

Gondolatok a béta-blokkolókról, mint antihipertenzív szerekről

Nádházi Zoltán

Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím: Dr. Nádházi Zoltán, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

E-mail: nadhazi.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

Közel 6 évtizede állnak a rendelkezésünkre a béta-blokkolók, amelyeket számos indikációs körben eredményesen alkalmazhatunk. Az elmúlt sok év alatt nagy számban ismerhettünk meg béta-blokkoló tulajdonsággal bíró készítményeket. Időközben az is kiderült, hogy ezek a hatóanyagok olyan egyéb, klinikai hatásait, terápiás eredményességüket markánsan befolyásoló tulajdonságokkal (szelektivitás, hatástartam stb.) rendelkeznek, amelyek élesen megkülönböztetik őket egymástól. A béta-blokkolók által kifejtett hatásokat azonban további, és a mindennapi gyakorlatban kevésbé szem előtt tartott tényező is befolyásolja. Így például a genetikai polimorfizmus, a béta-blokkolók hidro- vagy lipofiliája, a lipofil béta-blokkolók hepatikus metabolizációja, a szimpatikus idegrendszeri aktivitás és ezzel összefüggésben a katecholaminaemia mértéke. Ez utóbbi pedig a kóros vérnyomás-emelkedés kialakításában/fenntartásában számos patofiziológiai helyzetben kóros szerepet játszik. Ebből következik, hogy egy bölcsen kiválasztott béta-blokkolóval a hipertónia hátterében gyakran kimutatható kórosan fokozott szimpatoadrenális és renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer aktiváció célzott és eredményes gátlását érhetjük el.

Kulcsszavak: hipertónia, szimpatoadrenális és renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer, béta-1-szelektivitás

Thoughts about beta blockers as anti-hypertensive drugs

Beta blockers that may be used effectively in various indications have been available for nearly 6 decades. Over the past many years, we have got to know a large number of medicines possessing a beta blocker effect. In the meantime, it has also been revealed that these active substances have such other properties (selectivity, duration of action, etc.), which strongly affect their clinical effect, therapeutic effectivity, rendering them strongly distinct from each other. However, the effects of beta blockers are also influenced by further factors that are taken into consideration to a lesser extent in everyday practice. Thus, for example genetic polymorphism, hydro- and lipophilicity of beta blockers, hepatic metabolism of lipophilic beta blockers, the level of sympathetic nervous system activity, and the level of associated catecholaminaemia. The latter plays a pathogenic role in the development/maintenance of abnormal increase of blood pressure in various pathophysiological conditions. Consequently, targeted and effective inhibition of the abnormally increased sympathoadrenal and renin angiotensin aldosterone system, often secondary to hypertension, can be achieved by a wisely selected beta blocker.

Keywords: hypertension, sympathoadrenal and renin angiotensin aldosterone system, beta-1 selectivity

Közel hat évtizede annak, hogy az orvosok és a betegek – *Sir James Black* angol kutató munkásságának eredményeképpen – megismerhették az első béta-blokkolót, a propranololt. Az azóta eltelt évtizedek alatt számos, béta-blokkoló tulajdonsággal rendelkező vegyületet állítottak elő. A vizsgálatok igazolták, hogy ezek a ké-

szítmények eredményesen alkalmazhatók a szívelégtelenség, az iszkémiás szívbetegség, a miokardiális infarktus, a posztinfarktusos állapot, ritmuszavarok, illetve a migrén kezelésében. Mindezek mellett hosszú években keresztül a béta-blokkolók adásának egyik leggyakoribb javallata a hipertónia volt. 1984-ben a Joint

1. TÁBLÁZAT. A béta-blokkolók osztályozása generációk szerint

1. generációs béta-blokkolók	2. generációs béta-blokkolók	3. generációs béta-blokkolók
<ul style="list-style-type: none"> • propranolol • pindolol • bopindolol • bupranolol • oxprenolol • sotalol • timolol • carteolol • metipranolol • alprenolol • mepindolol • kloranolol • nadolol • penbutolol • tertalolol 	<ul style="list-style-type: none"> • practolol • metoprolol • bisoprolol • betaxolol • atenolol • esmolol • xamoterol • acebutolol • bevantolol • celiprolol • epanolol • talinolol 	<ul style="list-style-type: none"> • labetalol • bucindolol • carvedilol • nebivolol • carteolol • dilevalol

Az 1. generációs béta-blokkolók a nem béta-1-szelektívek. A 2. generációs béta-blokkolók a béta-1-szelektívek. A 3. generációs béta-blokkolók a béta-receptorok blokkolása mellett vazodilatátor képességgel is rendelkeznek

National Committee (JNC) a tiazid diuretikumok mellett a béta-blokkolókat javasolta az elsőként választható/választandó antihipertenzív készítménynek (1). Csak a 2003-ban kiadott JNC 7-ben helyezték a diuretikumokat a béta-blokkolók elé (2). A 90-es évek második felében ugyanis megjelentek az első olyan közlemények, amelyek megkérdőjelezték a béta-blokkolóknak, mint antihipertenzív szerekeknek a terápiás eredményességét. Neves szakértők vizsgálatai szerint ugyanis, bár a béta-blokkolók csökkentik a vérnyomást, de nem gátolják meg a koronáriabetegség kialakulását, nem csökkentik a kardiovaszkuláris és összmortalitást (3, 4). Ennek szellemében született 2006-ban az Egyesült Királyság Nemzeti Egészségügyi Intézetének (NICE) az állásfoglalása is, miszerint a béta-blokkolók hipertónia kezelésére csak, mint a 4. vonalbeli szerek javasolhatók (5). Mindezek mellett a további kutatások, retrospektív analízisek sok vonatkozásban a fentieknek ellentmondó következtetésekre jutottak, és azt bizonyították, hogy a béta-blokkolóknak igen is helyük van az antihipertenzív gyógyszerek között. Rávilágítottak arra, hogy a metaanalízisek során utólagosan kiértékelt tanulmányokban többnyire atenolol, elvéve propranolol volt a vizsgált béta-blokkoló. Alig volt béta-blokkolóra épülő monoterápia. Nagyon heterogén volt és többnyire idősekből állt a vizsgált populáció. A legtöbb tanulmányban a meglehetősen rövid hatású atenololt napi egyszer, 50 mg-os dózisban alkalmazták. Továbbá időközben az is kiderült, hogy az atenolol egyéb antihipertenzív szerekekkel (így pl. a 3. generációs béta-blokkolókkal) ellentétben kevésbé csökkenti a centrális vérnyomást és a pulzusnyomást. Ugyanakkor számos nemkívánatos/mellékhatása van (fokozza az inzulinrezisztenciát, elősegíti a diabétesz kialakulását, kedvezőtlen irányú változásokat okoz a lipidháztartásban, testsúlynövelő hatású) (6). Ezek után felmerülhet a kérdés, hogy a béta-blokkolók,

mint antihipertenzív szerek terápiás eredményességét megítélhetjük-e az eddig elvégzett ún. „Hipertónia tanulmányok” eredményei alapján. Hiszen a béta-blokkolók száma meglehetősen nagy, és ezek a szerek a receptor-blokkoló tulajdonságuk mellett számos egyéb képességgel is rendelkeznek. Talán nincs még egy olyan gyógyszer család, amelynek reprezentánsai, több vonatkozásban is ilyen markánsan különböznenek egymástól. Eltérő mértékben kötődnek a béta-1- és/vagy béta-2- és/vagy béta-3-receptorokhoz, azaz eltérő a szelektivitásuk. Különböző mértékű a béta-1- és béta-2-receptorokra kifejtett intrinszik szimpatomimetikus (ISA), illetve inverz agonista aktivitásuk. Vannak olyan béta-blokkolók, amelyek az alfa-receptorokat is blokkolják (carvedilol, labetalol). Emellett a béta-blokkolók különböznek hatásereőségükben, hatástartamukban, antioxidáns, antiproliferatív, antiapoptotikus, antiaritmiás, illetve vazodilatátor képességükben. Vannak közöttük zsírban és vannak vízben oldódók. Az 1. táblázat a béta-blokkolókat generációk szerint osztályozza.

Mindezt tudva, talán kijelenthető: a béta-blokkolók terápiás eredményességét általánosságban megkérdőjelező dolgozatokat/értekezéseket óvatosan, fenntartással kell fogadni. Ezt alátámasztani látszik a legújabb európai és a Magyar Hypertonia Társaság által kiadott szakmai irányelvekben olvasható következő megállapítás: „A vérnyomáscsökkentő hatékonyságban és a mortalitás csökkentésében nincs lényeges különbség az egyes antihipertenzív gyógyszer csoportok között. A hipertóniás betegek kezelésének elkezdésére és a terápia fenntartására öt fő gyógyszer csoportot javasolt: az ACE-gátlók, az ARB-k, a kalciumantagonisták, a diuretikus hatású szerek és a béta-blokkolók.” Ugyanakkor a javasolt terápiás séma összeállításában a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer (RAAS) gátlói, a kalciumantagonisták és a diuretikumok már előnyt élveznek. Kihangsúlyozva, hogy hipertóniás betegnek béta-blokkolót csak egyéb, a béta-blokkoló alkalmazását egyébként is szükségessé tevő kórfolyamatok – szívelégtelenség, miokardiális infarktus utáni állapot, stabil koronáriabetegség, pitvarfibrilláció – fennállása esetén adjunk (7, 8).

Béta-blokkolók hatásmechanizmusa és annak terápiás konzekvenciái

Először is fontos azt leszögezni, hogy a bétareceptor-blokkolók kompetitív antagonisták. Az endogén catecholaminok béta-receptorokon keresztül kifejtett hatásait gátolják. Ebből következik, hogy amennyiben alacsony a szimpatikus tónus a béta-blokkolók hatása is gyenge. Ugyanakkor jelentős catecholaminaemia esetén intenzív lesz a béta-blokkoló hatás. Egy másik – talán kevésbé ismert – tény, hogy a béta-receptorok érzékenységét is erősen befolyásolja a genetikai polimorfizmus. Vannak szenzitív és kevésbé ingerelhető

béta-receptorok. A nagyon szenzitív béta-receptorokat a béta-blokkoló erősen gátolja, míg ennek az ellenkezője is megfigyelhető. Ez a klinikumban azt jelenti, hogy vannak olyan betegek, akiknél a béta-blokkolók feltűnően jól hatnak, és vannak olyanok, akiknél csak csekély hatást láthatunk (9).

Hasonlóképpen jelentős mértékben befolyásolhatja a béta-blokkolók klinikai hatását, hogy az adott vegyület víz- vagy zsírdékony (hidrofil vagy lipofil). A lipofil béta-blokkolók (metoprolol, carvedilol, labetalol stb.) elsősorban a májban, a citokróm P450 2D6-enzimen keresztül metabolizálódnak. Az pedig genetikusan meghatározott, hogy a májon keresztüli gyógyszer-metabolizmus lassú, közepesen gyors, gyors vagy extrém gyors. Ez azt jelenti, hogy egy adott béta-blokkoló lebontása során 10-szeres különbség is kialakulhat. A lassan metabolizálóknak – a populáció kb. 7%-a – a szervezetében nincs a metabolizmusban meghatározó szerepet játszó enzimet transzláló aktív gén, s ez azt jelenti, hogy a lassú gyógyszerlebontás miatt magas lesz a gyógyszer szint, ami adott esetben váratlan hatásokat/mellékhatásokat eredményezhet. Az extrém-gyors gyógyszerlebontók (a populáció kb. 3%-a), és a gyorsan lebontók (a populáció kb. 53%-a) a béta-blokkolók szérumszintjét gyorsan csökkentik. Ez tehát azt jelenti, hogy a zsírdékony béta-blokkolók a gyorsan metabolizálóknál inaktívnak tűnhetnek. Nem azért, mert ezek hatástalan gyógyszerek, hanem azért, mert gyorsan eltűnnek a keringésből. Tovább bonyolítja a helyzetet, és teszi a gyógyszerhatást még kiszámíthatatlanabbá, hogy egy nem-szelektív béta- és alfa-blokkoló tulajdonsággal rendelkező vegyület hepatikus metabolizációja során nem egyenlő mértékben és nem egyenlő gyorsasággal veszíti el a különböző receptorokat gátló képességét (10, 11). A nebivolol különbözik a többi zsírdékony béta-blokkolótól abban, hogy antihipertenzív hatása a lassú és a gyors metabolizálók esetében is hasonló, amely független az elért szérumszinttől. Ennek az a magyarázata, hogy a nebivolol metabolitjai is kifejtik antihipertenzív hatásukat (12).

A vízoldékony béta-blokkolók (betaxolol, atenolol, sotolol, nadolol) értelemszerűen kevésbé vannak kitéve a „first pass hepaticus” metabolizációnak. A veséken keresztül ürülnek. Míg a zsírdékony béta-blokkolók a gyomor-bélrendszerből kiválóan felszívódnak, addig a vízoldékonyak kevésbé. (Különösen érvényes ez az atenololra és a nadololra.) Az atenolol a vízoldékony béta-blokkolók között a legrövidebb, míg a markánsan frekvenciacsökkentő betaxolol a leghosszabb hatású. Ez utóbbi egyik előnye, hogy kicsi az esélye a gyógyszerbevitel esetleges elmulasztásakor fellépő béta-blokkoló hiánynak.

A bétareceptor-rendszer gátlása, s annak következményei jelentős mértékben függenek a béta-1-szelektivitás mértékétől. Vannak a nem-szelektíven gátlók (1. generációs szerek) és vannak olyanok, amelyek többé vagy kevésbé csak a béta-1-receptorokat blokkolják

(2. generációs szerek). A béta-1-szelektivitás tekintetében a forgalomban lévő béta-blokkolók között jelentős különbségek fedezhetők fel. A szelektivitás mértékét tekintve néhány gyakrabban használt béta-blokkoló esetében a sorrend: nebivolol > bisoprolol > betaxolol > metoprolol > atenolol > carvedilol. (Érdeemes megjegyezni, hogy a különböző munkacsoportok vizsgálatai alapján megadott, a szelektivitás mértékét kifejező béta-2/béta-1 ún. szelektivitási index meglehetősen jelentős szórást mutat.) Miután béta-receptorok nemcsak a kardiovaszkuláris rendszerben vannak, hanem számos egyéb szervben is, így érthető, hogy markánsan eltérő összehatást eredményez egy nem-szelektíven gátló béta-blokkoló összehasonlítva egy, jelentős mértékben csak a béta-1-receptorokat gátló készítménnyel szemben.

A béta-1-, illetve béta-2-receptorok szervezeten belüli megoszlása, illetve ezeknek a receptoroknak a különböző mértékű blokkolása olyan, fiziológiásan fontos paramétereket befolyásol eltérően, mint pl. a nyugalmi és terheléses szívfrekvencia, a perctérfogat, a perifériás vaszkuláris ellenállás, a pulzushullám terjedési sebessége, a bronchusok/bronchiolusok tágassága, a légúti ellenállás, illetve a szénhidrát- és lipidháztartást jellemző metabolikus paraméterek. Mindezeknek a gyakorlatban óriási jelentősége van. Például mindazon hatások, amelyek catecholaminok felszabadulását idézik elő (stressz-szituációk, hypoglykaemia, egy cigaretta elszívása stb.) egy nem-szelektíven ható béta-blokkoló szedése mellett jelentős vérnyomás-emelkedést okoznak (!). Az ilyenkor felszabaduló catecholaminok ugyanis a béta-receptorokhoz nem tudván kötődni, döntően az alfa-receptorokat izgatva, erős vazokonstriktációt és ez által jelentős vérnyomás-emelkedést idéznek elő (13).

A béta-1-szelektivitás, illetve annak mértéke a vérnyomáscsökkentő hatás erősségét is befolyásolja. A kevésbé szelektív atenolol pl. jobban csökkenti a vérnyomást, mint a nem-szelektív propranolol, ugyanakkor a jelentős szelektivitással bíró bisoprolol az atenololnál is hatékonyabb. A béta-1-szelektivitás mértéke ugyanis meghatározó a vazodilatációt eredményező béta-2-receptorok ingerelhetőségét illetően. A béta-1-szelektivitás mellett a vaszkuláris rezisztenciát csökkentő hatású lehet még a kifejezett béta-2-receptor ISA-tulajdonság (pl. pindolol), illetve az alfareceptor-blokkolás (pl. carvedilol) (14).

A béta-1-szelektivitás mértékének – jól ismert – egyéb vonatkozásokban is jelentős szerepe lehet. A légúti ellenállás és az alveoláris permeabilitás ugyanis béta-2-receptor kontroll alatt áll. A nem-szelektív béta-blokkolók (propranolol, carvedilol) és a mérsékelten szelektív atenolol és metoprolol növeli a légúti ellenállást, bronchokonstriktációt okozva. Ennek következtében fokozódik a légúti ellenállás és akadályba ütközik az alveoláris térben keletkező kóros mennyiségű, pangásos vagy gyulladásszerű folyadékgyülem kiürítése (pl. asthma cardiale esetén). Ez a kellemetlen mellékhatás nem je-

lentkezik az alacsony dózisban adagolt, markánsan béta-1-szelektív bisoprolol alkalmazásakor (15).

A szintén jól ismert, kedvezőtlen metabolikus változások (szénhidrát, lipid) kialakításában is szerepe van a béta-2-receptor rendszer blokkolásának. Jól dokumentáltak ezek pl. propranolol, atenolol, metoprolol adásakor. Mindez elkerülhető a béta-1-szelektív bisoprolol, továbbá ISA-pozitív szer (pindolol, nebivolol) vagy alfa-blokkoló (carvedilol) alkalmazásával (16).

A hipertónia patofiziológiája (röviden) és az abból levonható következtetések

Az izolált szisztolés hipertónia elsősorban az idősebb betegpopulációra jellemző. Patomechanizmusában meghatározó az ateroszklerózis, s az ezzel járó csökkent vaszkuláris compliance. A fiatal/középkorú és/vagy az obes hipertóniások körében megfigyelhető, emelkedett diasztolés értékkel jellemezhető hipertónia kialakításában a kórosan magas perifériás vaszkuláris rezisztenciának meghatározó szerepe van (17). Az abdominális obezitás a hipertónia mellett gyakran jár együtt emelkedett pulzusfrekvenciával és kb. 20%-kal nagyobb perctérfogattal. Mindez pedig visszavezethető az emelkedett szimpatikus idegrendszeri (illetve RAAS) aktivitásra. Erre az állapotra jellemző az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia, az emelkedett leptinszint, valamint a különböző vazoaktív/vazotoxikus citokinek (TNF-alfa, IL-6 stb.) szérumszintjének emelkedettsége. Emellett ilyenkor magasabb a vérben és a szövetekben a noradrenalin és az angiotenzin II-szint. Ezeknek a faktoroknak a fokozott aktivitása pedig jól ismert mechanizmusokon keresztül a kardiovaszkuláris rendszer súlyos megbetegedéseire vezet (18, 19).

Csupán egy olyan tanulmány (UKPDS) ismert, amelyben ACE-gátló (captopril) és béta-blokkoló (atenolol) hatásait vizsgálták fiatal/középkorú diasztolés hipertóniában szenvedő, elhízott, 2-es típusú diabéteszes betegpopulációban. Antihipertenzív szerként a betegek egyik csoportja captoprilt, a másik atenololt kapott. Az intenzív vérnyomáscsökkentés eredményeképpen a vizsgálat közel 10 éve alatt az elsődleges végpontok tekintetében szignifikáns javulást dokumentálhattak úgy, hogy a béta-blokkoló terápia eredményesebbnek bizonyult. A stroke 50%-kal, a perifériás artériás obliteratív verőérbetegség 60%-kal, a mikrovaszkuláris szövődmények 45%-kal, a szívelégtelenség kialakulása 65%-kal csökkent. A kiterjesztett, 20 éves követési periódusa alatt pedig az atenolollal kezelt csoportjában az összehalálozás 23%-kal lett kisebb (20).

A különböző antihipertenzív hatással bíró gyógyszerkészítmények terápiai eredményességét az életkor is befolyásolja. Idős hipertóniás betegpopuláció kezelése során, amennyiben kardiovaszkuláris végpontokat nézünk, a béta-blokkoló – összehasonlítva a diuretikumokkal, RAAS-gátlókkal és Ca-antagonistákkal – kevésbé

eredményesek. Ennek több oka is lehet. Többek között időskorban az ún. low renin hipertónia gyakori. A béta-1-receptorok szenzitivitása is kimutathatóan csökken (21). Kimutatták, hogy míg idős hipertóniás betegek balkamra-hipertrofiáját az atenolol nem képes csökkenteni, addig a fiatal, diasztolés hipertóniájuk miatt kezelésre szoruló betegek esetében a balkamra-hipertrofia csökkentése tekintetében a béta-blokkoló legalább annyira eredményesek, mint pl. az ACE-gátlók (22). A kóros balkamra-hipertrofia bizonyos mértékig ugyanis lehet reverzibilis. Az pedig erősen valószínű, hogy a hipertrofia kialakításában nemcsak a magas vérnyomás, hanem a béta-1-receptor stimuláció következtében megemelkedett noradrenalin szint is jelentős szerepet játszik (23).

Amennyiben tehát elfogadjuk – és el kell fogadnunk, hiszen rengeteg adat támasztja alá – hogy a fokozott szimpatoadrenális és RAAS-aktivitás komoly szív és érrendszert károsító tényező, akkor logikusnak tűnik, hogy az ezek aktivitását csökkentő gyógyszerek bizonyos helyzetekben előtérbe helyezhetők. Ennek a két, meghatározó jelentőséggel bíró szabályozó mechanizmusnak a fokozott aktivitása pedig nemritkán kimutatható. Például (az egykoron) metabolikus szindrómának nevezett klinikai tünetegyüttes fennállása esetén. Jól ismert a hiperkinetikus keringés és/vagy a szimpatikotónia fogalma, s az ezzel összefüggésben gyakran megfigyelhető hipertónia (24). Az ún. neurogén komponensek vérnyomás-szabályozásában betöltött szerepe tehát nemritkán meghatározó. Mindezek mellett konkrét szervi betegségek (pl. stroke utáni állapot, vese- és szívelégtelenség stb.) is jelentős szimpatoadrenális és RAAS-aktivitást növelő tényezők (25).

A stressz, az anxiétás és hasonló pszichés megterhelést fokozó tényezők mellett számos egyéb exogén faktor is katecholamin és angiotenzin II-szint növelő. Kevésbé ismert, de például egy szál cigaretta elszívása az adrenalinszintet 30-40 percen keresztül 3-szorosára növeli. Részben ez is magyarázhatja azt, hogy – összehasonlítva a dohányos populációval – fiatal hipertóniás betegek körében a béta-blokkoló terápia a nemdohányzók körében 33-49%-kal csökkenti a miokardiális infarktusz gyakoriságát. Ahogy azt már a korábbiakban is említettük nem-szelektív béta-blokkoló adásakor a dohányzás hatására a vérnyomás 30 Hgmm-rel is emelkedhet. Mérsékelt szeliktív béta-blokkoló adásakor a vérnyomás-emelkedés 9-10 Hgmm. A jelentős szelektivitást felmutató bisoprolol adásakor pedig nincs érdemi vérnyomás-emelkedés. A vérnyomás emelkedésének ez a mértéke elsősorban a napi 20 cigarettát elszívókra érvényes. Akik még ennél is többet dohányoznak, még magasabb vérnyomás-emelkedésre számíthatnak (26).

Következtetések

Fentieket összefoglalva elmondható, hogy számos fiziológiásnak és patofiziológiásnak nevezhető helyzet-

ben találkozhatunk a szimpatoadrenális rendszer és a RAAS tartós és fokozott aktivitásával. Jól ismert az is, hogy nagyon szoros az összefüggés ezeknek a rendszereknek a túlzott aktivitása és a hipertónia kialakulása között. A kardiovaszkuláris rendszert károsító hatásai pedig jól dokumentáltak. Miután a szervkárosító hatások jelentős része a béta-1-receptor rendszeren keresztül következik be, így logikusnak tűnik ezekben a patofiziológiai helyzetekben a jelentős béta-1-szelektivitással bíró készítmények adása. A nem vagy csak kevésbé szelektív béta-blokkolók alkalmazása adott esetben nem várt következményekkel járhat. (Pl. katecholaminaemiát kiváltó hatások a béta-1- és béta-2-receptorok blokkolása miatt alfa-receptor izgalmat eredményezve vérnyomás-emelkedést okozhatnak.) Amennyiben ezekből a tényekből indulunk ki, elmondhatjuk, hogy a mindennapokban számos olyan kórfolyamattal találkozhatunk, amikor a szimpatoadrenális rendszer és a RAAS gátlása patomechanizmusuk alapján béta-blokkolással befolyásolható. A nem kívánt mellékhatások elkerülése, és a kívánt hatások elérése érdekében pedig a jelentős béta-1-szelektivitással bíró vagy az alfa- és béta-receptorok gátlására alkalmas készítmény javasolható.

Irodalom

- Carey RM, Cutler J, Friedewald W, et al. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1984; 144(5): 1045–1057. doi:10.1001/archinte.1984.00350170211032
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are betablockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903–7.
- 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. doi:10.1016/S0140-6736(05)67573-3
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of adults in primary care. June 28, 2006. (www.nice.org.uk). doi: 10.3399/bjgp12X630232
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684–9. doi:10.1016/S0140-6736(04)17355-8
- Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(Suppl 5): S1–S36.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- Liu J, Lui ZQ, Yu BN, et al. Beta-1 adrenergic polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 23–32. doi:10.1016/j.cpt.2006.03.004
- Sachse C, Bauer S, Roots I, B J. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284–95. PMID: PMC1712396
- Frishman WH, Alwarshetty M. Beta-adrenergic blockers in systemic hypertension: pharmacokinetic considerations related to the current guidelines. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 505–16. doi:10.2165/00003088-200241070-00004
- Himmelman A, Hedner T, Snoeck E, et al. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebivolol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51(3–4): 259–64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04116
- Tarnow J, Muller RK. Cardiovascular effect of low-dose epinephrine infusions in relation to the extent of preoperative beta-blockade. *Anesthesiology* 1991; 74: 1035–43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675039>
- Neutel JM, Smith DH, Ram CV, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med* 1993; 94: 181–187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8430713>
- Dorow P, Bethge M, Tonnesmann V. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airways function in non-asthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 143–7.
- Frithz G, Weiner L. Long-term effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids, and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11): S134–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2439784>
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–7. doi:10.1161/01.CIR.0000157159.39889.EC
- Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, et al. Sympathetic neural activation in non-diabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 847–52. doi:10.1161/01.HYP.0000147893.08533.d8
- Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type-2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanism in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 3097–4001. doi:10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes; UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–20. PMID: PMC28660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732338>
- Bühler FR, Burkart F, Lütold BE, et al. Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age: a pharmacologic tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1975; 36(5): 653–69. doi:10.1016/0002-9149(75)90168-x
- Cruikshank JM, Lewis J, Moore V, et al. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85–90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1534582>
- Sugishita Y, Aida K, Ohtsukas K, et al. Ventricular wall stress revisited. A keystone of cardiology. *Jpn Heart J* 1994; 35: 517–87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7830323>
- Dominiak P, Grobceker H. Elevated plasma catecholamines in young hypertensive and hyperkinetic patients: effect of pindolol. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13(Suppl 2): 381S–90S. doi:10.1111/j.1365-2125.1982.tb01945.x
- Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, et al. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981; 12(2): 200–4. doi: 10.1161/01.STR.12.2.200
- Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Eng J Med* 1976; 295: 573–7. doi:10.1056/NEJM197609092951101