

Institut Hemofarm, STADA Hemofarm A.D., Beograd

Pregledni članci

Review article

UDK 616.127-005.8:615.22

DOI: 10.2298/MPNS1102055R

PRIMENA BETA BLOKATORA U RAZLIČITIM KLINIČKIM STANJIMA*USE OF BETA BLOCKERS IN VARIOUS CLINICAL STATES***Vesna V. RADOVIĆ**

Sažetak – Uverljivi dokazi sniženja smrtnosti postignuti su pomoću beta blokatora kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda i u postinfarktnom praćenju. Postignuta je jasna redukcija iznenadne srčane smrti. Efikasnost beta blokatora uslovljena je ranom primenom. Lek su izbora za anginu posle infarkta. Cilj rada bila je procena primene beta blokatora posle infarkta miokarda u različitim kliničkim stanjima. Posle infarkta miokarda za primenu beta blokatora nisu prepreka: starost, šećerna bolest, non-Q infarkt miokarda, oboljenja perifernih krvnih sudova, bolest arterija, insuficijencija srca, ventrikularne aritmije, oboljenja bubrega, hronična opstruktivna bolest pluća/astma, depresija, uz pravilan izbor tipa beta blokatora i redovno praćenje bolesnika. Prednost se daje kardioselektivnim lekovima, kod bolesnika s dijabetesom ili plućnom bolešću. Beta blokatori ne izazivaju dugoročne lipidne alteracije. I pored jakih argumenata i brojnih preporuka, beta blokatori nisu prihvaćeni u dovoljnoj meri kao integralni deo lečenja akutnog koronarnog sindroma i pridruženih oboljenja, na uštrb mnogih izgubljenih života i uprkos povoljnom farmakoekonomskom aspektu.

Ključne reči: Beta blokatori; Infarkt miokarda; Smrtnost; Iznenadna srčana smrt; Kardiovaskularna oboljenja; Hronična opstruktivna bolest pluća; Dijabetes melitus

Uvod

Indikovani kod bolesnika u postinfarktnom periodu, beta blokatori (BB) su statistički visokoznačajno smanjivali njihovu smrtnost. Nastavak terapije BB posle akutne faze, ima značaja u smanjenju mogućnosti širenja zone infarkta. Profilaktička primena BB posle infarkta miokarda (IM) ima odličan efekat, pre svega kod bolesnika s malim, nekomplikovanim infarktom [1,2]. BB redukuju morbiditet i mortalitet neposredno posle infarkta, kao i nedeljama, mesecima i godinama posle infarkta [1,2]. Oni su nezaobilazan lek u sekundarnoj prevenciji IM i kod hroničnog zastoja srca (karvedilol, metoprolol, bisoprolol). Smatra se da oko 50% bolesnika posle akutnog infarkta miokarda (AIM) može, prema indikacijama, da uzima BB. U postinfarktnoj fazi sa BB se smanjuje smrtnost za 35–40% kod širokog spektra bolesnika, uključujući i dijabetičare [3]. Ne ulazeći u detalje, o prednostima primene pojedinih grupa lekova ili invazivnih procedura, mesto BB u terapijskim protokolima AIM ostaje van svake sumnje [3]. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom (SI), ishemijom ili ozbiljnim aritmijama moraju da imaju terapiju koja se određuje svakom bolesniku posebno, u zavisnosti od kompletnog kliničkog statusa. Timolol, propranolol, metoprolol i atenolol odobreni su za upotrebu [4]. BB sa intrinzičnom simpatikomimetičnom aktivnošću (ISA), kao oksprenolol i pindolol relativno su nedelotvorni [5]. Acebutolol, jedan od kardioselektivnih BB, takođe sa ISA, snizio je ukupnu vaskularnu smrtnost kod bolesnika posle IM [5]. Posle infarkta, za primenu BB nisu prepreka: starost, šećerna bolest, non-Q infarkt miokarda, oboljenja perifernih krvnih sudova, bolest arterija, insuficijencija srca, ventrikularne aritmije, oboljenja bubrega ili hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)/astma, depresija, uz pravilan izbor leka i redovno praćenje bolesnika [6]. Antiaterosklerotsko dejstvo [7,8] i korisni metabolički efekti BB [9] potvrđeni su novijim kliničkim studija-

ma. Cilj rada bila je procena primene BB posle IM u različitim kliničkim stanjima.

Materijal i metode

Metoda analize sumira rezultate više nezavisno objavljenih kliničkih studija, kao i pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON.

Rezultati*Astma i HOBP*

Astma i HOBP ne predstavljaju apsolutne kontraindikacije (KI) za primenu BB. I kod njih, BB primenjeni posle infarkta smanjuju mortalitet za 8% (astma) i 11% (HOBP). Potencirani bronhospazam, do koga BB mogu da dovedu, smanjuje njihovu upotrebu. Kako kardioselektivni BB manje utiču na funkciju vazdušnih puteva, korist od njihove primene veća je od potencijalnih rizika. Kardioselektivni BB, kao albuterol, mogu da minimiziraju ove efekte [6]. Esmolol nije pokazivao neželjene efekte funkcije pluća kod bolesnika s ireverzibilnom HOBP [10]. Pre početka primene BB (atenolola, metoprolola, acebutolola), potrebno je da se ispita funkcija pluća i da se ona tokom primene BB redovno prati. BB moraju da se obustave u slučaju pogoršanja bolesti. Blokada beta₂ receptora može uzrokovati bronhokonstrikciju, pa je potrebna opreznost. Kod bolesnika sa manjim stepenom oboljenja disajnih puteva, upotreba beta, selektivnih blokatora u kratkom periodu, kao metoprolola ili atenolola u niskim dozama, može biti od koristi, jer je limitirana interakcija sa beta₂ receptorima [11]. Njihova selektivnost ponekad može biti izgubljena, kad se daju u visokim dozama.

Dijabetes

Dijabetes je oboljenje udruženo s visokim rizikom od rane ili kasne smrti, posle AIM [12]. Kardio-

Skraćenice

BB	– beta blokatori
IM	– infarkt miokarda
AIM	– akutni infarkt miokarda
SI	– srčana insuficijencija
ISA	– intrizična simpatikomimetična aktivnost
HOBP	– hronična opstruktivna bolest pluća
KI	– kontraindikacija
KP	– krvni pritisak
ACE	– angiotenzin kovertujući enzim
KV	– kardiovaskularna
USCP	– <i>US Carvedilol Heart Failure Trial Program</i>
CIBIS II	– <i>Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II</i>
MERIT-HF	– <i>The Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure</i>
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>

selektivnost je posebno važna osobina BB, kad se oni daju dijabetičarima koji se leče insulinom. Hipoglikemija koja nije retka u terapiji insulinom, redovno je praćena tahikardijom i povišenjem krvnog pritiska (KP). Kad bi se primenjivao neselektivni BB, onda bi nastala bradikardija, ali bi se KP još malo povećao, jer bi bili blokirani beta₂ receptori u arteriolama, preko kojih se odvija adrenergička vazodilatacija. Kad se primeni kardioselektivni lek: atenolol ili metoprolol, ova hipertenzivna reakcija izostaje ili je manje izražena, jer su beta₂ receptori ostali funkcionalno sposobni, čime se čuvaju inače ranjivi krvni sudovi dijabetičara od naglih opterećenja epizodama hipertenzije. Kliničke studije ukazuju na to da oboleli od šećerne bolesti imaju veliku korist od primene BB. Redukcija incidencije nefatalnih infarkta i iznenadnih smrti, veća je u grupi bolesnika s dijabetesom nego bez dijabetesa [13,14]. Dugotrajnim lečenjem ovde se smanjuje učestalost reinfarkta za 48% u odnosu na placebo, ali se oni i dalje slabo propisuju. Jedan od razloga jeste mogućnost potenciranja hipoglikemije insulinom i maskiranje kliničke slike hipoglikemije (tahikardija, anksioznost), što bolesnika može uvesti u hipoglikemijski šok. Sve se ovo može izbeći pažljivim praćenjem bolesnika, kako bi se na vreme uočili znaci hipoglikemije [6]. Primena BB kod bolesnika oba pola (n=545), prosečne starosti 78 i 79 godina s prethodnim AIM i dijabetesom, smanjuje nove kardiovaskularne događaje za 27% u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika koja u postinfarktnom periodu nije uzimala BB [15]. Grupacija UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group*) [16,17] predočila je dokumentaciju o povezanosti smanjene smrtnosti od dijabetesa i mikrovaskularnih smetnji, bilo uz upotrebu BB ili tretmana zasnovanog na ACE inhibitorima, kod obolelih od dijabetesa tipa 2, pod uslovom da se njihov KP striktno kontroliše.

Non-Q IM

Akutni infarkt miokarda predstavlja snažan stres za ceo organizam, u koji su uključeni autonomni nervni sistem (ANS) i neuroendokrini mehanizmi. Bolesnici s non-Q IM izloženi su velikom riziku od smrti, naročito oni stariji. Na osnovu podataka iz norveške multicentrične studije (*Norwegian Multi-*

center Study Group), utvrđeno je da BB povećavaju preživljavanje i prevenciju reinfarkta kod bolesnika s non-Q IM [18,19]. Američki terapijski vodič za IM preporučuje BB kao lekove I klase kod bolesnika u akutnoj fazi non-Q IM, i kao lekove klase Ia, kod bolesnika posle preležanog non-Q IM [20].

Antiaterosklerotsko dejstvo i metabolički efekti

Uzrok naglog prekida koronarne cirkulacije najčešće je akutna koronarna lezija, to jest aterosklerotska lezija koronarne arterije s formiranim trombom [9]. BB ispoljavaju antiaterosklerotsko dejstvo, koje se manifestuje usporavanjem stvaranja ateromatoznog plaka. U dve novije kliničke studije BCAPS (*Beta blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study*) i ELVA (*Effect of long-term treatment of metoprolol CR/XL on surrogate variables for atherosclerotic disease*), praćena je progresija debljine plaka u karotidnim arterijama [7,8]. Metoprolol je signifikantno smanjivao debljinu plaka, ne utičući na nivo holesterola. Dejstvo BB je nezavisno od nivoa holesterola, ali je aditivno s delovanjem statina, koji su smanjivali holesteol sa 9,4 na 6,4 mmol/l. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima studije HPS (*Heart Protection Study*) za zaštitu srca simvastatinom, u kojoj su najbolje rezultate imali bolesnici koji su lečeni statinima i BB [21]. Korisni metabolički efekti BB ostvaruju se inhibicijom lipolize u masnom tkivu i snižavanjem koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi, jer su slobodne masne kiseline aritmogene i povećavaju potrebu miokarda za kiseonikom. Nasuprot tome, u plazmi se povećavaju koncentracije triglicerida i LDL holesterola, a snižava se HDL holesterol, što je sve potencijalno aterogeno. Njihov značaj je marginalan [21].

Hronična kongestivna SI

Obimna dokumentacija ukazuje na to da je prevalencija koronarne insuficijencije kod starijih bolesnika između 6% i 10% [22]. BB su danas prihvaćeni kao integralni deo lečenja srčane slabosti, na osnovu načela antagonizma neurohumoralnog odgovora. Lečenje treba započeti polako i povećavati dozu postepeno, pazeći na neželjena dejstva i smanjujući dozu, ako je to potrebno, pa opet ponovo povećavati, ali sporije. Beta blokadu dodati jedino na postojeću osnovnu terapiju ACE inhibitorima i diureticima, a često i digoksinom, tek kada je pacijent hemodinamički stabilan i nije u srčanoj slabosti klase IV ili teškom obliku klase III, i koristiti one BB koji su preporučeni u SI [23]. U SI mortalitet se uz BB smanjuje za 10–65%, a u SI koja je posledica koronarne bolesti srca, BB smanjuju nefatalni reinfarkt za 40% u odnosu na placebo. Pre primene BB, ovi bolesnici treba da se leče diureticima i angiotenzin konvertujućim enzim (ACE) inhibitorima [6]. Bolesnici visokog rizika koji će imati najviše koristi jesu oni za koje se verovalo da je kod njih beta blokada KI [23]. Koadministracija aspirina ili blokatora kalcijumovih kanala ne umanjuje pozitivan učinak. Smernice Američkog udruženja kardiologa (ACC/AHA) s kraja 2001. godine, preporučuju BB kao rutinski deo terapijskog programa za hroničnu kongestivnu SI [24]. Prepo-

ruka se zasniva na analizi preko 10 000 bolesnika, iz više od 20 randomiziranih, duplo slepih kliničkih studija, kod bolesnika s disfunkcijom leve komore i ejekcijskom frakcijom manjom 0,35-0,45 koji su dobijali diuretik i ACE inhibitor, bez digitalisa ili s njim. Smernice su imale u vidu rezultate studija s karvedilolom (USCP - *US Carvedilol Heart Failure Trial Program*) [25], bisoprololom (CIBIS II - *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*) [4] i metoprololom (MERIT-HF - *The Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure*) [26]. Ukupna efikasnost dugotrajne terapije BB ispoljava se ublažavanjem simptoma, poboljšanjem kliničkog statusa i poboljšanjem kvaliteta života. Kao i ACE inhibitori, BB smanjuju ukupni rizik od smrti i kombinovani rizik od smrti i hospitalizacije. Koadministracija aspirina ili blokatora kalcijumovih kanala ne umanjuje pozitivan učinak. Kardiovaskularna (KV) korist od primene BB kod bolesnika sa IBS slična je kod crnaca i belaca, što je pokazala studija USCP [27]. Kod 40% afroameričkih crnaca koji su primali BB tokom hospitalizacije, ustanovljeno je smanjenje KV mortaliteta [28]. U USCP je prvi put pokazano da terapija BB može smanjiti mortalitet kod bolesnika sa SI u odnosu na standardnu terapiju. Smanjenje rizika od 65% bilo je dramatično veliko i studija je prekinuta posle godinu dana i lečenja oko 1 100 bolesnika.

U CIBIS II studiji (n=2 647) bisoprolol je smanjivao godišnji mortalitet sa 13,2% na 8,8% u odnosu na placebo, što znači produženje života za godinu i po dana, dok je relativni rizik bio smanjen za 36%, a naprasna smrt za 43%.

U MERIT-HF studiji (n=3 991) kod bolesnika stabilizovanih tokom jedne godine a potom lečenih metoprololom CR/XL (dugog dejstva), ukupni mortalitet je bio smanjen za 34%, naprasna smrt za 41%, KV mortalitet za 38%, mortalitet zbog pogoršanja SI za 50%. Kod najtežih bolesnika iz NYHA klase III i IV, metoprolol je smanjio relativni rizik za 39%. Ciljne vrednosti pulsa nisu jasno definisane, ali se kreću 60-65/min.

U najnovijoj komparativnoj studiji COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) iz 2003. godine, pokazalo se da karvedilol produžava preživljavanje bolesnika iz NYHA klase III i IV bolje od metoprolola kratkog dejstva. U studiji na preko 3 000 bolesnika u toku pet godina, ukupni mortalitet bio je 34% kod lečenih karvedilolom (n=1 511), a 40% kod lečenih metoprololom (n=1 518). Nije bilo značajne razlike u morbiditetu, to jest broju hospitalizacija [29].

U studiji BHAT (*Beta-blocker Heart Attack Trial*), propranolol je ravnopravno redukovao mortalitet za približno 25% kod bolesnika, sa i bez SI [22]. Ova studija obuhvatila je 3 837 bolesnika sa IM, tokom 27 meseci, i pokazala da je propranolol redukovao mortalitet za 25% u poređenju s placebom. Propranolol je (60-80 mg, 2 x dnevno) uveden od 5 do 21 dana posle IM, bolesnici su praćeni preko 2 godine [30,31], a efekat je bio najveći kod pušača pre infarkta i kod onih koji su nastavili da puše i posle infarkta [32]. Propranolol je u ovoj studiji smanjivao frekvenciju ventrikularnih ekstrasistola u prvih 6 nedelja posle IM. Više je smanji-

vao mortalitet kod bolesnika s kompleksnim ventrikularnim ekstrasistolama nego kod onih koji ih nisu imali [9].

Studija CARMEN (*The Carvedilol Ace Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation*) pokazala je signifikantno smanjenje funkcije leve komore (LK) kod bolesnika s blagom SI koji su primali kombinovanu terapiju karvedilola i enalapрила [33].

BB su nezaobilazan lek u sekundarnoj prevenciji IM i kod hronične slabosti srca [34].

Ventrikularne aritmije

Dugo se verovalo da su BB efikasniji u terapiji supraventrikularnih aritmija nego ventrikularnih. Odnedavno je potvrđena njihova značajna efikasnost i u terapiji ventrikularnih aritmija, posebno kad su posledica ishemije miokarda, prolapsa mitralne valvule i drugih KV uzroka [19,32]. Kao prvo, u jednoj značajnoj evropskoj studiji pokazalo se da je empirijski primenjivan metoprolol isto tako delotvoran kao elektrofiziološki vođena antiaritmjska terapija [19]. Drugo, u studiji ESVEM (*The Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring*) [32] pokazalo se da je sotalol, jedan BB s dodatnim osobinama antiaritmika grupe/klase III, bio delotvorniji od niza antiaritmika grupe/klase I kod komornih tahiaritmija. Treće, novije studije amiodarona kod postinfarktne bolesnika [43] s kombinacijom amiodarona i BB ne samo da ne nose rizik već pružaju dodatnu zaštitu od aritmijske smrti. BB spadaju u antiaritmike II grupe [30].

Oboljenja perifernih krvnih sudova

Kod bolesnika sa oboljenjem perifernih krvnih sudova, s izuzetkom hipertenzivnih bolesnika s Raynaudovim fenomenom, BB se mogu sa sigurnošću koristiti [35]. Metaanaliza 11 randomiziranih, kontrolisanih kliničkih studija, pokazala je da BB ne ispoljavaju neželjene efekte kod bolesnika s blagim do umerenim oboljenjima perifernih krvnih sudova [35]. Primena neselektivnih beta₂ blokatora udružena je s većim rizikom [36]. Novija indikacija za BB mogla bi biti prevencija perioperativnog i dugoročnog mortaliteta kod bolesnika operisanih zbog bolesti perifernih arterija. Bisoprolol je kod tih bolesnika visokog rizika smanjio incidenciju fatalnih i nefatalnih IM u perioperativnom periodu za 10 puta, a u postoperativnom periodu sa 32% na 12% [36]. Tako ima izgleda da još jedna kontraindikacija za BB postane važna indikacija za njihovu primenu.

Bubrežna oboljenja

Kod bolesnika s oboljenjem bubrega postoji opasnost da propranolol smanji glomerulsku filtraciju. Dokazi za ovo delovanje kod drugih BB nisu jednoglasni. BB se najčešće izlučuju putem bubrega, tako da u bubrežnoj insuficijenciji može biti potrebno smanjenje doze, što se posebno odnosi na u vodi rastvorljive supstance (atenolol, acebutolol, nadolol, sotalol) ili supstance koje se jednim delom izlučuju putem bubrega, kao bisoprolol. Kod lekova koji se u visokom stepenu metabolišu u jetri, nije potrebno snižavanje doza [6].

Stariji bolesnici

Postoji opšteprihvaćeno stanovište da BB imaju kognitivan uticaj na kvalitet života starijih ljudi. Iako kod osoba starijih od 60 godina primena BB u sekundarnoj prevenciji ima povoljne efekte na ukupnu smrtnost, oni se nedovoljno primenjuju [6]. Svega 51% bolesnika starijih od 65 godina, hospitalizovanih posle AIM i bez KI za BB, primaju BB u ranoj postinfarktnoj terapiji [28]. Utvrđeno je da je mortalitet za 32% niži kod bolesnika starijih od 80 godina, nakon upotrebe BB [36]. Ovako slabijom upotrebi doprinose potencijalni neželjeni efekti koji su i uz druge lekove češći kod starijih ljudi. Da bi se to izbeglo, lečenje treba započeti nižom dozom od one koja se koristi kod mlađih osoba, a koja se titrira prema njihovoj podnošljivosti [6]. KV korist kod bolesnika sa IBS slična je kod crnaca i belaca, što je pokazala USCP studija [36]. Kod 40% afroameričkih crnaca koji su primali BB tokom hospitalizacije ustanovljeno je smanjenje KV mortaliteta [36]. Studije s neselektivnim BB primenjivanim oralno potvrdile su korist od dugotrajne primene BB posle IM kod starijih, kao i mlađih bolesnika koja se ogleda u smanjenju ukupnog mortaliteta. Tokom izvođenja norveške multicentrične studije s timololom (10 mg, 2 x dnevno), uključeno je 1 884 bolesnika s infarktom, u periodu od 12 do 33 meseca. Oni su imali smanjenje mortaliteta za 39% kod starijih bolesnika (više od 60 godina), uz znatno smanjenje reinfarkta i naprasne smrti u više podgrupa za 28% (kod mlađih bolesnika) [37]. Mnogi bolesnici starijeg doba koji boluju od hipertenzije i kod kojih postoji rizik da obole od osteoporoze, mogu imati koristi od kombinovane terapije BB i tijazidima [39]. Kombinacija BB i diuretika izuzetno je efikasna kod starijih ljudi [40]. Stariji bolesnici mogu imati korist od upotrebe BB, naročito ukoliko postoji veza sa IBS, arterijskom aritmijom ili kongestivnom SI [41]. BB se mogu bezbedno koristiti kod starijih bolesnika, upo-

trebom inicijalno nižih doza, laganom titracijom i pažljivim posmatranjem bolesnika. Postoje nagoveštaji da BB mogu da poboljšaju ishod kod bolesnika s opekotinama.

Bolesnici koji su dobijali BB pre nastajanja opekotina ređe su umirali, kraće su lečeni u bolnicama i jedinicama intenzivne nege, rana je brže zacelivala i infekcije su bile ređe [42].

Depresija

Dok je prilikom upotrebe BB zabeležena pojava reverzibilne depresije, kao i s ostalim klasama antihipertenzivnih lekova, kratkoročnim ukrštenim ispitivanjima nije dokumentovano povećanje depresije. Niti reserpin, niti BB nisu izazvali veću depresiju od ostalih antihipertenziva prilikom ispitivanja relativne pojave depresije, merene depresivnom *Zung Self-Rating Depression Scale*, kod četiri grupe bolesnika podvrgnutih antihipertenzivnom tretmanu [43]. Na osnovu novijih ispitivanja kod kojih je upotrebljen placebo potvrđeno je ovo zapažanje [44]. Dugoročna upotreba BB i primena visokih doza je u uzročno-posledičnoj vezi s pojavom depresije kod pacijenata u prvoj godini posle IM [45]. Lekari su primetili određen gubitak kognitivne funkcije ili depresije prilikom upotrebe izuzetno visokih doza reserpina ili propranolola.

Zaključak

Velike kontrolisane kliničke studije afirmišu beta blokatore kao lekove koji smanjuju mortalitet posle infarkta miokarda u specifičnim populacijama, uz poštovanje apsolutnih kontraindikacija. Izbor lekova i preparata ne odražava se u dovoljnoj meri na propisivanje i potrošnju beta blokatora, koja bi bila srazmerna njihovom kliničkom značaju i terapijskim mogućnostima.

Literatura

1. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: 1999 update: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Available from: <http://www.acc.org> Accessed June 24, 2003.
2. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow R, et al. AHA/ACC Scientific Statement AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104:1577-9.
3. Radović VV. Primena beta blokatora u akutnom koronarnom sindromu u Srbiji u periodu od 2000. do 2005. god. *Acta Med Medica* 2008;47(3):28-34.
4. Opie LH, Sonnenblick EH, Kaplan NM, et al. (β-blocking agents. In: Opie LH, ed. *Drugs for the heart*. 2nd ed. New York: Grune & Stratton; 1987. p. 1-18.
5. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999;318:1730-7.
6. Everly MJ, Heaton P, Cluxton RJ Jr. Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2004;38:286-93.
7. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the beta blocker cholesterol lowering asymptomatic carotid plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001;103:1721-6.
8. Wiklung O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effects of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-years randomized study. *Stroke* 2002;33:572-7.
9. Radović VV. Prediktivna vrednost markera inflamacije i markera nekroze miokarda u akutnom koronarnom sindromu. *Med Pregl* 2010;63(9-10):662-7.
10. Gold MR, Dec GW, Cocco-Spofford D, et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. *Chest* 1991;100:1215-8.
11. Tafreshi MJ, Weinacker AB. Beta-adrenergic-blocking agents in bronchospastic disease: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy*. 1999;19:974-8.

12. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11: 43-50.
13. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, et al. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction: retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423-8.
14. Gundersen T, Kjekshus JK. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:285-90.
15. Mills GA, Horn JR. Beta-blockers and glucose control. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:246-51.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ*. 1998;317:713-20.
18. Pedersen TR. The Norwegian multicenter study of timolol after myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:149-53.
19. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patient with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329: 452-9.
20. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure committee on management of patients with chronic heart failure: 2001. Available from: <http://www.acc.org/American Heart Association-www.americanheart.org>
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
22. Chadda K, Goldstein S, Byington R, et al. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986;73:503-10.
23. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systemic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997;18:560-5.
24. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2101-13.
25. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
26. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
27. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1358-65.
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. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
30. Jafri SM, Tilley BC, Peters R, et al. Effects of cigarette smoking and propranolol in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:271.
31. 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.
32. Frishman WH, Charlap S, Kimmel B, et al. Alpha and beta adrenergic blocking drugs. In: Frishman WH, Soneblick EH, editors. *Cardiovascular Therapeutics. Part 2: drug classes*. New York: McGraw-Hill; 1996. P. 59-95.
33. Remme WJ. The Carvedilol and ACE - inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN): rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:69-77.
34. Radović VV. Studije ishoda lečenja beta blokatorima u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca. *Med Pregl* 2009;62(9-10):450-5.
35. Everly MJ, Heaton PJ, Cluxton RJ. Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2004;38(2):286-93.
36. Poldermans D, Boersma E, Nax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341: 1789-94.
37. 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.
38. 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.
39. Schlienger RG. Use of beta blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004;292:1326-32.
40. Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ, et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:182-8.
41. Shlipak MG, Browner WS, Noguchi H, et al. Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *Am J Med*. 2001;110:425-33.
42. Arbabi S, Ahrns KS, Wahl W, et al. Beta-blockers use is associated with improved outcomes in adult burn patients. *J Trauma* 2004;56:265-71.
43. Prisant LM, Spruill WJ, Fincham JE, et al. Depression associated with antihypertensive drugs. *J Fam Pract*. 1991;33:481-5.
44. Pérez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med*. 2000;108:359-65.
47. Radović VV. Istovremena oboljenja i izbor beta blokatora. XXVII Timočki medicinski dani; 2008 maj 22-24; Zaječar. *Timoc Med Glas* 2008;33(Suppl 1):ab 104.

Summary

Introduction

According to the convincing evidence, a decline in mortality rate has been achieved with beta-blockers in patients with an acute myocardial infarction and in post-infarction follow-up. In fact, there has been a clear reduction of sudden coronary death. The

necessary condition for the efficiency of beta-blockers is an early use. They are also a medication of choice for angina after an infarction. The objective of this work was to evaluate the use of beta-blockers after a myocardial infarction in various clinical states and to eliminate doubts concerning their prescription.

Beta blockers

Even in conditions considered contraindications for administration of beta blockers such as old age, diabetes, non-Q-wave myocardial infarction, peripheral vascular disease, arterial disease, heart insufficiency, ventricular arrhythmias, renal disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma and depression, patients benefit from beta blockers when they are given along with a right choice of the medication and a regular follow-up of the patient. Preference is given to cardioselective beta blockers in patients with diabetes or lung disease. Beta-blockers do not cause long-term lipid alterations. Therefore, the matter of

clinically significant alterations of lipids or blood glucose levels should not need further consideration as a problem of the treatment of diabetics.

Discussion and conclusion

Investigations have proved that the use of beta-blockers reduces the development of cerebrovascular accidents, heart insufficiency and hypertension. Despite strong arguments and numerous recommendations, beta-blockers have not been accepted to a sufficient extent as an integral part of treatment of acute coronary syndrome and related diseases, to the detriment of many lost lives and in spite of favourable pharmaco-economic aspect.

Key words: *Adrenergic beta-Antagonists; Myocardial Infarction; Mortality; Death, Sudden, Cardiac; Cardiovascular Diseases; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Diabetes Mellitus*

Rad je primljen 28. V 2009.

Prihvaćen za štampu 15. XI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2011):LXIV:1-2:55-60.