

# Egy speciális tulajdonságokkal rendelkező béta-receptor-blokkoló, a nebivolol metabolikus hatása

Az elmúlt évek hazai és nemzetközi (mind az európai, mind az amerikai) ajánlásai alapján a béta-adrenoceptor-blokkolók a magasvérnyomás-betegség kezelésének elsőként választható hatékony és biztonságos gyógyszerei. Ezzel szemben a NICE/BHS – a National Institute for Health and Clinical Excellence és a Brit Hypertonia Társaság – közelmúltban megjelent közös ajánlása nem tanácsolja első vonalbeli alkalmazásukat szövődménymentes hypertonia esetén, csak szívizominfarktus elszenvedett betegek magas vérnyomásának kezelésére, illetve szívelégtelenségben vagy pitvarfibrilláció fennálltakor. Szövődménymentes hypertonia kezelésére csak harmadik, negyedik vonalbeli szernek tekintik a béta-blokkolókat.

A brit ajánlás készítői a fenti módosítást két fő ok miatt tartják szükségesnek. Az egyik ok, hogy több bizonyíték támasztja alá, miszerint a béta-receptor-blokkoló-alapú kezelés esetén (diuretikummal vagy a nélkül) nagyobb az újonnan kialakuló 2-es típusú diabetes mellitus gyakorisága az ACE-gátló, az angiotenzinreceptor- vagy a kalciumcsatorna-blokkoló-alapú kezeléshez képest. A diabetes incidenciájának növekedése hosszú távon fokozza a cardiovascularis rizikót, ezért egyéb indikáció hiányában más hatástani gyógyszer-csoportot javasolnak előnyben részesíteni. A másik ok, hogy az ASCOT vizsgálatban (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) a béta-blokkoló-alapú, diuretikummal kiegészített terápia esetén szignifikánsan nagyobb volt a cardiovascularis halálozás, illetve a cardio- és cerebrovascularis események gyakorisága, mint a kalciumcsatorna-blokkolóra alapozott, ACE-gátlóval kiegészített kezelés mellett.

A brit ajánlást megalapozó klinikai vizsgálatok túlnyomó többségében a béta-receptor-blokkoló az atenolol volt. Az ajánlás általánosít, a szövődménymentes hypertonia kezelése kapcsán nem az atenololt, hanem valamennyi béta-blokkolót hátrébb sorolja. Ugyanakkor fontos leszögezni, hogy a klinikai gyakorlatban alkalmazott gyógyszerek rendkívül heterogén csoportot alkotnak; többek között eltérő hatást fejtenek ki a szénhidrát- és a lipidanyagcserére. Az újabb, vasodilatator hatással is rendelkező készítményekkel (nebivolol, carvedilol) kapcsolatban még kevesebb adat áll rendelkezésre. Rendkívül fontos annak tisztázása, hogy a kedvezőtlen eredményekért vajon

egyetlen molekula (atenolol) felelős-e, esetleg a kevésbé korszerű béta-receptor-blokkolók tulajdonságai, netán gyógyszer-csoport-hatással állunk szemben.

A kérdés megválaszolásában segítségünkre lehet *Rosei* 2007 augusztusában, a *Drugs* hasábjain megjelent kitűnő összefoglalója, amelyben az egyik legújabb béta-receptor-blokkolóval, a nebivolollal kapcsolatos ismereteket, bizonyítékokat foglalta össze.

A nebivolol olyan szelektív béta-1-receptor-blokkoló, amelynek a 90%-os maradék-csúcs hatása napi egyszeri alkalmazást tesz lehetővé. A legújabb vizsgálatok azt bizonyították, hogy a nebivolol sem a szénhidrát-, sem a lipidanyagcserére nem fejt ki kedvezőtlen hatást, illetve hypertoniás betegekben csökkenti az oxidatív stresszt.

## Endothelfunkció

Hasonlóan más, harmadik generációs béta-receptor-blokkolókhöz, a nebivololnak is van vasodilatator hatása, amely a nitrogén-monoxid által mediált, endotheliumfüggő úton valósul meg. A nebivolol mind a nitrogén-monoxid-termelés növelése, mind a nitrogén-monoxid-inaktiválódás mérséklése révén javítja az endothelfunkciót.

## Anyagcsere

Korábbi vizsgálatok eredményei alapján az atenolol kedvezőtlenül befolyásolja mind a szénhidrát-, mind a lipidanyagcserét. A kezdeti eredmények alapján a harmadik generációs béta-blokkolókkal (nebivolol, carvedilol, celiprolol) kapcsolatban szinte egyöntetűen ellenkező eredményt tapasztaltak. *Dedov* és munkatársai észlelték, hogy a nebivolol szignifikánsan csökkenti a szérumtriglicerid-szintet a placebohoz képest, miközben nem befolyásolta a többi lipidparamétert, illetve a vércukorszintet és a testtömeget.

A nebivolol bizonyítottan csökkenti a szérumlipid-paramétereket, fokozza az inzulinérzékenységet és nem növeli az újonnan kialakuló diabetes mellitus gyakoriságát.

Kivonatol ismertetés. A teljes közlemény: Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007;67(8):1097-107.

Fontos információt szolgáltatott a SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) tanulmány, amelyben 2128, 70 év feletti, szívelégtelenségben szenvedő beteg kapott nebivololt vagy placebót 36 hónapon keresztül, amely időszakot egy 21 hónapos további megfigyelés követett. Nebivololterápia hatására nem emelkedett az éhomi vércukorszint sem a diabeteses al csoportban, sem a nem cukorbetegekben, az eredmény megegyezett a placebo csoport eredményével. Sőt, a nebivololkezelés során, a placebóval összehasonlítva, nemcsak, hogy nem több, hanem

**A szelektív béta-1-receptor-blokkoló nebivolol farmakokinetikája napi egyszeri alkalmazást tesz lehetővé.**

tendenciáját tekintve kevesebb újonnan kialakuló diabeteses esetet rögzítettek (2,1%/év vs. 1,8%/év;  $p=NS$ ). A testtömeg vonatkozásában sem észleltek különbséget a vizsgálat befejezésekor.

Négy hónapos nebivololkezelés – hasonló vérnyomáscsökkentés mellett – nem befolyásolta az inzulinérzékenységet, míg az atenololterápia során romlást tapasztaltak. Míg az atenololkezelés hatására 19%-kal nőtt a szérumtriglicerid-szint és 30%-kal a lipoprotein(a) szintje, a nebivololterápia hatá-

sára trend jelleggel emelkedett a HDL-koleszterin- és mérséklődött a trigliceridszint. Szinte valamennyi vizsgáló azt tapasztalta, hogy a nebivolol nem vagy mérsékelten pozitív irányba befolyásolta a vércukor- és a vérzsírszinteket, illetve az inzulinérzékenységet, míg az atenololkezelés kapcsán az anyagcsere-paraméterek romlottak.

A nebivolol és a többi béta-blokkoló között a szénhidrát- és a lipidanyagcsere kifejtett hatásban kimutatható különbség oka valószínűleg az oxidatív stressz befolyásolása. Hat hónapon keresztül 80 hypertóniás beteg részesült nebivolol- vagy metoprololkezelésben. Azonos vérnyomáscsökkenés mellett a nebivolol esetén csökkent az oxidatív stressz, a HOMA-index, míg a plazma adiponektinszintje emelkedett.

A nebivolol és az ACE-gátló lisinopril vérnyomáscsökkentő és metabolikus hatásait összehasonlítva egyik paramétert tekintve sem észleltek szignifikáns különbséget a két csoport között.

Nebivololkezelés kapcsán az össz- és az LDL-koleszterin-szint szignifikánsan csökkent (5%, 8%), míg a kalciumcsatorna-blokkoló retard nifedipin alkalmazása esetén kisebb mértékű csökkenést észleltek.

## Hemodinamika

A nebivolol az atenolollal hasonló mértékben csökkenti a rendelői vérnyomást, de sokkal egyenletesebb a vérnyomás mérséklődése, amelyet a kiemelkedő, 90%-os maradék-csúcs hatás jellemez. Alkalmazása esetén szignifikánsan nő a lökettérfogat, míg az arteria pulmonalis nyomása csökken. Nebivololkezelés hatására kisebb a szívindex csökkenésének mértéke, mint atenolol mellett, és nem csökken a fizikai teljesítőkép-

ség, mert – szemben a többi béta-receptor-blokkolóval – nem gátolja a szabad zsírsavak képződését.

## A nebivolol hatása szívelégtelenségben

A nebivolol fontos szer a szívelégtelenségben és a koronáriabetegségben szenvedők hypertóniájának kezelésében. A szimpatikus idegrendszer hatásának gátlása révén javítja a balkamra-funkciót szívelégtelenségben. Alacsony ejekciós frakciójú betegeknek a nebivolol 30%-kal csökkentette a kórházi felvételt igénylő állapotrosszabbodás és a halálozás mértékét. A SENIORS vizsgálat is bizonyította, hogy a nebivolol jól tolerálható és a kiindulási ejekciós frakciótól függetlenül csökkentette a 70 év feletti, szívelégtelenségtől szenvedő betegek mortalitását és morbiditását.

## Mellékhatás és compliance

A naponta egy alkalommal bevett 5 mg nebivolol jól tolerálható. A szívfrekvencia és a kontraktilitás csökkenése kisebb mértékű, mint más béta-blokkoló alkalmazása esetén. A hagyományos béta-blokkolókra jellemző mellékhatás, a fáradtság, a nebivolol mellett 50%-kal ritkábban fordul elő, mint atenololkezelés hatására, és az olyan mellékhatások, mint a bradycardia, a depresszió, az impotencia, az életminőség romlása is 1%-nál ritkábban fordulnak elő.

A hagyományos béta-blokkoló alkalmazása esetén relatíve gyakori a mellékhatások miatti gyógyszerelhagyás. A nebivolol az ACE-gátlókhoz hasonló életminőség-javulást eredményezett, így nem meglepő a kiváló adherencia, amely a többi béta-blokkolóval összehasonlítva észlelhető.

## Összegzés

A közelmúltban befejezett klinikai vizsgálatok új evidenciákat szolgáltatottak a nebivolollal kapcsolatosan. Megerősítést nyert, hogy a legszelektívebb béta-1-receptor-blokkoló, amely endothelialis nitrogén-monoxid-felszabadítás révén vasodilatator aktivitással is bír, különbözik a többi béta-blokkolótól. A nitrogén-monoxid mediálta értágító hatás nemcsak a kifejezettebb vérnyomáscsökkentés, hanem az anyagcserehatások szempontjából is jelentős. Jól dokumentált a nebivololnak az oxidatív stressz csökkentésére és a szénhidrát-, illetve lipidanyagcsere kifejtett neutrális, illetve mérsékelten kedvező hatása.

*Agabiti-Rosei* 2007 nyarán megjelent kitűnő összefoglalójának konklúziójaként hangsúlyozza, hogy a legújabb vizsgálatokban bizonyítást nyert, miszerint a nebivolol csökkenti a szérumlipid-paramétereket, fokozza az inzulinérzékenységet és nem növeli az újonnan kialakuló diabetes mellitus gyakoriságát. A kedvező hatások metabolikus szindróma jelenlétében

is megfigyelhetők. A fenti bizonyítékok alapján az olasz professzor nem tartja logikusnak, hogy a teljesen más anyagcsereprofilú, harmadik generációs béta-receptor-blokkoló nebiivololt összemossák e gyógyszer-csoport régi tagjaival.

A klinikai vizsgálatok alapján a nebiivolol logikus lehetőség olyan esetekben, amikor béta-receptor-blokkoló adására van szükség. Összetett hatásmechanizmusa potenciális előnyöket jelenthet a biztonságosság és a tolerabilitás szempontjából a hagyományos béta-blokkolókkal szemben.

A 2007 nyarán megjelent legújabb európai hipertoniaajánlás változatlanul az elsőként választandó készítmények között szerepelteti a béta-receptor-blokkolókat, mindössze a korábban előszeretettel alkalmazott kombinációjukat diuretikummal nem javasolja, azok diabetogén hatása miatt.

A béta-blokkolókkal kapcsolatos vita nem lezárt. Jelen tudásunk szerint célszerű az atenolol alkalmazását kerülni, és a korszerű, harmadik generációs, az anyagcsere befolyásolása szempontjából legalább neutrális szereket (nebiivolol, carvedilol) kell előnyben részesíteni mind a szövődménymentes, mind a szövődményes hypertonia kezelésében.

dr. Páll Dénes,

Debreceni Egyetem,  
Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
I. Sz. Belgyógyászati Klinika



HÍR

### III. FIATAL HIPERTONOLÓGUSOK FÓRUMA

Időpont: 2007. szeptember 14–16.

Helyszín: Hunguest Hotel Béke, H-4200 Hajdúszoboszló, Mátyás király sétány 10.

A fórum tudományos programja kötelezően választható egyetemi tanfolyam. Az 52/2003. (VIII. 22.) ESZCSM rendelet alapján a Semmelweis Egyetemen került minősítésre. Kódszám: SE-ÁOK/2007-07/00019. Pontértéke vizsgával: 22 kreditpont (az igazolás kiállításához szükséges a nyilvántartási szám).

*Tervezett témák:*

2007. szeptember 14.

*Célszervkárosodások:* patomechanizmus, diagnózis, kezelés: központi idegrendszer, szív, szem, vese.

2007. szeptember 15.

*Tubulopathiák és hypertonia:* Gordon szindróma & Co.: Mit tanulhatunk tőlük? A hypo- és hyperkalaemia differenciáldiagnózisa; A hypo- és hypernatraemia differenciáldiagnózisa.

Béta-blokkolók mint első vonalbeli szerek. Pró és kontra.

*Új mechanizmusok és terápiák cardiovascularis megbetegedésekben:* Génapú kezelési lehetőségek a kardiológiában; Renin-angiotenzin rendszer: ACE-2, AT1-7; Új molekuláris közvetítők a szív szöveti átépülésében.

*Az endotheldiszfunkciótól az atherosclerosisig, a diagnosztika és a terápia lehetőségei:* Az endotheldiszfunkció jelentősége, befolyásolásának lehetőségei; Az endotheldiszfunkció klinikai manifesztációi; A szubklinikus és manifeszt atherosclerosis vizsgálatának lehetőségei; A hypertonia és az atherosclerosis kapcsolata: a terápia lehetőségei.

*Mi van a szűkületen túl?* Az endovascularis terápia hatékonyságának kérdései: carotisok, coronariák, arteria renalis, alsó végtagi erek.

2007. szeptember 16.

*A hyperlipidaemia kezelése az evidenciák tükrében:* 2-es típusú diabetes, hyperlipidaemia, cardiovascularis kockázat – epidemiológiai adatok; Statinkezelés az evidenciák tükrében; Fibrátkezelés az evidenciák tükrében.

*A hipertenzív sürgősségi állapotok praehospitalis és hospitalis ellátása:* Hipertenzív krízis – hogyan értékeljük? Hipertenzív sürgősségi állapotok: helyszíntől az intézetig; Hipertenzív sürgősségi állapotok intézeti ellátása.

Tesztírás.

*Tudományos információ:* dr. Tislér András, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika; 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A. Telefon: (1) 210-0278; fax: (1) 313-0250. E-mail: [tisand@bel1.sote.hu](mailto:tisand@bel1.sote.hu)

*A fórum szervezője:* MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda; 1051 Budapest, Nádor u. 36. Levél-cím: 1443 Budapest, Pf. 145. <http://www.motesz.hu>