

Beetaadrenoblokaatorid

Paavo Pokk – TÜ farmakoloogia instituut

Võtmesõnad: beetaadrenoblokaatorid, hüpertooniatõbi, südamepuudulikkus

Beetaadrenoblokaatorid on heterogeenne rühm ravimeid, mille esindajad võivad oma toimemehhanismilt olla mitteselektiivsed β_1 - ja β_2 -adrenoretseptorite antagonistid, selektiivsed β_1 -adrenoretseptorite antagonistid, beetaadrenoretseptorite osalised antagonistid või avaldada lisaks beetaadrenoblokeerivale toimele ka α_1 -adrenoblokeerivat toimet. Beetaadrenoblokaatorite kõige olulisemateks toimeteks peetakse toimeid kardiovaskulaarsüsteemile ja bronhidele. Peamised beetaadrenoblokaatorite kasutamishäidustused on stenokardia, südamepuudulikkus, ja hüpertooniatõbi. Beetaadrenoblokaatorite kõrvaltoimetest on olulisemad bronhospasm, südamepuudulikkus, bradükardia, *torsades de pointes*, hüpopglükeemia ja koormustaluvuse halvenemine. Beetaadrenoblokaatorite samaaegsel manustamisel teiste ravimitega võib kaasneda beetaadrenoblokaatorite efektiivsuse vähenemine ja/või kõrvaltoimete tugevnemine.

Esimene beetaadrenoblokaator – diklorisoproterenool – avastati 1958. aastal. Nõrga toime ja osalise beetaadrenoretseptorite agonistliku aktiivsuse tõttu ei võetud teda kliinilisse kasutusse. Esimene kliiniliselt kasulik beetaadrenoblokaator oli

propranoolool, mis võeti kasutusele 1950. aastate lõpus.

ESINDAJAD

Beetaadrenoblokaatorite puhul tuleb meeles pidada, et tegemist on heterogeense ravimirühmaga. Selle tõttu erinevad oluliselt beetaadrenoblokaatorite farmakoloogilised toimed, kliiniline kasutamine ja kõrvaltoimed. Lisaks sellele esinevad olulised erinevused beetaadrenoblokaatorite farmakokineetikas: maksapuudulikkus suurendab enam nende ainete biosaadavust, millel on oluline esmase maksapassaaži efekt, näiteks suureneb maksatsirroosi korral propranoolooli biosaadavus 1,7 korda ja karvedilooli biosaadavus 4,4 korda (1). Nende ravimite olulised farmakokineetilised erinevused esinevad ka eri rassidest inimeste vahel (2). Lisaks farmakokineetilistele erinevustele esinevad farmakodünaamilised erinevused, mis on tingitud adrenoretseptorite, G-proteiiniga seotud retseptori kinaaside ja noradrenaliini transportijate polümorfismist.

EESTIS REGISTREERITUD

β -ADRENOBLOKAATORID (VT TABEL)

Propranoolool – mitteselektiivne β -adrenoblokaator. Farmakokineetika eripäraks on äärmiselt suured erinevused esmase maksapassaaži määras, mida oluliselt mõjutavad erinevad maksahaigused. Sama annus võib eri patsientidel suukaudsel manustamisel anda kuni 20 korda erinevaid kontsentratsioone veres.

Sotalool – mitteselektiivne β -adrenoblokaator.

Tabel. Eestis registreeritud β -adrenoblokaatorid

Rühm	INN* nimetus	Firmanimetuse ja preparaadi näide
Mitteselektiivsed β -adrenoblokaatorid	Propranolool	PROPRANOLOL ACTAVIS; tablett 40 mg; 28 või 50 tabletti pakendis
	Sotalool	SOTAHEXAL 160; tablett 160 mg; 20 või 50 tabletti pakendis
	Timolool	OFTAN TIMOLOL; 0,25% silmatilgad; 5 ml tilgutiga polüetüleenist pudelis
Selektiivsed β_1 -adrenoblokaatorid	Metoprolool	BETALOC; süstelahus 1 mg/ml; 5 ml ampullis; 5 ampulli pakendis
	Atenolool	ATENOLOL-RATIOPHARM 100; tablett 100 mg; 30, 50 või 100 tabletti pakendis
	Bisoprolool	BISOBLOCK 10 MG; tablett 10 mg; 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 või 100 tabletti pakendis
	Tseliprolool	CELIGAMMA 400; tablett 400 mg; 30, 50 või 100 tabletti pakendis
α - ja β -adrenoblokaatorid	Esmolool	ESMOLOL HCL ORPHA 10 MG/ML; süstelahus 10 mg/ml; 10,5 ml ampullis; 10 ampulli pakendis
	Nebivolool	NEBILET; tablett 5 mg; 7, 14 või 28 tabletti pakendis
	Labetalool	TRANDATE; tablett 100 mg; 50 tabletti pakendis
	Karvedilool	ATRAM 12.5; tablett 12,5 mg; 15 või 30 tabletti pakendis
Kombineeritud preparaadid	Bisoprolool + hüdroklorotiasiid	LODOZ 10/6.25 MG; tablett 10 mg + 6,25 mg; 30 tabletti pakendis

* rahvusvaheline ravimi mittepatenteeritud nimi

Timolool – mitteselektiivne β -adrenoblokaator. Manustamisel silma võib imenduda süsteemsesse vereringesse ja põhjustada kõrvaltoimeid.

Metoprolool – selektiivne β_1 -adrenoblokaator. Farmakogeenetiliste eripärade ja kaasnevate maksahaiguste tõttu võib suu kaudu manustatud ravimi tase veres erinevatel haigetel erineda kuni 17 korda. Metaboliseerub ulatuslikult.

Atenolool – selektiivne β_1 -adrenoblokaator. Kontsentratsioon veres võib erinevatel haigetel erineda kuni 4 korda. Eritub suures osas muutumatul kujul neerude kaudu ja kumuleerub neerupuudulikkuse korral.

Bisoprolool – selektiivne β_1 -adrenoblokaator.

Tseliprolool – selektiivne β_1 -adrenoblokaator, avaldab lisaks nõrka β_2 -adrenomiimetilist toimet ja nõrka veresooni laiendavat toimet.

Esmolool – selektiivne β_1 -adrenoblokaator. Väga lühike poolväärtusaeg (0,13 ± 0,07 tundi). Manustatakse intravenoosselt.

Nebivolool – selektiivne β_1 -adrenoblokaator, mis avaldab täiendavalt veresooni laiendavat toimet, toimides ka veresoonte endoteeli. Metaboliseerub suurel määral

esmasel maksapassaažil, biosaadavus on 12%. Ravimi metabolismis esinevad olulised farmakogeenetilised erinevused.

Labetalool – optiliste isomeeride segu, millel on nii β_1 - kui ka β -adrenoblokeeriv toime. Sarnaselt propranolooliga esinevad olulised erinevused biosaadavuses.

Karvedilool – mitteselektiivne β -adrenoblokaator, mis avaldab lisaks β_1 -adrenoblokeerivat toimet. Karvediloolil on samuti tugevad antioksidantsed omadused. Metaboliseerub maksas. Maksapuudulikkuse korral suureneb ravimi biosaadavus mitu korda.

TOIMED

Beetaadrenoblokaatorite kõige olulisemateks toimeteks peetakse toimeid kardiovaskulaarsüsteemi ja bronhidesse. Propranolool ja teised beetaadrenoretseptorite antagonistid ei avalda rahuolekus erilist toimet vererõhule, südame frekventsile ega väljutusmahule, kuid vähendavad erutuse või füüsilise koormuse toimet. Oksprenolool, alprenolool jt partsiaalsed beetaadrenoretseptorite agonistid suurendavad rahuolekus südamesagedust, kuid vähendavad seda füüsilise koormuse korral.

Beetaadrenoblokaatorid langetavad vererõhku. Beetaadrenoblokaatorite vererõhku

langetav toime põhineb südame väljutusmahu vähenemisel, reniini sekretsiooni vähenemisel ja tsentraalsel sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsust vähendaval toimel. Eriti tugev vererõhku langetav toime on karvediloolil ja nebivoloolil, mis kirjeldatud mehhanismidele lisaks avaldavad ka otsest toimet veresoontele neid laiendades (3).

KLIINILINE KASUTAMINE

Peamised beetaadrenoblokaatorite kasutamisnäidustused on seotud kardiovaskulaarsüsteemiga.

Stenokardia. Beetaadrenoblokaatorid vähendavad nii koronaarverevarusust kui ka südame hapnikutarvidust. Kuna südame hapnikutarvidust vähendavad nad suuremal määral, on neid võimalik kasutada stenokardia ravis. Kuna β -adrenoblokaatorid ahendavad veresooni, tuleb neid vältida vasospastilise stenokardia korral.

Südamepuudulikkus. Beetaadrenoblokaatorite kasutamist südamepuudulikkuse ravis uuriti juba varsti pärast nende avastamist. Et neid püüti kasutada täisannuses ja ilma aeglase annuse ülespoole tiitrimiseta, ei olnud esimesed uuringud edukad. Südamepuudulikkuse patogeneesi selgitamisel selgus, et südamepuudulikkusega on tihedalt seotud sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsioon ning et selle aktivatsiooni määr on teatud piirides seotud vasaku vatsakese funktsiooni häire raskusega. Tänapäeval soovivad beetaadrenoblokaatorite kasutamist südamepuudulikkuse ravis nii Euroopa Kardioloogia Ühing (*European Society of Cardiology*) kui ka USA kardioloogia ja südamehaiguste ühingud (*American College of Cardiology/American Heart Association ja Heart Failure Society of America*).

Beetaadrenoblokaatorite südamepuudulikkust kõrvaldava toime mehhanism ei ole lõplikult teada. Südamehaiguste korral on sümpaatilise närvisüsteemi toonus vajalik südame väljutusmahu tagamiseks, kuid mitmed sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsiooni teised tagajärjed (nt perifeersetes veresoontes ahenemine ja reniini sekret-

siooni tõus) toovad kaasa *circulus vitiosus*'e ja südamepuudulikkuse süvenemise.

Oletatakse, et β -blokaatorite soodus toime südamepuudulikkuse korral on seotud noradrenaliini toime blokaadiga, südame rütmihäirete vastase toimega, liigest β_1 -adrenoretseptorite stimulatsioonist tingitud apoptoosi blokaadiga kardiomiotsüütides ja oksüdatiivse stressi vähendamisega kardiomiotsüütides. Osal beetaadrenoblokaatoritel võib olla oluline ka otsene veresooni laiendav toime.

Südamepuudulikkuse ravi soovitakse alustada β -blokaatorite väga väikestest doosidest, mis on tavaliselt alla 1/10 eeldatavast lõplikust doosist. Annust tuleb suurendada aeglaselt, nädalate jooksul, patsienti hoolikalt jälgides. Ettevaatlik tuleb olla raskema südamepuudulikkusega patsientide korral.

Teoreetiliselt peaks südamepuudulikkuse süvenemise oht olema väiksem osalist adrenaliini agonisti aktiivsust omavate β -adrenoblokaatorite (oksprenolool, alprenolool) kasutamisel, kuid kliinilised uuringud ei ole näidanud nende eelseid.

Hüpertooniatõbi. Hüpertooniatõve ravis on beetaadrenoblokaatorid AKE inhibiitorite, diureetikumide ja kaltsiumiantagonistide kõrval esimese valiku ravimiks. Beetaadrenoblokaatorid on kasulikud patsientidele, kellel kaasub stenokardia või südamepuudulikkus.

Kasutamine perioperatiivses perioodis. Beetaadrenoblokaatoreid on kasutatud perioperatiivses perioodis patsientidel, kellel esineb suurenenud risk kardiovaskulaarsüsteemi kõrvaltoimete tekkeks (koronaarveresoonte haigused, perifeersetes veresoontes haigused, insult anamneesis). Viimase aja kliinilised uuringud on näidanud, et kuigi β -adrenoblokaatorite kasutamine vähendab selliste tüsistuste nagu müokardiinfarkt ja kodade fibrillatsioon esinemist, suurendab see samas selliste tüsistuste nagu insult, hüpotensioon ja bradükardia esinemist ning samuti suremust (4).

Beetaadrenoblokaatorite **muud näidustused** on südame rütmihäired, ärevuse somaatilised nähud, glaukoom, türeotoksi koos, migreeni profülaktika.

BEETABLOKAATORITE KÕRVALTOIMED

Paljud kõrvaltoimed on enam väljendunud vastava eelsoodumuse korral.

Bronhospasm. Bronhospasmi kujunemine on hingamisteede eelneva haiguse puudumise korral vähetõenäoline, kuid bronhiaalastmaga patsientidel võib see olla eluohtlik kõrvaltoime. Ohtlik on ka see, et sel puhul bronhospasm ei allu ravile salbutamooli ja adrenaliini tavaliste doosidega. Oht on väiksem selektiivsete β_1 -adrenoblokaatorite kasutamisel.

Südamepuudulikkus. Südamepuudulikkuse ilmnemisest või süvenemisest on enam ohustatud eakamad patsiendid. Ka kasutatuna südamepuudulikkuse ravis põhjustavad beetaadrenoblokaatorid ravi esimestel nädalatel, enne kliinilise efekti ilmnemist sageli seisundi halvenemist.

Rütmihäired. Bradükardia võib viia eluohtliku südameblokaadini. Ohustatud on patsiendid eelneva südamehaiguse esinemisel, eriti juhul, kui nad saavad ravi erutusjuhtivust halvendavate antiarütmikumidega. Rütmihäiretest võivad beetaadrenoblokaatorid põhjustada ka *torsades de pointes*'d (polümorfne ventrikluuarne tahhükardia). Näiteks oli Rootsis 1991.–2006. aastal *torsades de pointes*' põhjustanud ravimite esikohal sotalool (57% kõigist juhtumitest) (5).

Hüpopglükeemia. Beetaadrenoblokaatorid alandavad veresuhkru taset ja vähendavad hüpopglükeemia vegetatiivseid sümptomeid (eriti tahhükardiat). Üldiselt soovitatakse vältida beetaadrenoblokaatorite kasutamist patsientidel, kellel veresuhkru tase on viletsasti kontrollitav.

Koormustaluvuse halvenemine ja kurnatus on sagedased kõrvalnähud, mis on tingitud südame väljutusmahu ja lihaste verevarustuse vähenemisest.

Jäsemete jahedus on tingitud β_2 -adrenoretseptorite blokaadist ja võib esineda harvem selektiivsete β_1 -adrenoretseptorite kasutamisel. Kliinilised uuringud ei ole siiski näidanud *claudicatio intermittens*'iga patsientide seisundi olulist halvenemist (6).

Depressioon. Kirjanduses on vasturääkivaid andmeid selle kohta, kas beetaadrenoblokaatorid suurendavad depressiooni esinemist südamepuudulikkusega eakamatel patsientidel. Mõned uuringud väidavad, et beetaadrenoblokaatorid ei suurenda depressiooni esinemist (7). Teistel andmetel on vanemad südamepuudulikkusega patsiendid, kellel esinevad kaasuvad haigused, eriti ohustatud depressioonist.

Halvad unenäod peaksid teoreetiliselt sagedamini esinema hea lipiidilahustuvusega ravimite, näiteks propranolooli kasutamisel.

BEETAADRENOBLOKAATORITE KOOSTOIME TEISTE RAVIMITEGA

Beetaadrenoblokaatorite samaaegsel manustamisel teiste ravimitega võib beetaadrenoblokaatorite efektiivsus väheneda või kõrvaltoimed tugevneda. Aluseks võib olla β -adrenoblokaatoreid lagundavate ensüümide inhibeerimine (tsimetidiin) või indutseerimine (rifampitsiin, fenobarbitaal). Samuti võivad esineda farmakodünaamilised interaktsioonid ravimitega, mis avaldavad vastassuunalist (indometasiin, salbutamool) või samasuunalist toimet (verapamiil, diltiaseem). Koostoimed võivad olla mitmesuunalised, näiteks nõrgendab propranolool oluliselt adrenaliini bronhe laiendavat toimet, kuid tugevdab oluliselt adrenaliini vererõhku tõstvat toimet. Patsientidel, kes saavad ravi mitteselektiivsete beetablokaatoritega, tuleb adrenaliini kasutamist võimaluse korral vältida või kasutada ainult väga väikestes doosides, ka juhtudel, kui seda kombineeritakse lokaalanesteetikumidega.

paavo.pokk@ut.ee

KIRJANDUS

1. Verbeek RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147–61.
2. Azuma J, Nonen S. Chronic heart failure: β -blockers and pharmacogenetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:3–17.
3. Cheng JWM. Nebivolol: a third generation β -blocker for hypertension. *Clin Therap* 2009;31:447–62.
4. Priebe HJ. Influence of beta-blockers on the outcome of at risk patients. *Minerva Anestesiol* 2009;75:319–23.
5. Åstöm-Lilja C, Mercke Odeberg J, Ekman E, et al. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol and Drug Safety* 2008;17:587–92.
6. Paravastu SCV, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66–70.
7. Watson K, Summers KM. Depression in patients with heart failure: clinical implications and management. *Pharmacotherapy* 2009;1:49–63.

SUMMARY

Beta-blockers

Beta-adrenergic blocking agents involve a heterogenous group of drugs selectively blocking β_1 - or β_2 -adrenoreceptors. Some β -blockers are also capable of exerting low level (partial) agonist activity at β -adrenergic receptors or α_1 -receptor blocking effects.

The most important indications for use of β -blockers are cardiac arrhythmias,

angina pectoris, arterial hypertension and cardiac insufficiency.

Adverse effects of beta β -blockers include bronchospasm, bradycardia, hypoglycaemia, torsades de pointes, cardiac insufficiency.

Interactions of β -blockers with other drugs may result in diminishing their effects or in augmentation of adverse effects.

LP KOLLEEG

Lugenud tähelepanelikult artikli läbi ja vastanud õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituse punkte, märkides õige vastuse (nt 5a, 6b; esitatud näited on suvalised). Vastuste esitamise tähtaeg on 30. märts 2009. Vastaja

peab teatama oma nime, töökohta, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõend koolituse läbimise kohta. Vastused saata Eesti Arsti toimetusele aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-posti aadressil eestiarst@eestiarst.ee.

KÜSIMUSED

1. Milline adrenaliini toimetest tugevneb propranolooli ja teiste mitteselektiivsete β -adrenoblokaatorite foonil?
 - a. bronhe laiendav toime
 - b. südame löögisagedust suurendav toime
 - c. vererõhku tõstev toime
 - d. veresuhkru sisaldust suurendav toime
2. Milline beetaadrenoblokaator avaldab lisaks ka alfaadrenoblokeerivat toimet?
 - a. atenolool
 - b. karvedilool
 - c. propranolool
 - d. sotalool
3. Milline nimetatud ainetest võib põhjustada β -adrenoblokaatorite metabolismi pärssimist?
 - a. fenobarbitaal
 - b. rifampitsiin
 - c. tsimetidiin

4. Millise tüsistuse esinemist suurendab beetaadrenoblokaatorite kasutamine perioperatiivses perioodis?
- a. ajuinsult
 - b. kodade fibrillatsioon
 - c. müokardiinfarkt
5. Milline beetaadrenoblokaator on mitteselektiivne β_1 - ja β_2 -adrenoretseptorite antagonist?
- a. atenolool
 - b. bisoprolol
 - c. nebivolool
 - d. sotalool
6. Millise mehhanismiga tekkinud stenokardia korral võivad beetaadrenoblokaatorid suurema tõenäosusega põhjustada patsiendi seisundi halvenemist?
- a. ateroskleroosist põhjustatud stenokardia
 - b. vasospasmist põhjustatud stenokardia