HTSZ1004_HTSZ0905.qxd 5/31/2010 1:30 PM Page 229

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 2010; 15: 229–232.

A BÉTA-BLOKKOLÓK HELYE A HIPERTÓNIA KEZELÉSÉBEN – AZ ÚJ IRÁNYELVEK TÜKRÉBEN

Páll Dénes dr.,
Paragh György dr.,
Barta Kitti dr.,
Katona Éva dr.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belklinika, Debrecen

A béta-blokkolók több évtizede a magasvérnyomás-betegség kezelésének fontos alternatívái. A közlemény részben áttekinti az elmúlt évtizedekben bekövetkezett fejlődést és az indikáció változását, másrészt összefoglalja az utóbbi években a béta-blokkolókkal kapcsolatosan megjelent kedvező és kevésbé kedvező eredményeket. Végezetül a legújabb európai és hazai ajánlás adatainak áttekintésével segítséget igyekszik nyújtani abban, hogy melyik betegnek és milyen béta-blokkoló alkalmazása javasolt.

A cikk online változata megtalálható a www.olo.hu weboldalon.

A BÉTA-BLOKKOLÓK TÖRZSFEJLŐDÉSE

Közel 50 éve jelent meg az első, hipertóniások béta-blokkoló kezeléséről beszámoló közlemény: az 1964-ben megjelent cikk a propanolol hatását tanulmányozta (1). Az elmúlt közel fél évszázadban a béta-blokkolók hatalmas fejlődésen mentek keresztül, másrészt az indikációs kör is jelentősen kibővült: a hipertónia kezelésében betöltött szerepük mellett a koronáriabetegség és a szívelégtelenség kezelésének is nélkülözhetetlen pillérei.

A kezdetben alkalmazott, ún. 1. generációs béta-blokkolók (propanolol, pindolol, bopindolol) mind a béta-1, mind a béta-2 receptort gátolják. A béta-1 receptor gátlása kedvező, hiszen eredményeképpen csökken a vérnyomás, illetve mérséklődik a szívfrekvencia és a szívizom oxigénigénye. Ugyanakkor a béta-2 receptorok gátlása arteriola és bronchiolus konstrikciót eredményez, amely részben a kedvezőtlen mellékhatások egy részéért felelős, másrészt az érszűkítő hatás révén jelentősen mérséklődik a vérnyomáscsökkentő potenciál.

Jelentős előrelépés volt a dominánsan béta-1 receptort gátló (ún. szelektív vagy második generációs) készítmények megjelenése (atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol), amelyek fenti kedvező hatásokat eredményezik az említett mellékhatások nélkül. Mivel döntően a béta-1 receptoron fejtik ki a hatásukat, ezért a béta-2 receptor által közvetített vazodilatátor hatás érvényesül, így e szerek jelentős vérnyomáscsökkenést eredményeznek.

Újabb fontos lépés volt az ún. harmadik generációs vagy vazodilatátor típusú béta-blokkolók megjelenése, amelyek számottevően csökkentik a perifériás érellenállást is, így a legkifejezettebb antihipertenzív hatás ezen készítményektől várható. E csoportba tartozik a carvedilol – amely az alfa-adrenerg receptorokon kifejtett többlethatás –, illetve a nebivolol – amely nitrogén-monoxid mediálta úton eredményez értágulatot, fokozva a vérnyomáscsökkentő hatást.

Összegezve megállapítható, hogy a különböző generációkhoz tartozó készítmények számottevően különböznek a béta-2 és az alfa receptorra kifejtett hatást illetően. Az eltérőséget a mellékhatásokban észlelt jelentős különbség is kidomborítja. Míg az első generációs készítményeknél a vazo- és bronchokonstrikció számos esetben határt szabott az alkalmazásuknak, addig a harmadik generációs készítményeknél nem jellemző ezen mellékhatás. Másrészt, míg a régi béta-blokkolók metabolikusan kedvezőtlen hatásúak (szénhidrát- és lipidanyagcsere kedvezőtlen befolyásolása, újonnan megjelenő diabétesz gya-

koriságának a fokozása), addig a legmodernebb készítmények döntően neutrálisak, illetve kismértékben inkább kedvező anyagcserehatásúak (2). A béta-blokkolók jellemzőit számottevően befolyásolja a víz- vagy lipidoldékonyság kérdése, hisz a zsíroldékony molekulák (pl. propanolol) a vér–agy-gáton könnyen átjutva idegrendszeri mellékhatásokat (álmatlanság, bizarr álmok) is eredményezhetnek.
A béta-blokkolók törzsfejlődésének áttekintése során a csoport molekuláinak és azok hatásainak (mellékhatásainak) eltérőségét szerettük volna szemléltetni, amelyek előrevetítik a csoport heterogenitását, vagyis, hogy az egész csoportra vonatkozó általános érvényű megállapítások levonása több mint nehézkes.

KRITIKAI ÉSZREVÉTELEK A BÉTA-BLOKKOLÓKKAL KAPCSOLATBAN

A béta-blokkolók több évtizeden keresztül megkérdőjelezhetetlenül első vonalbeli szereknek számítottak a magasvérnyomás-betegség kezelésében, mind a hazai, mind az európai és mind az amerikai ajánlás értelmében (3, 4, 5). Ugyanakkor a Brit Hipertónia Társaság 2006-ban megjelent ajánlása nem javasolja a béta-blokkolók alkalmazását a magasvérnyomás-betegség kezelésének első, második és harmadik vonalbeli szereként (6). A bevezető gondolatokban hangsúlyozott heterogenitás alapján meglepő volt az egész csoportra vonatkoztatott kategorikus állásfoglalás. Még mielőtt a béta-blokkolókat ellenzők érveit áttekintenénk, fontos annak a hangsúlyozása, hogy ezt a javaslatot a későbbiekben sem az európai, sem a hazai, sem az amerikai ajánlás nem tette magáévá.
A brit ajánlás az NICE (National Institute of Clinical Excellence) 2003-as metaanalízisen alapult, amely azt észlelte, hogy a stroke valószínűsége szempontjából a béta-blokkolók kedvezőtlen eredményt mutatnak (6). *Lindholm* 2005-ben a Lancet hasábjain megjelent metaanalízise szintén megkérdőjelezte a béta-blokkolók helyét a hipertónia kezelésének első vonalában (7). Eredményeik szerint – bár a béta-blokkoló ugyanolyan mértékű tenzió-mérséklődést eredményez, mint a többi vérnyomáscsökkentő – a stroke gyakoriság csökkenésének mértéke elmaradt ahhoz viszonyítva, mintha más hatástani csoportot alkalmaztak volna antihipertenzív szerként. Ugyanakkor fontos annak a hangsúlyozása, hogy a metaanalízisben felhasznált vizsgálatok túlnyomó többsége atenolollal történt. A korábban részletezett csoporton belüli heterogenitást figyelembe véve az általánosítás nem szerencsés. Különösen azért nem, mert amennyiben a metaanalízisben csak a „nem-atenolol”-os béta-blokkolós eseteket elemezték, akkor nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Néhány hónappal később látott napvilágot *Khan* metaanalízise, amely megállapította, hogy a 60 évnél fiatalabb betegek esetén az ún. összetett végpontok (halál, stroke, szívinfarktus) vonatkozásában a béta-blokkoló nemcsak, hogy hatékonyabb a placebónál, hanem effektivitása megegyezik a többi hatástani csoportéval (8). Ugyanakkor 60 év feletti betegek esetén már nem észleltek a fentihez hasonló kedvező eredményt. Ezen adat nem eredményez jelentős változást a terápiás szokásunkban, hiszen az idősebb betegeknél korábban sem a béta-blokkoló volt az elsőként javasolt kezelés (9).
A vitával kapcsolatos eredményeket összegezve megállapítható, hogy a kedvezőtlen eredményeket mutató metaanalízisek korszerűtlen, hazánkban gyakorlatilag évek óta nem alkalmazott készítményekkel (elsősorban atenolol, illetve rövid hatású metoprolol) kapcsolatosak. A jelenleg előszeretettel alkalmazott készítményekkel (bisoprolol, carvedilol, nebivolol) kapcsolatos metaanalízis, illetve számottevő kedvezőtlen eredmény nem látott napvilágot. Ismételten szeretnénk hangsúlyozni, hogy a csoport molekuláinak a hatások és mellékhatások szempontjából ismert jelentős heterogenitása miatt az általánosítás nem szerencsés.

A BÉTA-BLOKKOLÓK HELYE A KORÁBBI AJÁNLÁSBAN

A 2007-ben megjelent európai és hazai ajánlás változatlanul az elsőként választható szerek között említi őket, ugyanakkor hangsúlyozza, hogy a hipertónia kezelése döntően kombinációs terápiát igényel, így a hatástani csoportok rangsorolása kissé mesterkélt (10, 11). Megemlíti, hogy a hagyományos béta-blokkolók és tiazid diuretikumok tartós alkalmazása növeli az újonnan kialakuló cukorbetegség gyakoriságát, ami különösen a két szer együttes szedése esetén fokozódik, ezért szövődménymentes hipertóniában a kettő együttes alkalmazása nem javasolt. Ugyanakkor ez

az ajánlás is jelzi, hogy a korszerű molekulák (carvedilol, nebivolol) anyagcsereprofilja nem kedvezőtlen. Különös tekintettel javasolt a modern béta-blokkolók alkalmazása fokozott szimpatikus aktivitás esetén: mikor a hipertónia koronáriabetegséggel (angina pectoris, szívinfarktus utáni állapot) vagy szívelégtelenséggel társul, illetve bizonyos ritmuszavarok jelenlétében.

A LEGÚJABB AJÁNLÁSOK ÜZENETEI

Általános megfontolások

2009 nyarán látott napvilágot az Európai Hipertónia Társaság legújabb ajánlása, amely a 2007-es irányelvek felfrissítése (12). Ezt követően a Magyar Hypertonia Társaság is megújította ajánlását, amely döntően az európai konszenzuson alapul (13).

A legújabb metaanalízisek adatai megerősítették, hogy a nagy hatástani csoportok (diuretikum, ACE-gátló, angiotenzin-receptor-blokkoló, kalciumantagonista, béta-blokkoló) populáció szintű vérnyomáscsökkentő hatása nem különbözik. Szintén egyértelműen bizonyított, hogy a fő hatástani csoportok eltérően viselkednek a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés, illetve események (stroke, szívinfarktus) szempontjából. Megerősítést nyert a 2007-es ajánlás azon megállapítása, hogy mind az 5 hatástani csoport alkalmas lehet a kezelés megkezdésére. Szükséges annak a hangsúlyozása, hogy a betegek egy része egy adott hatástani csoportra nem, vagy nem megfelelően reagál, ezért – figyelembe véve, hogy a vérnyomás csökkentése a legjobb rizikócsökkentő lehetőség – a további hatástani gyógyszercsoportok alkalmazása válik szükségessé. Valamennyi hatástani szernek ismert ellenjavallata, illetve többlet kedvező hatása. A gyógyszerválasztásnak evidenciákon kell alapulnia. Az „egy átlagos beteg” fogalma és a vérnyomáscsökkentők hagyományos besorolása (elsőként, másodikként, harmadikként választandó szer) sokat veszített a jelentőségéből, helyette a személyre szabott gyógyszerválasztás előnyben részesítése szükséges.

BÉTA-BLOKKOLÓKKAL KAPCSOLATOS TÉNYEK

Az előző ajánlás megjelenése óta több béta-blokkolóval foglalkozó metaanalízis jelent meg. Kilenc randomizált, kontrollált vizsgálat összesített eredménye alapján negatív korrelációt észleltek a béta-blokkolóval elért szívfrekvencia és a kardiovaszkuláris események gyakorisága között, vagyis alacsonyabb szívfrekvencia esetén észleltek magasabb szívinfarktus és stroke gyakoriságot (14). Másrészt az eddigi legnagyobb, 147 randomizált vizsgálat eredményét feldolgozó metaanalízis mindössze a stroke vonatkozásában észlelt minimális inferioritást (17% béta-blokkoló, 29% más szer esetén). Ugyanakkor a koronária-események és a szívelégtelenség megelőzése szempontjából hasonló eredményt észleltek, míg akut koronária szindróma esetén kedvezőbbnek bizonyult a béta-blokkoló alkalmazása (15).

A szubklinikus célszervkárosodások szempontjából a béta-blokkolók kevésbé bizonyultak kedvező hatásúnak mint az ACE-gátlók, angiotenzin-receptor-blokkolók és a kalciumantagonisták a balkamra-hipertrófia csökkentése, az artéria carotis intima-media vastagság kedvező befolyásolása és az érfali merevség (arterial stiffness) befolyásolása szempontjából (12). Fontos ismételten hangsúlyozni, hogy a béta-blokkolók nem alkotnak homogén csoportot, és a vazodilatátor típusú béta-blokkolókkal kapcsolatosan ilyen irányú negatív eredmény nincs, sőt egyre több kedvező adat lát napvilágot. Másrészt a nebivolol és a carvedilol szignifikánsan kevésbé csökkenti a szívfrekvenciát, mint az atenolol (16). Mivel ez perifériás vazodilatációval társul, ezért a centrális vérnyomás csökkenése is kifejezettebb (17).

Bizonyított, hogy a carvedilol kedvezőbben befolyásolja a szénhidrát- és a vérzsír-anyagcserét, mint a metoprolol (18), illetve a nebivolol – eltérően a metoprololtól – javítja az inzulinérzékenységet (19). Több keményvégpontú vizsgálat szívelégtelenségben vizsgálta a carvedilol és a nebivolol hatását.

A COMET-vizsgálatban carvedilol kezelés kapcsán kevesebb új diabétesz jelent meg, mint metoprolol alkalmazása esetén (20), illetve a SENIORS-vizsgálatban a nebivolol és a placebo mellett megegyezett az új cukorbetegek incidenciája (21). A carvedilol mellett szignifikánsan kevesebb mikroalbuminuriás eset fordult elő, és ritkábban alakult ki manifeszt proteinuria (18). Legújabban a nebivolol bizonyította, hogy javítja a koronária-áramlás rezerv kapacitását és a bal kamrai töltőnyomást (22). Jelenleg folynak vizsgálatok, hogy a szívelégtelenségben észlelt kedvező hatások magas vérnyomású betegeken is észlelhetőek-e.

ÖSSZEGZÉS

Egy adott beteg primer hipertóniájának a hátterében – az esetek túlnyomó többségében – több ok együttese áll. A renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer túlzott aktivitása mellett, a volumen többlet és a megnövekedett perifériás érellenállás is szerepet játszik, ugyanakkor legalább ilyen jelentőségű a fokozott szimpatikus aktivitás is.

Ha egy folyamat hátterében több tényező együttese áll, akkor a megoldás is komplex kell, hogy legyen: vagyis a magasvérnyomásbetegség kezelése kombinált terápiát jelent. Mértékadó vizsgálatokban (ahol szoros volt a betegek kontrollja) 3-4 gyógyszer együttes alkalmazásával tudták elérni a célértéket.

Populáció szinten nincs különbség a különböző hatástani csoportok által eredményezett vérnyomáscsökkentés mértékében, azonban egy adott személynél az egyik-másik tényező jelentősége nagyobb, míg a többié esetleg elhanyagolható. A XXI. században a magasvérnyomás-betegség korszerű kezelése személyre szabott terápiát kell, hogy jelentsen, amelyben a béta-blokkoló alkalmazása nélkülözhetetlen. Kontraindikáció hiányában kötelező az alkalmazásuk minden olyan esetben, ha a magasvérnyomás-betegség szívelégtelenséggel és/vagy koronáriabetegséggel (angina pectoris, posztinfarktusos állapot) társul. A célvérnyomás elérése általában (többszörös) kombinációt igényel, ahol szintén jelentős szerep hárul a béta-blokkolókra. Szövődménymentes hipertónia esetén – különösen tiazid diuretikummal együtt – nem javasolt alkalmazásuk a vérnyomáscsökkentő kezelés első lépéseként. A számos rendelkezésre álló készítmény közül javasolt a modern szerek előnyben részesítése.

IRODALOM

1. *Prichard PB, Gillam PMS. Use of propanolol in the treatment of hypertension. BMJ 1964; 2: 725–730.*
2. *Páll D. Egy speciális tulajdonságokkal rendelkező béta-receptor-blokkoló, a nebivolol metabolikus hatása. Lege Artis Medicinae 2007; 17 (8-9): 581–584.*
3. *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011–1053.*
4. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289 (19): 2560–2572.*
5. *A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. (szerk. Kiss I.) A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2005; 9 (S6): 185–252.*
6. *Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS, www.nice.org.uk/CG034, 2006.*
7. *Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–53.*
8. *Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006; 174 (12): 1737–1742.*
9. *Rurik I. Diet and weight gain of elderly diabetic patients. Eur J Gen Pract 2006; 12: 85–87.*
10. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.*
11. *Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása (ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Kardiológiai Útmutató 2008; 2: 108–205.*
12. *Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158.*
13. *Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása (szerk. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2009; 13 (S2): 81–168.*
14. *Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1482–9.*
15. *Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: 1665–1683.*
16. *Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: newevidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press 2004; 13 (Suppl 1): 18–33.*
17. *Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. J Hypertens 2008; 26: 351–356.*
18. *Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2227–36.*
19. *Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24: 591–596.*
20. *Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). Heart 2007; 93: 968–973.*
21. *Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs 2007; 67: 1097–1107.*
22. *Galderisi M, D'Enrico A, Sidiropulos M, et al. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. J Hypertens 2009; 27: 2106–2113.*