

BÖLÜM 13



KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE BETA BLOKERLER

Uğur KÖKTÜRK¹

GİRİŞ

Sempatik sinir sistemi (SNS), noradrenalin salınımı ve ardından beta-adrenerjik reseptörlerin (β -AR) ve bir, dereceye kadar alfa adrenerjik reseptörlerin (α -AR) aktivasyonu yoluyla kardiyak fonksiyonu düzenler.¹ SNS'nin konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) gelişimi sırasında aktive olduğu ve uzun süreli aktivasyonunun, kalbin boyutunda ve şeklinde değişiklik (ventriküler yeniden şekillenme) ve kardiyak disfonksiyonun ilerlemesi ile sonuçlandığı artık iyi bilinmektedir.²

Fizyolojik koşullar altında, SNS dinlenme durumunda kalır ve kalp fonksiyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur.³ Bununla birlikte, kalp yetmezliği durumunda, SNS aktive olur ve başlangıçta inotropik desteği artırarak kardiyak fonksiyonun korunmasına yardımcı olur,⁴ ancak SNS'nin uzun süreli aktivasyonu ventriküler yeniden şekillenmeye ve kalp yetmezliğinin ilerlemesine neden olur.⁵ Üç tip β -AR (β 1, β 2 ve β 3) ve bir tip α -AR (α 1) insan kalbinde ifade edilir ve kalp fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. β 1-AR ve β 2-AR, uyarıcı G proteini aracılığıyla, ATP'yi siklik AMP'ye (cAMP) dönüştüren efektör enzim adenililsiklaza bağlanır. cAMP, ikinci bir haberci görevi görür ve farklı proteinlerin fosforilasyonu yoluyla protein kinaz A (PKA) aracılığıyla inotropik, kronotropik ve büyümeyi teşvik edici etkiler üretir.⁶ β 1-AR ve β 2-AR aynı zamanda pozitif kronotropik, dromotropik ve batmotropik etkilerden sorumludur.⁷ Kardiyomiyositlerin apoptozisi, β 1-AR'nin uyarılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.⁸

¹ Uzm. Dr., Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, ugur67kokturk@hotmail.com

Düşük kalp atış hızı:

- <50 b.p.m. ise ve kötüleşen semptomlar, beta-bloker dozunu yarıya indirilmeli veya ciddi bozulma varsa, beta-blokeri durdurulmalı (nadiren gereklidir).
- Diğer kalp atış hızını yavaşlatan ilaçlara olan ihtiyacı gözden geçirilmeli (örn. digoksin, ivabradin, amiodaron, diltiazem veya verapamil).
- Kalp bloğunu dışlamak için EKG çekilmeli.

Asemptomatik düşük kan basıncı:

- Genellikle tedavide herhangi bir değişiklik gerektirmez.

Semptomatik hipotansiyon:

- Baş dönmesi, sersemlik, konfüzyon ve düşük tansiyon varsa, nitratlara, kalsiyum kanal blokerlerine ve diğer vazodilatörlere olan ihtiyaç yeniden gözden geçirilmeli ve mümkünse azaltılmalı/durdurulmalı.
- Herhangi bir konjesyon belirtisi veya semptomu yoksa diüretik dozunu azaltmayı düşünülmesi.

Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde beta bloker kullanımında dikkat edilmesi gerekenler ve nasıl kullanılması gerektiği ile bilgiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (HFpEF) bugüne kadar hiçbir tedavinin mortalite ve morbiditeyi ikna edici bir şekilde azalttığı gösterilmemiştir. Nebivolol, SENIORS çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalite veya KV hastaneye yatıştan oluşan birleşik birincil sonlanım noktasını önemli ölçüde azaltmış olsa da, bu çalışmada yalnızca LVEF > %50 olanlar hastaların %15'ini içermiştir.²⁰

KAYNAKLAR

1. Dhalla NS, Wang X, Sethi R, Das PK, Beamish RE. β -adrenergic linked signal transduction mechanisms in failing hearts. *Heart Fail Rev.* 1997;2:55-65.
2. Gheorghiade M, Benatar D, Konstam MA, Stoukides CA, Bonow RO. Pharmacotherapy for systolic dysfunction: A review of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 1997;80:14-27.
3. Spann JF, Sonnenblick EH, Cooper T, Chidsey CA, Willman VL, Braunwald E. Cardiac norepinephrine stores and the contractile state of heart muscle. *Circ Res.* 1966;19:317-25.
4. Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, et al. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol.* 1984;54:783-6.
5. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87:493-514.
6. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80:26-40.
7. Opie L. Receptors and signal transduction. In: Opie L, ed. *The Heart: Physiology, from Cell to Circulation.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001:173-207.
8. Zhu WZ, Wang SQ, Chakir K, et al. Linkage of β 1-adrenergic stimulation to apoptotic heart cell death through protein kinase A-independent activation of Ca^{2+} /calmodulin kinase II. *J Clin Invest.* 2003;111:617-25.

9. Communal C, Colucci WS. The control of cardiomyocyte apoptosis via the beta adrenergic signaling pathways. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98:236-41.
10. Gauthier C, Leblais V, Kobzik L, et al. The negative inotropic effect of beta 3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitricoxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest.* 1998;102:1377-84.
11. Sartiani L, De Paoli P, Stillitano F, et al. Functional remodeling in post-myocardial infarcted rats: Focus on beta-adrenoceptor subtypes. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;40:258-66.
12. Birenbaum A, Tesse A, Loyer X, et al. Involvement of β_3 adrenoceptor in altered β -adrenergic response in senescent heart: Role of nitricoxide synthase 1-derived nitricoxide. *Anesthesiol.* 2008;109:1045-53.
13. Douglas LM. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In: Braunwald E, editor. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 994-96.
14. Rehsia NS, Dhalla NS. Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure. *Experimental&Clinical Cardiology.* 2010;15(4):86.
15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-2007.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-1355.
17. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-1658.
18. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000;283:1295-1302.
19. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holclaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106:2194-2199.
20. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-225.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
22. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80:55L-58L.
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report

- of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
25. Willenheimer R, vanVeldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112:2426-2435.
 26. Robertson D, Biaggioni I. Adrenoceptor Antagonist Drugs. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2018. p. 162-7.
 27. Lechat P, CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1994; 90:1765-1773.
 28. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with III chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;362(9377):7-13.
 29. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarsen A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:2635.
 30. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150-2158