

Beeta-adrenoblokaatorid arteriaalse hüpertensiooni ravis

Tuuli Teeäär^{1, 2}

Eesti Arst 2018;
97(4):204–212

Saabunud toimetusse:
09.11.2017
Avaldamiseks vastu võetud:
04.12.2017
Avaldatud internetis:
27.04.2018

¹ Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi südamekliinik,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi südamekliinik

Kirjavahetajaautor:
Tuuli Teeäär
tuuli.teeaar@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
beetablokaatorid,
hüpertensioon,
metoprolool, nebivolool

Beeta-adrenoblokaatorid on kroonilise südamepuudulikkuse, ägeda müokardiinfarkti ja kodade virvendusarütmia ravi nurgakivid (1). Ehkki arteriaalse hüpertensiooni ravis on neid kasutatud üle poole sajandi, vaieldakse jätkuvalt selle üle, kas nad peaksid tuisistumata primaarse hüpertensiooni esmavaliku ravimite arsenalis kuuluma või mitte. Viimase aja teadusuuringutes on näidatud, et BBd ei hoiu kardiovaskulaarsündmusi, eeskätt insulti ära niisama hästi nagu teised hüpertensiooniravimite klassid (2, 3). Need uuringud on valdavalt tehtud atenooliga, kuid kuna BBd on farmakoloogiliselt heterogeenne ravimiklass, ei pruugi tegemist olla klassiefektiga (4).

Artiklis on antud ülevaade BBde farmakodünaamikast ja -kineetikast ning selgitatud uuematele uuringutele toetudes, miks hüpertensiooni käsitusjuhendites BBde kasutamissoovitused erinevad. BBde esindajatest ja kõrvaltoimetest saab täpsemalt lugeda Eesti Arstis varem ilmunud artiklist (5). Artikli eesmärk on hõlbustada tead- mistepõhist BBde kasutamist arteriaalse hüpertensiooni ohjamiseks.

AJALUGU

1948. aastal kirjeldas Ameerika farmakoloog Raymond P. Ahlquist, et katehoolamiinide toimeid vahendavad kaht tüüpi retseptorid: alfa- ja beeta-adrenoretseptorid (6). Tema soovi leida beetaretseptoreid blokeeriv ravim teostas Šoti farmakoloog James W. Black, kes tutvustas 1964. aastal propranolooli kui stenokardiavastast betablokaatorit (BB) (7). Et propranoloolil on ka vererõhku langetav toime, avastas peagi Briti arst ja farmakoloog Brian N. C. Prichard (8). Propranolool kujutas endast revolutsiooni arteriaalse hüpertensiooni ravis ajal, mil olemasolevate ravimite nagu reserpiin, guanetidiin jt kasutamist piirasid arvukad kõrvaltoimed (9). Edasine ravimiarendus viis beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsete (nt atenool, metoprolool), sisemise sümpatomimeetilise aktiivsuse (nt pindool) ning vasodilateerivate omadustega (labetalool, karvedilool, nebivolool, tseliprolool) BBde väljatöötamiseni (10, 11).

Praegusel ajal kasutatakse maailmas hüpertensiooni raviks peamiselt järgmisi BBsid: atenool, atsebutolool, betaksolool, bisoprolool, esmolool, karvedilool, labetalool, metoprolool, nadolool, nebivolool, oksprenolool, pindool, propranolool, timolool, tseliprolool.

BEETA-ADRENORETSEPTORID

Beeta-1-retseptorid paiknevad peamiselt südames, beeta-2-retseptorid erinevate elundite silelihases ning beeta-3-retseptorid rasvkoos ja veresoonte silelihases. BBd on beetaretseptorite antagonistid. Nad pärsivad katehoolamiinide kui nende retseptorite agonistide toimeid (vt tabel 1).

FARMAKODÜNAAMIKA

Beeta-1-selektiivsus

Beeta-1-selektiivsuse ehk kardioselektiivsuse all mõistetakse BBde omadust blokeerida eelistatult beeta-1-retseptoreid. Beeta-1-retseptorite blokaad on see, mida BB-lt kui hüpertensiooniravimilt enamasti oodatakse. See viib südame minutimahu kahanemise ning reniini vabanemise vähenemiseni, mis on enam levinud beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsete BBde (nt metoprolool, bisoprolool) antihüpertensiivse toime aluseks.

Beeta-2-retseptorite blokaad põhjustab seevastu perifeerse vasokonstriktiooni, bronhokonstriktiooni ja metaboolsete muutuste tõttu enamiku kõrvaltoimetest, mida tegelikult vältida tahetakse. Kardioselektiivsus ei tähenda siiski kardiospetsiifilisust. Mitte ükski kliinilises kasutuses olevatest BBdest pole puhas beeta-1-blokaator ning doosi suurendamisel (nt meto-

prolooli puhul üle 50 mg/p) blokeerivad beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsed BBd ka beeta-2-retseptoreid rohkem (12). Beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsed BBd võiksid teoreetiliselt vererõhku paremini langetada kui mitteselektiivsed BBd, mis põhjustavad beeta-2-retseptorite blokaadi tõttu perifeerset vasokonstriksiooni rohkem. Hiljutises süstemaatilises analüüsis järeldati aga, et nende vererõhku langetav toime on ilmselt sarnane (13).

Sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus (ingl *intrinsic sympathomimetic activity, ISA*)

Agonistliku ja antagonistliku molekuli sarnasuse tõttu toimivad mõned BBd (nt pindolool, atsebutolool, oksprenolool) beeta-retseptoritesse nii antagonistina kui ka osalise agonistina. Sellise kombineeritud toime tõttu peaks neil tüüpilisi BBde kõrvaltoimeid, näiteks rahuoleku bradükardiat, olema vähem kui ISAta BBdel (14). ISA kliiniline väärtus jääb siiski ebaselgeks (15).

Vasodilateeriv toime

Erinevalt teistest BBdest langetavad vasodilateerivad BBd vererõhku muu hulgas perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähenemise kaudu. Labetalool ja karvedilool on mitteselektiivsed BBd, mille vasodilateeriv toime tuleneb veresoonte silelihaste alfa-1-retseptorite blokaadist (16). Beeta-1-

Tabel 1. Beeta-adrenoretseptorite peamised asukohad ja vastused retseptorite stimuleerimisele

Retseptor	Asukoht	Vastus stimuleerimisele
Beeta-1	Müokard	Müokardi kontraktiilsuse ja südame löögisageduse suurenemine, erutusjuhtivuse paranemine
	Jukstaglomerulaar-aparaat	Reniini vabanemine
Beeta-2	Silelihas	Vasodilatatsioon, bronhodilatatsioon, lihasrelaksatsioon gastrointestinaal- ja urogenitaalsüsteemis
	Skeletilihaskude	Kontraktsiooni kiirenemine, treemor, glükogenolüüs
	Maks	Glükogenolüüs, glükoneogenees
	Pankreas	Insuliini ja glükagooni vabanemine
	Rasvkude	Lipolüüs
Beeta-3	Rasvkude	Lipolüüs, termogenees
	Silelihas	Vasodilatatsioon

retseptorite suhtes väga selektiivne nebivolool soodustab endoteelist sõltuvat vasodilatatsiooni tänu lämmastikoksiidi biosaadavuse suurendamisele (12, 17). Perifeerset vaskulaarset resistentsust langetava toime tõttu jääb vasodilateerivate BBde mõju südame minutimahule pikaajalisel manustamisel erinevalt mittevasodilateerivatest BBdest neutraalseks (16).

BBde põlvkonnad

BBd jaotatakse beeta-1-selektiivsuse ja vasodilateerivate omaduste alusel kolme

Tabel 2. Eestis arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatavad BBd ning nende farmakoloogilised omadused

Põlvkond	Beeta-1-blokaadi potentsuse suhe	Beeta-1-selektiivsus	Sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus	Lipofiilsus	Biosaadavus, %	Poolväärtusaeg, tundides	Plasmakontsentratsiooni varieeruvus eri patsientidel, kordades
Esimene (mitteselektiivsed)							
Propranolool	1,0	0	0	Lipofiilne	30–40	3–4	20–30
Teine (selektiivsed)							
Metoprolool	1,0	++	0	Lipofiilne	65–70	3–4	10
Atenolool	1,0	+	0	Hüdrofiilne	40	6–9	4
Bisoprolool	10,0	++	0	Lipofiilne	88	9–12	teadmata
Esmolool (iv)	0,02	++	0	Hüdrofiilne	100	9 min	teadmata
Kolmas (vasodilateerivad)							
Labetalool	0,3	+	0	Lipofiilne	25	3–4	10
Karvedilool	10,0	0	0	Lipofiilne	25–35	7–10	5–10
Nebivolool	10,0	++	0	Lipofiilne	12–96	12–19	teadmata

iv – intravenoosne

põlvkonda (vt tabel 2). Esimese põlvkonna ehk mitteselektiivsed BBd blokeerivad võrdsest nii beeta-1- kui ka beeta-2-retseptoreid. Beeta-2-retseptorite blokaad pole kõrvaltoimete tõttu hüpertensiooni korral enamasti soovitatav, kuid mitteselektiivsed BBd võivad olla eelistatud teatud patoloogiate nagu migreeni või portaalhüpertensiooni kaasumisel. Teise põlvkonna ehk beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsed (kardioselektiivsed) BBd töötati välja beeta-2-retseptorite blokaadiga seotud kõrvaltoimete vähendamiseks. Kolmandasse põlvkonda kuuluvad vasodilatorivate omadustega BBd (18).

VERERÕHKU LANGETAV TOIME

BBde vererõhku langetav toime põhineb ilmselt mitmel mehhanismil: südame minutimahu kahanemine, reniini vabanemise vähenemine, sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsuse vähenemine, venoosse tagasivoolu vähenemine südamesse, perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähenemine (vasodilatorivad BBd), baroretseptorite tundlikkuse muutumine, ärevuse tunnuste (tahhükardia, treemor) vähenemine jt (15, 19).

BBde alamklasse pole juhuslikustatud kontrolluuringutes vererõhu langetamise efektiivsuse poolest omavahel võrreldud. Wong jt uurisid eri alamklasside vererõhku ja südame löögisagedust langetavat toimet võrreldes platseeboga kerge kuni mõõduka primaarse hüpertensiooniga patsientidel ning järeldasid kaudselt, et beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsed BBd langetavad vererõhku rohkem kui alfa- ja beetablokaatorid (beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsetel BBdel süstoolse ja diastoolse vererõhu langus võrreldes platseeboga keskmiselt vastavalt 10 ja 8 mm Hg, alfa- ja beetablokaatoritel 6 ja 4 mm Hg) ning sama palju nagu mitteselektiivsed BBd (süstoolse ja diastoolse vererõhu langus võrreldes platseeboga keskmiselt vastavalt 10 ja 7 mm Hg) (13, 20, 21). Maksimaalne vererõhu langus saavutati beeta-1-retseptorite suhtes selektiivsete BBde puhul järgmiste päevaannustega: metoprolool 200 mg, bisoprolool 5 mg, nebivolool 5 mg (13). Suuremad päevaannused täiendavat vererõhu langust ei andnud. Väikestes kuni üheaastase kestusega juhuslikustatud kontrolluuringutes on näidatud, et bisoprolooli ja nebivolooli vererõhku langetav toime on hüpertoonikutel metoprolooliga sarnane (22–24).

FARMAKOKINEETIKA

BBde farmakokineetilised omadused määrab paljuski nende lipofiilsus (lipiidlahustuvus) (vt tabel 2). Lipofiilsed BBd (nt metoprolool) imenduvad suukaudsel manustamisel seedetraktist üldjuhul täielikult ja kiirelt. Nad läbivad esmase maksapassaaži tsütokroom P4502D6 isoensüümi vahendusel. Vastavalt selle isoensüümi geneetiliselt määratud aktiivsusele võib lipofiilsete BBde biosaadavus aeglastel ja kiiretel metaboliseerijatel erineda üle kümne korra. Kliinilises praktikas tähendab see, et aeglastel metaboliseerijatel (alla 10% europiididest) piisab näiteks metoprolooli toime saavutamiseks soovituslikest väiksematest ravimiannustest. Lipofiilsetel BBdel on suur jaotusruumala ning nad läbivad hematoentsefaalbarjääri, millega võivad olla seotud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed nagu väsimus, uimasus, unehäired jt. Nende vereplasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on lühike, kuid toimeainet prolungeeritult vabastavate ravimivormidega (nt metoproloolsuktsinaat) saab poolväärtusaega ning seega manustamisvaheaegasid pikendada. Maksafunktsiooni olulise häirimise korral võivad lipofiilsed BBd kuhjuda.

Hüdrofiilsed (vesilahustuvad) BBd (nt atenool) ei läbi ulatuslikku esmast maksapassaaži, mistõttu on nende biosaadavus paremini ennustatav. Nad elimineeritakse neerude kaudu enamasti muutumatul kujul, hematoentsefaalbarjääri läbivad nad väga vähesel määral ning nende poolväärtusaeg on pikem kui lipofiilsetel BBdel. Neerufunktsiooni olulise häirimise korral võivad hüdrofiilsed BBd kuhjuda (18).

UUEMAD METAANALÜÜSID JA SÜSTEEMAATILISED ÜLEVAATED

Kokkuvõtte valitud metaanalüüsides ja süstemaatilistest ülevaadetest, milles vaadeldi BBsid tüsistumata või tüsistunud primaarse hüpertensiooni (esmaavaliku) ravimitena, on antud tabelis 3.

BBd olid USAs diureetikumide järel kõige enam kasutatud antihüpertensiivsed ravimid kuni 1980ndate lõpuni, mil hakkasid domineerima kaltsiumikanalite blokaatorid (KKB) ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEI) (25). Pärast Messerli jt 1998. aastal avaldatud süstemaatilist ülevaadet, milles leiti, et erinevalt diureetikumidest ei hoia BBd paljusid kardiovaskulaarsündmuseid paremini ära

kui platseebo, seati nende kasutamine esmavaliku preparaadina tuisistumata primaarse hüpertensiooni raviks kahtluse alla (26).

Kahtlust süvendas Lindholmi jt metaanalüüs pealkirjaga „Kas BBd peaksid jääma primaarse hüpertensiooni esmavaliku ravimiks?“. Vastus oli „ei“. BBd, iseäranis atenoolool, ennetasid insulti kehvemini kui teised hüpertensiooniravimite klassid ega olnud neist paremad müokardiinfarkti ja surmade ärahoidmisel (2).

Law' jt jõudsid oma mahukas metaanalüüsis teisele järeldusele: jättes kõrvale selle, et BBd ennetavad korduvaid koronaarsündmusi vahetel müokardiinfarktijärgsel perioodil platseebost paremini kui teised klassid ning et KKbd hoiavad võrreldes teiste klassidega paremini ära insulti, on

hüpertensiooniravimite klassid samasuguse vererõhu languse juures koronaarsündmuste ja insuldi ennetamisel sarnase efektiivsusega (27).

Thomopoulose jt metaanalüüsi põhijäreldus ei erine Law' jt omast palju: sarnase vererõhulanguse korral pole hüpertensiooniravimite klassidel enamikus tulemusnäitajates olulist vahet. Vähesed erandid töid nad siiski välja, näiteks vähendavad BBd insuldiriski kehvemini ja KKbd paremini kui teised klassid; diureetikumid ennetavad südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisi teistest klassidest paremini ja KKbd halvemini; AKEL-d on teistest klassidest efektiivsemad koronaarsündmuste vältimisel ning vähem tõhusad insuldi ärahoidmisel. Selle analüüsi eeliseks oli hüpertensiooni-

Tabel 3. Valitud metaanalüüsid ja süstemaatilised ülevaated beeta-adrenoblokaatorite kasutamisest arteriaalse hüpertensiooni raviks

Autorid	Uuringute arv / uuritavate arv	Peamised eesmärgid	Peamised tulemused
Messerli jt 1998 (26)	10 / 16 164	Võrrelda esmavaliku BBsid ja diureetikume platseeboga kardiovaskulaarsündmuste ja üldsuremuse vähendamise poolest ≥ 60 a-tel tuisistumata hüpertensiooniga patsientidel	<ul style="list-style-type: none"> • Tserebrovaskulaarsündmus (letaalne või mitteletaalne insult, transitoorne isheemiline atakk) BB vs. platseebo: OR 0,74 (95% usaldusvahemik (uv) 0,57–0,98) Diureetikumid vs. platseebo: OR 0,61 (95% uv 0,51–0,72) • Koronaarsündmus (letaalne või mitteletaalne müokardiinfarkt, kardiaalne äkksurm) BB vs. platseebo: OR 1,01 (95% uv 0,80–1,29) Diureetikumid vs. platseebo: OR 0,74 (95% uv 0,64–0,85) • Kardiovaskulaarsuremus (letaalne tserebrovaskulaar- või koronaarsündmus) BB vs. platseebo: OR 0,98 (95% uv 0,78–1,23) Diureetikumid vs. platseebo: OR 0,75 (95% uv 0,64–0,87) • Üldsuremus BB vs. platseebo: OR 1,05 (95% uv 0,88–1,25) Diureetikumid vs. platseebo: OR 0,86 (95% uv 0,77–0,96)
Lindholm jt 2005 (2)	20 / 133 384	Võrrelda esmavaliku BBsid ning eraldi atenoolooli platseeboga ja teiste hüpertensiooniravimite klassidega kardiovaskulaarsündmuste ja üldsuremuse vähendamise poolest täiskasvanud hüpertensiooniga patsientidel	<ul style="list-style-type: none"> • Insult BB vs. teised klassid: RR 1,16 (95% uv 1,04–1,30) Atenoolool vs. teised klassid kokku: RR 1,26 (95% uv 1,15–1,38) BB vs. platseebo või mitte midagi: RR 0,81 (95% uv 0,71–0,93) • Müokardiinfarkt BB vs. teised klassid kokku: RR 1,02 (95% uv 0,93–1,12) Atenoolool vs. teised klassid kokku: RR 1,05 (95% uv 0,91–1,21) BB vs. platseebo või mitte midagi: RR 0,93 (95% uv 0,83–1,05) • Üldsuremus BB vs. teised klassid kokku: RR 1,03 (95% uv 0,99–1,08) Atenoolool vs. teised klassid kokku: RR 1,08 (95% uv 1,02–1,14) BB vs. platseebo või mitte midagi: RR 0,95 (95% uv 0,86–1,04)
Law jt 2009 (27) *	147 / 464 164	Määrata hüpertensiooniravimite klasside efektiivsus kardiovaskulaarsündmuste ennetamisel ning võrrelda neid platseeboga ja omavahel täiskasvanud patsientidel	<ul style="list-style-type: none"> • Koronaarsündmus (letaalne või mitteletaalne müokardiinfarkt, kardiaalne äkksurm) BB vs. teised klassid kokku: RR 1,04 (95% uv 0,92–1,17) • Korduv koronaarsündmus BB vs. platseebo: RR 0,71 (95% uv 0,66–0,78) Teised klassid kokku vs. platseebo: RR 0,85 (95% uv 0,79–0,91) • Insult BB vs. teised klassid kokku: RR 1,18 (95% uv 1,03–1,36)** KKB vs. teised klassid kokku: RR 0,91 (95% uv 0,84–0,98)

järgneb

Autorid	Uuringute arv / uuritavate arv	Peamised eesmärgid	Peamised tulemused
Kuyper jt 2014 (29)	21 / 145 811	Võrrelda esmavaliku atenooli ja ülejäänud BBsid platseeboga ja teiste hüpertensiooniravimite klassidega kardiovaskulaarsündmuste ja üldsuremuse vähendamise poolest eraldi noorematel (< 60 a) ja vanematel hüpertensiooniga patsientidel	<ul style="list-style-type: none"> Insult ≤ 60 a Atenool vs. teised klassid kokku: RR 0,78 (95% uv 0,64–0,95) Ülejäänud BB vs. teised klassid kokku: RR 0,90 (95% uv 0,24–3,39) > 60 a Atenool vs. teised klassid kokku: RR 1,17 (95% uv 1,05–1,30) Ülejäänud BB vs. teised klassid kokku: RR 1,22 (95% uv 0,99–1,50) Üldsuremus ≤ 60 a Atenool vs. teised klassid kokku: RR 0,94 (95% uv 0,72–1,24) Ülejäänud BB vs. teised klassid kokku: RR 0,81 (0,39–1,68) > 60 a Atenool vs. teised klassid kokku: RR 1,05 (95% uv 0,98–1,11) Ülejäänud BB vs. teised klassid kokku: 1,06 (0,82–1,39)
Thomopoulos jt 2015(28)	50 / 247 006	Võrrelda hüpertensiooniravimite klasse kardiovaskulaarsündmuste ning üldsuremuse vähendamise poolest täiskasvanud hüpertensiooniga patsientidel	<ul style="list-style-type: none"> Insult (letaalne või mitteletaalne) BB vs. diureetikumid: 1,17 (95% uv 0,80–1,72) BB vs. KKB: RR 1,25 (95% uv 1,11–1,40) BB vs. AKEI: – BB vs. ARB: RR 1,35 (95% uv 1,16–1,59) BB vs. teised klassid kokku: RR 1,23 (95% uv 1,07–1,42) KKB vs. teised klassid kokku: RR 0,88 (95% uv 0,84–0,93) Koronaarsündmus (koronaarsurm ja mitteletaalne müokardiinfarkt) BB vs. diureetikumid: 1,05 (95% uv 0,84–1,31) BB vs. KKB: RR 1,04 (95% uv 0,95–1,14) BB vs. AKEI: – BB vs. ARB: RR 0,94 (95% uv 0,78–1,13) AKEI vs. teised klassid kokku: RR 0,91 (95% uv 0,83–0,99) Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu BB vs. diureetikumid: 1,32 (95% uv 0,81–2,15) BB vs. KKB: RR 1,04 (95% uv 0,80–1,34) BB vs. AKEI: – BB vs. ARB: RR 1,06 (95% uv 0,85–1,31) Diureetikumid vs. teised klassid kokku: RR 0,83 (0,73–0,94) KKB vs teised klassid kokku: RR 1,19 (95% uv 1,09–1,30) Kardiovaskulaarsuremus BB vs. diureetikumid: 1,01 (95% uv 0,75–1,35) BB vs. KKB: RR 1,17 (95% uv 0,93–1,48) BB vs. AKEI: RR 1,13 (0,51–2,51) BB vs. ARB: – Üldsuremus BB vs. diureetikumid: 1,01 (95% uv 0,87–1,17) BB vs. KKB: RR 1,08 (95% uv 0,98–1,18) BB vs. AKEI: RR 1,06 (95% uv 0,68–1,64) BB vs. ARB: RR 1,12 (95% uv 0,98–1,27)
Wiysonge jt 2017(3)	13 / 91 561	Võrrelda esmavaliku BBsid platseeboga ja teiste hüpertensiooniravimite klassidega kardiovaskulaarsündmuste ning üldsuremuse vähendamise poolest täiskasvanud hüpertensiooniga patsientidel	<ul style="list-style-type: none"> Insult (letaalne või mitteletaalne) BB vs. platseebo: RR 0,80 (95% uv 0,66–0,96) BB vs. diureetikumid: RR 1,17 (95% uv 0,65–2,09) BB vs. KKB: RR 1,24 (95% uv 1,11–1,40) BB vs. RASb: RR 1,30 (95% uv 1,11–1,53) Koronaarsündmus (müokardiinfarkt, kardiaalne äkksurm) BB vs. platseebo: RR 0,93 (95% uv 0,81–1,07) BB vs. diureetikumid: RR 1,12 (95% uv 0,82–1,54) BB vs. KKB: RR 1,05 (95% uv 0,96–1,15) BB vs. RASb: RR 0,90 (95% uv 0,76–1,06) Üldsuremus BB vs. platseebo: RR 0,99 (95% uv 0,88–1,11) BB vs. diureetikumid: RR 1,04 (95% uv 0,91–1,19) BB vs. KKB: RR 1,07 (95% uv 1,00–1,14) BB vs. RASb: RR 1,10 (95% uv 0,98–1,24)

* Kaasatud olid mh uuringud, milles vererõhu langetamine polnud uuringuravimite peamine eesmärk.

** Tulemuse määrasid uuringud, milles BBsid võrreldi KKBdega. Kui need uuringud välja arvata, siis olulist erinevust BBde ja teiste klasside vahel ei esinenud (suhteline risk 1,11 (95% usaldusvahemik 0,86–1,44)).

BB – beeta-adrenoblokaator, AKEI – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, KKB – kaltsiumikanalite blokaator, ARB – angiotensiini retseptori blokaator, RASb – reniin-angiotensiinsüsteemi blokaator, RR – suhteline risk, OR – šansside suhe

ravimite klasside üks ühele võrdlemine, s.t igat klassi ei võrreldud mitte ainult teiste klasside kombinatsiooniga, nagu näiteks Law' jt uuringus, vaid iga muu klassiga eraldi (28).

Siiani mainitud uuringutes oli peamine uuritud BB atenolool. Kas ülejäänud BBd mõjutavad kliinilisi tulemusnäitajaid sarnaselt ning seda, kas tulemused sõltuvad patsientide east, uurisid Kuyper jt. Selgus, et atenooliga vähenes insuldirisk vanematel inimestel vähem ning noorematel inimestel rohkem kui teiste antihüpertensiivsete klassidega. Ülejäänud BBd (pms propranolool) olid noorematel insuldiriski vähendamisel niisama tõhusad kui teised klassid, kuid vanemate inimeste puhul jäi asjaolu ebaselgeks (ülejäänud BBd vs. teised klassid: suhteline risk 1,22 (95% usaldusvahemik 0,99–1,50)). Autorid järeldasid, et BBde tõhusus sõltub muu hulgas patsiendi east (29).

Cochrane'i hiljutise metaanalüüsi autorid näitasid, et BBd ennetavad insulti kehvemini kui KKBd ja reniin-angiotensiinsüsteemi inhibiitorid ega erine teistest hüpertensiooniravimite klassidest koronaarsündmuste või surmade vältimise poolest. Toetudes neile tulemustele, järeldati, et BBd on tüsistumata primaarse hüpertensiooni korral kehvemad esmavaliku ravimid kui teised hüpertensiooniravimite klassid. Autorid rõhutasid, et kuna 2/3-l juhtudest oli uuritud BBks atenolool ja kuna näiteks vasodilateerivate BBde kohta pole seni olulistele kliinilistele tulemusnäitajatele orienteeritud hüpertensiooniuuringuid avaldatud, pole selge, kas saadud tulemused peegeldavad klassiefekti või mitte (3).

HÜPERTENSIOONI KÄSITLUSJUHENDID

BBde kasutamissoovitused mitmete Euroopa riikide ja Ameerika Ühendriikide ning samuti Eesti täiskasvanute arteriaalse hüpertensiooni käsitlusjuhendites on esitatud tabelis 4.

Euroopa Hüpertensiooniühingu (*European Society of Hypertension, ESH*) ja Euroopa Kardioloogide Seltsi (*European Society of Cardiology, ESC*) juhend on väljatoodudest ainuke, milles on soovitatud BBsid teiste klasside kõrval tüsistumata primaarse hüpertensiooni esmavaliku raviks (30). Hoiak mitte eelistada üldjuhul üht klassi teisele ühtib mõnede metaana-

lüüsid kinnitust leidnud seisukohtadega: 1) vererõhuravimite saadav kasu tuleneb peamiselt vererõhu langusest, mitte nende muudest toimetest; 2) erinevad hüpertensiooniravimite klassid langetavad vererõhku sarnasel määral; 3) antihüpertensiivsete ravimiklasside efektiivsus kardiovaskulaarsündmuste ennetamisel on sarnane (3, 27, 31). Juhendis on rõhutatud, et teatud tüsistunud hüpertensiooni juhtudel, nt kroonilise südamepuudulikkuse kaasumisel, on BBd esmavalikuna eelistatud.

Ühendkuningriigi *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* ravijuhendis loobuti BBdest kui esmavaliku ravimite tüsistumata hüpertensiooni korral pärast eelkirjeldatud Lindholmi jt metaanalüüsi (2, 18, 32). BB lisamist raviskeemi soovitatakse kaaluda alles siis, kui AKEI või angiotensiini retseptori blokaatori (ARB), KKB ja tiasiidisarnase diureetikumi kombineerimine spironolaktooni või kõrgdoosis tiasiidisarnase diureetikumiga pole võimalik või piisavalt tõhus. Erandina on välja toodud, et BBsid võib kaaluda esmavalikuna noortel tüsistumata hüpertoonikutel, kui 1) patsient ei talu AKEI-d või esinevad vastunäidustused; 2) patsient on fertiilses eas naine; 3) esinevad sümptatilise närvisüsteemi ületoonuse tunnused (nt tahhükardia, treemor, ärevus).

Ameerika Ühendriikide *Joint National Committee 8 (JNC 8)* käsitlusjuhendis põhjendatakse BBde mittesoovitamist esmavalikuna uuringuga *Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE)*, milles näidati, et vaatamata sarnasele vererõhu langusele ennetab losartaanil põhinev ravi kardiovaskulaarsündmusi primaarse hüpertensiooni ja kaasuva südame vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsientidel paremini kui atenoolil põhinev ravi (33, 34). BBsid võib kasutada, kui kombinatsioonravi AKEI või ARBi, KKB ja diureetikumiga pole võimalik või piisavalt tõhus.

Eesti ravijuhendis on BBde kohta öeldud järgmist: „Beeta-adrenoblokaatorid võivad olla vähem tõhusad hüpertensiooni tüsistuste ärahoidmisel. Kui ei ole kaasuvat haigust, mis nõuab nende kasutamist, kaaluge enne mõnda teise ravimirühma kuuluva ravimi määramise võimalust“. Kaasuva südame isheemiatõve korral soovitatakse BBsid esmavalikuna (35).

Vasodilateerivate BBde kohta eelnimetatud juhendites eraldi soovitusi antud ei

Tabel 4. Beeta-adrenoblokaatorid täiskasvanute arteriaalse hüpertensiooni käsitusjuhendites

Käsitusjuhend	Kas BBsid soovitatakse esmavalikuna?	BBde koht algoritmides
ESH ja ESC (2013) (30) escardio.org	Jah	Samm 1: tüsistumata hüpertensiooni puhul vali diureetikum (tiasiid või tiasiidisarnane diureetikum) või BB või KKB või ACEI või ARB. Märkus: BBd on eelistatud, kui anamneesis on hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt, stabiilne stenokardia, vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga krooniline südamepuudulikkus või vasaku vatsakese raske düsfunktsioon, kodade virvendusarütmia, aordi aneurüsm, rasedus. Vastunäidustused on astma ja II või III astme atrioventrikulaarblokaad kardistimulaatorita patsientidel.
JNC 8 (2014) (34) jamanetwork.com	Ei	Samm 1: tüsistumata hüpertensiooni puhul vali diureetikum (tiasiid või tiasiidisarnane diureetikum) või KKB või ACEI või ARB (v.a mustanahaline patsient); vali diureetikum (tiasiid või tiasiidisarnane diureetikum) või KKB (mustanahaline patsient). Samm 2: lisa teine ravim veel kasutamata esmavaliku klasside hulgast (väldi ACEI ja ARBi kombineerimist). Samm 3: lisa kolmas ravim veel kasutamata esmavaliku klasside hulgast. Samm 4: lisa neljas ravim muust klassist (BB, aldosterooni antagonist vm).
NICE (2011) (32) nice.org.uk	Ei	Samm 1: tüsistumata hüpertensiooni puhul vali ACEI või odavam ARB (kui vanus < 55 a või KKB (kui vanus > 55 a või mustanahaline patsient). Märkus: BBd ei ole esmavalikuna eelistatud, kuid neid võib kaaluda noorematel, kui 1) patsient ei talu ACEI-d või esineb vastunäidustus; 2) patsient on fertiilses eas naine; 3) esinevad sümpaatilise närvisüsteemi ületoonuse tunnused. Samm 2: kombineeri ACEI/ARB ja KKB. Samm 3: lisa tiasiidisarnane diureetikum (kloortalidoon, indapamiid). Samm 4: lisa spironolaktoon (kui kaalium < 4,5 mmol/l) või tiasiidisarnane diureetikum suuremas doosis (kui kaalium > 4,5 mmol/l). Kaalu alfa- või beetablokaatorit spironolaktooni või tiasiidisarnase diureetikumi asemel, kui need on ebaefektiivsed, halvasti talutavad või vastunäidustatud.
Eesti ravijuhend (2012) (35) * ravijuhend.ee	Ei	Samm 1: tüsistumata hüpertensiooni puhul vali ACEI (köha korral vaheta välja ARBi vastu) või KKB. Märkus: vali BB, kui anamneesis on südame isheemiatõbi. Samm 2: kombineeri ACEI/ARB ja KKB või ACEI/ARB ja diureetikum (tiasiid või tiasiidisarnane diureetikum) Samm 3: lisa üks kahest seni kasutamata ravimiklassist (KKB või diureetikum) või BB.

* Andmebaasis ravijuhend.ee on juhendi juures märges „Ravijuhend on vanem kui viis aastat ja vajab uuendamist“.
BB – beeta-adrenoblokaator, ACEI – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, KKB – kaltsiumikanalite blokaator, ARB – angiotensiini retseptori blokaator; ESH – *European Society of Hypertension*, ESC – *European Society of Cardiology*, NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*, JNC 8 – *Eighth Joint National Committee*

ole. See on ka põhjendatud, arvestades, et haigestumus- ja suremusnäitajatele keskendunud suuri juhuslikustatud kontrolluuringuid vasodilateerivate BBdega autorile teadaolevalt praegu veel avaldatud ei ole.

BB-DE VÕIMALIKUD PUUDUSED

Miks BBdega mõnedes hüpertensiooniuuringutes kehvemad tulemused on saadud kui teiste vererõhuravimite klassidega, põhjendatakse mitmeti. Järgnevalt on käsitletud mõnda neist mehhanismidest.

Üheks põhjuseks võib olla BBde tagasihoidlikum efekt aordi vererõhule. Aordi ehk tsentraalne ja õlavarre ehk perifeerne vererõhk ei ole üks ja sama: muutuste tõttu arterite ehituses tõuseb süstoolne vererõhk aordist perifeersele liikudes u 10 mm Hg võrra, diastoolne jääb samaks või veidi langeb (36). Sihtelundid nagu süda, aju ja neerud on aordi vererõhule rohkem

eksponeeritud kui õlavarre vererõhule ning on leitud, et aordi vererõhk ennustab subkliinilist elundikahjustust ning kardiovaskulaarsündmusi perifeersest vererõhust sõltumatult (37, 38). Ehkki õlavarre vererõhku langetavad erinevad klassid sarnasel määral, langeb aordi vererõhk n-õ traditsiooniliste ehk mittevasodilateerivate BBdega vähem kui teiste vererõhuravimite klassidega (36, 39). BBsid on seetõttu nimetatud isegi pseudoantihüpertensiivseteks ravimiteks (40). Uuringus *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) seostati atenooloolil põhineva hüpertensiooniravi kehvemad mõju kardiovaskulaarsündmustele just kõrgema ravijärgse aordi süstoolse vererõhuga võrreldes amlodipiinipõhise raviga, ehkki õlavarre vererõhud oluliselt ei erinenud (41). Vasodilateerivad BBd langetavad muu hulgas perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähendamise kaudu

aordi vererõhku rohkem ning ennetavad elundikahjustust seeläbi ilmselt paremini kui mittevasodilateerivad BBd (22, 23), kuid kas see tähendab ka paremat kaitset kardiovaskulaarsündmuste eest, pole teada.

Lisaks põhjendatakse kehvemaid tulemusi BBde metaboolsete kõrvaltoimetega glükoosi ja lipiidide ainevahetusele. Mittevasodilateerivad BBd soodustavad lihasperfusiooni vähendamise tõttu insuliiniresistentsuse teket ning pärsivad insuliini vabanemist pankrease beetarakkudest (42). Hiljutises metaanalüüsis näidati, et nad suurendavad diabeediriski võrreldes reniin-angiotensiinsüsteemi blokaatoritega, kuid mitte võrreldes KKBde või diureetikumidega, ning halvendavad diabeetikutel glükeemilist kontrolli võrreldes platseeboga (43, 44). Samas pole selge, kas ravimitest põhjustatud diabeedi kardiovaskulaarne prognoos on niisama kehv kui muudel põhjustel tekkiva diabeedi oma (18). Vasodilateerivad BBd on mittevasodilateerivatest metaboolselt neutraalsemad või avaldavad glükoosi ainevahetusele isegi soodsat mõju (42, 45). Nebivolooli ja karvedilooli puhul võib see olla seotud nende vasodilateerivate ja antioksidatiivsete omadustega (42).

BBde tagasihoidlikumat efektiivsust insuldi ennetamisel seostatakse ka nende teiste ebameeldivate kõrvaltoimetega nagu näiteks füüsiline kurnatus, pearinglus, ortostaas, düspnoe, seksuaaldüsfunksioon, kaalutõus (19). Kõrvaltoimed võivad halvendada ravisoostumust ning suurendada ravi katkestamise tõenäosust. Kahes metaanalüüsis näidati, et antihüpertensiivne ravi mittevasodilateerivate BBdega katkestati kõrvaltoimete tõttu sagedamini kui ravi reniin-angiotensiinsüsteemi blokaatoritega, kuid sama ei kehtinud siiski KKBde ja diureetikumide kohta (3, 46). Ereksioonihäirega hüpertoonikutest meestele võib nebivolool paremini sobida kui mittevasodilateerivad BBd, kuid suuremaid uuringuid selle kohta, kas vasodilateerivad BBd on üldiselt paremini talutavad kui mittevasodilateerivad, ei ole.

Mõned autorid selgitavad kehvemaid uuringutulemusi BBde sobimatusena vanemate inimeste hüpertensiooni raviks (19). Hüpertensiooni ravi on teoreetiliselt tulemuslikum siis, kui ravimi valikul arvestatakse individuaalset hüpertensioonimehhanismi. Vanematel inimestel domineerivat isoleeritud süstoolset hüper-

siooni iseloomustab suurte arterite jäikus, mis viib selleni, et süstoolne vererõhk reageerib elavalt plasmamahu muutustele (s.o nn mahust sõltuv hüpertensioon). Vananedes väheneb ka plasma reniini aktiivsus, beetaretseptorite tundlikkus ning südame löögisagedus ja minutimaht. Seetõttu sobivad diureetikumid ja KKBd vanematele patsientidele hüpertensiooni raviks ilmselt paremini kui traditsioonilised BBd (19, 47, 48).

KOKKUVÕTE

BBd on farmakoloogiliste omaduste poolest heterogeenne ravimiklass. Hüpertensiooni käsitusjuhendites on nende kasutamise kohta tüsistumata primaarse arteriaalse hüpertensiooni korral antud mõneti vastakaid soovitusi. Autor on seisukohal, et vanemate inimeste tüsistumata hüpertensiooni esmavaliku medikamentoosseks raviks on mõistlik eelistada teisi ravimiklasse. BBsid võib esmavalikuna kaaluda nooremate, eriti sümpaatilise närvisüsteemi ületoonuse tunnustega patsientide puhul. Teadmispõhist lähenemist hüpertensiooni ohjamisel hõlbustaksid haigestumus- ja suremusnäitajatele orienteeritud uuringud vasodilateerivate BBdega.

TÄNUAVALDUS

Tänan dr Priit Kampust heade mõtete eest artikli kirjutamisel.

AUTORI VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril huvikonflikt puudub.

SUMMARY

Beta-blockers for arterial hypertension

Tuuli Teeäär^{1,2}

Beta-blockers are the cornerstone of management for chronic heart failure, acute myocardial infarction and atrial fibrillation. Despite the fact that beta-blockers have been used as antihypertensives for over half a century, their use in uncomplicated primary arterial hypertension remains controversial. It has recently been shown that beta-blockers are inferior to other antihypertensive drug classes in prevention of cardiovascular diseases, especially stroke.

¹ Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia, ² Heart Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Tuuli Teeäär
tuuli.teeaar@kliinikum.ee

Keywords: beta-blockers, hypertension, metoprolol, nebivolol

However, as atenolol is the best studied beta-blocker and as there is substantial heterogeneity between the subclasses of the beta-blockers, this might not reflect a class effect.

This review article gives a survey of the pharmacodynamics and -kinetics of beta-blockers as well as of recent studies and management guidelines on their use in arterial hypertension.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed [Internet]. [cited 2017 Nov 9]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/braunwalds-heart-disease-a-textbook-of-cardiovascular-medicine-single-volume/mann/978-1-4557-5134-1>.
2. 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.
3. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD002003.
4. Zhang Y, Sun N, Jiang X, Xi Y. Comparative efficacy of β -blockers on mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:394–401.
5. Pokk P. Beetaadrenoblokaatorid. *Eesti Arst* 2009;88:847–52.
6. Ahlquist RP. A study of the adrenergic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586–600.
7. Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet* 1964;1:1080–1.
8. Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J* 1964;2:725–7.
9. Larochelle P, Tobe SW, Lacourcière Y. β -blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. *Can J Cardiol* 2014;30:S16–22.
10. Frishman WH. β -adrenergic blockade in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013;18:310–9.
11. Nawarskas JJ, Cheng-Lai A, Frishman WH. Celiprolol: a unique selective adrenoceptor modulator. *Cardiol Rev* 2017;25:247–53.
12. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol* 2014;30:S9–15.
13. Wong GWK, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD007451.
14. Wong GWK, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of partial agonist beta blocker monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD007450.
15. Frishman WH. Beta-adrenergic receptor blockers in hypertension: alive and well. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:274–52.
16. Fares H, Lavie CJ, Ventura HO. Vasodilating versus first-generation β -blockers for cardiovascular protection. *Postgrad Med* 2012;124:7–15.
17. Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. *Drugs* 2015;75:1349–71.
18. Cruickshank JM. The modern role of beta-blockers in cardiovascular medicine. 1st ed. Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2010.
19. Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens* 2017;1:54–65.
20. Wong GWK, Laugerotte A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD007449.
21. Wong GWK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007452.
22. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122–8.
23. Vinereanu D, Gherghinescu C, Ciobanu AO, et al. Reversal of subclinical left ventricular dysfunction by antihypertensive treatment: a prospective trial of nebivolol against metoprolol. *J Hypertens* 2011;29:809–17.
24. Yang T, Jiang Y, Hao Y, et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res* 2017;40:79–86.

25. Nelson CR, Knapp DA. Trends in antihypertensive drug therapy of ambulatory patients by US office-based physicians. *Hyperten* 2000;36:600–3.
26. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903–7.
27. 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:b1665.
28. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–41.
29. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014;30:S47–53.
30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013;31:1281–357.
31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195–211.
32. Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG127]. National Institute for Health and Care Excellence; 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>.
33. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
34. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
35. Kalda R, Viigimaa M, Irs A, et al. Täiskasvanute kõrgvererõhk-tõve käsitus esmatasandil: Eesti ravijuhend. Tallinn: Eesti Haigekassa; 2012. <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvararavijuhendid/15/taiskasvanute-korgvererohktove-kasitus-esmatasandil#toc5>.
36. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:79–92.
37. Kostapanos M, McEnery CM, Wilkinson IB. Clinical relevance of central blood pressure - a critical review. *Vasa* 2016;45:451–60.
38. Weber T, Wassertheurer S, Schmidt-Trucksäss A, et al. Relationship between 24-hour ambulatory central systolic blood pressure and left ventricular mass: a prospective multicenter study. *Hypertens* 2017 Oct [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09917.
39. McGaughey TJ, Fletcher EA, Shah SA. Impact of antihypertensive agents on central systolic blood pressure and augmentation index: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2016;29:448–57.
40. De Caterina AR, Leone AM. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1433–8.
41. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006;113:1213–25.
42. Marketou M, Gupta Y, Jain S, Vardas P. Differential metabolic effects of beta-blockers: an updated systematic review of nebivolol. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:22.
43. Yang Y, Xu H. Comparing six antihypertensive medication classes for preventing new-onset diabetes mellitus among hypertensive patients: a network meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017;21:1742–50.
44. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:733–43.
45. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–36.
46. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:1921–32.
47. Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT. *Am J Med* 2016;129:1251–8.
48. Cruickshank JM. The role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:149–66.