

DZ Obrenovac, 03. april 2018.

seminar:

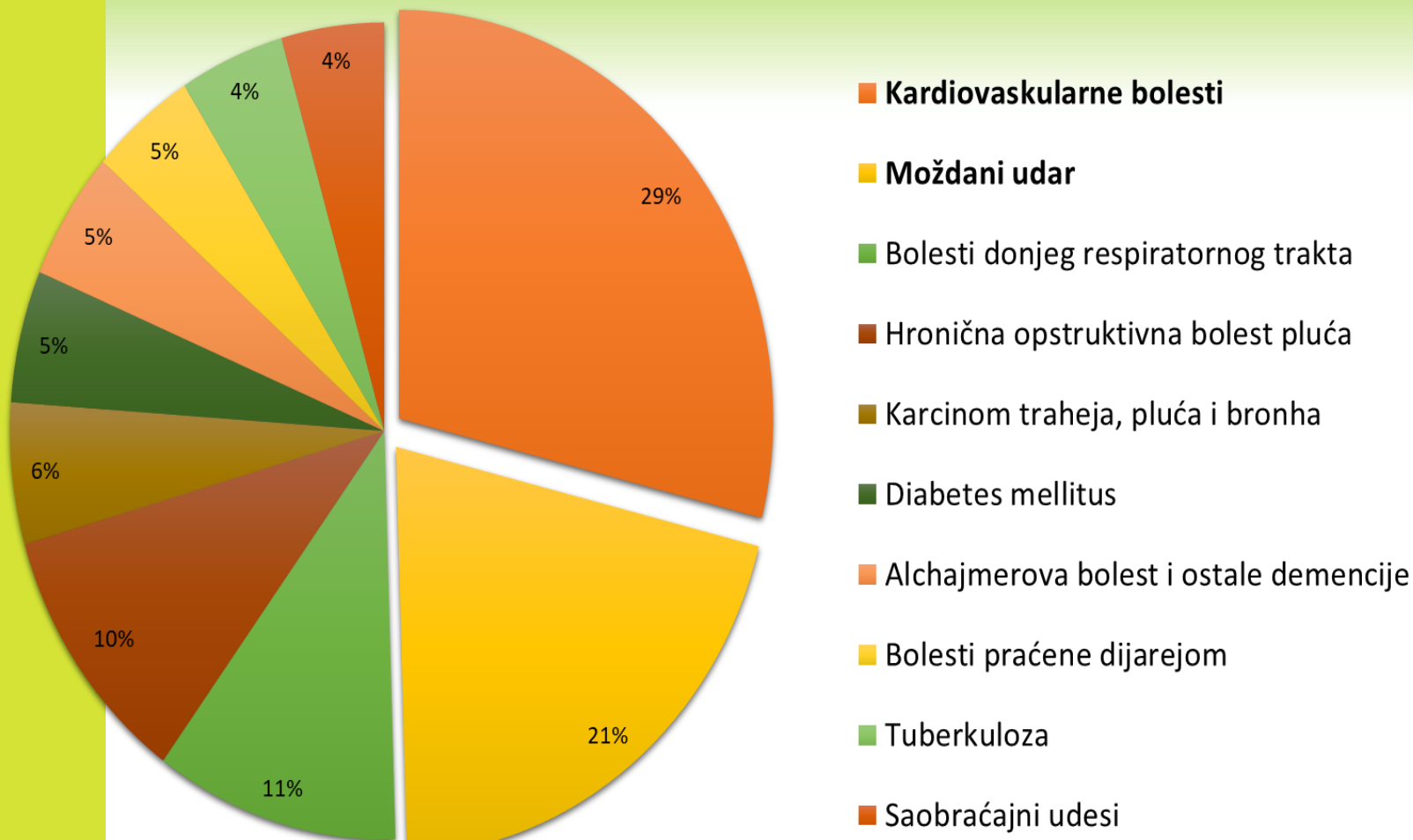
**PREVENCIJA I PRISTUP PACIJENTIMA SA
IZRAŽENIM KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA
RIZIKA – PRIMARNA I SEKUNDARNA
ZDRAVSTVENA ZAŠTITA**

Beta blokatori, primena i značaj u kliničkoj praksi

Prim.dr Snežana Janković

broj akreditacije A-1-220/18

VODEĆI UZROCI SMRTNOSTI U SVETU



EPIDEMIOLOGIJA HIPERTENZIJE

Prevalencija hipertenzije:

- ▶ Smatra se da je arterijska hipertenzija bolest sa najvećom prevalencijom u svetu, ne samo u kardiovaskularnoj patologiji, nego i uopšte.
- ▶ Pretpostavlja se da oko 20-25% opšte populacije ima hipertenziju, iako učestalost varira na osnovu geografskih, nacionalnih, rasnih, polnih ili starosnih kriterijuma.
- ▶ Bez obzira na ove razlike bolest ima epidemijske razmere.

PREVELENCIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U SVETU

- ⊙ Prevalencija hipertenzije u razvijenim zemljama Evrope je između 45% (Italija) i 60% (Nemačka)-za muškarce i 31% (Italija) i 50% (Nemačka)-za žene.
- ⊙ Švedska, Engleska, Španija i Finska imaju prevalenciju između navedenih vrednosti, uz veću učestalost kod muškaraca, nego kod žena.
- ⊙ U SAD prevalencija poslednje dve dekade XX veka pokazuje trend povećanja, tako da prema podacima NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), oko 50 miliona Amerikanaca ima hipertenziju.

- ▶ U **našoj zemlji**, nažalost, ne postoji kontinuirano epidemiološko praćenje bolesnika sa hipertenzijom i zato podaci o učestalosti hipertenzije nisu pouzdani.
- ▶ Preciznija praćenja su vršena do osamdesetih godina prošlog veka sa stalnom tendencijom porasta broja obolelih.
- ▶ Po nekim starim podacima prevalencija hipertenzije u našoj zemlji je od 10 do 25% u opštoj populaciji, s tim da je veća u urbanim sredinama.

Faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti



FAKTORI RIZIKA I KARDIOVASKULARNI RIZIK

- © Hipertenzija je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak ishemijske bolesti srca (IBS), cerebrovaskularne bolesti, bolesti perifernih arterija i nepoželjnih KV događaja, koji su vodeći uzrok smrti u svim regionima sveta, osim u subsaharskoj Africi.

DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

- ▶ Arterijska hipertenzija (Hypertensio arterialis, hypertension) ili povišen krvni pritisak je patološko stanje koje se karakteriše sistolnim krvnim pritiskom $\geq 140\text{mmHg}$ (18.7 kPa) i dijastolnim krvnim pritiskom $\geq 90\text{ mmHg}$ (11.9 kPa). Najčešće su povišeni i jedan i drugi. Može biti povišen samo sistolni krvni pritisak, samo dijastolni ili može biti povišen sistolni (systolic blood pressure), a dijastolni krvni pritisak (diastolic blood pressure) snižen.
- ▶ Brojna istraživanja su pokazala da se dugoročna prognoza u pojedinim grupama visokorizičnih bolesnika može poboljšati ukoliko su postignute ciljne vrednosti krvnog pritiska još niže od ovih vrednosti (npr. kod osoba sa proteinurijom ili rizikom od šloga).

- ◎ Bez obzira na stav da je u narednim godinama težnja ka sniženju graničnih vrednosti za hipertenziju neophodnost (podaci iz Framinghamske studije ukazuju da je relativni rizik od KV bolesti dvostruko povećan kod osoba sa KP od 130-139/85-89 mm Hg u odnosu na one sa KP ispod 120/80 mm Hg), u srpskom Nacionalnom vodiču su generalno prihvaćene
- ◎ **važće Evropske preporuke.**

KLASIFIKACIJA HIPERTENZIJE

¹⁰ ESH/ESC kategorija	SP / DP (mm Hg)	AHA / ACC
Optimalan	< 120 / < 80	Normalan
Normalan	120-129 / 80- 84	Prehipertenzija
Visoki normalan	130-139 / 85-89	Prehipertenzija
Hipertenzija	≥140 / ≥90	Hipertenzija
Stadijum 1 (blaga)	140-159 / 90-99	Stadijum 1
Stadijum 2 (umerena)	160-179 / 100-109	Stadijum 2
Stadijum 3 (teška)	≥180 / ≥110	Stadijum 2
ISH	≥140 / <90	

ARTERIJSKI KRVNI PRITISAK SE PREMA PREDLOGU *JOINT NATIONAL COMMITTEE* MOŽE KLASIFIKOVATI NA OSNOVU SREDNJE VREDNOSTI DVA ILI VIŠE ODGOVARAJUĆIH MERENJA NA SVAKOM OD DVA ILI VIŠE UZASTOPNIH PREGLEDA:

- ⊙ **normalan arterijski krvni pritisak:** sistolni <120 mmHg i dijastolni < 80 mmHg,
- ⊙ **prehipertenzija:** sistolni 120–139 mmHg ili dijastolni 80–89 mmHg,
- ⊙ **hipertenzija**
 - o **stadijum 1:** sistolni 140–159 mmHg ili dijastolni 90–99 mmHg,
 - o **stadijum 2:** sistolni ≥ 160 mmHg ili dijastolni ≥ 100 mmHg.

- ⊙ **Izolovana sistolna hipertenzija je stanje u kojem je sistolni krvni pritisak ≥ 140 mmHg, a dijastolni ≤ 90 mmHg, dok je **izolovana dijastolna hipertenzija** stanje u kojem je sistolni krvni pritisak ≤ 140 mmHg, a dijastolni ≥ 90 mmHg.**
- ⊙ Ova podela se odnosi na odrasle osobe koje nisu na antihipertenzivnoj terapiji i koje nisu akutno obolele. Ukoliko postoji razlika u kategoriji sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, težinu hipertenzije određuje ona koja je viša.

HIPERTENZIVNA KRIZA

- ⊙ **Hipertenzivna kriza predstavlja akutno povećanje** (skok) vrednosti krvnog pritiska, pri čemu vrednosti sistolnog pritiska obično prelaze vrednosti od 180 mmHg, a dijastolnog preko 120 mmHg. U literaturi je prihvaćena anglosaksonska klasifikacija hipertenzivne krize prema toku, načinu lečenja i prognozi. Po toj klasifikaciji hipertenzivne krize se obično dele u dve velike grupe:
- ⊙ • I red hitnosti (eng. hypertensive emergencies) i
- ⊙ • II red hitnosti (eng. hypertensive urgencies).

ESENCIJALNA HIPERTENZIJA

- © Termin **esencijalna (idiopatska, primarna) hipertenzija** odnosi se na hipertenziju čiji je uzrok nepoznat, odnosno ne može se povezati sa oboljenjem/stanjem, za koje je poznato da uzrokuje hipertenziju.

ESENCIJALNA (IDIOPATSKA, PRIMARNA) HIPERTENZIJA

Patogeneza esencijalne hipertenzije nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da u patogenezi učestvuju različiti faktori, uključujući:

- pojačanu aktivnost simpatikusa, sa izraženom beta-adrenergičkom osetljivošću;
- pojačanu aktivnost sistema renin–angiotenzin–aldosteron i porast cirkulišućih mineralokortikoida;
- nasleđe: hipertenzija je dvostruko češća kod osoba koji imaju jednog ili oba roditelja sa dijagnostikovanom hipertenzijom, a brojne epidemiološke studije ističu da nasledni faktori doprinose variranju arterijskog krvnog pritiska u različitim populacijama i do 30% ;
- retenciju soli i vode, koje mogu biti posledica rezistencije na so; ovo može biti povezano sa redukovanom masom nefrona uzrokovanom genetskim faktorima, poremećajem intrauterinog razvoja (hipoksija, lekovi, nepravilna ishrana) ili postnatalnim okolnostima (malnutricija, infekcije).

ETIOLOGIJA ESENCIJALNE I SEKUNDARNE HIPERTENZIJE (SA POZNATIM UZROKOM) SE RAZLIKUJE. RAZLIČITI FAKTORI RIZIKA SU POVEZANI SA NASTANKOM ESENCIJALNE HIPERTENZIJE:

Prisustvo hipertenzije kod jednog ili kod oba roditelja direktno je povezano sa pojavom hipertenzije.

- Postoje dokazi o povezanosti unosa soli i pojave hipertenzije. Vrlo je verovatno da je povećani unos soli bitan, ali ne i neophodan razlog za pojavu hipertenzije.
- Postoje dokazi o povezanosti prekomernog konzumiranja alkoholnih pića i pojave hipertenzije.
- Gojaznost je povezana sa povišenom incidencijom i prevalencijom hipertenzije ; sa starenjem obično dolazi do povećanja telesne težine, što je jedan od najvažnijih preduslova za nastanak povišenog krvnog pritiska.
- Promene u građi velikih arterijskih krvnih sudova usled starenja.
- Nedovoljna fizička aktivnost je povezana sa povišenim rizikom za nastanak hipertenzije.
- Dislipidemija takođe može biti povezana sa pojavom hipertenzije, nezavisno od prisustva ili odsustva gojaznosti.
- Postoje oprečna mišljenja o povezanosti povećanog unosa fruktoze preko slatkih pića sa povišenim rizikom za nastanak hipertenzije.
- Hipertenzija je češća kod osoba sa poremećajima ličnosti.

SEKUNDARNA HIPERTENZIJA

Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije su:

- parenhimske bolesti bubrega,
- vaskularne bolesti bubrega (stenoza renalne/ih arterije/a),
- feohromocitom,
- primarni aldosteronizam,
- kušingov sindrom,
- hiper- ili hipotiroidizam,
- hiperparatiroidizam,
- sleep apnea sindrom,
- koarktacija aorte,
- lekovi: oralni kontraceptivi, nesteroidni antireumatici, antidepresivi, steroidi.

ZNAČAJ BOLESTI

- © To je bolest savremenog čoveka i u porastu je broj obolelih.
- © Hipertenzija je važan faktor rizika za nastanak mnogih kardiovaskularnih bolesti i promena na krvnim sudovima.
- © Važno je da se hipertenzija lako otkriva i može da se leči.

PRIMARNA PREVENCIJA

Očuvanje i održanje zdravlja

- ⊙ Zdravi stilovi života
 - ⊙ Redovne kontrole zdravlja/skrining za hipertenziju i prisutne faktore rizika
 - ⊙ Pušenje
 - ⊙ Hypercholesterolemia $>240\text{mg/dl}$ $>200\text{mg/dl}$
 - ⊙ Snižene vrednosti HDL cholesterola $<40\text{mg/dl}$
 - ⊙ Obesitas (gojaznost)
 - ⊙ Diabetes mellitus
 - ⊙ Hyperinzulinemia
 - ⊙ Hipertrofija leve komore
- ⊙ Pored toga i osobe koje obavljaju sedeći svoj posao (Sedentary lifestyle)

SEKUNDARNA PREVENCIJA

- ① MENJANJE LOŠIH NAVIKA/MENJANJE STILOVA ŽIVOTA KOJI PODRAZUMEVAJU PRISUSTVO RIZIKA ZA OBOLJEVANJE
- ① LEČENJE/sprečavanje komplikacija bolesti

SKRINING

- ⊙ Optimalni interval skrininga za hipertenziju nije poznat.
- ⊙ Za sada se preporučuje da se visina krvnog pritiska proverava na svake dve godine kod osoba koje imaju krvni pritisak ispod 120/80 mmHg, odnosno jednom godišnje kod osoba koje imaju krvni pritisak u opsegu 120–139/80–89 mmHg.

$\frac{3}{4}$ KV događaja se može sprečiti promenom načina života (>50% FR, 40% T)



$\frac{3}{4}$ KV događaja se može sprečiti promenom načina života (>50% FR, 40% T)



Hipertenzija je faktor rizika na koji se može uticati!



MERENJE KRVNOG PRITISKA

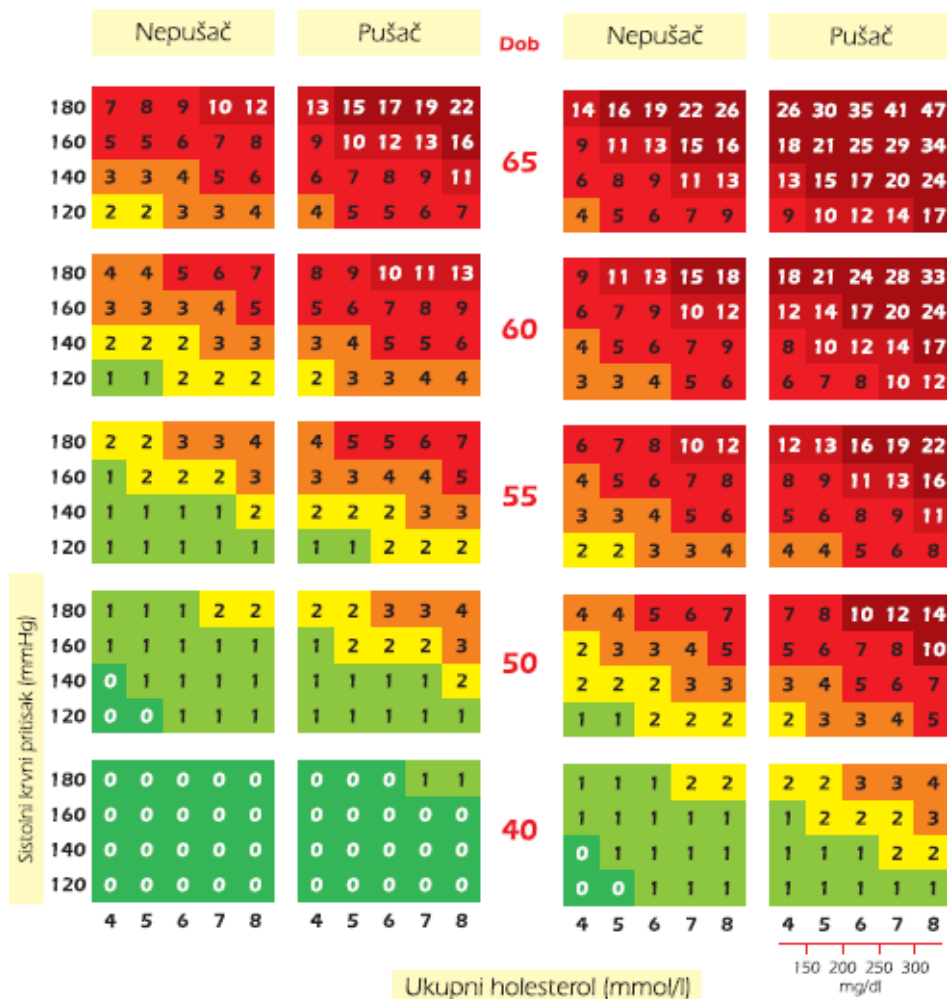
- © Pravilno merenje i interpretacija izmerenih vrednosti krvnog pritiska su od ključnog značaja za postavljanje dijagnoze i započinjanje adekvatne terapije hipertenzije. U praćenju efikasnosti terapije presudne su vrednosti krvnog pritiska pre započinjanja lečenja.

POČETAK LEČENJA

- Odluku o započinjanju lečenja arterijske hipertenzije treba doneti na osnovu visine sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i ukupnog kardiovaskularnog rizika.
- Postojanje visokog i vrlo visokog kardiovaskularnog rizika zahteva neposredno započinjanje farmakološke terapije (čak i na nivou visokog-normalnog krvnog pritiska).
- S druge strane, kod bolesnika u prvom stadijumu hipertenzije, a bez faktora rizika, farmakološko lečenje se može odložiti u kraćem vremenskom intervalu (do tri meseca), do sagledavanja učinka nefarmakoloških mera lečenja.

Žene

Muškarci



SCORE

15% i više
10% - 14%
5% - 9%
3% - 4%
2%
1%
<1%

10-ogodišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti kod pacijenata sa visokim rizikom

NEFARMAKOLOŠKE MERE LEČENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE I NJIHOVI PROSEČNI EFEKTI (PREMA JNC 7 PREPORUKAMA ZA LEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE)

Nefarmakološka mera	Preporuka	Prosečno smanjenje sistolnog krvnog pritiska (raspon*)
Smanjenje telesne težine	Održavati normalnu telesnu težinu (BMI 18,5–24,9 kg/m ²)	5–20 mmHg / 10 kg
Pridržavati se DASH dijete	Ishrana bogata voćem, povrćem, mlečnim proizvodima od obranog mleka, siromašna u zasićenim mastima	8–14 mmHg
Ograničenje unosa soli	Najviše 6 g kuhinjske soli dnevno, ili 2,4 g natrijuma	2–8 mmHg
Fizička aktivnost	Redovna aerobna aktivnost (šetnja brzim hodom, najmanje 30 minuta dnevno, 5 puta nedeljno)	4–9 mmHg
Ograničenje unosa alkohola	Ograničiti konzumiranje alkohola na 2 pića dnevno za muškarce i 1 piće dnevno za žene	2–4 mmHg

* efekat zavisi od doze i trajanja mere

OSNOVNI PRINCIPI FARMAKOLOŠKOG LEČENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE SU SLEDEĆI:

1. Farmakološko lečenje treba započeti odmah kod bolesnika u drugom i trećem stadijumu arterijske hipertenzije, kao i kod bolesnika u prvom stadijumu, ukoliko je kardiovaskularni rizik visok ili veoma visok.
2. Kod bolesnika sa umerenim kardiovaskularnim rizikom i arterijskom hipertenzijom prvog stepena, farmakološko lečenje se može odložiti nekoliko nedelja. Ukoliko za to vreme nefarmakološke mere ne daju rezultat, treba započeti primenu antihipertenziva.
3. Početak farmakološkog lečenja već u stadijumu visokog-normalnog krvnog pritiska opravdan je kod pacijanata sa visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (bolesnici sa dijabetesom, bubrežnom insuficijencijom i dokazanom kardiovaskularnom bolešću).

UVOĐENJE ANTIHIPERTENZIVNOG LEČENJA

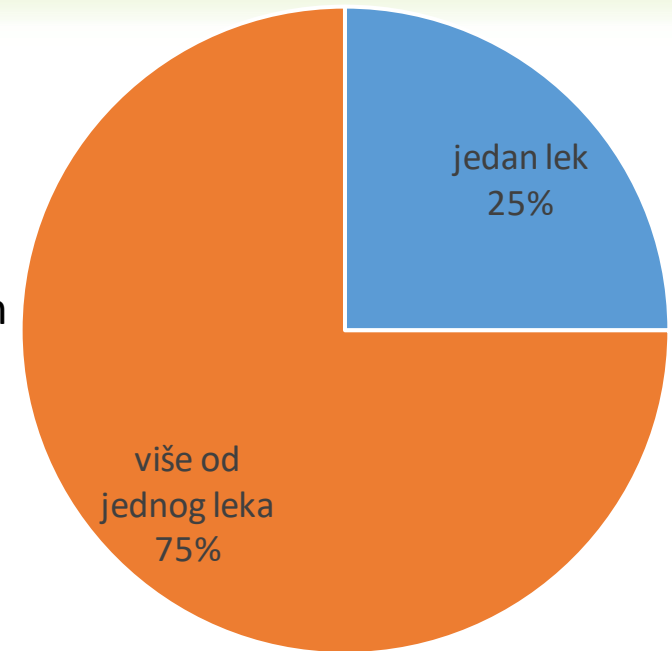
29

Krvni pritisak mmHg					
Drugi faktori rizika OO ili bolest	Normalni SKP120-129 ili DKP 80-84	Visoko normalni SKP 130-139 Ili DKP 85-89	Stepen 1 HT SKP 140-159 ili DKP 90-99	Stepen 2 HT SKP 160-179 ili DKP 100-109	Stepen 3 HT SKP \geq 180 ili DKP \geq 110
Bez drugih faktora rizika	Bez intervencija KP	Bez intervencija KP	Promene životnih navika kroz nekoliko meseci, zatim terapija lekovima ako KP nije kontrolisan	Promene životnih navika kroz nekoliko meseci, zatim terapija lekovima ako KP nije kontrolisan	Promene životnih navika + trenutna terapija lekovima
1-2 faktora rizika	Promene životnih navika	Promene životnih navika	Promene životnih navika kroz nekoliko meseci, zatim terapija lekovima ako KP nije kontrolisan	Promene životnih navika kroz nekoliko meseci, zatim terapija lekovima ako KP nije kontrolisan	Promene životnih navika + trenutna terapija lekovima
\geq 3 faktora rizika, metabolički sindrom ili OO	Promene životnih navika	Promene životnih navika, razmotriti terapiju lekovima	Promene životnih navika + terapija lekovima	Promene životnih navika + terapija lekovima	Promene životnih navika + trenutna terapija lekovima
dijabetes	Promene životnih navika	Promene životnih navika + terapija lekovima			
Ustavovljena KV ili bubrežna bolest	Promene životnih navika + terapija lekovima	Promene životnih navika + terapija lekovima	Promene životnih navika + terapija lekovima	Promene životnih navika + terapija lekovima	Promene životnih navika + terapija lekovima

Klasa	Lek	Prosečna doza (mg/dnevno)	Uobičajeno doziranje (na dan)
Tiazidni tiazidima lični diuretici	hidrohlortiazid	6,25–50	1
	indapamid	1,25–2,5	1
Diuretici Henleove petlje	furosemid	20–80	1–2
	bumetanid	0,5–2	1–2
Diuretici koji štede kalijum	amilorid	5–10	1–2
Antagonisti aldosterona	spironolakton	25–100	1
	eplerenon	50–200	
Beta-blokatori	atenolol	25–100	1
	bisoprolol	2,5–10	1
	metoprolol	50–200	2–3
	nebivolol	2,5–5	1
	propranolol	40–160	2–4
Alfa i beta-blokatori	karvediolol	12,5–50	2–3
ACE inhibitori	kaptopril	25–150	2–3
	enalapril	5–40	2
	fosinopril	10–40	1
	lizinopril	10–40	1
	perindopril	4–8	1
	kvinapril	10–80	1
	ramipril	2,5–20	1
	cilazapril	2,5–5	1
Angiotenzin II blokatori (AT1-blokatori)	valsartan	80–320	1–2
	losartan	25–100	1–2
	olmesartan	20–40	1
	telmisartan	20–80	1
Kalcijumski antagonisti – nedihidropiridini	diltiazem retard	120–540	1–2
	verapamil	120–360	1–3
Kalcijumski antagonisti – dihidropiridini	amlodipin	2,5–10	1
	felodipin	2,5–20	1
	lerkamidipin	10–20	1
	nifedipin	10–40	1–2
Alfa-1 blokatori	doksazosin	1–16	1
	prazosin	1–2	3
Centralni alfa-2 agonisti i drugi lekovi sa centralnim delovanjem	reserpin	0,1–0,25	1
	metildopa	250–1500	3
Ostali	urapidil	Lečenje hipertenzivne krize: ½ ampule od 25 mg kao i. v. injekcija tokom 30 sekundi; ponavljati istu dozu u razmacima od 5 minuta, do ukupne doze od 50 mg	
	nitroglicerol	Lečenje hipertenzivne krize: inicijalno 1 ampula od 1 mg kao i. v. bolus; nastaviti sa infuzijom brzinom od 5–100 mcg/min	
	natrijum-nitroprusid	Lečenje hipertenzivne krize: i. v. infuzija brzinom od 0,3 mcg/kg/min. (inicijalno), do maksimalno 10 mcg/kg/min.	
	magnezijum-sulfat	Lečenje preklampsije i eklampsije: inicijalno i. v. infuzija 4–5 g u 250 ml 0,9% NaCl; po potrebi ponavljati, do ukupne doze od 10–14 g	

Korak dalje od monoterapije

- ⊙ „Sve je više dokaza da kod većine hipertoničara, kontrola KP se jedino može postići kombinovanjem dva leka“
- ⊙ Kombinacija dva leka je neophodna u lečenju pacijenata sa DM, HBI i povišenim KV rizikom
- ⊙ „Kombinacija dva leka može doneti prednosti u inicijaciji lečenja tj. bržem dostizanju ciljnih vrednosti“



Potencijalne kombinacije antihipertenzivnih lekova

◉ Poželjna kombinacija

- ◉ ACEI + Diuretik
- ◉ ARB (antagonist angiotenzin II receptora)+ Diuretik
- ◉ ACEI + CCB (blokator kalcijumovih kanala)
- ◉ ARB + CCB

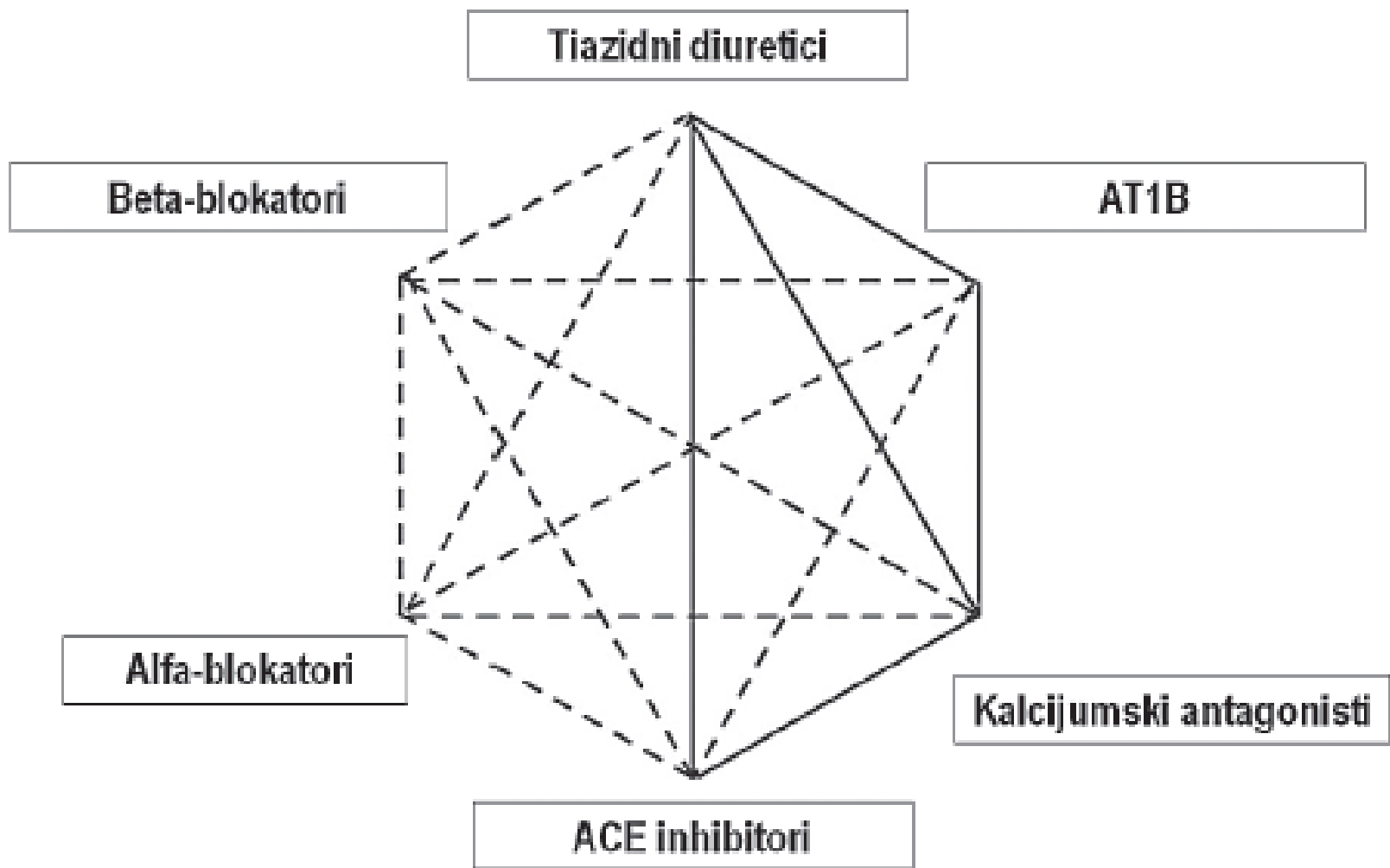
◉ Pribvatljiva kombinacija

- ◉ BB + Diuretik
- ◉ CCB (dihidropiridinski) + BB (beta blokator)
- ◉ CCB + diuretik
- ◉ Inhibitor renina + Diuretik
- ◉ Inhibitor renina + CCB
- ◉ CCB (dihidropiridinski) + CCB (nedihidropiridinski)

◉ Nepoželjna kombinacija

- ◉ ACEI + ARB
- ◉ Inhibitor renina + ARB
- ◉ Inhibitor renina + ACEI
- ◉ RAAS inhibitor + BB
- ◉ CCB (nedihidropiridinski) + BB
- ◉ Agens centralnog delovanja + BB

KOMBINOVANJE ANTIHIPERTENZIVA (MODIFIKOVANO PREMA EVROPSKIM PREPORUKAMA ZA LEČENJE HIPERTENZIJE)



Beta-blokatori

„Nisu svi ravnopravni članovi jedne porodice lekova“

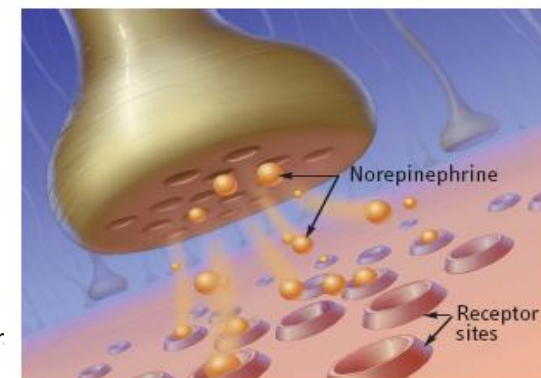
Zbog toga bi beta-blokatori trebalo da budu posmatrani kao pojedinačne supstance, svaka sa svojim kvalitetima i trebalo bi ih koristiti u skladu sa individualnim karakteristikama, potrebama i zahtevima svakog pojedinačnog pacijenta !

Beta-blokatori su dobro poznati kao **efikasni u lečenju:**

- **Arterijske hipertenzije,**
- **Koronarne arterijske bolesti,**
- **Tahiaritmija i**
- **Srčane insuficijencije.**

Dominantan mehanizam dejstva BB je **inhibicija stimulacije beta-adrenoceptora** adrenalinom i noradrenalinom. (*kompetitivni antagonizam*).

Dobro je poznat i sam značaj i koristi od beta blokade u smanjenju kardiovaskularnih događaja¹



Beta blokatori - Istorijat

1940

- ⊙ Simpatički nervni sistem igra važnu ulogu u regulaciji KP¹
- ⊙ Pokazalo se da hirurško uklanjnje svežnja važnih nervnih vlakana tzv. simpatičkog lanca, snižava KP²
- ⊙ Ovo otkriće dovelo je do otkrića agenasa koji praktično rade istu stvar, **alpha i beta blokatora**²

1960

Receptori simpatičkog nevnog sistema³

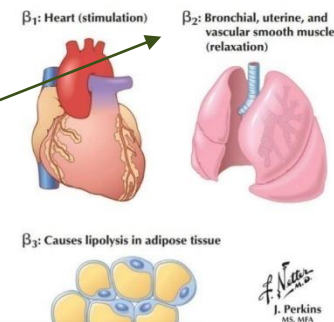
Alpha receptori

Blokada uzrokuje vazodilataciju^{1,4}

Beta receptori

Blokada β_1 usporava srčane otkucaje⁴

Location of β receptors



Beta-blokatori razvijeni su 1960 prvenstveno za lečenje **angine pectoris** !

Smanjuju potrebu srca za kiseonikom, što objašnjava njihovu upotrebu u preventivnom tretmanu angine pectoris !
Snižavaju krvni pritisak kompleksnim mehanizmom, ali nisu pravi antihipertenzivni lekovi!

1. Hall JE et al. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. 2011:201-211.
2. Hoffman BB et al. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2011:745-788.
3. Kotchen TA. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2012:2042-2059.
4. Types of blood pressure medications. NHLBI Web site. Accessed March 15, 2013

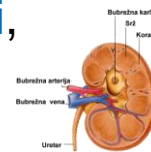
Beta blokatori - Mehanizam delovanja

Kada se blokiraju β adrenergički receptori, na srcu, dolazi do poznatih efekata:

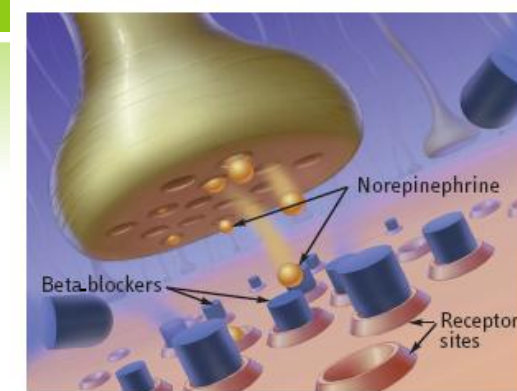


- Smanjenja otkucaja srca (pulsa)
- Smanjenja minutnog volumena srca,
- a samim tim i posledičnog smanjenja krvnog pritiska

Kada se blokiraju β adrenergički receptori, na bubregu, dolazi do:



- manjenja oslobađanja renina
- a samim tim i smanjenja RAAS aktivnosti, što doprinosi ↓ KP



Heterogenost

Glavni faktori koji utiču na heterogenost ove grupe lekova su:

- β_1 / β_2 selektivnost
- Vazodilatatorne karakteristike
- Efikasnost
- Metaboločki profil
- Neželjena dejstva

1. Hoffman BB et al. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2011:745-788.
2. Westfall TC et al. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2011:277-333.
3. Mancina G. *Eur Heart J (Suppl)*. 2009;11(Suppl A):A3-A8.

Ostali faktori koji utiču na heterogenost su:

- **Intrizička simpatomimetička aktivnost (ISA)**
- **Efekat stabilizacije membrane**
- **Ukršteni antagonizam sa drugim receptorima** (npr: α receptorima); Većina beta-blokatori ne deluju na alfa receptore !

Tri generacije beta-blokatora



1st. - Neselektivni (β_1 i β_2) - **propranolol...**

2nd. - Selektivni za β_1 „kardioselektivni“ - **bisoprolol, metoprolol...**

3rd. - BB sa dodatnim vazodilatatornim efektom - **nebivolol, karvedilol...**

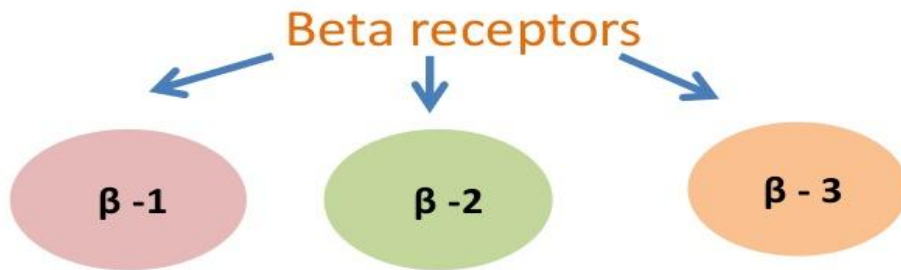
(ne pokazuju štetne metaboličke efekte)

Neki beta blokatori imaju dodatna svojstva nezavisno od beta-receptora, npr:

- **karvedilol** uzrokuje vazodilataciju inhibicijom i α_1 receptora
- **nebivolol** uzrokuje vazodilataciju koja je posredovana stvaranjem NO - Azot oksida
- **sotalol** ispoljava efekat antiaritmika klase III i
- **propranolol** inhibira konverziju tiroksina u trijodtironin.

Intrizička simpatomimetička aktivnost (ISA): delimično umanjuje efikasnost BB, pa beta-blokatori sa ISA (ISA+), naročito: pindolol, ksamoterol i bucindolol su se slabo dokazali u smanjenju morbiditeta i mortaliti.¹ (Nebivolol, Bisoprolol, Metoprolol i Karvedilol su ISA-)

Prva generacija Beta blokatora - Neselektivni



Signali koje prenosi β_3 -receptorai u srcu ispoljavaju **negativan inotropni efekat** povećanjem proizvodnje NO.

Treba koristiti samo kod pacijenata sa određenim dodatnim indikacijama poput:

- ***Hipertireoze, portalne hipertenzije, migrene, tremora (**propranolol**) ili***
- ***Specijalnih aritmija (**sotalol**)***

gde je dokazano da su posebno efikasni zbog svojih dodatnih efekata, pored efekta beta-blokade.

Propranolol should only be used in:

- *Essential tremor
- *Migraine prophylaxis
- *Hyperthyroidism, thyroid storm
- * (Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis)
- * (anxiety)
- * (gastrointestinal haemorrhage)
- * (neuroleptic-induced acute akathisia)

Sotalol should only be used for antiarrhythmic treatment

Druga generacija Beta blokatora - Selektivni

Beta receptors



β -1

Kardio-selektivni: *metoprolol, bisoprolol*

Treba davati po mogućstvu pacijentima sa:

- ***Koronarnom arterijskom bolešću (naročito posle infarkta miokarda),***
- ***Tahiaritmija i / ili***
- ***Srčanom insuficijencijom,***
- ***ali takođe mogu biti korisni i u Arterijskoj hipertenziji.***

Bisoprolol:

- Almost complete absorption; Small first-pass effect → High bioavailability
- Long plasma elimination half-life → Single daily dosage
- Low plasma protein binding → Kinetics insensitive to drug interactions & pathophys. changes
- Moderate hepatic metabolism → Insensitive to drug interactions
- Balanced clearance → Kinetics almost insensitive to renal or hepatic insufficiency

Treća generacija Beta blokatora -



Zbog dodatnih vazodilatatorni efekata, beta-blokatori 3. generacije su posebno korisni kod pacijenata sa:

- **Arterijskom hipertenzijom**
- **i / ili Srčanom Insuficijencijom**

Beta blokatori 3 generacije imaju manje ili čak nemaju metaboličke neželjene efekte i pokazuju smanjenu učestalost novonastalog dijabetesa u poređenju sa klasičnim beta blokatora

Štaviše, pokazano je da Nebivolol smanjuje incidencu novonastalog dijabetesa u odnosu na placebo⁶, a Karvedilol pokazuje veoma povoljne metaboličke efekte kao što su povećanje indeksa osetljivosti na insulin i smanjenje koncentracije triglicerida u plazmi⁷.

Karvedilol i Nebivolol se jasno razlikuju od BB 1. i 2. gen., jer ne ipoljavaju nepovoljne met. sporedne efekte.

Druga generacija Beta blokatora - Selektivni

Metoprolol tartarat

- **Umerena $\beta 1$ selektivnost** (pouzdana $\beta 1$ selektivnost samo pri nižim dozama)
- **Bioraspoloživost: 50%** (bolja je ako se lek uzme uz obrok); **Visok efekat prvog prolaza: 50%**
- **Predominantno izlučivanje preko jetre**
- Redukcija doze potrebna je pri insuficijenciji jetre CYP2D6
- **Kratak poluživot od 3-4 sata; Nije moguće uzimanje jednom dnevno**
- **Nema indikaciju za kongestivnu srčanu insuficijenciju CHF**, dok Metoprolol sukcinat ima indikaciju na osnovu (MERIT-HF) studije

Bisoprolol

- **Visoka $\beta 1$ selektivnost**
- **↑Bioraspoloživost: 90%** (nezavisna od unosa hrane); **Nizak efekat prvog prolaza: $\leq 10\%$**
- **Balansirano izlučivanje (2 nezavisna puta):**
 - **50% renalna eliminacija** nepromenjenog leka
 - **50% metaboliše se jetri u neaktivne metabolite**, koji se zatim ponovo izlučuju put bubrega
 - Nije potrebno prilagođavanje doze u blagoj do umerenoj insuficijenciji jetre. Dnevna doza od 10mg je ograničena u terminalnim stadijumima insuficijencije bubrega ili jetre
- **t $\frac{1}{2}$: 10-12h; Omogućava uzimanje jednom dnevno**
- **Slabo vezivanje za proteine plazme 30%**, pa izostaju interakcije sa lekovima koji se u visokom % vezuju za prot. plaz.
- **Odobrena indikacija za kongestivnu srčanu insuficijenciju CHF (CIBIS II, CIBIS III)**

Treća generacija vs. Bisoprolol

Karvedilol

- Nije β_1 selektivan
- Vazodilatatorni efekat - zbog α_1 blokade (ali može izazvati ortostatske poremećaje, Th početi nižim dozama)
- Bioraspoloživost: 25% (nakon oralne primene);
Efekat prvog prolaza: 60-75%
- Neke studije su pokazale pozitivan efekat na lipide \uparrow HDL and \downarrow LDL; Dok su neke studije pokazale negativne efekte na lipide $\uparrow\uparrow$ cholesterol, TG, and VLDL
- Intenzivno se metaboliše u jetri (98%) preko CYP2D6; Samo 2% se eliminiše nepromenjen; Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem jetre
- $t_{1/2}$: 6-10h;
- \uparrow Vezivanje za proteine plazme > 98%
- **Odobrena indikacija za kongestivnu srčanu insuficijenciju CHF (COPERNICUS)**
- **Dodatna indikacija disfunkcija leve komore**

Bisoprolol

- Visoka β_1 selektivnost
- \uparrow Bioraspoloživost: 90% (nezavisna od unosa hrane);
Nizak efekat prvog prolaza: $\leq 10\%$
- **Balansirano izlučivanje (2 nezavisna puta):**
 - 50% renalna eliminacija nepromenjenog leka
 - 50% metaboliše se jetri u neaktivne metabolite, koji se zatim ponovo izlučuju put bubrega
 - Nije potrebno prilagođavanje doze u blagoj do umerenoj insuficijenciji jetre. Dnevna doza od 10mg je ograničena u terminalnim stadijumima insuficijencije bubrega ili jetre
- $t_{1/2}$: 10-12h; Omogućava **uzimanje jednom dnevno**
- **Slabo vezivanje za proteine plazme 30%**, pa izostaju interakcije sa lekovima koji se u visokom % vezuju za prot. plaz.
- **Odobrena indikacija za kongestivnu srčanu insuficijenciju CHF (CIBIS II, CIBIS III)**

Karvedilol

Prednosti:

- Dodatna α blokada \rightarrow dodatno \downarrow KP
- Slabije \downarrow pulsa (prednost ili mana?)
- Ne \uparrow nivoe lipida i glukoze u plazmi

Mane:

- Nije β_1 selektivan \rightarrow bronhospazam \uparrow
- Dozira se 2 puta dnevno
- Nema rezultata velikih studija za AH

The three generations of beta-blockers are not equal

Third generation beta-blockers show

- \rightarrow more decrease of blood pressure
- \rightarrow less/no increase of plasma glucose
- \rightarrow less/no increase of plasma lipids
- \rightarrow less/no decrease of nocturnal melatonin
- \rightarrow no increase of plasma concentrations by exercise

Large clinical studies showing effects on morbidity and mortality are missing

Nebivolol

Prednosti:

- Najveća β_1 selektivnost
- Dodatni vazodilatatorni efekat posredstvom NO
- \rightarrow dodatno \downarrow KP
- Slabije \downarrow pulsa (prednost ili mana?)
- Ne \uparrow nivoe lipida i glukoze u plazmi
- Ne uzrokuje erektilnu disfunkciju

Mane:

- Prilično slaba beta blokada
- Dodatna indikacija samo kod starijih sa srčanom insuficijencijom
- Zapravo bez indikacije za koronarnu arterisku b.
- Nema rezultata velikih studija za AH

Treća generacija vs. Bisoprolol

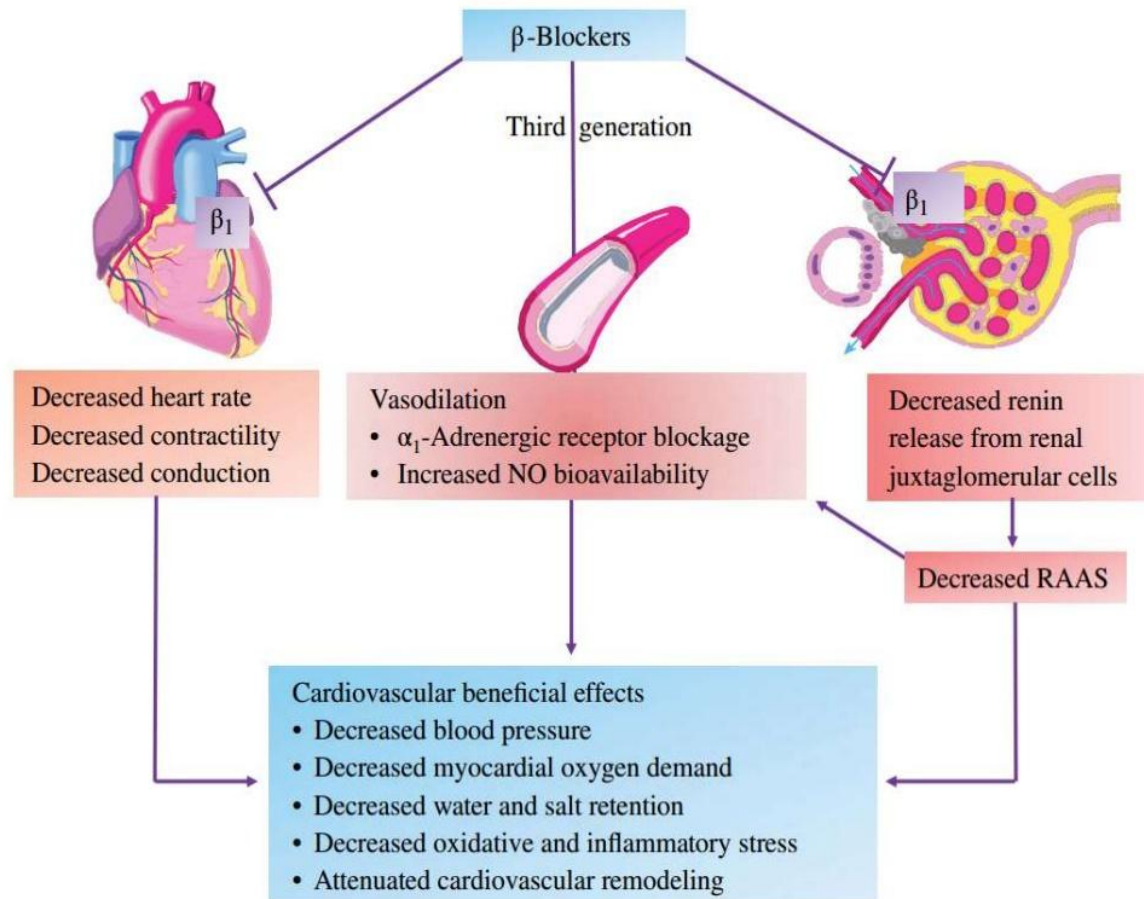
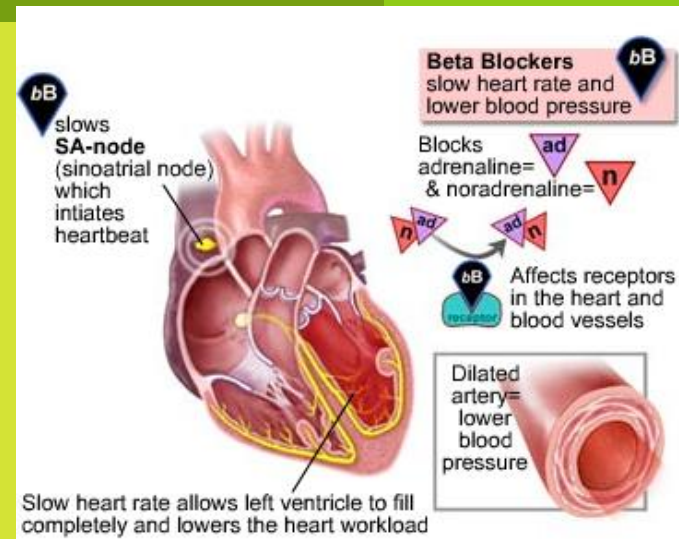
Nebivolol

- **Visoka β_1 selektivnost**
- Ne prouzrokuje neželjene efekte povezane sa metabolizmom lipida i met. glukoze
- **Postiže vazodilatatorni efekat putem L-arginina i NO**
- Pojačano oslobađanje NO zbog ISA aktivnosti na β_2 i β_3 rec.; stimulacija β_3 vodi negativnom inotropnom efektu !
- **Bioraspoloživost 90%** (kod slabih metabolizera)
- **Bioraspoloživost 12%** (kod brzih metabolizera, a to je 90% Evropske populacije)
- Povišena koncentracija nebirolola i aktivnih metabolita kod pac. sa disfunkcijom bubrega
- **t_{1/2}: 8h** (kod brzih metabolizera) **do 27h** (kod slabih metabolizera)
- **Visoko vezivanje za protein plazme: 98%**
- **Indikacija za Kongestivnu srčanu insuficijenciju** (CHF) (se bazira na skupu svih uzroka smrtnosti i CV hospitalizacija) (SENIORS) bez dokazanog \searrow smrtnosti
- **Indikacija ograničen na starije osobe (≥ 70 godina)**
- **Nema indikaciju za Koronarnu Arterijsku Bolest**

Bisoprolol

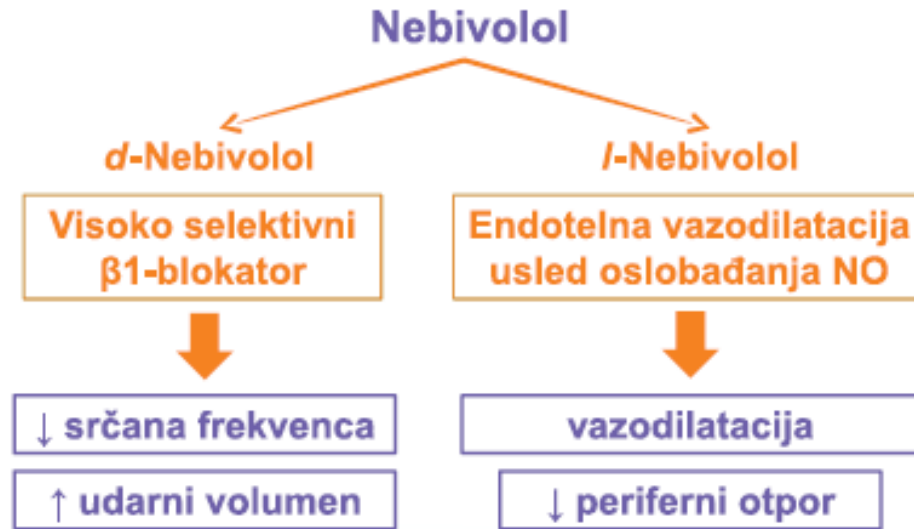
- **Visoka β_1 selektivnost**
- Uglavnom Ne prouzrokuje neželjene efekte povezane sa metabolizmom lipida i met. glukoze
- **\uparrow Bioraspoloživost: 90%** (nezavisna od unosa hrane); **Nizak efekat prvog prolaza: $\leq 10\%$**
- **Balansirano izlučivanje (2 nezavisna puta):**
 - **50% renalna eliminacija** nepromenjenog leka
 - **50% metaboliše se jetri u neaktivne metabolite**, koji se zatim ponovo izlučuju put bubrega
 - **Nije potrebno prilagođavanje doze** u blagoj do umerenoj **insuficijenciji jetre**. Dnevna doza od 10mg je ograničena u terminalnim stadijumima insuficijencije bubrega ili jetre
- **t_{1/2}: 10-12h; Omogućava uzimanje jednom dnevno**
- **Slabo vezivanje za proteine plazme 30%**, pa izostaju interakcije sa lekovima koji se u visokom % vezuju za prot. plaz.
- **Odobrena indikacija za kongestivnu srčanu insuficijenciju CHF (CIBIS II, CIBIS III)** sa dokazanim \searrow smrtnosti

Treća generacija Beta blokatora - MOA



Mehanizam dejstva

Jedinstveni dvostruki mehanizam dejstva nebivolola



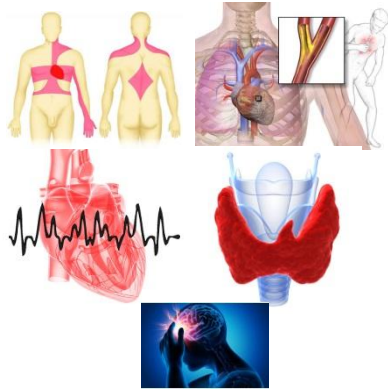
Different Pharmacological Properties of Two Enantiomers in Unique beta - Blocker, Nebivolol.
Louis J. Ignarro Cardiovasc 2008; 26:115

Metoprolol-tartarat

Presolol® film tablete, 50 mg

Presolol® film tablete, 100 mg

2. Angina pectoris
3. Infarkt miokarda (*rana intervencija može redukovati infarktom zahvaćene površine i incidencu ventrikularne fibrilacije; kod akutnog infarkta miokarda redukuje mortalitet*)
4. Tahiaritmije (naročito supraventrikularna tahikardija)
5. Adjuvantna terapija Hipertireoze
6. Profilaksa Migrene

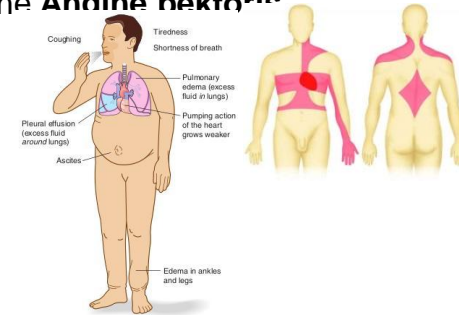


Karvedilol

Milenol® tablete, 12,5 mg

Milenol® tablete, 25 mg

2. Dopunska terapija u lečenju **simptomatske Kongestivne Srčane Insuficijencije** u cilju smanjenja morbiditeta i poboljšanja opšteg stanja pacijenta
3. Dugotrajna terapija stabilne **Angine nektoris**



1. Hipertenzija

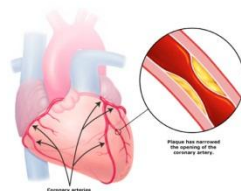


Bisoprolol

Tensec® film tablete , 5mg

Tensec® film tablete , 10mg

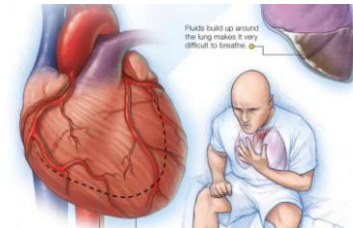
2. Koronarna bolest srca (Angina pectoris)



Nebivolol

Barios® tablete, 5 mg

2. Lečenje **stabilne blage i umerene hronične Srčane Insuficijencije**, kao dodatak standardnoj terapiji kod pacijenata starosti 70 godina i više.



Indikacije za različite klase ahntihipertenzivnih lekova

ACE inhibitori	Antagonisti kalcijuma	Blokatori angiotenzinskih receptora	Beta blokatori	Diuretici – tiazidi
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolički sindrom • Mikroalbuminurija • Dijabetička/nedijabetička nefropatija • Srčana insuficijencija • Disfunkcija / hipertrofija leve komore • Stanje posle infarkta miokarda • Ateroskleroza karotida • Predkomorska fibrilacija 	<ul style="list-style-type: none"> • Angina pektoris • Ateroskleroza karotida • Izolovana sistolna hipertenzija • Hipertrofija leve komore • Blokovi • Supraventrikularna tahikardija* • Prevenirica kardiovaskularnog događaja posle IM kod pacijenata bez srčane insuficijencije • Trudnoća** 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolički sindrom • Mikroalbuminurija / proteinurija • Dijabetična nefropatija • Srčana insuficijencija • Hipertrofija leve komore • Stanje nakon IM • Pretkomorska fibrilacija • Kašalj uzrokovan upotrebom ACE inhibitora 	<ul style="list-style-type: none"> • Angina pektoris • Stanje posle IM • Srčana insuficijencija • Tahiaritmije • Glaukom • Trudnoća 	<ul style="list-style-type: none"> • Izolovana sistolna hipertenzija • Srčana insuficijencija • Blokovi

* Samo za Verapamil i Diltiazem

** Nije lek izbora, sem u slučaju netolerancije na betablokatore

	Metoprolol - Presolol®	Bisoprolol - Tensec®	Karvedilol - Milenol®	Nebivolol - Barios®
Indikacije:	Hipertenzija	Hipertenzija	Hipertenzija	
	Srčana slabost (SI) (samo u EU i kod pac. koji ne mogu da uzmu ACEi)	Srčana slabost (SI) (kod pac. koji ne mogu da uzmu ACEi)		
	Dijabetesna nefropatija		Dijabetesna nefropatija	
	Prevenција šloga			
		Nakon infarkta miokarda		
Može biti Th "Prvog izbora" u sledećim stanjima:	Srčana slabost (SI)	Srčana slabost (SI)		
	Šlog			
	Dijabetesna nefropatija		Dijabetesna nefropatija	
	Hiperurikemiji			
	Eretilnoj disfunkciji	Eretilnoj disfunkciji	Eretilnoj disfunkciji	
Potencijalno korisni efekti u¹:	Kardiovaskularnoj prevenciji	Dijabetesna nefropatija		
	Atrijalnoj fibrilaciji	Atrijalnoj fibrilaciji		
	Diabetes mellitusu	Metabolic syndrome		
	Slabljenje kognitivnih sposobnosti	Slabljenje kognitivnih sposobnosti		

CILJEVI LEČENJA (PO VODIČU)

- Kod hipertenzivnih bolesnika, primarni cilj lečenja je da se postigne maksimalno smanjenje dugoročnog ukupnog rizika od kardiovaskularnog oboljenja
- Ovo zahteva lečenje povišenog KP *per se*, kao i svih udruženih reverzibilnih faktora rizika
- KP treba smanjiti najmanje ispod 140/90mmHg (sistolni/dijastolni), i manjih vrednosti, ako se tolerišu, kod svih hipertenzivnih bolesnika.
- Ciljni KP treba da bude najmanje < 130/80mmHg kod dijabetičara i kod bolesnika sa visokim ili vrlo visokim rizikom, tj. onih sa udruženim kliničkim stanjima (moždani udar, infarkt miokarda, disfunkcija bubrega, proteinuria).
- I pored kombinovanog lečenja, smanjenje sistolnog KP na < 140 mmHg može da bude teško, posebno ako je cilj smanjenje na < 130 mmHg. Dodatne teškoće treba očekivati kod starijih i dijabetičara, i generalno kod bolesnika sa kardiovaskularnim oštećenjem.
- Radi lakšeg postizanja ciljnog KP, antihipertenzivno lečenje treba započeti pre nego što nastupe značajna kardiovaskularna oštećenja.

TERAPIJSKE STRATEGIJE (PO VODIČU)

Promene životnih navika treba uvesti, kad god je to pogodno, kod svih bolesnika, uključujući one sa visoko normalnim krvnim pritiskom, kao i kod bolesnika kojima je potrebna medikamentna terapija. Njihova svrha je sniženje krvnog pritiska, kontrola drugih faktora rizika i kliničkih stanja, kao i smanjenje broja i doza antihipertenzivnih lekova koji bi se možda kasnije koristili. Promene načina života za koje je opšte prihvaćeno da smanjuju krvni pritisak ili kardiovaskularni rizik, i koje treba uzeti u obzir kod svih bolesnika su:

- 1) prekid pušenja,
- 2) smanjenje težine u slučajevima prekomerne težine,
- 3) umereno korišćenje alkohola,
- 4) fizička aktivnost,
- 5) ograničenje unosa soli i
- 6) povećanje unosa voća i povrća i smanjen unos zasićenih i ukupnih masti [500].

Zdrave navike u ishrani treba uvek promovisati. Međutim, nije dokazano da te mere spečavaju kardiovaskularne komplikacije kod hipertenzivnih bolesnika, a opšte je poznato da je njihovo dugoročno pridržavanje i sprovođenje slabo [501]. One, ni u kom slučaju, ne treba nepotrebno da odlažu uvođenje farmakološke terapije, posebno kod bolesnika sa većim rizicima.

HVALA NA PAŽNJI

