

Dr. Zámolyi Károly

Béta-blokkolók alkalmazása a klinikai gyakorlatban

Ahlquist 1948-ban közölt experimentális vizsgálatait - miszerint az adrenoreceptoroknak két típusa van, az alpha és beta receptor - nagy távlatokat nyitott a gyógyszerkutatásban. A béta-receptor blokkoló szerek a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében kiemelkedő jelentőségre tettek szert. Ezeknek a szereknek a megjelenése a klinikai gyakorlatban „forradalmasította” az ischemiás szívbetegség és a hipertonia kezelését, és nélkülözhetetlenek a szívritmuszavarok terápiajában is. A béta blokkolók alkalmazása a primer és szekunder prevencióban bizonyítottan csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitást. A kardiológusok között elfogadott az a vélemény, hogy a szív- és érrendszeri betegségekben szenvedő betegek kezelése - kevés kivételtől eltekintve - béta-blokkoló szerek nélkül elképzelhetetlen.

Milyen tulajdonságok különböztetik meg az egyes Béta-blokkoló szereket?

1. Kardioszelektivitás - béta 1-receptor gátlás
2. Intrinszik szimpatomimetikus vagy parciális agonista hatás
3. Membrán stabilizáló vagy Natsatoma blokkolóhatás
4. A béta 1 - receptor gátlás erőssége
5. Alpha - blokkoló aktivitás
6. Víz vagy lipid oldékonyság
7. Egyéb farmakológiai tulajdonságok

Az I. táblázat a béta-blokkolók kardiovaszkuláris indikációit foglalja össze.

- I. táblázat Béta-blokkolók kardiovaszkuláris indikációi
- Hypertonia
 - Angina pectoris
 - „Silent” myocardialis ischemia
 - Supraventricularis arrythmiák
 - Kamrai arrythmiák
 - Myocardialis infactus utáni szekunder prevenció
 - Myocardialis infactus hyperacut fázisa

Dr. Zámolyi Károly
Bajcsy - Zsilinszky Kórház
Kardiológiai Osztály
1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

Aorta dissectio
Hypertrophiás cardiomyopathia
Kamra hypertrophia regressziója
Digitalis intoxicatio
Mitralis prolapsus
Hosszú QT szindróma
Fallot tetralógia
Mitralis stenosis
Congestiv cardiomyopathia
Magzati tachycardia
Circulatio hyperkinetica

A II. táblázat a Béta-blokkolók nem kardiovaszkuláris indikációit foglalja össze.

II. táblázat. A Béta-blokkolók nem kardiovaszkuláris indikációi

Neuropsychiátriai
Migrén profilaxis
Essentialis tremor
Situációs anxiétás
Alkoholmegvonás (delirium tremens)
Endokrin
Thyreotoxosis
Hyperparathyreosis
Egyéb
Glaucoma
Portalis hypertensio és gastrointestinalis vérzés

Béta-blokkolók hatása hypertóniában

Béta-blokkolók effektíven csökkentik a betegek többségében a kombinált - szisztolés és diasztolés - hypertensiót és az idős betegek izolált szisztolés hypertensióját. A legutolsó kezelési ajánlások is első vonalbeli szereknek tekintik, azonban a vérnyomás-csökkentő hatásukat illetően nincs konszenzus. Lehetséges mechanizmusokat a III. táblázat foglalja össze.

III. táblázat. A Béta-blokkolók antihypertenzív hatásának lehetséges mechanizmusai

Perctérfogat csökkenése
Renin gátlás
Központi idegrendszeri hatás
Prejunctionalis béta - receptorokra való hatás révén csökken a noradrenalin felszabadulás
Perifériás vaszkuláris rezisztencia csökkenése
Venomotor tónus csökkenése

Plasma volumen csökkenése
Baroreceptor érzékenység átállítása
Katekolaminokra történő preszor válasz gyengülése

A vazodilatátor aktivitással nem rendelkező Béta-blokkolók hatásosabbak fehér és fiatal embereken, mint a fekete bőrűeken. Az alacsony dózisu diureticum (thiazid) és Béta-blokkoló (bisoprolol) kombináció újabb ajánlott első vonalbeli kezelési mód.

A szívfrekvencia csökkentése és a negatív inotrop hatás vezet a perctérfogat csökkenéséhez, amely rövid és hosszú távon csökkenti a vérnyomást. Ilyen értelemben a Béta-blokkolók főleg a magas perctérfogattal és növekedett szimpatikus tónussal járó állapotban kedvezőek.

A hypotenzív hatás és a plasma renin csökkentés közötti összefüggés ellentmondásos. Bár a lipophil Béta-blokkolók (pl. metoprolol, propranolol) bizonyítottan átjutnak a vér - agy gáton és magas koncentrációban megjelennek a központi idegrendszerben, a direkt antihypertenzív hatásuk nem jól bizonyított, mert az agyban csak kis koncentrációban megjelenő vízoldékony Béta-blokkolók is hasonlóan effektívek a vérnyomás csökkentésében. A katekolaminok vazodilatációs hatása vázizomzat ereiben a béta2 receptorokon keresztül érvényesül, ezért a hipertonia kezelésében főleg a parciális agonista vagy alpha - blokkoló hatással is bíró Béta-blokkolók előnyösek.

Béta-blokkolók hatása angina pectorisban

Az adrenerg stimuláció növeli a szívfrekvenciát, az izometriás kontrakciós erőt, a maximális roströvidülési sebességet. Mindezen tényezők a szív munkájának a növekedését eredményezik, amely az oxigénigény növekedéséhez vezet. Másrészt viszont a kontraktilitás növekedése az intraventricularis volumen csökkenését eredményezi, ami a kamrafal feszülésének csökkenése révén (Laplace törvény) csökkenti az oxigénigényt. Az egymást kiegyenlítő folyamatban az adrenerg stimuláció eredménye mégis az oxigénigény nettó növekedése lesz, amit normális körülmények kö-

zött a coronaria áramlás növekedése kiegyenlít. Angina pectorisban az oxigén igény nagyobb, mint a kínálat, mert a coronaria áramlás szűkület vagy spasmus miatt csökkent. Minden szimpatikus aktivitás növekedést eredményező állapot angina pectoris precipitálhat. A szív béta - adrenoreceptorainak a blokádjával az angina pectoris kedvezően befolyásolható. A Béta-blokkolók antianginás hatása az oxigénigény csökkentésével érvényesül, amelyben a szívfrekvencia és a szisztolés vérnyomáscsökkentő hatás a legfontosabb. A szívfrekvencia csökkenése kétféle módon feje ki kedvező hatását: csökken a vérnyomás és ezáltal az oxigénigény, a másik pedig a hosszabb diasztolés telődési idő, amely növeli a coronaria perfúzió idejét. Újabban a bradycardizáló hatásonál fontosabbnak gondolják a myocardialis ischemia kezelése szempontjából a Béta-blokkolók kontraktilitást csökkentő hatását. Bár állatkísérletek és humán vizsgálatok is bizonyították, hogy az oxigénigény csökkentése mellett a coronaria vaszkuláris rezisztencia is nő, azonban a coronaria autoreguláció révén Béta-blokkoló adás mellett a csökkent coronaria áramlás is elegendő az oxigén szükséglet biztosításához. Nyugalmi angina pectorisban a coronaria spasmus lehet az ischemia fő oka. Ilyenkor teoretikusan a vasodilatációs hatással nem bíró Béta-blokkoló adása nem előnyös, a klinikai gyakorlat azonban ezt teljesen nem támasztja alá.

Béta-blokkolók antiarrhythmias hatása

A szív ingerképző és ingerületvezető rendszerére a Béta-blokkolóknak két fő hatásuk van:

1. A normális vagy kóros pacemaker sejtek automatizációját csökkentik a fázis 4 depolarizáció meredekségének a csökkentése révén. A munkaizomrostok transzmembrán potenciálját csak nagyon kis mértékben befolyásolják. Elsősorban a myocardialis infarctushoz, digitalis intoxicatiohoz, hyperthyreosishoz és pheochromocytomához társuló ritmuszavarokat befolyásolják a Béta-blokkolók kedvezően.

2. Néhány Béta-blokkoló membránstabilizáló „kinidinszerű” aktivitással rendelkezik nagyon magas dózisban. Ez Na - csatorna blokkoló hatást jelent, ami főleg az ingerületvezetés lassítását eredményezi.

Sajátos helyet foglal el a Béta-blok-

kolók között a d,l - sotalol, amely III. osztálybeli antiarrhythmias hatással is rendelkezik. Ez kálium - csatorna blokkoló hatást jelent, amelynek hatására megnyúlik a repolarisatio, az akciós potenciál időtartama, ami a refrakter periódus növekedésében nyilvánul meg.

A Béta-blokkolók supraventriculáris tachyarrhythmiasokban (pitvari tachycardia, flutter, fibrillatio) a kamrafrekvencia csökkentésére használhatók, mert lassítják az ingerület átjutást az AV csomón keresztül a kamrákra. A sinus automatizáció csökkentése révén jó hatásúak sinus tachycardiában. Kamrai ritmuszavarokban főleg más antiarrhythmias szerrel kombinációban hatásosak a Béta-blokkolók. Önmagukban főleg a terhelés indukálta formákban, mitralis prolapsushoz társuló ritmuszavarokban effektívek. A postinfarctusos ritmuszavarokban, a hirtelen halál megelőzésében szintén fontos szerepük van a Béta-blokkolóknak.

Myocardialis infarctus utáni túlélésre való hatás

Myocardialis infarctus utáni szekunder prevencióban a béta-blokkolók nélkülözhetetlenek. A MIAMI vizsgálatban az acut myocardialis infarctus korai szakában adott vénás majd orális metoprolol a 15 napos korai mortalitást 29%-kal csökkentette. A nem fatális reinfarctus és a teljes késői mortalitás a postinfarctusos betegek béta-blokkoló kezelésével kb.25%-al csökken. Ez a hatás nemcsak a kardioszelektív Béta-blokkolókra vonatkozik, mert adatok vannak a propranolol és timolol mortalitást csökkentő hatására is olyan infarctust túlélő betegeken, akiknél a két szer adását az acut infarctus utáni 5 - 28 nap között kezdték el.

A Béta-blokkolók kedvező hatása az antiarrhythmias hatás mellett az antiischemias hatással, az infarctus nagyságának és a plaque fissura rizikójának a csökkentésével magyarázható.

Béta-blokkolók egyéb indikációi

Fontos indikáció a hypertrophias cardiomyopathia, amelyben főleg a propranolol adása jön szóba, sokszor calcium antagonistával kombinációban.

Új indikációnak számít a Béta-blokkolók alkalmazása szívelégtelenség-

ben. Bisoprolollal, metoprolollal és a vasodilatátor Béta-blokkolókkal (bucindolol, carvedilol) vannak tanulmányokon alapuló kedvező tapasztalatok. A BEST vizsgálat (bucindolol) kivételével a többi Béta-blokkoló szignifikánsan javította a túlélést (CIBIS, MERIT, COPERNICUS vizsgálatok). Az utóbbi vizsgálat, amit carvedilollal végeztek, bizonyította, hogy nemcsak NYHA II - III, hanem IV-es stádiumban lévő betegeknek is kedvező a béta-blokkoló adása.

Mitralis prolapsusban, aorta dissectionban, Fallot tetralogiában, hosszú QT szindrómában a Béta-blokkolók az elsőként választandó gyógyszerek közé tartoznak. Hypertoniás szívbetegségben a Béta-blokkolókkal a bal kamra hypertrophiasjának a regressziója érhető el.

Mellékhatások

1. Jelentős bradycardia, AV block (kivéve ISA-val bíró szerek)
 2. Jelentős hypotonia, pangásos tünetek
 3. Bronchospasmus - kardioszelektív szereknél csak nagyobb dózis esetén
 4. Elfedheti a hypoglycaemia okozta tachycardiát, a nem szelektív Béta-blokkolók megnyújtják az inzulin indukálta hypoglycaemiát
- Béta-blokkolók csoportosítása főleg a kardioszelektivitás és az intrinszik szimpatomimetikus aktivitás (ISA) alapján történik.

Nem kardioszelektív

Béta-blokkolók a következők:

Propranolol
Timolol
Acebutolol
Nadolol
Pindolol
Oxprenolol
Sotalol
Bopindolol

Közülük főleg a pindolol és oxprenolol rendelkezik ISA-val.

A kardioszelektív

Béta-blokkolók a következők:

Metoprolol
Atenolol
Betaxolol
Bisoprolol
Esmolol

Alpha- és Béta-blokkolók:

Labetalol
Carvedilol