

MR NOED tanulmány

Megalapozott Remény – a Nitrogén-monoxid Óv az Erectilis Diszfunkciótól

A férfiak által gyűlölt és szégyellett működési zavart Shakespeare korában nem hívták erectilis diszfunkciónak, de létezett. Egykoron ritkább csak azért lehetett, mert lényegesen kevesebb volt az idős ember. A világ különböző tájain végzett populációs vizsgálatok tanúsága szerint az erectilis diszfunkció gyakorisága a kor előrehaladtával növekszik. Ebben valószínűleg nem az évek önmagukban, hanem az időskorban mind gyakoribb, az erectilis diszfunkció megjelenését előidéző betegségek – érelmeszesedés, cukorbetegség, hipertónia – játszanak alapvető szerepet.

Az artériás hypertensio kóros szerepe általánosan elfogadott a cardiovascularis és renalis kórfolyamatok – szélütés, infarktusz, vesekárosodás – létrejöttében, de az utóbbi évtizedekben mind több adat került birtokunkba, amelyek szerint a magas vérnyomás kedvezőtlenül befolyásolja a férfiak szexuális képességét is. A jelenleg érvényes amerikai terápiás irányelv leszögezi, hogy az erectilis funkciónak a korosodással összefüggő romlását a vérnyomás emelkedése gyorsítja.

A hypertónia gyógyszeres kezelésére minden szempontból szükség van, azonban a vérnyomáscsökkentők erectilis diszfunkcióhoz vezető mellékhatásáról számos megfigyelés, anekdotikus adat, hit és tévhit forog közszájon, de kevés a hiteles érdeklődő tanulmány. Több vizsgálat arra utalt, hogy az antihipertenzívumként szedett béta-blokkolók hozzájárulhattak az erectilis diszfunkció megjelenéséhez, de az adatok ellentmondóak voltak, és az is kérdés maradt, hogy a különböző béta-blokkoló szerek között ilyen szempontból van-e különbség.

Ez a kérdés annál is jogosabb, hogy megjelent a klinikumban a béta-blokkolók negyedik generációja, a nebivolol, aminek bizonyos hatásai jelentősen különböznek a gyógyszercsoport korábbi változataitól. A nebivolol vérnyomáscsökkentő tulajdonsága részben közvetlen értágító hatásának köszönhető, mert fokozza az értágító nitrogén-monoxid felszabadulását az endothelium sejtjeiből. Mivel az erectilis diszfunkció mechanizmusában – éppen az endothelium károsodása

„Rágalom, uram: mert ni, mit mond itt a csúfolkodó gaz kópé, hogy az öreg embernek ősz a szakálla, ráncos az orcája, szeméből sűrű gyanta szivárogo és szilvafa-enyv, amellet bőséges észfogyatéka és erősen gyenge ágyéka van...”

(*Hamlet, 2. felvonás 2. szín, Arany János fordítása*)

következtében – a nitrogén-monoxid keletkezésének zavara ismerhető fel, igen indokoltnak tűnt annak vizsgálata, hogy a hypertóniás férfiak nebivololkezelése során a vérnyomás csökkenése mellett miképpen alakul a szexuális funkció, milyen gyakorisággal fordul elő erectilis diszfunkció. Ennek tanulmányozására szervezték a MR NOED tanulmányt [Nitric Oxide, Erectile Dysfunction and Beta-Blocker Therapy (MR NOED Study)] (1).

A hypertónia béta-blokkoló terápiája, nitrogén-monoxid és erectilis diszfunkció: MR NOED

A vizsgálatot német kutatók végezték Münchenben, Kölnben és Weiden egyik klinikáján. *Brixius* és munkatársai azt vizsgálták, hogy nebivolol adására hogyan változik a vérnyomás mellett az erectilis funkció is az újonnan fölfedezett vagy már ismert, enyhe hypertóniában szenvedő férfiak esetében. A nebivolol hatását metoprolollal hasonlították össze. A vizsgálatba azokat sorolták be, akiknek tenziója 140–159/90–99 Hgmm között volt, vagy a magas vérnyomás már korábban kiderült és ezért antihipertenzív kezelést kaptak. A vizsgált személyek életkora 40–55 év volt.

A vizsgált személyek valamennyien legalább fél éve stabil heteroszexuális kapcsolatban éltek és korábban semmiféle erectilis diszfunkciós tünetet nem észleltek. A szexuális funkciót a nemzetközileg használt és elfogadott „international index of erectile function” (IIEF) kérdőív kitöltésével értékelték, ami 15 kérdést tartalmaz. A férfiakat kettős vak módon, véletlenszerű beválasztás szerint sorolták a két vizsgálati csoportba. A vizsgálat keresztetett elrendezéssel folyt: kéthetes bevezető – placebo – időszak után a hypertóniások vagy napi egy tableta (5 mg) nebivololt, vagy napi egy

A nebivolol fokozza az értágító nitrogén-monoxid felszabadulását az endothelium sejtjeiből.

adagban 95 mg metoprololszuccinátot szedtek 12 héten keresztül, majd megint kéthetes placeboperiódus következett és gyógyszeres újból 12 hétre. A betegeket a vizsgálatba soroláskor, a placeboperiódusok végén, illetve a kezelési időszakban négyhetenként vizsgálták. A résztvevők naplót vezettek szexuális életükről, és minden vizit alkalmával kitöltötték az IIEF-kérdőívet.

Eredmények

A vizsgálatot valamennyi résztvevő, mind a 48 hypertoniás befejezte. A vizsgálat kezdetén a két csoport tagjainak adatai (életkor, testtömegindex, vérnyomás) megfelelően egyeztek. Tekintve, hogy a második gyógyszeres időszakának elején a kiindulási tenziók eleve alacsonyabbak voltak, mint az első placebo-időszakot követően, a második gyógyszeres kezelés kisebb mértékű vérnyomáscsökkenéssel járt, de ez a használt gyógyszertől függetlenül érvényesült. A normális vérnyomásértéket (140/90 Hgmm) valamennyi beteg elérte a kezelés végére, és a nebivolol-, illetve metoprololterápia között statisztikailag értékelhető különbség nem volt.

A nebivolol kissé fokozta a hypertóniások szexuális aktivitását.

Különbözött viszont a két terápia hatása a szexuális funkcióra. A vizsgálat elsődleges végpontja a két kezelési program végén fölvetett IIEF-pontszám volt. Az első terápiás időszak végén a nebivolol szedése mellett statisztikailag jelentős változás nem volt (-0,08 pont) és ugyanez volt érvényes a második periódusra is (+0,35 pont). Ezzel szemben az első 12 hétben metoprololt szedőknél az erectilis funkció romlott 1,17 ponttal és hasonló változás volt a második kezelési időszakra (0,68 pont). A metoprololterápia utáni kimosási két hétben az erectilis funkció csak részlegesen állt helyre. A vizsgálat kezdetétől figyelembe véve valamennyi adatot, a nebivolol az IIEF-pontszámot gyakorlatilag nem befolyásolta (+0,13 pont), míg az erectilis pontszám a metoprolol szedésének a végére szignifikánsan csökkent (-0,92 pont). A másodlagos értékelési pontok a kérdőívre adott egyes válaszok voltak, amelyek a szexuális aktivitás részleteinek ugyancsak kedvező irányú változását jelezték nebivolol hatására.

A vizsgálat során jelentős mellékhatás, szövődmény nem fordult elő, és a betegek mindkét gyógyszert jól tolerálták: a teljes csoport 98%-a a terápiát jónak vagy igen jónak minősítette.

Gondolatok és tanulságok

A krónikus gyógyszeres kezelés – főként a betegnek egyébként panaszt általában nem okozó – hypertóniabetegségben gyakran nem megfelelően hatásos. A betegek terápiahűsége rossz, kiváltképp akkor, ha mellékhatást tapasztalnak vagy mellékhatástól – például

erectilis diszfunkció bekövetkezésétől – tartanak. Az a tudat, ami nem csupán a hypertóniások, de az orvosok között is elterjedt, hogy a béta-blokkoló terápianak erectilis diszfunkció lehet a következménye, sok magas vérnyomású férfi beteget visszatart attól, hogy ilyen csoportba tartozó készítményt szedjen. Az is ismert, hogy a béta-blokkolókkal kezelt férfiak a nemkívánatos hatástól tartva, a tervezett szexuális aktivitás előtt az egyébként nekik javasolt gyógyszer bevitelét kihagyják, „gyógyszerszabadságra” mennek – ennek gyakran az a következménye, hogy előbb-utóbb teljesen abbahagyják a béta-blokkoló szedését, és a vérnyomásmérszintje szinte teljesen megszűnik.

A MR NOED igen hatékony antihypertenzív programnak bizonyult: valamennyi résztvevőnek normalizálódott mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomása. A jó tenzió, illetve a tablettavisszaszámlálással követett terápiahűség egyaránt arra utalt, hogy a betegek pontosan szedték a gyógyszerüket. A kettős vak vizsgálati elrendezés alapján a résztvevők nem tudták, hogy mikor, melyik készítményt szedik, így a betegek tudata az eredményt nem befolyásolhatta.

Ez azért is fontos, mert éppen a béta-blokkoló szedése közben megjelenő erectilis diszfunkcióval kapcsolatban derült ki, hogy a mellékhatás a beteg előítéleteitől is függ. Évekkel ezelőtt *Silvestri* és munkatársai kimutatták (2), hogy abban a betegcsoportban, amelynek tagjai nem tudták, milyen vérnyomáscsökkentőt szednek, erectilis diszfunkció csak egy esetben fordult elő (3,1%); azok között, akik tudták, hogy gyógyszerük béta-blokkoló (atenolol), de a mellékhatás kockázatáról nem kaptak fölvilágosítást a vizsgálat elején, az erectilis diszfunkció gyakorisága 15,6%-nak adódott, ha viszont a betegeknek a gyógyszer nevén kívül azt is elmondták, hogy a mellékhatás erectilis diszfunkció lehet, erectilis működési zavar 31,2%-ban jelentkezett.

A nebivolol nemhogy rontotta volna a hypertóniások szexuális aktivitását, hanem kissé fokozta azt, miközben vérnyomáscsökkentő hatása is kifogástalanul érvényesült. A nebivolol és a metoprolol effektusa az erectilis funkcióra klinikai farmakológusok szerint azért különbözhet, mert a két készítmény hatásmechanizmusában jelentős különbség van (3). A nebivolol módosítani képes az endothelialis nitrogén-monoxid-rendszert, növeli mind a coronaria-, mind a perifériás értágulatot, fokozza a nitrogén-monoxid-főszabadulását, ezáltal a perifériás ellenállás csökken. Az artériás és vénás vasodilatatio a béta-adrenerg receptorokon kifejtett hatástól független jelenség. A terápia során emelkedik a verőtérifogat, ami azért igen figyelemre méltó, mert ez a béta-blokkoló hatás miatt bekövetkező negatív kronotrópia ellenére észlelhető. Föltételezés szerint a nitrogén-monoxid-mechanizmus útján nem csupán általában emelkedik a perctérifogat, de célzottan növekedhet a penisben is a véráramlás. Az erectilis funkció javulása, amit az MR NOED eredményei jeleztek, a kiserek és a mikroerek átáramlásának fokozódására utal.

Az bizonyítottnak vehető, hogy a nebivolol növeli a nitrogén-monoxid-főszabadulást az endothelsejtek-

ből (4), de egyelőre nem tisztázott, hogy más sejttípusok esetén is létrejöhet-e hasonló jelenség (például a corpus cavernosum simaizomsejtjei). Arra vannak adatok, hogy az erek simaizomsejtjeivel szemben a corpus cavernosum sejtjeiben van endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) és ennek az aktiválódása része lehet az erectív funkciónak, sőt, olyan eredmények is voltak, amelyek szerint a corpus cavernosumban béta-adrenoreceptorok is jelen vannak, de ez a kérdés további tanulmányokat igényel.

Fontos klinikai tanulmány az MR NOED, mert azt bizonyítja, hogy a különböző béta-blokkoló molekulák farmakológiai tulajdonságai jelentősen különböznek egymástól, és a klinikumban a korábbiaknál céltartabban választhatjuk ki betegeinknek a számukra

optimális kezelést. Ma a legtöbb beteg, akinek a terápiás irányelvek szerint, ha nincsen intolerancia vagy kontraindikáció, kötelező béta-blokkolót adni, nem csak a hipertónia miatt igényli ennek a gyógyszercsoportnak valamelyik készítményét. Az ismertetett vizsgálat eredményei megalapozott reményt nyújtanak arra, hogy a nevíbolol használatát nem kíséri olyan nemkívánatos hatás – erectilis diszfunkció –, ami korábban sok magas vérnyomásos férfi beteget visszariasztott a számára szükséges béta-blokkoló szedésétől.

dr. Matos Lajos

Szent János Kórház,
Kardiológiai Járóbeteg-rendelés,
Budapest

IRODALOM

1. Brixius K, Middeke M, Lichenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 2007;34:327-31.
2. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928-32.
3. Erhardt PW, Matos L. Selective beta-adrenergic receptor-blocking agents. In: Analogue-based drug discovery. By Fischer J, Ganellin CR (eds.). Weinheim: Wiley-VCH GmbH & Co; 2006. p. 193-232.
4. Matos L. Erectilis diszfunkció = No NO? *LAM* 2007;17(1):50-52.



HÍR

OALKO 2007

Az Országos Alapellátási Intézet megrendezi az Országos Alapellátási Kongresszus 2007-et. A kongresszus fővédnöke: *dr. Falus Ferenc*, országos tiszti főorvos, védnöke: *dr. Vécsei László* egyetemi tanár, a MOTESZ elnöke.

Tudományos szervezőbizottság: *dr. Balogh Sándor*, *dr. Hajnal Ferenc*, *dr. Ilyés István*, *dr. Kiss István*, *dr. Nagy Lajos*, *dr. Kalabay László*.

Helyszín: MOTESZ-székház, 1055 Budapest, Kossuth L. tér 6-8.

Időpont: 2007. október 26-27.

A tudományos program főtémái:

I. Egészségügyi rendszer átalakítása, kistérségi alapellátás, kistérségi egészségprogram

II. Szív- és érrendszeri nemzeti program

Cardiovascularis betegségek: prevenció, kezelés, gondozás

Hypertónia, diabétesz, zsírsanyagcsere-zavarok

Az érrendszer megóvása, prevenció programok

Minőségbiztosítás és gondozás

A szűrés szerepe és kompetenciája a gondozásban

Tudományos információ: *dr. Balogh Sándor* főigazgató, Országos Alapellátási Intézet, 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35.

Telefon: (1) 239-0475, fax: (1) 239-0474.

A kongresszus szervezője: MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda Kft. 1051 Budapest, Nádor u. 36., Szalma Márta. Telefon: (1) 311-6687, fax: (1) 383-7918. Internet: <http://www.motesz.hu>

Szállásinformáció: Szepesi Gizella. Telefon: (1) 332-4556, fax: (1) 383-7918.

E-mail: szallas@motesz.hu