

Institut "Hemofarm", Hemofarm A.D., Beograd

Stručni članak

Professional article

UDK 616.12-005.4-085

DOI:10.2298/MPNS0910450R

STUDIJE ISHODA LEČENJA BETA BLOKATORIMA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

STUDIES OF THE OUTCOME OF THE TREATMENT WITH BETA-BLOCKERS IN SECONDARY PREVENTION OF THE ISCHEMIC HEART DISEASE

Vesna V. RADOVIĆ

Sažetak - Uverljivi dokazi sniženja smrtnosti postignuti su sa beta blokatorima kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i u postinfarktnom praćenju. Efikasnost beta blokatora uslovljena je ranom primenom. Lek su izbora za anginu pectoris posle infarkta. Prednost se daje kardioselektivnim sredstvima kod bolesnika sa dijabetesom ili plućnom bolešću. Cilj rada bila je procena primene beta blokatora u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca i otklanjanje nedoumica u vezi sa njihovim propisivanjem. Metod analize sumira dvadesetpetogodišnje rezultate studija ishoda lečenja beta blokatorima u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca. Metod rada podrazumeva pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON. U početku su bile studije sa ne-selektivnim beta blokatorima primenjivanim oralno. Usledile su studije sa kardioselektivnim beta blokatorima, metoprololom i atenololom. Više studija je pratilo i efekt beta blokatora i heparina, ili beta blokatora i antagonista kalcijuma prema placebo, kod bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris. Velike kontrolisane kliničke studije afirmišu beta blokatore kao lekove koji smanjuju mortalitet u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

Ključne reči: Beta blokatori; Ishemijska bolest srca; Sekundarna prevencija; Ishod lečenja

Uvod

Akutni infarkt miokarda (AIM) predstavlja snažan stres za ceo organizam u koji su uključeni autonomni nervni sistem i neuroendokrini mehanizmi [1,2].

Rana primena beta blokatora (BB) u AIM pružila je objektivne dokaze povoljnog delovanja. Intravenska (i.v.) primena BB smanjuje minutni volumen srca, arterijski krvni pritisak i usporava puls, zbog čega se smanjuje potrošnja kiseonika i stvaranje laktata. Kod AIM bez jasnih kontraindikacija (KI), vrlo rana i.v. primena BB je sve učestalija. Opasnost od komornih fibrilacija i bola u grudima se smanjuje [3], kao i veličina infarkta, a od veličine infarktne zone, zavisi i rana i dugoročna prognoza bolesnika [4]. Teorijski i.v. beta blokada je najkorisnija u toku prvih 4 sata posle početka infarkta, kada su adrenergični refleksi najispoljeniji i kada je opasnost od komornih fibrilacija najveća. Smrtnost se smanjuje sa nastavkom lečenja oralnim putem. Ako postoji sumnja na nastanak nepredvidljivih hemodinamskih efekata, tada je lek izbora esmolol, kao BB ultrakratkog delovanja [5]. Zahvaljujući povećanoj upotrebi trombolitičke terapije u toku prvih 6 časova od nastupa infarkta miokarda, poslednjih godina značajno je snižen mortalitet ovih bolesnika. Zanimljiva je retrospektivna analiza Nacionalnog registra infarkta u SAD, po kojoj je intrakranijalna hemoragija sa neposredno primenjenom i.v. beta blokadom smanjena za 31%. Intrakranijalna hemoragija je glavna opasnost od aktivacije plazminogena [6].

Profilaktička primena BB posle AIM ima odličan efekt, pre svega kod bolesnika sa malim, nekomplikovanim infarktom. Smatra se da oko 50% bolesni-

ka posle AIM može prema indikacijama da uzima BB. U postinfarktnoj fazi, BB se smanjuje smrtnost za 35% do 40% kod širokog spektra bolesnika, uključujući i dijabetičare [7]. Timolol, propranolol, metoprolol i atenolol su odobreni za upotrebu [3]. BB sa intrinzičnom simpatikomimetičnom aktivnošću (ISA), kao oksprenolol i pindolol su relativno nedelotvorni. Acebutolol, jedan od kardioselektivnih BB, takođe sa ISA, snizio je ukupnu vaskularnu smrtnost kod bolesnika posle infarkta miokarda (IM) [8].

Beta blokatori su najefikasniji antianginozni lekovi za smanjenje ishemijske kod ambulantnih bolesnika. Oni smanjuju zahteve miokarda za kiseonikom, smanjujući srčanu frekvenciju, kontraktilnost i sistolni krvni pritisak za vreme napora. Visoko su efikasni kao monoterapija za anginu i lek su izbora za anginu posle infarkta. Mogu da ubrzaju insuficijenciju srca, zbog njihovih negativnih inotropnih dejstava, zbog čega je poželjna selekcija bolesnika. Svi beta blokatori efikasni su u lečenju angine pectoris. Izbor leka malo znači kod bolesnika koji nemaju neko prateće oboljenje. Oko 20% bolesnika ne reaguju ni na jedan BB [3].

Preporuke za primenu BB u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca (IBS) [9]:

Klasa I:

- Kao inicijalna terapija kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (AP) i prethodnim IM (nivo dokaza A);
- Kao inicijalna terapija kod bolesnika sa stabilnom AP, bez prethodnog IM (nivo dokaza B);
- Kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (AKS), BB i.v. (prvih 12 h), a potom *per os* (nivo dokaza B);

Skracénice

AIM	- akutni infarkt miokarda
BB	- beta blokatori
i.v.	- intravenozno
KI	- kontraindikacije
ISA	- intrinzična simpatikomimetična aktivnost
IM	- infarkt miokarda
IBS	- ishemijska bolest srca
AKS	- akutni koronarni sindrom
VES	- ventrikularne ekstrasistole
KV	- kardiovaskularni
STEMI	- AIM sa ST- elevacijom
NSTEMI	- AIM bez ST - elevacije
SI	- srčana insuficijencija
AP	- angina pectoris
OGTT	- oralni test tolerancije glukoze
KV	- kardiovaskularni

- Kod bolesnika sa nestabilnom AP, sa ili bez prethodnog IM;

- Kod bolesnika sa AIM i tahiaritmijom (AF) i bez kliničkih znakova popuštanja leve komore;

- Kod bolesnika u akutnoj fazi *non-Q* IM;

- Kod bolesnika bez simptoma sa recentnim IM, bez obzira na ejectionu frakciju (nivo dokaza A);

- Kod stabilnih bolesnika sa simptomima srčane insuficijencije (SI), ali bez znakova retencije tečnosti, koji nisu prethodno primali inotropne lekove [9].

Klasa IIa:

- Bolesnici posle preležanog *non-Q* IM;

- Kod bolesnika posle IM sa malim rizikom [9].

Klasa IIb (nivo dokaza B):

- Niko [9].

Klasa III:

- Kod bolesnika sa IBS i prisutnim AV blokom II i III stepena, ne treba ih primenjivati [9].

Cilj rada bila je procena primene BB u sekundarnoj prevenciji IBS i otklanjanje nedoumica u vezi sa njihovim propisivanjem.

Materijal i metode

Metod analize sumira dvadesetpetogodišnje rezultate više nezavisno objavljenih studija ishoda lečenja BB u sekundarnoj prevenciji IBS. Metod rada podrazumeva pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON.

Analiza je omogućila rešavanje postojećih terapijskih nedoumica i tačniju procenu uspeha lečenja. Ona je pomoć lekaru pri donošenju odluka o terapijskom postupku (Medicina zasnovana na dokazima - *Evidence based medicine*), oblikuje naučno utemeljena uputstva za kliničku praksu (Klinička praksa utemeljena na dokazima - *Evidence based practice*) i pruža doprinos daljim istraživanjima.

Rezultati

U početku su studije realizovane neselektivnim BB, primenjujanim oralno.

U NORVEŠKOJ multicentričnoj studiji (*Norwegian Multicenter Study Group*) timololom (10 mg, 2 x dnevno), bilo je uključeno 1 884 bolesnika sa IM, u vremenskom periodu od 12 do 33 meseca. Oni su imali smanjenje mortaliteta za 39%, uz značajno smanjenje reinfarkta za 28% [10].

BHAT studija (*Beta-blocker Heart Attack Trial*) obuhvatila je 3 837 bolesnika sa IM, tokom 27 meseci i pokazala da je propranolol redukovao mortalitet za 26% u poređenju sa placebom. Propranolol je (60-80 mg, 2 x dnevno) uveden od 5. do 21. dana posle IM. Bolesnici su praćeni preko 2 godine [11, 12], a efekat je bio najveći kod pušača pre infarkta i kod onih koji su nastavili da puše i posle infarkta [13,14]. Propranolol je u ovoj studiji smanjivao frekvenciju ventrikularnih ekstrasistola (VES) u prvih 6 nedelja posle IM. Više je smanjivao mortalitet kod bolesnika sa kompleksnim VES, nego kod onih koji ih nisu imali [14].

SAVE studija (*Survival and Ventricular Enlargement*) i AIRE studija (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) pokazale su da upotreba BB redukuje kardiovaskularni (KV) mortalitet, nezavisno od upotrebe ACE-inhibitora [15,16].

Usledile su studije sa kardioselektivnim BB, metoprololom i atenololom.

U Geteborgskoj studiji (*Goteborg's Metoprolol Trial*) koja je trajala 3 meseca, metoprolol je primenjuvan, najpre i.v. 15 mg, do 48 sati posle suspektog bola, potom 200 mg dnevno oralno (prva dva dana na 6 sati po 50 mg, dalje na 12 sati po 100 mg). U odnosu na placebo, mortalitet je bio smanjen za 36% (62 prema 40 smrtnih ishoda), veličina zone infarkta bila je znatno smanjena, kao i incidencija ventrikularnih fibrilacija (17 prema 6 epizoda) [10].

U MIAMI studiji (*Metoprolol In Acute Myocardial Infarction*) metoprolol je primenjuvan po istom protokolu, broj bolesnika bio je znatno veći, a interval od suspektog bola do davanja metoprolola bio je 24 sata. Veličina infarkta bila je smanjena za 15-20%, samo ako se lek primeni do 7 sati od pojave bola. Ako se primeni kasnije, gubi se razlika između grupa koje se leče metoprololom, odnosno placebo. Metoprolol primenjen najpre i.v., a zatim oralno, smanjuje mortalitet kod AIM na oko 4-5%, posle 15 dana, i na oko 6-7%, posle 90 dana. U slučaju postinfarktne aritmije, smanjuje incidenciju ventrikularnih aritmija i poboljšava prognozu. Kod postinfarktne angine, smanjuje rizik od reinfarkta i mortaliteta [17].

U ISIS-1 studiji (*First International Study on Infarct Survival*) procenjivana je efikasnost rane primene atenolola 5-10 mg i.v., tokom 5 minuta, uz nastavak terapije po 100 mg dnevno, tokom 7 dana, i kontinuiranim praćenjem od 20 meseci. Smanjenje ukupnog mortaliteta je bilo 15% za prvih 7 dana, a oko 10% od 7. do 365. dana [18].

CAPRICORN studija (*Carvedilol Post - Infarct Survival Control*) je pokazala KV benefit, posle upotrebe carvedilola, kod bolesnika sa AIM i disfunkcijom leve komore (ejectiona frakcija<0,40), sa

Tabela 1. Kliničke studije sa beta blokatorima u ishemijskoj bolesti srca (redukcija u %)**Table 1.** Clinical trials with beta-blockers in ischemic heart disease (reduction in %)

Kliničke studije <i>Clinical trials</i>	Broj bolesnika <i>Number of patients</i>	Tip beta blokatora <i>Classe of beta-blockers</i>	Komparator <i>Compared with</i>	Mortalitet <i>Mortality</i>	Reinfarkt <i>Reinfarction</i>
BHAT	3 837	Propranolol/ <i>Propranolol</i>	Placebo	26%	16%
Norwegian	1 884	Timolol/ <i>Timolol</i>	Placebo	39%	28%
SAVE	2 231	Neselektivni BB/ <i>Non-selectiv BB</i>	Placebo	40%	-
CAPRICORN	1 959	Karvedilol/ <i>Karvedilol</i>	Placebo	23%	40%
Goteborg	1 395	Metoprolol/ <i>Metoprolol</i>	Placebo	36%	-
MIAMI	5 778	Metoprolol/ <i>Metoprolol</i>	Placebo	4-7%	-
ISIS-I	16 027	Atenolol/ <i>Atenolol</i>	Placebo	10-15%	-
TIMI II	3 339	Metoprolol/ <i>Metoprolol</i>	Trombolitička terapija/ <i>Trombolytic therapy</i>	60%	-
HINT	2 138	Metoprolol/ <i>Metoprolol</i>	Placebo	13%	-

ili bez simptoma SI. U ovoj studiji karvedilol je značajno redukovao mortalitet ili nefatalni infarkt. Gotovo svim bolesnicima davani su ACE-inhibitori, > 85% je primalo aspirin, a 45% je bilo na reperfuzionoj terapiji [19]. Rezultati randomiziranih studija sa karvedilolom ukazuju na smanjenje KV mortaliteta kod bolesnika sa hibernisanim miokardom (CHRISTMAS), ili kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore, posle AIM (PRECISE, CAPRICORN) [20,21].

U TIMI II studiji (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II*), kombinovana primena trombolize i i.v. primenjivan metoprolol, smanjuju broj epizoda ishemije za 60% i nefatalne reinfarkte, kako posle 6 dana, tako i posle 6 nedelja [22]. Mesto BB u terapijskim protokolima bilo za AIM sa ST-elevacijom (STEMI), bilo za AIM bez ST-elevacije (NSTEMI), ostaje van svake sumnje [23]. Na to ukazuju prve studije, pre trombolitičke ere, TIMI II studija (*Cooperative Project*), koja ukazuje da je intenzivna terapija BB od vitalne važnosti za većinu bolesnika sa NSTEMI [24].

U GUSTO-1 studiji (*Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries - I*) upotrebu atenolola pratio je povoljan ishod, iako je u ovoj grupi bilo više bolesnika sa SI, rekurentnom ishemijom i potrebom za pejsmejerom [25].

U CAST retrospektivnoj studiji (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), kod bolesnika posle IM, beta blokada je smanjila smrtnost od svih uzroka i od aritmijske smrti.

U skladu sa ovim su i nalazi autora, koji su ustanovili da primena BB kod bolesnika oba pola (n=545), prosečnog doba 78 i 79 godina sa prethodnim AIM i dijabetesom, smanjuje nove KV događaje za 27% u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika, koja u postinfarktnom periodu nije uzimala BB. Beta blokatori nemaju povoljan efekt na metabolizam glukoze i lipida (smanjuju HDL i povećavaju trigliceride), uz povećanje insulinske rezistencije [26].

Evropska kohortna studija (*The EURO Heart Survey on Diabetes and Heart*) praćenja dijabetesa i srčanih oboljenja, obuhvatila je 4 196 bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću, od čega 2 854 AIM.

Ustanovljeno je na bazi oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT) da 36% bolesnika sa AKS ima oštećenu toleranciju glikoze, a 22% de novo dijabetes. U grupi bolesnika sa stabilnom AP ovaj odnos je respektivno 37% i 14%.

Lako dostupni podaci - porodična anamneza, glikemija na tašte, HbA1c, HDL holesterol, često nisu dovoljno diskriminativni za definisanje glukometaboličkog statusa bolesnika sa IBS. OGTT je diskriminativan, najbolje definiše glikometaboličko stanje i treba da bude rutinska procedura.

Međutim, ostalo je jedno nedovoljno razjašnjeno pitanje, da li lipofilni BB deluju jednako, kao i hidrofilni? S tim ciljem autori su izvršili meta analizu rezultata u kojima su bolesnici (n=201752) sa AIM u postinfarktnom periodu bili podeljeni u dve grupe. Jedna od njih (63 338) je uzimala BB, dok ostali nisu. Od BB upotrebljavani su lipofilni (metoprolol i propranolol) ili hidrofilni (atenolol). Ustanovljeno je da je smrtnost posle dve godine, kod bolesnika koji su uzimali atenolol (n=44 865), metoprolol (n=17 411) ili propranolol (n=4 236) statistički značajno manja, nego u grupi bolesnika koji nisu uzimali BB (13,4%:13,5%:15,9%:23,9%). Smrtnost je za to vreme u proseku bila za 40% manja kod bolesnika koji su uzimali BB, pri čemu se njihova efikasnost nije razlikovala u odnosu na lipofilnost ili hidrofilnost, što je i zaključak autora [27].

Više studija je pratilo efekt BB i heparina, ili BB i antagonista kalcijuma prema placebo kod bolesnika sa nestabilnom AP [28].

Kod nestabilne AP neposredno poboljšanje sa metoprololom, pokazalo se da je bez većeg značaja [29]. Kod angine, usled napora, meta analiza 90 studija je pokazala da BB i blokatori kalcijumovih kanala jednako su delotvorni, s tim da se BB lakše podnose [30]. Pri tome nije bilo poredjenja sa placebo.

Korisno delovanje BB na kliničke događaje kod asimptomatske ishemije sa blagom anginom ili bez angine, pokazano je u ASIST studiji (*Atenolol Silent Ischemia Study*), gde je atenolol produžio vreme bez simptoma u toku jedne godine. Značajni događaji, kao smrt, AIM ili nestabilna AP se nisu snizili, moguće zbog nedovoljnog broja bolesnika. Na suprot

tome, dodatak aspirina BB kod bolesnika sa ispoljenom anginom snižava učestalost svih teških ishoda, uključujući i smrtnost [5].

Rezultati HINT studije (*Holland Interuniversity Nifedipin/Metoprolol - Trial Research Group*) pokazuju da bolesnici tretirani metoprololom ili nifedipinom, imaju neznatnu redukciju rekurentne ishemije kod nestabilne AP. Na drugoj strani, dodavanje blokatora kalcijumovih kanala BB, kod bolesnika sa nestabilnom AP, pokazalo se korisnim u redukciji rekurentne ishemije [31]. Meta analiza je pokazala značajno smanjenje mortaliteta za 13% [30].

Diskusija

Ovim radom se ukazuje na značaj primene BB u sekundarnoj prevenciji IBS. Beta blokatori su nezaobilazan lek u sekundarnoj prevenciji IM i kod hronične slabosti srca.

Efikasnost BB je uslovljena ranom primenom, posle početka bola u grudima, naročito kod bolesnika sa infarktom prednjeg zida. Ako prođe 12 sati od pojave bola, BB ne treba davati [32]. Rano davanje kardioselektivnih BB, atenolola i metoprolola i.v., u periodu od 7 do 12 sati od pojave simptoma, ima za cilj da smanji veličinu infarkta, a od veličine infarktne zone zavisi i rana i dugoročna prognoza. Veći broj kontrolisanih kliničkih studija je pokazao da propranolol, atenolol, alprenolol, metoprolol i timolol smanjuju veličinu infarktne zone. U kliničkom pogledu, efikasnost rane primene BB manifestuje se smanjenjem veličine zone infarkta, incidence fibrilacije komora i mortaliteta, u toku prve 2 nedelje za oko 15%. Mehanizam ovog dejstva je u smanjenju štetnog dejstva visokih nivoa noradrenalina, odnosno simpatičke stimulacije srca, snižavanju stresom izazvanih povišenja koncentracije slobodnih masnih kiselina (koje deluju aritmogeno!), jer je inhibirana lipoliza, i u sprečavanju ventrikularnih reentry aritmija, odnosno naprasne smrti [33]. Beta blokatori smanjuju stimulaciju srca kateholaminima u toku stresa, to u hroničnoj primeni znači antiishemijski efekt za miokard.

Nastavak terapije BB posle akutne faze smatra se da ima značaja u smanjenju mogućnosti širenja zone infarkta. Profilaktička primena BB posle IM ima odličan efekt, pre svega kod bolesnika sa malim, nekomplikovanim infarktom. Oni sa srčanom insuficijencijom (SI), ishemijom ili ozbiljnim aritmijama, moraju da imaju terapiju koja se određuje svakom bolesniku posebno, u zavisnosti od kompletnog kliničkog statusa. Smatra se da oko 50% bolesnika posle AIM, može prema indikacijama da uzima BB.

Iako pojedine grupe BB imaju i neke posebne osobine, kao lipofilnost, kardioselektivnost, stabilizacija membrane, ISA, koje su važne za neke grupe bolesnika sa AP, u lečenju AP efikasni su svi BB [34]. Prednost se daje kardioselektivnim sredstvima,

kod bolesnika sa dijabetesom ili plućnom bolešću. Beta blokatori (uključujući i kardioselektivna sredstva) mogu da uzrokuju teški bronhospazam kod bolesnika sa reaktivnom bolešću disajnih puteva [35]. Glavna korist je ograničavanje povišenja frekvencije pri naporu kod pacijenata sa AP. Kod BB sa dodatnim vazodilatacijskim delovanjem nije poželjno postizanje niske frekvencije pri mirovanju, pošto sniženje *afterload*-a ima veoma važnu ulogu u snižavanju potreba miokarda za kiseonikom. Načelno vazodilatatorni BB nisu dovoljno ispitani kod AP.

Dakle, BB su lekovi prvog izbora u lečenju nestabilne AP u pogoršanju, ukoliko nema KI [36]. Kod nestabilne AP upotreba BB se ograničava na bolesnike sa tahikardijom i hipertenzijom, kod kojih je inače indikovana beta blokada [37]. Objektivni dokaz u prilog BB kod AP ograničava se na svega jednu placebo kontrolisanu studiju. Važan zaključak ovoga ispitivanja je da čisti nifedipin povećava komplikacije, što je dovelo i do prekida ispitivanja. Dihidropiridini kao grupa, uključujući i amlodipin, stoga su relativno KI kod nestabilne blokade, ako nema istovremeno i beta blokade [38].

Treba da se prekine (ili ne treba početi) davanje BB ako je sistolni krvni pritisak ispod 90 mm Hg, puls sporiji od 50-55/min., a kapilarni pritisak u plućima iznad 15-18 mm Hg. Ako se primenjuje infuzija lidokaina, doza treba da se smanji na 1/3 na početku terapije BB. Imajući u vidu rizik od prekida sa BB kod pacijenata sa AP, mnogi kliničari nastavljaju sa primenom BB stalno, kada se postigne uspešan rezultat. Kod bolesnika koji se nedovoljno pridržavaju lečenja, pindolol, koji poseduje ISA, bio je pogodan lek, jer se pojave posle ukidanja beta blokade manje ispoljavaju. Lečenje pojava posle ukidanja sastoji se u ponovnom uvođenju metoprolola. Korist se povećava kod grupa sa visokim rizikom kao što su stare osobe ili oni sa niskom ejectionom frakcijom u toku 24 meseca.

Zato se primenom BB u sekundarnoj prevenciji IBS moramo ozbiljno pozabaviti menjanjem propisivačkih navika i otklanjanjem neopravdanog straha kod dela lekara. Korist od njihovog propisivanja, prevazilazi eventualni rizik.

Zaključak

Velike kontrolisane kliničke studije afirmišu beta blokatore kao lekove koji smanjuju mortalitet i morbiditet u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

Strah od beta blokatora i njihovog depresivnog delovanja na miokard, neopravdano se uvukao u medicinsku profesiju i iracionalno se u njoj zadržava na štetu bolesnika, na štetu lekara, kao terapeuta, i društva u celini.

Literatura

1. ESC Guidelines. management of acute coronary syndromes (ASC) in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology; 2004.
2. ESC Guidelines. management of acute coronary syndromes (ASC) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology; 2004.
3. Opie LH, Sonnenblick EH, Kaplan NM, et al. Beta-blocking agents. In: Opie LH, ed. *Drugs for the heart*. 2nd ed. New York: Grune and Stratton; 1987. p. 1-18.
4. Yusuf S, Sleight P, Rossi R, et al. Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(Suppl):32-41.
5. Opie LH, Sonnenblick EH, Frishman W, et al. Beta-blocking agents. In: Opie LH, ed. *Drugs for the heart*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:1-30.
6. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, et al. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 2000;85:294-8.
7. Gottlieb SS, McCarter MI, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97.
8. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. (Beta blockade after myocardial infarction: systemic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730-7.
9. ACC/AHA. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. 2001. Available from: <http://www.acc.org/www.americanheart.org>
10. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304:801-7.
11. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: II. morbidity results. *JAMA* 1983;250:2814-9.
12. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707-14.
13. Jafri SM, Tilley BC, Peters R, Shultz LP, Goldstein S. Effects of cigarette smoking and propranolol in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:271.
14. Friedman JM, Byington RP, Capone RJ, et al. Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1.
15. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:229-36.
16. Spargias KS, Hall AS, Greenwood DC, et al. Beta-blocker treatment and other prognostic variables in patients with clinical evidence of heart failure after acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. *Heart* 1999;81:25-32.
17. Hjalmar A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double blind randomized trial. *Lancet* 1981;2:823-7.
18. MIAMI-Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction: a randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
19. ISIS-1 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;2:57-62.
20. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
21. Packer M, Colluci WS, Sackner-Bernstein JD. Double-blind, placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial. *Circulation* 1996;94:2793-9.
22. Dargie HJ, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.
23. The TIMI study group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;320:618.
24. Carbajal EV, Deedwania P. Treating non-ST-segment elevation ACS: pros and cons of current strategies. *Postgrad Med* 2005;118:23-32.
25. Strudel TA, Lucas FL, Wennberg DE. Long-term outcomes of regional variations in intensity of invasive vs noninvasive management of Medicare patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 2005;293:1383-7.
26. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTa-I experience. global utilization of streptokinase and TPA Alteplase for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:634-40.
27. Byington RP, Worthy J, Craven T, et al. Propranolol-induced lipid changes and their prognostic significance after a myocardial infarction: the beta-blocker heart attack trial experience. *Am J Cardiol* 1990;65:1287-91.
28. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97.
29. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angine pectoris in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A-25A.
30. Opie LH, Sonnenblick EH, Kaplan NM, et al. Beta-blocking agents. In: Opie LH, ed. *Drugs for the heart*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991:1-25.
31. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. Early beta-blocker therapy for acute myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 1999;131:648-54.
32. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: II. morbidity results. *JAMA* 1983;250:2814-9.

33. Purdy RE, Boucek MM, Boucek RJ Jr. Handbook of cardiac drugs. 2nd ed. Boston: Little Brown; 1995.

34. Opie LH, Yusuf I. Beta-blocking agents. In: Opie LH, Gersch BJ, eds. Drugs for the heart. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 1-32.

35. Warren SG, Brewer DL, Orgain ES. Long-term propranolol therapy for angina pectoris. Am J Cardiol 1976;37:420.

36. Chan PD. Practice parameters in medicine and primary care. Sacramento: Rittenhouse Book; 2001.

37. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trial in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modification. JAMA 1988;260:2259-63.

38. Frishman WH. Beta adrenergic blockers. Med Clin North Am 1988;72(1):37-81.

Summary

Convincing evidence of the decline of mortality has been achieved with beta-blockers in patients with an acute myocardial infarction and in post-infarction follow-up. The beta-blockers are also the most efficient antianginal medications for the decrease of ischemia in outpatients. They are highly efficient as a monotherapy for angina and are also a medication of choice for angina after the coronary.

The objective of this work was an estimate of the use of beta-blockers in secondary prevention of the ischemic heart disease and eliminating doubts concerning their prescription.

The method of the analysis sums up the results of a twenty-five-year study on of the outcome of the treatment with beta-blockers in secondary prevention of the ischemic heart disease. The method of the work implies an examination of the professional literature and the data-bases, such as MEDLINE, PubMed and KOBSON.

The first studies concerned non-selective beta-blockers, used orally. The following studies concerned cardioselective beta-blockers, metoprolol and atenolol. Several studies followed also the effect of beta-blockers and heparin, or beta-blockers

and antagonists of calcium towards placebo, in patients with an unstable angina pectoris.

Beta-blockers are an essential drug in secondary prevention of the myocardial infarction and in chronic heart failure. The necessary condition for the efficiency of beta-blockers is an early use. Beta-blockers should be given within 12 hours after the appearance of pain. The continuation of the therapy with beta-blockers after the acute phase is considered to be important in the decrease of the infarction zone expansion. Prophylactic use of beta-blockers after the coronary has an excellent effect, above all in patients with a minor, uncomplicated coronary. Though certain groups of beta-blockers have some special characteristics, when it comes to the treatment of angina pectoris, all beta-blockers are efficient. Generally, patients react well to them. Preference is given to cardioselective remedies, in patients with diabetes or lung disease.

Exhaustive controlled clinical studies affirm beta-blockers as drugs that reduce mortality in secondary prevention of the ischemic heart disease.

Key words: Adrenergic beta-Antagonists; Myocardial Ischemia; Secondary Prevention; Treatment Outcome

Rad je primljen 4. III 2008.

Prihvaćen za štampu 6. V 2008.

BIBLID.0025-8105;(2009);LXII:9-10:450-455.