteriji za njihovu klasifikaciju; β 1-selektivnost, α 1-adrenergična blokada, stupanj intrinzične simpatomimetičke aktivnosti, stabiliziranje membrane, hidrofilitet ili lipofilitet, putovi eliminacije, snaga i trajanje aktivnosti.

Smanjenjem štetnih učinaka prekomjerne i kontinuirano povećane adrenergične stimulacije na kardiovaskularni sustav i šire, svojim blagotvornim djelovanjem smanjuju pobol i smrtnost (19, 20).

Propranolol je bio prvi β -B uveden 1964. g. Karakterizira ga neselektivan antagonizam prema β 1-AR i β 2-AR radi sniženja krvnoga tlaka (21).

Naknadna istraživanja radi pronalaženja veće kardioselektivnosti dovela su do sinteze molekula kao što su atenolol, bisoprolol i metoprolol, koje imaju izrazito visoku sklonost blokiranju „srčanih“ β 1-AR. Oni su primjeri druge generacije β -B. Imaju izvanredno visoku sklonost za β 1-AR u odnosu prema β 2-AR, zato se zovu β 1-selektivnima ili kardioselektivnima.

Selektivnost je ovisna o dozi lijeka i može biti smanjena primjenom više doze lijeka.

Treća i novija generacija β -B uključuje labetalol, karvedilol, nebivolol koji se razlikuju kardioselektivnošću. Imaju specifične kardiovaskularne značajke, odnosno u većini slučajeva pružaju dodatni vazodilatacijski učinak (22).

Iako β -B dijele zajednički „učinak klase“, znatno se razlikuju prema farmakološkom profilu. Metoprolol i bisoprolol su se-

lektivniji blokatori β 1-receptora. Karvedilol je vrlo lipofilan, što olakšava brzu i opsežnu apsorpciju, neselektivan je i blokira β 1 i β 2-receptore, ali i α 1-AR, što rezultira perifernom vazodilatacijom. Karvedilol povećava osjetljivost na inzulin, smanjuje razvoj mikroalbuminurije, ne dovodi do povećanja tjelesne težine, potiče oslobađanje endogenoga dušičnog oksida (NO) i ima koristan antioksidativni učinak (23 – 27).

U skladu s tim β 1-selektivni blokatori mogu biti sigurniji nego neselektivni u bolesnika s bolešću dišnih putova, npr. bronhospazmom. U bolesnika s perifernom arterijskom rezistencijom β -B u niskim dozama (nižima od ciljnih) ne izazivaju porast periferne vaskularne rezistencije. Prednost treće generacije β -B jest poboljšanje inzulinske rezistencije, sniženje razine LDL-kolesterola i povišenje razine HDL-kolesterola u serumu, manje napadaja astme, ublažavanje koronarnog spazma, poboljšanje periferne arterijske prokrvljenosti, prevencija erektilne disfunkcije i bolja suradljivost bolesnika. Smanjuju perifernu vaskularnu rezistenciju (PVR), potrebu miokarda za kisikom i rad srca (22, 28).

Sve tri generacije mogu također biti klasificirane prema svojoj hidrolipofilnosti i lipofilnosti. Što je lijek lipofilniji, to se bolje apsorbira u probavnom traktu. Lipofilni lijekovi obično se eliminiraju brzo, metaboliziraju se u jetri, s kratkim poluživotom od 1 do 5 sati i širokom varijabilnosti koncentracije u plazmi. Hidrofilni β -B eliminiraju se bubregom nepromijenjeni, imaju stabilnije koncentracije u plazmi i dulji poluživot (28).

Propranolol, metoprolol, karvedilol i nebivolol lipofilni su, gotovo potpuno se apsorbiraju u tankom crijevu, **većinom se metaboliziraju u jetri** te imaju kratak i promjenljiv poluživot (28).

Osim toga visoka lipofilnost rezultira većim prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru i ima stabilizirajući učinak na membranu stanice (nalik kinidinu), odnosno antiaritmijaska svojstva koja se pojavljuju neovisno o njihovoj β -blokatorskoj aktivnosti. Lipofilniji lijek lakše može proći kroz krvno-moždanu barijeru, što može dovesti do umora, glavobolje, noćne more, poremećaja spavanja i depresije (29).

β -B također utječu na homeostazu glukoze, jer katekolamini, uglavnom preko β 2-AR, promiču glikogenolizu i mobilizaciju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju, što povećava razinu glukoze u krvi. β -B mogu prikriti simptome hipoglikemije ili uzrokovati prekomjerno sniženje glukoze u krvi u osjetljivih bolesnika sa šećernom bolešću liječenih inzulinom ili oralnim hipoglikemicima. β 1-AR-selektivni antagonisti, kao i karvedilol, smanjuju inzulinsku rezistenciju i korisni su za valjano liječenje u bolesnika sa ZS-om i s istodobnim dijabetesom (24). Parcijalna agonistička aktivnost manifestira se kao neutralan učinak na srčanu frekvenciju kada simpatički živčani sustav nije aktiviran (ležanje, mirovanje) i kao sprječavanje povećanja broja otkucaja srca kada je simpatički sustav aktiviran (npr. prilikom vježbanja ili emocionalnog uzbuđenja) (28).

Nebivolol je vrlo lipofilan β -AB s visokim afinitetom za β 1-AR. Postoje dva stereoizomera nebivolola: D i L-nebivolol. Oni se

razlikuju prema hemodinamskom profilu i selektivnosti. Na primjer, D-izomer se veže na β_1 -AR s oko 175 puta većim afinitetom od L-izomera, što ostavlja antagonistički učinak gotovo u cijelosti na D-izomeru (30).

S druge strane, L-izomer inducira oslobađanje endotelnog NO, što smanjuje vazokonstrikciju i uklanja reaktivne kisikove radikale (ROS) tijekom oksidativnog stresa (31, 32).

Do danas je 13 β -B dobilo odobrenje Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) za oralnu primjenu u bolesnika s arterijskom hipertenzijom (20). Na tablici 1. donosimo pregled onih koji su dostupni u Republici Hrvatskoj.

TABLICA 1. Farmakodinamski profil β -blokatora koji su prisutni na hrvatskom tržištu, a imaju odobrenje FDA za primjenu u liječenju arterijske hipertenzije

β -blokator	potencijal β_1 -blokade, omjer potentnosti (propranolol = 1,0)	relativna β_1 -selektivnost
atenolol	1,0	++
bisoprolol	10,0	++
karvedilol	10,0	0
metoprolol	1,0	++
nebivolol	10,0	++
propranolol	1,0	0

Napomena: nijedan od lijekova nema intrinzičnu simpatomimetsku aktivnost;

+ = umjereni učinak; ++ = snažan učinak; 0 = bez učinka. Bisoprolol je prihvaćen kao prva linija liječenja arterijske hipertenzije u kombinaciji s vrlo niskom dozom diuretika. Karvedilol ima perifernu vazodilatacijsku aktivnost i dodatnu α_1 -adrenergičnu blokadu. Nebivolol može povećati oslobađanje dušičnog oksida u arterijskoj stijenci.

Praktične preporuke

β -B su prikladni za liječenje bolesnika s arterijskom hipertenzijom, ishemijskom bolesti srca, ZS-om, opstruktivnom kardiomiopatijom, prolapsom mitralnog zalistka, disekcijom aorte, Marfanovim sindromom, neurokardiogenom sinkopom, kongenitalnom QT-prolongacijom, Fallotovom tetralogijom, kao i u određenih aritmija (supraventrikularna tahikardija, fibrilacija i undulacija atrijsa). Učinkoviti su u suprimiranju ventrikularnih aritmija, odnosno sprječavaju iznenadnu srčanu smrt, u širokom spektru srčanih bolesti, sa ZS-om ili bez njega (1, 20, 28, 33).

β -B mogu biti korisni u bolesnika koji imaju hiperkinetsku cirkulaciju (palpitacije, tahikardija, hipertenzija i anksioznost), migrenu, esencijalni tremor, varikse jednjaka, glaukom i tirotoksikozu (20, 34, 35).

Povoljno je rabiti β -B u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu vaskularne kirurgije s poznatom ishemijskom bolesti

srca ili koji imaju multiple faktore rizika od ishemijske bolesti srca i u bolesnika koji već primaju β -B zbog poznate kardiovaskularne bolesti (36).

Arterijska hipertenzija

Arterijska je hipertenzija stanje u kojem je sistolički i/ili diastolički arterijski krvni tlak povišen tako da se povećava rizik od kardiovaskularnih komplikacija (37).

Posrijedi je više načina djelovanja antihipertenzivnog učinka β -B:

- smanjenje minutnog volumena i srčane frekvencije
- učinci na središnji živčani sustav
- inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava
- smanjenje volumena plazme
- smanjenje periferne vaskularne rezistencije
- poboljšanje vaskularne popustljivosti
- resetiranje baroreceptora (vraćanje na početnu razinu)
- sniženje krvnog tlaka kao odgovor na znatniju tjelesnu ili emocionalnu aktivnost povezanu s pojačanim lučenjem katekolamina (22, 28).

U najčešće propisivanim dozama β -B imaju sličnu antihipertenzivnu učinkovitost, međutim, rezultati određenih metaanaliza pokazuju da β -B mogu imati manje zaštitne učinke na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav od drugih antihipertenziva, osobito u starijih osoba (28, 38 – 45).

Poneka od ograničenja tradicionalnih β -B ne odnose se na neke vazodilatacijske β -B, kao što su karvedilol i nebivolol koji se danas sve više rabe, snižavaju centralni arterijski tlak i krutost aorte bolje od atenolola ili metoprolola i utječu na osjetljivost na inzulin manje od metoprolola.

β -B se mogu upotrijebiti u kombinaciji s drugim antihipertenzivima za postizanje dobre kontrole arterijske hipertenzije. Kombinirani α/β -B labetalol jedini je β -B indiciran za parenteralnu primjenu u hipertenzivnoj žurnosti, također za liječenje intraoperativne i postoperativne hipertenzije. Lijek je izbora uz α -metil-dopu u bolesnica s arterijskom hipertenzijom u trudnoći (46, 47). Načela liječenja arterijske hipertenzije u trudnoći navedena su na tablici 2.

TABLICA 2. Načela liječenja arterijske hipertenzije u trudnoći

Preporuka	Antihipertenziv
DA	α-metil-dopa LIJEK je PRVOG IZBORA. Preporučuje se dodatak labetalola kojega nema na našem tržištu.
DA	Blokatori kalcijevih kanala LIJEKOVI su DRUGOG IZBORA.
NE	ACE-inhibitori – KONTRAINDICIRANI su.
NE	ARB – blokatori angiotenzin II receptora – KONTRAINDICIRANI su.
NE	Izravni blokatori renina – KONTRAINDICIRANI su.

β -B mogu biti lošiji od nekih skupina lijekova glede određenih ishoda. Naime, čini se da su slabiji nego antagonisti kalcija, ali ne i diuretici i blokatori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAS) glede smanjenja ukupne smrtnosti i KV-događaja, slabiji od antagonista kalcija i RAS-blokatora glede smanjenja moždanog udara, jednaki kao antagonisti kalcija, RAS-blokatori i diuretici u koronarnoj bolesti srca (37).

Nešto manja učinkovitost β -B u prevenciji moždanog udara pripisuje se manjoj sposobnosti sniženja centralnog arterijskog tlaka i tlaka pulsa, međutim, nižu djelotvornost prevencije moždanog udara dijele i inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin (ACEI) iako bolje snižavaju centralni sistolički tlak od β -B (37). Odnedavno se zna da β -B ne povećavaju, nego čak smanjuju rizik od pogoršanja bolesti i smrtnost u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) (37).

Stoga sadašnje smjernice potvrđuju da su diuretici (uključujući tiazide, klortalidon i indapamid), β -B, antagonisti kalcija, ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora prikladni za započinjanje i održavanje antihipertenzivnog liječenja, bilo kao monoterapija ili u kombinacijama. Pri tomu treba uvijek uzeti u obzir postojanje pridruženih bolesti, a na temelju kojih dajemo prednost određenom antihipertenzivu (37). Specifična klinička stanja i odabir optimalnog antihipertenziva prikazani su na tablici 3.

TABLICA 3. Kojim antihipertenzivima dati prednost u specifičnim kliničkim situacijama?

Kliničke odrednice	Antihipertenzivi izbora
Infarkt miokarda u ranijoj anamnezi	β -B, ACE-inhibitori, ARB
Angina pektoris	β -B, Ca-blokatori
Kronično zatajivanje srca	Diuretik, β -B, ACE-inhibitor, ARB, MRA
Fibrilacija atrijska	Prevencija: ACE-inhibitor, ARB, β -B Kontrola frekvencije: β -B, nedihidropiridinski Ca-blokatori
Preboljeli cerebrovaskularni inzult	Bilo koji antihipertenziv koji primjereno regulira krvni tlak
Aneurizma aorte	β -B
Periferna arterijska bolest	ACE-inhibitor, Ca-blokator
Bubrežna disfunkcija	ACE-inhibitor, ARB
Proteinurija, mikroalbuminurija	ACE-inhibitor, ARB
Asimptomatska ateroskleroza	Ca-blokator, ACE-inhibitor
Hipertrofija lijevog ventrikula	ACE-inhibitor, Ca-blokator, ARB
Izolirana sistolička hipertenzija	Diuretik, Ca-blokator
Metabolički sindrom	ACE-inhibitor, ARB, Ca-blokator
Šećerna bolest	ACE-inhibitor, ARB

Kratice: β -B – beta-blokator; ACE – inhibitor enzima angiotenzin-konvertaze; ARB – blokator angiotenzinskih receptora; MRA – blokator mineralokortikoidnih receptora

Ishemijska bolest srca

U simptomatskoj reverzibilnoj angini pektoris u naporu β -B smanjuju potrebu miokarda za kisikom, reducirajući frekvenciju i tlak. Pri tomu je vrlo važno smanjenje frekvencije srca. Medikamentnom terapijom, čija su centralna komponenta β -B, može se postići povoljan klinički učinak sličan implantaciji koronarnog stenta (1, 20).

U akutnome koronarnom sindromu β -B su nezaobilazni lijekovi uz statin, ACE-inhibitore i acetilsalicilnu kiselinu te smanjuju smrtnost u 6 mjeseci za 90% u odnosu prema bolesnicima koji ne primaju navedenu terapiju (1, 20).

U infarktu miokarda bez ST-elevacije β -B su značajno smanjivali smrtnost (13%-tna redukcija relativnog rizika) u prvom tjednu nakon infarkta miokarda (20).

Takoder u infarktu miokarda sa ST-elevacijom dokazana je korist rane primjene β -B, posebno u bolesnika s protrahiranom boli, neprimjerenom tahikardijom, hipertenzijom i ventrikularnim aritmijama. Potreban je oprez u hemodinamski nestabilnog bolesnika ili onih s nepoznatom funkcijom lijeve klijetke. U postinfarktnom razdoblju β -B se primjenjuju u svih bolesnika bez kontraindikacije, smanjuju smrtnost za 23%. Preporuke za njihovu primjenu u bolesnika s akutnim infarktom miokarda prikazane su na tablici 4. (20, 48, 49).

TABLICA 4. β -blokatori u rutinskom liječenju bolesnika sa STEMI (akutna, subakutna i kronična faza)

Preporuka	Klasa	Razina
Intravenska primjena		
β -blokator razmotriti odmah nakon kliničke prezentacije u svih bolesnika bez kontraindikacija, s povišenim arterijskim krvnim tlakom i tahikardijom ako nemaju znakova zatajivanja srca	IIa	B
izbjegavati intravensku primjenu β -blokatora u svih bolesnika s hipotenzijom i zatajivanjem srca	III	B
Peroralna primjena		
razmotriti β -blokatore tijekom hospitalizacije i nakon otpusta u svih bolesnika sa STEMI i bez kontraindikacija	IIa	B
β -blokatori su indicirani u svih bolesnika sa zatajivanjem srca ili disfunkcijom lijevog ventrikula	I	A

Kratice: STEMI – infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta. Prilagođeno prema referenciji 50.

β -blokatori u zatajivanju srca

Primjena β -B u ZS-u smatrala se kontraindiciranom dugi niz godina. S obzirom na to da je ZS jednostavno smatran stanjem neadekvatne sistoličke funkcije, β -B su bili kontraindicirani zbog negativnog učinka na kontraktilnost miokarda. U patogenezi ove složene bolesti dolazi do kompenzacijske neurohumoralne hip-

eraktivacije. Kronična aktivacija simpatičkoga živčanog sustava, iako u početku kompenzira smanjeni udarni volumen srca, povećava potrebu miokarda za kisikom, ishemiju i oksidativni stres. Visoka razina katekolamina izaziva perifernu vazokonstrikciju, dodatno opterećuje miokard, a proces postupno postaje neprikladan i negativno utječe na klinički ishod. Od 1984. godine bilo je jasno da je koncentracija noradrenalina u plazmi negativno povezana s preživljenjem u bolesnika sa ZS-om (50 – 52). Simpatička aktivacija ubrzava preoblikovanje lijeve klijetke, pogoršava funkciju miokarda, snižava prag za aritmije opasne za život (53). Rezultati ovih ispitivanja istaknuli su β -B kao važnu terapiju u ZS-u, pružajući racionalnu osnovu za njihovo uključivanje u smjernice za liječenje ZS-a. Budući da se β -B razlikuju u pogledu specifičnosti molekule, odnosno selektivnosti blokiranja β -AR, učinke na α -receptore, učinke na oksidativni stres, upalne citokine i dušični oksid, primjena u određenih bolesnika stvar je kliničke procjene. Početno iskustvo s β -B u ZS-u bilo je objavljeno 1975. g. (54), a prvi utjecaj na preživljenje 1979. g. (55).

Međutim, prvo multicentrično randomizirano ispitivanje nije bilo objavljeno sve do 1993. g. (56).

Sporo prihvaćanje β -blokatora u terapiji ZS-a čini se da je povezano s prolaznim negativnim inotropnim učinkom i pratećim rizikom od pogoršanja ZS-a.

Dokazi koji podupiru uporabu β -B dolaze iz rezultata velikih kliničkih ispitivanja objavljenih u kasnim 90-im ili početkom 2000. g.: *The US Carvedilol Studies* pokazale su smanjenje smrtnosti s karvedilolom (57).

Usljedila su tri randomizirana klinička ispitivanja: bisoprolol u studiji CIBIS II (58), metoprolol-sukcinat u MERIT HF (59) i karvedilol u studiji COPERNICUS (60) s ukupno gotovo 9000 bolesnika. Ova su istraživanja pokazala dosljedne rezultate: smanjenje smrtnosti za otprilike trećinu i smanjenje hospitalizacija zbog ZS-a. Ovi pozitivni rezultati kasnije su potvrđeni i u starije populacije (≥ 70 godina) uključene u studiju SENIORS u kojoj nebivolol znatno smanjuje zajednički ishod (smrt ili hospitalizaciju zbog ZS-a), ali ne i smrtnost (61).

Navedena su klinička ispitivanja pokazala da 4 β -B (metoprolol-sukcinat, bisoprolol, karvedilol i nebivolol) mogu poboljšati ishod, smanjiti smrtnost i hospitalizacije u bolesnika sa ZS-om. Ostale beta-blokatore, poput atenolola ili propranolola, koji nisu odgovarajuće testirani u ZS-u, ne treba smatrati prikladnom terapijom u ovoj indikaciji.

TABLICA 5. Doze β -blokatora u kroničnom zatajivanju srca (HFrEF) – doze definirane u kliničkim istraživanjima

	Početna doza	Ciljna doza
bisoprolol	1 x 1,25 mg	1 x 10 mg
karvedilol	2 x 3,125 mg	2 x 25 mg
metoprolol-sukcinat	1 x 12,5 do 25 mg	1 x 200 mg
nebivolol	1 x 1,25 mg	1 x 10 mg

Iako je dokazana njihova učinkovitost u ZS-u, β -B se ne daju ili se nedovoljno primjenjuju posebno u starijih bolesnika često zbog komorbiditeta, smanjene podnošljivosti ili rizika od pogoršanja simptoma ZS-a. Osim toga stariji bolesnici često pokazuju očuvanu istisnu frakciju lijeve klijetke, čime je još teža odluka za početak terapije β -B. Među njima nebivolol se smatra najzanimljivijim u starijih osoba sa ZS-om zbog svojega jedinstvenog farmakodinamskog profila. Doista, β -selektivni antagonist nebivolol nema vazokonstriktornu aktivnost i ne utječe na dišne putove; štoviše, stimulira oslobađanje NO, što može poboljšati diastoličku funkciju. U studiji SENIORS nebivolol je smanjio smrtnost i hospitalizaciju za 14% u usporedbi s placebom. Nebivolol se također dobro podnosi, uključujući i bolesnike s oslabljenom funkcijom bubrega, a udio bolesnika s prekidom liječenja zbog nuspojava bio je sličan u grupi liječenoj nebivololom i placebom (61).

β -B smanjuju mortalitet i morbiditet u simptomatskih bolesnika s reduciranom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (engl. *heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF) usprkos liječenju ACE-inhibitorima i u većini slučajeva diuretikom (50), međutim, nema studija u dekompenziranih bolesnika. U klinički stabilnih bolesnika terapiju β -blokatorima treba započeti niskom dozom i postupno titrirati do maksimalne podnošljive doze kako je prikazano na tablici 5.

β -B treba uzeti u obzir u bolesnika s HFrEF-om i fibrilacijom atriya (FA) radi kontrole frekvencije klijetki, također u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda i asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke da bi se smanjio rizik od smrti. Smanjuju učestalost FA i dobro kontroliraju frekvenciju klijetki u FA u hemodinamski stabilnih bolesnika sa ZS-om, posebno tijekom razdoblja aktivnosti, s preporukom postizanja optimalne brzine klijetki u mirovanju između 60 – 100/minutu, a < 110 /minutu tijekom lakšega tjelesnog opterećenja (50).

Hipertenzija je povezana s povećanim rizikom od razvoja ZS-a, stoga je kontrola krvnog tlaka element holističkog liječenja bolesnika sa ZS-om i mjesto primjene β -B (50).

Studije s karvedilolom COPERNICUS i CAPRICORN izvanredni su primjeri pozitivne uloge β -B u bolesnika sa ZS-om (23, 60, 62).

Mjere opreza

Čini se razumnim pretpostaviti da djelotvornost β -B leži u njihovoj sposobnosti blokiranja adrenergične hiperaktivacije. Međutim, posebni mehanizmi djelovanja različitih β -B (vazodilatacija, otpuštanje NO, antioksidativna aktivnost, anti-proliferativni učinak na glatke mišićne stanice) mogu pružiti dodatne i korisne učinke za liječenje ZS-a i njihovu bolju podnošljivost, posebno u odabranim skupinama bolesnika kao što su starije osobe.

β -B su samo relativno kontraindicirani kod astme, ali ne u KOPB-u, iako su preporučljivi selektivniji β 1-B (tj. bisoprolol, metoprolol-sukcinat ili nebivolol). U kliničkoj praksi, počevši s

niskim dozama kardioselektivnih β -B u kombinaciji s pomnim praćenjem znakova opstrukcije dišnih putova (fićuci, otežano disanje uz produljeni izdisaj), dopušteno je uzimanje iznimno učinkovitih β -B u HFrEF-u, pogotovo kod starijih ljudi, u kojih je teška astma neuobičajena (50).

Postoji zabrinutost s obzirom na njihovu primjenu u liječenju hospitaliziranih bolesnika s dekompenziranim ZS-om. Snižene doze β -B, odnosno privremeni prekid terapije β -blokatorima mogu biti potrebni u teškim kliničkim situacijama, međutim, kliničke analize pokazuju da treba izbjegavati prekidanje postojeće terapije β -blokatorima ako je moguće tijekom boravka u bolnici u odsutnosti kontraindikacije poput kardiogenog šoka ili simptomatske bradikardije. β -B treba ponovo primijeniti čim to kliničko stanje dopusti, odnosno čim se postigne hemodinamska stabilnost i euvolemično stanje, po mogućnosti prije nego što bolesnik napusti bolnicu (50).

Istodobna primjena inotropnih lijekova i β -B može oslabiti očekivani hemodinamski odgovor na inotropne lijekove. Bolesnike liječene β -blokatorima koji istodobno trebaju inotropnu terapiju valja po mogućnosti liječiti inhibitorima fosfodiesteraze ili levosimendanom umjesto β -adrenergičnim agonistima kao što je dobutamin. Inhibitori fosfodiesteraze mogu zadržati svoje hemodinamsko djelovanje u prisutnosti β -B. Osim toga β -B mogu smanjiti štetne učinke inhibitora fosfodiesteraze usporavanjem srčane frekvencije i smanjenjem proaritmijskog učinka (63).

Asimptomatska hipotenzija česta je u bolesnika s teškim ZS-om, a sama po sebi nije kontraindikacija za terapiju β -blokatorima (58).

Važno je izmjeriti vrijednost krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju jer hipotenzija može biti uzrokovana agresivnom primjenom diuretika ili ACE-inhibitora. U nekim slučajevima

može biti potrebno prilagoditi dozu i/ili vrijeme istodobne terapije ACE-inhibitorima s drugim vazodilatatorima i/ili diuretikom.

β -B se mogu rabiti u bolesnika koji imaju asimptomatsku i blagu bradikardiju, osobito kada se srčana frekvencija povećava vježbom. Mogućnost interakcije lijekova koji mogu sniziti srčanu frekvenciju (npr. digoksin i amiodaron) također treba uzeti u obzir. S obzirom na znatne prednosti β -B u ZS-u, asimptomatska bradikardija tijekom terapije β -blokatorima nije razlog za prekid.

Nagli prekid terapije β -blokatorima treba izbjegavati, jer to može biti povezano s nepovoljnim učincima i povećanim morbiditetom i mortalitetom. Važan je izuzetak hipotenzija sa znakovima hipoperfuzije organa kada davanje β -B treba smanjiti ili prekinuti (28, 50).

Većina β -B, barem u uobičajenom antihipertenzivnom rasponu doza, ne smije se rabiti u bolesnika s loše kontroliranom astmom, akutno dekompenziranim ZS-om sa sistoličkom disfunkcijom, atrioventrikularnim (A-V) blokom (većim od prvog stupnja) i sa sindromom bolesnoga sinusnog čvora, kardiogenim šokom, depresijom i aktivnom perifernom arterijskom bolesti (28).

Potreban je oprez u šećernoj bolesti ovisnoj o inzulinu, jer mogu pogoršati netoleranciju glukoze, prikriti simptome hipoglikemije, produžiti oporavak od hipoglikemije. S β 1-selektivnim β -B razdoblje oporavka od hipoglikemije zasigurno je kraće (28).

β -B su dokazano iznimno vrijedni i korisni lijekovi u svim segmentima kardiovaskularnog kontinuuma. Trenutačno su kamen temeljac u terapiji ZS-a, a njihovu primjenu treba proširiti i na skupine bolesnika koje su najčešće nedovoljno dobro liječene, kao što su starije osobe ili one s komorbiditetima.

LITERATURA

1. ESC expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–62.
2. Lympopoulos A, Rengo G, Funakoshi H, Eckhart AD, Koch WJ. Adrenal GRK2 upregulation mediates sympathetic overdrive in heart failure. *Nat Med* 2007;13:315–23.
3. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP i sur. International Union of pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994;46:121–36.
4. Rengo G, Lympopoulos A, Zincarelli C i sur. Blockade of β -adrenoceptors restores the GRK2-mediated adrenal α 2-adrenoceptor-catecholamine production axis in heart failure. *Br J Pharmacol* 2012;166:2430–39.
5. Post SR, Hammond HK, Insel PA. Beta-adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:343–60.
6. De Lucia C, Femminella GD, Gambino G i sur. Adrenal adrenoceptors in heart failure. *Front Physiol* 2014;5:246.
7. Roghi A, Pedrotti P, Milazzo A, Bonacina E, Bucciarelli-Ducci C. Adrenergic myocarditis in pheochromocytoma. *J Cardiovasc*

- Magn Reson 2011;13:4–10.
8. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens* 2011;29:2049–60.
 9. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG i sur. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986;73:913–19.
 10. Lymperopoulos A. Physiology and pharmacology of the cardiovascular adrenergic system. *Front Physiol* 2013;4:240.
 11. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979–87.
 12. Zysko D, Gajek J, Sciborski R i sur. The pattern of activation of the sympathetic nervous system during tilt-induced syncope. *Europace* 2007;9:225–27.
 13. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG i sur. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003;108:3097–101.
 14. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'oro R. Cardiovascular risk and adrenergic overdrive in the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:473–81.
 15. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1613–19.
 16. Masuo K, Lambert GW, Esler MD i sur. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2010;33:521–28.
 17. Smith PA, Meaney JF, Graham LN i sur. Relationship of neurovascular compression to central sympathetic discharge and essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1453–58.
 18. Prichard BNC, Gillam PMS. Use of propranolol (Inderal) in the treatment of hypertension. *Br Med J* 1964;2:725–27.
 19. Barrese V, Tagliabatella M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front Physiol* 2013;14:323.
 20. Opie LH. β -Blocking Agents. U: Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*. Philadelphia: Saunders, Elsevier 2013; str. 1–37.
 21. Wong GW, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of non-selective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Data base Syst Rev* 2014; CD007449.
 22. Wehland M, Grosse J, Simonsen U i sur. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:378–90.
 23. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
 24. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V i sur. GEMINI Investigators. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120:610–15.
 25. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1997;54:161–85.
 26. Yue TL, McKenna PJ, Gu JL i sur. Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension* 1993;22:922–8.
 27. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M i sur. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14:489–94.
 28. Frishman WH. Alpha-and beta-adrenergic blocking drugs. U: Frishman WH, Sica DA (ur.). *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*, 3. izd. Minneapolis, MN: Cardiot ext Inc. 2011:57–86.
 29. Murray KT, Reilly C, Koshakji RP i sur. Suppression of ventricular arrhythmias in man by d-propranolol independent of beta-adrenergic receptor blockade. *J Clin Invest* 1990;85:836–42.
 30. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther* 2009;31:447–62.
 31. Ignarro LJ. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol. *Cardiovasc Ther* 2008;26:115–34.
 32. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005;112:3795–801.
 33. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT i sur. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94:2807–16.
 34. Frishman WH. A historical perspective on the development of β -adrenergic blockers. *J Clin Hypertens* 2007;9:19–27.
 35. Frishman WH. Fifty years of beta-adrenergic blockade: a golden era in clinical medicine and molecular pharmacology (commentary). *Am J Med* 2008;121:933–34.
 36. Frishman WH, Saunders E. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:649–53.
 37. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
 38. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903–07.
 39. Kaplan NM. Beta blockers in hypertension. Adding insult to injury (editorial comment). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1490–1.
 40. Lever AF, Brennan PJ. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:941–52.
 41. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR i sur. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.

42. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ i sur. ACCF/AHA 2010 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, in collaboration with the American Academy of Neurology, Association of Black Cardiologists, American Geriatrics Society, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, American Society for Preventive Cardiology, and the European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037-114.
43. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
44. Khan N, McAlister FA. Reexamining the efficacy of beta blockers for the treatment of hypertension: a meta analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.
45. Williams B, Lacy PS, Thorn SM i sur. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical out-comes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
46. Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive management of hyper-tensive emergencies and urgencies. *Heart Dis* 2002;4:358-71.
47. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
48. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
49. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015;37:267-315.
50. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
51. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT i sur. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
52. Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013;113:739-53.
53. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282-89.
54. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E i sur. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-36.
55. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F i sur. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979;1:1374-76.
56. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K i sur. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441-46.
57. The US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
58. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
59. MERIT HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.
60. Packer M, Fowler MB, Roecker EB i sur. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS). *Circulation* 2002;106:2194-99.
61. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ i sur. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
62. Packer M, Coats AJ, Fowler MB i sur. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
63. Bristow MR, Shaker SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001;7:8-12.
64. Gheorghide M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2003;107:1570-5.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Teodora Zaninović Jurjević, dr. med.
 Odjel za kardiomiopatije, upalne i valvularne bolesti srca
 Zavod za kardiovaskularne bolesti,
 Klinika za internu medicinu
 KBC Rijeka, T. Strižića 3, 51000 Rijeka
 e-mail: teazj@net.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

9. 10. 2016. / October 9, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

15. 10. 2016. / October 15, 2016

