

A nebivololterápia hatása a légzésfunkció és az életminőség változására

Több mint 30 éve alkalmazzuk sikeresen a béta-receptor-blokkolókat a hypertonia kezelésében. Számos evidencia igazolja a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra kifejtett előnyös hatásukat, de hatékonyság és tolerálhatóság szempontjából jelentős különbségek vannak az egyes gyógyszerek között. Alkalmazásukat számos mellékhatás korlátozhatja, például bronchospasmus, impotencia, hideg végtagok, kedvezőtlen metabolikus hatások (hyperlipidaemia, hyperglykaemia), asthenia. Ráadásul az elmúlt évek nagy hypertoniavizsgálatai (például a LIFE, ASCOT) alapján született, úgynevezett Lindholm-metaanalízis kapcsán arra a megállapításra jutottak, hogy a béta-receptor-blokkolók mellett a stroke kialakulásának rizikója 16%-kal, míg az összsmortalitás 3%-kal magasabb, mint az egyéb szerek esetén (1–3). A fentiek alapján megkérdőjeleződött korábbi, első vonalbeli szerepük a hypertonia kezelésében. Ugyanakkor fontos tudni, hogy ezeket a tanulmányokat a kevésbé korszerű első, illetve második generációs gyógyszerekkel végezték (döntően atenolollal), és a belőlük levont konzekvenciák nem feltétlenül általánosíthatók a gyógyszercsoport minden tagjára, főleg a korszerűbb, úgynevezett vasodilatator (és egyben metabolikusan kedvezőbb hatású) béta-blokkolókra, köztük a nebivololra és carvedilolra, ahogyan ezt a legfrissebb európai hypertoniaajánlás is leszögezi (4).

A nebivolol jellemzői

A nebivolol a harmadik generációs béta-receptor-blokkolók közé tartozik. A leginkább szelektív β_1 -antagonista szer. Járulékosnak nevezett, igen fontos tulajdonsága vasodilatator hatása, amelyet az L-arginin-nitrogén-monoxid mechanizmuson keresztül fejt ki (endotheliumdependens vasodilatatio), ugyanakkor direkt is hat a vascularis simaizomzatra (endotheltől független hatás), ezáltal, a többi béta-blokkolótól eltérően, csökkenti a perifériás rezisztenciát. Hatására csökken a pre- és afterload, csökken a szívfrekvencia és

a bal kamrai végdiasztolés nyomás, míg a verővolumen nő, a perctérfogat változatlan marad (5). A nebivolol hatása elhúzódó, fél életideje 17 óra. Napi egyszeri alkalmazás mellett mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás csökken a nappali és az éjszakai órákban egyaránt, a maradék hatás-csúcshatás aránya 89%. Metabolikusan neutrális vagy kedvező hatások jellemzik, nem befolyásolja a lipidanyagcserét (6, 7), sőt, metoprolollal összevetve a nebivolol antioxidáns hatású, javítva az inzulinszenzitivitást és az adiponektinszintet (8).

Mivel a nebivololnak a légutak áramlási viszonyaira, illetve az életminőségre vonatkozó hatásairól korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, egy felmérésben arra keresték a választ, hogyan befolyásolja a légzésfunkciót, az általános közérzetet, a légszomjat, a szexuális funkciókat, a hidegvégtag-érzést, illetve a fizikai állapotot. Emellett természetesen vizsgálták vérnyomáscsökkentő hatékonyságát is.

A vizsgálat felépítése

A nyílt, multicentrikus vizsgálatba 367 enyhe, illetve közepesúlyos hypertoniás beteget (200 férfi, 167 nő, életkoruk 24–92 év) vontak be 93, svájci háziorvosi praxisban. A bevonás feltétele kezeletlen hypertoniások esetén a 160/95 Hgmm-es, a már kezelt betegekénél a 140/90 Hgmm-t meghaladó vérnyomásérték volt. A vizsgálatot az előírt etikai engedély birtokában a GCP (Good Clinical Practice) szabályainak betartása mellett végezték. Kizáró ok volt az ismert asthma bronchiale, 50/min alatti bradycardia, magas fokú AV-blokk, illetve az orthostaticus hypotonia. A betegek nem szedhetek antiarrythmiás készítményeket (például digitáliszt, verapamilt, diltiazemet, amiodaront), illetve egyéb béta-receptor-blokkolót. Minden egyéb gyógyszeres kezelést változatlanul folytattak a 12 hetes vizsgálat

A várt vérnyomáscsökkentő hatáson túl a nebivolol javítja a betegek légzésfunkciós paramétereit.

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: Zuber M, Erne P. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. *Heart Drug* 2004;4:103-8.

alatt. A bevont betegek közül 226 frissen felfedezett hypertóniás volt, ők nebivolol-monoterápiát kaptak, míg a 141, ismert hypertóniás beteg korábbi gyógyszerei mellé kapta a nebivololt, napi 5 mg dózisban. A 65 évnél idősebb betegek 2,5 mg kezdő dózist kaptak, amelyet szükség esetén később megdupláztak. A tanulmány átlagos időtartama 87 nap volt.

A vizsgálat megkezdésekor az anamnézis, a kísérő betegségek és a korábbi gyógyszeres kezelés mellett rögzítették a demográfiai adatokat is, valamint megmérték a kiindulási vérnyomás-, pulzusszám- és lég-

zésfunkciós paramétereket. Az utóbbiakat négy és 12 hét követés után újból értékelték. A hatékonysági mutatókat a légúti csúcsáramlás, a szisztolés és diasztolés vérnyomás, a pulzusszám változása, valamint a kiegészítő gyógyszeres kezelés jelentették. A nebivolol tolerálhatóságát életminőség-kérdőívekkel mérték fel, ennek során az általános egészségi és fizikai állapotra, az ébredés utáni energiaszintre, a reggeli és a délutáni fáradékonyságra, hidegvégtag-érzésre, a légzési nehezít-

tettségre (nyugalmi légszomj, mindennapi tevékenységek, illetve fizikai terhelés közben jelentkező légszomj), valamint a szexuális funkciókra (férfiaknál az erektilis funkcióra is) vonatkozó kérdéseket tettek fel a vizsgálat induláskor, majd négy és 12 hét elteltével. A mellékhatásokat szintén ezekben az időpontokban rögzítették.

Eredmények

A monoterápiával kezelt betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt a kombinációval kezelt betegekéhez képest (54,8 vs. 60,8 év). Egyéb jellemzőkben (valamint a nemek szerinti megoszlásban) nem volt lényeges különbség a két csoport között. Igen alacsony volt a vizsgálatot be nem fejező betegek aránya: a 367 bevont beteg közül 363 (99%) tért vissza a négyhetes, 342 (93%) a 12 hetes vizitre. A betegek 6%-ánál fordult elő mellékhatás, leggyakrabban fáradékonyság (3,3%), szédülés (2,1%), fejfájás (1,6%), légszomj (0,8%) és potenciazavar (0,8%).

A monoterápiás csoportban a légúti csúcsáramlás szignifikánsan javult ($10,3 \pm 45$ l/perc) a 12 hetes kezelés végére. Ezzel szemben a kombinációs ágban nem következett be szignifikáns változás a légzésfunkcióban ($0,3 \pm 49$ l/perc). Legnagyobb mértékben azoknak a betegeknek az esetében javult a légúti csúcsáramlás, akiknek a legrosszabbak voltak a vizsgálat induláskor mért légzésfunkciós paraméterei. A 12 hetes nebivololkezelés (akár monoterápiában, akár kombinációban alkalmazták) $19,4 \pm 16,4$ Hgmm-rel csökkentette a szisztolés és $12,7 \pm 10,1$ Hgmm-rel a diasztolés vérnyomást (mindkét érték statisztikailag szignifikáns). A vérnyomáscsökkentő effektus kifejezettebben jelentkezett monoterápia esetén, mint a

kombinált terápiában részesülőknél ($23 \pm 15,8$ vs. $13,5 \pm 15,6$ Hgmm a szisztolés, míg $14,7 \pm 10,2$ vs. $9,6 \pm 9,2$ Hgmm a diasztolés vérnyomás tekintetében). A pulzusszám csökkenése $6,8 \pm 10,4$ /perc volt a teljes populációban, de sokkal kifejezettebb volt a nebivolol-monoterápia mellett, valamint azoknak az esetében, akiknek a vizsgálat kezdetén a legmagasabb volt a pulzusszáma. A 12. hét végén a betegek 90%-a (329 beteg) kapta a vizsgálat indításakor beállított kezelést (nebivolol-monoterápia vagy nebivolol más szerrel kombinálva). A 226, monoterápiában részesülő betegből 26 esetében (12%) kényszerültek kombinációra váltani a vizsgálat végére, míg a 141, kombinációs ágban lévő betegből 12 esetében (9%) monoterápiára lehetett áttérni.

A vizsgálat végére a betegek általános egészségi és fizikai állapota jelentősen javult az életminőség-kérdőívek értékelése alapján. A 12 vizsgált jellemző közül tíz szignifikánsan jobb lett, közülük is leginkább az energiaszint, a légszomj és a libidó. Bár a szexuális funkciók nem javultak szignifikáns mértékben, az erekció elérését és fenntartását a kezelés nem befolyásolta kedvezőtlenül.

Megbeszélés

A várt vérnyomáscsökkentő hatáson túl a nebivolol javította a betegek légzésfunkciós paramétereit, amely a monoterápiás csoport esetében elérte a statisztikai szignifikancia szintjét. A hatékonyságra vonatkozó adatok alátámasztották egy másik fázis IV vizsgálat eredményeit (9), ahol a nebivolol hatékonyan csökkentette hathetes kezelés során mind a szisztolés (28 Hgmm), mind a diasztolés vérnyomást (16 Hgmm). A magas vérnyomás kezdeti mértéke és a nebivolol hatékonysága között itt is összefüggés mutatkozott: minél magasabb volt kiinduláskor a vérnyomás, annál hatékonyabb volt a nebivololkezelés.

Egy korábbi vizsgálatban (10) a nebivolol nem rontotta a légzésfunkciós paramétereket szemben egyéb béta-receptor-blokkolókkal (például a propranolol vagy az atenolol), így a tüdőbeteg hypertóniások – amennyiben béta-blokkoló kezelést igényelnek – profitálhatnak a nebivololterápiából. A szert – akár monoterápiában, akár más szerrel kombinálva – a betegek jól tolerálták, javuló libidóról számoltak be, bár a szexuális funkciókkal kapcsolatos elégedettség érdemben nem változott. Noha a betegek életminősége egyértelműen kedvező irányban változott a 12 hetes nebivololkezelés hatására, a vizsgálat nyílt kivitelezése mindössze az alapállapothoz viszonyított relatív változások megítélését tette lehetővé. Az abszolút változások felmérése csak placebo-csoport alkalmazásával lett volna lehetséges. A relatív változások értékelését természetesen befolyásolhatja az együttes gyógyszeres kezelés, a kísérő betegségek, a rendszeres testmozgás, a diéta, a súlycsökkenés, a dohányzási szokások változása és a klinikai vizsgálatban való részvétel pszichológiai hatása is. A légúti csúcsáramlásra kifejtett előnyös hatása mellett az életminőségben bekövetkező

A nebivolol nem rontja a szexuális funkciókat, ezáltal jótékony hatással lehet az életminőségre.

kedvező változások alapján a kardioszelektív béta-receptor-blokkoló nebivolol bátran alkalmazható első vonalbeli szerként a hipertonia kezelésének mindennapi gyakorlatában.

Ki kapjon nebivololt?

Arra a kérdésre, hogy ki profitálhat a nebivololkezelésből, a legegyszerűbben úgy válaszolhatunk, hogy mindenki, akinél endotheldiszfunkció áll(hat) a klinikum hátterében (márpedig a szívelégtelenségtől a balkamra-hypertrophián át a vese ischaemiás, hypertoniás vagy diabeteses károsodásáig minden kórkép alapját az endothelkárosodás képezi) (11). A nebivolol természetesen minden olyan esetben jó választás, ahol egyébként is adnánk béta-blokkolót: angina pectoris, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, ritmuszavar, hyperthyreosis stb. Érdemes azonban végiggondolni a klasszikus béta-blokkolók kontraindikációit, ezek egy részének fennállása esetén biztonságosan és előnyösen alkalmazhatjuk a nebivololt. Perifériás érbetegségben a többi (vasoconstrictor) béta-blokkolóval szemben kifejezetten előnyös az értágító, perifériás rezisztenciát

csökkentő nebivolol alkalmazása. További ellenjavallat szokott lenni a diabetes, a dyslipidaemia, a metabolikus szindróma: ezekben az esetekben szintén jótékony lehet a nebivolol adása, valójában szakmailag egyedül a harmadik generációs szerek valamelyike lehet helyes és bizonyítékokon alapuló választás. Asthma bronchiale, illetve egyéb obstruktív tüdőbetegség esetén biztonságosan alkalmazható a szuperszelektív β_1 -antagonista nebivolol. A korábbi klasszikus javaslat arról szólt, hogy időskorban nem előnyös a béta-receptor-blokkoló kezelés. A SENIORS vizsgálat (12) egyedülálló módon bizonyította, hogy a nebivolol biztonságos és előnyös az idős betegek kezelésében is. Végül az endotheldiszfunkció mellett az erektilis diszfunkciót illetően mind az elméleti megfontolások, mind a gyakorlati tapasztalatok azt mutatják, hogy a nebivolol nem rontja a szexuális funkciókat, ezáltal kedvezően befolyásolhatja az életminőséget (szemben egyéb béta-blokkolókkal).

dr. Benczúr Béla

Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet,
Kardiológiai Osztály, Szolnok

IRODALOM

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al for the 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;366:895-906.
3. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
4. Mancía G, et al. 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 Hypert* 2007;25:1105-87.
5. Zámolyi K. Egy új béta-blokkoló, a nebivolol. *Háziórvos Továbbképző Szemle* 2006;11:430-3.
6. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1429-35.
7. Lacourciere Y, Pirier L, Lefebyre J, Proyencer P, Arnott W. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992;32(7):660-6.
8. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin, and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypert* 2006;24:591-6.
9. Fallois J, Faulhaber HD. Nebivolol, ein Beta-blocker der 3. Generation: Die moderne Therapie der arteriellen Hypertonie. *Praxis* 2001;90:435-41.
10. Mohammed AF, Hulks G, Thomson NC, Gould SE. Effects of nebivolol, atenolol and propranolol on airway β -adrenergic responsiveness in normal subjects. *Drug Invest* 1991;3(Suppl):196-8.
11. Benczúr B. Nebivolol: több mint béta-blokkoló. De vajon több mint vérnyomáscsökkentő? *Háziórvos Továbbképző Szemle* 2007;12:199-206.
12. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.