

Kombinovana alfa- i beta-blokada u terapiji kardiovaskularnih bolesti

Dragan Tavčiovski*, Radoslav Romanović†, Srđan Bošković‡, Predrag Đuran*, Radomir Matunović*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za kardiologiju, †Klinika za urgentnu internu medicinu, Beograd, ‡Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd

K l j u č n e r e č i : beta blokatori; srce, kongestivna insuficijencija; miokard, ishemija; angina pektoris; hipertenzija.

Key words : adrenergic beta-antagonists; heart failure, congestive; myocardial ischemia; angina pectoris; hypertension.

Tokom prethodnih 50 godina različiti lekovi i postupci su doveli do redukcije faktora rizika, mortaliteta i broja hospitalizacija kod bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima. Sve ovo je dovelo do manje smrtnosti kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, kao i bolje prognoze bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

Pozitivan efekat beta-blokatora u lečenju ishemijske bolesti srca dobro je poznat. Dejstvo ovih lekova zasiva se na kompetitivnoj inhibiciji efekta cirkulišućih kateholamina blokadom β -adrenergičkih receptora. Na taj način ovi lekovi izazivaju smanjenje srčane frekvencije (negativno inotropan efekat), što ima za posledicu smanjenu potrebu miokarda za kiseonikom. Klinički, ovaj i drugi efekti beta-blokatora dovode do smanjenja mortaliteta i poboljšanja funkcionalnog statusa bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris dejstvo ovih lekova karakteriše se smanjenjem broja i skraćanjem trajanja anginoznih tegoba, kao i povećanjem tolerancije bolesnika na fizički napor. U akutnom koronarnom sindromu (nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda) beta-blokatori direktno smanjuju neposredni mortalitet ovih bolesnika, kao i broj ishemijskih epizoda nakon akutog infarkta miokarda. Takođe, beta-blokatori efikasno snižavaju arterijski pritisak kod hipertenzivnih bolesnika. Međutim, terapija klasičnim predstavnicima beta-blokatora povezana je sa brojnim neželjenim dejstvima i ograničenjima, kao što su periferna vazokonstrikcija, bronhokonstrikcija i poremećaj metabolizma glukoze i lipida. Takođe je primena ovih lekova doskora bila kontraindikovana kod bolesnika sa ishemijskom bolešću

srca i disfunkcijom leve komore, a posebno kod akutnog infarkta miokarda praćenog srčnom insuficijencijom.

Povoljan efekat karvedilola, beta-blokatora nove generacije, u lečenju kardioloških bolesnika posledica je kombinovane neselektivne blokade β - i α -adrenergičkih receptora (1). U poređenju sa drugim beta-blokatorima, primena karvedilola ima bolji efekat na smanjenje potreba miokarda za kiseonikom usled kombinovanog beta-blokatorskog i vazodilatatornog dejstva ovog leka. Efikasnosti karvedilola u kardiološkoj terapiji doprinose i brojni drugi mehanizmi njegovog dejstva (2). Svojim α -antagonističkim efektom karvedilol smanjuje perifernu vaskularnu rezistenciju kao i anterogradno opterećenje pretkomora, što doprinosi smanjenju potrebe miokarda za kiseonikom. Antiproliferativni efekat ovog leka dokazan *in vitro* ukazuje na mogućnost usporavanja procesa ateroskleroze. Njegove antioksidativne osobine doprinose otklanjanju slobodnih kiseoničkih radikala, a time i smanjenju oksidacije LDL, kao i manjem oštećenju već oštećenog miokarda. Hemoreološki, karvedilol deluje na smanjenje viskoznosti plazme i agregacije eritrocita i trombocita. Za razliku od nekih beta-blokatora karvedilol ne deluje na intrinzičku simpatikomimetsku aktivnost, što je posebno značajno kod bolesnika sa anginom pektoris koji su već preležali infarkt miokarda. Posebno značajan klinički efekat ovog leka vidi se kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, gde u kombinaciji sa ACE inhibitorima produžava njihovo preživljavanje (3, 4). Zbog svih svojih osobina karvedilol kao višestruki neurohumoralni antagonist može imati značajno mesto u kardiovaskularnoj terapiji, posebno

kod bolesnika sa oštećenom sistolnom funkcijom leve komore i srčanom insuficijencijom.

Insuficijencija srca

Lečenje srčane insuficijencije (SI) značajno je unapređeno u relativno kratkom vremenu. Prve velike studije o efektima terapije blage i srednje teške SI objavljene su unazad desetak godina. Shvatanje i terapijski pristup u lečenju SI tokom poslednjih decenija značajno je menjan, od početnog stava da se u lečenju koriste diuretici i kardiotonici i kasnije sve veće primene vazodilatatora, pre svega ACE inhibitora, do sadašnjih saznanja o značajno boljem preživljavanju uz terapiju neselektivnim beta-blokatorima.

Prvi značajni rezultati publikovani su u studijama sa selektivnim β_1 - blokatorima metoprololom – MERIT- HF (Metoprolol Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure) i bisoprololom – CIBIS-II + (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) studija (5, 6). U ovim je studijama smanjenje mortaliteta u odnosu na placebo bilo 8,8% prema 13,2% u MERIT-HF studiji, odnosno 7,2 prema 11,0% u CIBIS-II tokom godine dana. U podgrupi bolesnika sa neishemijskom SI, selektivni beta-blokatori nisu imali statistički značajnog efekta. Obe studije prekinute su ranije zbog značajnog povećanja preživljavanja u grupi bolesnika koji su koristili beta-blokatore.

U američkoj studiji sa karvedilolom (4) procenjavani su njegovi efekti kod bolesnika sa $EF < 35\%$. Većina bolesnika je već koristila ACE inhibitor i diuretike. Studija je prekinuta iz etičkih razloga, zato što je nakon sedam meseci stopa mortaliteta u grupi sa karvedilolom bila značajno manja u odnosu na placebo (6,0 prema 15,6 % na godišnjem nivou). Grupa sa karvedilolom imala je 65% veću mogućnost preživljavanja i prosečno povećanje EF od 8%. Progresa bolesti bila je definisana kao ukupni broj hospitalizacija i iznenadnih smrti i grupa sa karvedilolom imala je za 38% manji rizik.

U studiji MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment) ispitivan je efekat različitih doza karvedilola u bolesnika sa SI (3). Pokazano je da je efekat karvedilola „kaskadnog“ tipa. Najveća razlika u preživljavanju bolesnika sa SI pokazana je između grupa ispitanika koji nisu dobijali karvedilol i onih koji su dobijali minimalne doze ovoga leka. Sa povećanjem doze karvedilola povećavalo se i preživljavanje ovih bolesnika. Ova studija istakla je važnost dodavanja karvedilola klasičnim lekovima za terapiju srčane insuficijencije, ali i potrebu za primenom maksimalno podnošljive doze karvedilola kod ovih bolesnika.

Dokora je, u preporukama za lečenje SI, upotreba beta-blokatora savetovana kod bolesnika u I i II NYHA grupi SI. U težim oblicima SI karvedilol nije bio u široj primeni zbog negativnog inotropnog dejstva. U prethodnim studijama sa metoprololom, bisoprololom i karvedilolom bio je mali broj bolesnika u IV NYHA grupi SI i nije bilo statistički značajnog smanjenja smrtnosti kod tih bolesnika tokom primene beta-blokatora (US Carvedilol study, CIBIS, ME-

RIT). Stoga je krajem 1997. godine započeta COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial) studija u kojoj je ispitivan mortalitet i morbiditet bolesnika sa teškom SI u IIIb i IV NYHA grupi (7). U studiju je uključeno 2 289 bolesnika sa proširenom levom komorom i $EF < 30\%$, a lečeni su, pored uobičajene terapije, i karvedilolom u dozi od 3,1 do 25 mg/dan ili placebom. Studija je prekinuta marta 2000. godine iz etičkih razloga, zbog značajnog smanjenja mortaliteta u grupi sa karvedilolom koji je na godišnjem nivou bio 11,4% u odnosu na placebo 18,5%. Smanjenje rizika iznosilo je 35%. Smanjenje mortaliteta registrovano je u svim podgrupama ispitanika bez obzira na godine starosti, etiologiju SI i stepen disfunkcije LK. Zanimljivo je da je registrovano smanjenje smrtnih ishoda u najtežoj grupi bolesnika sa $EF < 15\%$ i/ili onih sa višestrukim hospitalizacijama.

Metra i sar. su u studiji sa 150 bolesnika sa SI i $EF < 35\%$ poredili efekte selektivnog beta-blokatora metoprolola i karvedilola. Bolesnici su praćeni dve godine. Bolesnici na karvedilolu imali su veće povećanje EF, minutnog volumena, veće smanjenje pritiska u pulmonalnoj arteriji i plućnog kapilarnog pritiska od grupe koja je dobijala metoprolol. U grupi koja je dobijala metoprolol 21 bolesnik je umro, a u grupi koja je dobijala karvedilol 17 je umrlo ili je izvršena urgentna transplantacija srca (8).

S obzirom na to da je ova studija sprovedena na relativno malom broju bolesnika, velikim multicentarskim randomizovanim studijama koje su u toku biće poreden efekat metoprolola i karvedilola kod bolesnika sa SI, ispitivan uticaj karvedilola na hibernisani miokard, kao i uticaj karvedilola na remodelovanje leve komore nakon akutnog infarkta miokarda.

Rezultati COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) studije će pokazati uporedne efekte karvedilola i metoprolola kod bolesnika sa SI. Studija će pratiti preko 3 000 bolesnika sa SI (7). Ova studija je započeta 1996. godine i verovatno će biti završena 2002. godine. Zbirno se prate smrtni ishodi i broj hospitalizacija, a nezavisno kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, transplantacija srca i pogoršanje SI.

Ishemijska bolest srca

Stabilna angina pectoris. Kombinacija farmakoloških osobina karvedilola daje pozitivan efekat kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, kao i prednost nad drugim beta-blokatorima. Uprkos tome, do sada nisu izvedene velike studije sa karvedilolom kontrolisane placebom kod stabilne angine pectoris koje bi potvrdile ove pretpostavke.

Ipak, na malim studijama, kao i kada je upoređivan sa drugim lekovima koji se koriste u terapiji stabilne angine pectoris, karvedilol je potvrdio svoje pozitivne antiishemijske osobine. Kaski i sar. su na maloj grupi bolesnika sa stabilnom anginom pokazali da doza od 25 mg karvedilola dnevno u poređenju sa placebom produžava vreme trajanja testa opterećenja do pojave ishemijske (9). Istovremeno, ovi

autori su pokazali da karvedilol smanjuje učestalost, kako simptomatske tako i asimptomatske ishemije kod ovih bolesnika. Lahiri i sar. su pokazali da karvedilol dat u dozi od 25 i 50 mg dnevno tokom 2 nedelje smanjuje enddiastolni i endsistolni pritisak leve komore kod bolesnika sa stabilnom anginom i disfunkcijom leve komore. (10). Rezultati ove studije ukazuju da kod ovih bolesnika dolazi do sledstvenog poboljšanja ejeckione frakcije leve komore (40,8% pre terapije – 48% nakon terapije karvedilolom). Ovaj nalaz potvrđuje očekivani istovremeni farmakološki efekat karvedilola na α i β receptore, čime se smanjuje negativni inotropni efekat beta-blokade, te uz perifernu vazodilataciju značajno poboljšava efekat leka na sistolnu i diastolnu funkciju leve komore.

Posebno su značajne studije u kojima je efekat karvedilola kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris poređen sa efektom lekova kao što su kalcijumski antagonisti, vazodilatatori i drugi beta-blokatori, za koje je već od ranije poznato da pozitivno deluju kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris. Efekat karvedilola poređen je sa verapamilom kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris (11). U ovoj multicentarskoj studiji koja je obuhvatila 248 bolesnika karvedilol je davan u dozi od 25 mg 2 puta dnevno, dok je verapamil primenivan u dozi od 120 mg 3 puta dnevno tokom 12 meseci. Pokazano je da je efikasnost oba slična u prevenciji epizoda ishemije, kao i da oba produžavaju podnošenje fizičkih napora kod ovih bolesnika. Tokom testa opterećenja srčana frekvencija, sistolni krvni pritisak, kao i udeo proizvoda pritiska bili su niži u grupi bolesnika lečenih karvedilolom. Slični rezultati dobijeni su i u studiji gde je efekat karvedilola poređen sa dejstvom preparata nifedipina sa sporim oslobađanjem leka (12). Studija u kojoj je antiisemijski efekat karvedilola poređen sa izosorbid dinitratom, pokazala je da je karvedilol jednako efikasan kao i klasični vazodilatatori u lečenju angine uz značajno manje neželjenih efekata (14% za karvedilol prema 25% za izosorbid dinitrat). Nahrendorf i sar. su ispitivali efekat karvedilola u odnosu na primenu kombinacije izosorbid dinitrat/propranolol (13). Nakon 6 meseci praćenja efekat karvedilola na smanjenje broja i trajanja ishemijskih epizoda je još uvek bio prisutan. Rezultati iste studije ukazuju na to da kombinacija vazodilatator/propranolol nije više bila efikasna u prevenciji anginoznih tegoba verovatno zbog kratkog delovanja propranolola i stvaranja tolerancije na nitrate. Nasuprot propranololu, karvedilol nije uticao na vrednosti holesterola i glukoze u krvi. U svim prikazanim studijama broj neželjenih dejstava terapije bio je manji kod bolesnika koji su primali karvedilol (11–13).

Rezultati svih ovih studija ukazali su na efikasnost i dobru podnošljivost karvedilola kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris. Efekat karvedilola do sada je ispitan na preko 1 000 bolesnika. Međutim, za definitivnu potvrdu pozitivnog efekta ovog leka potrebno je sprovođenje velikih duplo-slepih randomizovanih studija koje bi potvrdile superiornost karvedilola u odnosu na druge lekove koji se koriste u terapiji stabilne angine pektoris.

Akutni koronarni sindrom. Podaci o efikasnosti karvedilola kod nestabilne angine pektoris su retki. Samo je u nekoliko studija ispitivan efekat karvedilola kod bolesnika sa nestabilnom anginom. Studija Brunnera i sar. u kojoj je ispitivano 116 bolesnika potvrdila je nalaze prethodnih istraživanja (14). Bolesnici koji su pored klasične terapije primali i karvedilol imali su nižu srčanu frekvenciju (65 prema 75 otkucaja u minuti), niži sistolni krvni pritisak (130 prema 133 mmHg), kraće trajanje (49 prema 204 minuta) i manji broj (8 prema 24) epizoda ishemije. Broj bolesnika koji su imali anginozne tegobe bio je za čak 36% manji u grupi koja je primala karvedilol. Iako statistički nije bila značajna, incidencija bradikardije i hipotenzije bila je veća kod bolesnika koji su primali karvedilol (11% prema 8% u placebo-grupi), što ističe potrebu stalnog praćenja hemodinamike ovih bolesnika.

Velike studije primene intravenskih beta-blokatora kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda izvedene pre trombolize pokazale su da ovi lekovi smanjuju rani mortalitet za 13% ukoliko se koriste u toku prvih 24 časa od nastanka bola (15, 16). Uvođenjem trombolitičke terapije kao osnovnog vida lečenja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda smanjen je značaj rane beta-blokade na neposredni ishod. U TIMI IIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction) studiji nije bilo razlike u ranom mortalitetu između grupe koja je lečena ranom intravenskom i poznom oralnom primenom metoprolola, ali je incidencija reinfarkta bila smanjena (17). Takođe je pokazano i brže smirivanje anginoznog bola. Nasuprot tome, rezultati GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) studije ukazuju na to da je kod bolesnika kod kojih je davan atenolol intravenski povećana incidencija zastoje srčane insuficijencije, kardiogenog šoka potrebe za privremenom elektrostimulacijom srca (18). Svi ovi faktori, a posebno prisustvo srčane insuficijencije, ograničili su primenu beta-blokatora kod akutnog infarkta miokarda. Vazodilatatorni efekat karvedilola, a posebno njegovo povoljno dejstvo na srčanu insuficijenciju, omogućavaju njegovu široku primenu kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.

U CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study) studiji je prvi put posmatran efekat karvedilola na akutnom infarktu miokarda (19). Postepenim povećanjem doze od 3,125 mg dnevno do dva puta 12,5 ili 25 mg dnevno karvedilol je smanjio ukupni broj komplikacija (postinfarktna angina, srčana insuficijencija, naprasna srčana smrt, ventrikulski poremećaji ritma) nakon akutnog infarkta miokarda. Naknadnom analizom podgrupe ovih bolesnika sa disfunkcijom leve komore (EF<45%) pokazano je da karvedilol sprečava remodelovanje leve komore nakon akutnog infarkta miokarda (20).

Basua i sar. ispitivali su efekte akutnog (intravenskog) i dužeg (oralnog) davanja karvedilola kod bolesnika sa akutnim infarktom (21, 22). Kod svih 151 ispitanika primenjena je trombolitička terapija. U ovoj duplo-slepoj randomizovanoj studiji 74 bolesnika dobijalo je intravenski (2,5

mg neposredno nakon prijema u bolnicu) i oralno karvedilol (6,25 mg prvog dana uz postepeno povećanje doze do 25 mg dnevno), dok je 72 ispitanika primalo placebo. U grupi bolesnika lečenih karvedilolom bilo je manje bolesnika sa ozbiljnim srčanim komplikacijama (18 prema 31 sa placebo, $p < 0,02$). Takođe, postojalo je smanjenje broja reinfarkta i naprasne srčane smrti za čak 45% kod bolesnika koji su dobijali karvedilol, ali, verovatno zbog malog broja bolesnika, razlika nije bila statistički značajna. Posebno interesantno je da karvedilol nije uticao na smanjenje ejskione frakcije neposredno nakon akutnog infarkta. Štaviše, udarni volumen leve komore bio je veći kod bolesnika koji su primali karvedilol. Parametar dijasolne funkcije leve komore, odnos E/A bio je značajno veći kod bolesnika na karvedilolu, što ukazuje na manje dijasolno oštećenje i bolje punjenje leve komore. U ovoj studiji posebno je ispitivana podgrupa bolesnika sa disfunkcijom leve komore (22). I u ovoj podgrupi od 49 bolesnika zapaženo je smanjenje broja ozbiljnih komplikacija nakon akutnog infarkta miokarda (5 bolesnika na karvedilolu prema 13 na placebo). Ehokardiografskim ispitivanjem utvrđeno je da je karvedilol neznatno poboljšao ejskionu frakciju kod ovih bolesnika nakon 3 meseca praćenja. Endsistolni i enddiasolni volumen su nakon 3 meseca praćenja bili značajno manji kod bolesnika koji su primali karvedilol, dok je indeks regionalne pokretljivosti zida leve komore bio veći u ovoj grupi ispitanika. Na osnovu ovih rezultata verovatno je da karvedilol sprečava remodelovanje leve komore kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i disfunkcijom leve komore.

Iako su rezultati primene karvedilola kod akutnog infarkta miokarda ohrabrujući, broj do sada ispitanih bolesnika veoma je skroman. Nova iskustva i rezultati velikih studija od kojih je CAPRICORN (Carvedilol Postinfarctum Survival Control LV Dysfunction) najvažnija, omogućiće adekvatnu primenu karvedilola kod akutnog infarkta miokarda (23).

Hipertenzija

Uspešna terapija povišenog arterijskog pritiska različitim antihipertenzivnim lekovima dovodi do značajnog sniženja kardiovaskularnog morbiditeta i letaliteta (24–26). U metaanalizi 13 velikih farmakoloških studija smanjenje dijasolnog pritiska od 5 do 6% kod hipertenzivnih bolesnika dovela je do smanjenja učestalosti moždanog krvarenja od 42% i ishemijske bolesti srca za 14% kod ispitivanih bolesnika (27). U većini ovih studija korišćeni su beta-blokatori, diuretici ili kombinacije ovih lekova (28). Međutim, u mnogim od ovih ispitivanja nije korišćena maksimalna preporučena terapija.

Osnovno hemodinamsko obeležje esencijalne hipertenzije je povećanje totalne periferne rezistencije. Idealni antihipertenzivni lek bi stoga trebalo da bude vazodilatator koji bi smanjio nivo periferne vaskularne rezistencije, ali koji ne bi uslovio kompenzatorno povećanje srčane frekvencije i udarnog volumena. Većina antihipertenzivnih lekova (ACE

inhibitori, kalcijumski antagonisti, direktni vazodilatatori i α -blokatori) ispoljavaju svoje antihipertenzivno dejstvo upravo kroz efekat periferne vazodilatacije. Međutim, primena lekova iz ovih grupa ograničena je zbog drugih efekata. Čisti vazodilatatori kao hidralazin vrlo se retko upotrebljavaju u monoterapiji arterijske hipertenzije zato što refleksno dovode do porasta minutnog volumena kako bi se zaobišao efekat leka na smanjenje periferne vaskularne rezistencije.

Beta-blokatori kao antihipertenzivi veoma su efikasni u snižavanju arterijskog pritiska (24, 26, 27). Oni primarno deluju negativno inotropno i time smanjuju minutni volumen srca. Međutim, većina ovih lekova, posebno neselektivni beta-blokatori, ne utiču ili čak refleksno povećavaju perifernu vaskularnu rezistenciju. Karvedilol sa svojim osobinama α - i β -blokade, kao i direktne vazodilatacije, ima antihipertenzivna svojstva i klasičnih beta-blokatora i direktnih vazodilatatora. Primena karvedilola bi stoga omogućila izbegavanje kombinacije lekova iz različitih farmakoloških grupa radi suzbijanja kompenzatornih efekata antihipertenziva. Istovremeno, efikasnost karvedilola u terapiji srčane insuficijencije omogućuje upotrebu ovoga leka hipertenzivnim bolesnicima sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore.

Efikasnost karvedilola u smanjenju arterijskog pritiska (AP) poređena je sa mnogim lekovima. U poređenju karvedilola u dozi od 25 do 50 mg dnevno sa 80 mg dnevno propranolola u dvostruko slepoj randomizovanoj studiji na 30 bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom karvedilol je odmah nakon početka terapije dovodio do sniženja AP, za razliku od propranolola koji je samo smanjio srčanu frekvenciju. Nakon četiri nedelje primene, oba leka su dovela do smanjenja arterijskog pritiska u istom opsegu (29).

U dvostruko slepoj studiji bolesnici su tokom 2 meseca dobijali 50 mg karvedilola i 100 mg atenolola u jednoj dnevnoj dozi (30). U studiju su bila uključena 43 bolesnika sa blagom i srednje teškom hipertenzijom. Sniženje AP bilo je isto nakon dva sata, ali je karvedilol doveo do većeg sniženja sistolnog AP u stojećem stavu, atenolol do većeg sniženja srčane frekvencije. U poređenju sa metoprololom, karvedilol je doveo do sličnog smanjenja AP kao i metoprolol.

Efekti karvedilola slični su hidrohloriazidu, što je prikazano u studiji na 179 bolesnika (31). U multicentarskoj studiji su poređeni efekti karvedilola, sporo delujućeg nifedipina i atenolola na esencijalnu hipertenziju. Rezultati su bili slični u sve tri grupe bolesnika (32). Efikasnost karvedilola takođe je demonstrirana u kombinaciji sa tiazidnim diureticima i kalcijumskim antagonistima (33, 34). U prvoj studiji 122 bolesnika, koji su slabo reagovali na hidrohloriazid, dobijalo je karvedilol i atenolol tokom 6 nedelja. U obe grupe došlo je do istovetnog pada AP. Kombinacija beta-blokatora i kalcijumskih antagonista logična je kombinacija u terapiji hipertenzije, što je pokazano u više studija. Dodavanje karvedilola nifedipinu pokazalo se korisnim, posebno kod bolesnika sa teškom arterijskom hipertenzijom (34).

U našoj zemlji sprovedena je multicentarska prospektivna, otvorena, studija u IV fazi ispitivanja leka na 200 bolesnika sa umerenom i srednje teškom hipertenzijom. Ispitanici su bili u životnoj dobi od 36 do 62 godine. Bolesnici su 8 nedelja bili na monoterapiji karvedilolom u jednoj dnevnoj dozi od 25 mg. Kontrole su obavljane na 2 nedelje, kada su mereni arterijski pritisak, srčana frekvencija, i efikasnost terapije. Do kraja studije isključeno je 30 bolesnika. Razlozi za isključenje iz studije bili su novodijagnostikovana druga bolest srca, potrebe za dodatnom antihipertenzivnom terapijom i neželjeni efekti beta blokatora, pre svega bradikardija. Tokom studije lekari su efikasnost karvedilola označili kao odličan kod 65,3%, veoma dobar kod 20%, dobar kod 9,45 i loš kod 5,3% bolesnika. Ukupan zbir odličnih, vrlo dobrih i dobrih efekata bio je 94,7%. Prosečna vrednost srčane frekvencije na početku studije bila je 80,7 otkucaja/minutu da bi se tokom daljeg praćenja na svake dve nedelje statistički značajno smanjivala i u osmoj nedelji iznosila 67,8 otkucaja/minut. Na početku studije prosečna vrednost sistolnog arterijskog pritiska bila je 158,1 mmHg. Tokom praćenja svake druge nedelje vrednosti sistolnog ar-

terijskog pritiska (SAP) statistički značajno su se smanjivale na svakoj kontroli da bi na kraju studije prosečno iznosile 134,6 mmHg. Normalizacija SAP je definisana kao SAP manji od 140 mmHg. Na početku studije samo je 5,3% bolesnika imalo normalan SAP, da bi na kraju bio normalizovan kod 80% bolesnika. Na početku studije prosečna vrednost dijastolnog arterijskog pritiska (DAP) bila je 103,5 mmHg, a nakon 8 nedelja primene karvedilola 85,3 mmHg. Normalizacija DAP definisana je kao DAP manji od 90 mmHg. Tokom studije na prvoj kontroli u 2. nedelji kod 33,5% bolesnika normalizovana je DAP, na svakoj sledećoj kontroli statistički značajno više bolesnika imalo je normalne vrednosti DAP, tako da je na kraju studije 79,4% bolesnika imalo normalne vrednosti DAP.

Rezultati svih ovih studija ukazuju na to da je karvedilol uspešan, kako kao monoterapija arterijske hipertenzije, tako i u kombinaciji sa antihipertenzivima drugih farmakoloških grupa. Takođe, ovi rezultati omogućavaju primenu karvedilola kao leka izbora kod bolesnika sa umerenom hipertenzijom.

L I T E R A T U R A

1. *Frishman WH.* Carvedilol. *N Eng J Med* 1998; 339(24): 1759–65.
2. *Sponer G, Bartsch W, Strein K, Muller-Beckmann B, Bohm E.* Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(3): 317–27.
3. *Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KT, Fowler MB, Hersherberg RE, et al.* for the MOCHA investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94(11): 2807–16.
4. *Rackel M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1349–55.
5. *MERIT-HF study group.* Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9196): 2001–7.
6. *CIBIS II Investigators and Committees.* The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9–13.
7. *Krum H.* Beta-blockers in heart failure. The 'new wave' of clinical trials. *Drugs* 1999; 58(2): 203–10.
8. *Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L.* Differential effects of β -blockers in patients with heart failure. A prospective randomized, double-blind comparison of the long term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102(5): 546–51.
9. *Kaski JC, Rodriguez-Plaza L, Brown J, Maser A.* Efficacy of carvedilol (BM 14,190), a new beta-blocking drug with vasodilating properties in exercise induced ischemia. *Am J Cardiol* 1985; 56(1): 35–40.
10. *Lahiri A, Rodrigues EA, Al-Khawaja I, Raftery EB.* Effects of new vasodilating beta-blocking drug, carvedilol on left ventricular function in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 59(8): 769–74.
11. *Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA, O'Donnell JG, Garnham S, Pfarr E.* Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(2): 95–100.
12. *Van der Does R, Eberhardt R, Deer I, Ehmer B.* Efficacy and safety of carvedilol in comparison with nifedipine sustained-release in chronic stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(Suppl 1): S122–7.
13. *Nahrendorf W, Rading A, Steining G van der Does R, Schlote A.* A comparison of carvedilol with a combination of propranolol and isosorbide dinitrate in the chronic treatment of stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(Suppl 1): S114–6.
14. *Brunner M, Faber TS, Greve B, Keck A, Schnabel P, Jeron A, Meinertz T, Just H, Zehender M.* Usefulness of carvedilol in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85(10): 1173–8.
15. *The MIAMI trial research group.* Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985; 6(3): 199–226.

16. *ISIS-I (First International Study of Infarct Survival) Collaborative group*. Randomized trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-I. *Lancet* 1986; 2(8498): : 57–66.
17. *Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC et al*. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83(2): 422–37.
18. *Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM et al*. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3): : 634–40.
19. *Lahiri A, Basu S, Senior R, van der Does R*. Reduction of adverse events by carvedilol after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl: 36
20. *Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaeffer S, Lahiri A*. Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137(4): 646–52.
21. *Basu S, Senior R, Raftery EB, Lahiri A*. The association between cardiac events and myocardial ischemia following thrombolysis in acute myocardial infarction and the impact of carvedilol. *Eur Heart J* 1996; 17 Suppl F: 43–7
22. *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(1): 183–91.
23. *Dargie HJ*. Design and methodology of the CAPRICORN trial- a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(3) 325–32.
24. *SHEP Cooperative Research Group*. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program. *JAMA* 1991; 265(24): 3225–64.
25. *Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO*. Morbidity and mortality in the Swedish trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338(8778): 1281–5.
26. *MRC Working Party*. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304(6824): 405–12.
27. *Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al*. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: : 827–38.
28. *Hansson L*. The benefits of lowering elevated blood pressure: a critical review of studies of cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(5): 537–44.
29. *Eggersten R, Andren L, Sivertsson R, Hansson L*. Acute hemodynamic effects of carvedilol a new combined beta adrenoceptor blocker and precapillary vasodilating agent, in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 27(6): 19–22.
30. *Van der Does R, Widmann L, Uberbacher HJ, Horrmann M, Machwirth M, Stienen U*. Efficacy and safety of carvedilol in comparison with atenolol in hypertensive patients pretreated with hydrochlorothiazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38 Suppl (2): : S147–52.
31. *Langdon CG, Baxter GA, Young PH*. A multicenter comparison of carvedilol with hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Supl (4): S51–6.
32. *Hall S, Prescott RI, Hallman RJ, Dixon S, Harvey RE, Ball SG*. A comparative study of carvedilol, slow-release nifedipine, and atenolol in the management of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): S35–8.
33. *Hansson L, Himmelmann A*. Calcium antagonists in antihypertensive combination therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Suppl (10): 876–80.
34. *Juttman JR, de Vries Robles P, Venuti RP*. Safety of the coadministration of carvedilol and nifedipine sustained-release in the treatment of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 Suppl 1: S134–7.

Rad je primljen 10. IV 2001. god.