

# Primjena odabranih blokatora beta-adrenoreceptora u terapiji kroničnog zatajenja srca

---

**Vučić, Marin; Bach-Rojecky, Lidija; Ortner Hadžiabdić, Maja**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 357 - 369**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:877535>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Primjena odabranih blokatora $\beta$ -adrenoreceptora u terapiji kroničnog zatajenja srca

MARIN VUČIĆ<sup>1</sup>, LIDIJA BACH-ROJECKY<sup>2</sup>,  
MAJA ORTNER HADŽIABDIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Student 5. godine studija farmacije, Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmakologiju

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju

## Uvod

Kronično zatajenje srca je stanje u kojem srce gubi sposobnost izbacivanja minutnog volumena krvi koje bi, uz normalne tlakove i volumene punjenja, zadovoljilo metaboličke potrebe organizma. Akutno zatajenje srca posljedica je začepjenja (opstrukcije) koronarnih krvnih žila koje dovodi do prestanka opskrbe kritične mase miokarda krvlju i koje uz to traje toliko dugo da kolateralni koronarni krvotok ne može spriječiti odumiranje miocita. Ukoliko se kod ovog stanja ne intervenira na vrijeme, smrt nastupa zbog smanjene opskrbe miocita krvlju, a kasnije i njihova potpunog odumiranja; periferne hipoperfuzije zbog smanjenog srčanog minutnog volumena uz posljedično oštećenje perifernih organa; zatim, zbog smanjenog udarnog volumena lijeve strane srca dolazi do nakupljanja krvi u plućima pri čemu se posljedično povećava hidrostatski tlak u plućnim kapilarama što uzrokuje izlaženje krvne plazme u plućni intersticij te se razvija plućni edem, a snažni simpatički refleksi, proširenje klijetke, hiperkalijemija i nepotpuno repolarizirana stanična membrana ishemičnih miocita najčešće dovode do fatalne ventrikularne fibrilacije (1, 2). Nasuprot akutnom, kronično zatajenje srca može biti posljedica preživjelog infarkta miokarda (ali i ne mora), a radi se o progresivnom smanjenju učinkovitosti rada srca uz faze dekompenzacije srca koje su uzrok hospitalizacije bolesnika. Kronično

zatajenje može biti prikriveno pri čemu srce može zadovoljiti metaboličke potrebe organizma samo u mirovanju, ili izraženo pri čemu srce ne može zadovoljiti metaboličke potrebe organizma niti u mirovanju. Isto tako, zatajenje srca može biti obostrano, a može se raditi o lijevostranom ili desnostranom zatajenju srca. S obzirom na međusobnu povezanost lijeve i desne strane srca te isprepletenost kompenzacijskih mehanizama, najčešće je riječ o obostranom zatajenju srca s dominantnim manifestacijama lijevostranog zatajenja (1, 3).

Kronično zatajenje srca može biti posljedica svih onih stanja koja kroz duže vremensko razdoblje uzrokuju povećano tlačno i volumno opterećenje srca, smanjenu kontraktilnost srca, smanjeno dijastoličko punjenje srca ili poremećaje u ritmu srčanog rada. U kliničkoj praksi mnogo češći su slučajevi zatajenja srca sa smanjenim minutnim volumenom od onih s povećanim minutnim volumenom. Zatajenje srca s povećanim minutnim volumenom posljedica je procesa koji uzrokuju značajno smanjenje perifernog žilnog otpora koji uzrokuje povećani venski priljev krvi u srce i na taj način povećava volumno opterećenje srca. Primjer za to su anemija (smanjenja viskoznost krvi i smanjenja opskrba tkiva kisikom uzrokuje vazodilataciju), beri-beri (hipovitaminoza vitamina B<sub>1</sub>, tiamina), arterio-venska fistula ili otvaranje spoja između velike arterije i velike vene uz miješanje krvi. Drugi mogući uzrok je povećanje metaboličkih potreba organizma (pa i samog srca) koje srce ne može zadovoljiti, a primjer za to je hipertireoza (razlog zašto su blokatori  $\beta$ -adrenoreceptora suportivna terapija tog stanja). Zatajenje srca s povećanim minutnim volumenom treba liječiti djelovanjem na osnovni uzrok, a ne simptomatski (1).

Ipak, zatajenje srca sa smanjenim minutnim volumenom je puno ozbiljnije stanje, a može se razlikovati sistoličko (tlačno) zatajenje kojeg obilježava smanjena kontraktilna sposobnost srca i smanjena ejekcijska frakcija, te dijastoličko (volumno) zatajenje kojeg obilježava otežano punjenje srca krvlju tijekom diastole zbog otežane relaksacije miokarda pa je minutni volumen smanjen, iako ejekcijska frakcija može biti normalna. Najčešći uzroci su ishemijske bolesti srca i preboljeli infarkt miokarda. Ostali mogući uzroci su arterijska hipertenzija, kardiomiopatije, aortalna ili mitralna stenoza, aortalna ili mitralna regurgitacija, bakterijski endokarditis, kardiotoksični lijekovi (primjerice, antraciklini), konstriktorski perikarditis i tamponada srca. Kada se ejekcijska frakcija (omjer udarnog volumena i završnog dijastoličkog volumena) lijevog ventrikula smanji s uobičajenih 60 % na vrijednosti manje od 40 %, može se govoriti o zatajenju srca sa smanjenim minutnim volumenom (ekjekcijskom frakcijom), a ako padne ispod 20 %, riječ je o teškom zatajenju srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (engl. *Left ventricular ejection fraction*, LVEF) (1).

Usljed složenih patofizioloških promjena, kod kroničnog zatajenja srca aktiviraju se kompenzacijski mehanizmi kojima organizam pokušava obnoviti narušenu homeostatsku ravnotežu, a mogu se podijeliti na srčane i nesrčane mehanizme (1, 2). Srčani kompenzacijski mehanizmi nazivaju se još i intrinzični i uključuju aktivaciju Frank-Starlingovog mehanizma (sposobnost miokarda da se prilagodi na povećani venski dotok krvi i povećano volumno opterećenje srca), hipertrofiju i dilataciju miokarda. Nesrčani mehanizmi zovu se još i ekstrinzični, a dva najvažnija su aktivacija simpatikusa i RAA (renin-angiotenzin II-aldosteron) sustava pa se zato zovu i neurohumoralni. Klinička istraživanja dovela su do promjene pristupa farmakoterapiji pri čemu se sada farmakoterapija usmjerava na kompenzacijske mehanizme koji dugoročno vode ka pogoršanju stanja i povećanoj smrtnosti (3). Stoga su danas u terapiji srčanog zatajenja ključni neurohormonalni antagonisti: lijekovi iz skupine inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori),  $\beta$ -blokatora i antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA). Za sve tri skupine lijekova dokazano je da produžuju preživljenje bolesnika sa srčanim zatajenjem s reduciranom e젝cijskom frakcijom, te se prema smjernicama trebaju primjenjivati uvijek, osim ako postoje kontraindikacije ili intolerancije (3). Liječenje bi trebalo započeti ACE-inhibitorima, te njima dodati  $\beta$ -blokatore, dok se MRA dodaju kada nije postignuta kontrola simptoma ovim lijekovima. Osim navedenih lijekova, smanjenje mortaliteta dokazano je i s ARNI (inhibitor neprilizina i angiotenzinskih receptora; sakubitril/valsartan) (4) te starijom kombinacijom hidralazina i izosorbid-dinitrata (5), dok se poboljšanje simptoma uz već navedene lijekove postiže diureticima (najčešće furosemidom). Primjena inhibitora angiotenzinskih receptora (ARB) je zbog nedostatnih dokaza na smanjenje smrtnosti ograničena na osobe koje ne podnose ACE-inhibitore, a od ostalih terapijskih mogućnosti mogu se još razmotriti digoksin i ivabradin, ovisno o bolesnikovim komorbiditetima (primjerice digoksin u bolesnika s fibrilacijom atriya) ili kliničkim karakteristikama (ivabradin kod bolesnika s LVEF-om  $\leq 35\%$  u sinusnom ritmu koji imaju frekvenciju  $\geq 70/\text{min}$ ).

Pojačana stimulacija adrenoreceptora agonistima (noradrenalin, adrenalin) može dovesti do prilagodbe receptora na niže (engl. *downregulation*), odnosno smanjene ekspresije tih receptora na staničnoj membrani. Ovakav kompenzatorni mehanizam dovodi do paradoksalne situacije u kojoj insuficijentno srce ne može u potpunosti reagirati na najsnažnije stimulanse kontraktilnosti, premda je njihova sinteza pojačana. Osim toga, kateholamini dovode do aktivacije RAA-sustava i sinergistički povećavaju tlačno i volumno opterećenje srca (6).

Kronično zatajenje srca može se promatrati kao stanje u kojem se izmjenjuju faza kompenzacije preko srčanih i nesrčanih mehanizama s fazom dekompenzacije, koja je opet paradoksalno posljedica tih istih kompenzacijskih mehanizama, pri čemu oni dugoročno pogoršavaju stanje i uzrokuju još veće slabljenje i još jaču aktivaciju kompenzacijskih mehanizama. Pojava dekompenzacijske faze ugrožava život i potrebna je hitna hospitalizacija bolesnika kako bi se srce opet dovelo u kompenziranu fazu.

Najkarakterističniji simptomi kroničnog zatajenja srca su nedostatak daha ili dispneja, ortopneja (dispneja u ležećem položaju), paroksizmalna noćna dispneja (dispneja prilikom spavanja u napadajima ili paroksizmima), povećano noćno mokrenje, smanjenja tolerancija fizičkog napora i mogućnosti obavljanja ikakvog rada, tjestasti edemi gležnjeva, opća klonulost i malaksalost. Najkarakterističniji znakovi uključuju povišeni jugularni venski tlak, pojavu trećeg srčanog tona u galop ritmu, hepatojugularni refleks i lateralni pomak apikalnog impulsa (3). Procjena težine zatajenja srca prema stupnju tjelesne aktivnosti koji izaziva pojavu simptoma standardno se procjenjuje prema NYHA klasifikaciji Kardiološkog društva New Yorka (engl. *New York Heart Association*). Njihova klasifikacija uključuje četiri stupnja ograničenja tjelesne aktivnosti koji su prikazani u tablici 1. (3).

**Tablica 1.** ► NYHA klasifikacija zatajenja srca temeljena na prisutnosti i izraženosti simptoma.

Stupanj prema NYHA	Opis stanja
I	Nema ograničenja: obična tjelesna aktivnost ne uzrokuje pretjeran zamor, dispneju ili palpitacije
II	Blaže ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali obična aktivnost dovodi do zamora, dispneje i palpitacija
III	Znatno ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali već i manja od obične aktivnosti dovodi do simptoma
IV	Nesposobnost obavljanja bilo kakve tjelesne aktivnosti bez tegoba: simptomi zatajenja srca prisutni su i u mirovanju, uz veće tegobe kod bilo kakve tjelesne aktivnosti

## Uloga blokatora $\beta$ -adrenoreceptora u farmakoterapiji kroničnog zatajenja srca

Farmakoterapija je usmjerena na kompenzacijske mehanizme, a osnovni ciljevi su uklanjanje ili smanjenje simptoma, povećanje kvalitete života i općih psihofizičkih sposobnosti bolesnika, sprječavanje hospitalizacije ili rehospitalizacije te

smanjenje opće i kardiovaskularne smrtnosti (3).  $\beta$ -blokatori smanjuju simpatičku stimulaciju srca s posljedičnom smanjenom frekvencijom i kontraktilnošću srca što omogućava normalizaciju metaboličkih procesa i smanjuje rizik od fatalnih aritmija. Međutim, ovi lijekovi smanjuju simpatičku ulogu u neurohumoralnim kompenzacijskim mehanizmima. Na molekularnoj razini učinci blokade  $\beta$ -receptora trebali bi biti odgovorni za povećanu ekspresiju  $\beta$ -adrenoreceptora (prilagodba naviše), smanjeno remodeliranje srca i endotela inhibicijom mitogene aktivnosti kateholamina, sprječavanje apoptoze te sprječavanje ishemije miokarda smanjenjem frekvencije srca (1, 6, 7). Međutim, potrebni su detaljniji opisi i potvrde ovih pretpostavljenih mehanizama. Prema smjernicama ESC-a (*European Society of Cardiology*) iz 2016.,  $\beta$ - blokatori se trebaju primjenjivati kod svih simptomatičnih pacijenata s kroničnim zatajenjem srca uz smanjenju ejectivesku frakciju (stupanj II–IV prema NYHA), a ako ne postoje apsolutne kontraindikacije, zajedno s ACE-inhibitorima i diureticima s ciljem smanjenja rizika hospitalizacije, smanjenja komorbiditeta i smrtnosti, za što postoji najveća razina kliničkih dokaza (3).

Primjena  $\beta$ -blokatora opravdana je tek kad je pacijent hemodinamski stabilan, a terapija počinje s niskim dozama koje se povećavaju u određenim intervalima, najčešće svaka dva tjedna, do ciljane ili maksimalne podnošljive doze (tablica 2.). Potrebno je pazljivo pratiti dolazi li do pogoršanja simptoma i/ili bradikardije jer su to stanja koja mogu zahtijevati smanjenje doze za 50 %.

**Tablica 2.** ► Titracija doze  $\beta$ -blokatora u terapiji kroničnog zatajenja srca. Prilagođeno prema (3).

Lijek	Početna doza	Ciljana doza
bisoprolol	1,25 mg jednom dnevno	10 mg jednom dnevno
karvedilol	3,125 mg dvaput dnevno	25 mg dvaput dnevno
metoprolol-sukcinat CR/XL	12,5–25 mg jednom dnevno	200 mg jednom dnevno
nebivolol	1,25 mg jednom dnevno	10 mg jednom dnevno

Objašnjenje: CR/XL – od engl. *controlled release/extended release*

$\beta$ -blokatori se također preporučuju kod pacijenata s asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula koji u osobnoj anamnezi imaju preboljeli infarkt miokarda, s ciljem usporavanja ili prevencije zatajenja srca sa smanjenom ejectiveskom frakcijom ili produljenja života.  $\beta$ -blokatori su preporučena prva linija terapije kod pacijenata u stadijima I–III prema NYHA za kontrolu ventrikularnog ritma (3).

Prema dosadašnjim kliničkim studijama, primjena  $\beta$ -blokatora dugoročno smanjuje ukupnu smrtnost, kao i kardiovaskularnu smrtnost u koju spadaju smrt zbog pogoršanja zatajenja srca ili zbog iznenadne srčane smrti, zatim smanjuju broj hospitalizacija (ukupnih i onih povezanih sa zatajenjem srca), te usporavaju progresiju simptoma. Učinak je uočen među pripadnicima oba spola, neovisno o dobi, različitih vrijednosti ejekcijske frakcije, kod osoba s ishemijskim i bez ishemijskih bolesti srca, kao i kod dijabetičara (7).

Dok se antihipertenzivni i antiishemijski učinak  $\beta$ -blokatora odnosi na cijelu skupinu, kod kroničnog zatajenja srca postoje jasni dokazi i preporuke za uporabu određenih  $\beta$ -blokatora; nebivolola, karvedilola, bisoprolola i metoprolola (7).

### **Farmakološke posebnosti nebivolola i karvedilola**

Od lijekova iz skupine  $\beta$ -blokatora u ovoj indikaciji valja posebno izdvojiti dva, a to su nebivolol i karvedilol. Ovi lijekovi uz dodatno vazodilatacijsko djelovanje, pokazuju antioksidativna i antiproliferativna svojstva, koja su posebno važna s obzirom na promjene prilikom patofizioloških procesa kod zatajavanja srca (3).

Rezultati različitih istraživanja pokazuju da uslijed primjene nebivolola dolazi do smanjenog stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva (ROS), kao što su superoksidni anion ( $O_2^-$ ), vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ), hidroksilni radikal ( $OH^\cdot$ ), te reaktivnih dušikovih spojeva (RNS), kao što je peroksininitrit ( $ONOO^-$ ) zbog smanjenja aktivnosti NAD(P)H oksidaze i sprječavanja prelaska eNOS iz reduciranog u oksidirano stanje (takozvana »uncoupled« eNOS). Povećano stvaranje ROS može biti posljedica kronične adrenergične stimulacije koja dovodi do promjena u unutarstaničnoj signalizaciji i redoks stanju eNOS enzima. Stoga primjena nebivolola može imati zaštitne učinke na organe koje hipertenzija i oksidativni stres oštećuju, prije svega na krvne žile mozga i na bubrege (8). Antiproliferativni učinci su slabije istraženi, ali pretpostavlja se da primjena nebivolola dovodi do smanjene ekspresije gena za proupalne citokine (čimbenik tumorske nekroze, TNF- $\alpha$ , interleukine-1 i 6), metaloproteinaze uključene u remodeliranje tkiva (MMP-2, MMP-9), vazokonstriktorske molekule (endotelin-1), proupalne enzime (ciklooksigenaza-2), adhezijske molekule na endotelnim i imunskim stanicama koje su uključene u agregaciju trombocita i infiltraciju monocita, te inaktivaciju o ciklinima ovisne kinaze 2 (Cdk2) i sprječavanje stanične diobe (9, 10). Sve to na molekularnoj i staničnoj razini za posljedicu ima: prevenciju oštećenja DNA i lipidne peroksidacije te posljedično smanjenje oštećenja membrana organela ili stanice, zatim sprječavanje inaktivacije ili oštećenja staničnih proteina zbog nitrozilacije, te apoptozu stanica. Na tkivnoj razini

neбиволоl inhibira procese remodeliranja, fibrozu i gubitak elastičnosti stjenke krvnih žila, infiltraciju monocita, te agregaciju trombocita (1, 3, 6). Posljedica ovih učinaka može biti održan normalan protok krvi kroz koronarne krvne žile, što dodatno doprinosi smanjenju rizika i za ishemijske bolesti srca, trombozu, infarkt miokarda ili moždani udar (9, 10).

Slične učinke u eksperimentalnim modelima ostvaruje i karvedilol. Primjena karvedilola u kulturi endotelne stanice ljudskih umbilikalnih vena dovodi do inhibicije oksidacije lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoproteins*, LDL) u makrofagima i smanjenja lučenja laktat-dehidrogenaze iz endotelne stanice krvnih žila inducirano oksidiranim LDL-om (11). Antioksidativna svojstva karvedilola temelje se na inhibiciji lipidne peroksidacije i oštećenja DNA, a smanjuje se i razina C-reaktivnog proteina (marker upale) (12, 13). Antiapoptotsko djelovanje karvedilola je vrlo složeno, a može biti ovisno, ali i neovisno o blokadi  $\beta$ -adrenoreceptora (14, 15). Smanjena ekspresija adhezijskih molekula VCAM-1 (engl. *vascular cell adhesion protein-1*) i E-selektina na endotelnim stanicama nakon stimulacije s TNF- $\alpha$ , sprječava i rane početke aterogeneze (16). Zbog antimitogenog djelovanja karvedilol sprječava proliferaciju glatkih mišića krvnih žila, što može biti posljedica usporene diobe stanica uslijed djelovanja različitih stimulansa, kao što su endotelin-1, angiotenzin II, trombin, epidermalni faktor rasta, faktor rasta podrijetlom iz trombocita (17).

Karvedilol smanjuje remodeliranje tkiva i odlaganje kolagena i fibronektina u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila (18). Također je inhibirana transkripcija gena za MMP-2 i MMP-9 (metaloproteinaza koje imaju važnu ulogu u remodeliranju) te je smanjeno oštećenje stanica reaktivnim kisikovim spojevima (19).

Premda je većina ovih učinaka pokazana u eksperimentalnim uvjetima, bilo na staničnim kulturama ili na životinjskim modelima, njihov doprinos ukupnom kliničkom učinku nije ciljano istraživano. Unatoč tome, karvedilol ipak postaje lijek izbora kod kroničnog zatajenja srca i/ili u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda.

Uz neбиволоl i karvedilol, kliničke dokaze o učinkovitosti u terapiji kroničnog zatajenja srca (KZS) imaju i dva predstavnika druge generacije  $\beta$ -blokatora, a to su bisoprolol i metoprolol (tablica 2.).

### **Kliničke studije o učinkovitosti odabranih $\beta$ -blokatora**

Do danas je provedeno nekoliko velikih kliničkih studija o učinkovitosti pojedinih  $\beta$ -blokatora kod kroničnog zatajenja srca.



Učinkovitost bisoprolola ispitana je u CIBS kliničkoj studiji (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study No II*) na 2647 pacijenata čija je ejekcijska frakcija bila manja ili jednaka 35 %. Studija je trajala 15 mjeseci i 10 dana, a kao primarni ishod pratio se utjecaj bisoprolola na sveukupnu smrtnost u odnosu na placebo. Prema rezultatima te randomizirane placebo-kontrolirane studije, bisoprolol je doveo do klinički značajnih učinaka, pri čemu je ukupna smrtnost bila 11,8 % prama 17,3 % kod placeba (HR<sup>1</sup> 0,66; 55 spašenih života na 1000 osoba, NNT<sup>2</sup> kroz 15 mjeseci je bio 18), a iznenadna srčana smrt iznosila je 3,6 % prama 6,3 % kod placeba. Učinci su bili neovisni o težini zatajenja srca (20).

MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) uključila je 3991 pacijenata s ejekcijskom frakcijom manjom ili jednakom 40 % praćenih tijekom 12 mjeseci. Ispitanici su bili nasumično podijeljeni u dvije skupine, od kojih je jedna primala metoprolol-sukcinat s produljenim ili kontroliranim oslobađanjem, a druga placebo. Kao ishodi su se pratili ukupna smrtnost i hospitalizacija zbog svih uzroka. Skupina ispitanika koja je koristila metoprolol imala je manju sveukupnu smrtnost u usporedbi s placebo (7,2 % prama 11 %, 38 spašenih života na 1000 ispitanika, NNT za 12 mjeseci bio je 28), kao i smanjenje smrti za 49 % zbog pogoršanja kroničnog zatajenja srca, a 41 % zbog iznenadne srčane smrti. Smanjenje rizika od hospitalizacije iznosilo je 19 % (21).

COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Study*) studija uključila je 2289 pacijenata s ejekcijskom frakcijom manjom od 25 %, trajala je 10 mjeseci i 12 dana. Kao primarni ishod pratio se kombinirani rizik od kardiovaskularne smrtnosti i hospitalizacije, a ispitanici na karvedilolu imali su manji rizik (11,4 %) u odnosu na placebo (18,5 %), uz 71 spašeni život na 1000 pacijenata, te je NNT tijekom trajanja studije iznosio 18 (22).

CAPRICORN (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction*) studija uključila je 1959 pacijenata s ejekcijskom frakcijom manjom od 40 %, nedugo nakon preživljenog akutnog infarkta miokarda. Trajala je 15 mjeseci i 2 tjedna. Ispitanici na karvedilolu imali su sveukupnu smrtnost 12 % prama 15 % na placebo, 76 % manju pojavnost ventrikularnih tahikardija i fibrilacija u odnosu na placebo, 52 % manju pojavnost supraventrikularnih aritmija

---

<sup>1</sup> HR (engl. *hazard ratio*) - omjer vjerojatnosti nekog događaja u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu skupinu; HR < 1 označava da ispitivana skupina bilježi manju pojavnost određenog učinka u odnosu na kontrolnu skupinu.

<sup>2</sup> NNT (engl. *Number Needed to Treat*) označava potreban broj ispitanika u studiji da bi se jednom od njih spasio život tijekom trajanja studije; što je NNT manji, učinak je jači.

kao što je fibrilacija atrija i 26 % manju pojavnost iznenadne srčane smrti, sve u odnosu na placebo (23).

COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) studija je uspoređivala učinkovitost karvedilola i metoprolol-tartarata na 3029 pacijenata tijekom 58 mjeseci. Ispitanici na karvedilolu imali su 17 % manju sveukupnu smrtnost, 20 % manju kardiovaskularnu smrtnost, 23 % manje iznenadne srčane smrti, 63 % manju pojavnost teškog moždanog udara, 29 % manju pojavnost teškog ili običnog infarkta miokarda, 25 % manju pojavnost moždanog udara ili infarkta miokarda, 54 % manju pojavnost teškog infarkta miokarda i teškog moždanog udara te 44 % manju smrtnost nakon običnog infarkta miokarda ili moždanog udara, sve u odnosu na metoprolol. Nisu uočene razlike u učestalosti rehospitalizacija. Iako studija ukazuje na superiornost karvedilola, treba naglasiti da je metoprolol primjenjivan u obliku tartarata, a ne sukcinata, a doza je bila 50 mg svakih 12 sati, za razliku od dvostruko veće dnevne doze u MERIT-HF studiji (24).

SENIORS (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure*) studija uključila je 2128 pacijenata od kojih je 65 % imalo ejekcijsku frakciju manju od 35 %, a 35 % veću od 35 %. Trajala je 21 mjesec i kao primarne ishode pratila je sveukupnu smrtnost i hospitalizaciju ili smrtnost zbog kardiovaskularnih razloga. Rezultati studije pokazali su da je nebivolol doveo do značajnog smanjenja sveukupne smrtnosti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga (31,1 % prama 35,3 %, kod placeba; HR 0,86). (25). Posebnost ove studije je što su ispitanici bili starije životne dobi (prosječna dob 76 godina, što je reprezentativno za populaciju koja boluje od srčanog zatajenja) i s relativno očuvanom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula. Studija je osmišljena kako bi odgovorila na dvojbe liječnika pri propisivanju  $\beta$ -blokatora u bolesnika sa srčanim zatajenjem. Dotadašnje studije uključivale su bolesnike prosječne dobi od 61 godine, te time nisu mogle u potpunosti odgovoriti na pitanje o učinkovitosti  $\beta$ -blokatora u općoj populaciji.

Zaključci ovih studija, novijih meta-analiza i sustavnih pregleda upućuju da neki lijekovi iz skupine  $\beta$ -blokatora učinkovito smanjuju rizik od hospitalizacija, kardiovaskularnu smrtnost i ukupnu smrtnost, a u postocima to smanjenje iznosi od 34 % do 39 %, i u pravilu je neovisno o trajanju studije (kraće ili dulje od jedne godine) (26). Prema meta-analizi Zhang i sur. (27), smanjenje smrtnosti bilo je više izraženo kod  $\beta$ -blokatora s vazodilatirajućim svojstvima (45 % prama 27 %), prvenstveno kod karvedilola. Učinak je bio izraženiji kod bolesnika bez postojećih ishemijskih bolesti srca u odnosu na one s postojećim kardiovaskularnim bolestima (62 % prama 22 %). Neki autori predlažu da bi lijek izbora, ako nisu prisutne kontraindikacije, trebao biti karvedilol. Kao razlog navode

najveće smanjenje sveukupne smrtnosti i najbolju podnošljivost, odnosno najmanju stopu prekida terapije (28).

Osnovni problem kod propisivanja istih svojstava svim lijekovima iz određene terapijske skupine jest koji lijek te na osnovu čega odabrati u određenoj situaciji. To je pitanje itekako prisutno u kliničkoj praksi vezano za primjenu lijekova iz skupine  $\beta$ -blokatora. Prilikom donošenja odluke trebalo bi uzeti u obzir ne samo razlike u farmakološkim svojstvima lijekova, već i karakteristike samih pacijenata, težinu kliničke slike, očekivane ishode terapije, procjenu podnošljivosti terapije te cijenu takvog liječenja. Osim toga, prateći komorbiditeti su vrlo važan parametar gdje međusobne razlike lijekova igraju značajnu ulogu u odabiru optimalnog lijeka. Najvažniji komorbiditeti zbog koji je pojedini lijek (kontra)indiciran su šećerna bolest tip 1 i tip 2, astma i kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), te periferna arterijska bolest, jer baš u tim stanjima  $\beta$ -blokatori bez vazodilacijskog djelovanja, pogotovo ako su neselektivni prema  $\beta$ -adrenoreceptorima, nisu indicirani.

COMET je jedina studija koja je dala dokaze o izravnoj usporedbi dvaju  $\beta$ -blokatora, metoprolol-tartarata i karvedilola, iako uz ranije navedene metodološke nedostatke. Stoga je i dalje teško sa sigurnošću izdvojiti i preporučiti jedan  $\beta$ -blokator za svakog bolesnika sa zatajenjem srca. Hoće li kao konačna potvrda superiornosti nebivolola i karvedilola biti provedeno randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem će se ti lijekovi uspoređivati s ostalim  $\beta$ -blokatorima ili čak međusobno, ostaje za vidjeti. Jedno dobro isplanirano i dobro provedeno randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje moglo bi dati konačnu potvrdu o učinkovitosti četiri najvažnija  $\beta$ -blokatora; nebivolola, karvedilola, bisoprolola, metoprolola

## Zaključak

■ Kada govorimo o primjeni  $\beta$ -blokatora u liječenju srčanog zatajenja, jasno se pokazalo da nisu svi lijekovi jednako učinkoviti i korisni jer se četiri predstavnika izdvajaju od ostalih (karvedilol, nebivolol, metoprolol i bisoprolol), a učinkovitost im je dokazana u velikim randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Daljnja iskustva iz prakse, nove kliničke studije i meta analize potvrdit će dodatno njihovu učinkovitost i sigurnost, dati nove spoznaje o međusobnim razlikama te utjecati na propisivanje ovih lijekova u kliničkoj praksi.

5  
2019

## Use of $\beta$ -blockers in chronic heart failure therapy

M. Vučić, L. Bach-Rojecky, M. Ortner Hadžiabdić

**Abstract** Heart failure is a clinical syndrome characterized by typical signs and symptoms (e.g. breathlessness, ankle swelling, fatigue, elevated jugular venous pressure) caused by a structural and/or functional cardiac abnormality. The goals of treatment in patients with HF are to improve their clinical status, functional capacity and quality of life, prevent hospital admission and reduce mortality. Neurohormonal antagonists (ACE inhibitors, mineral-corticoid receptor antagonists and beta-blockers) have been shown to improve survival in patients with heart failure with reduced ejection fraction and are recommended for the treatment of every patient, unless contraindicated or not tolerated. Therefore, beta-blockers, although primarily developed and used as antihypertensive and antianginal drugs, became important therapy in heart failure management. The evidence of clinical benefit on beta-blockers in patients with chronic heart failure was demonstrated in a number of small studies and in several, large, prospective, randomised, placebo-controlled trials and highlighted four beta-blockers: nebivolol, carvedilol, bisoprolol and metoprolol. This work reviews the pharmacologic characteristics of beta-blockers and their role in heart failure as well as clinical evidence on their effectiveness in patients with heart failure.

1. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici. Patofiziologija. 7. izdanje. Zagreb; Medicinska naklada, 2011.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ i TaskForce Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37:2129–2200.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS i sur. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371:993–1004.
5. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S i sur. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1986; 314:1547–52.

6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
7. ESC Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:1341–1362.
8. Coats A, Jain S. Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage. *J Hum Hypertens*. 2017; 31:376–381.
9. Garbin U, Fratta PA, Stranieri C, i sur. Effects of nebivolol on endothelial gene expression during oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2008; 2008:367590.
10. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoreceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10:378–390.
11. Yue TL, Wang X, Gu JL, Ruffolo RR, Jr., Feuerstein GZ. Carvedilol prevents low-density lipoprotein (LDL)-enhanced monocyte adhesion to endothelial cells by inhibition of LDL oxidation. *Eur J Pharmacol*. 1995; 294:585–591.
12. Kojima M, Sato K, Kimura G, Ueda R, Dohi Y. Carvedilol reduces elevated B-type natriuretic peptide in dialyzed patients without heart failure: cardioprotective effect of the beta blocker. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 49:191–196.
13. Lee J, Lee M, Kim JU, Song KI, Choi YS, Cheon SS. Carvedilol reduces plasma 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in mild to moderate hypertension: a pilot study. *Hypertension*. 2005; 45:986–990.
14. Romeo F, Li D, Shi M, Metha JL. Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway. *Cardiovasc Res*. 2000; 45:788–794.
15. Rossig L, Haendeler J, Mallat Z, et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:2081–2089.
16. Chen JW, Lin FY, Chen YH, et al. Carvedilol inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  induced endothelial transcription factor activation, adhesion molecule expression, and adhesiveness to human mononuclear cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:2075–2081.
17. Sung CP, Arleth AJ, Ohlstein EH. Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 21:221–227.
18. Park J, Ha H, Kim MS, et al. Carvedilol inhibits platelet-derived growth factor-induced extracellular matrix synthesis by inhibiting cellular reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation. *J Heart Lung Transplantation*. 2006; 25:683–689.
19. Wu TC, Chen YH, Leu HB, et al. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2007; 43:1508–1522.
20. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353:9–13.

21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*.1999; 353:2001–2007.
22. Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol*. 2004; 93:35B–9B.
23. Colucci WS. Landmark study: the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study (CAPRICORN). *Am J Cardiol*. 2004; 93:13B–6B.
24. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, i sur. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362:7–13.
25. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD; SENIORS Investigators Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:2150–2158.
26. Dezsi CA, Szentes V. The Real Role of  $\beta$ -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17:361–373.
27. Zhang X, Shen C, Zhai S, Liu Y, Yue WW, Han L. A meta-analysis of the effects of  $\beta$ -adrenergic blockers in chronic heart failure. *Exp Ther Med*. 2016; 12:2489–2496.
28. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, et al.  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015; 2:e000230.

*Primljeno 4. prosinca 2018.*