

# A béta-receptor-blokkolók felett újra kék az ég?

NAGY Viktor

**A** béta-receptor-blokkolókkal kapcsolatosan korábban olyan bizonyítékok jelentek meg, amelyek megkérdőjelezték alkalmazásuk biztonságát a magasvérnyomás-betegség kezelésében, legalábbis első lépcsőként, monoterápia formájában (1).

Két nagy betegszámú, véletlen besorolások vizsgálatában – LIFE, ASCOT – összehasonlították a régi és új vérnyomáscsökkentők cardiovascularis eseményekre kifejtett hatását. A kontrollvegyület mindkét esetben az atenolol volt, amellyel szemben egyértelműen kimutatták az angiotenzinreceptor-blokkoló előnyét a szélütés (LIFE), illetve a kalciumantagonistáét többek között a coronariaesemények, a szélütés és az összhálózás (ASCOT) tekintetében (2, 3).

Később több (zömében atenololt tartalmazó) béta-blokkolóval végzett vizsgálat metaanalízisét végezték el, amelyekből az derült ki, hogy a béta-blokkoló kezelés mellett

- a placebohoz képest a szélütés kockázata csökkent ugyan, de a szívinfarktus kockázata és az összhálózás nem változott,

- a hatékony gyógyszerrel kezelt betegekhez viszonyítva a szélütés kockázata megnőtt, bár a szívinfarktus-kockázat és az összhálózás nem tért el (1).

Az eredmények alapján sokan úgy gondolták, hogy a béta-blokkolókat törölni kellene a hipertonia első vonalbeli gyógyszerei közül, sőt, ezt a brit National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) hipertonia kezelésére vonatkozó irányelveiben meg is tette (4), ám az Európai Hypertonia és Kardiológus Társaság 2007-ben kiadott ajánlásában ehelyett csak óvatosságra intenek és a testreszabott (kontraindikációk betartása!), valamint a kombinált kezelés létjogosultságára hívják fel a figyelmet (5). Azóta pedig minden nagyobb, a témával foglalkozó orvostudományi kongresszuson szellemes vitákat szerveznek a béta-receptor-blokkolók alkalmazását illetően.

## A béta-blokkolók beosztása

Az Amerikai Hypertonia Társaság korábbi elnöke, *Thomas D. Giles* professzor mindenesetre a béta-blokkolók mellett történelmi előadásában, dolgozatokhoz írt kommentárjában, illetve a „Continuing evolution of the role of beta-blockers in the treatment of hypertension” című közleményében, amely a *Therapy*-ban jelent meg 2008-ban (6). A munkában azt a folyamatos változást ismerteti, amely a korai kevert receptorhatású szerekkel a modern vasodilatator béta-blokkolók kifejlesztéséig ma is tart.

Az alfa- és a béta-adrenerg receptorok besorolását 1948-ban *Ahlquist* és munkatársai végezték el, majd

később a kutatásaiért Nobel-díjat kapott *Sir James Black* fejlesztette ki az első béta-blokkolókat, köztük a már gyógyszerként is biztonságosan alkalmazható propranololt. A béta-blokkoló gyógyszer-csoport bevezetése új lehetőséget nyújtott a klinikusoknak számos cardiovascularis betegség – hipertonia, szívelégtelenség, angina pectoris, tachycardiával járó szívritmuszavarok, szívinfarktus után fellépő bal kamrai funkciózavar – kezelésére.

A béta-receptor-blokkolók három generációja ismert. Az elsőbe azok a nem szelektív szerek tartoznak, amelyek a béta-1 és béta-2 receptorokat egyaránt gátolják. A béta-2 receptorok gátlása sajnos több nemkívánatos mellékhatással jár, például vasoconstrictióval és bronchospasmussal, illetve erectilis funkciózavart, fáradtságérzést, hideg végtagokat, testtömeg-gyapadást provokálhat. A második generációs szerek szelektíven gátolják az elsősorban szívben fellelhető béta-1 receptorokat. A szelektivitás azonban viszonylagos fogalom, hiszen a nagyobb dózis már mindkét receptortípust gátolja. A szelektív szerek kardiológiai alkalmazása mindenestre a propranololhoz képest igen nagy előrelépést jelentett. A fejlődés azonban nem állt meg, jöttek a harmadik generációs, vasodilatator járulékos hatással rendelkező szerek. Ezek közé tartozik a carvedilol, a labetalol és a nebivolol. A carvedilol és a labetalol az alfa-1-adrenerg receptorra kifejtett hatás révén váltja ki a vasodilatációt, míg a nebivolol olyan endothelfüggő mechanizmussal, amely megnöveli a nitrogén-oxid (NO) biológiai hozzáférhetőségét. A harmadik generációs szerek szelektivitása eltér egymástól, hiszen a labetalol és a carvedilol nem szelektív (sőt, az utóbbinak nagyobb az affinitása az alfa-receptorokhoz, mint a bétához), a nebivolol viszont jelen tudásunk szerint a legszelektívebb béta-blokkoló.

## A metaanalízisek kritikája

*Giles* professzor a metaanalízisek és vizsgálatok bemutatásán túl azok kritikáját is elvégezte.

A LIFE vizsgálat afroamerikai betegeket magába foglaló csoportjában az atenolol hatásosabbnak bizonyult, és erősebben csökkentette az ischaemiás eseményeket, mint a losartan.

Az atenolol alapú kezelés a cardiovascularis és a metabolikus végpontok javítása szempontjából legalábbis egyenértékűnek bizonyult az angiotenzin-konvertálóenzim- (ACE-) gátló alapú kezeléssel a UKPDS tanulmányban, amelyben a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében tanulmányozták az erőteljesebb vérnyomáscsökkentés jelentőségét.

Levelezési cím: dr. NAGY Viktor, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46. E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

A legtöbb klinikai vizsgálatban az atenololt naponta egyszer adták (=naponta gyógyszermegvonás), gyakran 50 mg-os adagban, ám az INVEST vizsgálatban naponta kétszer, és a béta-blokkoló kezelési ág ugyanolyan jól teljesített, mint a többi.

Az ASCOT vizsgálat egyik alvizsgálatának fontos eredménye az, hogy a két kezelési ágban, bár hasonló volt az arteria brachialisban mért vérnyomáscsökkentés, ám a béta-blokkoló alapú (atenolol, zömében thiazid diuretikummal) kezelés szignifikánsan kevésbé csökkentette a centrális vérnyomást, mint a kalciumcsatornagátló (amlodipin, gyakran perindoprillal kombinálva), s talán ez a vérnyomáskülönbség magyarázza a végpontokban észlelt eltérést.

#### Harmadik generációs béta-blokkolók

Az alfa-receptorok mediálják (a bélrendszer simaizomzatának kivételével) a szimpatomimetikus aminok serkentőhatását. A harmadik generációs béta-blokkolók nagyon fontos jellemzője, hogy a béta-receptorok gátlása mellett az artériákat is tágítják, és csökkentik a perifériás érellenállást. Ez a hatás a labetalol és a carvedilol esetében az alfa-1 receptor gátlásán keresztül érvényesül, s így e szerek jótékony hatásúak például benignus prostatahyperplasiában is.

A neбивolol hatásmechanizmusa ettől érdekes módon eltér. A neбивolol két enantiomer racem keveréke, az SRRR-neбивolol (vagy d-neбивolol) és az RSSS-neбивolol (vagy l-neбивolol). A szelektív béta-receptor-antagonista hatás elsősorban az SRRR-enantiomernek köszönhető, mindkét enantiomernek ezen túlmenően enyhe vasodilatator hatása van, amely az L-arginin/nitrogén-oxid anyagcsere befolyásolásán keresztül érvényesül, úgy, hogy fokozza a nitrogén-monoxid biológiai hozzáférhetőségét.

A harmadik generációs béta-blokkolókhöz kevés mellékhatás kapcsolható, az is elsősorban dózisfüggő: bradycardia, hypotonia, megsédülés, AV-blokk. Fontos azonban, hogy vasodilatatorként potenciálisan kedvező hatásúak az artériás rendszerre, nem okoznak például hideg végtag tünetegyüttest. A haszon-kockázat arány szempontjából leginkább a cukorbetegségekre és az inzulinérzékenységre vonatkozó nemkívánatos hatásokban különböznek a hagyományos béta-blokkolóktól. A hagyományos szerek (propranolol, atenolol és metoprolol) például csökkentik az inzulinérzékenységet. Az újabb metabolikus vizsgálatokban azonban arról számoltak be, hogy az értágító béta-blokkolók kedvező hatásúak az inzulinérzékenységre, az atherogen kockázati tényezőkre és az endothelfunkcióra is.

A GEMINI vizsgálatban a carvedilol és a metoprolol metabolikus hatásait tanulmányozták 2-es típusú diabetesben és hypertóniában szenvedő betegek esetében. Lényegében azonos vérnyomáscsökkenés mellett ebben a cardiovascularis szempontból veszélyeztetett betegcsoportban a carvedilollal úgy érték el sikeresen a célvérnyomást, hogy megtartható volt a glükózanyagcsere beállítása.

A SENIORS vizsgálatban pedig kimutatták, hogy a krónikus szívelégtelenségben szenvedő idős betegek is jól tolerálják a neбивololt, és a gyógyszer csökkentette a halálozás és a morbiditás kockázatát, valamint a kórházi felvétel gyakoriságát.

Giles professzor ezért azt hangsúlyozza, hogy miközben az utóbbi időben elég sok kritika érte a béta-receptor-blokkolókat, elsősorban az atenololt, a harmadik generációs szerek kifejlesztése újraélesztette az érdeklődést irántuk, hiszen a hypertonia és a szívbetegségek kezelésében mégiscsak ez az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszer-csoport.

#### „Jég dupla whiskyvel”

A dolgozat megerősítette azt a véleményemet, hogy korai még kongatni a lélekarangot a béta-blokkolók felett. Annak idején, amikor a kritikus metaanalízisek sora jelent meg e gyógyszer-csoportról és megkérdőjelezték első lépcsős alkalmazhatóságukat a hypertonia kezelésében, a Lancet szerkesztői mértékadóan azt írták, hogy ezt azért még alaposan meg kell fontolni, „nehogy kiöntsük a gyereket a fürdővízzel”. Igazuk volt, hiszen, sajnos, sokan nemcsak a hypertonia, hanem általában a szívbeteg kezeléséből húzták ki a béta-blokkolókat. Pedig már akkor közismert volt, hogy a szelektív, illetve harmadik generációs szerekről – betaxolol, bisoprolol, carvedilol, neбивolol, tartós metoprolol – semmiféle olyan adat nem ismert, amely akár monoterápiaként(!) korlátozná adásukat. Ráadásul a hypertóniás és a szívelégtelenségben szenvedő betegek (a két leggyakoribb indikációjuk) többségében általában *kombinált* kezelés szükséges. Messerli professzor ezt „gin and tonic”-ként fogalmazta meg nagyon szellemesen (7), bár nem kell országhatáron kívül mennünk a fogalom értelmezéséhez, gondoljunk a kiváló hazai szerzeményre: „Jég dupla whiskyvel”. A kombinált kezelés más, mint a monoterápia, hiszen az ajánlott gyógyszer-csoportok specifikus tulajdonságait, előnyeit egyesíti, megfelelő választás esetén pedig a hátrányokat kiküszöböli.

#### IRODALOM

1. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):563-72.
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
4. Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7(2):61-3.
5. Az artériás hypertonia kezelésének irányelvei, 2007. (ford. de Châtel Rudolf). *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(suppl1):1-84.
6. Giles T. Continuing evolution of the role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Therapy* 2008;5:773-8.
7. Messerli FH, Grossman E. Diuretics, beta-blockers, and gin and tonic. *Eur Heart J* 1999;1(1):25-30.