

6. Bölüm

BETA BLOKÖRLER

Mehmet Akif ERDÖL¹

Kalp hastalıklarında sağ kalımı artıran tedavi yöntemleri (perkütan, medikal) ve artan yaşlı nüfus ile beraber dünya genelinde kalp yetersizliği (KY) prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Ülkemizde 2012 yılında yayınlanan HAPPY (HEART FAILURE PREVALANCE AND PREDICTORS IN TURKEY) çalışmasına göre KY prevalansı % 6,9 olarak saptanmıştır. Bu oran doğrultusunda ülkemizde o dönem bildirilen >35 yaş erişkin popülasyonda yaklaşık 2 milyon KY hastası olduğu düşünülmektedir. Şüphesiz günümüzde bu sayı nüfusun yaşlanması ve göçler ile birlikte daha da artacaktır ⁽¹⁾. Elli beş yaş ve üzeri olan hastalarda yaşam boyu KY riski erkeklerde %33 kadınlarda %29 olarak hesaplanmıştır. Yani yaklaşık her üç kişiden birinin ömrünün bir kısmında KY tanısı alacak olması kronik seyirli bu hastalıkta tanı, tedavi ve takipte bütüncül yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır ⁽²⁾. ESC (Avrupa Kalp Cemiyeti) 2016 Kalp Yetersizliği Kılavuzu ile birlikte kalp yetersizliklerini düşük, mid-range ve korunmuş ejeksiyon fraksiyon (EF)'li olmak üzere 3 kısma ayırmıştır⁽³⁾.

BETA ADRENERJİK RESEPTÖRLER

Beta blokör (BB)'ler heterojen ve karmaşık yollarla etki etmektedir. BB'lerin etkisinin anlaşılması için beta adrenerjik sistemin bilinmesi

gerekmektedir. Kalp hücre zarında bulunan β reseptörlere agonist molekül bağlandığında G protein yapısı değişmektedir. G protein aracılı (G protein stimulan, Gs) stimulan aktivite artmaktadır. Bunun sonucunda adenilil siklaz aktive olmakta ve adenosin trifosfattan (ATP) siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşmaktadır. cAMP, β reseptör yolağının ikincil habercisidir. cAMP üzerinden kalsiyum kanalları açılarak miyokardiyal kasılmanın gücü ve hızının artması (pozitif inotrop ve pozitif kronotrop) ile kardiyomiyositteki kalsiyumun sarkoplazmik retikulumu geri alınmasını artırmaktadır (luzitoprik veya gevşeme özelliği). Artan kronotropik etki ile beraber iletim hızı da artar (pozitif dromotropik etki). Kalpte β_1 , β_2 ve β_3 reseptörleri bulunmakla beraber fizyolojik şartlar altında β_3 reseptörü inaktiftir. β_3 reseptör aktivasyonu sonucunda nitrik oksit (NO) sentaz yolağı üzerinden negatif inotropik etki oluşmaktadır ⁽⁴⁾. Kalpte β_1/β_2 reseptör oranı yaklaşık olarak 77/23'tür. Sol ventrikül (SV) disfonksiyonu gelişen kalplerde β_1/β_2 oranı 60/38 olarak hesaplanmıştır. β_2 reseptörlerinde oransal olarak bir artış saptansa da aslında β_1 reseptörlerinde sayısal bir azalma izlenmekte ve buna bağlı olarak β reseptörlerinde desensitizasyon oluşmaktadır⁽⁵⁾. BB'ler yarışmalı (kompetitif) inhibisyon ile etki etmektedir. BB'ler hem β_1 hem de β_2 reseptör-

¹ Uzman doktor, Ankara Şehir Hastanesi, akiferdol@gmail.com

anlamli olarak daha az taşikardi, çarpıntı, depresyon, uykusuzluk, KY dekompanzasyonu ve göğüs ağrısı saptanırken, istatistiksel olarak anlamli olarak daha fazla hiperglisemi, diyare, başdönmesi, kladdikasyo ve bradikardi saptanmıştır⁽³⁵⁾.

Sonuç

Kalp yetersizliği kendine özgü karmaşık patofizyolojisi, semptom, bulgu ve tedavisi ile kronik bir sendromdur. KY tedavisindeki amaç semptomları iyileştirmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Erken başlanan farmakolojik tedavi hastanın hayat kalitesini artırırken miyokardiyal fonksiyonları da düzeltmektedir. Çalışmalarda KY prevalansı ortalama % 2.2-3.9 olarak saptanmıştır^(36,37). KY'de artan katekolamin salınımına bağlı olarak ortaya çıkan kalp hızındaki artış, miyokardiyal oksijen ihtiyacındaki artış, kardiyomiyosit hipertrofisine bağlı olumsuz yeniden şekillenme (remodeling), interstisyel fibrozis, bozulmuş β adrenerjik sistem yolağı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve aritmi indüksiyonu gibi olumsuz etkiler belirli BB'ler ile durdurulmakta hatta tersine çevrilmektedir. DEFKY'de kontrendikasyon yoksa tanı konulduğu andan itibaren BB tedavinin başlanması önerilmektedir. Mid-range ve KEFKY'de ise her hastaya BB başlanılmasını önermek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Akut KY ile başvuran hastalarda bile BB ilaç kullanımına devam edilmesi önerilirken kesilmesi durumunda taburcu olmadan yeniden BB tedavisi başlanması mortaliteyi azaltmaktadır. Günlük pratikte birçok hastada hedef tedavi dozlarına çıkılmadığından beklenen mortalite katkısı sağlanamamaktadır. Hedef kalp hızına ulaşana kadar düşük dozlardan başlanarak hedef tedavi dozu na iki hafta aralıklarla veya hastanın yan etkileri tolere edebildiği noktaya kadar yavaş yavaş doz titrasyonu yapılmalıdır. BB tedaviye başlamadan önce hastanın bazal tansiyon, elektrokardiyografi bulguları, semptomları incelenmeli ve ek hastalıklar sorgulanmalıdır. BB tedaviye başladıktan sonra olası dekompanzasyon ve ilacın yan etkileri açısından hasta bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Degertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40:298-308.
2. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25:1614-1619.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-2200.
4. Gauthier C, Leblais V, Kobzik L, et al. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. J Clin Invest. 1998;102:1377-1384.
5. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. Circ Res. 1986;59:297-309.
6. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic blocking agents. Clin Pharmacokinet. 1991;20:311-318.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-239.
8. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. 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.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.
10. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. 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.
11. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. 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.
12. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014;384:2235-2243.
13. Rienstra M, Van Gelder IC, Van den Berg MP, et al. A comparison of low versus high heart rate in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: effects on clinical profile, neurohormones and survival.

- val. *Int J Cardiol.* 2006;109:95-100.
14. Cullington D, Goode KM, Zhang J, et al. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC Heart Fail.* 2014;2:213-220.
15. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. 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.
16. Bergstrom A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:453-461.
17. Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, et al. Association between use of beta-blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA.* 2014;312:2008-2018.
18. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, et al. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N Engl J Med.* 1975;293:416-418.
19. Wang B, Song WH, Liu GZ, et al. [The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2005;44:503-505.
20. Ladage D, Reidenbach C, Rieckeheer E, et al. Nebivolol lowers blood pressure and increases weight loss in patients with hypertension and diabetes in regard to age. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56:275-281.
21. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275:1557-1562.
22. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. 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.
23. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, et al. Underuse of beta-blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2016;102:1909-1914.
24. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347-365.
25. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD003566.
26. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:e28-e292.
27. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2015;3:647-653.
28. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management PredischARGE: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1534-1541.
29. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150:784-794.
30. Shin J, Lobbmeyer MT, Gong Y, et al. Relation of beta(2)-adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2007;99:250-255.
31. Cresci S, Kelly RJ, Cappola TP, et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:432-444.
32. Lillvis JH, Lanfear DE. Progress toward genetic tailoring of heart failure therapy. *Curr Opin Mol Ther.* 2010;12:294-304.
33. Gheorghiade M, Albert NM, Curtis AB, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail.* 2012;18:9-17.
34. Lee HY, Baek SH. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure. *Circ J.* 2016;80:565-571.
35. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, et al. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol.* 2013;168:3572-3579.
36. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194-202.
37. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20:447-455.