



**Latvijas Kardiologu biedrības**  
Zinātniskais nolēmums

# **Beta adrenoblokatoru lietošanas nozīme kardioloģijā**

2014



**Latvijas Kardiologu biedrības**  
Zinātniskais nolēmums

# **Beta adrenoblokatoru lietošanas nozīme kardioloģijā**

Sagatavojusi darba grupa:

Prof. Andrejs Ērglis  
Prof. Andrejs Kalvelis  
Prof. Oskars Kalējs  
Asoc. Prof. Gustavs Latkovskis  
Dr. Med. Iveta Mintāle  
Dr. Ilja Zakke  
Dr. Janīna Romānova

Simpātiskā nervu sistēma (SNS) ir viens no svarīgākajiem kardiovaskulāro (KV) sistēmu regulējošiem posmiem. Īslaicīga SNS aktivācija palielina sirdsdarbības frekvenci (SF) un jaunam veselam cilvēkam arī fiziskās darbaspējas.

SNS aktivitātes palielināšana palīdz ārstēt brohu konstrikciju, bradikardiju, akūtu sirds mazspēju. Tomēr SNS piemīt daudzveidīga, ne vienmēr labvēlīga ietekme uz neirohumorālo sistēmu, īpaši uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (RAAS), endokrīno sistēmu (vairogdziedzeri, aizkuņģa dziedzeri) un metabolismiem procesiem (tauku, lipīdu vielmaiņu). Ar gadiem izmainās asinsvadu reaktivitāte, barorefleksi, endotēlija funkcija, sirds asinsapgāde, un SNS aktivācija var radīt problēmas, kas nelabvēlīgi ietekmē KV slimību gaitu. Pēdējā laikā tiek akcentēta ilgstoši palielinātas sirdsdarbības frekvences (SF) nelabvēlīgā ietekme uz kardiovaskulāro slimību attīstību, kardiovaskulārajiem notikumiem un dzīvildzi.

1. tabula. Simpātiskās nervu sistēmas aktivācijas ietekme

<p>SNS aktivācijas svarīgākā <b>labvēlīgā ietekme</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palielina fiziskās un garīgās darbaspējas, spēju veikt fizisko slodzi</li> <li>• Palielina sirds kontrakciju spēku, uzlabo sirds impulsu vadīšanu</li> <li>• Uzlabo elpošanas funkciju</li> <li>• Kavē aptaukošanos</li> <li>• Labvēlīgi ietekmē glikozes un lipīdu metabolismu</li> </ul>
<p>SNS aktivācijas iespējamā <b>nelabvēlīgā kardiovaskulārā ietekme</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veicina RAAS aktivāciju – vazokonstrikciju, šķidruma aizturi</li> <li>• Veicina endotēlija disfunkciju, aterosklerozi</li> <li>• Izraisa beta receptoru disregulāciju</li> <li>• Veicina sirds mazspējas (SM) progresēšanu un nelabvēlīgu gaitu</li> <li>• Sekmē arteriālās hipertensijas (AH) attīstību un nelabvēlīgu gaitu</li> <li>• Veicina AH krīzes, panikas lēkmes</li> <li>• Veicina kreisā kambara hipertrofiju (KKH), asinsvadu nevēlamu remodelāciju</li> <li>• Veicina sirds elektrisko nestabilitāti, tahiaritmijas, pēkšņu kardiālo nāvi (PKN)</li> <li>• Veicina koronārās sirds slimības (KSS) attīstību un progresēšanu</li> <li>• Veicina miokarda išēmiju, sekmē miokarda metabolisma aktivāciju un enerģijas izsīkumu</li> </ul>

Daudzos gadījumos ir noderīga SNS aktivācijas nelabvēlīgās kardiovaskulārās ietekmes mazināšana ar beta adrenoblokatoriem (BAB). BAB kardioloģijā lieto sen. 1960. gadā Džeimss Vaitss Bleks (*James Whyte Black*) ar kolēģiem sintezēja propranololu. 1988. gadā viņš kopā ar kolēģiem Gertrūdu Elionu (*Gertruda Elion*) un Džordžu Hičingsu (*George Hitchings*) ieguva Nobela prēmiju par BAB atklāšanu. BAB nav universāli kardioprotektīvi līdzekļi un to lietošana ir pamatota, ja tiek ņemti vērā gan galvenie ieguvumi, gan iespējamās blaknes. Jāuzsver, ka BAB ir ļoti heterogēnu medikamentu grupa ar dažādu receptoru bloķēšanas spēju, atšķirīgu labvēlīgu kardiovaskulāru ietekmi un dažādu blakņu profilu.

**Pirms BAB lietošanas vienmēr jāizvērtē  
iespējamā labvēlīgā un nelabvēlīgā ietekme,  
indikācijas un kontraindikācijas.**

2. tabula. Beta adrenoblokatoru ietekme

Galvenā iespējamā BAB <b>labvēlīgā ietekme</b>	Galvenā iespējamā BAB <b>nelabvēlīgā ietekme</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sirds mazspējas gadījumā samazina pārmērīgu SNS aktivāciju un receptoru bojājumu, atjauno beta receptoru jutību, samazina hospitalizācijas risku un mirstību.</li> <li>▶ Bradikardizē sirds darbību šādos gadījumos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• KSS (mazina skābekļa patēriņu, išēmiju);</li> <li>• sirds mazspēja;</li> <li>• neatbilstoša sinusa tahikardija;</li> <li>• ātriju mirgošana un ātriju undulācija;</li> </ul> </li> <li>▶ Viegls/mērens antiaritmisks efekts tahiaritmiju gadījumā.</li> <li>▶ Mēreni pazemina asinsspiedienu (AS), samazina renīna izdali, KKH.</li> <li>▶ Mazina simpātisko impulsāciju tireotoksikozes un somatoformās veģetatīvās disfunkcijas gadījumā.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Mazina sirds inotropo funkciju. Ja nav sirds mazspējas, mazina sirds izviedi un slodzes toleranci (par ~15%).</li> <li>▶ Iedarbojoties uz artērijām: <ul style="list-style-type: none"> <li>• veicina koronāro vazokonstrikciju, neišēmiskās zonās var palielināt asinsvadu pretestību;</li> <li>• kavē slodzes izraisīto vazodilatāciju;* <ul style="list-style-type: none"> <li>• veicina perifēro vazokonstrikciju. Var veicināt <math>\alpha</math>-adrenerģisko koronāro vazokonstrikciju;* <ul style="list-style-type: none"> <li>• relatīvi slikti mazina centrālo spiedienu aortā*, mazāka aizsardzība pret insultu AH gadījumā</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▶ Nevēlamas metabolās blaknes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• veicina cukura diabēta (CD) attīstību, insulīnrezistenci;* <ul style="list-style-type: none"> <li>• sekmē aterogēnu dislipidēmiju;* <ul style="list-style-type: none"> <li>• veicina aptaukošanos, metabolo sindromu.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▶ Atcelšanas sindroms (BAB palielina receptoru skaitu).</li> </ul> <p><i>* iespējams, mazāk attiecas uz vazodilatējošiem BAB</i></p>

Mūsdienās KV slimību ārstēšanas iespējas ir ievērojami paplašinājušās, un BAB lietderību pēdējos gados apspriež un koriģē. Vispārzināmi secinājumi par BAB lietošanu tiek pārskatīti. Daudzos gadījumos (piemēram, arteriālās hipertensijas gadījumā) RAAS aktivācijas mazināšana izrādījies lietderīgāka par SNS aktivitātes mazināšanu. Revaskularizācija un statīnu lietošana ir samazinājusi BAB lomu akūta koronārā sindroma un hroniskas KSS ārstēšanā.

**Pamatota BAB lietošana joprojām nav zaudējusi savu nozīmi modernās kardiovaskulāro slimību ārstēšanas shēmās.**

Neskatoties uz daudzu jaunu medikamentu plašu lietošanu, BAB joprojām ir pamatpreparāti sirds mazspējas farmakoterapijā, un tie ieņem nozīmīgu vietu hroniskas KSS (stabilas stenokardijas, pēc miokarda infarkta) ārstēšanā. Pēdējā laikā BAB lietošana relatīvi samazinās akūta koronārā sindroma un AH gadījumā.

## BAB lietošanas galvenās indikācijas

### 1. Hroniska sirds mazspēja (HSM).

SM gadījumā, samazinoties sirds izviedei, pieaug SNS aktivitāte un beta receptori tiek ilgstoši un pārmērīgi stimulēti, pārkairināti (galvenokārt  $\beta$ -1, mazāk  $\beta$ -2 receptori), samazinās to blīvums un jutība (līdzīgi ilgstošas dobutamīna lietošanas gadījumā rodas tahiflaksija). Neraugoties uz negatīvo inotropo ietekmi uz sirdi, BAB paradoksāli var palielināt sirds kontrakcijas un samazināt mirstību SM gadījumā.

BAB efektivitātes pamatā ir divi galvenie mehānismi:

1. uzlabojas sirds beta adrenerģiskā stimulācija. Miokarda  $\beta$ -1 receptori pastiprinātas un ilgstošas stimulācijas dēļ ir zaudējuši blīvumu un jutību. Tā ir aizsardzība pret pārmērīgas adrenerģiskas stimulācijas nelabvēlīgo ietekmi uz miokardu;
2. bradikardizēšana. Samazinot SF, uzlabojas koronārā plūsma, samazinās skābekļa patēriņš, pagarinās diastole. SF samazināšanās loma neatkarīgi no ietekmes uz SNS nav īsti skaidra (ivabradīna ietekme SM gadījumā).

No BAB radītās ietekmes SM gadījumā nozīme ir arī:

- aizsardzībai pret kateholamīnu radīto miokarda toksicitāti;
- antiaritmiskam efektam;
- antiapoptozes efektam (ietekmējot  $\beta$ -2 receptorus);
- papildus RAAS bloķēšanai.

**Hroniska sirds mazspēja un kreisā kambara sistoliskā disfunkcija pašlaik ir pamatotākā BAB lietošanas indikācija.**

Pakāpeniski titrējot devas, sirds mazspējas ārstēšanai indicēti tikai bisoprolols, karvedilols, metoprolols un par 70 gadiem vecākiem pacientiem ar vieglu/mērenu SM – arī neivolols.

Ja nav kontraindikāciju un nepanesības, BAB jālieto kopā ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEI) (vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB), ja ir AKEI nepanesība) un minerālkortikoīdu receptoru antagonistiem, lai mazinātu hospitalizāciju un nāves risku visiem pacientiem ar SM un izsviedes frakciju (IF)  $\leq 40\%$ .

Pacientiem ar asimptomātisku KK disfunkciju pēc miokarda infarkta (MI) arī ir indicēti BAB. BAB uzlabo kambaru funkciju, mazina simptomus, aizkavē HSM progresēšanu un mazina mirstību. BAB nozīme pacientiem ar SM un saglabātu sistolisko funkciju nav skaidra.

## 2. Stabila KSS

BAB lietošanu stabilas KSS gadījumā pamato šāda labvēlīga ietekme:

- samazina miokarda skābekļa patēriņu, sirdsdarbības frekvenci, kontraktilitāti (galvenokārt, ja nav SM), AH;
- pagarina diastoli (perfūzijas laiku);
- mazina atrioventrikulāro vadīšanu, ektopisko aktivitāti;
- mazina SNS aktivācijas radīto trombocītu agregāciju un tās pastiprināšanos agrīnās rīta stundās;
- labi kontrolē slodzes inducētu stenokardiju, ierobežo simptomātiskas un asimptomātiskas išēmiskas epizodes.

Tomēr ir dati (REACH reģistrs), ka pacientiem ar stabilu KSS BAB spēja samazināt kardiovaskulāros notikumus un mirstību mūsdienīgu ārstēšanas etapā (revaskularizācija, statīni, AKEI, antiagreganti) nav pārliecinoša.

**BAB hroniskas KSS gadījumā jālieto:**

- stenokardijas/išēmijas mazināšanai kā pirmās izvēles anti-išēmiskie medikamenti stabilas KSS ārstēšanā, ja nav kontraindicēti;
- ja ir sirds mazspēja un/vai kreisā kambara (KK) sistoliskā disfunkcija.

BAB lietošana ir pamatota :

- visiem pacientiem pēc akūta koronārā sindroma (AKS) un īpaši pēc miokarda infarkta (STEMI);
- pacientiem ar stabilu stenokardiju, īpaši slodzes (fiziskas vai emocionālas) inducētu stenokardiju, ja iepriekš bijis MI, SM, maza izsviedes frakcija, koronāro artēriju slimība ar SM risku, aritmijas, tahikardija.

Iespējamā BAB nevēlamā ietekme KSS gadījumā:

- neišēmiskās zonās var palielināt asinsvadu pretestību;
- var veicināt koronāro spazmu;
- nevēlamas nekardiālas blaknes.

Stenokardijas gadījumā BAB ietekmes nav vai tā ir neliela, ja ir:

- smaga koronārā obstrukcija ar išēmiju un sirdsdarbības frekvence  $<100$  reizes/min;
- koronārā vazokonstrikcija;
- Princmetala stenokardija, aukstuma inducēta stenokardija, mainīga sliekšņa stenokardija;
- ievērojami paaugstināts beigu diastoliskais spiediens ar pārmērīgu negatīvu inotropo efektu un subendokardiālās plūsmas samazināšanos;
- klusā išēmija, kas nav saistīta ar frekvences pieaugumu.

### 3. Akūts koronārs sindroms

Pacientiem ar AKS BAB samazina išēmiju un spēj samazināt arī nekrozes zonas lielumu, tomēr atsevišķos gadījumos BAB lietošana ir saistīta ar kreisā kambara mehāniskās funkcijas pasliktināšanās un bradikardiju risku, tādēļ to lietošanas indikācijas jāizvērtē individuāli.

#### Rekomendācijas

Pacientiem, kuriem ir AKS ar ST elevācijām (ASTE) vai AKS bez ST elevācijām (BSTE), BAB ir absolūti kontraindicēti, ja jau ir attīstījusies akūta kreisā kambara mazspēja (kardiogēns šoks, kardiāla astma, plaušu tūska), kā arī to lietošana netiek ieteikta, ja ir agrīnas akūtas kreisā kambara mazspējas pazīmes (tahikardija ar hipotensiju, hipotensija).

Ja pacientam ir AKS ASTE kreisā kambara priekšējā vai sānu sienā (bet ne apakšējā sienā) un pacients ir hemodinamiski stabils (nav akūtas sirds mazspējas pazīmju, SAS ir augstāks par 120 mmHg un sirds darbības frekvence ir lielāka par 70 reizēm/min), ieteicams lietot i.v. BAB (metoprololu) ar mērķi sasniegt pulsu <70 reizes/min, bet ne lēnāku par 60 reizēm/min, īpaši tad, ja pacientam turpinās išēmija (klīniski un/vai elektrokardiogrāfiski).

**Jo augstāks SAS un ātrāka sirds darbība, jo pārliecinošākas ir indikācijas BAB lietošanai akūtā fāzē.**

Apakšējās sienas AKS ASTE gadījumā BAB lietošana pirms reperfūzijas veikšanas ir saistīta ar paaugstinātu atrioventrikulāras blokādes un sinusa bradikardijas risku, tādēļ to lietošana akūtā fāzē pirms reperfūzijas netiek ieteikta.

Pacientiem ar AKS ASTE perorālu BAB lietošanu ieteicams uzsākt pēc reperfūzijas veikšanas 24 h laikā kopš klīnisko pazīmju parādīšanās, ja pacients ir hemodinamiski stabils (nav akūtas sirds mazspējas pazīmju, nav smagas hipotensijas <90/60 mmHg, nav hipoksēmijas) un nav norādījumu par bradikardiju (<60 reizes/min) vai atrioventrikulāriem vadīšanas traucējumiem (PQ<0,24 priekšējai sienai un <0,20 s apakšējai sienai). Pacientiem, kas ir stacionēti novēloti un kam reperfūzija nav veikta pirmo 12 h laikā, BAB uzsākšana apsverama ar līdzīgiem nosacījumiem.

Pacientiem ar AKS bez ST elevācijām, kas ir hemodinamiski stabili, BAB lietošana ir indicēta,

ja nav citu kontraindikāciju, lai sasniegtu mērķa pulsu miera stāvoklī <70 reizes/min, vēlams tuvāk 60 reizes/min.

### 4. Aritmijas

Kaut gan BAB pieder pie antiaritmiskiem līdzekļiem, tiem ir neliela loma miocītu membrānas stabilizēšanā, un iespējamā antiaritmiskā ietekme saistāma galvenokārt ar aritmiju cēloņu (išēmijas, hipertrofijas, remodelācijas u.c. faktoru) korekciju.

**Vispamatotākā BAB lietošana ir frekvences kontrolei ātriju mirgošanas (ĀM) un ātriju undulācijas (ĀU) gadījumā.**

Pacientiem ar pastāvīgu ĀM tos pamatoti var lietot frekvences kontrolei. BAB ir indicēti arī ĀM adrenerģiskā varianta paroksizmu profilaksei (ritma kontrolei). BAB lietošanu apsver ritma (+ frekvences) kontrolei pēc pirmās ĀM epizodes.

BAB lietošana var būt lietderīga arī šādos gadījumos:

- KSS un/vai paaugstināts SNS tonuss;
- sinusa tahikardija;
- gan ar fizisko, gan ar emocionālo slodzi saistītas aritmijas – hiperadrenerģiskas ģenēzes tahiaritmijas;
- AV mezglā bloķēšana (ne tikai ĀM gadījumā);
- garš QT intervāls (galvenokārt iedzimts);
- aritmijas mitrālo viru prolapsa gadījumā.

**BAB lietošana noteikti jāapdomā visu tahiaritmiju gadījumā.**

Saistībā ar aritmijām BAB samazina PKN un kardiālas nāves sastopamību vai kopējo mirstību, mirstību gados vecākiem cilvēkiem, mirstību pēc MI, proaritmisko ietekmi (tostarp 1. antiaritmisko līdzekļu grupai, kur pieļaujama BAB un IC grupas medikamentu lietošana ar nolūku uzturēt sinusa ritmu), kā arī palielina amiodarona efektivitāti pacientiem pēc MI.

### 5. Arteriālā hipertensija

BAB antihipertensīvais mehānisms nav īsti skaidrs. BAB, kuriem nav vazodilatējošas īpašības, samazinot sirds izviedi, reflektori palielina perifēro pretestību. Pēc 1-2 dienām samazinātas sirds darbības

frekvences un izviedes dēļ AS sāk pazemināties. Papildus antihipertensīvais mehānisms saistāms ar:

- norepinefrīna atbrīvošanās kavēšanu;
- adrenerģisko impulsu samazināšanos centrālā nervu sistēmā (CNS);
- renīna atbrīvošanās kavēšanu un reizē ar to RAAS aktivitātes mazināšanos;
- palielinātu barorefleksu jutību.

Par BAB lietošanu AH gadījumā ir daudz pretrunīgu datu, tomēr Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas Hipertensijas biedrības 2013. gada hipertensijas vadlīnijās BAB ir viena no piecām antihipertensīvo preparātu pamatgrupām ar sekojošiem nosacījumiem par labu to lietošanai pacientiem:

- ar stenokardiju;
- pēc miokarda infarkta;
- ar sirds mazspēju (pakāpeniski titrējot);
- ar aortas aneirismu;
- ātriju mirgošanas profilaksei un frekvences kontrolei;
- grūtniecības laikā.

**BAB joprojām ir vieni no pamatpreparātiem (kopā ar ACEI/vai ARB, kalcija kanālu blokatoriem, tiazīdiem) AH farmakoterapijā. Tie jālieto, ja bez AH ir citas papildus indikācijas BAB lietošanai.**

Vazodilatējošiem BAB, iespējams, ir priekšrocības AH terapijas izvēlē, bet to klīniskās efektivitātes precizēšanai nepieciešami jauni klīniskie pētījumi. To lietošanu var apsvērt rezistentas hipertensijas gadījumā.

Papildus apsveramas indikācijas BAB lietošanai AH gadījumā:

- ja AH pavada slodzes un stresa izraisītas kardiālas problēmas, somatoformā veģetatīvā disfunkcija, trauksme, esenciāls un vecuma tremors;
- jaunākiem pacientiem, īpaši:
  - ja nepanes ACEI (ARB) vai tie ir kontraindicēti;

– sievietēm reproduktīvā vecumā;

– pacientiem ar norādījumiem par SNS aktivāciju.

BAB nav izvēles preparāti gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar metabolo sindromu, CD. BAB var sekmēt CD attīstību, īpaši lietojot tos kopā ar diurētiskiem līdzekļiem.

Jaunākiem cilvēkiem (un ne tikai) jārēķinās ar blaknēm, īpaši fiziskās slodzes tolerances samazināšanos un iespējamu seksuālo disfunkciju.

Metaanalīzē pacientiem ar AH un tahikardiju konstatēta apgriezta korelācija SF samazināšanai ar BAB un KV notikumiem (jo mazāka SF sasniegta ar BAB, jo vairāk KV notikumu). BAB salīdzinoši mazāk aizsargā pret insulta risku (-17%, salīdzinot ar -29% citām zālēm).

BAB un diurētiskiem līdzekļiem (īpaši tos kombinējot) piemīt nevēlama metabola ietekme, un tie veicina CD attīstību pacientiem ar metabolo sindromu un izmainītu glikozes toleranci. Arī attiecībā uz KV notikumiem *ASCOT* pētījumā pierādīts, ka amlodipīna un perindopila kombinācijai ir labāka efektivitāte nekā atenolola un diurētisko līdzekļu kombinācijai.

legūti dati, ka BAB vājāk kā ACEI, ARB un KKB mazina palielināto kreisā kambara masu, miega artērijas sienas biezumu, aortas rigiditāti un mazo artēriju sienas/lumena attiecību. BAB nesamazina pulsa variabilitāti, kā to novēro, lietojot kalcija antagonistus, un arī to ietekme uz centrālo asinsspiedienu ir mazāk izteikta, lai gan starp BAB pastāv atšķirības.

## 6. Nekardiālo operāciju perioperatīvā profilakse

Perioperatīvā periodā BAB piemīt kardioprotektīva ietekme, samazinot SF, kontraktilitāti un pagarinot diastoli, samazinot miokarda skābekļa patēriņu un paaugstinot kambaru fibrilācijas sliekšni. BAB samazina miokarda išēmijas un MI iespēju perioperatīvā periodā. Risks nozīmīgāk mazinās augsta riska pacientiem. legūti dati (*POISE* pētījums), ka BAB var palielināt perioperatīvo mirstību, kas galvenokārt saistīta ar biežāku hipotensiju, bradikardiju un insultu, bet **ieguvums no BAB galvenokārt ir augsta riska pacientiem ar augstu operācijas risku (galvenokārt asinsvadu operācijas).**

BAB lietošanu ieteicams sākt 7-30 dienas pirms operācijas, pakāpeniski palielinot devu. Parasti sāk, piemēram, ar 2,5 mg bisoprolola, devu palielinot, lai sasniegtu SF 60-70 reizes/min. **Pēc operācijas, ja nav īpašu indikāciju, BAB lietošanu turpina vismaz dažus mēnešus.**

Ja pacients ilgstoši lieto BAB, īpaši SM gadījumā, perioperatīvā periodā tie nav jāatceļ.

Rekomendācijas BAB perioperatīvai lietošanai:

**BAB jālieto pacientiem:**

- kuriem ir **KSS vai miokarda išēmija pirmsoperācijas slodzes testā;**
- kuriem veic **augsta riska plānveida operācijas;**
- kuri **iepriekš saņēmuši BAB KSS, aritmiju, sistoliskas SM vai hipertensijas dēļ.**

BAB lietošanu apsver pacientiem, kuriem plānota mērena riska operācija.

BAB perioperatīvi nevajadzētu lietot:

- lielā devā bez titrēšanas;
- zema riska operācijām;
- pacientiem bez riska faktoriem.

## 7. Citas kardiālās indikācijas

**Hipertrofiskā kardiomiopātija.** Īpaši labs efekts no salīdzinoši lielām propranolola devām, verapamils un dizopiramīds ir labas BAB alternatīvas.

**Mitrālā stenoze ar sinusa ritmu.** Samazinot SF, uzlabojas diastole un slodzes tolerance. Ātriju mirgošanas gadījumā BAB mazina kambaru frekvenci.

**Mitrālo viru prolaps.** BAB ir standarterapija galvenokārt aritmiju kontrolei, bet samazinot sirds kontrakciju spēku, mazina arī prolapsa izteiktību.

**Aortas atslāpošanās.** Efektīvs ir esmolols parenterāli (var arī intravenozi propranololu vai metoprololu), pēc tam turpina lietot perorālos preparātus.

**Marfāna sindroms.** BAB kavē aortas dilatāciju un iespējamo aortas atslāpošanos.

**Neirokardiogēns (vazovagāls) ģībonis.** BAB palīdz kontrolēt adrenergiskā refleksa epizodes,

tomēr efekts nav pārliecinošs par 42 gadiem jaunākiem pacientiem, taču pārliecinošāks par 42 gadiem vecākiem pacientiem.

**Iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms.** BAB ir efektīvi pie dažām formām, kam pamatā ir kālija kanālu mutācijas defekti (piemēram LQTS1, LQTS2).

**Kateholamīnerģiska polimorfa kambaru tahikardija.**

## 8. Nekardiālās indikācijas

**Tireotoksikoze.** BAB palīdz kontrolēt simptomus (tahikardiju, sirdsklauves, tremoru). Īpaši neselektīvie BAB nedaudz aizkavē arī T4 (tiroksīna) pāreju par T3 (trijodtironīnu). Tireotoksiskas krīzes gadījumā var lietot neselektīvos BAB, piemēram, propranololu i.v. 1 mg/min (līdz 5 mg).

**Trauksme.** BAB galvenokārt propranolols, bet arī citi, mazina tremoru un tahikardiju.

**Glaukoma.** Lokāla BAB lietošana palīdz atvērta leņķa glaukomas gadījumā.

**Migrēna.** BAB (labāk propranolols) var ievērojami mazināt migrēnas lēkmes, veicinot vazokonstrikciju.

**Barības vada varikoze.** BAB, īpaši propranolols, var mazināt portālo hipertensiju un asiņošanas risku.

## 9. BAB lietošana, izdarot izmeklējumus

**Slodzes tests:** veicot primāru KSS diagnostiku, BAB vēlams atcelt apmēram divas dienas pirms slodzes testa (ja iespējams), lai pacients testa laikā varētu sasniegt submaksimālo pulsu.

Ja pacientam tiek izvērtēta pielietotās ārstēšanas efektivitāte, medikaments pirms testa nav jāatceļ.

**EhoKG (arī stresa ehoKG)** – medikaments nav jāatceļ.

Pirms **miokarda perfūzijas scintigrāfijas** (MPS) BAB jāatceļ divas dienas (tā kā tiek veikts slodzes tests, BAB atceļ, lai varētu sasniegt submaksimālo pulsu).

Pirms **DT angiogrāfijas** bradikardizēšanai jālieto BAB, lai stabilizētu pacienta pulsu ap 60 reizēm/min. Ja pacients nelieto BAB, atkarībā no pacienta sirds darbības frekvences (>60-65 reizes/min) jāapsver BAB lietošanas uzsākšana 2-3 dienas pirms izmeklējuma.



Pirms **koronārās angiogrāfijas** BAB nav jāatceļ.

## BAB blaknes

Ņemot vērā SNS daudzveidīgo ietekmi uz organisma funkcijām, BAB ir iespējamās salīdzinoši daudzas blaknes, tomēr to skaitu un izteiktību daudzējādi nosaka medikamenta deva un īpašības (selektivitāte, vazodilatācija, lipofilitāte u.c.).

## Iespējamās blaknes

### 1. KARDIOVASKULĀRĀS BLAKNES

- Bradikardija un vadīšanas traucējumi
- Sastrēguma sirds mazspēja
- Atcelšanas sindroms (īpaši KSS gadījumā)
- Hipotensija
- Perifērās cirkulācijas traucējumi
- Samazināta slodzes tolerance
- Reino (*Raynaud*) simptoms un slimība, aukstas ekstremitātes, salšana, mijklibošana

### 2. AR NERVU SISTĒMU SAISTĪTAS BLAKNES

- Vājums, nogurums
- Depresija
- Bezmiegs, slikti sapņi
- Halucinācijas

### 3. METABOLĀS BLAKNES

- Iespējams ķermeņa masas pieaugums, aptaukošanās
- Dislipidēmija (samazinās ABL-H, palielinās TG daudzums)
- Glikozes tolerances traucējumi, cukura diabēta attīstība
- Hipoglikēmija

### 3. CITAS BLAKNES

- Bronhokonstrikcija
- Impotence
- Maskē insulīna izraisīto hipoglikēmiju

- Psoriāze (manifestācija) vai psoriāzei līdzīgi izsitumi
- Pastiprināta alerģiskas reakcijas
- Muskuļu vājums
- Dzemes kontrakcijas

Noguruma mehānisms līdz galam nav skaidrs. Tas mazāk izteikts kardioselektīviem un vazodilatējošiem medikamentiem. Propranolola lietošanas gadījumā blaknes (bronhu spazmas, aukstas ekstremitātes) novēro 10 reizes biežāk, nekā lietojot atenololu. Blaknes ir atkarīgas no devas. Penetrācija CNS labāka ir lipofiliem medikamentiem, tomēr hipotēze, ka tā izraisa vairāk blakņu, nav pārlicinoša. Metoprolols miegainību un sedāciju izraisa retāk nekā atenolols.

Dzīves kvalitāte un seksuālā funkcija ir atkarīga no vecuma. Iegūti dati, ka nebivolols var uzlabot erekciju.

Fiziskās darba spējas var samazināties par 15%. Iespējama vājuma sajūtas pastiprināšanās. BAB samazina sirds izviedi par ~20% ar sekojošu kompensatoru vazokonstrikciju, kas vairāk izteikta ārstēšanas sākumā.

BAB var veicināt ķermeņa masas palielināšanos, cukura diabēta attīstību, kā arī nelabvēlīgas lipīdu pārmaiņas (palielināt triglicerīdu, samazināt augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna daudzumu).

BAB blaknes – vājums, depresija un seksuālā disfunkcija, bieži ir pārspīlētas.

15 pētījumu metaanalīzē ar 35 000 pacientu secināts, ka BAB tikai nedaudz palielina vājumu (1,8%), nedaudz palielina seksuālo disfunkciju (0,5%), bet depresijas būtiski nepastiprinās. Šī ietekme nebija atkarīga no BAB lipofilitātes, lipofīlo preparātu lietošanas gadījumā depresijas pazīmes pat novēroja retāk. Ja kādai pacientu grupai ir pierādīts ieguvums no BAB, šīs blaknes var neņemt vērā.

**Ietekme uz lipīdu metabolismu.** Tradicionāliem BAB piemīt nelabvēlīga ietekme uz lipīdiem (samazina ABLH, palielina TG un ZBLH daudzumu). Bloķējot beta adrenoreceptorus, palielinās alfa adrenoreceptoru stimulācija, kas kavē lipāzes ietekmi uz TG degradāciju. Vazodilatējošiem BAB ir neitrāla ietekme uz lipīdu profilu. Nav zināms, kā tas ietekmē kardiovaskulāro slimību iznākumus.

**Ietekme uz glikozes metabolismu.** Neselektīvo BAB diabetogēnā ietekme saistāma ar insulīna sekrēcijas samazināšanos aizkuņģa dziedzērī, samazinātu insulīna jutību samazinātas perifēro audu asinsapgādes dēļ, palielinātu ķermeņa masu, palielinātu glikoneoģenēzi saistībā ar sekundāru glikogenolīzi nenomāktās  $\alpha$ -2 aktivitātes dēļ. Pētot BAB (propranolols, atenolols, metoprolols) ietekmi uz cukura diabēta rašanos pacientiem ar AH, konstatēts, ka cukura diabēta risks pieaug par 30%, salīdzinot ar placebo, un par 20%, salīdzinot ar KKB un AKEI. Salīdzinot ar tiazīdiem, BAB ietekme ir līdzīga vai pat mazāka.

**BAB cukura diabētu veicinošā iedarbība nav raksturīga visiem BAB. Svarīga ir kardioselektivitāte ( $\beta$ -1 selektivitāte) ar mazāku nevēlamo metabolo ietekmi.** Vazodilatējošiem BAB ir maza ietekme uz metabolismu. Nav datu, kā antihipertensīvas ārstēšanas rezultātā radies cukura diabēts ietekmē KVS iznākumu. Pieņemts, ka negatīva ietekme uz hiperglikēmiju daļēji tiek kompensēta ar AS pazemināšanu, tomēr tam ir negatīva prognostiska nozīme [9, 10].

Neselektīvie BAB var veicināt hipoglikēmijas epizodes, jo hipoglikēmija veicina kateholamīnu izdalīti, kas paaugstina glikozes līmeni, bet BAB to kavē un padziļina hipoglikēmiju. BAB var maskēt hipoglikēmijas klīniskās izpausmes, aizkavēt glikēmijas normalizāciju pēc hipoglikēmijas, tāpēc to lietošana jāapsver pacientiem ar CD. Vēlams lietot augsti selektīvos BAB. Beta-1 blokāde pārtrauc noradrenalīna izdalīšanos sakarā ar hiperinsulinēmiju un ir vēlama cukura diabēta gadījumā. Iegūti dati, ka BAB (atenolols) nodrošina labu nieru aizsardzību cukura diabēta gadījumā (kā kaptoprils). Tomēr jāreķinās, ka AH gadījumā ilgstoši lietojot BAB, palielinās CD risks.

## Kontrindikācijas BAB lietošanai

Klīniskajā praksē tikai neliela daļa pacientu ar hipertensiju, koronāro artēriju slimību vai sirds mazspēju nevar lietot BAB absolūtu kontrindikāciju (KI) dēļ. Tikai 3-5% pacientu ir absolūta BAB nepanesība hipotensijas un/vai bradikardijas dēļ.

- Absolūtas KI:
  - 2.-3. pakāpes atrioventrikulārās vadīšanas bloks, izteikta bradikardija;
  - kardiogēns šoks, dekompensēta sirds mazspēja;

- smagas norises bronhiālā astma;
- smaga perifēro artēriju slimība (nekrozes, gangrēna, kladikācija).
- Relatīvas KI:
  - viegla astma, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) – var lietot kardioselektīvos BAB;
  - vazospastiska stenokardija;
  - cukura diabēts, metabolois sindroms.

## BAB dozēšana

BAB dozēšanas taktika ir ļoti variabla un individuāla. Tā atkarīga no SNS aktivitātes un kateholamīnu līmeņa, no  $\beta$ -1 un  $\beta$ -2 receptoru blīvuma orgānos, lietošanas indikācijas (patoloģijas izteiktības), medikamenta īpašībām (galvenokārt aknu metabolisma), no nepieciešamā receptoru bloķēšanas stipruma, bet galvenais – no BAB un kateholamīnu koncentrācijas attiecīgās beta receptoru vietās.

Daži BAB dozēšanas taktikas nosacījumi:

- mazas devas nav efektīvas, pārāk lielas devas ir nosacīti «kaitīgas» ar lielāku blakņu risku;
- jo lielāka deva, jo ilgāks efekts. Darbības ilgumu vairāk nosaka tieksme saistīties ar receptoriem, nevis eliminācijas pusperiods;
- sāk ar mazām devām, īpaši AH gadījumā, lai mazinātu sākuma vazokonstrikciju. Vazodilatējošo BAB lietošanu var uzsākt drošāk;
- sākumdevu palielina ik nedēļu līdz mērķa devai;
- uzsākot terapiju SM gadījumā, jāveic īpaša devu titrēšana;
- KSS gadījumā adekvāta deva, ja sasniegta frekvence miera stāvoklī 50-60 reizes/min, bet pie slodzes nepārsniedz 110 reizes/min;
- nedrīkst pēkšņi pārtraukt lietošanu. Ilgstoša BAB lietošana ir palielinājusi receptoru skaitu, tāpēc var būt izteikts atcelšanas sindroms. Devu mazina pakāpeniski 1-2 nedēļu laikā;
- bisoprolols un nebivolols daļēji izdalās caur nierēm, bet karvedilols un metoprolols metabolizējas aknās un tāpēc ir drošāki pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

**Atsauces**

1. Hroniskas sirds mazspējas klīniskās vadlīnijas, Latvijas Kardiologu biedrības darba grupa prof. A. Ērgļa vadībā; Rīga, 2013.
2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology; *Eur Heart J* (2013) 34 (38): 2949–3003.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC); *Eur Heart J* (2013) doi: 10.1093/eurheartj/ehs151 First published online: June 14, 2013.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.
5. Julius S. et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109:685–692.
6. Erdmann E. Safety and and relity; *Eur Heart J* 2009, 11 (Suppl A) A21–A25.
7. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008); digest version. *Circ J* 2010; 74:1745–1762.
8. Bangalore S. et al. Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308:1340–1349.
9. Kawanishi D. T. et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:409–417.
10. Meyer T. E. et al. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7:909–913.
11. Steffensen R. et al. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993; 40:143–153.
12. Parameshwar J. et al. Atenolol or nifedipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomized trial. *Int J Cardiol* 1993; 40:135–141.
13. Foale R. A. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14:1369–1374.
14. Rehnqvist N. et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17:76–81.
15. Hjalmarson A. 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.
16. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9–13.
17. Packer M. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med* 1996; 334:1349–1355.
18. Flather M. D. 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.
19. Nasr I. A. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:457–462.
20. Schaer B. A. et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case control study. *Ann Intern Med* 2010; 152:78–84.
21. Fagard R. H. et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54:1084–1091.
22. Singer D. R., Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:701–708.
23. Bradley H. A., Wiyonge C. S., Volmink V. A., Mayosi B. M., Opie L. H. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypert* 2006; 24:2131–2141.

Nolēmums izdots ar

 Merck Serono

 MERCK

atbalstu.

Darba grupa apliecina, ka *Merck Serono* atbalsts nav ietekmējis nolēmuma saturu.