

# Beetablokaatorid hüpertensiooni ravis

Tuuli Teeäär

5.5.2017

# Ajalugu

- 1948 **Raymond P. Ahlquist**:  $\alpha$ - ja  $\beta$ -retseptorid
- 1964 **James W. Black**: propranolool stenokardia raviks
- 1964 **Brian N.C. Prichard**: propranolool hüpertensiooni raviks

## Use of Propranolol (Inderal) in Treatment of Hypertension

B. N. C. PRICHARD,\* M.Sc., M.B., B.S. ; P. M. S. GILLAM,† M.B., M.R.C.P.

*Brit. med. J.*, 1964, 2, 725-727

Pronethalol has a hypotensive action in man when given orally over a period of three months, though no effect was seen after acute intravenous injection. In addition, short-term administration in a double-blind trial of pronethalol in angina pectoris (Prichard, Dickinson, Alleyne, Hurst, Hill, Rosenheim, and Laurence, 1963) produced a small but significant hypotensive effect (Prichard, 1964). Fifteen patients were given pronethalol for three months; they showed an average fall of supine blood-pressure of 33/23 mm. Hg, standing 27/16 mm. Hg. This hypotensive action of pronethalol was not further investigated in view of its tumour-producing action in mice (Paget, 1963).

The animal pharmacology of pronethalol was reported by Black and Stephenson (1962). It was the first specific

adrenergic beta-receptor-blocking drug, blocking the increased rate and force of contraction of the heart and relaxation of smooth muscle that result from the administration of adrenaline or isoprenaline. The classical adrenergic blocking drugs, such as ergot and phenoxybenzamine, block the alpha effects of adrenaline and noradrenaline, preventing the vasoconstriction seen in certain vascular sites. Pronethalol has no such action and the effect in man is consistent with beta-receptor blockade. It abolishes the dilatation of the forearm blood-vessels following intra-arterial isoprenaline and it alters the response to intravenous adrenaline so that it resembles that of noradrenaline (Dornhorst and Robinson, 1962). It reduces the reflex tachycardia during Valsalva's manoeuvre and diminishes the overshoot that follows the release of effort (Prichard, 1964).

Black, Crowther, Shanks, Smith, and Dornhorst (1964) briefly described the pharmacology of the closely related drug propranolol (I.C.I. 45,520, Inderal). It was reported to have

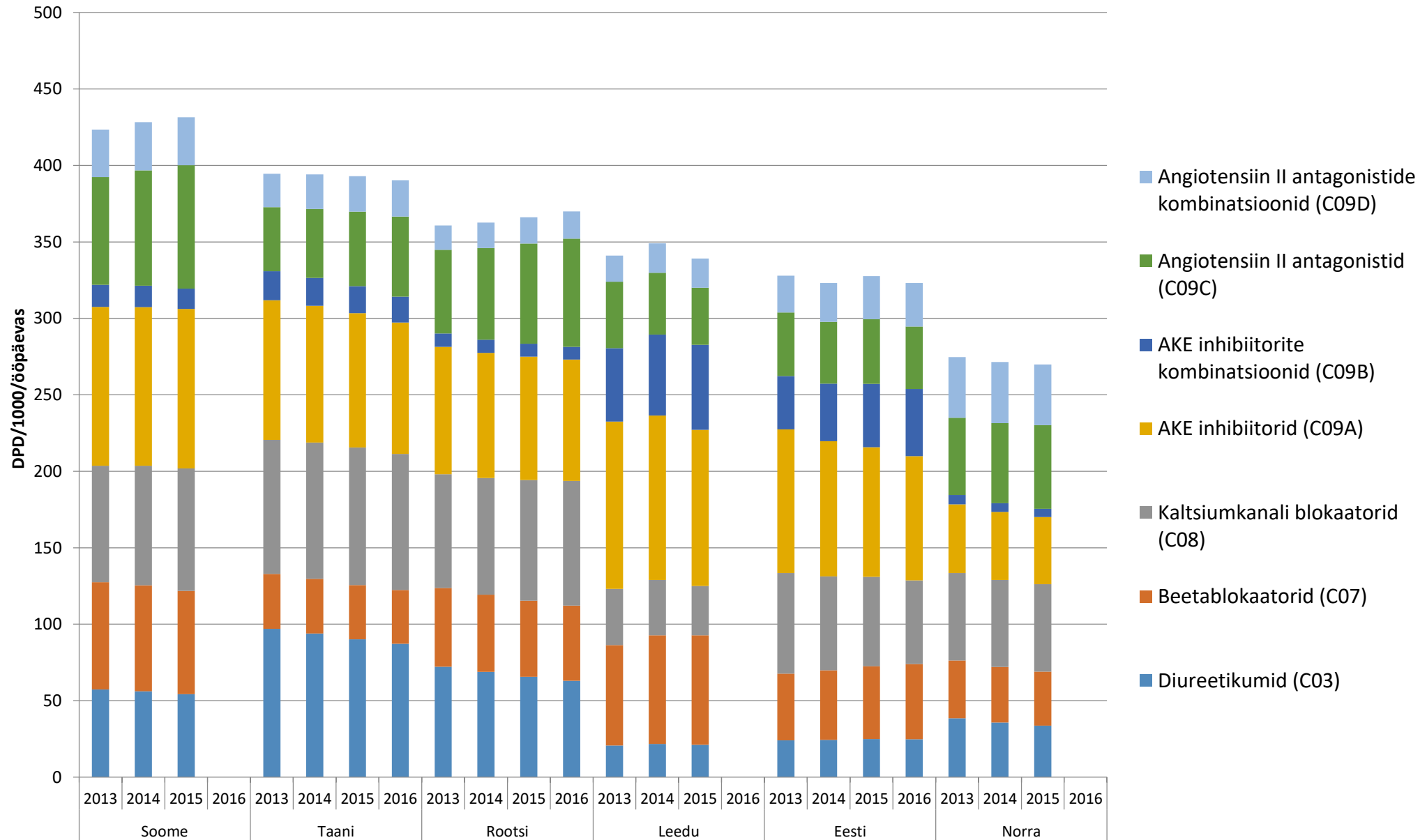
\* Lecturer in Pharmacology and Therapeutics, Medical Unit, University College Hospital Medical School, London.

† Formerly Senior Registrar, Medical Unit, University College Hospital; now Senior Registrar, Whittington Hospital, London.

# Beetablokaatorid kardioloogias

Hüpertensioon	Stabiilne stenokardia	Rütmihäired	Südamepuudulikkus	Müokardiinfarkt
Atsebutolool	Atsebutolool	Atsebutolool	Bisoprolool	Atenolool
Atenolool	Atenolool	Atenolool	Karvedilool	Metoprolool
Bisoprolool	Bisoprolool	Esmolool	Metoprolool	Propranolool
Karvedilool	Karvedilool	Metoprolool	Nebivolool	Timolool
Tseliprolool	Tseliprolool	Nadolool		
Esmolool	Labetalool	Oksprenolool		
Labetalool	Metoprolool	Propranolool		
Metoprolool	Nadolool	Sotalool		
Nadolool	Oksprenolool			
Nebivolool	Pindolool			
Oksprenolool	Propranolool			
Pindolool	Timolool			
Propranolool				
Timolool				

## Südameravimite kasutamine 2013-2016



# Beeta-adrenoretseptorid

Retseptor	Asukoht	Füsioloogiline vastus stimulatsioonile
β <sub>1</sub>	Müokard	Positiivne ino-, krono- ja dromotroopne toime
	Neerud	Reniiini vabanemine
β <sub>2</sub>	Silelihas	Vasodilatatsioon, bronhodilatatsioon, lihasrelaksatsioon gastrointestinaal- ja urogenitaalsüsteemis
	Skeletilihas	Kontraktsiooni kiirenemine, treemor, glükogenolüüs
	Maks	Glükogenolüüs, glükoneogenees
	Pankreas	Insuliini ja glükagooni vabanemine
	Silm	Intraokulaarse rõhu tõus
	Rasvkude	Lipolüüs
β <sub>3</sub>	Silelihas	Vasodilatatsioon
	Müokard	Kardiodepressioon
	Rasvkude	Lipolüüs, termogenees

	$\beta$ 1-blokaadi potentsuse suhe	$\beta$ 1-selektiivsus	Sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus	Lipofiilsus	Poolväärtusaeg
<b>Esimene põlvkond (mitteselektiivsed)</b>					
Propranolool	1	0	0	Kõrge	3-4h
Sotalool	0,3	0	0	Madal	12h
Timolool	0,6	0	0	Kõrge	4-5h
Pindolool	6	0	++	Madal	3-4h
<b>Teine põlvkond (selektiivsed)</b>					
Atsebutolool	0,3	+	+	Keskmine	3-4h
Atenolool	1	+	0	Madal	6-9h
Metoprolol	1	++	0	Kõrge	3-4h
Bisoprolol	10	++	0	Keskmine	9-12h
<b>Kolmas põlvkond (vasodilateerivad)</b>					
Karvedilool	10	0	0	Keskmine	7-10h
Labetalool	0,3	+	+?	Madal	3-4h
Nebivolool	10	+++	+?	Keskmine	8-27h



Uuring	Disain Uuritavate arv Uuritud BB-d	Tulemused BB- beetablokaatorid, CCB- kaltsiumikanali blokaatorid, D- diureetikumid, RASi- reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi inhibiitorid (ACEi/ARB), HR- riskitiheduste suhe, RR- suhteline risk
Kuyper ja Khan 2014 Can J Card	Metaanalüüs 145811/21 RCT Atenolool Propranolool Metoprolol Pindolool Oksprenolool	<u>Noored</u> <b>Insult (atenolool vs teised klassid): RR 0,78 (0,64-0,95)</b> Insult (BB v.a atenolool vs teised klassid): RR 0,90 (0,24-3,39) <u>Vanurid</u> <b>Insult (atenolool vs teised klassid): RR 1,17 (1,05-1,30)</b> Insult (BB v.a atenolool vs teised klassid): RR 1,22 (0,99-1,50)
Wiysonge et al. 2017 Cochrane Database Syst Reviews	Süstemaatiline ülevaade 91561/13 RCT Atenolool Propranolool Metoprolol Oksprenolool	<u>Üldsuremus</u> BB vs platseebo, vs D, vs RASi: RR 0,99 (0,88-1,11), RR 1,04 (0,91-1,19), RR 1,10 (0,98-1,124) BB vs CCB: RR 1,07 (1,00-1,14) <u>Insult</u> BB vs platseebo: RR 0,80 (0,66-0,96) <b>BB vs D: RR 1,17 (0,65-2,09)</b> <b>BB vs CCB, vs RASi: RR 1,24 (1,11-1,40), RR 1,30 (1,11-1,53)</b> <u>MIC</u> <b>BB vs platseebo, vs D, vs CCB, vs RASi: RR 0,93 (0,81-1,07), RR 1,12 (0,82-1,54), RR 1,05 (0,96-1,15), RR 0,90 (0,76-1,06)</b> <u>Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu</u> BB vs D, vs CCB: RR 1,69 (0,95-3,00), RR 1,20 (0,71-2,04) BB vs RASi: RR 1,41 (1,29-1,54)



Beta-Blockers vs							
	D	CA	ACEI	ARB	RASB	ALL	PL
Stroke	Yellow	Red	NA	Red	Red	Red	Green
CHD	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
HF	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Green
St+ CHD	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Green
St + CHD + HF	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Green
CV Death	Yellow	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Yellow
All-cause Death	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

Diuretics vs							
	BB	CA	ACEI	ARB	RASB	ALL	PL
Stroke	Yellow	Yellow	Yellow	NA	Green	Yellow	Green
CHD	Yellow	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Green
HF	Yellow	Green	Yellow	NA	Yellow	Green	Green
St+ CHD	Yellow	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Green
St + CHD + HF	Yellow	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Green
CV Death	Yellow	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Green
All-cause Death	Yellow	Yellow	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Green

Calcium Antagonists vs							
	D	BB	ACEI	ARB	RASB	ALL	PL
Stroke	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
CHD	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
HF	Red	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
St+ CHD	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
St + CHD + HF	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Green
CV Death	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
All-cause Death	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green

ACE Inhibitors vs						
	D	BB	CA	ARB	ALL	PL
Stroke	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Red	Green
CHD	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Green	Green
HF	Yellow	NA	Green	Yellow	Yellow	Green
St+ CHD	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Green
St + CHD + HF	Yellow	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Green
CV Death	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
All-cause Death	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

Angiotensin Receptor Blockers vs						
	D	BB	CA	ACEI	ALL	PL
Stroke	NA	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green
CHD	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
HF	NA	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green
St+ CHD	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
St + CHD + HF	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
CV Death	NA	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
All-cause Death	NA	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

Renin-Angiotensin System Blockers vs					
	D	BB	CA	ALL	PL
Stroke	Red	Green	Red	Yellow	Green
CHD	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
HF	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green
St+ CHD	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green
St + CHD + HF	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green
CV Death	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
All-cause Death	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

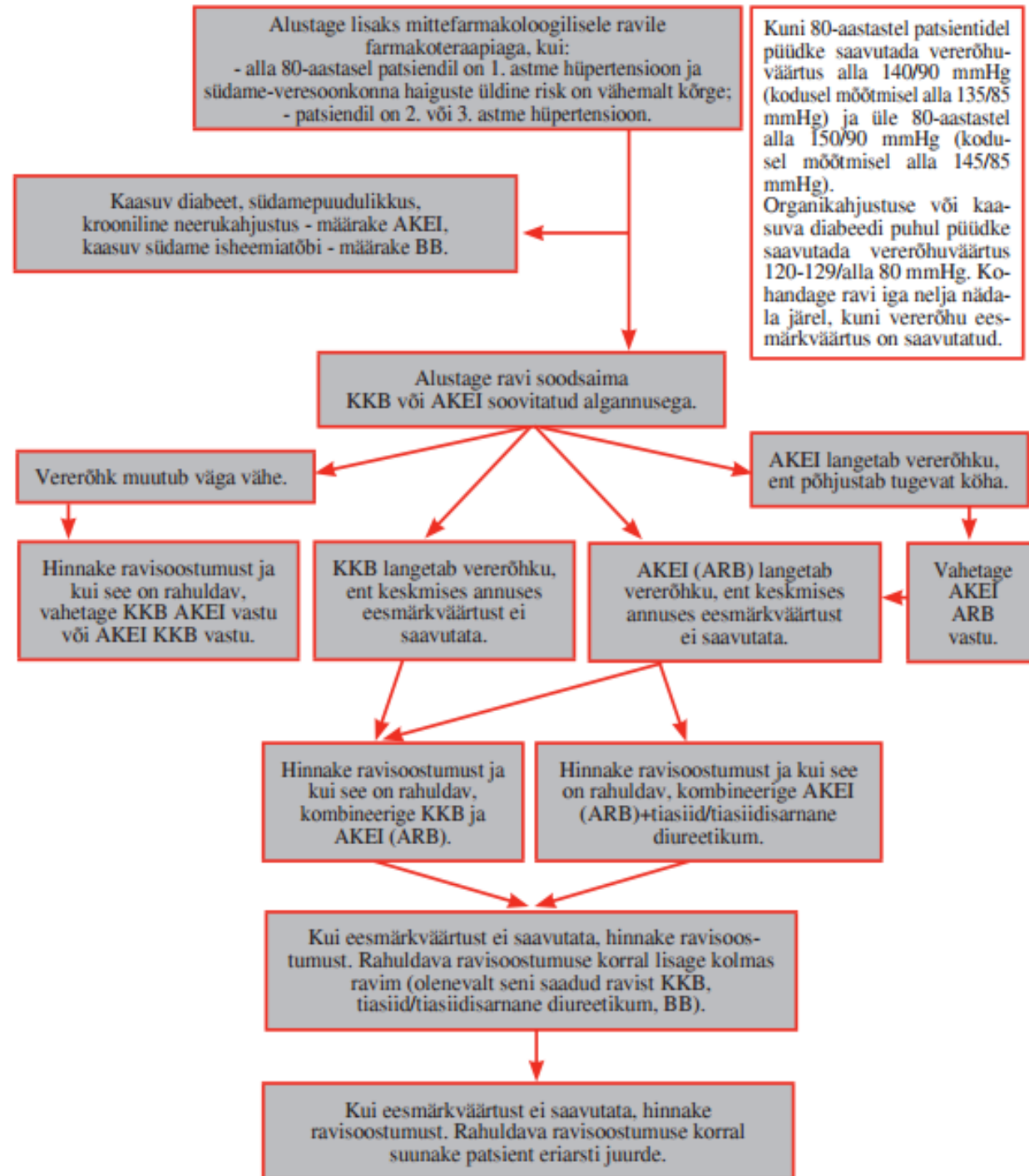
Thomopoulos et al. J Hypertens 2015

PL- platseebo, ALL- kõik teised klassid, RASB- RAS-inhibiitorid, CA- kaltsiumikanali blokaatorid, D- diureetikumid, CHD- südame isheemiatõbi, HF- südamepuudulikkus, St- insult

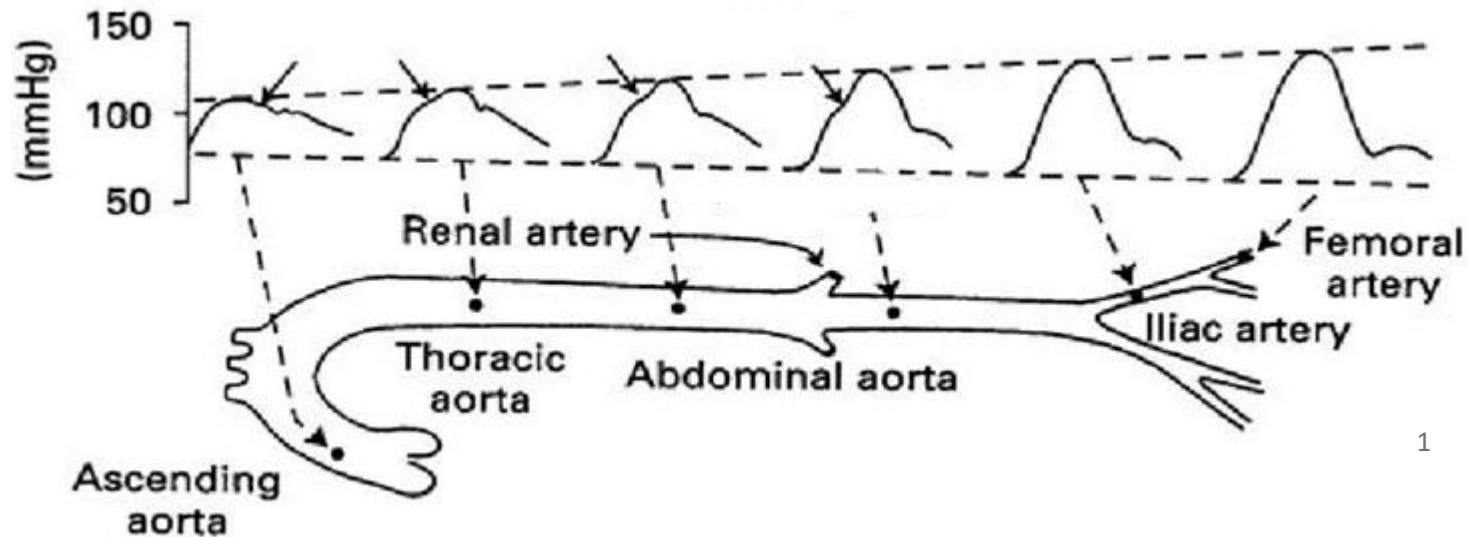
Ravijuhend	BB esmavalikuna?	Kommentaarid BB- beetablokaatorid, ACEi- angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ARB angiotensiin II antagonistid, CCB- kaltsiumikanali blokaatorid, D- diureetikumid, RASi- reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi inhibiitorid (ACEi/ARB), HR- riskitiheduste suhe, RR- suhteline risk
<p>NICE 2011 nice.org.uk</p>	ei	<p>Samm 1: ACEi või odavam ARB (vanus &lt;55 a); CCB (vanus &gt;55 a või mustanahaline). BB ei ole esmavalikuna eelistatud. BB võib kaaluda: nooremad patsientid, kes ACEi- t ei talu/vastunäidustus; fertiilses eas naised; viited sümpaatilise närvisüsteemi ületoonusele Samm 2: ACEi/ARB + CCB Samm 3: lisa tiasiidisarnane diureetikum (kloortalidoon, indapamiid) Samm 4: lisa spironolaktoon (K&lt;4,5) või tiasiidisarnane diureetikum kõrgemas doosis (K&gt;4,5). Alfa- või beetablokaator, kui diureetikum ebaefektiivne/halvasti talutav/vastunäidustatud</p>
<p>JNC 8 2014 James et al. JAMA 2014</p>	ei	<p>Esmavalik: diureetikum (tiasiid, kloortalidoon, indapamiid) või CCB või ACEi või ARB (mittemustanahaline); tiasiid või CCB (mustanahaline); ACEi või ARB (krooniline neeruhaigus) Kui RR eesmärkväärtust ei saavutata: tõsta esmavaliku ravimi doosi või lisa teine, seejärel kolmas ravim esmavaliku klasside hulgast (väldi ACEi+ARB) Kui RR eesmärkväärtust ei saavutata: lisa ravim muust klassist</p>
<p>ESH/ESC 2013 escardio.org</p>	jah	<p>Esmavalik: diureetikum (tiasiid, kloortalidoon, indapamiid) või BB või CCB või ACEi või ARB BB eelistatud: varasem MI, stabiilne stenokardia, krooniline südamepuudulikkus, AF-i ennetamine ja sageduskontroll; aordi aneurüsm, rasedus</p>

# Eesti ravijuhend Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitlus esmatasandil 2012

Ravijuhend.ee



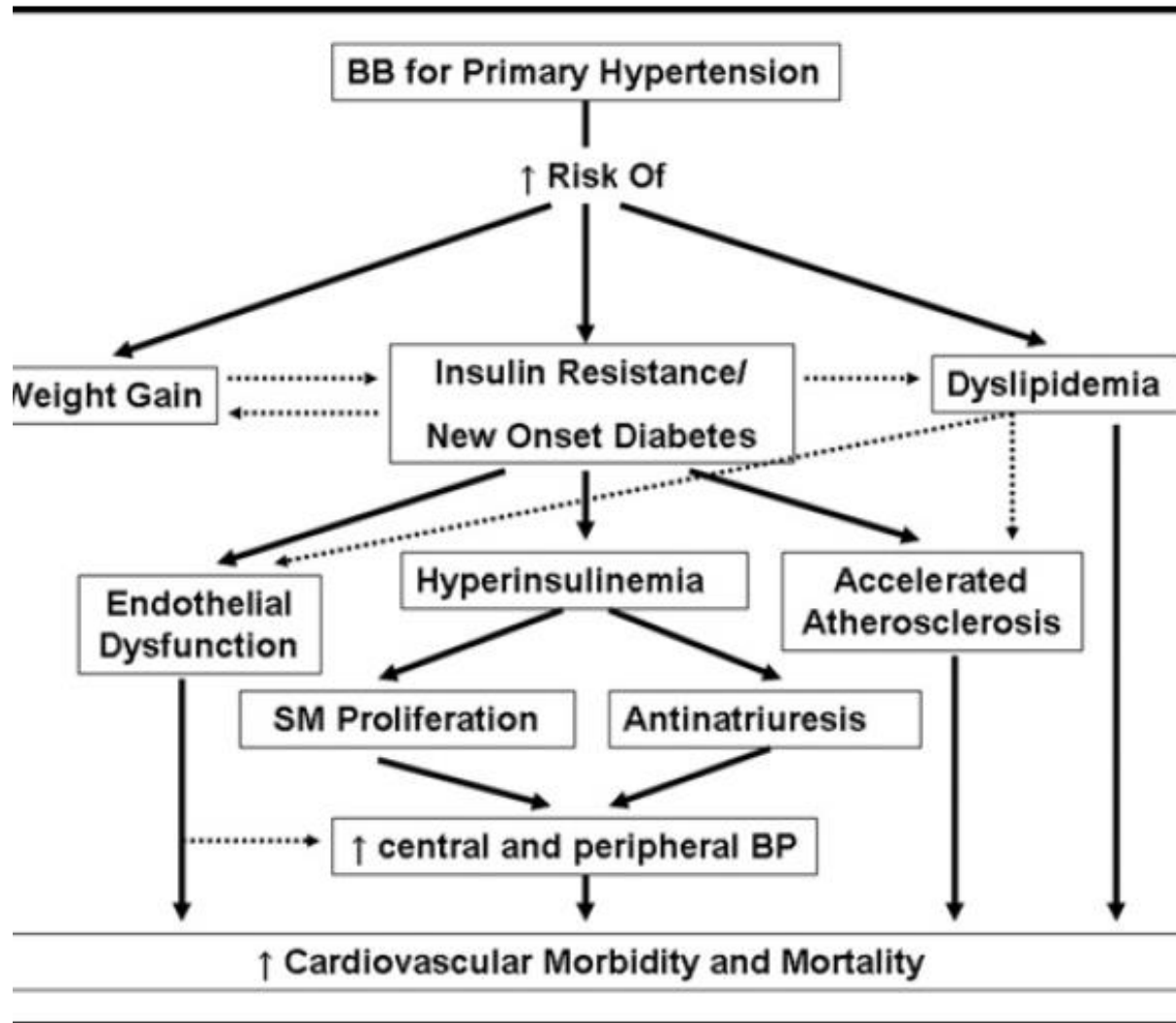
# Beetablokaatorid ja tsentraalne vererõhk



- Langetavad tsentraalset vererõhku vähem kui teised klassid <sup>2,3</sup>
- Vasodilateerivad BB langetavad tsentraalset vererõhku rohkem kui mittevasodilateerivad BB? <sup>4,5</sup>

1. Asmar. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity 1999
2. Williams et al. Circul 2006
3. McGaughey et al. Am J Hypert 2016
4. Pucci et al. Hypert 2016
5. Kampus et al. Hypert 2011

# Beetablokaatorid ja metabolism



- Avaldavad ebasoodsamat toimet glükoosi ja lipiidide ainevahetusele kui osad teised klassid <sup>2,3,4</sup>
- Vasodilateerivate BB-te metaboolne profiil on parem kui mittevasodilateerivatel BB-tel? <sup>5</sup>

1. Bangalore et al. Am J Cardiol 2007
2. Yang et al. J Cell Mol Med 2017
3. Hirst et al. Br J Clin Pharmacol 2013
4. Nandeeshia et al. Angiology 2009
5. Marketou et al. Curr Hypertens Rep 2017

# Beetablokaatorid ja hüpertensiooni mehhanism

Hüpertensiooni mehhanism	Eelistatud klassid
Maht-sõltuv hüpertensioon	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiasiidisarnased diureetikumid</li><li>• DHP-kaltsiumikanali blokaatorid</li></ul>
Reniin-sõltuv hüpertensioon	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACEi, ARB</li><li>• Beetablokaatorid</li></ul>
Neurogeenne hüpertensioon	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beetablokaatorid</li></ul>

# Kokkuvõte

- Mittevasodilateerivad BB pole tüsistumata primaarse hüpertensiooni ravis ilmselt mõistlik esmavalik, eriti vanuritel
- Hiljutise müokardiinfarkti, langenud LVEF-iga kroonilise südamepuudulikkuse, aordi aneurüsmi, kodade virvendusarütmia, stabiilse stenokardia kaasumisel ning neurogeense hüpertensiooni puhul on BB ilmselt mõistlik esmavalik
- Kas vasodilateerivad BB ennetavad kardiovaskulaarsündmuseid paremini kui mittevasodilateerivad BB, pole teada

## Beetablokaatorite kasutamine Eestis 2006-2016

