

A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták a cardiovascularis medicinában

Rónaszéki Aladár

SELECTIVE α_1 -ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE

A hypertonia korszerű kezelésében a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták ma is jelentős szerepet játszanak. A hatékony vérnyomáscsökkentés mellett számos előnyös, járulékos hatásuk révén sok társbetegséget (diabetes mellitus, atherogen dyslipidaemia, obliteratív érbetegség, prostatahypertrophia, erectilis diszfunkció) is kedvezően befolyásolnak. A hypertoniához társuló szívelégtelenségben, illetve annak elkerülése érdekében monoterápiában nem alkalmazhatók. Az α_1 -adrenoreceptor-antagonisták kombinációja diuretikummal mindig javasolt.

szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonista, antihipertenzív kezelés, szívelégtelenség

Recently, selective α_1 -adrenoreceptor antagonists play an important role in the treatment of hypertension. Beside of their significant antihypertensive effect a number of accessory influences are beneficial in many concomitant diseases (diabetes, atherogen dyslipidaemia, obliterative vessel disease, prostatic hypertrophy, erectil dysfunction). Treatment with selective α_1 -adrenoreceptor antagonists as a monotherapy is not advised in heart failure or to avoid heart failure in hypertension. Combination with diuretics is always proposed.

selective α_1 -adrenoreceptor antagonists, antihypertensive therapy, heart failure

dr. Rónaszéki Aladár (levelezési cím/correspondence): Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Kardiológiai Osztály/Péterfy Hospital, Department of Cardiology; H-1074 Budapest, Alsó erdősor u. 7. E-mail: ronaszeki@mail.datanet.hu

Érkezett: 2005. szeptember 26. Elfogadva: 2005. október 10.

A szimpatikus aktivációnak patogenetikai és progressziót előidéző szerepe van szinte valamennyi cardiovascularis kórképben. Ezen a téren a β - és α -adrenerg rendszer működése között lényeges eltérések tapasztalhatók.

Az α_1 -adrenoreceptorok ingerülete simaizom-kontrakciót, illetve vasoconstrictiót vált ki, a szívizomban pedig enyhe pozitív inotrop hatást fejt ki, sejtnövekedést és hypertrophiát eredményez. A β_2 -receptorok által mediált adrenerg válasz eredményeként simaizom-relaxáció, illetve vasodilatatio jön létre. A β_1 -adrenerg receptorok ingerülete a szívizomban pozitív inotrop és chronotrop hatást, sejtnövekedést, hypertrophiát, a vesék juxtaglomerularis apparatusából pedig reninfelszabadulást vált ki.

A β -receptor-blokkoló terápia cardiovascularis végpontokra gyakorolt előnyös hatását számos klinikai vizsgálatban bizonyították. Lényegesen kevesebb és elmentmondásosabb adat szól a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták cardiovascularis jelentőségéről. E

rövid összefoglaló áttekintést nyújt azokról a pozitív klinikai megfigyelésekről, amelyeket e gyógyszercsoport alkalmazásánál érdemes figyelembe venni.

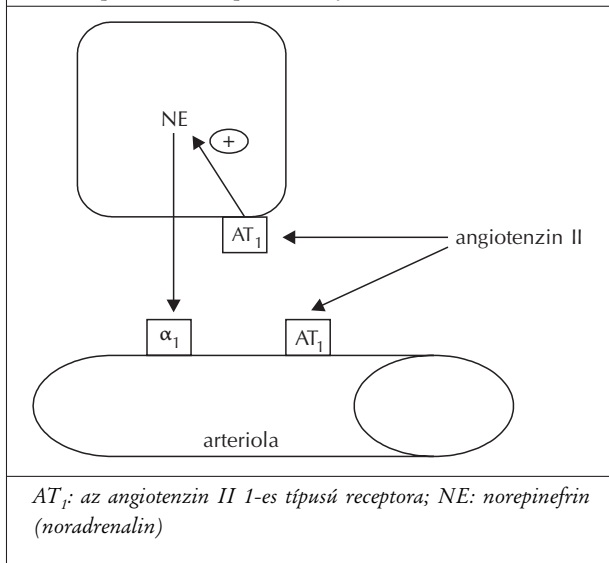
Antihipertenzív hatás

A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták kedvező hemodinamikai hatása a perifériás rezisztencia csökkentésén keresztül érvényesül úgy, hogy közben nem csökken a perctérfogat, ezért a fizikailag aktív betegek esetében célszerű ezeket a gyógyszereket választani. Az α_1 -adrenoreceptor-antagonisták a szimpatikus szinapszissokban a preszinaptikus idegvégződésből felszabaduló noradrenalinnak a posztzinaptikus, az érfalon elhelyezkedő α_1 -adrenoreceptorra kifejtett hatását gátolják.

Érdekes új ismeret, hogy az angiotenzin II 1-es típusú receptorai – az AT_1 -receptorok – jelen vannak a szimpatikus szinapszis preszinaptikus felszínén is, nem csak az érfalban. Az angiotenzin II szintjének emelke-

1. ÁBRA

A szimpatikus szinapszis az érfalon



dése által kiváltott, fokozott AT₁-receptor-izgalom növeli a preszinaptikus noradrenalinfelszabadulást, amely erőteljesebb választ vált ki a posztiszinaptikus α_1 -adrenoreceptorokon (1). Ily módon a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása a közvetlen vasoconstriction túl egyúttal a perifériás szimpatikus vasoconstrictor hatást is felerősíti az α_1 -adrenoreceptorokon keresztül. Az angiotenzin II szintjét csökkentő angiotenzinkonvertáz-gátlók vagy az angiotenzin II hatását az AT₁-receptorokon megakadályozó angiotenzinreceptor-blokkolók ennek alapján értelemszerűen képesek csökkenteni a perifériás szimpatikus efferenciációt is (1. ábra).

A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták hatékony antihipertenzív hatásáról számos tanulmányban beszámoltak. A TOMHS vizsgálatban a doxazosin vérnyomáscsökkentő hatását a korábbi ajánlásokban elsőként választható gyógyszer csoportokkal azonosnak ítélték (2). Ma a JNC-7 ajánlásban már második lépésként, thiazid alapú diuretikummal kombinálva javasolják alkalmazását. A kombináció adása a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták enyhe nátrium- és folyadékretináló hatása miatt célszerű (3).

Az essentialis hypertonia patogenezisében ismert az emelkedett szimpatikus aktivitás és az α_1 -adrenoreceptorok fokozott érzékenységének szerepe. Ez különösen a kora reggeli órákban kifejezett, amikor a cardiovascularis mortalitás a legnagyobb (4). Az este bevett doxazosin hatására a kora reggeli vérnyomás-emelkedés jelentősen mérséklődött a HALT (Hypertension And Lipid Trial) vizsgálatban (5). Ezt a megfigyelést megerősítették egy ez évben készült tanulmányban is, amelyben a 2-es típusú diabetes mellitus és hypertonia társulása esetén vizsgálták a doxazosin hatását (6).

A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták jelentős mértékben csökkentik a hypertonia következtében ki-

alakuló balkamra-hypertrophiát (7), és ezáltal javítják a diasztolés diszfunkciót. Endotheldiszfunkcióban a doxazosin fokozza az endotheliumdependens vasodilatációt (8).

Metabolikus hatás

Kontrollált vizsgálatokban igazolták, hogy a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták mérsékelten ugyan, de kedvezően befolyásolják a hypertoniás betegek lipidprofilját. Csökkentik a szérumban az összkoleszterin, az LDL-koleszterin (3-4%-kal) és a triglicerid szintjét, és növelik a HDL-koleszterin értékét. Az antihipertenzív hatáson túl ily módon is hatnak az atherogenesis, illetve az atherosclerosis progressziója ellen. A megfigyelt lehetséges mechanizmusok a következők: az LDL-koleszterin-receptorok (amelyek a májban segítik az LDL-koleszterin felvételét a vérből) aktivitásának és számának dózisdependens növekedése, az LDL-koleszterin szintézisének csökkentése, a plazma-lipoproteinlipáz aktivitásának stimulálása, a VLDL-koleszterin szintézisének és kiválasztásának mérséklése, a HDL-koleszterin lebomlásának gátlása, valamint a koleszterin felszívódásának csökkentése. A doxazosin 6-hidroxi- és 7-hidroxi-metabolitjai gátolják az LDL-koleszterin oxidációját (9, 10).

A szelektív α_1 -receptor-blokkoló doxazosin előnyösen befolyásolja az inzulinrezisztenciát, csökkenti az inzulinszintet és javítja az inzulinszenzitivitást metabolikus szindrómában, csökkent glükóztoleranciában, illetve 2-es típusú diabetesben (11–14). Javítja az endothelium által mediált vazomotorfunkciót, és visszafordítja az arteriolák kóros strukturális átépülését metabolikus szindrómában szenvedő hypertoniás betegeknél, miközben javítja a lipidprofilját, és mérsékli a glükózbevitelt követő hyperinsulinaemiát (15).

A lipid- és glükózanyagcserére gyakorolt kedvező hatás mechanizmusában döntő szerepe van a perifériás arteriolák relaxációjának, amelynek révén megnő a vérátáramlás mértéke és ideje a vázizomzatban. Ez lehetővé teszi az izomszövet fokozottabb glükóz- és inzulinfelhasználását, illetve az áramlásnövekedés egyúttal fokozza a plazma-lipoproteinlipáz felszabadulását és aktivitását is.

Szívelégtelenség

A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták szívelégtelenségben történő alkalmazásáról ellentmondásos gondolatok fogalmazódtak meg az elmúlt években. Az ellentmondás alapja az, hogy az ALLHAT vizsgálat (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (16) antihipertenzív ágán 3,3 éves követési idő után a doxazosin csoportot felfüggesztették, mivel a chlorthalidon csoporttal összehasonlítva a vizsgálatban másodlagos végpontként szereplő pangásos szívelégtelenség kialakulását, valamint a stroke előfordulását is a doxazosin kevésbé csökken-

tette. Az összehasonlíthatóságot gyengítette az a tény, hogy az átlagos szisztolés vérnyomás 3 Hgmm-rel magasabb maradt (138 vs. 135 Hgmm) a doxazosin csoportban. A vizsgálat során természetesen a kemény cardiovascularis végpontokat tartották elsődlegesen szem előtt. Az antihypertenzív ág vizsgálata prospektív, randomizált, kettős vak, aktív kontrollós módszerrel történt. A besorolt 24 000 hypertóniás, 35 éven felüli beteg – akiknél legalább még egy rizikófaktor kimutatható volt – amlodipin, chlorthalidon, doxazosin vagy lisinopril valamelyikével kezelték.

Az ischaemiás morbiditás és mortalitás gyakoriságát nézték az átlagosan 67 éves és mérsékelt szisztolés hypertóniás (kiindulási átlagvérnyomás 145/83 Hgmm) populációban. Meg kell említeni, hogy a doxazosin csoport felfüggesztésekor a primer végpontok tekintetében (összhalálozás, ischaemiás morbiditás és mortalitás) nem volt szignifikáns különbség a doxazosinnal, illetve a chlorthalidonnal kezelt csoportok között.

Mind a prazosinnal (17), mind a doxazosinnal (18) végzett korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták thiazid diuretikumokkal együtt adva nem fokozták a pangásos szívelégtelenség kialakulásának kockázatát.

Nem méltányos a doxazosin alkalmazását az antihypertenzív kezelésben, az ALLHAT eredményeire való hivatkozással korlátozni, mivel a klinikai gyakorlatban a hypertonia következtében kialakult szívelégtelenség kezelésében és megelőzésében a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták nem a thiazid diuretikumok alternatívájaként jönnek szóba, hanem azok kiegészítéseként. Nincs arra vonatkozó vizsgálati adat, miszerint a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták alkalmazása a diuretikus terápia mellett szívelégtelenségben kontraindikált lenne. Ugyanakkor a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták vasodilatator hatásából adódó utóterhelés- (afterload) csökkenés és enyhe előterhelés- (preload) mérséklődés kedvező járulékos hatással lehet a diuretikummal kezelt szívelégtelenségben. Erre utalnak a carvedilollal a szívelégtelenség kezelésében szerzett igen kedvező klinikai tapasztalatok (19), ahol a szernek nem csupán a nem szelektív β -receptor-blokkoló, hanem az egyidejű α_1 -adrenoreceptor-antagonista és ezáltal vasodilatator hatása is szerepet játszhat a cardiovascularis kemény végpontok egyértelmű javulásában, még súlyos szívelégtelenségben is.

Szívelégtelenségben a myocardium adrenerg receptorainak aránya elsősorban a β_1 -receptorok sarcolemmalis denzitásának csökkenése miatt (down-regulation) változik, ezért nő az α_1 -adrenoreceptorok aránya (20) (1. táblázat). Az α_1 -adrenoreceptor-antagonista hatás ilyen körülmények között feltehetően külön jelentőséggel bír, bár ez még bizonyításra szorul.

Mindezek alapján indokolatlan, hogy az α_1 -adrenoreceptor-antagonista doxazosin használata az ALLHAT eredményeit követően jelentősen visszaso-

1. TÁBLÁZAT

Az adrenerg receptorok arányváltozása a myocardiumban szívelégtelenség esetén

Myocardium	β_1 -receptorok	β_2 -receptorok	α_1 -receptorok
Egészséges	70%	20%	10%
Szívelégtelenségben	50%	25%	25%

rult a klinikai gyakorlatban. Az α_1 -adrenoreceptor-antagonista és diuretikum kombinációjának alkalmazása feltétlenül indokolt lenne.

Nem ismert olyan klinikai vizsgálat (bár nagyon érdekes lenne), amely a szelektív α_1 - és β_1 -adrenoreceptor-antagonisták együttes hatékonyságát hasonlítaná össze a szelektív β_1 -adrenoreceptor-antagonista terápiával szívelégtelenségben az egyéb, jelen ismereteink szerint előírt terápia kiegészítéseként.

Egy ez évben megjelent, kis esetszámmú (15, doxazosinnal és 15, placebóval kezelt beteg) tanulmány szerint a doxazosin a szívelégtelenség NYHA III-IV-es stádiumában a hagyományos terápia mellé adva, 12 hét elteltével nem eredményezett a szívindex-növekedésben mérhető, tartós hemodinamikai előnyt a placebóhoz képest (21). A kis esetszámon kívül a vizsgálat értékét az is csökkenti, hogy a 12 hét elteltével a placebo csoportban is javult a szívindex, ezenkívül – a gyógyszeres kezelés közös elemein (diuretikumok és ACE-gátlók) túl – nagy heterogenitás mutatkozott az egyéb terápiát illetően. Mindezek alapján további vizsgálatokat igényel a doxazosin szívelégtelenségben történő kombinációs alkalmazásának megítélése.

Egyéb klinikai állapotok

A doxazosin kezelés hatására jelentősen csökken a dohányzásra bekövetkező presszorválasz, mivel ebben az α_1 -adrenoreceptor-aktivitás fokozódása játszik fontos szerepet (22). Ezért olyan hypertóniás egyéneknél, akik képtelenek lemondani a dohányzásról, hatékonyan alkalmazhatók a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták. Miután a krónikus bronchitis és az obliteratív érbetegség épp a dohányosoknál szerepel gyakran társdiagnóziként, a β -receptor-blokkoló kezelés ez irányú, előnytelen hatásaival szemben kedvezőbb lehet a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták választása.

Említést érdemel, hogy a TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) vizsgálat szerint erectilis diszfunkció a doxazosinnal kezelt csoportban fordult elő legritkábban (23). Az erectilis funkció zavarát szimpatikus izgalom, dohányzás, hypertonia és dia-

A hypertonia következtében kialakult szívelégtelenség kezelésében és megelőzésében a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták nem a thiazid diuretikumok alternatívájaként jönnek szóba, hanem azok kiegészítéseként.

betes mellitus egyaránt előidézhetheti, ezért az említett diagnózisok vagy ezek társulása esetén a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták antihipertenzív szerként történő választása feltétlenül előnyös.

Experimentálisan igazolták, hogy a doxazosin fokozza a nitrogén-monoxid-szintáz aktivitását és ezáltal a nitrogén-monoxid képződését a vesében, és ennek nefroprotektív, glomerulosclerosist megelőző szerepe lehet (24). A doxazosin albuminuriát csökkentő hatását is leírták 2-es típusú diabetesben (6). Előrehaladott veseelégtelenségben szenvedő, hypertoniás betegnél, amikor már az ACE-gátlók vagy ARB-k nem adhatók, megfelelő és eredményes választás lehet a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonistákkal történő antihipertenzív terápia.

A prostata benignus hypertrophiája esetén is kedvező hatást észleltek doxazosinkezelés hatására (25–27). A hólyagnyakknál lévő sphincter tónusát α_1 -adrenerg-receptorok szabályozzák. Ezért a prostatahypertrophiában meglévő vizeletobstrukciós panaszokat a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták csökkentik. Idősebb férfiak antihipertenzív kezelése során ezt a szempontot is figyelembe kell venni.

A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták fokozzák a fibrinolízist és csökkentik a thrombocytáaggregációt, ezáltal kedvezően befolyásolják a hemosztázist (28, 29).

Újabban felmerült, hogy a szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonistáknak rákellenes hatása is van, ugyanis a doxazosin, prazosin és terazosin esetében kimutatták, hogy az interleukin-18 (IL-18) expressziójának kiváltásával monocytaktivációt indukálnak, és ez a sejt-sejt közötti interakció révén T-sejt-aktiválódáshoz vezet (30).

Összegzés

A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonista hatás igen előnyös a hétköznapi gyakorlatban a hypertoniához gyakran társuló egyéb kórállapotok kezelésében. A szelektív α_1 -adrenoreceptor-antagonisták ésszerű elemei a kombinált antihipertenzív kezelésnek a hypertoniához csatlakozó diabetes mellitus, atherogen dyslipidaemia, obliteratív érbetegség, prostatahypertrophia, erectilis diszfunkció, illetve ezek különböző kombinációi esetén.

IRODALOM

- Cline Jr WH. Enhanced in vivo responsiveness of presynaptic angiotensin II receptor-mediated facilitation of vascular adrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;232:661-9.
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al for the TOMHS Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 1993;270:713-24.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-90.
- Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P, for the Hypertension, and Lipid Trial Study Group. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure: results of the HALT Study. *Am J Hypertens* 1994;7:844-7.
- Kamoi K, Ikarashi T. The bedtime administration of doxazosin controls morning hypertension and albuminuria in patients with type-2 diabetes: evaluation using home-based blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:369-76.
- Corral JL, Lopez NC, Pecorelli A, et al. Doxazosin in the treatment of mild or moderate essential hypertension: An echocardiographic study. *Am Heart J* 1991;121:352.
- Courtney CH, McCance DR, Atkinson AB, et al. Effect of the alpha-adrenergic blocker, doxazosin, on endothelial function and insulin action. *Metabolism* 2003;52(9):1147-52.
- Leren TP. Doxazosin increases low density lipoprotein receptor activity. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1985;56:269-72.
- Lardinio CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988;148(6):1280-8.
- Lehtonen A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. The Finnish Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1991;121:1307-11.
- Giorda C, Appendino M. Effects of doxazosin, a selective α_1 -inhibitor, on plasma insulin and blood glucose response to a glucose tolerance test in essential hypertension. *Metabolism* 1993;42:1440-2.
- Giorda C, Appendino M, Mason MG, et al. α_1 -blocker doxazosin improves peripheral insulin sensitivity in diabetic hypertensive patients. *Metabolism* 1995;44:673-6.
- Lithell HO. Insulin resistance and diabetes in the context of treatment of hypertension. *Blood Press* 1998;7(Suppl3):28-31.
- Dell'Omo G, Penno G, Pucci L, et al. The vascular effects of doxazosin in hypertension complicated by metabolic syndrome. *Coronary Artery Disease* 2005;16(1):67-73.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
- Cohn JN, Archibald DG, Zeishe S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administrative cooperative study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
- Di Bianco R, Parker JO, Chakko S, et al. Doxazosin for the treatment of chronic congestive heart failure: results of randomized double blind and placebo controlled study. *Am Heart J* 1991;121:372-80.
- Packer M, Bristow M, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:61A-71A.
- Kieback AG, Rodiger O, Jaenecke H, et al. Hemodynamic effects of alpha1-adrenoceptor antagonist, doxazosin, in patients with chronic congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:399-404.
- Lecerof H, Bormmyr S, Lijia B, et al. Acute effects of doxazosin and atenolol on smoking-induced peripheral vasoconstriction in hypertensive habitual smokers. *J Hypertens* 1990;8(Suppl5):S29-S33.
- Grimm RH Jr, Grandis GA, Prineas RJ, et al for the TOMHS Research Group. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOHMS). *Hypertension* 1997;29:8-14.
- Tojo A, Kobayashi N, Kimura K, et al. Effects of antihypertensive drugs on nitric oxide synthase activity in rat kidney. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S138-140.
- Guthrie RM, Siegel RL. A multicenter, community-based study of doxazosin in the treatment of concomitant hypertension and symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Hypertension and BPH Intervention Trial (HABIT). *Clin Ther* 1999;21(10):1732-48.
- Goldsmith DR, Plosker GL. Doxazosin gastrointestinal therapeutic system: A review of its use in benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 2005;65(14):2037-47.
- Kaplan SA. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. *J Urol* 2005;174:1353.
- Jeng JR, Sheu WH, Jeng CY, et al. Effect of doxazosin on fibrinolysis in hypertensive patients with and without insulin resistance. *Am Heart J* 1996;132(4):783-9.
- Weiner EJ, Stucchi AF, Foxall TL, et al. The effects of doxazosin on platelet aggregation, platelet adhesion and blood coagulation in cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis* 1994;107(1):35-44.
- Takahashi HK, Iwagaki H, Tamura R, et al. Alpha1-adrenergic receptor antagonists induce production of IL-18 and expression of ICAM-1 and CD40 in human monocytes. *Journal of Immunotherapy* 2005;28(1):40-3.