Usporedba farmakoloških svojstava odabranih beta blokatora te razlike u učinkovitosti kod najčešćih kliničkih primjena

Vučić, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:591379

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Marin Vučić

Usporedba farmakoloških svojstava odabranih beta blokatora te razlike u učinkovitosti kod najčešćih kliničkih primjena

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,a izrađen je na Zavodu za farmakologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod vodstvom i nadzorom izv.prof.dr.sc. Lidije Bach-Rojecky.

Ovim putem izražavam svoju zahvalnost profesorici Bach-Rojecky na svim informacijama, prijedlozima, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada, ali prije svega na njenom načinu rada i predavanja koji je igrao veliku ulogu prilikom učenja, razumijevanja i interesa za kolegij Farmakologija. To je u velikoj mjeri doprinijelo mojem sadašnjem znanju farmakologije i za mene nije postojala dvojba prilikom odabira mentora za diplomski rad. Hvala svim mojim starim i novim prijateljima na nezaboravnim trenucima i situacijama u proteklih 5 godina zagrebačkog života. I na kraju, veliku zahvalu upućujem svojim roditeljima i rodbini na svoj potpori i vjeri u mene tijekom mog studiranja, a bez njih ništa od ovoga ne bi bilo isto.

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. Beta- adrenergički receptor **1**

1.2. Kemijska struktura odabranih beta blokatora **6**

1.3. Farmakodinamika **8**

1.3.1. Definicija i vrste antagonizma **8**

1.3.2. Farmakodinamski razlozi odgovora na lijek **11**

1.3.3. Farmakodinamski učinci beta blokatora **13**

1.4. Osnovni pojmovi u farmakokinetici **15**

1.4.1. Apsorpcija i bioraspoloživost lijekova **16**

1.4.2. Raspodjela lijekova po organizmu **17**

1.4.3. Biotransformacija lijekova **18**

1.4.4. Eliminacija lijekova iz organizma **21**

1.4.5. Usporedba farmakokinetičkih parametara odabranih beta blokatora **22**

2. OBRAZLOŽENJE TEME **26**

3. MATERIJALI I METODE **27**

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Farmakološka podloga primjene beta blokatora u liječenju arterijske hipertenzije **28**

4.2. Farmakološka podloga primjene beta blokatora u liječenju ishemijskih bolesti srca **40**

4.3. Farmakološka podloga primjene beta blokatora u liječenju kroničnog zatajenja srca i sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda **46**

4.4. Farmakološka podloga primjene beta blokatora u liječenju srčanih aritmija **60**

4.5. Potencijalni nedostaci primjene beta blokatora kod astme i KOPB-a **69**

4.6. Potencijalni nedostaci primjene beta blokatora u šećernoj bolesti **71**

4.7. Farmakološka podloga primjene beta blokatora u liječenju migrene, hipertireoze i esencijalnog tremora **74**

4.8. Relativne i apsolutne kontraindikacije za primjenu pojedinog beta blokatora **76**

5.ZAKLJUČCI **77**

6. LITERATURA **78**

7. SAŽETAK/ SUMMARY **82**

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA **84**

9. BASIC DOCUMENTATION CARD **85**

1.**UVOD**

Beta-blokatori su skupina lijekova koja se u današnjoj kliničkoj praksi naširoko koristi u različitim indikacijama, a njihovo uvođenje u farmakoterapiju počelo je zahvaljujući Sir Jamesu Blacku davne 1958. godine koji je problemu kardiovaskularnih bolesti prišao s novog stajališta. Naime, tadašnje liječenje temeljilo se isključivo na vazodilataciji (što nikako nije čudno i pogrešno) i primjeni glicerol-trinitrata kao prolijeka koji oslobađa potentni vazodilatator dušikov(II) oksid, odnosno NO. Sir James Black shvatio je da se liječenje angine pectoris može provoditi sprječavanjem djelovanja noradrenalina i adrenalina na β_1 receptore u srčanom mišiću lijekovima koji će biti antagonisti tih istih receptora, a do danas njihov uvriježeni naziv u medicinskoj terminologiji je „beta blokatori“. Nedugo prije toga, točnije 1957. godine, istraživači američke tvrtke Eli Lilly sintetizirali su dikloroisoproterenol kao lijek koji je trebao biti namijenjen terapiji astme. Ipak, previdjeli su njegove kardiovaskularne učinke kao i intrinzičnu simpatomimetsku aktivnost. Radeći za *Imperial Chemical Industries* u Ujedinjenom Kraljevstvu, skupa sa svojim suradnicima 1960. prijavljuje patenet za ICI 38174 ili pronetalol koji se nije dugo zadržao u kliničkoj praksi zbog loše podnošljivosti, prvenstveno zbog velike lipofilnosti i lakog prolaska krvno-moždane barijere te kancerogenosti uočene na životinjskim modelima.

Ipak, 1963. godine sintetizirana je nova molekula, ICI 45520, odnosno propranolol, kojeg se s pravom smatra prvim „pravim“ beta blokatorom i regisitriran je 1965. u Ujedninjenom Kraljevstvu (Galijns, 2001). Nakon njega, na tržište je stiglo više od dvadeset novih lijekova s istim mehanizmom djelovanja, ali povećanom selektivnošću prema β_1 receptorima ili poboljšanim sigurnosnim profilom. U ovom diplomskom radu prikazat će se lijekovi sa značajnom kliničkom primjenom, a to su: propranolol, sotalol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, karvedilol i nebivolol.

1.1. Beta adrenergički receptor

Reći da neki lijek ili otrov djeluje kao antagonist (blokator) nekog receptora samo je uvod u priču o djelovanju tog lijeka ili otrova pa je potrebno definirati što je to receptor. Receptori za neku signalnu molekulu u živom organizmu su proteinske molekule koje mogu biti lokalizirane u staničnoj membrani, citoplazmi stanice ili u jezgri stanice. Receptori za većinu signalnih molekula u organizmu, uključujući i kateholamine (dopamin, noradrenalin, adrenalin) smješteni su na staničnoj membrani jer su njihovi ligandi, molekule koje se vežu za njih i uzrokuju konformacijsku promjenu te prijenos signala u stanicu, preveliki i/ili

prepolarni da prođu kroz lipidni dvosloj stanične membrane. Iznimka su receptori za steroidne hormone koji se nalaze u citosolu stanice, odnosno za hormone štitnjače, retinoičnu kiselinu te kalcitriol (aktivni oblik vitamina D_3) koji se nalaze u jezgri stanice (Guyton i Hall, 2012). Iako na ciljnim stanicama postoji nekoliko desetaka tisuća istog receptora te nekoliko stotina različitih receptora, provođenje signala preko tih receptora dijeli isti obrazac koji se može sažeti na sljedeći način: 1. Negdje u organizmu nastane podražaj koji dovodi do naglog otpuštanja molekula „prvog glasnika" odnosno liganda određenog receptora;

2. Taj ligand se izlučuje u sinapsu, u izvanstaničnu tekićinu ili krvlju dolazi do ciljnog tkiva i tu se veže na svoju receptorsku molekulu čija vezna mjesta prepoznaju strukturu liganda i dolazi do promjene tercijarne ili kvarterne strukture proteina;
3. Nastali kompleks pokreće procese u stanice koji dovode do porasta koncentracije signalnih molekula u unutrašnjosti stanice, a te molekule zovemo drugi glasnici;
4. Molekule drugih glasnika dalje djeluju na nizvodne molekule u stanici, uključujući crpke, enzime, ali i transkripcijske aktivatore i represore koji su onda odgovorni za prepisivanje jednih, a utišavanje drugih gena;
5. Signal koji trenutno djeluje u stanici mora se prekinuti kako bi stanica mogla reagirati na sljedeći signal (Berg i sur, 2013).

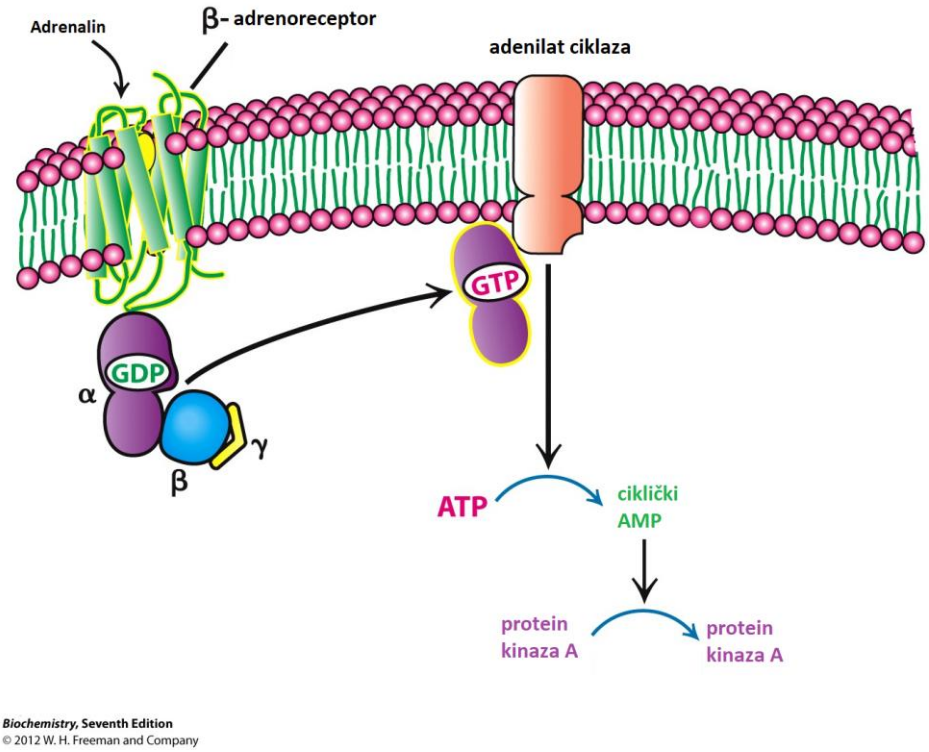
Beta adrenergičke receptore možemo podijeliti u 3 podskupine, a to su β_1, β_2 i β_3. Ti receptori raznoliko su raspoređeni po organizmu i preko njih autonomni živčani sustav, točnije njegov simpatički dio precizno regulira mnoge za život važne fiziološke procese. β_1 receptori najznačajniji su u srčanom mišiću gdje čine do 75% svih beta receptora te u bubrezima gdje posreduju u lučenju renina i aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), a neke od fizioloških posljedica njihove aktivacije su: pozitivno inotropno, kronotropno i dromotropno djelovanje na srčani mišić, lučenje renina iz jukstaglomerularnih stanica u bubrezima i lipoliza u adipocitima. β_2 receptori su značajno prisutni u glatkim mišićima crijeva, bronha, uterusa i stijenke krvnih žila, u jetri i β-stanicama Langerhansovih otočića gušterače te u štitnoj i doštitnim žlijezdama. Najvažnije fiziološke uloge koje se odvijaju preko njih su: vazodilatacija, glikogenoliza, relaksacija glatkih mišića bronha, crijeva, uterusa te stijenke mokraćnog mjehura, lučenje paratireoidnog hormona i pretvorba tiroksina (T_4) u trijodtironin (T_3).

β_3 receptori najvažniji su u adipocitima gdje dovode do termogeneze zbog povećane β-oksidacije masnih kiselina. Važno je naglasiti da su preko ovih receptora simpatičke signalne molekule reguliraju brojne fiziološke procese, ali u ovom diplomskom naglasak će biti na β_1

receptorima u miokardu te β_2 receptorima u glatkim mišićima bronha, uterusa te jetre i gušterače (Guyton i Hall, 2012; Wehland i sur. 2012).

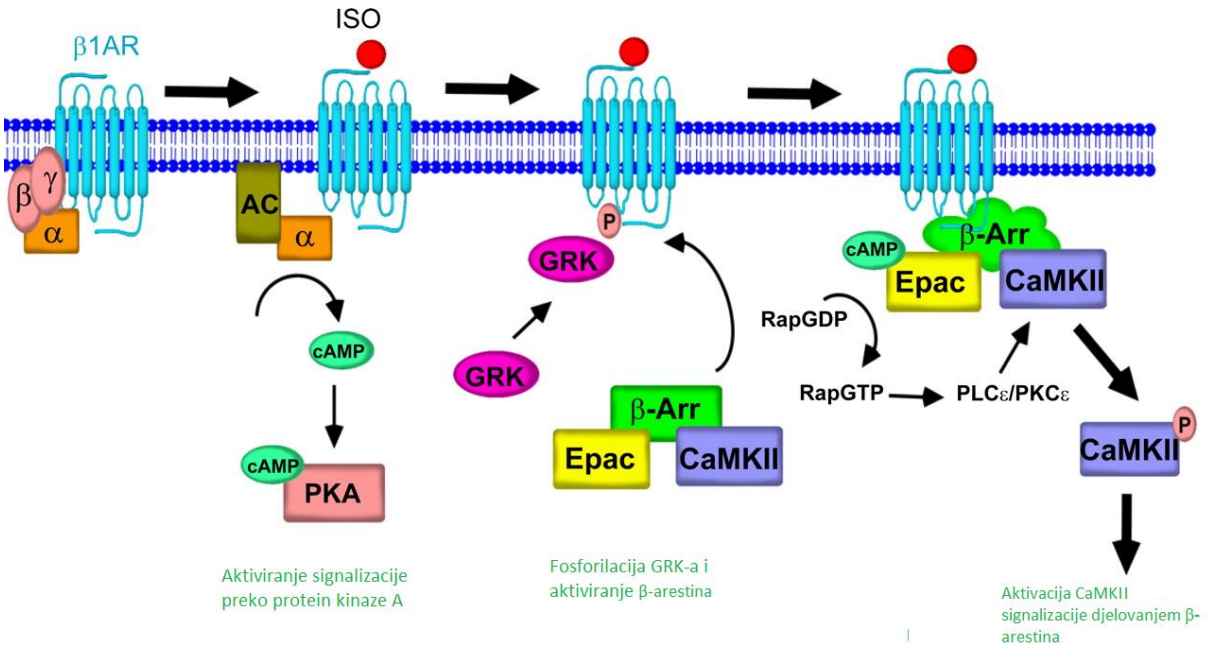
Konačno, beta receptori spadaju u najveću porodicu receptora stanične membrane koji se zovu monomerni receptori sa sedam transmembranskih uzvojnica (7TM receptors, *engl. seven transmembrane-helix-receptors)* ili zmijoliki (*engl. serpentine)* zato što imaju sedam α uzvojnica koje vijugavo prolaze kroz staničnu membranu 7 puta i nalikuju na zmiju. Vezanje (nor)adrenalina na receptor ne uključuje stvaranje kovalentnih kemijskih veza već se radi o kombinaciji ionskih interakcija između pozitivno nabijene amino skupine kateholamina i negativno nabijenih karboksilnih skupina u proteinu, vodikovih veza između donora i akceptora vodikovog atoma, van der Waalsovih interakcija i hidrofobnih interakcija između lipofilnijih dijelova molekula receptora i liganda. Kako je već objašnjeno, vezanje supstrata (liganda) dovodi do konformacijske promjene u cijeloj molekuli receptora te nastali kompleks uzrokuje aktivaciju jedne druge proteinske molekule koja se zove G-protein zbog toga što veže nukleotide čija je dušična baza gvanin, a sami 7TM receptori se zbog toga zovu i receptori spregnuti s G-proteinom (*engl. G-protein coupled receptors, GPCR).* G-protein je heterotrimer koji se sastoji od jedne α, jedne β i jedne γ podjedinice, preko kovalentnih veza s masnim kiselinama α i γ podjedinice sidre G-protein za membranu, a uz to, α podjedinica odgovorna je za vezanje nukleotida GDP-a (gvanozin-difosfat). Vezanjem liganda na receptor dolazi do konformacijske promjene, uklanja se GDP-a, a na njegovo mjesto dolazi za GTP (gvanozin-trifosfat). Vezanjem GTP-a dolazi do konformacijske promjene G-proteina, slabljenja interakcija α podjedinice s βγ kompleksom i posljedičnog odvajanja α podjedinice s GTP-om koja je sad dostupna za vezanje na i aktiviranje drugih molekula u signalnoj kaskadi (Slika 1). Sljedeći korak je aktivacija enzima adenilat-ciklaze preko α podjedinice. Adenilat-ciklaza je još jedan membranski protein koji ima 12 transmembranskih uzvojnica, a katalitčki dio enzima čine dvije velike citosolne domene. Vezanjem α podjedinice stabilizira se katalitčki aktivnija konformacija enzima koji onda cijepa ATP (adenozin-trifosfat) u cAMP (ciklički adenozin-3`,5`-monofosfat). Nakon toga, cAMP se veže na dvije regulacijske podjedinice protein-kinaze A (PK-A) i tako oslobađa dvije katalitičke podjedinice PK-A nakon čega unutarstanično signaliziranje postaje složeno, ali zanimljivo za istraživače. Naime, PK-A, kako joj samo ime kaže, fosforilira serinske (Ser) i treoninske (Thr) ostatke u ciljnim proteinima i tako ih aktivira ili deaktivira, pri čemu su njene mete enzimi i transkripcijski aktivatori ili represori. Naravno da konačni učinak vezanja liganda na receptor ovisi o tkivu u kojem signalizacija počinje i o potrebama organizma u trenutku kada počinje. Važno je pitanje i kako se signalizacija koju pokrene kateholamin kao prvi glasnik zaustavlja unutar

stanice? Prvo, α podjedinica posjeduju inherentnu GTP-aznu aktivnost što znači da ima sposobnost hidrolize GTP-a na GDP i P_i koja se dogodi tek nekoliko sekundi do minuta nakon odvajanja kako bi se signal ipak mogao prenijeti dalje. Naravno da hidroliza u GDP mijenja konformaciju α podjedinice i smanjuje njen afinitet za adenilat-ciklazu, a povećava za βγ dimer pri čemu opet nastaje neaktivni αβγ trimer s vezanim GDP-om. Drugo, sami receptor može se inaktivirati na nekoliko načina (Slika 2): jedan je odvajanje liganda od receptora i promjena konformacije u neaktivno stanje, a drugi je fosforilacija serinskih i treoninskih ostataka na karboksilnom kraju receptora koji su u kompleksu s ligandom preko kinaze β-adrenergičkih receptora ili G-protein receptorskom kinazom 2 (GRK2). Molekula β-arestin se veže na fosforilirane receptore i oteža aktivaciju G-proteina. Uz to, ligand ne mora disocirati s receptora, već vezanje arestina dovodi do internalizacije receptora u obliku klatrinom obloženih jažica (vezikula). Disocijacija liganda smanjuje afinitet arestina za receptor i olakašava defosforilaciju receptora fosfatazama na membrani endosoma. Konačni rezultat je recikliranje receptora i ponovna ekspresija na staničnoj membrani uz obnovu podražljivosti stanice. Ipak, u nekim slučajevima, kod ponavljanje dugotrajne aktivacije receptora jakim agonistom (ne više fiziološkim ligandom) kao što je lijek, endocitoza dovodi do razgradnje receptora u lizosomima pa konačni učinak nije obnova osjetljivosti stanice već desenzitizacija, odnosno smanjenje osjetljivosti (Berg i sur, 2013, Katzung i sur, 2011).



Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

Slika 1. Prikaz slijeda zbivanja nakon aktivacije beta adrenergičkog receptora i prijenos signala u unutrašnjost stanice. Preuzeto i pilagođeno prema www.oregonstate.edu



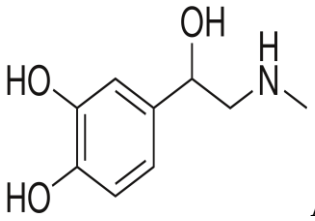
Slika 2. Prikaz završetka signalizacije preko beta-adrenergičkog receptora. Preuzeto i prilagođeno prema www.jcb.rupress.org

U ovom trenutku,važno je istaknuti dvije stvari: 1. Porodica G-proteina sadrži nekoliko različitih potporodica kao što su G_s, G_i, G_o, G_q, G_t, Gα, što znači da jedan jedini ligand može ostvariti cijeli niz različitih bioloških učinaka preko svog receptora zbog vrlo različite unutarstanične signalizacije preko različitih podtipova G proteina povezanih s tim receptorima. Primjerice, nakon aktivacije G_s receptora njegovim ligandom dolazi do povećanja aktivnosti adenilat-ciklaze i povećanja unutarstanične koncentracije cAMP-a, a aktivacijom G_i receptora njegovim ligandom dolazi do smanjenja aktivnosti adenilat-ciklaze i smanjenja unutarstanične koncentracije cAMP-a, što podsjeća na učinke antagonista receptora.

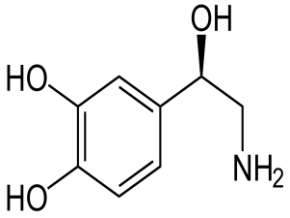
2. Biološki prijenos signala ima jednu vrlo važnu karakteristiku, a to je da se on jako pojačava (amplificira) kako se ide nizvodno što znači da svega par molekula prvog glasnika aktivira receptor, to dovodi do aktivacije puno većeg broja molekula drugog glasnika koji onda mogu obavljati različite funkcije u stanici. Na primjeru β adrenoreceptora, vezanje liganda na receptor traje kraće nego što traje vezanje α podjedinice G proteina na adenilat-ciklazu, dok je djelovanje cAMP dovoljno dugo da kao kranju posljedicu dovede do prepisivanja DNA u staničnoj jezgri (Berg i sur, 2013; Katzung i sur, 2011).

1.2. Kemijska struktura odabranih beta blokatora

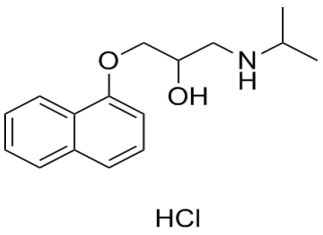
Podloga za učinak lijeka je u njegovoj kemijskoj strukturi, kao i u fizikalno-kemijskim svojstvima koja iz nje proizlaze. Sama struktura određuje selektivnost lijeka za njegovu biološku metu, sposobnost prolaska fizioloških barijera u organizmu i nakupljanja u pojedinim tjelesnim odjeljcima kao i lakoću izlučivanja iz organizma. U dijelu 1.3.1. objašnjava se pojam reverzibilnog antagonista, a u dijelu 1.3.3. naglašava se da su većina beta blokatora kompetitivni reverzibilni antagonisti β- adrenoreceptora, više ili manje selektivni za podtipove β- adrenoreceptora. Endogeni ligandi navedenih receptora su kateholamini noradrenalin i adrenalin koji su neurotransmitori u živčanom sustavu, signalne molekule simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava te hormoni srži nadbubrežne žlijezde. Svi beta blokatori posjeduju dio strukture koja podsjeća na strukturu kateholamina (Slika 3), no ostatak molekule doprinosi jačem vezanju, selektivnosti samo za β-adrenoreceptor jer noradrenalin i adrenalin djeluju i preko α-adrenoreceptora, opsegu biotransformacije te sposobnosti prolaska određenih barijera u tijelu, kao što su krvno-moždana barijera i placentarna barijera.



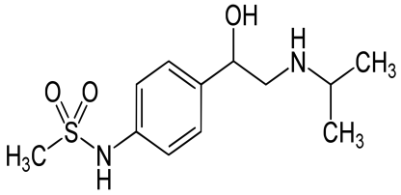
Adrenalin



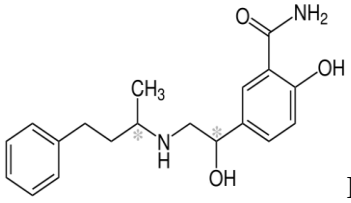
Noradrenalin



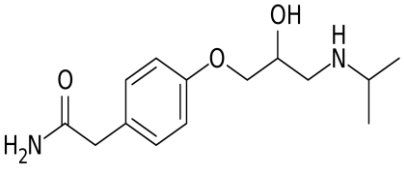
Propranolol



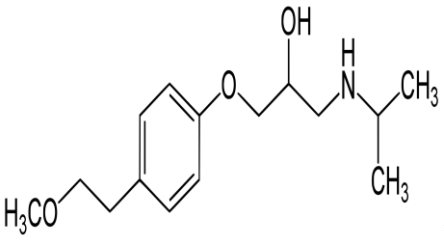
Sotalol



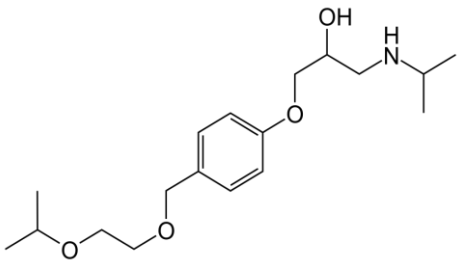
Labetalol



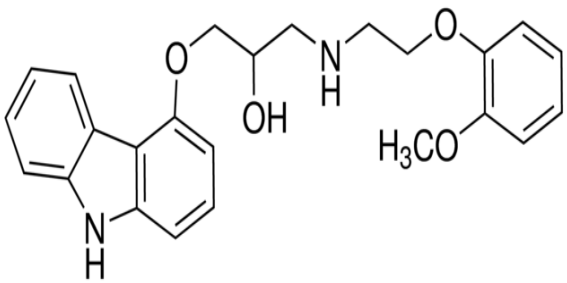
Atenolol



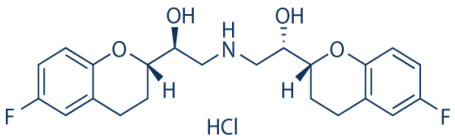
Metoprolol



Bisoprolol



Karvedilol



Nebivolol

Slika 3. Kemijska struktura odabranih beta blokatora. Preuzeto s www. commons.wikimedia.org, www.selleckchem.com i www.sigmaaldrich.com

Molekule noradrenalina i adrenalina mogu se kemijskim reakcijama modificirati kako bi im se promijenila potentnost, otpornost na razgradnju metaboličkim enzimima COMT-om (katehol-O-metiltransferaza) ili MAO-om (monoaminokisidaza), potpuno ukinuo afinitet za receptore uz zadržan simpatomimetski učinak ili, kao u slučaju beta blokatora, omogućilo antagonističko djelovanje na receptor. Za antagonizam potrebno je produljiti alkilni lanac na dušikovom atomu i modificirati kateholske skupine na aromatskom prstenu (Rang i sur, 2006). Detaljnijom analizom kemijskih struktura mogu se uočiti neke zakonitosti. Za početak, svi beta blokatori derivati su etanolamina, a etanolaminski dio molekule prisutan je i u (nor)adrenalinu, koji su metilenoksi skupinom (O-CH_2 , eterska veza) povezani s aromatskim prstenom, a jedine iznimke od ovih 8 odabranih lijekova su sotalol i labetalol koji nemaju metilenoksi skupinu u strukturi već im je etanolaminski dio direktno povezan s aromatskim prstenom. Baš u tom dijelu molekule svi beta blokatori imaju asimetrični ugljikov atom,

kiralni ili stereocentar, koji prema CIP (Cahn-Ingold-Prelog) pravilu može biti u R ili S apsolutnoj konfiguraciji. Ta razlika u konfiguraciji kod određenih predstavnika ove skupine uzrokuje kvantitativne i/ili kvalitativne razlike u djelovanjima na receptore u organizmu. Dodatno, labetalol ima dva, a nebivolol četiri stereocentra pa u njihovim slučajevima postoji 4, odnosno 16 dijastereoizomera (2^n, n = broj stereocentara). Drugo, svi beta blokatori su sekundarni amini čija je amino skupina supstituirana lipofilnijim supstituentima od metilne skupine prisutne u adrenalinu (dok je noradrenalin primarni amin i još manje lipofilan spoj), što im omogućava čvršće vezanje za vezno mjesto na receptoru i lakši prolazak lipidnih barijera. Uglavnom je supstituent izopropilna skupina, no postoje i lipofilnije skupine kao kod karvedilola i labetalola. S obzirom da se radi o aminima, imaju slaba bazična svojstva što znači da će se u plazmi lakše vezati za α_1 kiseli glikoprotein i natjecati se s drugim bazičnijim lijekovima za vezna mjesta na tom proteinu. Na temelju strukture mogu se pretpostaviti i najčešće metaboličke reakcije. Jedna od najčešćih reakcija u metabolizmu lijekova je N-dealkilacija uz oslobađanje odgovarajućeg aldehida i amina. Ta reakcija pripada u reakcije prve faze i katalizirana je porodicom CYP enzima te joj podliježu svi beta blokatori. Druga važna metabolička reakcija ove skupine lijekova je glukuronidacija ili sulfatacija hidroksilne skupine etanolaminskog lanca, a spada u reakciju druge faze i kataliziraju je enzimi iz UGT porodice. Ostale metaboličke reakcije karakteristične su za pojedini lijek obrađivat će se kasnije u tekstu (Rendić i M. Medić-Šarić, 2013).

1.3. Farmakodinamika

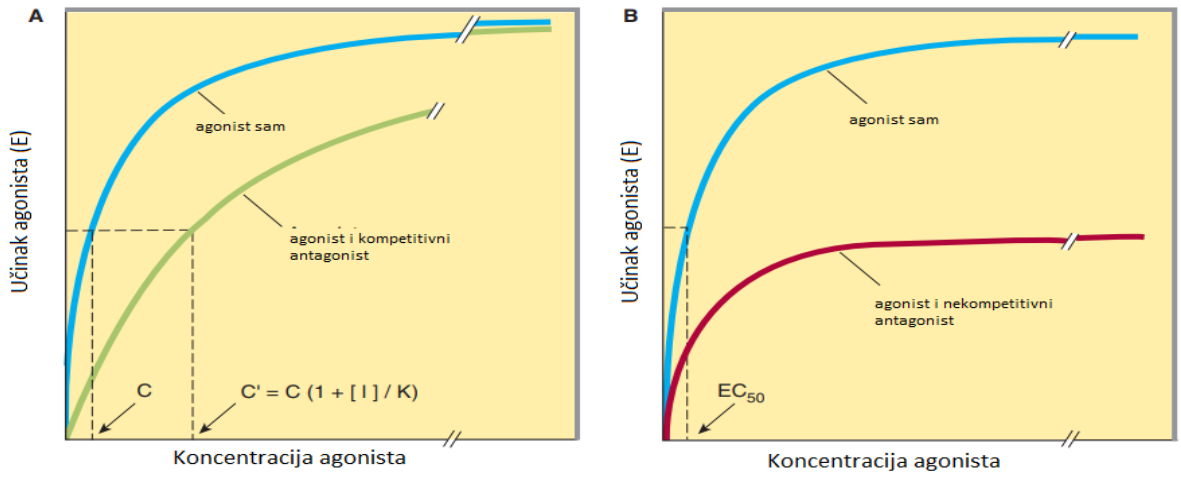
Farmakodinamika u najužem smislu opisuje djelovanje lijeka u organizmu pri čemu je prvi korak farmakodinamskih procesa vezanje lijeka na svoju biološku metu, koja ne mora nužno biti i terapijska meta, što pokreće slijed zbivanja koji rezultira određenim biološkim učinkom. U najjednostavnijim slučajevima, samo vezanje lijeka na biološku metu dovodi do učinka, no u nekim složenijim slučajevima (pogotovo kad se radi o djelovanju lijeka na receptor) za konačni učinak odgovorne su izvršne molekule u stanici.

1.3.1. Definicija i vrste antagonizma

Temeljni pojmovi koje je potrebno definirati u proučavanju farmakodinamike su načini djelovanja lijeka na biološke mete, a kako su tema diplomskog antagonisti β-adrenoreceptora, potrebno je razumjeti na koje sve načine lijekovi djeluju kao antagonisti u organizmu. Postoje tri načina antagonizma: farmakološki - koji nam je najzanimljiviji i najprimjereniji za razvoj lijeka, kemijski - u kojem je sprječavanje djelovanja endogenog liganda ili ksenobiotika posljedica kemijskih interakcija tih dvaju molekula (primjer je heparin-protamin sulfat ili

željezo i deferoksamin) i na kraju je fiziološki - kod kojeg jedna endogeno prisutna molekula ili ksenobiotik dovodi do određenog učinka jednim mehanizmom, a fiziološki antagonist poništava taj učinak drugim mehanizmom (primjer je hiperglikemija uzrokovana endogenim ili egzogenim glukokortikoidima koja se poništava primjenom inzulina). Kada lijek djeluje kao farmakološki antagonist za određeni receptor, kao što djeluju beta blokatori, to znači da se veže na taj receptor, otežava vezanje endogenih liganada tog receptora ili drugih lijekova, a moguće i otrova koji djeluju kao agonisti tog istog receptora i posljedično sprječavaju učinak posredovan tim receptorom. No, potrebno je objasniti na koje se sve načine antagonist receptora može vezati i koliko traje učinak nakon vezanja te može li se što učiniti u slučaju prevelike koncentracije antagonista.

Reverzibilni kompetitivni antagonist receptora dijeli strukturnu sličnost s endogenim ligandom (agonistom), natječe se s njim za vezno mjesto na receptoru i tako onemogućava njegovo djelovanje na receptor i posljedične biološke učinke. U ovom slučaju povećanjem doze agonista može se nadvladati učinak antagonista i na grafičkom logaritamskom prikazu ovisnosti učinka o koncentraciji to znači pomak krivulje udesno (Slika 4). Kad je riječ o reverzibilnom nekompetitivnom antagonistu, on ne dijeli strukturnu sličnost s endogenim ligandom i stoga se ne natječe s njim za njegovo vezno mjesto, već zauzima neko drugo, alosteričko, vezno mjesto, a to dovodi do promjene konformacije receptora koja otežava vezanje endogenog liganda. Učinak je reverzibilan, a povećanjem doze endogenog liganda ne može se u potpunosti nadvladati učinak alosteričkog antagonista. Konačno, ireverzibilni ili gotovo ireverzibilni antagonist stvara čvrste kovalentne veze s receptorom, na taj način ostaje jako dugo vezan za receptor i kroz duži vremenski period sprječava vezanje i djelovanje endogenog liganda. Dodavanje liganda može pomoći samo u slučaju postojanja pričuvnih receptora, a trajanje učinka ovakvog antagonista ovisi o brzini obnove receptora (preko transkripcije gena i de novo sinteze proteina) (Katzung i sur, 2011).



Slika 4. Usporedba djelovanja kompetitivnog i nekompetitivnog antagonista i promjene krivulja ovisnosti učinka o koncentraciji. Preuzeto s www.file.zums.ac.ir, prilagođeno prema Katzung i sur, 2011.

U slučaju kompetitivnog antagonista(zelena krivulja na slici A) potrebne su veće koncentracije agonista za postizanje istog učinka, no ipak se može nadvladati učinak antagonista. Stoga je nova koncentracija agonista, označena C', pomaknuta udesno. Primjenom nekompetitivnog antagonista nikakvo povećanje doze ne može nadvladati učinak antagonista pa se smanjuje maksimalni učinak kojeg agonist može postići bez promjene potentnosti, što je prikazano crvenom krivuljom na slici B.

Iz slike 4. može se iščitati K_i, ravnotežna konstanta disocijacije kompleksa antagonist-receptor koja se definira kao ona koncentracija slobodnog antagonista koja će spriječiti vezanje agonista na 50% receptora. K_i označava sposobnost sprječavanja stvaranja kompleksa ligand-receptor, a izračuna se usporedom koncentracija liganda potrebnih za istu razinu učinka sa i bez antagonista. Ona ne ovisi samo o farmakodinamskim, već i o farmakokinetskim procesima u organizmu. To znači da ubrzana eliminacija lijeka iz organizma koja može biti posljedica interindividualnih razlika smanjuje njegovu koncentraciju na mjestu djelovanja, stoga i to treba uzeti u obzir kod nemogućnosti postizanja ciljanog učinka lijekom i treba razmisliti o povećanju doze kako bi se dosegla tražena K_i vrijednost.

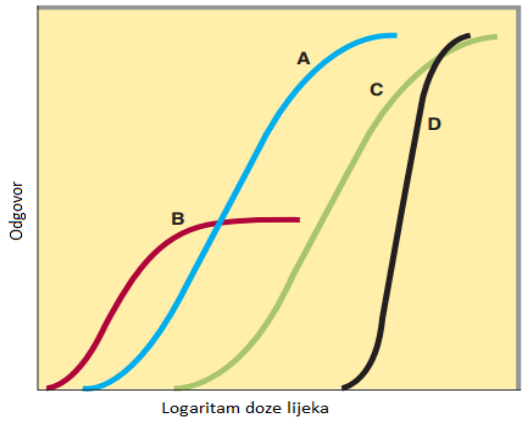
Prilikom razvijanja potencijalnog lijeka, u studentskom učenju i razumijevanju farmakodinamskih procesa i na kraju u odabiru najprikladnijeg lijeka za određenu indikaciju u profesionalnoj karijeri, važno je dobro ovladati pojmovima afiniteta lijeka, potentnosti i djelotvornosti lijeka. Ako se prati vezanje lijeka na receptor, kao što se beta blokatori vežu na

β- adrenoreceptor, afinitet svakog od njih obrnuto je proporcionalan vrijednosti K_i, a kako bi imali bilo kakav biološki učinak, moraju imati veći afinitet za receptor od liganda.

Potentnost se odnosi na koncentraciju (EC_{50}) ili dozu (ED_{50}) potrebnu za postizanje 50% najvećeg učinka koji taj lijek može postići i ona ovisi o afinitetu lijeka za receptor. Relativna potentnost bi značila omjer doza dvaju lijekova koje daju isti učinak.

Lijekovi imaju istu djelotvornost kada mogu postići isti biološki učinak kojeg pratimo (sniženje vrijednosti arterijskog krvnog tlaka, sniženje vrijednosti LDL lipoproteina u serumu,itd.), a onda je potentniji onaj lijek kojemu je za to potrebna manja EC_{50} ili ED_{50}.

Analiza slike 5. pokazuje da lijekovi A,C i D imaju istu djelotvornost koja je veća od djelotvornosti lijeka B, pri čemu je lijek B najpotentniji, a lijek D je najmanje potentan (Katzung i sur, 2011).



Slika 5. Prikaz grafičke ovisnosti učinka o logaritmu doze za četiri lijeka iz kojih se uspoređuju međusobna potentnost i djelotvornost. Preuzeto s www.file.zums.ac.ir .

1.3.2. Farmakodinamski razlozi razlika u odgovoru na lijek

Farmakoterapija 21. stoljeća napušta pristup „one size fits all“ koji se temelji na primjeni iste doze određenog lijeka kod svihbolesnika uz očekivanje potpuno ili gotovo identičnog terapijskog odgovora. Razvojem molekularne biologije i novim saznanjima iz područja genomike i imunologije, počinju se shvaćati razlozi razlika među pojedincima unutar populacije, ali i među populacijiama u odgovoru na pojedini lijek. Samu genetsku podlogu pojedinca iz konteksta farmakoterapije proučava znanstvena disciplina farmakogenomika. Farmakogenomika istražuje, prati i objašnjava razlike u sljedovima DNA pojedinih gena koji kodiraju za određene strukturalne ili funkcionalne makromolekule pri čemu te razlike dovode do drugačije građe i/ili aktivnosti makromolekula i uzrokuju promijenjeni odgovor na lijek. Kao takva, farmakogenomika omogućava potpunu prilagodbu terapije potrebama pojedinca

prema njegovom farmakogenetskom profilu uz smanjenje rizika toksičnosti lijekova, neuspjeha terapije i posljedičnih troškova u zdravstvenom sustavu.

Prema tome, razlozi razlika u odgovoru na lijek mogu u podlozi imati varijacije u slijedu nukleotida u određenim genima ukupne stanične DNA koje dovode do promjene funkcije određenog receptora ili enzima ili bilo koje makromolekule koja je uključena u odgovor na taj lijek. Primjer koji uključuje beta blokatore odnosi se na aminokiselinski slijed β_1 - podtipa adrenoreceptora i prostornu konformaciju koja slijedi iz primarne strukuture proteina. U američkoj populaciji prisutne su dvije uobičajene varijante gena koji kodira za taj receptor. Uobičajeni alel ima aminokiselinu serin na položaju 49 i aminokiselinu arginin na položaju 389 ($S_{49}R_{389}$), dok se kod nekih osoba javlja neuobičajeni alel kod kojeg je na bilo kojem od ta dva mjesta nalazi glicin ($S_{49}G_{389}$ ili $G_{49}R_{389}$). Ta razlika u slijedu aminokiselina dovodi do razlika u odgovoru na lijek, ovisno o kombinacijama alela. Kombinacija dvaju uobičajenih alela (SR/SR) dovodi do povoljnog odgovora na beta blokatore praćenog sniženjem vrijednosti arterijskog tlaka. Kombinacija uobičajenog i neuobičajenog alela (SR/GR > SR/SG) uzrokovala je manje sniženje vrijednosti arterijskog tlaka, dok kombinacija s oba neuobičajena alela (GR/SG) nije dovela do sniženja vrijednosti arterijskog tlaka. (Berg i sur, 2013)

Ako se genetska podloga isključi kao uzrok varijacija u ogovoru na lijek, razlog može biti neuobičajeno međudjelovanje lijeka i stanice i. Pri tome postoje četiri osnovna načina kojima se to može odigrati.

U prvom mehanizmu, lijekovi antagonisti receptora, kao što su beta blokatori, smanjuju djelovanje endogenih liganada zbog čega se u stanicama na razini genske ekspresije povećava broj navedenih receptora na površini stanice (engl. up regulation). Nagli prekidkorištenja lijekova antagonista uzrokovat će izražene odgovore na agonističko djelovanje samog endogenog liganda.

Drugi mehanizam uključuje povećanu sintezu i koncentraciju u ciljnim tkivima endogenog liganda receptora koje neki antagonist blokira, pri čemu te dvije molekule ulaze u kompeticiju za vezno mjesto na receptoru. Opet se kao primjer mogu uzeti beta blokatori i njihova kompeticija s endogenim ligandima noradrenalinom ili adrenalinom.

Treći mehanizam uključuje primjenu lijeka agonista koji uslijed dugotrajne primjene dovodi do smanjenja broja receptora na stanici (engl. down regulation) ili otežanog povezivanja s receptorom te razvoja tolerancije na lijek koje zahtijeva povećanje doze da bi se postigao isti učinak. Ako se naglo prekine terapija lijekom agonistom, može nastupiti ozbiljan sindrom ustezanja zbog nedovoljnog broja receptora na stanici preko kojih bi endogeni ligandi mogli

djeovati. Najčešći mehanizam razlika u odgovoru na lijek je promjena unutarstanične signalizacije posredovane određenim receptorom u određenom tkivu zbog interferencije drugih signalnih putova i unutarstanične regulacije prijenosa signala (Katzung i sur, 2011).

1.3.3. Farmakodinamski učinci beta blokatora

Gotovo svi beta blokatori u kliničkoj praksi su reverzibilni kompetitivni antagonisti β-adrenoreceptora što znači da se natječu s endogenim kateholaminima za vezno mjestu na receptoru i svojim vezanjem sprječavaju unutarstaničnu signalizaciju jer sada kompleks lijek-receptor ne uspijeva aktivirati G-protein i povećati unutarstanične koncentracije cAMP-a. Ipak, neki beta blokatori posjeduju intrizičnu simpatomimetsku aktivnost, odnosno djeluju kao parcijalni agonisti β-adrenoreceptora. To ima za posljedicu agonističko djelovanje u tkivima gdje je koncentracija endogenih kateholamina niska, a antagonističko djelovanje i tkivima gdje je koncentracija endogenih kateholamina povišena. Primjer takvih lijekova su oksprenolol, pinodolol, celiprolol, acebutolol, labetalol. Nadalje, beta blokatori razlikuju se u selektivnosti, odnosno u afinitetima prema β_1 i β_2 receptoru što ih čini više ili manje prikladnim lijekovima u nekim patofiziološkim stanjima kao što su šećerna bolest tip 1 i tip 2, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB). U svim kliničkim indikacijama za beta blokatore, lijek izbora je uvijek β_1 selektivni antagonist, pogotovo ako su prisutna i gore navedena patofiziološka stanja, ali važno je napomenuti da se selektivnost gubi pri visokim dozama lijekova. Postoji još razlika u djelovanju kao stabilizatora stanične membrane s učinkom lokalnih anestetika. Sve navedene razlike prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Usporedba nekih farmakodinamskih karakteristika odabranih beta blokatora

Naziv lijeka	Generacija	Selektivnost prema podtipu β receptora	ISA(Intrinsic sympathomimetic activity)	Stabilizacija stanične membrane
Atenolol	Druga	++	/	/
Bisoprolol	Druga	++	/	/
Karvedilol	Treća	/	/	++
Labetalol	Treća	+	+	+
Metoprolol	Druga	++	/	+
Nebivolol	Treća	+++	/	/
Propranolol	Prva	/	/	++
Sotalol	Prva	/	/	/

Objašnjenje: / nema učinka, + slab učinak, ++ jak učinak, +++ vrlo jak učinak

Konačni učinci blokade beta adrenoreceptora za organizam su sniženje arterijskog krvnog tlaka kod hipertoničara, sniženje intraokularnog tlaka zbog smanjenja stvaranja očne vodice, negativno inotropno, kronotropno i dromotropno djelovanje na srčani mišić što dovodi do usporenog prijenosa električnog potencijala iz sinus-atrijskog čvora do ventrikula, bradikardije i smanjenja potrebe miokarda za kisikom, smanjenje izlučivanja renina iz jukstaglomerularnih stanica u bubrezima, sprječavanje opuštanja glatkih mišića uterusa, bronha, crijeva zbog β_2 blokade, otežavanje vazodilatacije i povećanje perifernog otpora zbog blokade β_2-adrenoreceptora u glatkim mišića krvnih žila, te metabolički i endokrini učinci zbog blokade β-adrenoreceptora u jetri i gušterači.

Štetni učinci ove skupine lijekova također su posljedica njihovog učinka na β-adrenoreceptore, ovisni su o dozi i o selektivnosti prema podtipu receptora i u pravilu su predvidljivi jer su uglavnom posljedica djelovanja na β-adrenoreceptore. Ipak, vjerojatnost nastanka pojednih štetnih učinaka ovisi i o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeika, prije svega lipofilnosti. Sažeto su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Najvažniji štetni učinci beta blokatora

KVS	SŽS	GIT	Dišni sustav	Ostalo
Bradikardija	Poremećaji spavanja	Mučnina i povraćanje	Bronhospazam	Erektilna disfunkcija
Hipotenzija	Noćne more	Flatulencija	Dispneja	Smanjenje libida
AV-blok	Glavobolje i omaglice	Abdominalni bolovi	Alergijski rinitis	Umor
Hladni udovi	Depresija	Dispepsija		Kožne reakcije
Raynaudov fenomen, pogoršanje intermitentne klaudikacije	Anksioznost promjene raspoloženja	Proljev		Reverzibilna alopecija
Prolazno pogoršanje zatajenja srca	Zbunjenost	Konstipacija		Pogoršanje psorijaze
Palpitacije				

Detaljni mehanizmi uloge kateholamina i aktivacije β-adrenoreceptora u odabranim patofiziološkim stanjima, unutarstanične posljedice beta blokade kao i njeni korisni učinci u navedenim patofiziološkim stanjima prikazani su u 4. poglavlju diplomskog rada (Katzung i sur, 2011).

1.4. Osnovni pojmovi u farmakokinetici

Dok farmakodinamika opisuje sve načine na koje lijekovi mijenjaju fiziološke i patofiziološke procese u organizmu, farmakokinetika proučava sve procese koji se događaju s molekulama lijeka kada se on primjeni na ili u tijelo. Kako bi lijek ostvario svoj učinak, mora doći do ciljnih tkiva putem sistemskog krvotoka. Osnovna je pretpostavka farmakokinetike da je koncentracija lijeka u biološkom uzorku u dinamičkoj ravnoteži s koncentracijom lijeka u tkivima u koja se može raspodijeliti ovisno o fizikalno-kemijskim svojstavima . Stoga, postoji puno bolja korelacija između koncentracije lijeka u nekom biološkom uzorku (najčeće krvnoj plazmi) i njegovog biološkog učinka od doze lijeka i biološkog učinka jer doza lijeka koja ulazi u sistemsku cirkulaciju ovisi o brzini i opsegu osnovnih farmakokinetičkih procesa. Farmakokinetika prati procese apsorpcije lijeka iz određenog tjelesnog odjeljka u krvotok, njegove raspodjele po tjelesnim odjeljcima, biotransformacije pomoću metaboličkih enzima te njegovog uklanjanja ili eliminacije iz organizma mokraćom, fecesom, izdisanjem ili znojenjem. Ljudsko tijelo je jako složen sustav i postoje brojni modeli kako bi se navedeni procesi lakše razumjeli, kako bi povezivali izmjerene koncentracije lijeka u krvnoj plazmi, urinu, cerebrospinalnom likvoru s djelotvornošću ili nedjelotvornošću lijeka, olakšali procjenu bioekvivalencije generičkog lijeka i na kraju olakšali doziranje lijekova u kliničkoj praksi, pogotovo kad je potrebno prilagoditi terapiju potrebama pojedinca. Ljudski organizam može se zamisliti kao cjelina koja se sastoji od nekoliko prostora odvojenih fiziološkim barijerama, odnosno odjeljaka. Najkorišteniji modeli su jednoprostorni i dvoprostorni model. Kod jednoprostornog modela cijeli organizam se smatra jednim odjeljkom, a lijek se nakon ulaska u sistemsku cirkulaciju brzo raspodjeljuje po organizmu i njegova eliminacija iz organizma počinje odmah. Dvoprostorni model definira središnje ili centralne odjeljke (krv, jetra, srce, bubrezi, pluća, izvanstanična tekućina) u koje se lijek lakše i brže raspodjeljuje, te periferne u koje se sporije raspodjeljuje (masno tkivo, poprečno-prugasti mišići) pa u organizmu postoje procesi raspodjele između odjeljaka i eliminacije iz središnjeg odjeljka. Kompleksniji modeli bolje opisuju farmakokinetiku lipofilnih lijekova i lijekova koji se nakupljaju u stanicama, dok jednoprostorni model dobro opisuje farmakokinetiku polarnijih molekula (Jalšenjak i sur, 1998).

1.4.1. Apsorpcija i bioraspoloživost lijeka

Lijek se može na različite načine unositi u organizam, a svaki od njih ima svoje prednosti i nedostatke. Apsolutna bioraspoloživost lijeka definira se kao udio lijeka u sistemskoj cirkulaciji nakon primjene bilo kojim ekstravaskularnim putem u odnosu na intravensku primjenu lijeka kod koje je bioraspoloživost maksimalna. Lijek se može primjenjivati kroz probavni sustav ili enteralno što obuhvaća oralnu (p.o.), sublingvalnu, bukalnu i rektalnu primjenu lijeka te parenteralno ili mimo probavnog sustava koja obuhvaća intravensku, intraarterijsku, supkutanu, intramuskularnu, transdermalnu, inhalacijsku, intranazalnu, oftalmičku, epiduralnu, intratekalnu te intraartikularnu primjenu. Razlike među ovim načinima primjene su u bioraspoloživosti lijeka, brzini nastupa djelovanja, cijeni terapije te praktičnosti za pacijenta. Vezano na apsorpciju lijeka u sistemsku cirkulaciju, potrebno je naći kompromis između načina primjene koji je praktičan za pacijenta, a koja dovodi do postizanja ciljanih koncentracija u organizmu. S tehnološkog aspekta apsorpcije i bioraspoloživosti, različite formulacije lijeka imaju različite vrijednosti vršnih koncentracija (c_{max}), vremena potrebnog da se ona postigne (t_{max}) i površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije o vremenu (AUC).No, sama fizikalno-kemijska svojstva igraju jednako važnu ulogu u opsegu apsorpcije i bioraspoloživosti lijeka jer o njima ovisi stupanj ionizacije lijeka pri pH vrijednosti pojedinog tjelesnog odjeljka, a kad je riječ o oralnoj primjeni potrebno je naglasiti velike razlike pH u različitim dijelovima gastrointestinalnog trakta, od pHželučanog soka koji je izrazito kisel (pH=1.5-3), do ileuma u kojem pH raste na 7.5-8. Udio ioniziranog oblika lijeka kod određenog pH, ako lijek posjeduju funkcionalne skupine koje ioniziraju, definira Henderson-Hasselbalchova jednadžba:

$$pH=pK_a +\log [\text{ionizirane frakcije}]/[\text{neionizirane frakcije}].$$

Ionizirana frakcija lijeka ne može proći kroz lipidni dvosloj, osim ako prijenos ne posreduju proteinski nosači u staničnoj membrani. Neovisno o kojoj se barijeri radi, postoji nekoliko osnovnih mehanizama prolaska, a to su pasivna difuzija niz koncentracijski gradijent bez utroška energije koja može biti obična ili olakšana (prijenos posreduje proteinski nosač u membrani jer se radi o polarnijim molekulama), aktivni transport nasuprot koncentracijskog gradijena uz utrošak energije, zatim paracelularna difuzija ili difuzija između čvrstih ili tijesnih spojišta koja odjeljuju stanice, te endocitoza koja označava stapanje lijeka i receptora s membranom i uvlačenje u stanicu. Nadalje, u mnogim stanicama u organizmu, uključujući i enterocite, postoje specijalizirani membranski nosači odgovorni za izbacivanje ksenobiotika, a najpoznatiji su transporteri iz ABC porodice (od *engl. ATP-binding cassette)*, s glavnim predstavnikom MDR1 ili P-glikoproteinom (od *engl. multidrug-resistance-associated*

protein). P-glikoprotein lokaliziran je u brojnim tkivima, a iz pogleda apsorpcije lijekova važna je njegova prisutnost na luminalnoj strani membrane enterocita gdje je odgovoran za smanjen unos supstrata ksenobiotika pa tako i lijekova kao što su beta blokatori u cirkulaciju. Aktivnost P-glikoproteina može biti inducirana ili inhibirana određenim lijekovima ili tvarima iz hrane što može dovesti do smanjenja apsorpcije u slučaju indukcije ili povećanja apsorpcije u slučaju inhibicije.

Priča tu ne završava jer u stijenci tankog crijeva, a još važnije u jetri, postoje enzimi koji sudjeluju u metabolizmu lijeka, a najvažnija je superporodica CYP enzima o kojima će se više govoriti u dijelu o biotransformaciji lijekova. Sadržaj koji se iz enterocita apsorbira prvo odlazi u jetru putem *venae portae* . CYP enzimski sustavi mogu dovesti do metabolizma lijeka u neaktivne metabolite i neto gubitka aktivnog oblika lijeka, unatoč njegovoj dobroj apsorpciji iz probavnog sustava ili suprotno, do aktivacije prolijeka u aktivni oblik i ili metabolite. Opseg bioraspoloživosti mogu smanjiti lijekovi s prokinetičkim i laksativnim djelovanjem, a povećati lijekovi koji dovode do usporavanja peristaltike crijeva. Također, lijekovi koji uzrokuju promjene pH vrijednosti želuca ili crijeva mogu promijeniti apsorpciju i bioraspoloživost drugih lijekova, ovisno radi li se o lijekovima s kiselim ili bazičnim svojstvima.

Zaključno, apsorpcija i bioraspoloživost nakon oralne primjene lijeka ovise o samom farmaceutskom obliku, kemijskoj strukturi lijeka, aktivnosti MDR proteina i metaboličkih enzima, učincima drugih lijekova ili sastojaka hrane te (pato)fiziologiji navedenih dijelova probavnog sustava (Jalšenjak i sur, 1998; Katzung i sur, 2011).

1.4.2. Raspodjela lijekova po organizmu

U fiziološkim uvjetima udio vode u ukupnoj tjelesnoj masi iznosi oko 50% za žene, a 60% za muškarce, no taj postotak se mijenja ovisno o dobi osobe te određenim patofiziološkim stanjima povezanima sa zadržavanjem ili gubitkom vode iz organizma. Tjelesna tekućina nalazi se u dva odjeljka u organizmu pri čemu unutarstanična čini dvije trećine ukupne tjelesne tekućine, dok izvanstanična čini preostalu trećinu pri čemu 79% čini međustanična tekućina, a 11% krvna plazma. U muškarca mase 70 kg masa ukupne tekućine iznosi 42 kg, masa unutarstanične tekućine 28 kg, masa međustanične tekućine iznosi 11 kg, a krvne plazme 3 kg. Masno tkivo čini 20-35% tjelesne mase, opet ovisno o dobi i određenim fiziološkim i patofiziološkim stanjima. Postoje još neki zanimljivi odjeljci za proučavanje raspodjele lijeka kao što su kosti i zubi. S farmakokinetičkog pogleda, poznavanje ovih vrijednosti pomaže u interpretaciji volumena distribucije lijeka (V_d). V_d je prividni volumen raspodjele lijeka po organizmu, čija izračunata vrijednost može biti veća od volumena bilo

kojeg fiziološkog odjeljka jer se zapravo odnosi na volumen fizioloških prostora koji je potreban da primijenjena doza lijeka postigne istu koncentraciju kao onu koja je izmjerena u plazmi u nultom vremenu, a predstavlja mjeru za veličinu raspodjele lijeka po organizmu i izračunava se nakon mjerenja koncentracije lijeka u plazmi tako da se primijenjena doza podijeli s izmjerenom koncentracijom. Na temelju V_d vrijednosti možemo zaključiti o hidrofilnosti/lipofilnosti određene molekule i pretpostaviti vjerojatnost nakupljanja u određenim tjelesnim odjeljcima.

Molekule koje imaju V_d koji odgovara volumnu plazme su molekule koji su jako polarne i/ili velike da bi prošle tkivne barijere ili su u velikoj mjeri vezane za proteine plazme. V_d koji odgovara volumenu izvanstanične tekućine odnosi se na hidrofilne molekule koje se zadržavaju u centralnim odjeljcima, dok V_d koji odgovara volumenu ukupne tjelesne vode označava lipofilne molekule ili male molekule s lipofilnim i hidrofilnim svojstvima dok veće vrijednosti V_d označavaju jako lipofilne molekule koje će se najviše nakupljati u masnom tkivu. Osim o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka, opseg raspodjele po organizmu ovisi o nekoliko drugih čimbenika.

U plazmi lijekovi mogu biti vezani na neke od proteina plazme, pri čemu su najvažniji proteini plazme albumini, β-globulini te α_1 kiseli glikoproteini. Slobodna frakcija lijeka je u dinamčkoj ravnoteži s vezanom frakcijom što znači da će promjene koncentracije jedne frakcije dovesti do promjene koncentracije druge frakcije dok se opet ne dosegne stanje dinamičke ravnoteže.

Udio vezanog lijeka na proteine plazme ovisi o koncentraciji slobodnog lijeka, afinitetu za vezna mjesta na preteinima plazme, prisutnosti drugih endogenih ili egzogenih molekula s kojima se lijek natječe za vezna mjesta te koncentraciji proteina plazme. S obzirom da su proteini plazme preveliki da bi prolazili tjelesne barijere, lijek vezan za protein plazme ne može ostvariti nikakav farmakološki učinak niti se može eliminirati iz organizma. Naposljetku, raspodjela lijek ovisi i o prokrvljenosti određenog fiziološkog odjeljka što znači da će se lijekovi lakše raspodijeliti u dobro prokrvljena tkiva kao što su endokrine žlijezde, bubrezi, pluća, jetra, a teže u slabije prokrvljena tkiva kao što je masno tkivo.

Zaključno, raspodjela po organizmu ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka, prokrvljenosti tkiva, opsegu vezanja za proteine plazme te promjeni volumena/udjela tjelesnih odjeljaka ili njihovog sastava, a najpraktičniji farmakokinetski parametar za procjenu raspodjele je V_d lijeka (Jalšenjak i sur, 1998; Katzung i sur, 2011).

1.4.3. Biotransformacija lijekova

Već je u dijelu 1.2. navedeno da su lijekovi ksenobiotici i da organizam ima načina kako se rješava ksenobiotika s ciljem održavanja homeostaze. U ovom diplomskom ukratko će se navesti i objasniti najvažniji pojmovi iz ovog područja jer detaljnija analiza nadilazi opseg ovog rada.

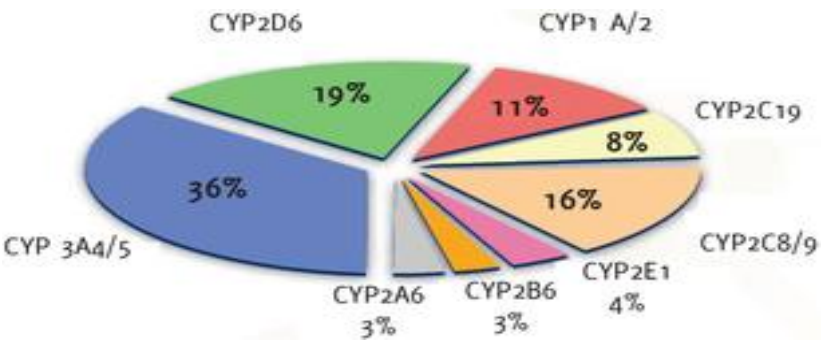
Kako bi lijek mogao ostvariti svoj učinak, u pravilu mora sadržavati dovoljno lipofilnih skupina u strukturi kako bi prolazio fiziološke barijere i vezao se za svoje biološke mete. S druge strane, te značajke u strukuturi otežavaju njegovu eliminaciju iz organizma putem bubrega ili fecesa jer se lipofilni spojevi, pogotovo ako nisu ionizirani, lako reapsorbiraju u tubulima nefrona ili iz lumena crijeva i nastavljaju sa svojim farmakodinamskim učincima. Ipak, u organizmu postoje specijalizirane porodice enzima za biotransformaciju endogenih molekula, ali i ksenobiotika s ciljem smanjenja njihovog biološkog učinka i/ili olakšane eliminacije iz organizma povećanjem hidrofilnosti. Reakcije biotransformacije lijekova mogu se podijeliti u reakcije prve faze ili oksidoredukcijske reakcije u kojima dolazi do oksidacije ili redukcije postojećih funkcionalnih skupina u molekuli s ciljem povećanja topljivosti u vodi i lakšeg izlučivanja i/ili smanjenja farmakološke aktivnosti, iako ona u nekim slučajevima može biti i povećana. Neki od metabolita nastalih u reakcijama prve faze nisu dovoljno hidrofilni i zato moraju ući u reakcije druge faze u kojima ne dolazi do promjene redoks stanja pojedinih atoma, a metaboliti se konjugiraju s endogenim molekulama kao što su voda, glukuronska kiselina, sulfatna kiselina, octena kiselina, glutation, donorima metilne skupine kao što je S-adenozil-L-metionin te aminokiselinama glicinom, glutaminom, taurinom, a nastali spojevi imaju veliku hidrofilnost i mogu se izlučiti fesecom ili mokraćom. U pravilu reakcije prve faze prethode reakcijama druge faze, ali ponekad lijek može odmah ulaziti u reakcije druge faze (primjer je morfin) ili prvo ući u reakcije druge faze pa onda tek u reakcije prve faze (primjer je izoniazid). Biotransformacija preko metaboličkih enzima se na organskoj razini obavlja najvećim dijelom u jetri, iako i druga tkiva kao što su mozak, bubrezi, pluća, koža te enterociti u tankom crijevu imaju sposobnost biotransformacije lijekova. Moguće su biotransformacije djelovanjem solne kiseline i pepsina u želucu, djelovanjem probavnih enzima gušterače u dvanaesniku i tankom crijevu koje u pravilu nisu poželjne jer dovode do inaktivacije lijekova (peptidni ili proteinski lijekovi, penicilini i eritromicin) i izbjegavaju se različitim tehnološkim oblicima (želučanootporne ovojnice) ili izbjegavanjem oralne primjene (peptidni i proteinski lijekovi), te biotransformacije enzimima mikroorganizama u debelom crijevu koje mogu biti važne u bioaktivaciji lijekova za liječenje upalnih bolesti crijeva.

S obzirom da je jetra glavni metabolički organ, logično je zaključiti da će bolesti jetre koje zahvaćaju jetreni parenhim i onemogućavaju metabolizam i jetreni klirens lijekova zahtjevati

prilagodbu doze lijekova s intenzivnim metabolizmom u jetri. Najčešća takva stanja su aktivna ili kronična ciroza jetre, alkoholni hepatitis, akutni ili kronični virusni hepatitis, hepatitis uzrokovan lijekovima, bilijarna ciroza ili hemokromatoza. Bolesti koje uzrokuju smanjenu perfuziju jetre, prije svega kronično zatajenje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom, smanjuju dostavu lijekova supstrata u jetru i mogu uzrokovati produljenje učinka lijekova. Konačno, potrebno je povećati dozu prolijekovima koji se aktiviraju jetrenim enzimima jer u suprotnom dolazi do izostanka učinka, a smanjiti dozu lijekovima koji se intenzivno metaboliziraju i inaktiviraju prvim prolaskom kroz jetru.

Na staničnoj razini, enzimi uključeni u metabolizam mogu biti lokalizirani u bilo kojem dijelu stanice, ali najvažniji enzimi u metabolizmu lijekova smješteni su na membrani endoplazmatskog retikuluma, a izoliraju se ravnotežnim centrifugiranjem staničnog sadržaja pri čemu se novonastale tvorbe u kojima su lokalizirani nazivaju mikrosomi.

Konačno, najvažnija superporodica enzima uključena u metabolizam lijekova u ljudi je superporodica hemoproteina citokroma P450 (CYP), tipičnih monooksigenaza lokaliziranih u membrani endoplazmatskog retikuluma stanica brojnih organa. (Slika 6) Svi predstavnici ove superporodice imaju određeni stupanj preklapanja u primarnoj strukturi proteina, a daljnja nomenklatura članove dijeli u porodice (stupanj preklapanja je veći ili jednak 40%, na primjer CYP 2), potporodice (stupanj preklapanja je veći ili jednak 55%, na primjer CYP 2C) te sami enzim (stupanj preklapanja je veći ili jednak 98%, na primjer CYP2C9). U ljudi je dosada identificirano 17 porodica i 57 enzima, a najvažniji enzimi uključeni u metabolizam lijekova su CYP 3A4/3A5, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 2C19 te CYP 1A2 (Katzung i sur, 2011; Rendić i M. Medić-Šarić, 2013).



Slika 6. Udio najvažnijih CYP enzima u metabolizmu lijekova. Preuzeto s www.interakcije lijekova.com

Uz CYP enzime, najvažniji enzimi reakcije prve faze su flavoproteini flavin-monooksigenaze (FMO) kao tipične monooksigenaze čiji su supstrati amini, te manje važni enzimi u sveukupnom metabolizmu lijekova kao što su: monoaminooksidaza (MAO) koja je važna i u metabolizmu mnogih biogenih amina pa onda i kateholamina, ali i kao terapijska meta za određene psihofarmake, diaminooksidaza (DAO), poliaminooksidaza (PAO), molibden oksidaze, peroksidaze te brojne reduktaze.

Zašto su metabolički enzimi važni? Pojedini lijekovi, ali i drugi ksenobiotici iz okoliša (kao što su policiklički aromatski ugljikovodici iz duhanskog dima i tvorničkih ispušnih plinova) mogu biti snažni inhibitori ili induktori aktivnosti pojedinog enzima iz prve ili druge faze metaboličkih reakcija i na taj način mogu mijenjati koncentraciju lijeka supstrata tog enzima, pri čemu inhibicija povećava koncentraciju i rizik od toksičnosti lijeka, a indukcija smanjuje koncentraciju i povećava rizik izostanka učinka lijeka. Najčešći enzimi koji podliježu inhibiciji su upravo CYP enzimi, a razlog je njihov složeni katalitički ciklus i velik broj ksenobiotskih supstrata. S obzirom da se indukcija regulira na nekoliko razina, uključujući i transkripciju i translaciju DNA, ona obuhvaća širi spektar enzima kojima se aktivnost povećava, a izostanak učinka nije jedina loša posljedica indukcije jer može rezultirati i ubrzanim nastajanjem toksičnih metabolita. Budući da se najveći broj interakcija lijekova odvija na razini metabolizma lijekova, potrebno je odlično poznavanje njihove podloge radi pravovremenog predviđanja poželjnih, a posebice nepoželjnih posljedica u kliničkoj praksi (Katzung i sur, 2011; Rendić i M. Medić-Šarić, 2013).

1.4.4. Eliminacija lijekova iz organizma

Eliminacija lijeka iz organizma koja se odvija putem bubrega prati sve fiziološke zakonitosti rada nefrona što uključuje glomerularnu filtraciju slobodne frakcije lijeka, prolazak kroz tubularni lumen uz moguću reapsorpciju i moguću tubularnu sekreciju iz epitelnih stanica tubula u lumen, dok je drugi najvažniji organ za eliminaciju jetra pri čemu se konjugati lijeka ili metabolita aktivnim transportom prenose u žuč odakle se ulijevaju u crijevni lumen i eliminiraju fecesom. U rijetkim slučajevima, kao kod lako hlapljivih tekućina ili plinova, eliminacija se odvija preko dišnog sustava (inhalacijski opći anestetici). Eliminacija lijekova iz organizma može pratiti kinetiku prvog reda ili kinetiku nultog reda. Eliminacija lijekova kinetikom prvog reda znači da je brzina procesa proporcionalna koncentraciji, odnosno povećanjem doze, uz pretpostavku nepromijenjene apsorpcije, povećava se koncentracija, a povećava se i eliminacija, no udio lijeka koji se eliminira u jedinici vremena ostaje stalan. Nasuprot nje, kinetika nultog reda označava proces kod kojeg brzina eliminacije u nekom trenutku prestaje biti ovisna o koncentraciji lijeka, a razlog tomu je zasićenje enzima ili

transportera tog lijeka odgovornih za sekreciju u žuč ili tubularni lumen. Takva kinetika karakterizirana je jednakom količinom lijeka eliminiranog u jedinici vremena, a pri tom se udio eliminiranog lijeka povećava što znači da povećanje doze dovodi do povećanja koncentracije, ali ne i povećanja eliminacije. To je jako bitno kod lijekova uske terapijske širine, pogotovo ako se već kod terapijskih koncentracija eliminiraju kinetikom nultog reda jer je tada potrebno doziranje prilagoditi osobinama svakog pojedniog pacijenta, uz redovitu kontrolu koncentracije lijeka u plazmi.

Važni parametri kod eliminacije lijekova iz organizma su klirens lijeka i vrijeme polueliminacije, $t_{1/2.}$ Klirens označava volumen plazme iz kojeg se lijek u potpunosti ukloni u jedinici vremena, odnosno kvocijent je brzine eliminacije lijeka i njegove plazmatske koncentracije i može se izračunati neovisno koji se farmakokinetički model koristi. Ukupni klirens lijeka iz organizma zbroj je klirensa svakog pojedinog organa, s tim da sveukupnom klirensu najviše doprinose bubrezi i jetra, dok je doprinos ostalih organa manje važan. Kod eliminacije lijekova kinetikom prvog reda i jednoprostornog modela koji se najčešće koristi, klirens se izračuna dijeljenjem doze lijeka s površinom ispod krivulje (AUC, prema *engl. Area under the curve)* na krivulji ovisnosti koncentracije lijeka o vremenu. Klirens kod kinetike nultog reda nije konstanta kao kod kinetike prvog reda već se povećava kako se smanjuje koncentracija lijeka u plazmi i tu površina ispod krivulje nema praktično značenje.

Drugi važan parametar je vrijeme polueliminacije, koje kod kinetike prvog reda označava vrijeme potrebno da se plazmatska koncentracija lijeka smanji za 50% od početne vrijednosti i faktor je kojim se može procijeniti brzina eliminacije lijeka iz organizma i učestalost doziranja lijeka. Klirens i vrijeme polueliminacije međusobno su povezani što je vidljivo iz odnosa: $CL= (0.693x\ V_d)/\ t_{1/2}$; kako klirens lijeka pada, raste mu vrijeme polueliminacije. Ipak, klirens je korisniji parametar u procjeni eliminacije jer uzima u obzir i promjene volumena raspodjele i vremena polueliminacije.

Koja je korist od poznavanja mjesta i kinetike eliminacije lijeka iz organizma? Poznavanje kinetike eliminacije može olakšati razvoj metoda za praćenje koncentracije lijekova u plazmi, ali i ukazati na potrebu individualiziranog doziranja ako se radi o kombinaciji lijekova uske terapijske širine i eliminacije kinetikom nultog reda. Poznavanje funkcije organa koji je najodgovorniji za eliminaciju lijeka važno je zbog prilagodbe doze lijekova u patofiziološkim stanjima koja mogu dovesti do usporene eliminacije lijeka iz organizma i njegovog nakupljanja u organizmu. To je posebice važno kod lijekova uske terapijske širine i/ili nefrotoksičnih/hepatotoksičnih lijekova (Jalšenjak i sur, 1998; Katzung i sur, 2011).

1.4.5 Usporedba farmakokinetičkih parametara odabranih beta blokatora

Poznavanje farmakokinetičkih parametara pojedinog lijeka potrebno je za pravilno doziranje lijeka s ciljem postizanja željenih terapijskih koncentracija, ali i za optimalnu učestalost doziranja lijeka kako bi se spriječile prevelike oscilacije koncentracije lijeka u plazmi, bilo da se spuštaju ispod minimalne učinkovite koncetracije ili da se podižu iznad minimalne toksične koncentracije. Učestalost doziranja lijekova obrnuto je proporcionalna s adherencijom pacijenata što znači da jednodnevno doziranje, po mogućnosti neovisno o obroku ili dobu dana, osigurava najveći stupanj adherencije pacijenata.

Prethodni odlomci služe kao sažeti pregled svih relevantnih parametara koji se analiziraju i izračunavaju u farmakokinetičkim razmatranjima primjene lijekova, a temelje se na kemijskoj strukturi lijekova, prikazanoj u poglavlju 1.2. Zadnji odlomak poglavlja 1.4. prikazuje sličnosti i razlike u navedenim parametrima koji uz selektivnost prema podtipovima receptora čine neki lijek iz ove skupine prikladnijim od drugih u određenom patofiziološkom stanju. To se prije svega odnosi na lipofilnost lijekova i sposobnost prolaska lipidnih barijera, kao što je krvno-moždana barijera i ulaska u središnji živčani sustav. Tako se primjena lipofilnijih lijekova kao što su propranolol ili metoprolol povezuje s većom incidencijom nesanice, noćnih mora i poremećaja raspoloženja u odnosu na hidrofilnije predstavnike kao što su atenolol i sotalol. Lijekovi s intenzivnim metabolizmom prvog prolaska u jetri dolaze u obliku estera kako bi se smanjila hepatička eliminacija pa je tako uobičajena primjena metoprolol-sukcinata ili tartarata te propranolol-hemisukcinata. Poznavanje CYP enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijeka posebno je važno zbog predviđanja interakcija s drugim lijekovima budući da se beta-blokaori rijetko koriste kao monoterapija. To je posebno važno kod nebivolola, metoprolola, propranolola i karvedilola, a potpuno nevažno kod atenolola i sotalola.

Svi farmakokinetski podaci su prikazani tablično (tablica 3 i 4) zbog bolje preglednosti i lakšeg uspoređivanja svojstava.

Tablice 3. i 4. Usporedba farmakokinetičkih parametara odabranih beta blokatora

Lijek	Doza za p.o. primjenu (mg)	Bioraspoloživost (%)	Učestalost doziranja i primjena uz obrok	Vezanje za p.p. (%)
Atenolol	25 50 100	40-50	1X,neovisno o obroku	3
Bisoprolol	1.25 2.5 5 10	90	1X ujutro, neovisno o obroku	30
Karvedilol	3.125 6.25 12.5 25	25	1X,uz puno tekućine, neovisno o hrani	98-99
Labetalol	100 200 300	25-30	2X, uz obrok	50
Metoprolol	25 50 100 200	30-40	1X ujutro,uz tekućinu, neovisno o hrani	12
Nebivolol	2.5 5 10	12-100	1X, neovisno o obroku	98
Propranolol	40	25-36	2X, prije obroka	90-95
Sotalol	80	75-90	2X, bez hrane	0

Objašnjenje:1X znači da se koristi jednom na dan, a 2X dvaput na dan s razmakom od 12 sati.

Naziv lijeka	Metabolizam	$t_{½}$ (h)	Eliminacija	Prilagodba doze	Lipofilnost
Atenolol	zanemariv	6	Renalna	Kod klirens=15-35ml/min/1,73m^2 i klirens < od 15 ml/min/1,73m^2	+
Bisoprolol	CYP3A4 (50% doze, 50% doze se izluči nepromijenjeno)	10-12	Renalna i hepatička, linearna kinetika	Samo kod teških jetrenih i bubrežnih oštećenja(klirens <20ml(min/1.73m^2)	+
Karvedilol	Stereoselektivno(R-enantiomer CYP 2D6 i CYP1A2, S enantiomer CYP2C9)	Oko 6	Dominatno preko žuči i fecesa	NP, primjena kod teških oštećenja jetre primjena je KI	+++
Labetalol	Glukuronidacija	6-8	Renalna i hepatička	Potrebna kod oštećenja bubrega/jetre	+
Metoprolol	CYP 2D6	3-4	Renalna i hepatička	NP	++
Nebivolol	CYP2D6	10-50	Renalna i hepatička	Potrebna kod težih oštećenja bubrega. KI primjena kod težih oštećenja jetre	+++
Propranolol	CYP2D6,CYP1A2	3-6	Renalna i hepatička	Kod težih oštećenja jetre	+++
Sotalol	Glukuronidacija	15	Renalna	Produljiti interval doziranja ovisno o klirensu	+

Objašnjenje: NP- nije potrebno

KI- kontraindicirano

+ - niska lipofilnost, ++ - srednja lipofilnost, +++ - visoka/jako visoka lipofilnost

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Dobro poznavanje patofizioloških mehanizama nastanka kardiovaskularnih bolesti, koje nedvojbeno imaju najveću prevalenciju, najveće komorbitidete i najveći mortalitet u općoj populaciji, u kombinaciji s razumijevanjem farmakoloških učinaka dostupnih lijekova temelj je uspješnog liječenja. Beta blokatori su u upotrebi više od pola stoljeća i nezamjenjivi su lijekovi u indikacijama kao što su stabilna angina pectoris, sekundarna prevencija infarkta miokarda te kod kroničnog stabilnog zatajenja srca. Iako svi beta blokatori dijele zajednički osnovni mehanizam djelovanja, među njima postoje određene razlike kako u farmakokinetičkim svojstvima, tako i u farmakodinamičkim svojstvima te dodatnim mehanizmima djelovanja. Upravo te razlike mogu izdvojiti jedan ili više lijekova kao lijekove izbora u odnosu na ostale pripadnike skupine, pogotovo u osoba s komorbiditetima, gdje su osim kardiovaskularnih bolesti, prisutne i opstruktivne bolesti dišnog sustava i/ili endokrinološke bolesti.

Istovremeno, njihov antihipertenzivni učinak još uvijek nije u potpunosti farmakološki objašnjen, iako postoji nekoliko predloženih mehanizama. Noviji dokazi iz sustavnih pregleda i meta-analiza stavljaju sve beta blokatore na dno ljestvice lijekova kojima se preporuča krenuti liječenje esencijalne hipertenzije bez dodatnih komorbiditeta. To je dijelom neopravdano budući da u toj farmakoterapijskoj skupini postoje razlike u farmakodinamskim učincima i farmakokinetičkim svojstvima lijekova. Dodatno, neki lijekovi iz ove skupine imaju korist i u nekardiološkim indikacijama kao što su migrena, hipertireoza i esencijalni tremor. Zdravstveni djelatnici koji donose odluke o izboru i trajanju farmakoterapije te evaluaciji njene uspješnosti trebali bi, temeljem poznavanja tih specifičnih razlika među lijekovima, iskoristiti najbolje od svakog lijeka u datoj situaciji, što bi moglo utjecati na njihovu veću učinkovitost i bolju podnošljivost, te u konačnici olakšati postizanje ciljeva liječenja uz veću kvalitetu života bolesnika.

Ovim diplomskim prikazat će se farmakološka svojstva odabranih beta blokatora, prednosti koje donosi treća generacija ovih lijekova te kompleksna patofiziološka podloga na kojoj se temelji njihova primjena. Dobiveni rezultati prikazat će prednosti određenih predstavnika skupine nad drugima za svaku od najvažnijih indikacija, a kao objašnjenja, kad god bude moguće, bit će opisan farmakološki mehanizam. Te bi se prednosti trebale iskoristiti u kliničkoj praksi te kod izrade smjernica za liječnje, a uočeni nedostaci ispravljati i ne ponavljati iste greške kako bi konačni ishod terapije kardiovaskularnih bolesti bio što uspješniji, sa što manjom ukupnom stopom smrtnosti kardiovaskularnih bolesnika.

3. MATERIJALI I METODE

Teorijski diplomski rad zahtjeva detaljno pretraživanje literaturnih podataka o odabranoj temi, a onda i pomno proučavanje izabranih materijala. Za pisanje ovog diplomskog korišteni su sveučilišni udžbenici iz medicinske fiziologije, patofiziologije, biokemije, temeljne i kliničke farmakologije, biokemije lijekova, farmakokinetike i farmaceutske kemije. Drugi literaturni izvori pronađeni su pretraživanjem baze lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), pretraživanje baza s radovima na mrežnim stranicama specijaliziranih za kardiovaskularnu tematiku kao što su stranice Europskog udruženja kardiologa, ESC-a *(eng. European Society of Cardiology),* zatim stranice časopisa BCPT-a (*eng. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*), Cardiovascular Therapeutics, Current Vascular Pharmacology, Nature Reviews Cardiology, ali i stranice koje nisu specijalizirane samo za radove iz kardiologije kao što su Up To Date, Cochrane library, Rx list, PubMed, Scopus. U samom pretraživanju korištene su tehnike filtracije rezultata koje nudi pojedina mrežna stranica, a kao ključni pojmovi upisivani su izrazi *beta blockers, beta blockers in* (indikacija), *third generation beta blockers, cardioselective beta blockers, newer beta blokckers, non-selective beta blockers, additional effects of beta blockers in* + indikacija, *comparison of* (ime lijeka) *and* (ime lijeka) *in* (indikacija) te ima pojedninog predstavnika kad je to bilo potrebno.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Farmakološka podloga primjene odabranih beta blokatora u liječenju arterijske hipertenzije

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*) arterijska hipertenzija označava stanje dugotrajno povišenih vrijednosti sistoličkog i/ili dijastoličkog tlaka u kojemu je sistolička vrijednost arterijskog krvnog tlaka, nakon dva ili više uzastopnih mjerenja, veća od 140 mmHg ili 18.67 kPa , a dijastolička vrijednost veća od 90 mmHg ili 12 kPa. Ipak, Europsko udruženje kardiologa (ESC) svoju klasifikaciju temelji na stupnjevitim podjelama vrijednosti arterijskog krvnog tlaka (Slika 8.) pri čemu oni definiraju nekoliko stupnjeva normotenzije i nekoliko stupnjeva hipertenzija, a kao osnovna granica se također uzima vrijednost od 140 mmHg (18.67 kPa)/ 90 mmHg (12 kPa). Ova graduacija temelji se na istraživanjima koja su utvrdila da određene vrijednosti krvnog tlaka dokazano povećavaju rizik od kardiovaskularnih komplikacija (Mancia i sur, 2013).

Tablica 5. Prikaz stupnjevite podjele vrijednosti arterijskog krvnog tlaka prema ESC-u. Prilagođeno prema ESH/ESC guidelines for the managment of arterial hypertension.

Kategorija	Sistolička vrijednost(mm Hg)	Dijastolička vrijednost(mm Hg)
Optimalan krvni tlak	< 120	< 80
Normalan krvni tlak	120-129	80-84
Visoko normalan krvni tlak	130-139	85-89
Hipertenzija 1. stupnja	140-159	90-99
Hipertenzija 2. stupnja	160-179	100-109
Hipertenzija 3. stupnja	≥180	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥140	<90

Prije same analize farmakoterapije, potrebno je objasniti što je to arterijski tlak, kojim se sve fiziološkim mehanizmima regulira, koji su najčešći patofiziološki mehanizmi u pozadini arterijske hipertenzije i kako se na njih može djelovati lijekovima.

Uloga kardiovaskularnog organskog sustava je osiguravanje nesmetane dopreme sastojaka krvi do svih tkiva, ali i otpreme završnih metaboličkih produkata prema eliminacijskim organima sve kako bi se uspostavili i održali prikladni uvjeti za funkcioniranje i život stanica. Ukupni protok krvi kroz neko tkivo mora zadovoljiti njegove trenutačne metaboličke potrebe koje mogu značajno porasti u određenim uvjetima, ali ne smije ugroziti potrebe drugih tkiva toliko da ih dovede do ishemije. Zbog toga postoji nekoliko razina kontrole nad funkcijom srca i cirkulacijskog sustava koje će održavati optimalni srčani minutni volumen i arterijski tlak, a svaka od njih je potencijalno mjesto nastanka patofiziološkog poremećaja koji vodi u hipertenziju i ciljano mjesto djelovanje lijekova.

Krvni tlak, baš kao i svaki drugi tlak u fizici, označava silu kojom krv koja prolazi kroz određenu žilu djeluju na jedinicu površine njene stijenke. Prema SI sustavu, mjerna jedinica za tlak je N/m^2, odnosno Pascal (Pa), ali zbog povijesnih razloga, u medicini se češće koristi jedinica milimetar žive (mmHg), a označava onu silu koja je potrebna da podigne stupac sa živom protiv sile gravitacije na određenu visinu u milimetrima. Arterijski krvni tlak jednak je umnošku srčanog minutnog volumena i ukupnog perifernog otpora protoku krvi, a kao što je već navedeno, ta dva parametra regulirana su brojnim fiziološkim mehanizmima koji sprječavaju prevelike oscilacije srednjih vrijednosti krvnog tlaka. S obzirom da lijevi ventrikul stalno potiskuje krv u aortu, velike količine krvi u njoj i snažna mišićna stijenka odgovorne su za relativno visok krvni tlak u njoj koji se kreće oko 13 kPa ili 97.5 mmHg, s tim da je on veći u sistoli, kada iznosi 16 kPa ili 120 mmHg, a manji u dijastoli kada iznosi 10.6 kPa ili 80 mmHg. Kako se krvne žile sve više i više granaju, tlak u njima pada sve do prosječnog kapilarnog tlaka od 2.3 kPa, a onda pada još više i na ušću šupljih vena u desni atrij iznosi malo više od 0 kPa. Tlakovi u plućnoj cirkulaciji manji su zbog manjeg volumena krvi za odgovarajući faktor, ali zakonitosti koje utječu na njih su identične. Sveukupna složena funkcija cirkulacijskog sustava može se svesti na tri načela: krvni protok kroz svako tkivo u pravilu je precizno usklađen s potrebama tog tkiva, srčani minutni volumen se nadzire ukupnim lokalnim tkivnim protokom, a arterijski tlak se nadzire neovisno o nadzoru lokalnog protoka i srčanog minutnog volumena (Guyton i Hall, 2012).

Konačno, arterijski tlak regulira se živčanim, humoralnim, adrenalnim i volumnim mehanizmima koji se međusobno isprepleću (Gamulin i sur, 2011).

Prvi parametri koji će se objasniti su biofizički parametri cirkulacije koji utječu na krvni tlak.

Kako bi neka tekućina (krv) tekla kroz određenu cijev (žilu), na krajevima te žile mora postojati razlika tlakova, u protivnom krv neće teći unatoč tlaku na njenu površinu. Uz to, u svakoj žili postoji otpor protjecanju krvi koji je posljedica trenja između cirkulirajuće krvi i

endotelnih stanica u stijenki krvne žile koje su u dodiru s njom. Protok krvi kroz određenu žilu označava količinu (volumen) krvi koja u određenom vremenu prođe tom žilom i izravno ovisi o otporu i razlici tlakova u toj žili, a matematičku povezanost nudi Ohmov zakon: $Q= \Delta P/R$ pri čemu je Q protok krvi, ΔP razlika tlakova, a R otpor u žili. U praksi se otpor ne može mjeriti, već se izračuna iz izmjerenih vrijednosti protoka i razlika tlakova. Vodljivost je mjerilo protoka krvi kroz određenu žilu i obrnuto je proporcionalna otporu, a obično se izražava u mililitrama u sekundi (mL/s) pri razlici tlaka od 1 kPa. Poiseuilleova jednadžba najbolje opisuje protok krvi in vivo, a temelji se na laminarnom protjecanju krvi pri čemu krv u samom centru žile ima najveću brzinu, kako se približava stijenki sve manju, dok se u dodiru sa stijenkom jedva kreće. Jednadžba glasi: $Q= \Delta Pr^4 \pi/ 8l\eta$ pri čemu je Q protok krvi, ΔP razlika tlakova, r polumjer žile, l duljina žile, a η viskoznost krvi. Iz jednadžbe je ključno uočiti da se protok krvi najsnažnije može mijenjati promjenom polumjera žile jer je eksponencijalno povezan s protokom, što znači da lijekovi s vazokonstrikcijskim ili vazodilatacijskim učincima mogu značajno utjecati na žilni otpor i arterijski tlak.

Biofizički parametri, skupa s volumenom i sastavom tjelesnih tekućina, prije svega su samo mehanički regulatori krvnog tlaka. No, humoralni i živčani nadzor te dugoročna regulacija bubrezima (koja opet utječe na volumen i sastav tjelesnih tekućina, ali je povezana i s djelovanjem humoralnog i živčanog nadzora) puno su finiji regulatori arterijskog tlaka. Humoralni nadzor uključuje ravnotežu između hormonskih i/ili lokalnih vazokonstriktora i vazodilatatora. Najsnažniji vazokonstriktori u ljudi su noradrenalin, adrenalin, angiotenzin II, vazopresin i endotelin, a najsnažniji vazodilatatori su knini kao što je bradikinin, histamin, dušikov(II) oksid, prostaglandini kao što su PG I_2 i PG E_2. Dodatno, kalcijevi ioni dovode do vazokonstrikcije, a kalijevi, magnezijevi i vodikovi ioni do vazodilatacije. Regulacija preko živčanog sustava uglavnom se odvija preko autonomnog dijela, i upravo je ta regulacija najvažnija za djelovanje beta blokatora, no uz nju, postoje i drugi refleksni mehanizmi negativne povratne sprege koji spadaju u živčane mehanizme. Svakako je najpoznatiji baroreceptorski mehanizam negativne povratne sprege, a tu su i kemoreceptorski mehanizam, niskotlačni receptori za istezanje u stijenkama atrija, volumni refleks atrija, Bainbridgeov refleks atrija i ishemijska reakcija središnjeg živčanog sustava. Nažalost, iako su jako zanimljivi za proučavanje, detaljniji mehanizmi ovih refleksa i svih područja živčanog sustava koji na bilo koji način mogu sudjelovati u regulaciji kvnog tlaka ne mogu se obraditi u ovom diplomskom radu zbog ograničenog opsega i nedovoljne povezanosti s temom. Kao zaključak, živčani refleksi odgovorni su za brzu i snažnu regulaciju arterijskog krvnog tlaka u oba smjera mehanizmima negativne povratne sprega (Guyton i Hall, 2012).

Na koje sve načine simpatikus utječe na arterijski krvni tlak? Simpatička vazomotorička živčana vlakna izlaze iz leđne moždine sa svim torakalnim te s prvim ili s prvim i drugim lumbalnim spinalnim živcem. Sa svake strane kralježnice nalazi se simpatički lanac iz kojeg se raspodjeljuju simpatička vlakna. Simpatički živci razlikuju se od skeletnih motoričkih živaca po tome što se njihov put sastoji od od dva neurona, preganglijskog i postganglijskog. Soma svakog preganglijskog neurona nalazi se u intermediolateralnom rogu leđne moždine, a njegov akson odlazi kroz prednji korijen u odgovarajući spinalni živac, kad spinalni živac napusti leđnu moždinu preganglijska vlakna se odvajaju i odlaze u neki od ganglija simpatičkog sustava. Tada mogu tvoriti sinapsu s postganglijskim neuronom u gangliju u koji su ušla, mogu se penjati ili spuštati lancem i tvoriti sinapsu u nekom drugom gangliju lanca ili mogu ući u jedan od simpatičkih živaca koji izlaze iz lanca i tvoriti sinapsu u nekom od perifernih ganglija simpatikusa. Iznimka su preganglijski neuroni koji bez sinapsi idu sve do srži nadbubrežne žlijezde i tek tu tvore sinapsu s posebnim živčanim stanicama koje u krv luče noradrenalin i adrenalin. Pojam simpatički lanac odnosi se na neurone koji tvore vertebralne simpatičke ganglije. Na taj način simpatički sustav inervira krvne žile unutarnjih organa i srca. Dodatno, neka se postganglijska vlakna iz simpatičkog sustava vraćaju u spinalne živce i onda skeletnim živcima dolaze u sve dijelove tijela i reguliraju krvne žile, žlijezde znojnice i piloerekcijske mišiće dlake. Simpatički živci sastoje se uglavnom od vazokonstrikcijskih živčanih vlakana i puno manjeg broja vazodilatacijskih vlakana, pri čemu sva tkiva imaju određeni stupanj inervacije, neka veći, a neka manji. Simpatička inervacija krvnih žila obuhvaća sve žile osim kapilara i omogućava povećanje žilnog otpora u arterijama, arterioloma i metaarterioloama, dok venska inervacija omogućava smanjenje volumena krvi u venskom bazenu i ubrzanu dopremu krvi u srce. Ovo djelovanje posredovano je noradrenalinom koji se luči iz završetaka vazokonstrikcijskih vlakana i posreduje vazokonstrikciju preko α-adrenoreceptora, dok adrenalin može dovesti i do vazodilatacije zbog jačeg vezanja na β_2 receptora od noradrenalina. Kad se tomu doda djelovanje kateholamina na srčani mišić koji je također inerviran živčanim vlaknima simpatikusa, jasno je koliko snažno kateholamini mogu povisiti tlak. Svim ovim procesima upravlja se iz vazomotoričkog centra smještenog bilateralno u retikularnoj tvari produljene moždine i donje trećine ponsa. Vazokonstrkcijsko područje smješteno je bilateralno u anterolateralnim područjima gornjeg dijela produljene moždine, a vlakna neurona iz tog dijela odlaze po svim razinama leđne moždine gdje potiču preganglijske vazokonstrikcijske neurone simpatikusa, ali i u srce preko simpatičkih vlakana kojima signali dolaze iz lateralnih dijelova vazomotoričkog centra te preko vagusa kojemu signali dolaze iz medijalnih dijelova

vazomotoričkog centra. Vazodilatacijsko područje smješteno je bilateralno u anterolateralnim dijelovima donje polovice produljene moždine, a vlakna od tuda odlaze u gornje vazokonstrikcijsko područje i koče njegovu aktivnost kad se podraže. Senzoričko područje prima informacije iz cirkulacijskog sustava preko vagalnih i glosofaringealnih živaca (X. I VII. moždani živac), a odašilje signale u navedena dva područja kako bi se osigurala kontrola vazomotorike.

Na vazomotorički centar djeluju jezgre neurona iz retikularne tvari ponsa, mezencefalona, diencefalona, hipotalamusa, motoričke kore velikog mozga, prednjeg temporalnog režnja, prednjeg dijela girusa cinguli, orbitalnih područja frontalne kore, amigdale, septuma, hipokampusa itd. Time je ukratko opisano kako skoro svaki dio središnjeg živčanog sustava u neko trenutku može aktivirati ili inhibirati određeno područje vazomotoričkog centra pa time i poremećaji u bilo kojem od navedenih područja mogu utjecati na djelovanje vazomotoričkog centra (Guyton i Hall, 2012).

Primjenom β_1 selektivnih blokatora može se smanjiti simpatička stimulacija miokarda i smanjiti srčani minutni volumen pa tako i arterijski tlak. Ako se uspije izbjeći β_2 blokada, pogotovo u kombinaciji s blokadom i α-adrenoreceptora, i omogući vazodilatacija, hipotenzivni učinak može biti značajan.

Prema uzroku, arterijska hipertenzija dijeli se na primarnu ili esencijalnu i sekundarnu. Esencijalna hipertenzija je ona hipertenzija čija etiološka pozadina nije u potpunosti objašnjena, odnosno mehanizmi nastanka nisu jednoznačni i univerzalni. Epidemiološka i klinička istraživanja utvrdila su da su mehanizmi kojima dolazi do povišenja arterijskog tlaka raznovrsni, a uzročni čimbenici se najjednostavnije mogu podijeliti na okolišne i nasljedne.

Najvažniji su okolišni čimbenici prekomjerna tjelesna masa u kombinaciji s nedovoljnom tjelesnom aktivnošću, preveliki unos natrija kroz hranu i piće, alkoholizam i pušenje, dugotrajni prekomjerni unos visokokalorične hrane te psihosocijalni stres. Među nasljedne čimbenike mogli bi se svrstati povećana aktivnost i/ili osjetljivost na stimulaciju simpatikusom prije svega u bubrezima, povećana aktivnost RAAS sustava, poremećaji membranskih ionskih kanala i/ili transportera za Na^+, K^+ i Ca^{2+} s posljedičnim povećanim unutarstaničnim koncentracijama Ca^{2+} i vazokonstrikcijom, hiperinzulinemija i smanjena osjetljivost perifernih tkiva na inzulin, abnormalan sastav i/ili omjer lipoproteina u krvi. Esencijalna hipertenzija čini 90-95% svih dijagnosticiranih hipertenzija u praksi. S druge strane, sekundarna hipertenzija nastaje kao posljedica nekog drugog procesa koji se sažeto mogu prikazati na sljedeći način (Tablica 6).

Tablica 6. Najčešći uzroci sekudarne arterijske hipertenzije. Prilagođeno prema (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012).

Bubrežna	Endokrina	Neurogena	Kardiovaskularna	Jatrogena
Renovaskularna i bubrežna hipertenzija u užem smislu	Feokromocitom Primarni hiperaldosteronizam(Connov sindrom), Hiperparatireoza, Akromegalija, Cushingov sindrom,	Encefalitis, Poliomijelitis, Presjecanje baroreceptorskih živaca	Ateroskleroza, Koarktacija aorte, Aortalna insuficijencija, Arteriovenska fistula	Oralni kontraceptivi, Ergot alkaloidi, Triptani, Simpatomi-metici

Posljedice arterijske hipertenzije na organizam proporcionalne su s visinom tlaka i njenim trajanjem, a sama težina hipertenzija ne procjenjuje se samo na temelju izmjerenih vrijednosti krvnog tlaka, već i prema stupnju oštećenja ciljnih organa. U konačnici, arterijska hipertenzija dovodi do: tlačnog opterećenja srca („afterload“) i koncentrične hipertrofije lijevog ventrikula; povećava rizik dekompenzacije srca (rizik se smanjuje kod sistoličke i dijastoličke hipertenzije, raste kod izolirane sistoličke); povećava rizik ateroskleroze krvnih žila i razvitka ishemijskih bolesti srca te infarkta miokarda i kroničnog zatajenja srca, kao i hemoragijskog moždanog udara zbog olakšane rupture proširenih žila u mozgu; dovodi do oštećenja bubrežnog parenhima, tubularne atrofije i glomerularne fibroze zbog poremećenog protoka krvi i poremećene bubrežne samoregulacije protoka krvi kao posljedica fibroze i hijalinizacije krvnih žila, s posljedičnim ulaskom u začarani krug i razvitka kronične bubrežne bolesti.

Na molekularnoj razini, oštećenja endotela krvne žile trajno povišenim arterijskim tlakom, nekontroliranom hiperglikemijom, i dislipidemijama koje mogu započeti aterosklerotske procese dovest će do otežane vazodilatacije, povećane agregacije trombocita, infiltracije monocita iz cirkulacije i sazrijevanja u makrofage koji fagocititraju i oksidiraju lipoproteine, izlučuju proupalne i faktore rasta te kemoatraktante, zadebljanja stijenke krvne žile s posljedičnom proliferacijom glatkog mišićnog sloja, suženjem lumena i otežanim protokom krvi kroz takvu žilu.

Kada se na to nadovežu i neke druge bolesti, kao što je šećerna bolest tipa 1 i tip 2, dislipidemija (hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipoproteinemija) i abdominalna pretilost, jasno je zbog čega kardiovakularne bolesti imaju najveći udio u ukupnom mortalitetu u „razvijenim zemljama“ (Gamulin i sur, 2011).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), kardiovaskularne bolesti bile su uzork 49% smrti u Republici Hrvatskoj u 2011. godini, pri čemu je hipertenzija bila 7. uzrok smrtnosti u skupini kardiovaskularnih bolesti u navedenoj godini s 1494 smrti, odnosno

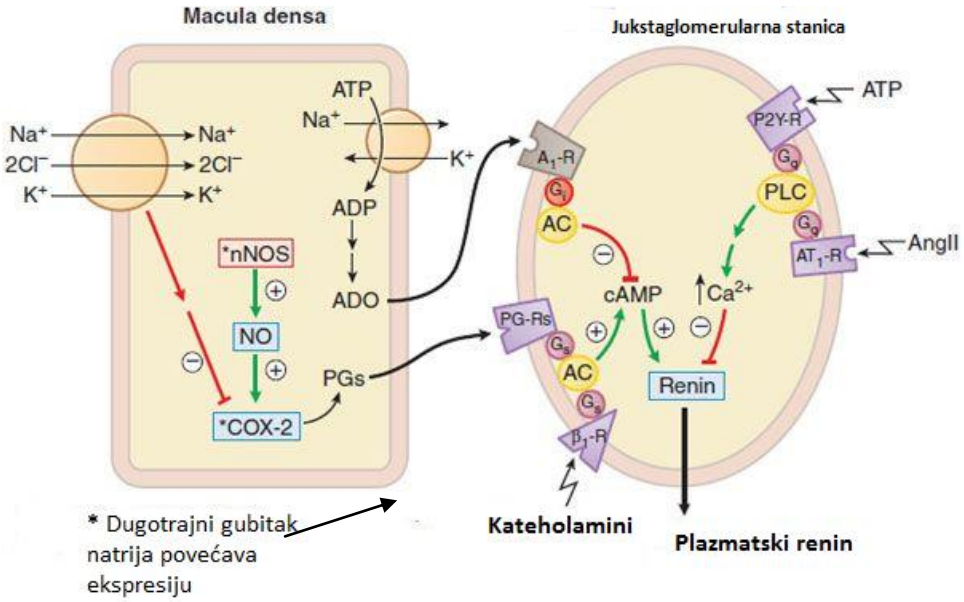
udjelom od 2.93%. u ukupnoj smrtnosti. Od tih 1494 smrti, 505 je muškaraca i 989 žena, očekivano najviše u starijoj životnoj dobi (65 i više godina).

Kako bi se smrtnost što više smanjila, potrebna je kombinacija promjena životnih navika i farmakoterapije.

Farmakoterapija arterijske hipertenzije beta blokatorima zasniva se na nekoliko predloženih mehanizama djelovanja. Predloženi mehanizmi snižavanja krvnog tlaka su smanjenje minutnog volumena srca zbog blokade β_1 receptora u srčanom mišiću i sinus-atrijskom čvoru, smanjenje izlučivanje renina i aktivacije RAAS sustava uslijed simpatičke stimulacije preko β_1 receptora u jukstaglomerularnim stanicama bubrega, smanjenje ukupnog perifernog otpora, sprječavanje ili usporavanje remodeliranja krvnih žila kod lijekova s antioksidativnim djelovanjem, smanjenje lučenja noradrenalina zbog inhibicije presinaptičkih β-receptora u vazomotoričkom centru, smanjenje aktivnosti baroreceptora, smanjenje volumena plazme, zaštita od pretjerane stimulacije kateholaminima uslijed fizičkog ili psihičkog stresa (Fisker i sur, 2015; Wehland i sur, 2012). Najrazumljiviji načini uključuju smanjenje pretjerane stimulacije miokarda simpatikusom koje bi inače dovelo do povećanja minutnog volumena srca zbog povećane snage kontrakcije i frekvencije rada srca uz povećanu brzinu provođenja impulsa iz atrija do ventrikula. Smanjenjem minutnog volumena srca smanjuje se i arterijski tlak. U kliničkim ispitivanjima uočeno je da beta blokatori najsnažniji antihipertenzivni učinak imaju upravo kod povećane aktivnosti simpatikusa, a puno slabiji u mirovanju (Fisker i sur, 2015).

Drugi najznačajniji mehanizam antihipertenzivnog učinka objašnjava se smanjenom aktivacijom renin-angiotenzin II- aldosteronskog sustava (RAAS) nakon stimulacije simpatikusom. Kada stanice makule dense u početnom dijelu distalnog kanalića nefrona registriraju smanjenu koncentraciju natrijevih i kloridnih iona u filtratu, pokreće se nekoliko molekulskih mehanizama da se takvo stanje spriječi (Slika 7). Jedan od tih mehanizama je aktivacija β_1- receptora u jukstaglomerularnim stanicama bubrežnih nefrona kako bi se u krv izlučila proteaza renin čiji je supstrat angiotenzinogen, od kojeg proteolizom nastaje dekapeptid angiotenzin I, slab vazokonstriktor, ali supstrat za angiotenzin-koncertirajući enzim (ACE, engl. *angiotensin converting enzyme*) koji ga cijepa u oktapeptid angiotenzin II, jedan od najsnažnijih tjelesnih vazokonstriktora, koji uz to potiče lučenje mineralokortikoida aldosterona iz zone glomerulose kore nadbubrežne žlijezde koji u glavnim stanicama sabirnih kanalića povećava reapsorpciju natrija. Na taj način moguće je objasniti i smanjenje volumena plazme kao jedan od antihipertenzivnih mehanizama beta blokatora (Guyton i Hall, 2012).

Kod osoba sa smanjenom aktivnošću RAAS sustava, kao što su Afroamerikanci i osobe starije životne dobi, logično je pretpostaviti slabiji antihipertenzivni učinak s beta blokatorima, ali i s lijekovima koji djeluju na RAAS sustav (British Hypertension Society, 2010).



Slika 7. Mehanizam lučenja renina iz jukstaglomerularnih stanica nefrona. Preuzeto i prilagođeno prema: https://basicmedicalkey.com/renin-and-angiotensin/

Kako zaključiti koji su beta blokatori najučinkovitiji antihipertenzivni lijekovi? Većina autora smatra da je njihov antihipertenzivni učinak približno jednak ako se primjene u ekvipotentnim dozama. Ipak, neki parametri prema kojima se razlikuju mogu utjecati na razlike u antihipertenzivnom učinku. Farmakokinetička svojstva i razlike među njima su važna zbog koncentracija koje pojedini lijek postiže u plazmi i zbog vremena u kojemu su te koncentracije unutar ciljanog terapijskog raspona. To znači da kod lijekova s kraćim vremenom polueliminacije i/ ili lijekova koji se intenzivno metaboliziraju u jetri, a pacijent je ultrabrzi metabolizator, antihipertenzivni učinak može izostati u određenim vremenskim intervalima ako se to ne prepozna i ne djeluje primjenom većih doza ili učestalijim doziranjem. Drugi važan parametar je selektivnost prema β_1 podtipu receptora jer blokada β_2 podtipa receptora sprječava vazodilataciju i smanjenje perifernog otpora (Gorre i sur, 2010). Zadnje metaanalize svrstavaju beta blokatore na dno izbora u terapiji esencijalne hipertenzije bez drugih komorbiditeta, no u toj tvrdnji postoji jedna greška. Naime, većina randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja, u kojima je kontrolna skupina dobivala placebo ili neki drugu skupinu antihipertenzivnih lijekova kao što su blokatori kalcijevih kanala, ACE-

inhibitori, tiazidni diuretici, antagonisti receptora za angiotenzin II, primala je atenolol ili metoprolol, kardioselektivne predstavnike bez vazodilatacijskih svojstava (DiNicolantonio i sur, 2015).

No, samo treća generacija beta blokatora dovodi i do vazodilatacije i do smanjene proliferacije glatkih mišića i remodeliranja stijenke krvnih žila, što ih čini prikladnijim lijekovima za liječenje hipertenzije, ali i drugih kardiovaskularnih bolesti, pogotovo kod bolesti perifernih arterija kad je primjena neselektivnih beta blokatora kontraindicirana.

Takvi lijekovi su nebivolol, karvedilol i labetalol (Wehland i sur, 2012).

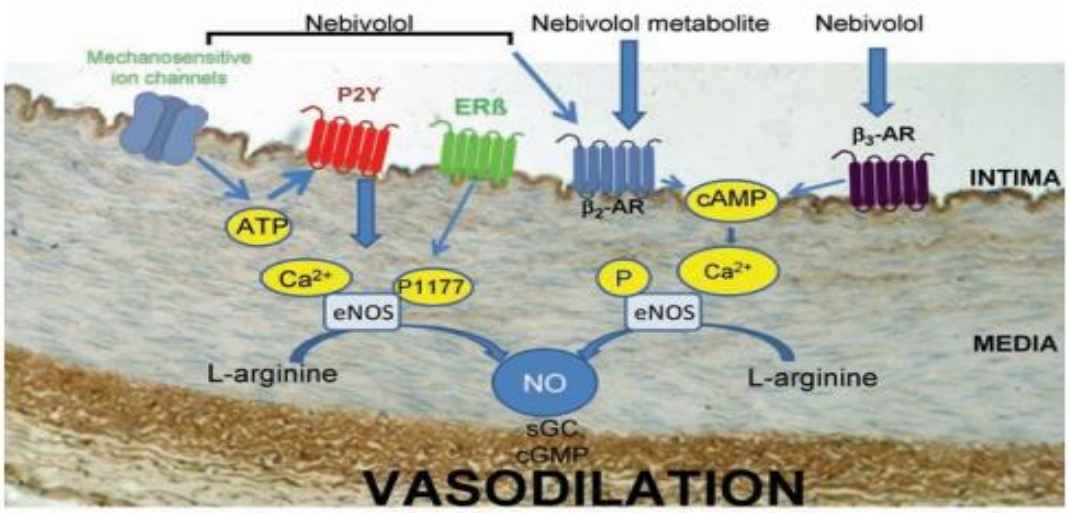
Nebivolol

Kao što je navedeno u tablici 1. , nebivolol je izrazito selektivan β_1 antagonist bez ISA i stabilizacije membrane. Jedan je od lipofilnijih lijekova iz ove skupine, a poseban je po mehanizmu vazodilatacije koji je potpuno drugačiji od ostalih beta blokatora te po enantiomer-selektivnom djelovanju (Slika 9). Nebivolol dolazi kao racemična smjesa D- (apsolutna konfiguracija je SRRR) i L-nebivolola (apsolutna konfiguracija je RSSS), pri čemu D-nebivolol ima 175 puta veći afinitet za receptore pa je taj enantiomer zaslužan za blokadu β-adrenoreceptora. S druge strane, L-nebivolol je odgovoran za vazodilataciju ovisnu o NO (vazodilatacija je posljedica aktivacije endotelne NO-sintaze koja iz L-arginina generira dušikov(II)oksid). Provodena su brojna istraživanja in vitro na kulturama endotelnih stanica ljudskih krvnih žila i in vivo na različitim životinjskim modelima kako bi objasnila mehanizme preko kojih nebivolol dovodi do vazodilatcije.

Istraživanja su pokazala da nebivolol aktivira β_3-adrenoreceptor u endotelnim stanicama krvnih žila i preko njih pokreće signalnu kaskadu koja kao konačni učinak ima hiperpolarizaciju stanice, najvjerojatnije preko aktivacije o kalciju ovisnih kalijevih kanala, ali i aktivaciju endotelne NO-sintaze zbog porasta unutarstanične koncentracije Ca^{2+} i sintezu NO iz L-arginina (Gupta i sur, 2008).

Primjećena je i aktivacija estrogenskih β receptora i vazodilatacija neovisna o genomskim učincima, no tek pri jako visokim dozama.

Preko mehanoosjetljivih ionskih kanala nebivolol dovodi do oslobađanja ATP-a koji djeluje na P2Y receptore na staničnoj membrani, uzrokuje povećanje unutarstanične koncentracije Ca^{2+} koji uzrokuje aktivaciju eNOS. Primjenm inhibitora Ca^{2+} -ATP-aze u endoplazmatskom retikulumu tapsigargina i/ ili primjenom antagonista P2Y receptora suramina i apiraze-fosfataze koja razgrađuje ATP, učinak je izostao **(**Kalinowski i sur, 2003; Gupta i sur, 2008).



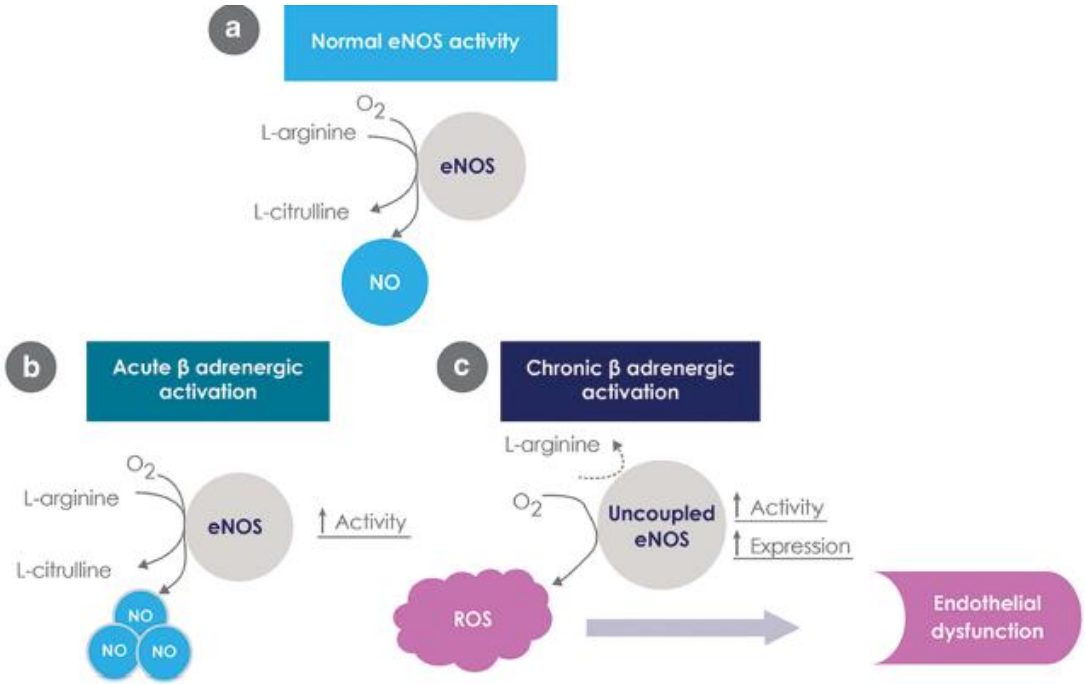
Slika 8. Pretpostavljeni mehanizmi vazodilatacije uzrokovane nebivololom. Preuzeto iz Wehland i sur, 2012)

Daljni učinci oslobođenog NO uključuju difuziju iz endotela u glatki mišićni sloj krvne žile i/ili u trombocite gdje aktivira reducirani oblik (fero oblik) gvanilat ciklaze koja iz GTP-a sintetizira cGMP, drugi glasnik koji u konačnici dovodi do vazodilatacijskog i antiagregacijskog djelovanja, antiproliferativnog djelovanja na glatke mišiće krvnih žila i smanjenje adhezije monocita iz cirkulacije (Slika 8). Takvi učinci izdvajaju nebivolol kao lijek izbora kod muškaraca kojima drugi beta blokatori ili neki drugi antihipertenzivni lijek uzrokuje erektilnu disfunkciju koja narušava kvalitetu života (Sharp i Gales, 2017).

Uz to, nebivolol postiže i antioksidativne te antiproliferativne učinke. Tako je uočeno da primjenom nebivolola dolazi do smanjene proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS), kao što su superoksidni anion (O_2^-), vodikov peroksid (H_2O_2), hidroksilni radikal (OH^-), te reaktivnih dušikovih spojeva (RNS), kao što je peroksinitrit ($ONOO^-$) zbog smanjenja aktivnosti NAD(P)H oksidaze i sprječavanja prelaska eNOS 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. Ipak, to je potrebno potvrditi randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (Coats i Jain, 2017). Antiproliferativni učinci su najslabije istraženi, ali pretpostavlja se da primjena nebivolola dovodi do smanjene ekspresije gena za proupalne citokine (čimbenik tumorske nekroze, TNF-α, interleukine-1 i 6, IL-1, IL-6), metaloproteinaze uključene u remodeliranje tkiva (MMP-2, MMP-9), vazokonstriktorske

molekule (endotelin-1), proupalne enzime (ciklooksigenaza-2, COX-2), adhezijske molekule na endotelnim i imunosnim stanicama koje su uključene u agregaciju trombocita i infiltraciju monocita (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, E i P selektin), ali i inaktivaciju o ciklinima ovisne kinaze 2 (Cdk2) i sprječavanje stanične diobe (Garbin i sur, 2008; Wehland i sur, 2012). Sve to na molekularnoj razini za posljedicu ima prevenciju oštećenja DNA, lipidne peroksidacije i oštećenja membrana organela ili stanice, sprječavanje inaktivacije ili oštećenja staničnih proteina zbog nitrozilacije, sprječavanje remodeliranja tkiva, apoptoze stanica, a na tkivnoj razini sprječava fibrozu i gubitak elastičnosti stijenke krvnih žila, infiltraciju monocita, agregaciju trombocita, sužavanje lumena i otežanog protoka krvi što onda predstavlja smanjenje rizika i za ishemijske bolesti srca, tromboze, infarkt miokarda ili moždani udar.



Slika 9. Djelovanje eNOS ovisno o (pato)fiziološkom stanju. Preuzeto s Coats i Jain, 2017

Karvedilol

Karvedilol je neselektivni, lipofilni beta blokator, bez ISA i sa stabilizirajućim učinkom na staničnu membranu. Zanimljiv je zato što ima dodatni mehanizam vazodilatacije koja je posljedica antagonizma α_1-adrenoreceptora u glatkim mišićima krvnih žila, iako postoje istraživanja koja navode vazodilataciju ovisnu o NO (Kozlovski i sur, 2006; Nishioka i sur, 2007).

Baš kao i nebivolol, karvedilol pokazuje antioksidativna i antiproliferacijska svojstva na životinjskim modelima ili in vitro istraživanjima koja mogu imati klinički značaj. Tako je uočeno kako primjena karvedilola u kulturi endotelnih stanica ljudskih umbilikalnih vena

(HUVEC, od engl. *human umbilical vein endothelial cells*) dovodi do inhibicije oksidacije lipoproteina niske gustoće (LDL, od eng. *low-density lipoproteins*) u makrofagima i smanjenja lučenja laktat-dehidrogenaze iz endotelnih stanica krvnih žila induciranog oksidiranim LDL-om (Yue i sur, 1995). Njegova antioksidativna svojstva sprječavaju lipidnu peroksidaciju, oštećenje DNA i dovode do smanjenja razina CRP-a (Kojima i sur, 2007; Lee i sur, 2005**)**. Antiapoptotsko djelovanje karvedilola u HUVEC modelu suprotstavlja se učincima citokina TNF-α, i neovisno je o beta blokadi, a uključuje smanjenje aktivnosti kaspazne kaskade zbog inhibicije otpuštanje mitohondrijskog citokroma c (Romeo i sur. 2000**)**, dok se adrenalinom inducirana apoptoza sprječava beta blokadom zbog inhibirane signalizacije preko Fas, Fas-liganda i kaspaze-3 signalnog puta (Rossig i sur, 2000**)**. Smanjena ekspresija adhezijskih molekula VCAM-1 i E-selektina na endotelnim stanicama u HAEC (engl., *human aortic endothelial cells*), nakon stimulacije s TNF-α, sprječava i rane početke aterogeneze (Chen isur, 2004). Antimitogeno djelovanje karvedilola sprječava proliferaciju glatkih mišića u stijenki krvnih žila, a uočeno je da karvedilol uspijeva spriječiti diobu stanica potaknutu različitim stimulansima, kao što su endotelin-1, angiotenzin II, trombin, epidermalni faktor rasta, faktor rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF, od engl. *platelet-derived growth factor*). Pretpostavlja se da je to posljedica inhibicije aktivnosti MAP- kinaze i reguliranja napredovanja staničnog ciklusa (Sung i sur, 1993).

Karvedilol smanjuje remodeliranje tkiva i odlaganje kolagena i fibronektina, nakon stimulacije faktorom rasta podrijetlom iz trombocita, zbog antioksidativnih svojstava i zbog aktivacije ERK (Extracellular Signal-regulated Kinase) ½ i p58 MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) u glatkim mišićima krvnih žila kod Sprague- Dawley soja štakora (Park i sur, 2006). Metaloproteinaze matriksa, primjerice MMP-2 i MMP-9, imaju važnu ulogu u remodeliranju tkiva koje vodi u proliferaciju glatkih mišića krvnih žila, zadebljanja stijenke krvne žile, olakšane agregacije trombocita s posljedičnom aterosklerotskim procesima. Primjena karvedilola smanjuje i oštećenje stanica ROS-ovima, ali i smanjuje transkripciju gena za MMP-2 i MMP-9, pogotovo ako je potaknuta s TNF-α (Wu i sur, 2007).

Klinička korist svih ovih učinaka kod ljudi još uvijek se treba potvrditi, ali karvedilol polako postaje lijek izbora kod kroničnog zatajenja srca i/ ili u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Učinak karvedilola na lipidni profil i osjetljivost tkiva na inzulin razmotrit će se u posebnom odjeljku.

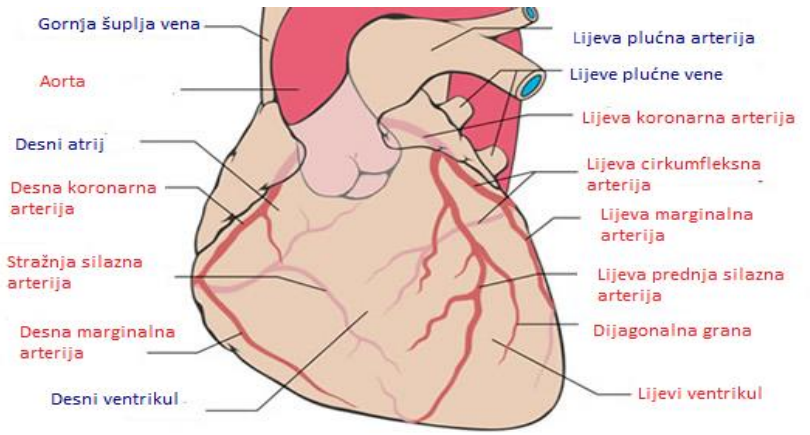
Labetalol

Labetalol nema tako istaknuta svojstva kao prethodna dva lijeka, ali i on postiže vazodilataciju zbog blokade α_1-adrenoreceptora koja uzrokuje smanjenje perifernog otpora Za

selektivnu blokadu α_1- adrenoreceptora odgovoran je S,R- stereoizomer, dok je R,R-stereoizomer odgovoran za učinak na β- adrenoreceptore (B. Zorc, 2001**)**. To je zapravo njegov najvažniji antihipertenzivni mehanizam. Labetalol je najpoznatiji po tome što ga mnoge smjernice ističu kao lijek izbora iz ove skupine lijekova u liječenju hipertenzije kod trudnica (Wehland i sur, 2012).

4.2. Farmakološka podloga primjene beta blokatora u ishemijskim bolestima srca

Koronarni krvotok odgovoran je za opskrbu samog srčanog mišića krvlju kako bi on mogao vršiti svoju funkciju opskrbe krvlju ostalih tkiva. Normalni koronarni protok krvi odraslog muškarca u mirovanju iznosi 70 mL/min/100 g srčane mase ili 225 mL/min, što čini 4-5% ukupnog srčanog minutnog volumena. Srce opskrbljuju dvije koronarne arterije koje izlaze iz uzlaznog luka aorte kao njezine prve grane, pri čemu desna koronarna arterija opskrbljuje najveći dio desne klijetke i stražnji dio lijeve klijetke u 80-90% ljudi, dok lijeva koronarna arterija opskrbljuje prednje i lijeve lateralne dijelove lijeve klijetke srca. Glavnina koronarne venske krvi iz mišića lijeve klijetke vraća se u desni atrij preko koronarnog sinusa dok najveći dio koronarne venske krvi iz mišića desne klijetke odlazi izravno u desni atrij preko malih prednjih kardijalnih vena, a mala količina venske krvi iz koronarnih žila vraća se putem sitnih Thebesijevih vena koje se ulijevaju u sve srčane šupljine (Slika 10).



Slika 10. Prikaz koronarne cirkulacije. Preuzeto i prilagođeno www.commons.wikimedia.org

Raspored krvnih žila u pojedinim slojevima srčanog mišića pokazuje određene posebnosti. Epikardijalne koronarne arterije opskrbljuju krvlju većinu miokarda, a nalaze se na vanjskoj površini srčanog mišića. Iz njih se granaju manje intramuskularne arterije koje prodiru u

mišić, a one vode u splet subendokardijalnih arterija koje se nalaze ispod endokarda (Guyton i Hall). Koronarni protok krvi karakteriziraju fazne promjene koje su drugačije od protoka u svim drugim žilama u tijelu. Naime, ukupni otpor zbroj je vaskularnog otpora i vanžilnog otpora ili otpora miokarda. Prilikom kontrakcije lijevog ventrikula muskulatura ventrikula pritišće koronarne arterije ovisno o veličini intramuralnog tlaka koji u sistoli opada od endokarda prema epikardu. To znači da je protok krvi kroz koronarne arterije najveći u ranoj dijastoli, smanjuje se kako dijastola napreduje i pada na minimalnu vrijednost prilikom izovolumne kontrakcije, ponovno poraste prilikom izbacivanja krvi u aortu, što odgovara povećanju aortalnog tlaka. Tek petina ukupnog koronarnog protoka krvi kroz lijevu koronarnu arteriju odlazi na sistolu. Protok krvi kroz desnu koronarnu arteriju također ima fazne promjene, ali one su puno manje zbog manjeg pritiska muskulature desnog srca. Konačno, koronarni protok regulira se promjenom žilnog otpora lokalnim čimbenicima ili pak preko živčanih mehanizama koji mogu biti posredni (promjena srčane aktivnosti u bilo kojem smjeru) ili neposredni (izravno djelovanje na koronarne arterije). Posredni učinci autonomnog živčanog sustava mijenjaju koronarni protok zbog promjene srčane aktivnosti u oba smjera i važni su u normalnoj kontroli koronarnog protoka. Oni dovode do suprotnih učinaka - od izravnih, jer mijenjanjem srčane aktivnosti dovode do promjene metaboličkih potreba miokarda, a onda lokalna regulacija protoka krvi širi krvne žile u slučaju povećanja aktivnosti preko simpatikusa ili sužava krvne žile u slučaju smanjenja aktivnosti preko parasimpatikusa. Neposredni učinci stimulacije simpatikusom uzrokuju i vazokonstrikciju i vazodilataciju, ovisno o tome koji tip adrenoreceptora dominira na stijenkama žila. Tako će stimulacija α-adrenoreceptora noradrenalinom uzrokovati konstrikciju krvne žile, dok će stimulacija β-adrenoreceptora, jače adrenalinom nego noradrenalinom, voditi ka dilataciji koronarne arterije. U epikardijalnim arterijama prevladavaju α-adrenoreceptori, a u intramuskularnim β-adrenoreceptori. U pravilu, simpatička stimulacija uzrokuje vazokonstrikciju, no ne treba zanemariti mogućnost vazodilatacije. Naravno da će prevelika simpatička stimulacija voditi u spazam krvnih žila i ishemiju miokarda često praćenu anginoznom boli, a upravo u tom stanju beta blokatori mogu biti od velike pomoći (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012).

Lokalna regulacija protoka krvi usko je povezana sa živčanom regulacijom i temelji se na vrlo jednostavnom načelu: povećana stimulacija srca simpatikusom povećat će metaboličke potrebe miokarda i dovest će do povećane oksidacije nutrijenata i povećane sinteze ATP-a, istovremeno se taj ATP-a povećano troši, a smanjena opskrba kisikom dovest će do cijepanja ATP-a do adenozina koji difundira izvan stanice i preko adenozinskih receptora uzrokuje

vazodilataciju. On nije jedina vazodilatacijska molekula, osim njega važni vazodilatatori su NO, prostaglandini E_2 i I_2, ioni kalija, vodika i CO_2.

Na potrošnju kisika u miokardu utječu: napetost stijenke klijetki koja je ovisna o volumenima punjenja i tlakovima protiv kojih srce potiskuje krv iz klijetki, kontraktilnost srca koja je ovisna o unutarstaničnoj koncentraciji kalcijevih iona i stimulaciji kateholaminima, te o frekvenciji srca koja je opet ovisna o kateholaminima (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012).

Anemija ili hipoksija također su poticaj za koronarnu vazodilataciju. Glavna razlika ova dva stanja u odnosu na ishemiju je to što kod njih perfuzija miokarda nije nužno poremećana, već je smanjena opskrba miokarda kisikom posljedica smanjenog parcijalnog tlaka kisika u tijelu (bolesti dišnog sustava ili smanjeni atmosferski tlak kiska) ili nedovoljne sinteze hemoglobina kao najvažnijeg prijenosnika kisika do ciljanih tkiva. Dakle, ishemijske bolesti srca karakterizira otežani protok krvi kroz koronarne arterije što uzrokuje i smanjenu dostavu kiska, ali i otežano uklanjanje produkata metabolizma. Ishemije mogu biti posljedica potpunog ili gotovo potpunog začepljenja koronarne arterije što onemogućava dostavu krvi u distalne dijelove od začepljenja i tada se govori o takozvanim opskrbnim (engl. *supply*) ishemijama. S druge strane, zahtjevne (engl. *demand*) ishemije karakterizira sužena, ali ipak protočna arterija koja ne može podmiriti potrebe miokarda zbog značajno povećane potrebe za kisikom uslijed fizičkog ili psihičkog opterećenja. Ova dva tipa ishemije razlikuju se u metaboličkim procesima ishemičnog miokarda. U fiziološkim uvjetima, miokard svoje visoke energetske potrebe namiruje aerobnim metabolizmom u mitohondrijima, β-oksidacijom masnih kiselina kao primarnog izvora energije. ATP koji nastaje u oksidativnoj fosforilaciji sadrži energetski bogate fosfoanhidridne veze koje su izvor energije za brojne procese u miokardu, od kontrakcije koja je posljedica međudjelovanja aktinskih i miozinskih niti te iona kalcija, do aktivnog prijenosa kroz membrane pomoću crpki kao što su Na^+/K^+ i Ca^{2+} - ATPaze. Ishemični miokard kao primarni izvor energije koristi glukozu što dovodi do nekoliko problema. Smanjenja perfuzija miokarda usmjerava inače aeroban metabolizam miokarda u anaerobnu razgradnju glukoze u procesu glikolize. Takav proces proizvodi manje ATP-a u stanici, a gomila određene metaboličke produkte koji pogoršavaju stanje, prije svega mliječnu kiselinu koja je uzrok drugih problema. Prvi je taj što povećava osmolarnost staničnog sadržaja i može dovesti do ulaska vode osmozom u miocite i ukoncentriravati ione u izvanstaničnoj tekućini, a posebno je naglašena hiperkalijemija. Drugi je taj što dovodi do pada pH i promjene funkcije staničnih proteina. Zbog smanjene sinteze ATP-a, otežani su svi aktivni procesi u stanici. To uzrokuje gomilanje Na^+ i Ca^{2+} u stanici, a K^+ izvan stanice.

Povećanje unutrastanične koncentracije Ca^{2+} otežava relaksaciju miokarda u dijastoli, a nedovoljna sinteza ATP-a otežava kontrakcije miokarda. Tako u opskrbnoj ishemiji miokarda kontrakcije u odgovarajućem dijelu miokarda jako slabe i taj dio postaje mlohav, dok kod zahtjevne ishemije kontraktilnost nije ugrožena, ali tahikardije uzrokuju prebrze depolarizacije i prevelike unutrastanične koncentracije Ca^{2+} koje otežavaju relaksaciju miokarda i vode u dijastoličku disfunkciju miokarda. Koronarna insuficijencija označava narušavanje ravnoteže između potrebe i potrošnje kisika, s jedne strane, te njegove dopreme u miokard u skladu s tim potrebama, s druge strane. Ravnoteža se može narušiti tako da se poveća potrošnja uslijed povećane napetosti stijenke, frekvencije i kontraktilnosti srca uz nepromijenjene mogućnosti dostave kiska, što nije čest slučaj ili da se smanji mogućnost dostave zbog opstrukcija u krvnim žilama ili smanjenog parcijalnog tlaka kisika, što je češći slučaj, a česta je kombinacija oba mehanizma (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012).

Koji su najčešći uzroci ishemijskih bolesti srca? Kao i kod drugih kardiovaskularnih bolesti, teško je uspostaviti jasnu kronologiju događaja i uzročno posljedičnu vezu koja je apsolutno odgovorna za određeno stanje, pogotovo kad se uzmu u obzir sva ispreplitanja tih stanja i njihova međudjelovanja. Sve promjene koje dovode do disfunkcije endotela krvnih žila u srcu dovest će do posljedičnog remodeliranja te žile, suženja njenog lumena i povećanog otpora normalnom protoku krvi. Najčešći uzrok su svakako aterosklerotski procesi u stijenci žile koji su kombinacija dugotrajnih i nereguliranih dislipidemija, hipertenzija, pretilosti i fizičke neaktivnosti, šećerne bolesti i pušenja ili bilo kojih njihovih kombinacija. Što prvo pokreće aterosklerotski proces, a što ga onda pogoršava nemoguće je ustavnoviti (Gamulin i sur, 2011).

Akutna opstrukcija krvne žile može biti posljedica lokalnog mišićnog spazma u toj žili zbog živčanih stimulacija ili zbog doticaja s rubovima aterosklerotske ploče. Takav oblik ishemijske bolesti srca naziva se varijantna ili Prinzmetalova angina.

Najvažnije posljedice dugotrajnih ishemijskih procesa u krvnim žilama jesu kronično zatajenje srca i infarkt miokarda i pod svaku cijenu moraju se spriječiti ili usporiti primjenom odgovarajućih lijekova i promjenom životnih navika.

Angina pectoris označava klinički termin za bol koja je posljedica reverzibilne i kraće ishemije miokarda, za razliku od infarkta kod kojeg ishemija traje određeni kritični vremenski period. Ta bol se obično javlja nad srcem iznad gornjeg dijela sternuma, ali se osjeća i u vratu, lijevom ramenu i lijevoj ruci, a kao razlog tomu je embrionalni razvoj srca i navedenih udova, koji počinje iz vrata pa su zbog toga srce i navedena područja inervirana vlaknima za bol iz istog odjeljka kralježničke moždine. Smatra se da je bol posljedica aktivacije nociceptora

kemijskim medijatorima koji nastaju u ishemičnom miokardu, prije svega mliječnom kiselinom, bradikininom i histaminom (Guyton i Hall, 2012**)**.

Kronična stabila angina pectoris označava stanje u kojem se napadaji bolova ne mijenjaju po jakosti, trajanju i učestalosti u posljednja dva mjeseca i u tom stanju primjena farmakoterapije je uobičajena. Beta blokatori su jedni od najvrednijih lijekova u takvom stanju koji su odgovorni za prevenciju ishemije, smanjenje reinfarkcije i povećanje preživljavanja. Nestabilnu anginu pectoris karkateriziraju češći i dulji napadaji uz pogoršanje u odnosu na prethodne i u pravilu dovode do manje nekroze miokarda. Ovaj klinički entitet se označava kao akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije u EKG-u i karakteriziran je povećanjem koncentracije troponina i MB-CK (Muscle-Brain Creatin Kinase) u serumu bez tipičnih elektrokardiografskih znakova. U podlozi ovog entiteta je nestabilna ravnoteža na aktivnom plaku u stijenci krvne žile sa znakovima upale i sudjelovanjem staničnih i humoralnih faktora koje vode ka vaskularnom spazmu i trombozi. U akutnoj fazi ovog stanja primjena beta blokatora nije opravdana, ali nakon akutne faze, kad je pacijent hemodinamski stabilan i srčano kompenziran, primjena se preporuča (Gamulin i sur, 2011).

Nakon detaljnog opisa fizioloških posebnosti koronarnog protoka kao i patofizioloških mehanizama kod poremećaja koronarnog protoka krvi, može se prepoznati uloga beta blokatora u terapiji ishemijskih bolesti srca. Najvažnija uloga beta blokatora u terapiji ishemijskih bolesti srca, s naglaskom na terapiju stabilne angine pectoris, jest smanjenje potrebe miokarda za kisikom s obzirom da simpatička stimulacija dovodi do povećane frekvencije rada srca (pozitivno kromotropno djelovanje) i do povećanja kontraktilnosti srca (pozitivno inotropno djelovanje), što su 2 od 3 čimbenika koji povećavaju potrošnju kisika u miokardu. Bez obzira koja je patofiziološka podloga pretjeranog učinka kateholamina na miokard, uporebom beta blokatora posljedice pretjerane stimulacije mogu se spriječiti. Koji su mehanizmi u podlozi tog djelovanja? Prvo, usporavanje frekvencije srca prema fiziološkim vrijednostima vodi prema povećanju trajanja srčanog ciklusa u kojem 60% vremena otpada na dijastolu, a 40% na sistolu. To dovodi do skraćenog trajanja sistole (opisano je da prilikom sistole muskulatura miokarda pritišće koronarne krvne žile i smanjuje protok krvi kroz njih) te produljujenog dijastoličkog punjenje ventrikula tijekom kojeg je protok kroz koronarne žile povećan (Gamulin i sur, 2011).

Uz to, beta blokatori dovode do sniženja arterijskog tlaka pa smanjuju tlačni gradijent kojeg lijevi ventrikul mora savladati prilikom sistoličkog potiskivanja krvi u aortu pa je sistolička napetost stijenke miokarda manja, a to onda povećava protok kroz koronarne krvne žile i smanjuje potrebe miokarda za kisikom. Ipak, to dovodi do povećanog završnog dijastoličkog

volumena i povećanja ejekcijskog vremena i zbog toga je potrebna kombinirana terapija s organskim nitratima ili nitritima kao prolijekovima koji su izvor NO.

Na staničnoj razini, beta blokatori svojim antagonističkim djelovanjem na β-adrenoreceptore u miokardu dovode do smanjene potrebe za kisikom što dovodi do normaliziranja proizvodnje i potrošnje ATP-a. Kako je već objašnjeno, ATP je izvor energije za brojne procese u stanicama, pri čemu su u miokarda posebno važna dva procesa. Prvi od njih je nesmetan rad Na^+/K^+ crpke koje održava razliku potencijala između stanice i izvanstanične tekućine potrebnu za nesmetanu depolarizaciju stanične membrane. Drugi proces s kojim je ta crpka usko povezana je rad izmjenjivača (kontratransportera) Na^+/Ca^{2+} koji izmjenjuje iona kalcija iz miocita za iona natrija iz izvanstanične tekućine. S obzirom da smanjenje aktivnosti Na^+/K^+ crpke povećava unutarstaničnu koncentraciju Na^+ iona, smanjuje se izbacivanje Ca^{2+} iona i otežava se relaksacija miokarda. Kad se tomu pridoda smanjeno uklanjanje Ca^{2+} preko Ca^{2+}-crpke u membrani sarkoplazmatskog retikuluma, jasno je zbog čega je dijastolička relaksacija miokarda otežana i zbog čega primjena beta blokatora olakšava dijastoličku relaksaciju. Uz to, na slici 8. pokazano je kako aktivacija β- adrenoreceptora dovodi do fosforiliranja i otvaranja L-tipa kalcijevih kanala kroz koje Ca^{2+} ulaze u stanicu i omogućavaju kontrakcije miokarda. Antagonizmom receptora i taj učinak je spriječen (Gamulin i sur, 2011; Katzung i sur, 2011).

Zaključno, beta blokatori su jedni od najvažnijih lijekova u terapiji ishemijskih bolesti srca. Njihova primjena dovodi do smanjenja boli kod povećanog fizičkog napora i/ili kod povećane aktivnosti simpatikusa kod psihološkog uzbuđenja ili stresnog događaja. To je posebno važno kod ljudi koji su svjesni da boluju od kardiovaskularnih bolesti i aktivno provode nefarmakološke mjere liječenja koje uključuju povećanu fizičku aktivnosti. Isto tako je važno kod osoba koji u svojoj profesionalnoj karijeri obavljaju teške fizičke poslove i kod kojih veći dio dana postoji potreba za povećanom aktivnošću simpatikusa. Uz to, beta blokatori su korisni lijekovi i za liječenje asimptomatske ishemične epizode koja nije povezana s boli u prsima, a može se uočiti na EKG-u (Gamulin i sur, 2011; Katzung i sur, 2011).

Prema dokumentu ESC o beta blokatorima, oni se trebaju uvesti u terapiju kod preboljelog infarkta miokarda pri čemu dovode do sekundarne prevencije infarkta, do povećanja preživljavanja i do smanjenja i prevencije ishemije i ishemijske boli. (class I, level A) Kod osoba bez infarkta miokarda u anamnezi, ali sa simptomima angine, njihova primjena za prevenciju i kontrolu ishemije nosi oznaku class I, level A, za prevenciju infarkta class I, level B, a za povećanje preživljavanja class I, level C. Oznaka class I znači da je taj lijek ili način liječenja dokazano potvrđen kao učinkovit, koristan i da donosi prednosti, dok oznakau II

karakterizira postojanje suprotstavljenih mišljenja ili dokaza, pri čemu je kod oznake IIa težina dokaza ipak na strani koristi i učinkovitosti određenog lijeka, a kod oznake IIb dokaza ili suglasnih mišljenja za učinkovitost i korist ima manje. Oznake level A, B i C odnosi na razinu studija na kojima su ti dokazi dobiveni. Tako level A označava podatke pribavljenje u metaanalizama ili više randomiziranih kliničkih ispitivanja, oznaka level B odnosi se na podatke pribavljene u nerandomiziranim ili samo jednom randomiziranom kliničkom ispitivanju, a level C u malim studijama, pregledu slučaja ili dogovorom stručnjaka koji se bave tematikom i problematikom određenog područja.

Također, ovaj dokument ne daje prednost niti jednom pripadniku skupine u odnosu na drugi. Svaki novi beta blokator koji dolazi na tržište mora dokazati svoju učinkovitost u odnosu na učinkovitost propranolola kao zlatnog standarda. Iako propranolol ima dokazane učinke u brojnim indikacijama, razvoj selektivnijih lijekova istisnuo ga je kao lijek prvog izbora. Stoga generalne smjernice prednost ipak daju kardioselektivnim predstavnicima (De´zsi i Szentes, 2017) pa su prijašnja istraživanja koristila atenolol (studija *Total Ischaemic Burden European Trial*, TIBET, te studija *Atenolol Silent Ischaemia Study*, ASIST), metoprolol (studija *Angina Prognosis Study in Stockholm*, APSIS) i bisoprolol (studija *Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study*, TIBBS) (ESC Expert consensus document). Prema TIBET-u, nije uočena nikakva klinički značajna razlika atenolola u odnosu na nifedipin, dok je u ASIST-u upotreba atenolola smanjila ishemične epizode i popravila ukupne kardiovaskularne funkcije nakon godinu dana rerapije u usporedbi s placebom . Prema APSIS-u, tretman metoprololom i verapamilom imao je sličan klinički ishod, a prema TIBBS-u terapija bisoprololom je bila učinkovitija u smanjenju broja i trajanja ishemičnih epizoda od terapije nifedipinom (ESC Expert consensus document, 2004). S obzirom na dodatna istaknuta vazodilatacijska svojstva karvedilola i nebivolola, ti bi lijekovi mogli postati novi lijekovi izbora iz skupine beta blokatora, ali za to su potrebne dobro dizajnirane kliničke studije koje bi se jasno usmjerile na moguće prednosti spomenutih lijekova nad ostalim beta blokatorima. Općenito, uloga beta blokatora je itekako poznata i prihvaćena u ishemijskim bolestima srca i niti jedne smjernice ne dovode u pitanje njihovu upotrebu u tim stanjima, za razliku od njihove primjene u esencijalnoj hipertenziji bez drugih komorbiditeta.

4.3. Farmakološka podloga primjene beta blokatora u kroničnom zatajenju srca i sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda

Kronično zatajenje srca označava stanje u kojem srce gubi sposobnost izbacivanja minutnog volumena, uz normalne tlakove i volumene punjenja, koje bi zadovoljilo metaboličke potrebe

organizma. Postoji nekoliko mogućnosti kako raščlaniti pojam zatajenje srca. Akutno zatajenje srca posljedica je začepljenja (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, već je jedina opcija liječnička intervencija. Ako se na vrijeme ne intervenira, smrt nastupa zbog sljedećih razloga. Zbog smanjenje opskrbe miocita krvlju i onda kasnije i potpunog odumiranja, smanjuje se srčani minutni volumen pa dolazi do periferne hipoperfuzije uz posljedično oštećenje organa, zbog nakupljanja krvi u plućima razvija se plućni edem, a snažni simpatički refleksi, proširenje klijetke, hiperkalijemija i nepotpuno repolarizirana stanična membrana ishemičnih miocita najčešći su uzroci fatalne ventrikularne fibrilacije (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012**)**. 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. 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, može se raditi o lijevostranom ili o 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.

Što sve može uzrokovati kronično zatajenje srca? Sva stanja koja kroz duži vremenski period uzrokuju povećano tlačno opterećenje srca, povećano volumno opterećenje srca, smanjenu kontraktilnost srca, smanjeno dijastoličko punjenje srca ili poremećaje u ritmu srčanog rada dovode do zatajenja srca. U kliničkoj praksi puno češći su slučajevi zatajenja srca sa smanjenim minutnim volumenom, naspram zatajenja srca 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 kiskiom uzrokuje vazodilataciju), beri-beri (hipovitaminoza vitamina B_1, 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 koja se obrađuje u poglavlju 4.7. Zatajenje srca s povećanim minutnim volumenom treba liječiti djelovanjem na osnovni uzrok, a ne simptomatski (Gamulin i sur, 2011).

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 i dijastoličko (volumno) zatajenje kojeg obilježava otežano punjenje srca krvlju tijekom dijastole 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 uzroci su arterijska hipertenzija, kardiomiopatije, aortalna ili mitralna stenoza, aortalna ili mitralna regurgitacija, bakterijski endokarditis, kardiotoksični lijekovi (antraciklini), konstrikcijski 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 (ejekcijskom frakcijom), a ako padne ispod 20%, riječ je o teškom zatajenju srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF, *engl. Left ventricular ejection fraction*).

U procesu koji se naziva kronično zatajenje srca aktiviraju se kompenzacijski mehanizmi kojima organizam pokušava obnoviti narušenu homeostatsku ravnotežu, a možemo ih podijeliti na srčane i nesrčane mehanizme (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012**)**. Klinička istraživanja dovela su do promjene pristupa farmakoterapiji pri čemu se sada farmakoterapija usmjerava na kompenzacijske mehanizme koji dugoročno vode k pogoršanju stanja i povećanoj smrtnosti (Katzung i sur, 2011**)**.

Srčani kompenzacijski mehanizmi nazivaju se još i intrizični i uključuju aktivaciju Frank-Starlingovog mehanizma, hipertrofiju i dilataciju miokarda. Samo srce ne kontrolira izravno minutni volumen, već su primarni kontrolori čimbenici u perifernoj cirkulaciji koji mijenjaju venski dotok krvi u desni atrij, a srce na njega reagira Frank-Starlingovim mehanizmom. Frank-Starlingov mehanizam označava sposobnost miokarda da se prilagodi na povećani venski dotok krvi i povećano volumno opterećenje srca tako što novopridošli volumeni krvi isteže stijenku miokarda, a aktinske i miozinske niti miokarda dolaze u položaj koji je skoro najpovoljniji za stvaranje potrebne više sile. U konačnici, Frank-Starlingov mehanizam odgovoran je za prilagodbu svakog udarnog volumena srca dijastoličkom punjenju (volumen krvi koji se izbaci tijekom jedne kontrakcije kod zdravog mladog muškarca u mirovanju iznosi 70 mL). Ovaj mehanizam je učinkovit sve dok je očuvana i kontraktilna sposobnost miokarda, no progresijom stanja Frank-Starlingov mehanizam uzrokuje povećanje tlaka punjenja i pomiče srce prema stanju u kojem je povećanje udarnog volumena manje od povećanja dijastolčkog tlaka i volumena punjenja (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012**)**.

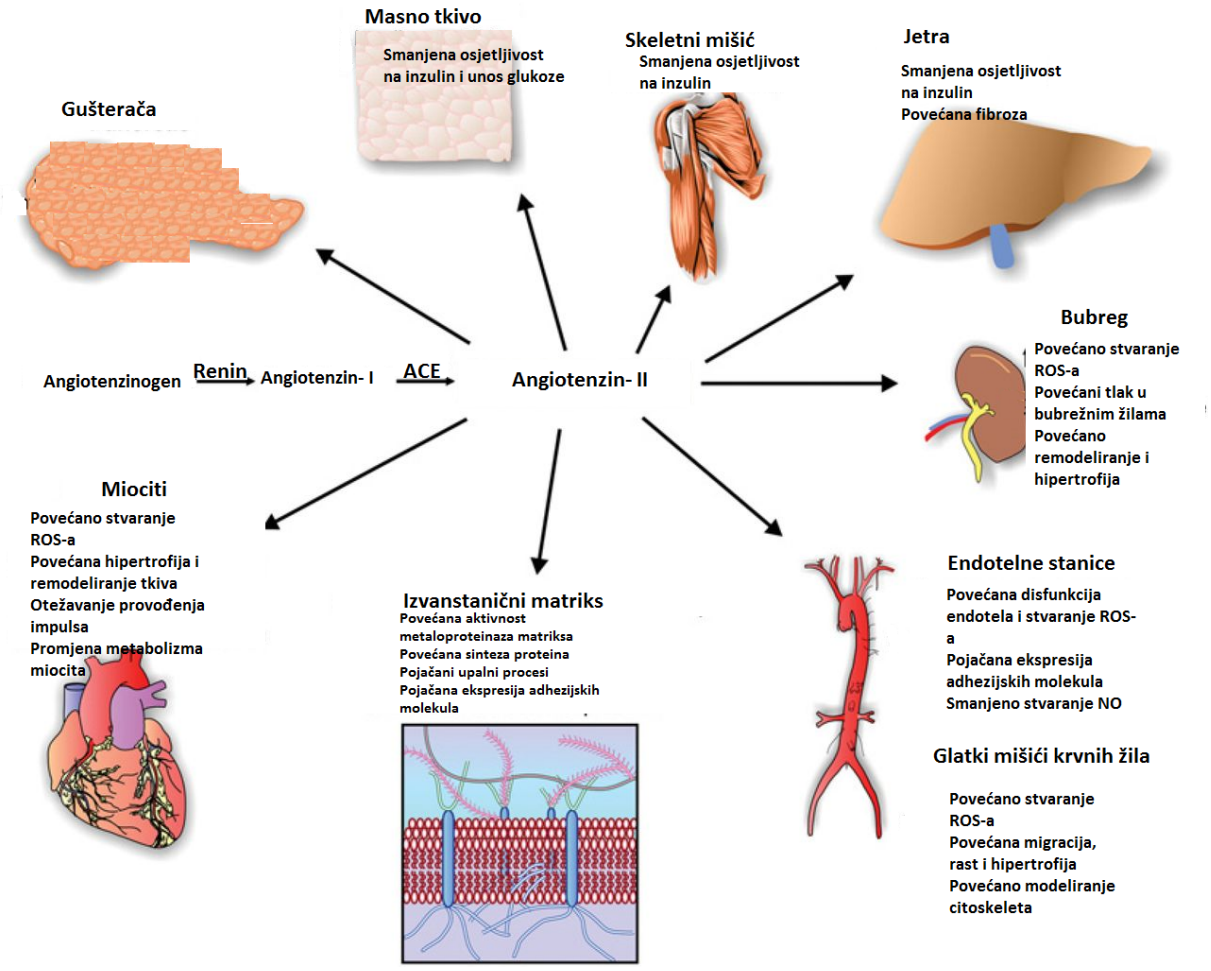
Nakon trećeg mjeseca života, prestaje dioba miocita pa je za sav kasniji rast odgovorna hipertrofija srca s obzirom na to da se veličina srca stalno prilagođava potrebama organizma. Hipertrofija označava povećanje volumena stanice pa i organa kojeg te stanice čine. Broj mitohondrija, površina membrane, veličina miofibrila i sarkoplazmatskog retikuluma u miocitima stalno se mijenja prema potrebama organizma, dok se veličina jezgre u pravilu ne mijenja i omjer volumena jezgre i stanice opada kako srce hipertrofira. Zakonitosti hipertrofija srca slijede iz Laplaceovog zakona: N= PxR/2h, pri čemu je N napetost stijenke, P tlak u srčanoj šupljini, R polumjer klijetke, a h debljina stijenke. Kod tlačnog opterećnja srca napetost stijenke povećava se prilikom kontrakcije miokarda pa je potrebna veća sila kontrakcije za postizanje višeg ventrikularnog tlaka koji će omogućiti izbacivanje krvi iz ventrikula. Kao posljedica, više se povećava volumen miofibrila nego volumen mitohondrija, novosintetizirane sarkomere položene su paralelno, a zadebljanje stijenke uzrokuje koncentričnu hipertrofiju uz zadebljanje stijenke. Zbog toga se potrebna sila za postizanje ventrikularnog tlaka raspoređuje na više sarkomera pa je je potrebna manja sila po jednoj sarkomeri. Prema Laplaceovom zakonu, navedene promjene uzrokuju manju napetost stijenke. Kod volumnog opterećenja srca dolazi do povećanja dijastoličkog tlaka i dijastoličke napetosti stijenke na koje miokard odgovara povećanjem volumena i mitohondrija i miofibrila i dovodi do ekscentrične hipertrofije ili dilatacije ventrikula. Dilatacija klijetke uzrokuje serijsko dodavanje sarkomera i povećanje volumena miofibrila koji povećava polumjer klijetke (R) i napetost stijenke (N). Zbog toga se povećava sinteza sarkomera koje se postavljaju paralelno i tako dovode do zadebljanja stijenke i osiguravaju normalan h/R omjer i smanjenje dijastoličke napetosti stijenke. Sve dok podražaji koji dovode do hipertrofije srca traju toliko da ne dovedu do oštećenja funkcije srca, hipertrofija je korisan mehanizam koji osigurava adekvatnu reakciju na tlačno ili volumno opterećenje srca (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012**)**. Ipak, ako se uzroci koji dovode do hipertrofije i dilatacije ne uklanjaju, stanje napreduje sve do granice u kojoj metaboličke i stukturne promjene smanjuju kontraktilnost i mogućnost relaksacije srca, a povećano srce osigurava dobru podlogu za nastanak aritmija, od kojih je najopasnija fibrilacija ventrikula, zbog povećanog puta kojim impulsi putuju. Kako povećanje mase miokarda ne može biti popraćeno prikladnim povećanjem volumena mitohondrija i prikladnom vaskularizacijom koja će i dalje osiguravati prikladan protok krvi, metaboličke potrebe srca prerastu mogućnosti dopreme kisika i stvaranja energije za održavanje tolike mišićne mase. U pravilu, ishemija najviše pogađa subendokardijalne krvne žile hipertrofiranog srca zbog čega se degenerirane mišićne stanice zamjenjuju vezivnim tkivom, odnosno dolazi do fibroze subendokardijalnog dijela miokarda.

Unutarstanični mehanizmi i posljedice do kojih dolazi kada srce ne može podmiriti svoje energetske potrebe opisani su u poglavlju 4.2. pa će se ovdje samo istaknuti posljedice važne za patofiziologiju kroničnog zatajenja srca. S jedne strane, nedovoljna proizvodnja energije u miokardu otežava sintezu i obnovu miofibrila u miocitu što uzrokuje smanjenu kontraktilnost srca uz isto ili povećano volumno ili tlačno opterećenje i vodi u sistoličku disfunkciju. S druge strane, neurohumoralni mehanizmi dovode do povećanja unutarstanične koncentracije Ca^{2+} što smanjuje rastezljivost miokarda i vodi u dijastoličku disfunkciju. Sada je potrebno objasniti koji su to nesrčani mehanizmi kompenzacije zatajenja srca i onda objasniti združene učinke srčanih i nesrčanih mehanizama kao i njihove posljedice ako se na vrijeme ne krene s (farmako)terapijom (Gamulin i sur, 2011**)**.

Nesrčani mehanizmi zovu se još i ekstrinzični, a dva najvažnija su aktivacija simpatikusa i RAAS sustava pa se zato zovu i neurohumoralni. Zbog smanjenog srčanog minutnog volumena uslijed akutnog zatajenja srca, smanjuje se efektivni arterijski volumen krvi, a povećava se volumen krvi u venama i venski tlak. Tada se aktiviraju živčani refleksi navedeni u dijelu 4.1., od kojih je sigurno najvažniji baroreceptorski refleks aktiviran smanjenjem arterijskog tlaka u karotidnim sinusima. Snažna stimulacija simpatikusom uzrokovat će povećanje kontraktilnosti i frekvencije srca, povećani venski priljev srcu zbog povećanja venskog tonusa omogućava aktiviranje Frank-Starlingovog mehanizma, a vazokonstrikcija krvnih žila na periferiji povisuje arterijski tlak i ima kao cilj očuvanje cirkulacije kroz mozak i srce. Aktivacija RAAS sustava posljedica je dva mehanizma. Prvi je učinak kateholamina na lučenje renina koje je opisano u dijelu 4.1., a drugi je simpatička vazokonstrikcija aferentne i eferentne arteriole čime se smanjuje minutna glomerularna filtracija (MGF) u bubrezima. Smanjenjem MGF usporava se protok krvi kroz tubule i povećava se reapsorpcija NaCl u proksimalnom kanaliću, što dovodi do smanjene koncetracije NaCl koji dolazi do makule dense, specijaliziranih epitelnih stanica u početnom dijelu distalnog tubula nefrona koje su anatomski povezane s jukstaglomerularnim stanicama u stijenkama aferentne i eferentne arteriole. Stanice makule dense tada pokreću dvostruki odgovor: potiču lučenje renina iz jukstaglomerularnih stanica koje su glavno spremište prorenina i aktiviraju RAAS sustav te izravno smanjuju otpor aferentne arteriole i tako povećavaju MGF i bubrežni protok krvi. Angiotenzin II je snažan vazokonstriktor koji je odgovoran za opću vazokonstrikciju i povećanje perifernog otpora, ali i za konstrikciju eferentne arteriole što dovodi do povećanja MGF, a zbog stimuliranog lučenja aldosterona povećana je reapsorpcija Na^+ i vode u glavnim stanicama sabirnih kanalića. Isto tako, smanjenje efektivnog arterijskog volumena povećava sintezu antidiuretskog hormona u supraoptičkim jezgrama hipotalamusa i egzocitozu u

neurohipofizu odakle se luči u cirkulaciju. Antidiuretski hormon značajno poveća propusnost membrane epitelnih tubularnih stanica u sabirnim cijevima za vodu i uzrokuje reapsorpciju vode uz povećanje izvanstaničnog volumena. Konačni rezultat je povećanje volumena izvanstanične tekućine i povećani venski priljev srcu što osigurava količinu krvi za održavanje potrebnog minutnog volumena. Ako se miokard uspije oporaviti i obavljati svoju funkciju pumpe, ovaj kompenzacijski mehanizam odgovoran je za preživljavanje organizma jer je u kritičnom trenutku osigurao dovoljnu opskrbu miokarda krvlju. Tada se govori o kompenziranom zatajenju srca i konačni ishod ovisit će o brzini intervencije, o brzini oporavka miokarda i mogućnosti oporavka srčane funkcije, točnije srčane rezerve. U pravilu, oporavljeno srce nikad ne postigne radne sposobnosti prije zatajenja i zbog toga je nužno spriječiti da se takvo stanje ponovi (Guyton i Hall, 2012). No, ovaj mehanizam može dovesti do nastajanja začaranog kruga reakcija koje dovode do opće kongestije praćene edemima i povećanim volumnim opterećenjem srca. Kod dugotrajnog tlačnog i/ili volumnog opterećenja srca, pogotovo u kombinaciji s ishemijskim bolestima srca, miokard nije sposoban održavati primjeren srčani minutni volumen, a zbog njegove hipertrofije i dilatacije kako bi koliko-toliko održao minutni volumen, rastu njegove metaboličke potrebe. S obzirom da takvo stanje ponavljano traje, a uzroci se ne uklanjaju, u konačnici srce ponovno toliko oslabi da ne može osigurati minutni volumen koji je dovoljan za postizanje efektivnog arterijskog volumena krvi i prikladne perfuzije perifernih organa krvlju. Tada se opet javljaju vansrčani kompenzacijski mehanizmi koji uzrokuju povećano zadržavanje Na^+ i vode, povećani periferni otpor i povećani venski priljev u desni atrij. To dovodi do dodatnog tlačnog i volumnog opterećenja srca koje je već insuficijentno pa se ejekcijska frakcija još više smanjuje. Tako nastaje začarani krug u kojem aktivacija neurohumoralnih mehanizama dovodi do pogoršanja stanja, pri čemu najveća opasnost prijeti od razvoja akutnog plućnog edema zbog povećanog nakupljanja krvi u plućnoj cirkulaciji koje povisuje hidrostatski tlak na razine pri kojima se krvna plazma filtrira u alveole, što smanjuje oksigenaciju krvi, dodatno slabi opskrbu srca kisikom i uzrokuje perifernu vazodilataciju. U ovom stadiju, koji se zove i dekompenzacija srca, potrebno je hitno liječenje diureticima kao što je manitol ili furosemid te kardiotoničnim lijekovima kao što su (metil)digoksin, levosimendan, dobutamin, dopamin, milrinon. No, neurohumoralne signalne molekule dovode do još nekih učinaka koji pogoršavaju stanje. Dugotrajno povećane koncentracije kateholamina, angiotenzina II, endotelina, proupalnih citokina (TNF-α, IL-6) i brojnih drugih peptida (hormon rasta, neuropeptida Y, vazoaktivnog intestinalnog peptida, leptina, tvari P, neurokinina A, ...) u plazmi dovode do disfunkcije žilnog endotela i do promjena u miocitima miokarda. Učinci angiotenzina II na srce i endotel

krvne žile prikazani su na slici 11. Svi ti učinci mogu se sumirati na sljedeći način. Dugotrajne povišene koncentracije angiotenzina II u plazmi dovode do oštećenja endotela krvnih žila, povećane ekspresije adhezijskih molekula za stanice imunosnog sustava i trombocite, promjene redoks stanja eNOS i smanjene produkcije vazodilatatora NO uz povećano izlučivanje vazokonstriktorskog endotelina, ali i proizvodnju ROS i peroksinitrinog iona koji su medijatori oksidativnog stresa u stanicama. Svi ti učinci mogu se obuhvatiti pojmom endotelna disfunkcija. Faktori rasta iz makrofaga uzrokuju proliferaciju glatkih mišića uz posljedično suženje lumena krvne žile. U miocitima učinci angiotenzina II su slični i uključuju promjene aktivnosti transkripcijskih faktora koji uzrokuju hipertrofiju, odlaganje fibronektina i kolagena, povećanje aktivnosti metaloproteinaza matriksa i generiranje oksidativnog stresa (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012**)**.



Slika 11. Neželjeni učinci dugotrajne i nekontrolirane stimulacije angiotenzinom II na različita tkiva s naglaskom na srce i krvne žile. Preuzeto i prilagođeno prema www.clinical science.com

Koji su učinci kateholamina? Zbog dugotrajne insuficijencije, razine kateholamina su stalno povišene. Njihovo djelovanje na miocite već je opisano u ovom radu, no u kroničnom zatajenju srca situacija je malo drugačija. Dugotrajna stimulacija β_1-adrenoreceptora u miokardu može dovesti do promjena u unutarstaničnom signaliziranju koje u konačnici dovodi do nekoliko učinaka. Jedan od njih je povećanje unutarstaničnih koncentracija Ca^{2+} koja se može objasniti na sljedeći način. Već je objašnjeno da će aktivacija β-adrenoreceptora uzrokuje fosforilaciju i otvaranje L-tipa kalcijevih kanala i ulaz Ca^{2+} iona u miokard iz izvanstanične tekućine, a to povećanje koncentracije Ca^{2+} uzrokuje dovoljnu koncentraciju kalcija za aktivaciju rajanodinskih receptora osjetljivih na kalcij u membrani sarkoplazmatskog retikuluma. Posljedica toga je otpuštanje Ca^{2+} iona iz sarkoplazme koja je velika zaliha tih iona važnih za kontrakciju miokarda. U fiziološkim uvjetima, Ca^{2+}-ATPaza sarkoplazmatskog retikuluma ili SERCA (od engl. *sarcoplasmic endoplasmic reticulum* Ca^{2+}*-ATPase)* odgovorna je za aktivni transport Ca^{2+} iona natrag u sarkoplazmu kako bi moglo doći do dijastoličke relaksacije ventrikula. Njezin inhibitor je fosfolamban, a fosforilacija fosfolambana, kao posljedica aktivacije β-adrenoreceptora sprječava inhibiciju SERCE i omogućava dijastoličku relaksaciju. Čini se da se kod zatajenja srca i ovaj proces mijenja s posljedičnim smanjenjem aktivnosti SERCE i nakupljanja Ca^{2+} u citoplazmi, a već je navedeno da to otežava relaksaciju hipertrofiranog miokarda i djeluje proaritmički. Moguće objašnjenje leži u regulaciji β-adrenoreceptora na niže, što se objašnjava u daljnjem tekstu. U kombinaciji s učincima angiotenzina II, posljedice dugotrajne stimulacije kateholaminima su apoptotičko djelovanje na neke miocite, povećanje oksidativnog stresa u stanici, vazokonstrikcija perifernih i koronarnih arterija koja uzrokuje povećanje otpora i tlačnog opterećenja srca te nastavak hipertrofije srca. Unutarstanični mehanizmi remodeliranja krvnih žila uključuju promjene na razini unutarstanične signalizacije pojačanom aktivacijom NAPDH-oksidaze, aktivaciju fosfolipaza A2, MAP kinaza, JAK-STAT signalnog puta što uzrokuje promjene genske ekspresije i pojačane sinteze faktora rasta (Gamulin i sur, 2011; Katzung i sur, 2011**).**

Kako je opisanu u dijelu 1.3.2., trajna stimulacija receptora u tkivu agonistima može uzrokovati odgovor kojim će stanica smanjiti ekspresiju tih receptora na staničnoj membrani, takozvana regulacija na niže (engl. downregulation). To dovodi do paradoksalne situacije u kojoj insuficijentno srce ne može u potpunosti reagirati na najsnažnije stimulanse kontraktilnosti, zbog čega se te molekule i dalje sintetiziraju i luče te još više smanjuju osjetljivost miokarda na sebe same, a uz to dovode do aktivacije RAAS-sustava i sinergistički povećavaju tlačno i volumno opterećenje srca (Katzung i sur, 2011).

Zaključno, kronično zatajenje srca je karakterizirano progresivnim slabljenjem funkcije srca kao pumpe koja osigurava prikladan minutni volumen za perfuziju organa. 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 hospitalizacija kako bi se srce opet dovelo u kompeziranu fazu. Detaljna dijagnostička obrada s ciljem potvrđivanja dijagnoze u ovom radu neće se obrađivati, ali bitno je navesti znakove i simptome kroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom. Najkarakterističniji simptomi su nedostatak daha ili dispneja, ortopneja koja označava dispneju u ležem položaju, paroksizmalna noćna dispneja označa pojavu dispneje 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. Manje karakteristični simptomi i znakovi vidljivi su u tablici 8. (Ponikowski i sur, 2016**).** Procjena težine zatajenja srca prema stupnju tjelesne aktivnosti koji izaziva pojavu simptoma procjenjuje se 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 7.

Tablica 7. NYHA klasifikacija zatajenja srca temeljena na prisutnost i izraženost 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, dipneje 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

Tablica 8. Simptomi i znakovi kroničnog zatajenja srca. Prilagođeno prema 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Simptomi	Znakovi
Tipični	Više karakteristični
Dispneja Ortopneja Paroksizmalna noćna dispneja Nateknuće gležnjeva Smanjena podnošljivost fizičkog napora Umor, klonulost, malaksavost	Povećanje jugularnog venskog tlaka Hepato-jugularni refleks Lateralni pomak apikalnog impulsa Patološki treći srčani ton(galopni ritam)
Manje tipični	Manje karakteristični
Noćni kašalj(produktivan) Čujno disanje(hroptanje) Osjećaj napuhanosti/nadutosti Gubitak apetita Zbunjenost, depresija,vrtoglavice Palpitacije, gubitak svjesti	Povećanje tjelesne Smanjenje mase praćeno kaheksijom Periferni edemi(gležnjevi, sakralni, skrotalni) Tahikardija i tahipneja Nepravilan puls, smanjenje tlaka pulsa Cheyne Stokesovo disanje Hepatomegalija i ascites Smanjeno izlučivanje mokraće

Farmakoterapija je usmjerena na kompenzacijske mehanizme koji dugoročno pogoršavaju situaciju. Ciljevi farmakoterapije su uklanjanje ili smanjenje simptoma, povećanje kvalitete života i općih psihofizičkih sposobnosti, sprječavanje hospitalizacije ili rehospitalizacije i smanjenje opće i kardiovaskularne smrtnosti. Beta blokatori smanjuju simpatičku stimulaciju srca s posljedičnom smanjenom frekvencijom i kontraktilnošću srca što omogućava normalizaciju metaboličkih procesa i smanjuje rizik od fatalnih aritmija, ali i smanjuju simpatičku ulogu u neurohumoralnim kompenzacijskim mehanizmima. Na molekularnoj razini učinci beta blokade trebali bi biti odgovorni za povećanu ekspresiju β-adrenoreceptora (prilagodna naviše), smanjeno remodeliranje srca i endotela inhibicijom mitogene aktivnosti kateholamina, sprječavanje apoptoze i sprječavanje ishemije miokarda smanjenjem frekvencije srca. Međutim, potrebni su detaljniji opisi i potvrde ovih pretpostavljenih mehanizama. Prema smjernicama ESC-a iz 2016. godine, beta blokatori trebaju se primjenjivati kod svih simptomatičnih pacijenata s kroničnim zatajenjem srca uz smanjenju ejekcijsku frakciju (stupanj II-IV prema NYHA), ako ne postoje apsolutne kontraindikacije, skupa s inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE- inhibitori) i diureticima s ciljem smanjenja rizika hospitalizacije, smanjenja komorbiditeta i smrtnosti. (Class I, Level A) (Ponikowski i sur, 2016).

Primjena beta blokatora dovela je do dugoročnog smanjenja ukupne smrtnosti, kao i do smanjenja kardiovaskularne smrtnosti u koju spadaju smrt zbog pogoršanja zatajenja srca ili zbog iznenadne srčane smrti, do smanjenja broja hospitalizacija (ukupnih i onih povezanih sa zatajenjem srca), do usporavanja progresije simptoma u odnosu na kontrolu. Učinak je uočen među pripadnicima oba spola, različite dobi, različitih vrijednosti ejekcijske frakcije, kod osoba s ishemijskim i kod osoba bez ishemijskih bolesti srca, kao i kod dijabetičara i kod osoba koji nisu dijabetičari (ESC Expert consensus document on β-adrenergic receptor blocker, 2004).

Primjena beta blokatora opravdana je tek kad je pacijent hemodinamski stabilan i počinje s niskim dozama koje se povećavaju u određenim intervalima, najčešće svaka dva tjedna, do ciljane ili maksimalne podnošljive doze. Potrebno je pozorno pratiti dolazi li do pogoršanja simptoma i/ili bradikardije jer su to stanja koja mogu zahtjevati smanjenje doze za 50%. Također, beta blokatori preporučuju se 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 ejekcijskom frakcijom ili produljenja života (Class I, Level B). Beta blokatori su preporučena prva linija terapije kod pacijenata u stadijima I-III prema NYHA za kontrolu ventrikularnog ritma (Ponikowski i sur, 2016). Dok se antihipertenzivni i antiishemijski učinak beta blokatora odnosi na cijelu skupinu, njihova primjena kod kroničnog zatajenja srca nije!

Beta blokatori koji imaju dokaze o učinkovitosti u terapiji KZS su bisoprolol, metoprolol, karvedilol, a svježi dokazi postoje i za nebivolol (Tablica 9).

Tablica 9. Titracija doze beta blokatora u terapiji KZS. Prilagođeno prema Ponikowski i sur, 2016.

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**

Druga CIBS studija (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* No II) bila je randomizirana, placebom kontrolirana (RCT) i uključila je 2647 pacijenata čija je ejekcijska frakcija bila

manja ili jednaka 35% i trajala je 15 mjeseci i 10 dana. Kao primarni ishod pratio se utjecaj bisoprolola na sveukupnu smrtnost u odnosu na placebo. Prema tom RCT-u, bisoprolol je doveo do klinički značajnih učinaka u odnosu na placebo, pri čemu je ukupna smrtnost bila 11.8% naspram 17.3% kod placeba (HR 0.66, p<0.0001, 55 spašenih života na 1000 osoba, NNT kroz 15 mjeseci je 18), a iznenadna srčana smrt iznosila je 3.6% naspram 6.3% kod placeba, a učinci su bili neovisni o težini zatajenja srca. Detaljno objašnjenje HR-a (engl. *hazard ratio)* je složeno pa će se ovdje objasniti sažeto i razumljivo. HR jest mjera do koje određeni postupak postiže određeni učinak na određeni ishod tijekom vremena, odnosno vjerojatnost da pojedinac iskusi određeni učinak u nekom trenutku nakon intervencije uz pretpostavku da do tada nije iskusio nikakav drugi učinak. Matematički predstavlja omjer vjerojatnosti nekog događaja u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu skupinu pri čemu HR=1 označava istu pojavnost učinka u nekom trenutku, a HR<1 označava da ispitivana skupina bilježi manju pojavnost određenog učinka u odnosu na kontrolnu skupinu. Kratica NNT (engl. *Number Needed to Treat*) označava potreban broj pacijenata u ispitivanju, tijekom njegovog trajanja, da bi se jednom od njih spasio život i što je on manji, učinak lijekva ili nefarmakološkog postupka je bolji.

MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) bila je randomizirana, placebom kontrolirana klinička studija, koja je uključila 3991 pacijenta s ejekcijskom frakcijom manjom ili jednakom 40% kroz 12 mjeseci. Ispitanici su bili nasumično raspodijeljeni 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, a skupina koja je koristila metoprolol imala je manju sveukupnu smrtnost u usporedbi s placebom (7.2% naspram 11%, 38 spašenih života na 1000 ispitanika, NNT za 12 mjeseci je 28), kao i smanjenje smrti za 49% zbog pogoršanja KZS, a 41% zbog iznenadne srčane smrti. Smanjenje rizika od hospitalizacije iznosilo je 19%.

COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Study*) studija bila je randomizirana, placebom kontrolirana klinička studija koja je uključivala 2289 pacijenata s ejekcijskom frakcijom manjom od 25% i 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 rizik 11.4% naspram 18.5% na placebu (71 spašeni život na 1000 pacijenata, NNT kroz 10.4 mjeseci je 18).

CAPRICORN (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction*) studija bila je randomizirana, placebom kontrolirana klinička studija koja je ukjučivala 1959

pacijenata s ejekcijskom frakcijom manjom od 40%, nedugo nakon preživjelog akutnog infarkta miokarda. Trajala je 15 mjeseci i 2 tjedna. Ispitanici na karvedilolu imali su sveukupnu smrtnost 12% naspram 15% na placebu, 76% manju pojavnost ventrikulanih tahikardija i fibrilacija u odnosu na placebo, 52% manju pojavnost supraventrikularnih aritmija kao što je fibrilacija atrija i 26% smanjene iznenadne srčane smrti, sve u odnosu na placebo.

COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*) je jedna zanimljiva studija jer 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. Nisu uočene razlike u učestalosti rehospitalizacija. Iako studija ukazuje na superiornost karvedilola, treba naglasti da je metoprolol primjenjivan u obliku tartarata, a ne sukcinata, a doza je bila 50 mg svakih 12 sati naspram 100 mg svakih 12 sati u MERIT-HF studiji.

SENIORS (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure*) studija bila je randomizirana, placebom kontrolirana klinička studija koja je ukjučivala 2128 pacijenata od kojih je 65% imalo ejekcijsku frakciju manju od 35%, a 35% ih je imalo veću od 35%. Trajala je 21 mjesec i kao primarne ishode pratila je sveukupnu smrtnost i hospitalizaciju ili smrtnost zbog kardiovaskularnih razloga. Ispitanici na nebivololu imali su značajno smanjenje primarnih ishoda; hospitalizacija i sveukupna smrtnost bila je 14% manja u odnosu na placebo. Najveći benefit ove studije je taj što su ispitanici bili starije životne dobi (De´zsi i Szentes, 2017; Di Nicolantonio i sur, 2015).

Zaključci ovih studija, novijih meta-analiza i sustavnih pregleda su da navedeni odabrani beta blokatori 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) (De´zsi i Szentes, 2017**)**. Prema meta-analizi Zhang *i* sur (2016), smanjenje smrtnosti bilo je više izraženo kod beta blokatora s vazodilatirajućim svojstvima (45% naspram 27%), prije svega karvedilolom. Učinak je bio izraženiji kod bolesnika bez postojećih ishemijskih bolesti srca u odnosu na one s postojećim katdiovaskularnim bolestima (62 naspram 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. Najveća kritika toj tvrdnji je samo jedna izravna studija sa selektivnim beta blokatorom u kojoj je korišten drugi ester metoprolola i niža doza. Stoga su potrebne nove i opsežnije studije koje će potvrditi ili demantirati karvedilol kao beta blokator izbora (Di Nicolantonio i sur, 2015**)**.

Sekundarna prevencija infarkta miokarda je stanje koje se djelomično isprepleće s kroničnim zatajenjem srca jer je već navedeno da je prebolji infarkt miokarda jedan od dva najčešća uzroka kroničnog zatajenja srca. Takvo stanje također zahtjeva politerapiju, a jedna od važnih sastavnica te terapije su i beta blokatori. Uloga beta blokatora u terapiji nakon preživjelog infarkta miokarda nije upitna i potvrđena je brojnim randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama pa ne čudi da je oznaka uz ovo indikaciju Claas I, Level A. Primjena beta blokatora dovodi do smanjenja kardiovaskularne smrtnosti (Claas I, Level A) , iznenadne srčane smrtnosti (Claas I, Level A) i reinfarkcije (Claas I, Level A). Mehanizmi ovih učinaka već su opisani u ovom radu. Prema velikoj meta-analizi 82 randomizirane kliničke studije primjena beta blokatora, neovisno o istodobnoj primjeni statina, antiagregacijskih lijekova i ACE-inhibitora, dovela je do godišnjeg smanjenja smrtnosti od 1.2 na 100 pacijenata, a godišnjeg smanjenja reinfarkcije 0.9 na 100 pacijenata. Ono što posebno veseli je činjenica da su učinci bili neovisni o dobi, spolu, rasi, pristutnosti drugih kroničnih bolesti kao što sušećerna bolest, astma i KOPB, hipertenzija, neovisno o ejekcijskoj frakciji srca, funkciji bubrega i liječenju u bolnici tijekom hospitalizacije, uključujući i nefarmakološke postupke.

Lijekovi koji su se pokazali učinkoviti u randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim studijama su propranolol, metoprolol, karvedilol (Tablica 10). (ESC Expert consensus document on β-adrenergic receptor blocker, 2004).

Tablica 10. Prikaz RCT odabranih beta blokatora u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Prilagođeno prema *ESC Expert consensus document on β-adrenergic receptor blocker,2004.*

Lijek	**Kratica studije**	**Broj ispitanika**	**Ishod**
Karvedilol	CAPRICORN	1959	Smanjenje sveukupne smrtnosti je 20% u odnosu na placebo (12% naspram 15%)
Metoprolol	COMMIT	45852	Smanjenje reinfarkcije i ventrikularnih aritmija u odnosu na placebo (9.4% naspram 9.9%)
Propranolol	BHAT	3837	Smanjenje smrtnosti nakon 2 godine je 25% u odnosu na placebo (7% naspram 9.5%)

Zaključno, beta blokatori su neizostavni dio farmakoterapije nakon preživjelog infarkta miokarda zbog svojih antihipertenzivnih i antiishemijskih učinaka. I u ovoj indikaciji prednost imaju određeni pripadnici skupine, prije svega karvedilol. To ne znači da ostali lijekovi nisu dovoljno učinkoviti u ovoj indikaciji, međutim nedostaje opsežnih randomiziranih, kontroliranih kliničkih studija koje bi potvrdile njihovu učinkovitost u ovoj indikaciji.

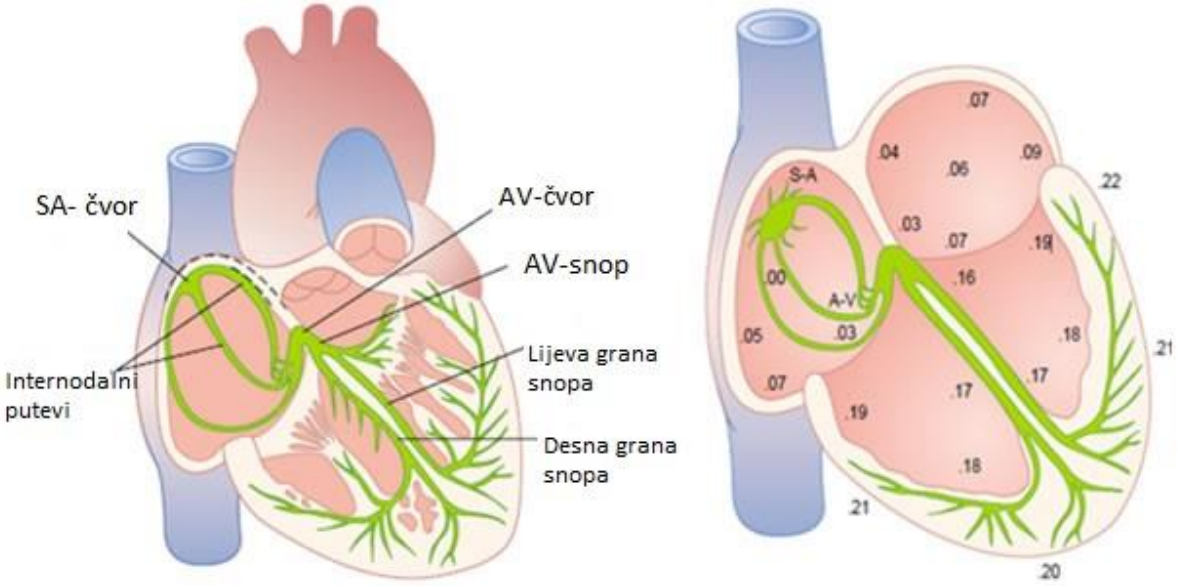
.

4.4. Farmakološka podloga primjene beta blokatora kod srčanih aritmija

Za razumijevanje mehanizam djelovanja antiaritmičkih lijekova potrebno je razumjeti elektrokemijske zakonitosti i osnovna fiziološka zbivanja prilikom nastanka akcijskih potencijala. Zato će početni dio ovog odlomka opisati fiziološku podlogu ritmičnog rada srca, drugi dio će opisati najvažnije poremećaje u ritmu srca koji se liječe lijekovima, a treći dio će opisati ulogu beta blokatora u fibrilaciji atrija,ventrikularnim i drugim supraventrikularnim aritmijama.

U srcu postoje tri glavne vrste srčanog mišića: atrijski mišići, ventrikularni mišići te specijalizirana podržaljiva i vodljiva mišićna vlakna. Naspram atrijskih i ventrikularnih mišića koji se kontrahiraju baš kao i skeletni mišići i odgovorni su za potiskivanje krvi, specijalizirana podražljiva i vodljiva mišićna vlakna sadrže jako malo kontraktilnih fibrila jer im to nije niti uloga. Naime, ona su zadužena za nastanak i širenje automatskih ritmičnih akcijskih potencijala kroz srčanu muskulaturu s ciljem ritmične kontrakcije srca. Prvi dio tog sustava je sinus-atrijski (SA) čvor koji se nalazi u gornjoj posterolateralnoj stijenki desnog atrija, neposredno ispod i lateralno od ušća gornje šuplje vene. Njegova vlakna su neposredno povezana s vlaknima atrijskih mišića što omogućava trenutačno širenje svakog akcijskog potencijala iz SA čvora u mišićna vlakna atrija (Slika 12.). U odnosu na druga srčana vlakna, vlakna SA čvora imaju „elektropozitivniju“ vrijednost membranskog potencijala u mirovanju koja iznosi -55 do -60 mV naspram uobičajenih -94mV, opet s negativnošću unutar stanice. Razlog većih vrijednosti membranskog potencijala u SA čvoru je fiziološka povećana propusnost natrijevih i kalcijevih kanala. Drugo, vlakna SA čvora imaju sposobnost samopodraživanja i zbog toga su fiziološki predvodnici srčanog ritma. Fiziološka frekvencija SA čvora iznosi 70-80 impulsa u minuti, naspram 40-60 u AV čvoru ili 15-40 kod Purkinjeovih vlakana. Akcijski potencijali koji nastaju u SA čvoru šire se po atrijskim mišićinim vlaknima sve do atrijsko-ventrikularnog čvora (AV čvor) koji se nalazi u stražnjem dijelu stijenke desnog atrija, neposredno iza trikuspidalnog ušća. No, nekoliko tankih snopova atrijskih vlakana također ima sposobnost provođenja akcijskog potencijala prema AV čvoru, a ti snopovi zovu se prednji, srednji i stražnji internodalni putovi. Brzina provođenja u tim

snopovima tri puta je brža nego kroz vlakna atrijskih mišića zbog prisutnosti specijaliziranih provodnih vlakana. Akcijskom potencijalu treba otprilike 0.03 s da dođe u AV čvor iz SA čvora, nakon toga treba proći otprilike 0.09 s da iz AV čvora prođe u penetracijski dio AV snopa i onda još 0.04 s da akcijski potencijal koji je spontano nastao u SA čvoru prijeđe u ventrikularna mišićna vlakna. Fiziološka je uloga tog usporenja od 0.13 s ta što pruža atrijima dovoljno vremena da izbace krv u ventrikule. Fiziološka je podloga toga puno manji broj pukotinskih spojišta (engl., *gap junctions*) između mišićnih stanica u nizvodnom putu provođenja akcijskog potencijala što pruža veći otpor struji iona. Još jedna važna uloga AV snopa jest da onemogućava prijenos akcijskog potencijala u obrnutom smjeru, od ventrikula prema atrijima, a kako su atriji od ventrikula odvojeni slojem vezivnog tkiva koje je električni izolator, jedini mogući put prijenosa akcijskog potencijala je upravo kroz AV snop. Od AV čvora kroz AV snop do svakog mišićnog vlakna ventrikula akcijski potencijal prenose debela Purkinjeova vlakna pri čemu je brzina prijenosa 1.5-4 m/s, otprilike 150 puta brže nego u nekim vlaknima AV čvora i 6 puta brže nego u ventrikularnom mišiću. Distalni dio AV snopa spušta se niz ventrikularni septum prema vršku srca i onda se grana na lijevu i desnu granu, a one se nalaze ispod endokarda odgovarajuće strane ventrikularnog septuma (Slika 12). Svaka se grana spušta prema vršku ventrikula i dijeli u sve manje dijelove koji se pružaju oko svake ventrikularne komore i vraćaju prema bazi srca. Završna Purkinjeova vlakna prodiru u stijenku do trećine njene debljine i na kraju završavaju među vlaknima srčanog mišića (Slika 12) (Guyton i Hall, 2012).



Slika 12. Prikaz specijalizirane podražljive i provodne strukture srca. Preuzeto i prilagođeno prema: www.zdravlje.eu

Kada akcijski potencijal stigne do kraja Purkinjeovih vlakana, prijenos preuzimaju mišićna vlakna ventrikula koja imaju puno manje pukotinskih spojišta među stanicama u odnosu na Purkinjeova vlakna. Posebnost prijenosa je da impuls putuje u obliku dvostruke spirale jer je srčani mišić raspoređen u obliku dvostruke spirale u srčanoj stijenci pa prijenos od endokardijalne do epikardijalne površine ventrikula traje 0.03 s, odnosno jednaki vremenski period kao i za prijenos impulsa od grane u ventrikularnom septumu do završnih Purkinjeovih vlakana. Fiziološka važnost ovakvog prijenosa akcijskog potencijala je vrlo jednostavna. Brzi prijenos akcijskog potencijala kroz ventikule, s razlikom od 0.03-0.06 s između prvog i posljednjeg podraženog mišićnog vlakna, omogućuje usklađenu kontrakciju svih dijelova ventrikula što je presudno za izbacivanje odgovarajućih udarnih i minutnih volumena krvi iz srca. Frekvenciju srca kontrolira autonomni živčani sustav preko simpatikusa i parasimpatikusa, s tom razlikom da su simpatička vlakna prisutna po cijelom srcu, dok su parasimpatička prisutna uglavnom oko SA i AV čvora, a nešto manje oko mišićnih vlakana atrija, a vrlo malo oko mišićnih vlakana ventrikula (Guyton i Hall, 2012).

Temelj nastanka i širenja akcijskog potencijala jest gibanje iona kroz stanične membrane kroz odgovarajuće ionske kanale. Najvažniji ioni u elektrofiziologiji srca su natrijev (Na^+), kalijev (K^+) i kalcijev ion (Ca^{2+}). Temelj njihovih kretanja kroz membrane je koncentracijski i elektrokemijski gradijent. Akcijski potencijal može se rastaviti na pojedine faze. Faza 0 akcijskog potencijala zove se i brza depolarizacijska faza koja je karakterizirana ulaskom Na^+ u stanicu kada se dosegne prag podražaja. Ona se nastavlja na fazu 4, odnosno na polaganu dijastoličku depolarizaciju predvodničkih stanica koja će u jednom trenutku dosegnuti prag podražaja. To je moguće jer se dosezanjem praga podražaja otvaraju aktivacijska vrata natrijevih kanala. Iako brza struja Na^+ ne traje dugo zbog zatvaranja inaktivacijskih vrata kanala, veliki gradijent Na^+ i velika propusnost kanala za njih omogućuje nagli porast potencijala u unutrašnjosti stanice. U samonepodražljivim stanicama, odnosno mišićnim vlaknima atrija i ventrikula prisutna je samo faza brze depolarizacije koja je pasivna, odnosno potaknuta je već stvorenim akcijskim potencijalom. Tada kreću zbivanja koja se zovu rana repolarizacija ili faza 1, u kojima dolazi do već opisane inaktivacije natrijevih kanala te početak otvaranja kalijevih kanala što za cilj ima smanjiti elektropozitivnost u unutrašnjosti stanice. Faza 2 praćena je otvaranjem L-tipa kalcijevih kanala i ulaska spore struje Ca^{2+} u unutrašnjost stanice uz daljnje izlaženje K^+ prema van i daljnu inaktivaciju brzih natrijevih kanala. S obzirom da pozitivni ioni i izlaze i ulaze u stanicu, na grafičkom prikazu ovisnosti potencijala o vremenu vidimo plato. Faza 3 ili konačna repolarizacija akcijskog potencijala posljedica je potpune inaktivacije kalcijevih kanala, zatvaranja natrijevih kanala i daljnje

struje K^+ izvan stanice kroz brzu (I_{Kr}) i sporu (I_{Ks}) aktivirajuću struju kalija sve dok membranski potencijal ne dosegne vrijednost ravnotežnog potencijala za K^+. Konačno, faza 4 odgovara dijastoli gdje daljni izlazak K^+ uzrokuje hiperpolarizaciju stanice što aktivira ionske kanale u stanicama predvodnicima ritma. U stanicama predvodnicima ritma u SA čvoru spontana depolarizacija koja pokreće akcijski potencijal posljedica je ionske struje kroz I_f ionske kanale aktivirane hiperpolarizacijom i pojavljuje se tijekom dijastole. Tada one spontano pokreću novi akcijski potencijal koji se širi dalje kroz srce kako je opisano na početku ovog odlomka, uzrokujući gore opisane promjene na staničnim membranama mišićnih vlakana i specijaliziranih provodnih vlakana. Jedina je razlika, kako je već navedeno, da u stanicama SA čvora membranski potencijal ima nešto veću vrijednost koja u mirovanju iznosi -55mV. Izvanstanična koncentracija K^+ drugi je najvažniji faktor koji utječe na trajanje akcijskog potencijala i frekvencije srca. Hiperkalijemija uzrokuje povećanje provodljivosti za K^+ bez obzira što hiperkalijemija smanjuje koncentracijski gradijent K^+. Zbog toga hiperkalijemija skraćuje trajanje akcijskog potencijala, usporava provođenje i smanjuje frekvenciju stanica predvodnica ritma dok hipokalijemija ima suprotne učinke.

Jedan od važnijih odnosa u elektrofiziologiji srca jest odnos između potencijala mirovanja i akcijskih potencijala u stanici koje neki podražaj može pokrenuti. Već je opisano da natrijevi kanali prolaze kroz tri faze promjene stanja kanala; aktivirano, inaktivirano i stanje mirovanja. Da bi neki kanal ponovno mogao biti u aktiviranom stanju, odnosno da bi kroz njega ponovno mogla proteći struja određenog iona, on mora proći kroz sve tri faze. Repolarizacija akcijskog potencijala i smanjenje potencijala prema negativnijim vrijednostima u fazi 3 dovest će do otvaranja inaktivacijskih vrata i prelaska kanala u stanje mirovanja. Sada je protok iona moguć, ali se ne događa jer nije dosegnut prag podražaja za otvaranje aktivacijskih vrata. No, od inaktivacije kanala u fazi 0 pa sve do otvaranja inaktivacijskih vrata u fazi 3, taj kanal ne može ponovno reagirati na akcijski potencijal pa se kaže da je refrakteran. Dobro poznavanje faza akcijskog potencijala i važnosti razdoblja refrakternosti može pomoći u razumijevanju podloga nastanka aritmija i mehanizama djelovanja lijekova jer će svake promjene trajanja akcijskog potencijala ili promjene oporavka od inaktivacije biti mogući uzroci aritmija, na koje mogu više ili manje uspješno djelovati pametno odabrani lijekovi (Guyton i Hall, 2012; Katzung i sur, 2011).

Podloga za nastanak aritmija su stanja ili čimbenici koji će uzrokovati poremećaj u nastanku podražaja, poremećaj u provođenju podražaja ili kombinaciju jednog i drugog. Aritmije se mogu podijeliti na sljedeći način: poremećena ritmičnost stanica predvodnika ritma, postojanje ektopičnih predvodnika, blokovi u bilo kojem dijelu provodnih vlakana, nepravilni

putovi prijenosa impulsa kroz srce, spontano stvaranje nepravilnih impulsa u bilo kojem dijelu srca. Najčešći čimbenici ili stanja koja uzrokuju aritmije jesu urođene kanalopatije, promjene acidobazne ravnoteže, hipoksija i ishemijska stanja, poremećaj elektrolitskog statusa, prvenstveno hipokalijemija i hipomagnezijemija, promjena aktivnosti autonomnog živčanog sustava ili koncentracije kateholamina/acetilkolina, hormonski poremećaji, hipertrofijske i fibrozne promjene na srcu, te lijekovi (Gamulin i sur, 2011).

Poremećaji nastanka impulsa događaju se kad se remeti automatizam stanica u SA čvoru zbog promjena brzine spontane dijastoličke depolarizacije (promjena u nagibu faze 0), zbog promjene membranskog potencijala u mirovanju ili zbog promjena praga podražljivosti u oba smjera. Poremećaji nastanka impulsa kao posljedicu imaju ekstrasistole, tahiaritmije i bradiaritmije. Najjednostavnije objašnjeno, ekstrasistole ili prijevremene kontrakcije (otkucaji) su preuranjene kontrakcije srca, uzveši u obzir trajanje akcijskog potencijala i dijastole, a nastaju zbog ektopičnih žarišta u srcu koja odašilju abnormalne impulse neovisno o impulsima iz stanica predvodnica ritma. Tahiaritmije označavaju srčana stanja koja imaju nepravilan ritam i frekvenciju veću od 100 otkucaja u minuti, a bradiaritmije stanje koja imaju nepravilan ritam i frekvenciju manju od 60 otkucaja u minuti. U ovom diplomskom neće se detaljno analizirati svi podtipovi ovih stanja, već će se naglasak staviti na zajedničke mehanizme u podlozi nastanka kao i liječenje najčešćih kliničkih podtipova beta blokatorima.

U fiziološkim uvjetima zbroj vremena trajanja akcijskog potencijala stanica predvodnica ritma i vremena trajanja dijastole odgovara vremenu između dvaju spontanih depolarizacija stanica predvodnica ritma i obično iznosi 150-200 ms za prvi čimbenik i 600-1000 ms za drugi čimbenik. Prema tome, promjene trajanja dijastoličkog punjenja značajnije će utjecati na ritam predvodničkih stanica. Tu se ističe uloga autonomnog živčanog sustava pri čemu će, za ovaj diplomski zanimljivija, stimulacija simpatičkim kateholaminima ubrzati spontanu dijastoličku depolarizaciju ili fazu 4, a na grafičkom prikazu ovisnosti promjena membranskog potencijala o vremenu, nagib faze 4 bit će povećan. No, simpatička stimulacija ne uzrokuje samo ubrzanje spontane dijastoličke depolarizacije u stanicama predvodnicima ritma, već visoku osjetljivost na simpatičku stimulaciju pokazuju i latentni (potecijalni, mogući) predvodnici ritma koji inače odašilju impulse niže frekvencije od SA čvora, kao što su stanice u Purkinjeovim vlaknima, Hisovu snopu, AV čvoru, mišićima trikuspidalnih i mitralnih zalistaka. Posebno su problematična stanja u kojima su prisutne kombinacije ishemijskih bolesti srca i povećane koncentracije kateholamina jer omogućuju olako nastajanje podražaja u ektopičnim mjestima zbog otežane repolarizacije ishemičnih dijelova provodnog sustava uslijed nedovoljne sinteze ATP-a za rad Na^+/K^+ crpke koja je jedan od

čimbenika koji održavaju razliku membranskog potencijala. Ishemijska stanja jedna su od najčešćih uzroka ekstrasistola, a već je opisana povoljna uloga beta blokatora na ishemiju miokarda. Naknadne ili sekundarne depolarizacije nadovezuju se na već prisutni akcijski potencijal i javljaju se tijekom ili nakon njega i ako se dosegne prag podražaja, mogu ga podržati ili uzrokovati, ovisno javljaju li se u fazi 3 (rane) ili u fazi 4 (kasne). Kasne naknadne depolarizacije (DAD, od engl. *delayed afterdepolarizations*) pojavljuju se za vrijeme faze 4, karakteristične su za ubrzanje srčane frekvencije i u pravilu su posljedica povećanog nakupljanja Ca^{2+} u miocitima. Ako se poveže uloga kateholamina u patofiziologiji kroničnog zatajenja srca i ishemijskih bolesti srca s njihovim proaritmičkim potencijalom koji nastaje kao posljedica promjena na miokardu, jasno je zbog čega beta blokatori i ovdje predstavljaju važnu skupinu lijekova koji mogu spriječiti iznenadnu srčanu smrt (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012; Katzung i sur, 2011).

Poremećaji širenja impulsa mogu se podijeliti u dvije skupine, kružno samopodraživanje (engl. reentry) i srčani blokovi, pri čemu su aritmije uslijed kružnih samopodraživanja u pravilu indikacija za primjenu beta blokatora, dok su srčani blokovi relativna ili apsolutna kontraindikacija, ovisno o težini bloka i istovremenoj primjeni drugih lijekova koji mogu pogoršati blok, kao što su blokatori kalcijskih kanala verapamil ili diltiazem.

Srčani blokovi i njihove posljedice bit će detaljnije opisani u dijelu 4.8. pa će se sada detaljnije objasniti mehanizmi nastanka kružnih samopodraživanja te njihove posljedice.

U prethodnim dijelovima ovog odlomka opisano je anatomsko ustrojstvo provodnog sustava srca i objašnjeno je da svaki dio provodnog sustava, kao i mišićnih vlakana karakterizira određeno vrijeme nepodražljivosti (refrakternosti) zbog konformacija natrijevih kanala. Zbog toga impulsi koji podraže cijeli ventrikul prestaju i mišićne kontrakcije nema sve do dolaska novog akcijskog potencijala iz stanica predvodnica ritma. Smanjenjem brzine provođenja impulsa, povećanjem duljine puta kojim impuls prolazi i skraćenjem razdoblja nepodražljivosti postižu se uvjeti koji osiguravaju kružno samopodraživanje i nastanak po život opasne fibrilacije ventrikula. Kada u određenoj grani provodnog sustava srca postoji opstrukcija (blok) provođenju impulsa, bilo da je on posljedica anatomskih promjena bilo da je posljedica elektrofizioloških učinaka, impuls koji ulazi u tu granu s jedne strane normalno prolazi, a s druge strane ne prolazi anterogradno već obilazi mjesto opstrukcije i vraća se u tkivo prije mjesta opstrukcije i ima priliku ponovno proći istu putanju i podražiti sve stanice nizvodno. Takvo stanje naziva se jednosmjerni blok i podloga je za nastanak kružnih aritmija srca. Ipak, to samo po sebi nije dovoljno već su potrebni i dodatni zahtjevi. Apsolutna nepodražljivost tkiva koja se nalazi oko bloka i u koje retrogradni impuls ulazi mora biti

manja nego inače, što omogućava bržu mogućnost ponovne depolarizacije. Ako apsolutna nepodražljivost ostane nepromijenjena, ali ako je brzina provođenja impulsa istovremeno dovoljno smanjena, proći će dovoljno vremena da impuls koji je podražio prve stanice stigne u njih nakon isteka refrakternog razdoblja. Konačno, ako se put koji impuls mora proći značajno poveća, čak i bez ikakvih promjena brzine provođenja ili refrakternog razdoblja, stanice koje su prve podražene imaju dovoljno vremena da izađu iz stanja nepodražljivosti.

U dijelu 4.3. opisane su dugoročne promjene koje se događaju u srcu koje se dugotrajno bori protiv volumnog i/ili tlačnog opterećenja pa je hipertrofirano srce kod kroničnog zatajenja srca potencijalno mjesto nastanka kružnih samopodraživanja zbog povećanog puta koji pojedini impuls prelazi. Ishemijske bolesti srca, fibrozne promjene na srcu, urođena ili stečena oštećenja zalistaka, hiperkalijemija i blokovi u provođenju primjeri su stanja u kojima je brzina provođenja impulsa smanjena, dok je smanjena nepodražljivost posljedica povećanog tonusa simpatikusa.

Fibrilacija ili treperenje atrija posljedica je patološkog kružnog samopodraživanja mišićnih vlakana u atrijima. Najčešći uzroci fibrilacije atrija su stanja koja dovode do proširenja stijenke atrija kao što su oštećenja srčanih zalistaka zbog kojih je otežano pražnjenje atrija, zatajenje ventrikula zbog kojih krv zaostaje u atrijima, fibrozne promjene na srcu te pretjerana stimulacija kateholaminima (ishemijske bolesti srca), a posljedica proširenja stijenki je produljeni put i smanjena brzina provođenja impulsa (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012; Katzung i sur, 2011).

Fibrilaciju uzrokuje nekoliko povezanih procesa koji slijede iz tri osnovna uvjeta za nastanak kružnog samopodraživanja. Zbog postojanja nepodražljivih dijelova u mišićnim vlaknima atrija, impulsi se mogu širiti u nekim, ali ne u svim smjerovima što onemogućava poništenje pojedinih valova depolarizacije. Kako je stijenka već proširena, a prisutna ishemijska oštećenja i posljedično povećana koncentracija kateholamina smanjuju brzinu provođenja impulsa i skraćuju razdoblje refrakternosti, impuls ima ponovnu priliku podražiti pojedine dijelove mišićnih vlakana. No, postoje dijelovi koji su u tom trenutku nepodražljivi (uslijed ishemijskih oštećenja koja mogu voditi u usporavajuće ili dekrementno provođenje ili zbog još prisutnog razdoblja refrakternosti nakon prethodnog impulsa), a upravo ti dijelovi mjesto su grananja vala depolarizacije koji nailazi iz određenog smjera. S obzirom da u stijenci atriji postoji mnogo valova depolarizacije koji se mogu širiti samo u onim smjerovima gdje ne postoji blok i podražiti određeni dio mišićnih vlakana i učiniti ih nepodražljivim kroz neko vrijeme (odnosno stvoriti blok), a svaki blok uzrokuje nastanak još većeg broja valova, jasno je da stalno nastaje mnogo različitih valova depolarizacije koji putuju u različitim

smjerovima. Drugim riječima, nastaje začarni krug koji je praćen neprekidnim nastankom impulsa koji uzrokuju blokove, a zbog blokova se impulsi granaju i neprekidno stvaraju. Posljedica fibrilacija atrija je gubitak ritmične kontrakcije atrija koja bi omogućila da muskulatura atrija djeluje kao usklađena pumpa koja bi svojom kontrakcijom ventrikule opskrbila potrebnom količinom krvi. Ipak, ta količina krvi ne uzrokuje dramatične promjene minutnog volumena, već smanjuje dijastoličko punjenje ventrikula i srčani minutni volumen otprilike 20-30%. Uz to, velik broj impulsa koji nastaje u atrijima značajno opterećuje AV čvor koji također ima razdoblje refrakternosti što ima za posljedicu nepravilno propuštanje impulsa uz oscilacije u kontrakcijama ventrikula od 0.35 do 0.95 s, a velika frekvencija impulsa uzrokuje ventrikularnu tahikardiju. Iako je fibrilacija atrija puno manja opasnost za život pacijenta od fibrilacije ventrikula, neliječena fibrilacija atrija može uzrokovati kongestivnu dekompenzaciju srca, a usporeni protok krvi u proširenim atrijima povećava rizik tromboembolijskih događaja i zbog toga ju je važno primjereno liječiti.

U podlozi nastanka ventrikularnih aritmija su ista stanja i mehanizmi kao i u nastanku supraventrikularnih (iznad ventrikula), no gubitak ventrikularne ritmičnosti kontrakcije značajno će utjecati na srčani minutni volumen i prikladnu perfuziju tkiva pri čemu je najteži oblik smanjenog minutnog volumena kardiogeni šok koji pokreće još jedan začarani krug oštećenja tkiva i smrti pacijenta. Zbog toga je i farmakološka i nefarmakološka terapija ventrikularnih aritmija od izuzetne važnosti (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012; Katzung i sur, 2011).

Iz svega navedenog, jasna je farmakološka podloga primjene beta blokatora. Aritmije srca ne mogu se promatrati kao zasebna stanja jer u pravilu opasne aritmije niti ne nastaju bez ikakvog povoda. Povećana aktivnost simpatikusa i stimulacija kateholaminima dovodi do problema na više razina, a jedna od njih je i proaritmički potencijal zbog pozitivnog kronotropnog i dromotropnog djelovanja. Stoga će uspješno liječenje arterijske hipertenzije, ishemijskih bolesti srca, kroničnog zatajenja srca i postinfarktnog stanja beta blokatorima (ali ne samo njima!) smanjiti rizik nastanka fatalnih aritmija tako što će se rizični čimbenici za nastanak istih (hipertrofija, ishemija, aktivacija simpatikusa) sprječavati ili barem usporavati. S druge strane, uspješno liječenje prisutnih aritmija smanjit će rizik iznenadne srčane smrti što je posebno važno kod kroničnog zatajenja srca u fazama dekompenzacije te kod postinfarktnog stanja (Katzung i sur, 2011).

Beta blokatori spadaju u drugu skupinu antiaritmika, a antiaritmičko djelovanje posljedica je stabilizacije stanične membrane i simpatolitičkog djelovanja . Učinkovitost njihove primjene može se objasniti i sprječavanjem djelovanja kateholamina kao čimbenika koji uzrokuju i/ili

pogoršavaju određena patofiziološka stanja koja povećavaju rizik nastanka aritmija, a može se objasniti i izravnim negativnim kronotropnim i dromotropnim učinkom na srce što dovodi do otežane (usporene) spontane dijastoličke depolarizacije prirodnih (SA čvor) i ektopičnih predvodnika ritma (smanjenog nagiba faze 4) i usporenog provođenja kroz AV čvor zbog produljenja njegovog refrakternog razdoblja. I ovdje se jedan lijek izdvaja od ostalih, a to je sotalol. Iako je sotalol hidrofilan i neselektivan beta blokator bez stabilizirajućeg učinka na staničnu membranu, najvažniji je antiaritmik (uz intravenski esmolol) iz skupine beta blokatora i njegove indikacije su isključivo supraventrikularne i ventrikularne tahiaritmije. Sotalol djeluje i kao antiarimitik skupine 3, što znači da uz simpatolitičko djelovanje uzrokuje i produljenje trajanja akcijskog potencijala i tako produljuje apsolutni refrakterni period. Antiaritmici iz skupine 3 produljuju trajanje akcijskog potencijala blokiranjem kalijevih kanala što otežava repolarizaciju, a mogući mehanizam je i povećanje struje Na^+ prema unutra. Sotalol dolazi u obliku racemata D i L izomera (R i S enantiomera) pri čemu je samo L-izomer odgovoran za blokiranje β-adrenergičkih receptora, ali oba izomera uzrokuju produljenje trajanja akcijskog potencijala. Stoga je njegovo djelovanje posljedica kombinacije simpatolitičke aktivnosti na stanice SA i AV čvora i blokade ionskih kanala čime se smanjuje nagib faze 4, produljuje refrakterno razdoblje AV čvora i produljuje trajanje akcijskog potencijala **(**Katzung i sur, 2011). S obzirom da produljuje akcijski potencijal, usporava provođenje impulsa, a to stvara uvjete za nastanak ranih naknadnih depolarizacija, i sotalol može uzrokovati aritmije, prije svega *torsade de pointes*. Ipak, ti učinci su uočeni kod visokih doza sotalola ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji značajno produljuju Q-T interval. Primjena sotalola i na životinjskim modelima i u humanoj terapiji dovodi do smanjenja ventrikularnih tahiaritmija, fibrilacije ventrikula, smanjuje frekvenciju ventrikula kao posljedicu fibrilacije atrija i općenito je uspješan u vraćanju tahikardija u sinusni ritam, kao i za prevenciju undulacija i fibrilacija i atrija i ventrikula (Manoach i sur, 2011). Predloženi su i drugi mehanizmi kardioprotektivnog i defibrilatornog djelovanja sotalola. Prema radu Manoach et al., sotalol uzrokuje povećanje koncentracije cAMP-a u miocitima zamorčića. Njihova pretpostavka bila je da povećanje koncentracije cAMP-a uzrokuje smanjenje unutarstanične koncentracije Ca^{2+}, ali i fosforilaciju koneksina, proteina koji su prisutni u pukotinskim spojištima i koji omogućavaju povezivanje miocita u skladni, ritmični sincicij. Predloženi mehanizam u pozadini je aktivacija SERCE i pojačan unos Ca^{2+} iona u sarkoplazmatski retikulum, unatoč tomu što se L-tip kalcijevih kanala aktivira fosforilacijom preko protein kinaze A (PK-A). Primjenom inhibitora PK-A ili inhibitora SERCE kao što je tapsigargin blokiran je učinak sotalola. Kao zaključak, autori navode da su kardioprotektivni i

defibrilirajući učinci sotalola posljedica smanjenja unutrastanične koncentracije Ca^{2+} iona i fosforilacije i aktivacije koneksina koji omogućuju odgovarajuće povezivanje miocita u skladni sincicij i otežava nastanak ili širenje kružnog podraživanja (Manoach i sur, 2001). Ovaj mehanizam je zanimljiv za razvoj novih lijekova s antiaritmijskim učinkom.

Kao zaključak tablično će se prikazati najčešći poremećaji ritma srca koji se mogu liječiti beta blokatorima, uz razinu dokaza za pojedini lijek ili cijelu skupinu.

Tablica 11. Učinkovitost beta blokatora u odabranim poremećajima srčanog ritma. Prilagođeno prema Ponikowski i sur, 2016.

Tip aritmije	Razina dokaza	Lijek(ovi)
Fibrilacija atrija		
a) Prevencija (KZS, POST MI,HT, postoperativno)	IA	SVI
b) Dugoročna kontrola broja otkucaja	IA	Bisoprolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol, sotalol, atenolol
c) Kratkoročna kontrola broja otkucaja	IA	Esmolol>metoprolol> propranolol>atenolol
d) Konverzija u sinusni ritam	IIaB	Nisu lijekovi izbora, ali kao najučinkovitiji beta blokatori pokazali su se sotalol i atenolol
Ventrikularne aritmije		
a) Kontrola nedugo nakon akutnog infarkta	IA	Sotalol, metoprolol, atenolol, propranolol
b) Dugoročna kontrola u postinfarktnom stanju	IA	Karvedilol, metoprolol, bisoprolol
c) Prevencija iznenadne srčane smrti nakon infarkta miokarda i kod kroničnog zatajenja srca	IA	Sotalol, metoprolol, propranolol

4.5. Prednosti i nedostaci primjene beta blokatora kod astme i KOPB-a

Astma i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) dvije su najvažnije bolesti dišnog sustava iz pogleda farmakoterapije i farmakoekonomike. Patofiziološka podloga ovih bolesti

je složena i nije tema ovog diplomskog pa će se samo kratko obraditi kako bi se uočili potencijalni problemi kada se u farmakoterapiju oboljelih od ovih bolesti planiraju uvesti i beta blokatori. Astma je karakterizirana trima osnovnim poremećajima dišnih putova, a to su hiperreaktivnost dišnih putova popraćena bronhospazmom, upalna reakcija i reverzibilna opstrukcija dišnih putova. U većine bolesnika astmatski napadaj posljedica je tipa I rekacija preosjetljivosti, u kojima inhalacijski alergen izaziva senzibilizaciju stanica imunosnog sustava pri čemu se B-limfociti citokinima usmjeravaju na proizvodnju imunoglobulina E (IgE). Pri ponovnom izlaganju tom alergenu, kompleks alergen(antigen)-protutijelo veže se na Fcε receptore na bazofilima i mastocitima i uzrokuje njihovu degranulaciju uz otpuštanje prouplanih medijatora kao što su histamin, leukotrieni C_4 i D_4, prostaglandin D_2, kemokini koji uzrokuju kemotaksiju eozinofila, proteaze i drugi. Rani astmatski odgovor praćen je povećanom kapilarnom propusnošću i početnom bronhokonstrikcijom uslijed bronhospazma, dok je kasni odgovor praćen daljnom infiltracijom eozinofila, makrofaga i T-limfocita, pri čemu se upalna reakcija pojačava lučenjem citokina iz T_{H2}-limfocita. Kako upalna reakcija napreduje, sve je veća propusnost kapilara što uzrokuje edeme sluznice dišnih puteva, upalni medijatori potiču lučenje viskozne sluzi i daljnu bronhokonstrikciju. Kada je ovakvo stanje neliječeno, reakcije preosjetljivosti tipa I prelaze u tip IV u kojem dominira T_{H2} odgovor, lučenje IL-5 i 13, aktivacija eozinofila, lučenje faktora rasta iz makrofaga, pri čemu dolazi do remodeliranja dišnih putova s posljedičnim suženjem lumena zbog proliferacije glatkih mišića kojeg dodatno komplicira bronhalna hiperreaktivnost i pojačana stimulacija osjetinih živčanih završetaka uslijed oštećenja sluznice. Takvo stanje izaziva lučenje i otežanu inaktivaciju neuropeptida kao što je tvar P s posljedičnim povećanjem opstrukcije, bronhospazmom i vazodilatacijom. Zbog kombinacije imunosnih, upalnih i neuralnih mehanizama u podlozi hiperreaktivnosti, uz alergene bronhospazam mogu uzrokovati i virusne infekcije i nealergijski fizikalno-kemijski podražaji. Naspram astme, KOPB je karakteriziran progresivnom i ireverzibilnom opstrukcijom dišnih putova zbog kronične upale. Sami upalni mehanizmi drugačiji su od onih u astmi i uključuju aktivaciju neutrofila, citotoksičnih T-limfocita i makrofaga, uz značajno generiranje oksidativnog stresa u epitelnim stanicama dišnih putova praćenog bronhokonstrikcijom, edemom sluznice i hipersekrecijom sluzi. Dodatne promjene nastaju na razini plućne vaskulature i plućnog parenhima pa je bolest praćena i endotelnom disfunkcijom, zatajenjem desnog srca i pojačanim rizikom od infekcija donjih dijelova dišnog sustava (Gamulin i sur, 2011; Katzung i sur, 2011).

Konačno, bronhospazam u terapiji astme (slabije u KOPB-u) uklanja se primjenom simpatomimetika koji su agonisti β_2-adrenoreceptora u glatkim mišićima bronha. Odmah je

vidljiv i potencijalni problem ako se istovremeno primjenjuju i beta blokatori. Učinak beta blokatora na bronhokonstrikciju ovisan je o selektivnosti, dozi i duljini primjene lijekova. Prema Morales et al., (godina) primjena selektivnih beta blokatora nije znatno povezana s umjerenim ili teškim egzacerbacijama astme, neovisno je li se radilo o niskim do srednjim ili visokim dozama atenolola, bisoprolola i metoprolola. Primjena visokih doza neselektivnih beta blokatora povezivana je sa značajnijim povećanjem učestalosti umjerenih i teških egzacerbacija astme. Kada se u obzir uzme i trajanje terapije, kraća primjena niskih do srednjih doza neselektivnih beta blokatora dovela je do veće incidencije egzacerbacija astme u odnosu na kroničnu primjenu istih lijekova u istoj dozi. Stoga se primjena kardioselektivnih lijekova ne bi trebala smatrati apsolutnom kontraindikacijom kad se radi o pacijentima koji boluju od kroničnog zatajenja srca, ishemijskih bolesti srca, fibrilacije atrija ili u anamnezi imaju preboljeli infarkt miokarda, uz obaveznu titraciju doze prema podnošljivosti pojedinog bolesnika. Primjena beta blokatora u esencijalnoj hipertenziji kod bolesnika s astmom nije opravdana zbog dostupnosti drugih lijekova i po GINA smjernicama je kontraindicirana. Primjena beta blokatora u KOPB-u je opravdanija nego u astmi, uzevši u obzir da su bolesnici koje boluju od KOPB-a stariji, da u pravilu imaju i kardiovaskularne komorbiditete, a i sam KOPB može uzrokovati zatajenje desne strane srca. Isto tako, kolinergični učinak povezan s hipersekrecijom sluzi više utječe na bronhokonstrikciju pa su kratkodjelujući ili dugodjelujući antimuskarinski lijekovi (SAMA ili LAMA) terapija izbora ispred kratkodjelujućih i dugodjelujućih beta agonista (SABA ili LABA). Zanimljivo je da se primjena beta blokatora čak povezuje s boljim odgovorom na SABA ili LABA, a kao mehanizam je predložena regulacija receptora na više. Cochrane sustavni pregledi randomiziranih kliničkih ispitivanja nisu povezali primjenu kardioselektivnih beta blokatora s pogoršanjem prohodnosti i funkcije dišnih putova u odnosu na placebo. Zato su preporuke GOLD-a da se liječenje zatajenja srca, ishemijskih bolesti srca, postinfarktnog stanja i fibrilacije atrija liječi jednako i kod pacijenata s KOPB-om, ali uz primjenu kardioselektivnih predstavnika kao što su nebivolol, bisoprolol i metoprolol. Potrebna su randomizirana klinička ispitivanja koja bi potvrdila poboljšanje funkcije dišnih putova zbog primjene beta blokatora. No, kardiovaskularni učinci selektivnih beta blokatora izuzetno su važni za preživljavanje bolesnika s KOPB-om i zbog toga se ne preporuča izostavljanje ovih lijekova nakon dijagnoze KOPB-a. (De´zsi i Szentes. 2017**)**.

4.6. Prednosti i nedostaci primjene beta blokatora u šećernoj bolesti

Detaljna etiologija i patofiziologija šećerne bolesti nije tema ovog diplomskog rada stoga će se samo kratko objasniti. U ovom odlomku veća pozornost dat će se (pato)fiziološkim

učincima kateholamina na metabolizam glukoze i lipida te učincima beta blokatora na metabolizam glukoze i lipida.

Šećerna bolest označava sindrom u kojemu su poremećeni metabolički procesi ugljikohidrata, masti i proteina, a nastaje kao posljedica dugotrajnog manjka inzulina (tip 1, ŠB1) ili inzulinske neosjetljivosti koja se dijeli na smanjenu osjetljivost i na smanjeni odgovor na inzulin i tada se govori o tipu 2 šećerne bolesti (ŠB2). ŠB1 posljedica je uništenja β-stanica Langerhansovih otočića s posljedičnim inzulinskim manjkom. Ukratko, posljedica je genetske sklonosti, uz utjecaj različitih čimbenika iz okoliša (primjer, virusne infekcije), zbog čega dolazi do infiltracije upalnih stanica s posljedičnim pokretanjem autoimunog procesa u kojem sudjeluju T i B-limfociti, makrofagi i NK (engl., *natural killer*) stanice. ŠB2 posljedica je niza čimbenika, poput oštećenja ciljnih tkiva, hormonskih poremećaja koji antagoniziraju učinke inzulina, genetskih mutacija koje uzrokuju promijenjene postreceptorske mehanizme, nasljedne ili stečene promjene receptora za inzulin, metaboličkog sindroma i općenito sjedilačkog načina života.

Inzulin je peptidni hormon s 51 aminokiselinom koje su raspoređene u dva lanca, Ai B, koji su međusobno povezani dvama disulfidnim vezama. Inzulin se u krvotok luči iz β-stanica Langerhansovih otočića gušterače, a najvažniji poticaj za lučenje je hiperglikemija. Dodatni čimbenici su povećana koncentracija aminokiselina u krvi (pogotovo lizina i arginina), povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi, probavni hormoni kao što su gastrin, sekretin, kolecistokinin, stimulacija kateholaminima preko β-adrenoreceptora te endokrini hormoni kao što su hormon rasta i kortizol. Inzulin je anabolički hormon, koji dovodi do iskorištavanja energije, stvaranja energetskih zaliha i izgradnje tkiva (važno međudjelovanje s hormonom rasta). Učinci inzulina uključuju povećani prijenos glukoze kroz membrane skeletnih mišića i masnog tkiva (inače su slabo propusni za glukozu!), njeno iskorištavanje kao izvora energije, inhibira glukoneogenezu u jetri, potiče glikogenezu, potiče sintezu viška glukoze u masne kiseline te njihovu pohranu u obliku masti u masnom tkivu, sprječava djelovanje lipaze osjetljive na hormone i posredno sprječava povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina i lipoproteina u krvi. Uz to, pospješuje izgradnju stanica poticanjem prijenosa aminokiselina u stanice i inhibira katabolizam proteina. Jasno je da su svi ti procesi poremećeni u šećernoj bolesti i da je šećerna bolest sindrom jer dugoročno utječe na metabolizam svih triju nutrijenata, makar su u početku najizraženiji simptomi vezani za poremećen metabolizam glukoze i hiperglikemiju. Učinci dugotrajne nekontrolirane hiperglikemije dovode do povećanja osmolarnosti izvanstanične tekućine, stanične dehidracije, gubljenja glukoze, vode i elektrolita mokraćom (poliurija zbog koje se javlja jaka

žeđ ili polidipsija), metaboličke acidoze, gubitka na masi uz povećan apetit (polifagija) i alarmantni su simptomi dijabetesa koji mogu uzrokovati smrt ako se na vrijeme ne uklone primjenom inzulina. Ipak, kronične posljedice nekontrolirane hiperglikemije su jednako opasne i posljedica su neenzimske glikacije proteina, odnosno kovalentnog vezanja glukoze na slobodne aminoskupine lizina, pri čemu prvo nastaju imini ili Schiffove baze, a konačni produkti su stabilno glikozilirani proteini. Ta promjena uzrok je općih poremećaja različitih fizioloških procesa u organizmu koji rezultiraju mikroangiopatijama, a to su dijabetička nefropatija, neuropatija i retinopatija. Kad se tomu pridodaju makrovaskularne komplikacije zbog metaboličkih učinaka inzulina, kao što je onaj na metabolizam masnih kiselina i lipoproteina, jasno je zbog čega su dijabetičari pacijenti koji moraju koristi lijekove za prevenciju ili terapiju različitih kardiovaskularnih bolesti (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012).

Kod ŠB2, kardiovaskularne bolesti su najčešće već prisutne, a beta blokatori su važni lijekovi u terapiji istih. Zašto su kateholamini i beta blokatori važni u terapiji ŠB?

Kateholamini su jedni od hormona s hiperglikemijskim učinkom, iako je najvažniji takav hormon glukagon, hormon kojeg luče α-stanice Langerhansovih otočića gušterače. Najvažniji je poticaj za aktivaciju simpatikusa i lučenje kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde, s čisto metaboličkog pogleda, hipoglikemija odnosno pad koncentracije glukoze u krvi ispod 3.9 mmol/L. Stoga će učinci adrenalina (manje noradrenalina) preko β-adrenoreceptora uključivati adrenergičke simptome hipoglikemije, kao i metaboličke učinke na stanice jetre, gušterače, masnog tkiva i skeletnih mišića. Tako će adrenalin preko β-adrenoreceptora uzrokovati glikogenolizu u jetri i mišićima, lipolizu i povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi aktivacijom lipaze osjetljive na hormone, potaknut će lučenje glukagona iz α-stanice Langerhansovih otočića gušterače, a djelovanjem na krvožilni i živčani sustav dovest će do tremora, znojenja, uznemirenosti, pojačanog lupanja srca te bljedila kože zbog vazokonstrikcije (Gamulin i sur, 2011**)**.

Poznavajući učinke beta blokatora, jasno je koji su potencijalni problemi. Maskiranje simptoma hipoglikemije nikako nije poželjno jer povećava rizik moždanog oštećenja i pada u komu, a dugotrajne epizode hipoglikemija povezane su sa slabljenjem kognitivnih funkcija. Rizik je veći ako su epizode češće, ako se radi o osobama starije životne dobi, osobama s lošom regulacijom glikemije ili ako su posljedica neprikladnog doziranja inzulina ili sulfonilurea.

Isto tako, dugotrajna primjena beta blokatora povezivana je s povećanjem inzulinske rezistencije, hiperglikemijom zbog smanjenog lučenja inzulina, razvojem dijabetesa uslijed

antihipertenzivne terapije (engl. *new onset diabetes*), povećanjem tjelesne mase i poremećajima lipidnog profila koji uljučuje povećanje plazmatskih koncetracija triglicerida, VLDL lipoproteina, a smanjenje plazmatskih koncentracija HDL lipoproteina i omjera HDL/LDL. Mehanizmi kojima se objašnjavaju ovi učinci su sprječavanje lučenje inzulina blokiranjem β_2-adrenoreceptora te vazokonstrikcija posredovana α-adrenoreceptorima kao odgovor na smanjenje kontraktilnosti i frekvencije srca, pri čemu periferna vazokonstrikcija smanjuje protok krvi kroz skeletne mišiće i masno tkivo i tako otežava unos glukoze u ta tkiva (ovisan o inzulinu!) i povećava rezistenciju na inzulin. Dugotrajna neselektivna beta blokada dovodi do inhibicijskog djelovanja na lipoprotein-lipazu preko α-adrenoreceptora što sprječava iskorištavanje VLDL i LDL lipoproteina u tkivima (Katzung i sur, 2011; Ladage i sur, 2013; Gorre i Vandekerckhove, 2010; DiNicolantonio i sur, 2015).

Niti jedne smjernice ne navode šećernu bolest kao apsolutnu kontraindikaciju za primjenu beta blokatora, a razlozi su već spomenute kardiovaskularne komplikacije koje su neizostavna komponenta dijabetičara. Kada se uzmu u obzir svi protektivni učinci beta blokatora u ishemijskim bolestima srca, sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda, fibrilaciji atrija i ventrikularnim aritmijama i arterijskoj hipertenziji, jasno je da koristi koje nosi njihova primjena nadvladavaju potencijalne rizike. Isto tako, svi navedeni učinci nisu učinci skupine, već i ovdje dolaze do izražaja selektivnost prema podtipu β-adrenoreceptora kao i dodatna vazodilatacijska svojstva. Neselektivni beta blokatori bez vazodilatacijskih svojstva imaju najveći potencijal izazivanja navedenih učinaka i zbog toga se izbjegavaju kao prva linija liječenja kardiovaskularnih bolesti kod dijabetičara. Primjenom β_1-selektivnih blokatora kao što su atenolol, metoprolol i bisoprolol rizik je manji, a rizika gotovo nema kod primjene nebivolola i karvedilola. Stoga su lijekovi izbora kod dijabetičara nebivolol i karvedilol, a tek onda bisoprolol, atenolol i metoprolol (De´zsi i Szentes, 2017; Gorre i Vandekerckhove, 2010; DiNicolantonio i sur, 2015; Hanes i Weir, 2001; Stafylas i Sarafidis, 2008; Torre i sur, 2006).

4.7. Primjena beta blokatora kod hipertireoze, mišićnog tremora i migrene

Hipertireoza označava sindrom koji je posljedica dugotrajnog djelovanja povećane koncentracije hormona štitnjače na sva tkiva u organizmu zbog njene hiperreaktivnosti. Hipertireoza je uži pojam od tireotoksikoze koja uključuje i ostala stanja u kojima je povećana koncentracija hormona štitnjače bez hiperfunkcije štitnjače, kao što su egzogeni unos hormona ili upalni procesi štitnjače bez hiperreaktivnosti. Detaljna analiza učinaka hormona štitnjače na organizam nije tema ovog diplomskog pa se neće detaljno obrađivati.

Hipertireoza uzrokuje povećani stanični metabolizam svih tkiva, povećanu potrebu za energijom svih tkiva i pojačanu funkciju svih tkiva. Zato su karakteristični simptomi hipertireoze nemir, nervoza, umor, nesanica, mišićni tremor, nepodnošenje topline uz povećano znojenje i vlažnu kožu, značajni gubitak tjelesne mase, mišićna slabost, proljevi, tahikardija uz smanjenje perifernog otpora zbog vazodilatacije uslijed nakupljanja CO_2 pa je povećano volumno opterećenje srca (Gamulin i sur, 2011; Guyton i Hall, 2012). Kako je navedeno u odlomku 4.3., hipertireoza je jedan od uzroka zatajenja srca uz povećani minutni volumen i iako se liječe antitireoidnim lijekovima, primjenom beta blokatora mogu se spriječiti štetni učinci kateholamina na srce. Beta blokatori dovest će do smanjenja frekvencije srca što će uzrokovati smanjenje potrebe miokarda za kisikom i spriječiti hipertrofiju i dilataciju zbog povećanog volumnog opterećenja i zbog stalne stimulacije za održavanjem povećanog minutnog volumena. Isto tako, učinkoviti su i u fibrilaciji atrija koja se javlja u 10-15% pacijenata s hipertireozom. Uz to, primjena beta blokatora ublažava i druge simptome kao što su mišićni tremor, nervoza i nemir, nepodnošenje fizičkog napora i mišićna slabost..Najkorišteniji beta blokatori kod kardiovaskularnih simptoma hipertireoze su propranolol, metoprolol i atenolol, pri čemu je propranolol standard s kojim se uspoređuju ostali beta blokatori (Katzung i sur, 2011**)**. Ako pacijent nema drugih kardiovaskularnih komorbiditeta, primjena propranolola kao neselektivnog beta blokatora je opravdana jer se radi o pomoćnoj terapiji sve dok se antitireoidnom terapijom, farmakološkom ili nefarmakološkom, ne normaliziraju koncnetracije hormona štitnjače.

Propranolol se pokazao učinkovitim kod esencijalnog (primarnog) tremora pri čemu značajnije utječe na amplitudu, a slabije na frekvenciju, stoga je koristan u liječenju tremora visoke amplitude i niske frekvencije. Propranolol značajno poboljšava funkcionalnu sposobnost bolesnika što znači da omogućuje obavljanje svakodnevnih životnih funkcija te doprinosi poboljšanju kvalitete života takvih bolesnika. (http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Migrena je funkcijska glavobolja čija se patofiziološka podloga pokušava objasniti pomoću nekoliko teorija, a najprihvaćenija je trigeminovaskularna teorija po kojoj je napadaj migrene posljedica vazodilatacije krvnih žila u duri mater i ekstravazacije neuropeptida koji aktivacijom meningealnih nociceptora dovode do neurogene upale, periferne te posljedično središnje senzitizacije. Migrenski napadaj mogu izazvati različiti čimbenici, od osciliranja vrijednosti arterijskog krvnog tlaka, hipoglikemije do neke vrste hrane i pića ili naglih promjena meteoroloških uvjeta. Može biti popraćen mučninom i povraćanjem, tinitusom, vrtoglavicom i smetnjama govora. Prva, uvodna faza samog napadaja ili aura traje od 30

minuta do 2 sata i praćena je poremećajima vidnog polja i halucinacijama i smatra se da je to faza vazokonstrikcije nakon koje slijedi snažna vazodilatacija koja uzrokuje mlohavit tonus krvnih žila uz nastup druge, bolne faze praćene unilateralnom i pulsirajućom glavoboljom (Gamulin i sur, 2011). Iako beta blokatori nisu lijekovi koji djeluju na bol kod akutnog napadaja, neki od njih pokazali su se učinkovitim kod određenog broja pacijenata u prevenciji napadaja. Najviše dokaza o učinkovitosti postoji za propranolol i metoprolol, što nije iznenađujuće s obzirom da su to lipofilni beta blokatori koji lako prolaze krvno-moždanu barijeru i ulaze u središnji živčani sustav. Ipak, postoje pretpostavke da bi i nebivolol mogao biti učinkovit u prevenciji napadaja, uzevši u obzir njegovu lipofilnost, a poznat je po izrazito povoljnijem profilu podnošljivosti i dodatnim vazodilatacijskim mehanizmima. Prema istraživanju Schellenberg et al. , primjena nebivolola kod pacijenata s migrenom pokazala se jednako učinkovita kao i metoprolola, uz bolju podnošljivost i bez potrebe za titriranjem doze. Ipak, bez dodatnih kliničkih ispitivanja s većim brojem pacijenata, lijekovi izbora su oni s kojima postoji najviše iskustva, a to su propranolol u dozi 80-160 mg dnevno i metoprolol-sukcinat u dozi 95-190 mg dnevno. Mehanizmi kojima se postiže prevencija napadaja za sada nisu razjašnjeni (Schellenberg i sur, 2008; http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

4.8. Relativne i aposlutne kontraindikacije za primjenu pojedinih beta blokatora

Kada se beta blokatore promatra kao skupinu lijekova, onda je njihova primjena kontraindicirana kod akutnog dekompenziranog srčanog zatajenja, simptomatske bradikardije i/ili hipotenzije, AV-bloka II. i III. stupnja, kardiogenog šoka, teškim oblicima bolesti perifernih arterija kao što su Raynaudov fenomen i intermitentne klaudikacije, u bolesnika sa sindrom bolesnug SA čvora i sinus-atrijskim blokom, neliječenim feokromocitomom, u metaboličkoj acidozi, bronhalnoj astmi i KOPB-u. Dodatne kontraindikacije su teško zatajenje jetre za karvedilol te hipokalijemija, hipomagnezijemija i povećan rizik za nastanak *torsade de pointes* u slučaju sotalola. Ipak, čak i neka od navedenih stanja predstavljaju relativnu kontraindikaciju za cijelu skupinu pri čemu je procjena da će korist od primjene beta blokatora nadvladati rizike. Kad se u obzir uzmu sve razlike među predstavnicima ove skupine, neka stanja ili bolesti koja predstavljaju kontraindikaciju za primjenu beta blokatora kao skupine ne moraju biti doista kontraindikacija za primjenu pojedinog lijeka. To se prije svega odnosi na treću generaciju beta blokatora u terapiji bolesnika koji boluju od umjerenih do teških oblika astme (stupanj 3-4 po GINA smjernicama) ili bolesti perifernih arterija s obzirom na njihova vazodilatacijska svojstva (http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova Guyton i Hall, 2012; De´zsi i. Szentes, 2017**)**.

5. ZAKLJUČCI

Beta blokatori jedni su od najkorištenijih lijekova u kardiovaskularnim indikacijama, a na tržištu su već 55 godina, kada je u Ujedinjenom Kraljevstvu registriran propranolol. Ti lijekovi svoje učinke ostvaruju antagonizmom (blokadom) β-adrenergičkih receptora za noradrenalin i adrenalin, pri čemu se razlikuju u selektivnosti prema podtipu receptora. No, to nije jedino po čemu se razlikuju. Farmakokinetička svojstva bitno se razlikuju među predstavnicima skupine, što je uz selektivnost, drugi čimbenik koji se treba uzeti u obzir prilikom odabira lijeka. Kroz četvrto poglavlje diplomskog rada opisane su najvažnije indikacije za primjenu beta blokatora u kliničkoj praksi praćene patofiziološkom podlogom bolesti i mehanizmima djelovanja lijekova, dok je kraj poglavlja posvećen stanjima u kojima je primjena kontraindicirana ili zahtjeva oprez. Detaljnim pretraživanjem i analizom literature mogu se izvesti određeni zaključci. Prije svega, potrebno je istaknuti nebivolol i karvedilol kao lijekove koji se ralikuju od ostalih, počevši od molekularnih mehanizama djelovanja, koja ne uključuju samo beta blokadu, pa sve do dokazane veće učinkovitosti i bolje podnošljivosti od ostalih beta blokatora u randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima. Također, sotalol se ističe kao beta blokator s najkorisnijim antiaritmijskim učinkom. Iako se primjena beta blokatora osporava u indikacijama kao što su esencijalna hipertenzija bez drugih komorbiditeta i šećerna bolest tip 1 i 2, ti se zaključci u pravilu temelje na kliničkim istraživanjima koja su koristila drugu generaciju beta blokatora, bez dodatnih učinaka koje posjeduju predstavnici treće generacije. Zbog toga priča o beta blokatorima još nije završena i čini se da se još uvijek moraju dokazivati i potvrđivati učinkovitost, iako su dugi niz godina u kliničkoj praksi. Nova kontrolirana klinička ispitivanja trebala bi u većoj mjeri uspoređivati svojstva predstavnika treće generacije s placebom ili drugim lijekovima u istoj indikaciji kako bi se konačno pokazala i potvrdila upravo njihova svojstva i učinci. Tim pristupom izbjegava se svrstavanje cijele skupine lijekova kao potencijalno neprikladne ili neučinkovite na temelju podataka dobivenih s prvom ili drugom generacijom beta blokatora jer su oni itekako važni u stanjima kao što su sekundarna prevencija infarkta miokarda, ishemijske bolesti srca, fibrilacija atrija i kronično zatajenje srca.

6. LITERATURA

Berg JM, Tymoczko J, Stryer L. Biokemija. Zagreb, Školska knjiga, 2013, str. 372-388, str. 1019

British Hypertension Society. Beta-blockers: their properties and use in hypertension. *Prescriber*, 2010, 21: 50-54

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

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, 2075-81

DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, et al. β-Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*, 2015, 2(1): e000230.

Dezsi CA, Szentes V. The Real Role of b-Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017, 17, 361–373

ESC Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004, 25, 1341–1362

Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third-Generation Beta-Adrenoreceptor Antagonists in the Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmac Toxicol*, 2015, 117**,** 5-14

Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici. Patofiziologija, 7. izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 184-192, str. 366-368, str. 407, str. 467, str. 861-923, str. 923-957, str. 960-961.

Garbin U, Fratta PA, Stranieri C, et al. Effects of nebivolol on endothelial gene expression during oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008:367590

Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol*, 2010, 65(5), 565-570

Gupta S, Wright HM. Nebivolol: A Highly Selective *β*1-Adrenergic Receptor Blocker That Causes Vasodilation by Increasing Nitric Oxide. *Cardiovasc Ther*, 2008, 26**,**, 189–202

Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2012, str.101-110, str. 115-121, str. 143-152, str. 157-167, str. 201-213, str. 243-255, str. 255-265, str. 318, str. 729-739, str. 886, str. 939-954

HALMED Baza lijekova. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/ Datumi pristupa: 14.3.2018. i 20.3.2018.

Hanes DS, Weir MR. The β Blockers: Are They as Protective in Hypertension as in other Cardiovascular Conditions? *J Clin Hypertens*, 2001, 3, 236–243

Galijns A, Innovation in Clinical Practice: The Dynamics of Medical Technology Development. Washington D.C., National Academy of Science, 1991, str. 108-114.

Jalšenjak I , Jalšenjak V, Filipović-Grčić J. Farmaceutika. Zagreb, Školska knjiga, 1998, str. 75-97

Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide relase from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*, 2003, 107, 2747-52

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 15-35, str. 36-51, str. 149-166, str. 225-249

Kozlovski VI, Lomnicka M, Chlopicki S. Nebivolol and carvedilol induce NO-dependent coronary vasodilatation that is unlikely to be mediated by extracellular ATP in the isolated guinea pig heart. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(Suppl), 103-10

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, 191-6

Ladage D, Schwinger RHG, Brixius K. Cardio-Selective Beta-Blocker: Pharmacological Evidence and Their Influence on Exercise Capacity. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31, 76-83

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, 986-90

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M i Task Force Members, 2013 ESH/ESC Guidelines for themanagement of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Societyof Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013, 34, 2159–2219

Manoach M, Tribulova N. Sotalol: The Mechanism of Its Antiarrhythmic-Defibrillating Effect. *Cardiovasc Drug Rev*, 2001, 19, 172–182

Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT,Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Medicine*, 2017, 15, 18

Nishioka K, Nakagawa K, Umemura T et al. Carvedilol improves endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2007, 93, 247-248

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**,** 683-9

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

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Zagreb, Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006, str. 169

Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str 7-15, 64-68, 76-77, 132-144, 175-176, 279-281,

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, 2081-9

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**,** 788-94

Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and Metoprolol for Treating Migraine: An Advance on b-Blocker Treatment? *Headache*, 2008, 48, 118-125

Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*, 2017, 9(2), 59–63

Stafylas P, Sarafidis P. Carvedilol in hypertension treatment. *Vascular Health and Risk Management*, 2008, 4(1), 23–30

Sung CP, Arleth AJ, Ohlstein EH. Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 21**,** 221-7

Torre JJ, Bloomgarden ZT, Dickey RA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hypertension. *Endocr Pract*, 2006, 12(2), 193–222

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, 378-90

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**,** 1508-22.

Yue TL, Mckenna PJ, Gu JL, *et al.* Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension*, 1993, 22**,** 922-8

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**,** 585-91.

Zhang X, Shen C, Zhai S, Liu Y, Yue WW, Han L. A meta-analysis of the effects of β-adrenergic blockers in chronic heart failure. *Exp Ther Med*, 2016, 12, 2489-2496,

Zorc B. Farmaceutska kemija-odabrana poglavlja. Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2001, str. 94

7. SAŽETAK

Beta blokatori jedni su od najstarijih lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav i svakako jedni od najkorištenijih lijekova općenito. Spektar njihove primjene seže od kardiovaskularnih bolesti od kojih su najvažnije arterijska hipertenzija, ishemijske bolesti srca, kronično zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom i srčane aritmije pa sve do liječenja i/ili prevencije migrene i tremora. Iako je njihov osnovni mehanizam djelovanja antagonizam (blokada) β-adrenergičkih receptora, među njima postoje značajne razlike, kako u farmakokinetičkim svojstvima, tako i u dodatnim farmakodinamskim učincima. Dakle, nije opravdano svim lijekovima iz ove skupine automatski pripisivati svojstva koja su uočena kod pojedinog predstavnika. Zbog toga su se ovim diplomskim radom pokušale prikazati farmakološke razlike koje među njima postoje, kao i razlike u učinkovitosti u liječenju arterijske hipertenzije, ishemijskih bolesti srca, kroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom, srčanih aritmija, kao i nekardioloških stanja poput hipertireoze, migrene i mišićnog tremora, te sigurnost primjene kod astme i KOPB-a, šećerne bolesti tipa 1 i 2. U gotovo svim navedenim indikacijama, najkorisniji i najučinkovitiji pokazali su se predstavnici treće generacije, nebivolol i karvedilol, a slijede ih bisoprolol, metoprolol i atenolol, selektivni predstavnici druge generacije. S obzirom na njihove korisne učinke u teškim kardiovaskularnim bolestima, ove lijekove treba mudro odabirati i koristiti. Zato bi nova, velika, randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja trebala sve više ispitivati i potvrđivati ulogu nebivolola i karvedilola u svim navedenim indikacijama, kao i uspoređivati ishode liječenja u odnosu na druge lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav.

SUMMARY

Beta blockers are one of the oldest drugs that affect functions of the cardiovascular system and certainly one of the most commonly used drugs in general. The spectrum of their application is derived from cardiovascular diseases, most important of which are arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure with reduced ejection fraction and cardiac arrhythmia up to treatment and / or prevention of migraine and tremors. Although their basic mechanism of action is antagonism (blockade) of β-adrenergic receptors, there are significant differences between them both in pharmacokinetic properties and in additional pharmacodynamic effects. Therefore, it is not justified for any drug in this group to automatically attribute properties observed by a particular representative. For this reason, this thesis attempted to explain all differences between them, as well as differences in efficacy in the treatment of arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure with reduced ejection fraction, cardiac arrhythmias, asthma and COPD, type 1 and 2 diabetes melitus, and non-cardiac conditions such as hyperthyroidism, migraine and muscular tremor. In most of the aforementioned indications, third-generation drugs, nebivolol and carvedilol are the most useful and effective, followed by bisoprolol, metoprolol and atenolol as second generation cardioselective agents. Given their beneficial effects in severe cardiovascular disease, these medications should be wisely selected and used. Therefore, new, large, randomized, controlled clinical trials should increasingly investigate and confirm the role of nebivolol and carvedilol in all of these indications as well as compare treatment outcomes with other cardiovascular drugs.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Usporedba farmakoloških svojstava odabranih beta blokatora te razlike u učinkovitosti kod najčešćih kliničkih primjena

Marin Vučić

SAŽETAK

Beta blokatori jedni su od najstarijih lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav i svakako jedni od najkorištenijih lijekova općenito. Spektar njihove primjene seže od kardiovaskularnih bolesti od kojih su najvažnije arterijska hipertenzija, ishemijske bolesti srca, kronično zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom i srčane aritmije pa sve do liječenja i/ ili prevencije migrene i tremora. Iako je njihov osnovni mehanizam djelovanja antagonizam (blokada) β-adrenergičkih receptora, među njima postoje značajne razlike, kako u farmakokinetičkim svojstvima, tako i u dodatnim farmakodinamskim učincima. Dakle, nije opravdano svim lijekovima iz ove skupine automatski pripisivati svojstva koja su uočena kod pojedinog predstavnika. Zbog toga su se ovim diplomskim radom pokušale objasniti sve razlike koje među njima postoje, kao i razlike u učinkovitosti u liječenju arterijske hipertenzije, ishemijskih bolesti srca, kroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom, srčanim aritmijama, astmi i KOPB-u, šećernoj bolesti tipa 1 i 2 te nekardiološkim stanjima kao što su hipertireoza, migrena i mišićni tremor. U gotovo svim navedenim indikacijama, najkorisniji i najučinkovitiji pokazali se predstavnici treće generacije, nebivolol i karvedilol, a slijede ih bisoprolol, metoprolol i atenolol, selektivni predstavnici druge generacije. S obzirom na njihove korisne učinke u teškim kardiovaskularnim bolestima, ove lijekove treba mudro odabirati i koristiti. Zato bi nova, velika, randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja trebala sve više ispitivati i potvrđivati ulogu nebivolola i karvedilola u svim navedenim indikacijama, kao i uspoređivati ishode liječenja u odnosu na druge lijekove s djelovanjem na kardiovaskularni sustav.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 85 stranica, 12 grafičkih prikaza, 11 tablica i 44 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Beta blokatori, selektivnost,nebivolol, karvedilol, arterijska hipertenzija, kronično zatajenje srca, angina pectoris, fibrilacija atrija

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky,** *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić , *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc Maja Ortner Hadžiabdić , *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2 , 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Comparison of pharmacological properties of selected beta-blockers and differences in efficacy in the most common clinical applications

Marin Vučić

SUMMARY

Beta blockers are one of the oldest drugs that affect functions of the cardiovascular system and certainly one of the most commonly used drugs in general. The spectrum of their application is derived from cardiovascular diseases, most important of which are arterial hypertension, ischemic heart diseases, chronic heart failure with reduced ejection fraction and cardiac arrhythmia up to treatment and / or prevention of migraine and tremors. Although their basic mechanism of action is antagonism (blockade) of β-adrenergic receptors, there are significant differences between them both in pharmacokinetic properties and in additional pharmacodynamic effects. Therefore, it is not justified for any drug in this group to automatically attribute properties observed by a particular representative. For this reason, this thesis attempted to explain all differences between them, as well as differences in efficacy in the treatment of arterial hypertension, ischemic heart diseases, chronic heart failure with reduced ejection fraction, cardiac arrhythmias, asthma and COPD, type 1 and 2 diabetes melitus, and non-cardiac conditions such as hyperthyroidism, migraine and muscular tremor. In most of the aforementioned indications, third-generation drugs, nebivolol and carvedilol are the most useful and effective, followed by bisoprolol, metoprolol and atenolol as second generation cardioselective agents. Given their beneficial effects in severe cardiovascular disease, these medications should be wisely selected and used. Therefore, new, large, randomized, controlled clinical trials should increasingly investigate and confirm the role of nebivolol and carvedilol in all of these indications as well as compare treatment outcomes with other cardiovascular drugs.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 85 pages, 12 figures, 11 tables and 44 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Beta-blockers, cardioselectivity, nebivolol, carvedilol, arterial hypertension, chronic heart failure, ischemic myocardial diseases, atrial fibrillation

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić , **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, **Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2018.