

GYÓGYSZERÉSZ

T O V Á B B K É P Z É S



291-293.



A táplálékallergia prevenciósi lehetőségei

Ételprovokációk

A modern technológia a diabétesz gondozásában

A lokális készítmények helye a bőrgyógyászatban

Béta-blokkolók napjainkban



Ábrahám György dr., Gajdán Nikolett dr.

Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinika, Szeged

Béta-blokkolók napjainkban Fókuszban a bisoprolol és a nebivolol

A BÉTA-BLOKKOLÓ SZEREK ÚJ KORSZAKOT NYITOTTAK A KARDIOVASZKULÁRIS TERÁPIÁBAN. OLYAN, ÖNMAGUKBAN ROSSZ KÓRJÓSLATÚ BETEGSÉGEK KEZELÉSE VÁLT HATÉKONYABBÁ, MINT AZ ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG, A SZÍVELÉGTELENSÉG, A PITVARFIBRILLÁCIÓ VAGY A MAGAS VÉRNYOMÁS. MINDEZ FŐKÉNT A SZÍVBETEGSÉGEK VONATKOZÁSÁBAN SOK-SOK MEGMENTETT EMBERÉLETBEN MÉRHETŐ MIND A MAI NAPIG. A BÉTA-BLOKKOLÓK, BÁR HATÁSUK ALAPMECHANIZMUSA AZONOS, MÉGSEM EGYFORMA TULAJDONSÁGOKKAL RENDELKEZŐ GYÓGYSZEREK. MEGHATÁROZÓ KÉPVISELŐIK A BISOPROLOL ÉS A NEBIVOLOL. SZERZŐK – A TELJESSÉG IGÉNYE NÉLKÜL – FÓKUSZÁLT ÁTTEKINTÉST ADNAK E SZEREK ALKALMAZHATÓSÁGÁRÓL, A KARDIOVASZKULÁRIS TERÁPIÁBAN BETÖLTÖTT FONTOS SZEREPÜKRŐL.

Béta-blokkoló család

A béta-blokkoló szerek felfedezése, kifejlesztése, gyógyszerként történő terápiás alkalmazása egyike a modern kémia- és az orvostudomány csodálatos sikertörténeteinek. A receptor teória felvetése elsősorban *Ehrlich és Langley* nevéhez kapcsolódik, majd 1948-ban *Ahlquist* leírta az alfa- és béta-receptor családot. Az első béta-blokkolót, a dichloroisoprenalint 1958-ban mutatták be, majd *Sir James Black* 1962-ben, négy év céltudatos kutatómunka eredményeként publikálta az első, a klinikumban azóta is sikeresen alkalmazott szert, a propranololt. Munkásságát, amely felölelte a béta-adrenerg blokádnak teljes felfedezését, 1988-ban Nobel-díjjal ismerték el (1). A díj nemcsak személyének szólt, de felhívta a figyelmet az adrenerg rendszer kiemelt jelentőségére is. Azóta béta-blokkoló szerek generációit fejlesztették ki és karrierjük mind a mai napig töretlenül ível, hiszen a kardiovaszkuláris (CV) terápia alapgyógyszereiként tekinthetünk rájuk, amelyeknek a CV

kontinuum minden stációjában meghatározó a jelentőségük. A magasvérnyomás-betegség (HT), a pitvarfibrilláció (AF), az iszkémiás szívbetegség (ISZB), a szívelégtelenség (CHF) kezelésében a béta-blokkolók kulcsszerepet töltenek be. Emlékeztetőül: az adrenerg béta-receptoroknak alapvetően három típusát különböztetjük meg. A béta-1-receptorok elsősorban a szívizomzatban találhatóak, míg a béta-2-receptorok több szervrendszerben is kimutathatóak, elsődlegesen a simaizomtónus szabályozásában vesznek részt, de befolyásolják az anyagcsere folyamatokat is (2). A béta-3-receptoroknak van jelen ismereteink szerint a legkisebb gyakorlati jelentősége, a zsírszövet lipolízisében, valamint a vázizomzat hőtermelésében játszanak főként szerepet, de nitrogén-monoxid (NO) felszabadításában is közreműködnek (3).

A béta-blokkoló családját számos készítmény alkotja. Gyakorlati használatbavételük ideje, farmakokinetikai, farmakodinamikai tulajdonságaik, klinikai viselkedésük és egyéb szempontok alapján sokféleképpen csoportosíthat-

juk őket. A gyakorlatban leginkább a „generációs” beosztást alkalmazzuk. A továbbiakban két olyan szerre – a bisoprololra és a nebivololra – fókuszálunk, amik tulajdonságaik, használatuk kedvező tapasztalatai alapján méltán tekinthetők meghatározóknak a napi gyógyító gyakorlatban.

Bisoprolol, nebivolol

A bisoprolol második generációs béta-blokkoló, amely kifejezett béta-1-szelektivitással rendelkezik. A nebivolol harmadik generációként jelöljük, amely értágító hatással is rendelkezik NO-mechanizmus által (4). A bisoprolol gyógyászati felhasználását 1986-ban engedélyezték, a nebivolol néhány évvel később, 1997-ben került forgalomba (5). Mindkét készítmény vízoldékony és hosszú felezési idővel rendelkezik (mindkettő átlagban 10-12 óra) (6, 7). A bisoprolol biohasznosulása 90%-os; fele-fele arányban metabolizálódik a májon és a vesén át; ugyanakkor 10 ml/min/1,73 m² kreatinin clearance alatt felezési ideje akár 24 órára megnyúlhat (8). A nebivol-

ol metabolizációja döntően CYP2D6 mediált hidroxilációval történik és átlagban 38% vizelettel, míg 44% széklettel távozik (ez alapvetően a CYP2D6 aktivitástól függ és vannak alternatív utak is, ezért „nem jön ki” a 100%) [9]. A bisoprolol az egyik legszelektívebb béta-blokkoló, ugyanakkor a nebivolollal összehasonlítva, utóbbi 3,5-szer szelektívebb. A nebivolol 321-szer nagyobb affinitású a béta-1-receptorhoz, mint a béta-2-höz [10]. A nebivolol szignifikáns értágító hatása – szemben az alfa-1-blokkoló hatású carvedilollal és labetalollal –, az endothel nitrogén-oxid szintáz révén (eNOS) valósul meg, amely következtében megemelkedik a lokális NO szint. Ezen felül antioxidáns hatása is tovább segíti a vazodilatációt, mert csökkenti a gyulladáshoz vezető molekulák felszabadulását. E hatásokban a béta-3-receptoroknak is fontos szerepe van. Mindezek a hatások aggregációgátlást is eredményeznek [11, 12].

Terápiás tapasztalatok

A béta-blokkolók használata az évek folyamán irányelvekben kristályosodott ki; a továbbiakban a bisoprolol és a nebivolol CV területen szerzett terápiás tapasztalataira koncentrálnunk. Egyik fő alkalmazási területük a szívelégtelenség. E téren mind az amerikai kardiológus társaságok (ACC/AHA), mind az Európai Kardiológus Társaság (ESC) guideline-jában elsővonalbeli kezelésként javasolják a béta-blokkolókat. Különbség, hogy a bisoprololt, carvedilolt és metoprololt mindkét guideline megnevezi, míg a nebivololt, csak az ESC ajánlása nevesíti. A bisoprolol ezirányú kedvező hatásait a CIBIS-vizsgálatok bizonyították. A CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) vizsgálatban 641 krónikus szívelégtelen beteget vontak be, az aktív placebóval szemben szignifikáns mortalitás-csökkenés nem következett be, de a készítmény kiváló tolerálhatósága bebizonyosodott [13]. Ugyanakkor a későbbiekben retrospektív elemzéssel megállapították, hogy a CIBIS-vizsgálatban a 20% alatti ejekciós frakcióval élő betegek számára volt a legelőnyösebb a kezelés [14].

A CIBIS tapasztalatai alapján tervezték meg a CIBIS II-vizsgálatot, amelybe 2647 NYHA III-IV stádiumú, 35% alatti ejekciós frakcióval élő pácienset vontak be. A betegeket a maximálisan tolerálható bisoprolol dózissal kezelték és így az átlag 1,3 éves követési idő alatt olyannyira szignifikáns mortalitásbeli különbség alakult ki – placebo ág 228 (17,3%), aktív ág 156 (11,8%) halálozás –, hogy a vizsgálatot a tervezett idő előtt etikai okok miatt fel kellett függeszteni. Összességében a CV mortalitás (HR 0,71), a hirtelen szívhalál (HR 0,56), a kórházi felvételek száma (HR 0,8) szignifikánsan csökkent [15]. A CIBIS III-vizsgálatba 1010 NYHA II-III stádiumú 65 év feletti pácienset vontak be. Ebben az életkori tartományban nem detektáltak szignifikáns különbséget [16]. Fontos kérdés tehát, hogy magasabb életkorú szívelégtelenekben hozhat-e benefitet a béta-blokkoló kezelés. Erre keresték a választ a nebivololterápia alapú SENIORS-vizsgálatban, amelybe 2128 hetven év feletti beteget (átlagéletkor 76±4,7 év) vontak be, 35% vagy az alatti ejekciós frakcióval, átlag 21 hónapos követési idővel. Az aktív ágon 1067 beteg kapott 1,25-10,00 mg (átlag 7,7 mg) nebivololt. Az elsődleges végpont (halálozás vagy kórházi felvétel) a nebivololcsoportban 31,1% [332 beteg], míg a placebócsoportban 35,3% [375 beteg] volt (HR 0,86). A bármely okú halálozás a nebivolol csoportban 15,8% [169 beteg], míg a placebócsoportban 18,1% [192 beteg] volt (HR 0,88) [17].

Mind a bisoprolol, mind a nebivolol hatékonyan alkalmazhatóak a hipertónia kezelésében is. Az ESC/ESH/MHT 2018-as ajánlása pontosan definiálja, hogy a HT bármely stádiumában kiegészíthető az antihipertenzív terápia béta-blokkolóval, ha adásának egyébként fennállnak az indikációi (CHF, angina, infarktusz utáni állapot, AF, fiatal terhes, vagy terhességet tervező nők) [18]. A klasszikus béta-blokkolók elsődlegesen a negatív kronotrop és inotrop hatásukkal, a cardiac output redukciójával csökkentik a perifériás vérnyomást, míg kevésbé mérséklik a centrális aortanyomást. A vazodilatátor típusú béta-blokkolók – így a nebivolol

is – elsődlegesen a szisztémás vaszkuláris rezisztencia csökkentésével fejtik ki hatásukat. Előnyük a preload és az afterload csökkentése [19].

Akut koronáriszindrómában a béta-blokkolók csökkentik a myocardium oxigénigényét; mérséklődik a vérnyomás és a myocardium kontraktilitása is. Alkalmazásuk – ha nem áll fenn abszolút kontraindikáció – az akut szakot követően, de 24 órán belül a leghatékonyabb. Krónikus koronáriszindrómában szintén kedvező eredményeket értek el a használatukkal [20, 21].

Kardiovaszkuláris betegek között a populációs átlagot meghaladó mértékű a dyslipidaemia és a szénhidrátanyagcsereszavar előfordulása is. A béta-blokkolók közül a nebivololt anyagcsere-semlegesség jellemzi, így alkalmazása ilyen esetekben különösen javasolt [22].

További speciális betegcsoportot képeznek a krónikus obstruktív tüdőbetegek. Körükben különösen fontos a béta-1-receptorszelektivitás a bronchoconstrictio elkerülésére. Az ajánlások szerint a bisoprolol, metoprolol, nebivolol körből javasolt választani [23, 24]. A választást segíti, hogy a béta-blokkolók közül a nebivolol rendelkezik a legjobb szelektivitási indexszel [321], ezt követi a bisoprolol [26], majd a fent említettek közül a metoprolol [25]. A már idézett vizsgálatok alapján a nebivolol NO termelése és antioxidáns hatása miatt további kedvező tulajdonságokkal is rendelkezik, amelyeket az obstruktív tüdőbeteghez társult HT kezelésének jó eredményei is bizonyítottak [25].

Összegzés

A béta-blokkolók a CV terápiás repertoár hosszú évtizedek óta meghatározó készítményei, amelyek alkalmazásának guidelineváltozásai – cseppben a tenger – jól jellemzik ismereteink bővülését és a nagy vizsgálatok eredményeinek a napi terápiás szokásainkra gyakorolt hatását. Nem alkotnak egységes gyógyszer-csoportot, mert egyes képviselőik egyedi tulajdonságokkal is rendelkeznek. Mind a bisoprolol, mind a nebivolol számos meghatározó vizsgálatban bizonyított.

A bisoprolol a magas vérnyomás, az iszkémiás szívbetege, az angina pectoris, a stabil, krónikus, csökkent balkamrai szisztolés funkcióval járó szívelégtelenség kezelésének megbízható gyógyszere, különösen a 65 éves életkor alatti populációban, de segít a szívritmus optimalizálásában is. Nagy vizsgálatok bizonyították, hogy időben kezdve és maximálisra

titrálva adagját érhető el vele optimális hatékonyság. A nebivolol egyedi vazodilatátor sajátossága – NO liberáló képessége – révén a HT megbízható gyógyszere mind perifériás, mind centrális hatásmechanizmussal. Egyaránt hatékony a szívelégtelenség stabil, enyhe és közép súlyos krónikus formáiban a standard terápiák mellett, 70 éves vagy idősebb betegeknél

is. Mindehhez anyagcsere semlegeség is társul. Mindkét készítmény egyaránt alkalmazható krónikus obstruktív tüdőbetegség esetén is.

A béta-blokkolók – így a bisoprolol és a nebivolol is – olyan terápiás szabadságot biztosítanak a CV kontinuumban, amellyel minden betegünk számára megadhatjuk a személyre szabott optimális hatékonyságú kezelést.

Irodalom

1. <https://www.nms.ac.uk/explore-our-collections/stories/science-and-technology/sir-james-blacks-nobel-prize-medal>
2. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, et al. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev* 2019; 15 (1): 22–31.
3. Ferrer-Lorente R, Cabot C, Fernández-López JA, et al. Combined effects of oleoyl-estrone and a β_3 -adrenergic agonist [CL316,243] on lipid stores of diet-induced overweight male Wistar rats. *Life Sciences* 2005; 77 (16): 2051–2058.
4. Nádházi Z. Gondolatok a béta-blokkolókról, mint antihypertensív szerekről. *Cardiologia Hungarica* 2019; 49: 188–192.
5. Fischer J, Ganellin CR (editor). *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons 2006. p. 461. ISBN 9783527607495
6. Leopold G, Pabst J, Ungethüm W, et al. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 1986; 26 (8): 616–621.
7. Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 339–344.
8. Kirch W, Rose I, Demers HG, et al. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13 (2): 110–117.
9. <https://go.drugbank.com/drugs/DB04861>
10. Bundkirchen A, Brixius K, Bölcck B, et al. Beta 1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H]CGP 12.177 and [125I]iodocyanopindolol binding studies. *B Eur J Pharmacol* 2003; 460 (1): 19–26.
11. Munzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1491–1499.
12. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 189–202.
13. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) *Circulation* 1994; 90: 1765–1773.
14. Funck-Brentano C, Lancar R, Le Heuzey JY, et al. Predictors of medical events in patients enrolled in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS): a study of the interactions between beta-blocker therapy and occurrence of critical events using analysis of competitive risks. *Am Heart J* 2000; 139 (2 Pt 1): 262–271.
15. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103 (10): 1428–1433.
16. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P. CIBIS III Investigators: Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112 (16): 2426–2435.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. 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 (3): 215–225.
18. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–3104.
19. Venkata C, Ram S. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 106 (12): 1819–1825.
20. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020; ehaa575
21. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2019; 41 (3): 407–477.
22. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019; 41 (2): 255–323.
23. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, et al. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc*, 2018; 93:1488–1502.; Mirza S., Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD: COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 1488–1502.
24. Ponikowski, P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of Eur Heart J 2016; 37: 2129–2200.
25. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3 (4): 329–334.