

Beta-blokatori i njihova klinička primjena

Clinical Use of Beta-blockers

Aleksandar Knežević

Opća bolnica Zadar

23000 Zadar, Bože Peričića 5

Sažetak Uvođenjem propranolola u terapiju 1964. godine počinje šira primjena beta-blokatora u kliničkoj praksi. U početku se najviše upotrebljavao neselektivni beta-blokator propranolol, da bi poslije primat preuzeli beta-1-selektivni blokatori atenolol i metoprolol. Zadnjih desetak godina najviše se rabe neselektivni beta-blokator s vazodilatatornim svojstvima karvedilol te visokoselektivni beta-1-blokatori: bisoprolol i nebivolol pri čemu nebivolol djeluje vazodilatatorno, ali ne preko alfa-receptora kao karvedilol, već oslobađanjem dušičnog oksida u endotelu krvnih žila. U neupitne indikacije za beta-blokatore (razina dokaza A) pripadaju: zatajivanje srca, uporaba nakon infarkta miokarda i aritmije (ventrikularne i postinfarktne). Dvojbene (razina dokaza B) indikacije su: ostale aritmije, akutni koronarni sindrom (nestabilna AP i NSTEMI-infarkt), STEMI-infarkt u akutnoj fazi, stabilna AP te liječenje hipertenzije, dok se ne bi trebali upotrebljavati (razina dokaza C) kao monoterapija u inicijalnom liječenju nekomplikirane esencijalne hipertenzije i u bolesnika s metaboličkim sindromom. Najviše prijedora izaziva primjena beta-blokatora u liječenju hipertenzije, posebno kao monoterapije u nekomplikiranoj esencijalnoj hipertenziji. Kontroverze oko uporabe beta-blokatora u hipertenziji nastale su nakon metaanalize prema kojoj u usporedbi s ostalim antihipertenzivima, bolesnici koji su liječeni beta-blokatorima imaju 16% viši relativni rizik od nastanka CVI, dok nije bilo razlike u riziku od infarkta miokarda i ukupnog mortaliteta. Nasuprot ovim mišljenjima ima dosta autora koji smatraju da je za učinak antihipertenziva bitno sniženje krvnog tlaka per se te da su ove razlike samo teorijske i statistički, ali ne i klinički signifikantne. Stav autorâ Europskih smjernica za liječenje hipertenzije (a time i Hrvatskih) jest da su sve osnovne skupine antihipertenziva ravnopravne i da je razlika među njima nevažna te da je veća opasnost od lošeg liječenja ili neliječenja hipertenzije nego od učinka raznih antihipertenziva. Stoga beta-blokatori i dalje ostaju važni antihipertenzivi, posebno noviji s vazodilatatornim učinkom kao karvedilol i nebivolol.

Ključne riječi: beta-blokatori, indikacije, učinkovitost, nuspojave

Summary Beta-blockers started to be more widely used in clinical practice after the introduction of propranolol in 1964. At the beginning, the most used product was propranolol, a non-selective beta-blocker. Later, beta-1 selective blockers atenolol and metoprolol took its place. Over the last ten years, carvedilol, a non-selective beta-blocker with vasodilating properties, and bisoprolol and nebivolol, highly-selective beta-1 blockers, have been used most widely. Nebivolol exerts vasodilating action. However, unlike carvedilol, it exerts its action by releasing nitrogen oxide in the endothelium of blood vessels and not through alpha receptors. Absolute indications (evidence level A) for the administration of beta-blockers include: heart failure, myocardial infarction and arrhythmias (ventricular and post-infarction). Relative indications (evidence level B) are: other arrhythmias, acute coronary syndrome (unstable AP and NSTEMI), STEMI in the acute phase, stable AP and hypertension. Beta-blockers should not be used (evidence level C) as monotherapy in the initial treatment of uncomplicated essential hypertension and in patients with metabolic syndrome. The use of beta-blockers in hypertension is the most controversial, especially if used as monotherapy for uncomplicated essential hypertension. A meta-analysis, whose results showed that the relative risk of CVI was more than 16% higher in patients treated with beta-blockers than in those treated with other antihypertensives, raised controversies regarding their use in hypertension. In the same analysis, the risk of myocardial infarction and total mortality were the same. On the other hand, a number of authors believe that the importance lies in the reduction of blood pressure itself and that these difference are only theoretical and only statistically, and not clinically significant. The authors of European hypertension guidelines (and consequently Croatian guidelines) believe that all basic groups of antihypertensives are equal and differences irrelevant, and that the risk of poor treatment or non-treatment of hypertension is higher than the risk of effects of various antihypertensives. Therefore, beta-blockers, and especially the new ones with vasodilating effects such as carvedilol and nebivolol, remain significant antihypertensive agents.

Key words: beta-blockers, indications, efficacy, adverse effects

Beta-receptori se dijele na beta 1 smještene u mišiću srca i beta 2 koji se nalaze u glatkim mišićima bronha i krvnih žila. Djelovanje katekolamina na beta-1-receptore dovodi do povećanja frekvencije srca, jače kontraktilnosti te

koronarne vazodilatacije, dok aktivacija beta-2-receptora dovodi do vazodilatacije i bronhodilatacije. U zadnje vrijeme sve se više govori i o beta 3-receptorima premda njihovo postojanje još nije potpuno prihvaćeno. Pretpostav-

lja se da oni posreduju vazodilataciju izazvanu aktivacijom dušičnog oksida.

Blokadom beta-1-receptora te djelovanjem na sinusni i AV čvor dolazi do usporavanja frekvencije srca i slabljenja kontrakcije mišića srca, što u konačnici dovodi do smanjenog zahtjeva srca za kisikom te prevencije anginoznih boli, što je bila prvotna ideja pri pronalaženju ove grupe lijekova.

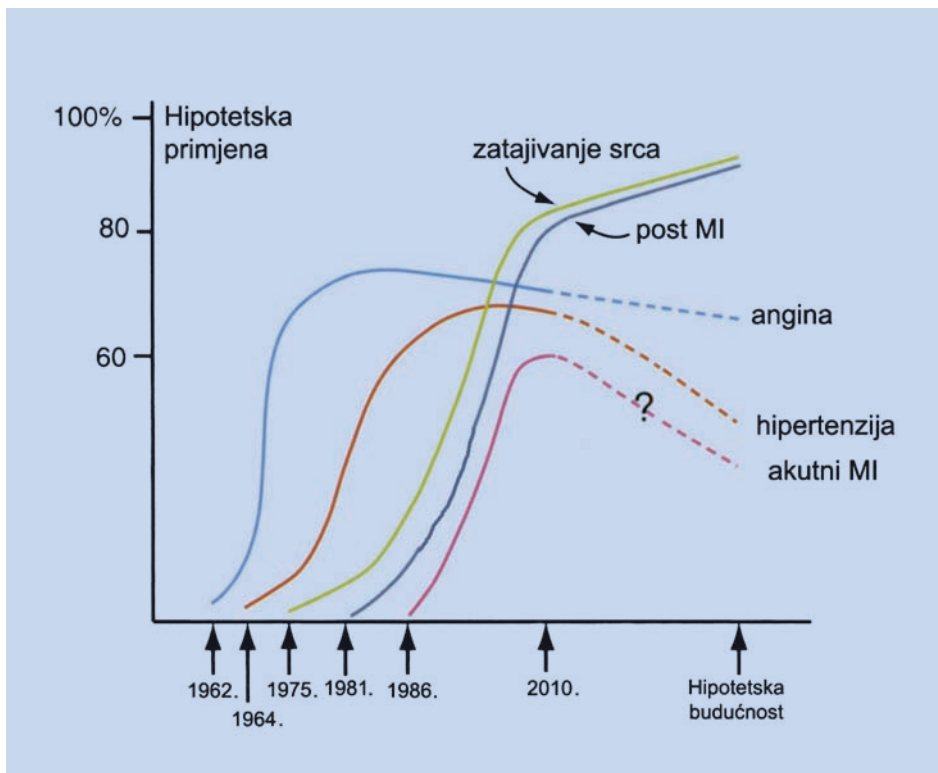
U kliničkoj praksi beta-blokatori su se počeli upotrebljavati početkom šezdesetih godina nakon ponešto iznenađujućeg otkrića njihova antihipertenzivnog djelovanja. Ipak njihova je uporaba bila ograničena brojnim nuspojavama sve do uvođenja propranolola u terapiju 1964. godine. Poslije je otkrivena njihova uloga u liječenju angine pektoris, a početkom osamdesetih godina dokazan je njihov učinak u redukciji mortaliteta za 20-30% nakon akutnog infarkta miokarda, primarno smanjujući maligne aritmije ovisne o katekolaminima (1) (slika 1).

U početku se najviše upotrebljavao neselektivni beta-blokator propranolol, da bi poslije primat preuzeli beta-1-selektivni blokatori atenolol i metoprolol. Zadnjih desetak godina najviše se rabe neselektivni beta-blokator s vazodilatatornim svojstvima karvedilol te visokoselektivni beta-1-blokatori: bisoprolol i nebivolol pri čemu nebivolol djeluje vazodilatatorno, ali ne preko alfa-receptora kao karvedilol, već oslobađanjem dušičnog oksida u endotelu krvnih žila (tablica 1).

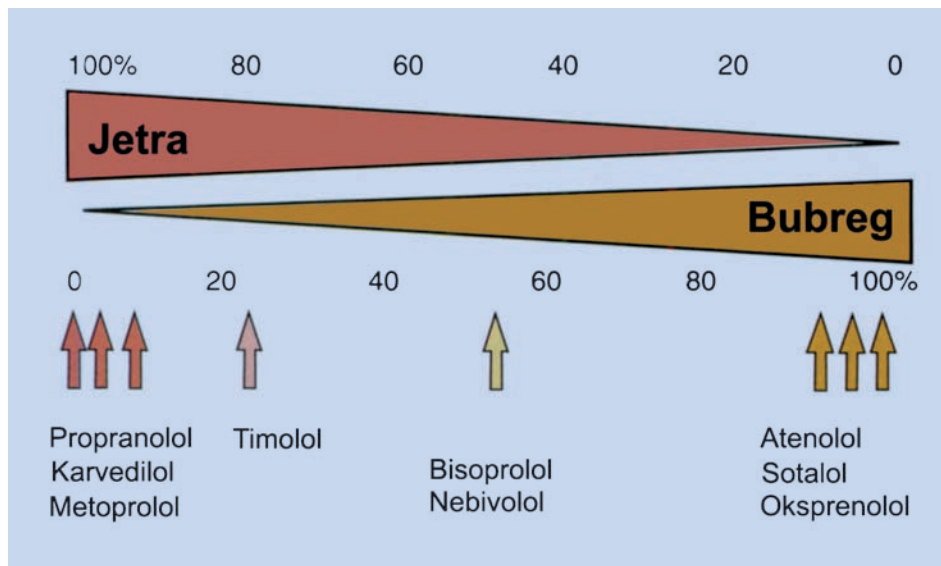
Tablica 1. Podjela beta-blokatora

Djelovanje	Selektivnost	Primjeri
Neselektivno	beta1 i beta2	propranolol sotalol
Selektivno	beta1 > beta2	atenolol metoprolol bisoprolol
Neselektivno i vazodilatatorno	beta1, beta2, alfa1	karvedilol
Selektivno i vazodilatatorno (preko dušičnog oksida - NO)	beta1	nebivolol

Većina beta-blokatora (poglavito propranolol i metoprolol) lipofilne su tvari koje se apsorbiraju u tankom crijevu, a potom prolaze intenzivan metabolizam u jetri prije ulaza u opću cirkulaciju (tzv. metabolizam prvog prolaza). Svaka od ovih tvari ima oralnu bioraspodivnost 20-50%. Stoga i male varijacije u jetrenom metabolizmu mogu dovesti do velikih varijacija u plazmatskoj koncentraciji, poglavito pri nižim dozama ovih lijekova, što može imati za posljedicu nepredvidive kliničke učinke. Ova varijabilnost može biti prevladana propisivanjem doza koje dostižu gornju razinu učinka; npr., kad propranolol propišemo u dozi 2x20 mg, možemo imati neočekivane učinke, što izbjegavamo kada ga damo u dozi 2x40 mg. Stoga u liječenju stanja poput npr. angine pektoris gdje je stalno potrebno imati bar mini-



Slika 1. Pretpostavljena promjena terapijske uloge beta-blokatora u budućnosti (prilagođeno prema referenci 1)
Legenda:
MI - infarkt miokarda



Slika 2. Putovi eliminacije beta-blokatora (prilagođeno prema referenci 1)

malnu koncentraciju lijeka u krvi beta-blokatore treba davati 2-3 puta na dan, dok je u liječenju hipertenzije jednokratno doziranje uglavnom dostatno unatoč relativno kratkom poluživotu lijeka. Beta-blokatori koji su hidrofilni, kao npr. atenolol ili sotalol imaju nikakav ili vrlo malen metabolizam prvog prolaza u jetri te se pretežno izlučuju renalnim putem (slika 2). Stoga se duže zadržavaju u cirkulaciji (poluvrijeme života atenolola je 6-9 sati) pa se uglavnom mogu jednokratno dozirati.

Klinička primjena beta-blokatora

Unatoč dokazanoj koristi u mnogim kardiovaskularnim bolestima (hipertenzija, koronarna bolest, zatajivanje srca) beta-blokatori se ne upotrebljavaju koliko bi trebali sukladno medicini zasnovanoj na dokazima, primarno zbog slabije podnošljivosti u odnosu na druge klase lijekova. Mnštvo bolesnika koji su tjelesno aktivni ne može se maksimalno aktivirati tijekom terapije beta-blokatorima tako da umor i smanjena radna sposobnost ograničavaju uporabljivost ove skupine lijekova u fizički aktivnih bolesnika mlađe i srednje dobi.

Svi beta-blokatori su kontraindicirani u astmi, posebno teškoj. To se odnosi i na beta-1-selektivne blokatore, posebno starije generacije kao što su metoprolol i atenolol jer oni imaju svega 10-20 puta veći afinitet za beta-1 nego za beta-2-receptore. Također činjenica da je više od 10% receptora u bronhima suptipa beta-1 ograničava njihovu selektivnost. Ipak uporaba beta-blokatora rijetko će dovesti do teškog napadaja astme, češće će pogoršati simptome već postojeće astme pogotovo potencirane infektom ili povećanom tjelesnom aktivnošću. Katkad će uporaba beta-blokatora u nedijagnosticiranoj astmi dovesti do kašlja i bronhospazma te je tako otkriven. U ovoj indikaciji visoko-selektivni beta-blokatori (bisoprolol i nebivolol) sada imaju prednost premda ih kod astmatičnih bolesnika trebamo iznimno rabiti.

Premda su beta-blokatori nezamjenjivi u liječenju zatajivanja srca, ipak uvijek trebamo misliti i na mogućnost izazivanja kardijalne dekompenzacije uporabom beta-blokatora u bolesnika (obično u asimptomatskoj fazi zatajivanja srca) kod kojih je aktivnost srca ovisna o jakoj aktivaciji simpatikusa.

Također pri dužoj uporabi beta-blokatora dolazi do povećanja broja beta-receptora u stanicama čime stanice potencijalno postaju osjetljivije na simpatičku stimulaciju u slučaju prekida terapije. U tom slučaju nastaje tahikardija i pri manjem opterećenju što može (uz povećanu agregabilnost trombocita) dovesti do pogoršanja angine ili čak infarkta miokarda. Stoga bolesnicima treba postepeno snižavati dozu beta-blokatora, a također im savjetovati ograničenje tjelesne aktivnosti nekoliko dana nakon prestanka uzimanja lijeka. Također bolesnici često ove simptome pripisuju novom lijeku koji im je propisan u zamjenu za beta-blokator.

Remećenje periferne cirkulacije što se izražava hladnim i blijedim ekstremitetima česta je nuspojava terapije beta-blokatorima koja nastaje zbog vazokonstrikcije posredovane alfa-receptorima u odsutnosti vazodilatacije posredovane beta-2-receptorima. Kod blažih slučajeva ta se nuspojava može riješiti utopljanjem, no kod periferne arterijske okluzije beta-blokatori su kontraindicirani, pogotovo što smanjenjem udarnog volumena srca dodatno smanjuju cirkulirajući volumen već reduciran zbog okluzije.

U dijabetičara beta-blokatori, poglavito neselektivni, maskiraju znakove hipoglikemije, pa u dijabetičara (ako su indicirani) trebamo rabiti samo beta-1-selektivne blokatore. Također u tih bolesnika neselektivni beta-blokatori dovode do blokade vazodilatatornih beta-2-receptora u krvnim žilama, što dovodi do snažne vazokonstrikcije posredovane alfa-receptorima s posljedičnom hipertenzijom koja u tih bolesnika može biti ekscesivna zbog pojačane simpatičke aktivnosti tijekom hipoglikemije.

Beta-blokatori (pogotovo neki selektivni) mogu dovesti i do

dislipidemije (porast triglicerida i redukcija HDL-kolesterola), što najvjerojatnije dovodi i do nešto lošijeg učinka u kardiovaskularnoj prevenciji pri liječenju hipertenzije.

Beta-blokatori (osim onih s intrinzičnom simpatikomimetskom aktivnošću) često izazivaju bradikardiju (frekvenciju nižu od 50 puta u min), ali koja se uglavnom dobro podnosi. Zbog produženja provođenja kroz srce kontraindicirani su u atrioventrikularnom bloku 2. i 3. stupnja. Uporaba sotolola može dovesti do rijetke ventrikularne tahikardije poznate kao "torsade de pointes".

Beta-blokatori (posebno izrazito lipofilni kao propranolol i oksprenolol) relativno često izazivaju nesanicu, depresiju i seksualnu disfunkciju u muškaraca. Ove su nuspojave obično blage i prestaju izostavljanjem lijeka. Interesantno je da impotenciju može izazvati i izrazito hidrosolubilni lijek kao što je atenolol (1).

Indikacije za primjenu beta-blokatora

Prihvaćene indikacije za beta-blokatore su:

1. koronarna bolest srca (angina pectoris stabilna i nestabilna te infarkt srca sa ST-elevacijom ili bez nje u akutnoj i postinfarktnoj fazi);
2. hipertenzija;
3. aritmije (supraventrikularne, ventrikularne, kontrola frekvencije klijetki pri fibrilaciji atrija);
4. zatajivanje srca;
5. hipertrofijska opstruktivna kardiomiopatija;
6. ostale kardiovaskularne indikacije (vazovagalna sinkopa, disekcija aorte, Marfanov sindrom, prolaps mitralne valvule, kongenitalna QT-prolongacija, Fallotova tetralogija, fetalna tahikardija);
7. centralne indikacije (anksioznost, esencijalni tremor, profilaksa migrene, profilaksa sustezanja alkohola);
8. endokrine (tireotoksikoza);
9. gastrointestinalne (profilaksa krvarenja iz variksa jednjaka);
10. glaukom (u lokalnoj primjeni).

Temeljem medicine zasnovane na dokazima ove indikacije za primjenu beta-blokatora možemo podijeliti na one kad se moraju upotrebljavati (ako nema kontraindikacija) – razina dokaza A (dvije ili više kontroliranih randomiziranih kliničkih studija odnosno metaanaliza), kada se mogu upotrebljavati – razina dokaza B (jedna kontrolirana klinička studija ili velika nerandomizirana studija) te one u kojima se njihova uporaba ne može preporučiti – razina dokaza C (konsenzus eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije ili registri).

U neupitne indikacije (A) pripadaju: zatajivanje srca, uporaba nakon infarkta miokarda i aritmije (ventrikularne i

postinfarktne). Dvojbene (B) indikacije su: ostale aritmije, akutni koronarni sindrom (nestabilna AP i NSTEMI-infarkt), STEMI-infarkt u akutnoj fazi, stabilna AP te liječenje hipertenzije, dok se ne bi trebali upotrebljavati (C) kao monoterapija u inicijalnom liječenju nekomplikirane esencijalne hipertenzije i u bolesnika s metaboličkim sindromom (2, 3) (tablica 2).

Tablica 2. Preporuka za uporabu beta-blokatora u kardiovaskularnim bolestima

Bolest	Moraju se uporabiti (razina dokaza A)	Trebaju se uporabiti (razina dokaza B)	Ne bi se trebali uporabiti
Zatajivanje srca	++		
Nakon infarkta srca	++		
Aritmije (ventrikularne, nakon MI)	++		
Aritmije (druge)		+	
Akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije		+	
Akutna faza infarkta srca sa ST-elevacijom		+	
Stabilna angina pectoris		+	
Hipertenzija (odabrani bolesnici)		+	
Hipertenzija – esencijalna (prvi izbor)			selektivno
Metabolički sindrom			oprezno

Pri ovome najviše prijedora izaziva primjena beta-blokatora u liječenju hipertenzije, posebno kao monoterapije u nekomplikiranoj esencijalnoj hipertenziji. Prve kontroverze oko uporabe beta-blokatora u hipertenziji nastale su nakon metaanalize prema kojoj u usporedbi s ostalim antihipertenzivima, bolesnici koji su liječeni beta-blokatorima imaju 16% viši relativni rizik od nastanka CVI, dok nije bilo razlike u riziku od infarkta miokarda i ukupnog mortaliteta. U većini kliničkih ispitivanja koja su bila uključena u ovu metaanalizu atenolol je bio beta-blokator koji je upotrebljavan u liječenju. Kada se isključe studije s atenololom (LIFE i ASCOT), onda nije bilo razlike u ishodu liječenja drugim beta-blokatorima. Ipak ova je subanaliza uključivala studije s manje bolesnika pa je bila vjerojatno nedovoljne snage da otkrije razliku između dva liječenja. Na kraju su autori zaključili da su beta-blokatori manje učinkoviti u liječenju hipertenzije i da ih ne bi trebalo upotrebljavati u monoterapiji (4, 5). Ovaj su stav prihvatili autori američkih smjernica JNC VII za liječenje hipertenzije iz 2003. godine koji kao prvi antihipertenziv preporučuju tiazidski diuretik, dok beta-blokator preporučuju u drugoj liniji liječenja (6). Autori engleskih smjernica NICE iz 2006. godine zauzeli su još radikalniji stav jer beta-blokatore više ne uvrštavaju u rutinski algoritam za liječenje hipertenzije zbog, po njihovu mišljenju, slabije učinkovitosti u odnosu na dru-

ge antihipertenzive te većeg rizika od nastanka dijabetesa pogotovo ako se kombiniraju s tijazidskim diureticima (7). U sljedećim metaanalizama koje su uključile više bolesnika, ali ih i podijelile prema dobi vidljivo je da su u osoba do 60 godina beta-blokatori jednako učinkoviti kao i drugi antihipertenzivi, dok u starijih od 60 godina imaju veći relativni rizik (18%) od nastanka CVI premda u jednakoj mjeri reduciraju arterijski tlak kao i diuretici (8, 9). Ovo se tumači slabijim učinkom beta-blokatora na centralni aortalni tlak, a koji je prema toj teoriji odgovorniji za CVI nego periferni tlak. To se posebno odnosi na atenolol, dok npr. ACE-inhibitori i kalcijски antagonisti više djeluju na centralni nego na periferni tlak (10). Nasuprot ovim mišljenjima ima dosta autora koji smatraju da je za učinak antihipertenziva bitno samo sniženje arterijskog tlaka te da su ove razlike samo teorijske i statistički, ali i ne klinički signifikantne. Tako je u nedavno objavljenoj metaanalizi učinka antihipertenziva u prevenciji kardiovaskularnih bolesti nađeno da je najvažniji učinak na sniženje arterijskog tlaka, a od skupina lijekova jedini bolji učinak od drugih pokazali su beta-blokatori u liječenju hipertenzije u postinfarktних bolesnika u prve dvije godine nakon infarkta te kalcijски antagonisti u prevenciji CVI (11, 12).

Stoga izgleda razuman i prihvatljiv stav autora Europskih smjernica za liječenje hipertenzije (a time i Hrvatskih) da su sve osnovne skupine antihipertenziva ravnopravne i da je razlika među njima nevažna te da je veća opasnost od lošeg liječenja ili neliječenja hipertenzije nego od učinka raznih antihipertenziva. To se potvrđuje činjenicom da više od polovice bolesnika s hipertenzijom mora uzimati dva ili više antihipertenziva za dobru regulaciju tlaka (13).

Stoga beta-blokatori i dalje ostaju (posebno noviji s vazodilatatornim učinkom kao karvedilol i nebivolol) vrijedni antihipertenzivi te ih ne bi trebalo izostavljati iz terapije, poglavito ako s njima bolesnici imaju dobro kontroliran krvni tlak uz dobro podnošenje ili imaju i druge indikacije za njihovu primjenu.

PLIVINA paleta beta-blokatora

Uz ostale lijekove PLIVA ima registriranu i široku paletu beta-blokatora čije ćemo osobine i mjesto u terapiji sada navesti:

TRASICOR® 80 – oksprenolol

Oksprenolol je neselektivni lipofilni beta-blokator koji pokazuje umjerenu parcijalnu agonističku aktivnost poznatu i kao intrinzična simpatikomimetska aktivnost. Supstancije kao oksprenolol manje djeluju na frekvenciju srca u mirovanju te izražavaju slabiji negativni inotropni učinak, što rezultira manjom mogućnošću bradikardije u mirovanju te manjim rizikom od zatajivanja srca. Indiciran je za liječenje: stabilne angine pektoris, hipertenzije, aritmije srca te za liječenje funkcionalnih kardiovaskularnih poremećaja kao što su hiperkinetski sindrom i srčani poremećaji uzrokovani anksioznošću. Dozira se ovisno o indikaciji od 40 do 320 mg na dan podijeljeno u 2-3 doze.

ATENOLOL PLIVA

Atenolol je jedan od prvih selektivnih hidrofilnih beta-blokatora i još uvijek je jedan od najupotrebljavanijih lijekova u liječenju koronarne bolesti, hipertenzije i aritmija srca, što su i indikacije za koje je odobren. Dozira se 50-100 mg jednom na dan. Nema intrinzične simpatikomimetske aktivnosti i smanjuje inotropiju srca te ga ne smijemo rabiti u bolesnika s kardijalnim zatajivanjem. Puno je pisano o njegovoj mogućoj inferiornosti u prevenciji kardiovaskularnih događaja pri liječenju hipertenzije, no ima dosta i suprotnih stavova tako da nije opravdana praksa nekih liječnika koji bolesnicima prekidaju terapiju atenololom i daju im neki drugi antihipertenziv. Stoga nema nikakvih razloga da bolesnici koji dobro podnose lijek i imaju dobro kontroliranu hipertenziju ne nastave dalje uzimati atenolol (4).

KORDOBIS® – bisoprolol

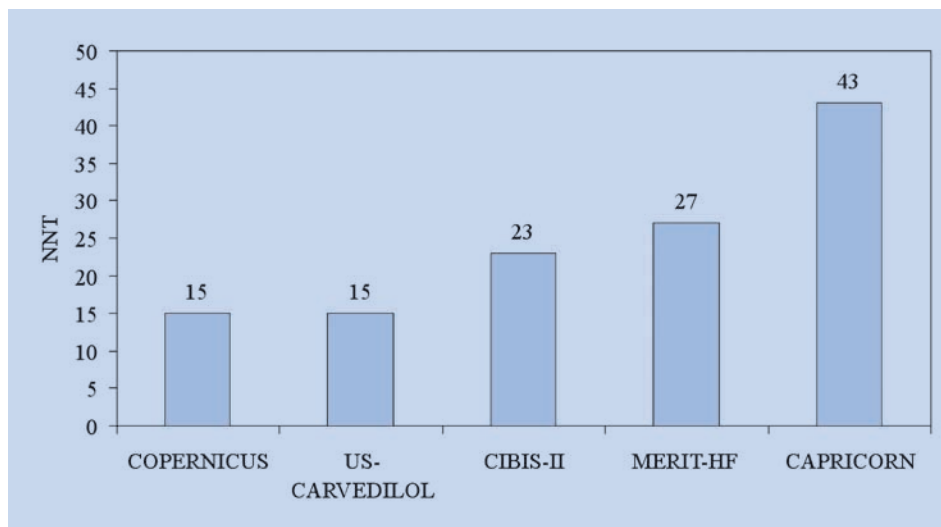
Bisoprolol je visokoselektivni beta-1-blokator koji je indiciran u liječenju kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, hipertenzije i angine pektoris. Dozira se od 1,25 do 10 mg na dan u liječenju zatajivanja srca te 10-20 mg u liječenju hipertenzije i angine pektoris. Učinkovitost u zatajivanju srca dokazana je u velikim studijama CIBIS-2 i CIBIS-3. U studiji CIBIS-3 uspoređivan je s enalaprilom kao prvi lijek u liječenju zatajivanja srca te je pokazao svoju učinkovitost (14, 15) (slika 3).

CARVETREND® – karvedilol

Karvedilol je neselektivni beta-blokator s agonističkim učinkom na alfa-receptore te posljedičnim vazodilatatornim učinkom, a ima i antioksidativna svojstva. Indiciran je za liječenje zatajivanja srca, hipertenzije i angine pektoris. Nema učinka na serumske lipide pa omjer HDL/LDL ostaje jednak. Doza mu je od 2 do 3x12,5 mg do 2x50 mg na dan. U poznatoj studiji COPERNICUS u kojoj su sudjelovali bolesnici s teškim zatajivanjem srca (ejekcijska frakcija srca <20%) za 35% je smanjio mortalitet u odnosu na placebo (16) (slika 3).

NEBIVOLOL PLIVA

Nebivolol je visokoselektivni beta-1-blokator s vazodilatatornim svojstvima koja postiže oslobađanjem dušičnog oksida u endotelu krvnih žila. Također oporavlja funkciju endotela koja je pogoršana u hipertenziji čime se može objasniti njegova uporaba pri erektilnoj disfunkciji u hipertoničara. Nebivolol kao lijek koji povećava oslobađanje NO stoga je vrlo pogodan za liječenje sistoličke hipertenzije, svačako puno više od atenolola koji tih svojstava nema. Također zbog visoke selektivnosti na beta-1-receptore (koja je veća od one bisoprolola i karvedilola) izaziva i manje nuspojave (poglavito bronhoopstruktivni učinak), a ima i povoljan metabolički učinak s neutralnim ili povoljnim djelovanjem na inzulinsku rezistenciju te razinu glukoze i lipida u plazmi. Učinak nebivolola u liječenju zatajivanja srca ispitan je u studiji SENIORS. Posebno značenje ove studije je što su u njoj sudjelovali ispitanici koji puno bolje reprezentiraju prosječnog bolesnika sa zatajivanjem srca. On je u prosjeku stariji od onih koji su sudjelovali u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima beta-blokatora u zatajivanju srca, a ima i češće popuštanje srca s očuvanom sistoličkom funk-



Slika 3. Broj bolesnika (NNT) sa zatajivanjem srca koje treba liječiti beta-blokatorima za prevenciju jednog smrtnog ishoda (prilagođeno prema referenci 1)

cijom lijeve klijetke, entitet za čije su liječenje dosadašnji dokazi iz kliničkih ispitivanja bili ograničeni. Primjena nebivolola u ovih bolesnika dovodi do manjeg broja hospitalizacija te većeg preživljavanja bez obzira na veličinu istisne frakcije srca na početku ispitivanja (17).

Primjenjuje se u dozama od 1,25 do 10 mg na dan.

Zaključak

Premda u zadnje vrijeme postoje mišljenja koja osporavaju terapijsku vrijednost beta-blokatora, poglavito u liječenju hipertenzije, oni i dalje ostaju skupina lijekova s najširim potvrđenim indikacijama u liječenju kardiovaskularnih bolesti. Prihvaćene indikacije su: liječenje hipertenzije, angine pektoris, akutnog infarkta miokarda, sekundarna prevencija infarkta miokarda, aritmija srca te zatajivanje srca.

Najbolje je dokumentiran njihov učinak u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i liječenju zatajivanja srca koji je zaista impresivan. Kontroverze postoje oko njihove uloge u redukciji kardiovaskularnih događaja u liječenju hipertenzije te uloga beta-blokatora kao prvog antihipertenziva postaje upitna, poglavito atenolola, odnosno po mišljenju nekih autora njegova se primjena uopće ne preporučuje, dok se iz skupine beta-blokatora u terapiji hipertenzije primarno preporučuju lijekovi s vazodilatatornim osobinama, a to su karvedilol i nebivolol. U liječenju aritmija srca, poglavito ventrikularnih, beta-blokatori su među najučinkovitijim lijekovima, a također imaju veliku ulogu u liječenju angine pektoris.

PLIVA širokom paletom beta-blokatora osigurava optimalnu uporabu ove skupine lijekova koja je i dalje nezaobilazna u liječenju kardiovaskularnih bolesti te odabir prikladnog lijeka za svakog bolesnika uzimajući u obzir njegovu osnovnu bolest ili komorbiditet.

Literatura

1. OPIE LH, HOROWITZ JD. Beta-blocking agents. U: Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart, Saunders 2009.
2. ELSIK M, KRUM H. Should beta blockers remain first-line drugs for hypertension? Aust Prescr 2007;30:5-7.
3. BANGALORE S, MESSERLI F, KOSTIS JB, PEPINE CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: A critical review of evidence. JACC 2007;50:563-72.
4. CARLBERG B, SAMUELSSON O, LINDHOLM LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? Lancet 2004;364:1684-9.
5. 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.
6. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR i sur. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure - The JNC 7 Report. JAMA 2003;289:2560-72.
7. UK National Institute for Clinical Excellence (NICE). Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care: partial update. www.nice.org
8. KHAN N, McALISTER FA. Do beta-blockers have a role in treating hypertension? Can Fam Phys 2007;53:614-7.
9. FOWLER MB. Hypertension, heart failure and beta-adrenergic blocking drugs. JACC 2008;1073-5.
10. MATTACE-RASO FUS, VAN DER CAMMEN TJM, HOFMAN A i sur. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. The Rotterdam Study. Circulation 2006;113:657-63.
11. LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665
12. FRÖHLICH ED. Role of beta-adrenergic receptor blocking agents in hypertensive diseases: Personal thoughts as the controversy persists. Ther Adv Cardiovasc Dis 2009;3:455-64.
13. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007;28:1462-536.
14. LECHAT P i sur. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. Circulation 2001;103:1428-33.
15. WILLENHEIMER R i sur. CIBIS III Trial. Circulation 2005; 112:2426-35.
16. PACKER M i sur. COPERNICUS Trial. N Eng J Med 2001;344:1651-8.
17. FLATHER MD, SHIBATA MC, COATS AJS 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.

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.

Opća bolnica Zadar

23000 Zadar, Bože Peričića 5

e-mail: aleksandar.knezevic@zd.t-com.hr

Primljeno / Received

14. 5. 2010.

May 14, 2010

Prihvaćeno / Accepted

22. 10. 2010.

October 22, 2010