

Dr. Pál Klára, Dr. Dénes László

Kardioszelektív béta- receptor blokkoló alkalmazási lehetősége krónikus obstruktív tüdőbetegségben társbetegségek esetén

Bevezetés

A béta-receptor blokkoló szerek terápiás előnyeit angina pectorisz, hipertónia, ritmuszavarok, posztinfarktusos állapotokban, szívelégtelenség kezelésében használjuk ki. Krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek béta-receptor blokkolóval történő kezelése csak akkor indokolt, ha a betegnek van olyan strukturális szívbetegsége, aminek béta-blokkolóval történő kezelésével jelentős életminőség és/vagy mortalitás javulást lehet elérni. Ide döntően a posztinfarktusos állapot és a szívelégtelenség tartozik. Megfelelő gyógyszer kiválasztása esetén a kardioszelektív béta-receptor blokkoló készítmények enyhe és közepes légúti obstrukcióval járó tüdőbetegségben biztonságosan adhatók. A súlyos fokú légzési elégtelenséget okozó obstrukció esetén azonban továbbra sem ajánlott béta blokkoló készítmények adása.

Béta-adrenerg blokkolók

A béta – receptor blokkoló szerek a belgyógyászati terápiában régóta használatosak és napjainkban a kardiovaszkuláris farmakoterápia leggyakrabban alkalmazott gyógyszerei.

A béta adrenoreceptorok különböző típusainak felismerése (béta-1, béta-2) az elmúlt évszázad egyik legfontosabb felfedezését jelentették. A két típusú receptort 1967-ben Land és munkatársai különítették el. A béta-1 receptorok elsősorban a szívben találhatóak, de a miokardiumban mintegy 20-25%-nyi béta-2 receptor is kimutatható. A vaszkuláris simaizomzatban, valamint a

bronchusokban a béta-2 receptorok dominálnak, míg a béta-1 receptorok teszik ki az adrenoreceptorok 10-30%-át a submucosus mirigyekben és az alveolusok falában.¹ A receptorok tulajdonságainak jellemzésével összefüggésben indult meg a kutatás a szelektivitás befolyásolhatóságának feltárása érdekében.

A hatvanas években vezették be a klinikai gyakorlatba az első, nem szelektív (béta-1 és béta-2) receptort is blokkoló úgynevezett első generációs készítményt, a propranololt. Ezt követően a később forgalomba került már szelektív béta-1 blokkolókat második generációs, kardioszelektív béta-blokkolók közé soroljuk (metoprolol, bisoprolol, atenolol). A nyolcvanas évek elején jelentek meg az ún. harmadik generációs szerek, melyek már vazodilatátor tulajdonsággal is rendelkeznek. Alaptípusa a carvedilol, mely nem szelektív béta-blokkoló, alfa-adrenerg receptort blokkoló tulajdonsága is van. A nebivolol nagyfokban szelektív béta-1 receptort blokkoló készítmény, jellegzetes egyedi tulajdonsága, hogy stimulálja az endotheliális nitrogén-monoxid (NO) szintézist, s ezáltal vazodilatatív és antioxidáns tulajdonsággal is rendelkezik.

Klinikai alkalmazás

A béta-receptor blokkolók klinikai alkalmazásával kapcsolatban a **receptor szelektivitás**, az **indikáció**, és a **mellékhatások** kérdése a legfontosabb.

A béta-1 **szelektivitás** sorrendje humán miokardium esetében: nebi-

volol > bisoprolol > metoprolol > carvedilol.^{2,3} A béta-1 szelektivitási arány a béta-1, illetve a béta-2 adrenerg receptorokra kifejtett gátló hatás aránya. Ez alapján is a legszelektívebb a nebivolol (1. táblázat). A béta-1 szelektivitás tekintetében az egyes szerek tehát eltérőek, de nagyobb dózisoknál a szelektivitás csökken, és a béta-2 receptorok is blokkolódnak.

A szelektív béta-1 receptor blokkolók **indikációja** az elmúlt évtizedekben jelentősen kiszélesedett. Kezdetben angina pectorisz, és a ritmuszavarok, majd a hipertónia kezelésére alkalmazott szerek egyre több kardiológiai betegség kezelésében váltak rutin gyógyszerekké. Különösen a posztinfarktusos betegek és a krónikus szívelégtelenségen szenvedők hosszú távú kezelésében hoztak jelentős áttörést a béta-1 receptor-blokkolók, szignifikánsan javítva ezen betegek életkilátásait.^{4,5,6} A súlyos brochokonstriktiótól való félelem miatt azonban az orvosok gyakran – még az ondokolt esetekben is – mellőzik ezen terápiát a COPD-ben szenvedő betegeknél.

A béta-1 receptor blokkolók egyik legfontosabb **mellékhatása**, a főhatásból következik. Adott esetben fokozott negatív chronotrop és dromotrop hatás következtében bradikardia és az ingerületvezetési zavar különböző súlyosságú formái alakulhatnak ki. A másik legfontosabb mellékhatásként a hörgőkre kifejtett hatást kell tekinteni. Attól függően, hogy milyen mértékű a béta-2 receptorok blokkolása, olykor igen súlyos hörgőgörcsöt, diszpnóés panaszokat okozhatnak.

Antagonista	Béta-1 szelektivitás arány
Nebivolol	288
Metoprolol	25
Atenolol	15
Propranolol	1,9

A béta-1 adrenerg receptor szelektivitás aránya

Dr. Pál Klára, Dr. Dénes László
Mohácsi Városi Kórház
Belgyógyászati Osztály
7700 Mohács, Szepessy tér 7.

A béta adrenerg blokad által indukált bronchokonstriktív mechanizmusa még nem teljesen ismert asztmában, COPD-ben, szenvedő betegek esetében. A béta adrenerg gátlás stimulálja az acetilkolin - egy hatékony bronchokonstriktor - felszabadulását a légutak kolinerg idegsetjeiből.⁷ Asztmás betegek-nél a nem szelektív béta adrenerg blokad gyakran bronchokonstriktíót okozhat a gátló preszinaptikus béta-2 adrenoreceptorok antagonistizmusa útján a kolinerg idegeken.⁸ Béta adrenerg blokad által indukált bronchokonstriktív egészséges embereken nem fordul elő. Az ő légútaik kevésbé érzékenyek az acetilkolin összehúzó hatására, mint az asztmás betegek légúta. A krónikus obstruktív tüdőbetegek, eltérően az asztmásoktól, hasonló, vagy erősebb bronchodilatátor választ mutatnak az antikolinerg gyógyszerekre, mint a béta-adrenerg agonistákra.^{9,10} Következésképpen a béta-adrenerg blokad acetilkolin által közvetített bronchokonstriktíót eredményez. A béta adrenerg blokadra adott légúti válasz változékonyságát a COPD-s betegek kolinerg receptorainak jelentős heterogenitása magyarázhatja. Mindezek alapján a nem szelektív béta - receptor blokkolók adása ismert COPD, vagy asztma bronchiale esetén kontraindikált. Kardioszelektív béta-1 blokkolók esetében ez a mellékhatás kevésbé kifejezett, de az óvatosság ekkor sem mellőzhető. Irodalmi adatok szerint a szelektív béta-1 receptor blokkolók nem befolyásolják a rövid távú légúti működést, és a kiújulások incidenciáját sem.¹¹

A napi gyakorlat problémái

A krónikus obstruktív tüdőbetegség a felnőtt lakosság 4–7%-át érinti a fejlett ipari világban. A betegség gyakorisága a nők körében valamivel kisebb, mint a férfiaknál. A prevalencia világszerte emelkedik. Az USA-ban a felnőtt lakosság 6,2%-a szenved COPD-ben, 5,4%-a pedig asztmás. Magyarországon pontos epidemiológiai adatok nincsenek, de a COPD-s betegszám 500000-re becsülhető. A krónikus obstruktív tüdőbetegség a halálokok rangsorában jelenleg világszerte a 4–6. helyen áll. 2020-ra a COPD várhatóan a 3. leggyakoribb halálókká válik a világon.

A napi gyakorlat során számtalanszor találkozhatunk olyan problémával, melynek megoldása interdiszciplinális megközelítést igényel. Figyelemmel kell lennünk a kezelés során az alapbetegség mellett a társbetegségekre is.

A társbetegségek megoszlása tekintetében, magyar adatok szerint, hipertóniás a krónikus obstruktív tüdőbetegek 35,8%-a (az USA adatokkal egyezően). Ischémiás szívbeteg 20%-uk, diabeteszes 10,4%-uk, valamint stroke-n átesett a COPD-s betegek 5,2%-a.

Tehát számos olyan beteggel találkozhatunk, akinek COPD mellett hipertóniája és/vagy szívelégtelensége, ritmuszavara is van, netán miokardiális infarktuson esett át. COPD mellett egyéb kardiovaszkuláris betegség fennállása esetén azonban a gyógyszeres kezelésnél komoly ellentmondások, sőt félelmek vannak. Ezért látszik érdekesnek ezen gyakori problémával bővebben foglalkoznunk.

A COPD-s betegek béta-receptor blokkolóval való kezelése nem indokolt, hacsak a betegnek nincs olyan kardiovaszkuláris megbetegedése, aminek béta-1 receptor blokkolóval történő kezelésével jelentős életkilátás javulást lehetne elérni. Ilyen indikáció lehet a posztinfarktusos állapot és a krónikus szívelégtelenség. Számos tanulmány igazolta posztinfarktusos betegek utánkövetése során, hogy nagyobb a túlélési esélye annak, aki béta-receptor blokkoló terápiában részesült, mint aki nem, függetlenül attól, hogy van-e a betegnek krónikus obstruktív tüdőbetegsége, vagy sem.^{12,13} Ugyanakkor az is igazolódott, hogy azon betegek, akik hosszú hatású kardioszelektív béta-blokkolót kaptak azoknak a placébóval közel azonos mértékű pulmonális vaszkuláris rezisztencia növekedésük volt, míg a nem kardioszelektív béta-blokkolót kapóknál jelentős rezisztencia növekedés volt megfigyelhető.

A kardioszelektív szerek jelentőségét a Cochrane adatbázis 2002-es véleménye is megerősíti.¹¹ 19 randomizált, placebo kontrollált vizsgálat metaanalízise megerősítette, hogy nincsenek hatással a FEV1-re és a béta-2 adrenerg stimulációra adott bronchodilatátor válaszcira. A szelektív béta-1 receptor blokkoló szerek nem fokozzák a légúti tüneteket súlyos légúti obstrukcióban

szenvedő stabil betegek esetében, és azoknál sem akiknél szignifikáns reverzibilis obstruktív összetevő volt jelen.^{14,15}

Mindezekből következik, hogy amennyiben indokolt, kardioszelektív béta-blokkoló alkalmazható a COPD-s betegknél is. Kiváltképp szívelégtelenség, illetve posztinfarktusos állapotokban. Ezen ajánlást 1999-ben az amerikai kardiológusok társasága már megtette.¹⁶ Miokardiális infarktust követően a hosszú távú béta adrenerg blokad azonos mértékben javította a COPD-ben szenvedő, illetve az ettől mentes betegek túlélését is.

A béta blokad alkalmazásából fakadó túlélési előny nagyobb, mint a szövődmények kockázata a COPD-ben szenvedők esetében.¹⁶

Salpenter és mtsai. 2002-ben 29 tanulmány alapján összeállított metaanalízisben vizsgálták a kardioszelektív béta-blokkolók mellékhatásait COPD-s betegekben.¹¹ Megállapították, hogy ezen szerek enyhe és közepes fokú légúti hyperreaktivitás esetén sem egyszeri, sem hosszabb idejű alkalmazáskor klinikailag jelentős obstrukció fokozódást (FEV1 csökkenést) nem okoz. Más szerzők élesen elkülönítik az asztma bronchiale különböző stádiumaiban és COPD-s betegknél alkalmazott béta-blokkoló kezelést. Enyhe és középsúlyos asztma bronchiale esetén a légúti obstrukció mértéke jelentéktelen, ugyanakkor súlyos esetben a hörgőkaliber csekély mértékű változása is olyan reakciósorozatot indíthat el, amely életveszélyes állapot kialakulásához vezethet.

Amennyiben COPD-s beteg béta-blokkolóval történő kezelése szükségessé válik, csakis a legszelektívebb hosszúhatású szert válasszuk, melytől a legkevesbé fordulhat elő a légúti obstrukció fokozódása.

A nebvivolol áttörést jelent a COPD-s betegek béta-blokkoló kezelésében. Erős béta-1 szelektivitású receptor blokkoló, endotheliális NO úton érvényesülő vazodilatatív hatással. Irodalmi adatok igazolják, hogy az erős béta-1 szelektivitásnak köszönhetően asztmás betegekben sem jelentkeztek a légúti áramlást rontó mellékhatások. Sem a FEV1, sem a vitálkapacitás (VC) nem változott alkalmazása során.^{17,18} A nebvivolol kedvező haemodinami-

kai hatását figyelték meg hipertóniás, valamint szívelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálatán. Csökkentette a perifériás vaszkuláris rezisztenciát, miközben cardiac output változatlan maradt a megnövekedett stroke volumen következtében. Nebivolol alkalmazása során javul a bal kamra szisztolés funkció, és a diasztolés compliance is.¹⁹ Csökkent a jobb pitvari nyomást, az átlagos pulmonális artériás nyomást, a pulmonális éknyomást, a pulmonális és szisztémás vaszkuláris rezisztenciát. A nebivolol olyan kedvező hatásokkal rendelkezik a kardiopulmonális és hemodinamikai paraméterek javítása terén nyugalomban és terhelés során is, amelyek eltérnek a klasszikus béta-adreneg antagonisták tulajdonságaitól. A különbség okának magyarázatául szolgálhat, hogy a nebivolol NO dependens vazodilatációt okoz. Így a kiemelkedően szelektív béta-1 receptor tulajdonsággal rendelkező gyógyszer endothelfunkciót javító hatással is rendelkezik. Ezáltal ez a készítmény rendkívüli előnyt élvezhet a kardiovaszkuláris prevenció terén krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők esetében is.^{20,21,22}

Összefoglalás

Krónikus obstruktív tüdőbetegknél a halál oka nagyon gyakran, 25–42%-ban kardiovaszkuláris halál. Nagy klinikai tanulmányok igazolták, hogy posztinfarktusos és krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben a kardioszelektív béta-1 receptor blokkolóval történő kezelés jelentős mortalitás javulást eredményez. Krónikus obstruktív tüdőbeteg nem kardioszelektív béta-blokkolóval történő kezelése továbbra sem indokolt. Amennyiben a COPD-s beteg miokardiális

infarktuson esett át, vagy krónikus szívelégtelenségben szenved, kardioszelektív béta-1 receptor blokkoló adható, melyek közül a COPD-s betegek számára is a harmadik generációs nebivolol alkalmazása ajánlható.

Irodalomjegyzék:

1. Cartairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ.: *Autoradiographic visualization of beta adrenoreceptor subtypes in human lung*. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132: 541-547.
2. Cleophas JT.: *Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on beta-1 adrenergic receptors*. J. Clin. Med. 1998; 2: 2-8.
3. Brixius K, Bundkirchen, Bolk B. et al: *Nebivolol, bucindolol, metoprolol, and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium*. British J. of Pharm. 2001; 133: 1330-1338.
4. Janosi A, Ghali JK, Herlitz J. et al: *Metoprolol CR/XLin postmyocardial infarction patients with chronic heart failure. Experiences from MERIT-HF*. Am. Heart J. 2003; 146: 721-728.
5. Leizorovitz A, Lechat P, Cicherat M. et al: *Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure*. CIBIS and CIBIS II. Am. Heart J. 2002; 143: 301-307.
6. The Beta-Blokker Pooling Research Group: *The Beta-Blokker Pooling Project: subgroup findings from randomized trials in post infarction patients*. Eur. Heart J. 1988; 9: 11-16.
7. Ind PW. *Catecholamines*. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR.: *Asthma* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1977; 977- 1008.
8. Boushey HA, Holtzman M J, Sheller JR.: *Bronchial hyperreactivity*. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 121: 389-413.
9. Gross NJ, Skorodin MS.: *Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema*. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 421-425.
10. Rebusk AS, Chapman KR, Abboud R. et al.: *Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room*. Am. J. Med. 1987; 82: 59-64.
11. Salpeter SS, Ormiston T. et al.: *Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 2: CD003566.
12. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA.: *Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction*. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 489-497.
13. Chen J, Radford MJ, Wang Y. et al.: *Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma*. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1950-1956.
14. McGavin CR, Williams IP.: *The effects of oral propranolol and metoprolol on lung function and exercise performance in chronic airways obstruction*. Br. J. Dis. Chest 1978;72: 327-332.
15. Fenster PE, Hasan FM. et al.: *Effect of metoprolol on cardiac and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease*. Clin.Cardiol. 1983; 6: 125-129.
16. *AHA/ACC guidelines*. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 890-911.
17. Cazzola M, Noschese p, et al.: *Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma*. Chest 2000; 118: 1322-1326.
18. Dal Negro RW, Tognella S. et al.: *Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension*. Clin. Drug Invest. 2002; 22: 197-204.
19. Jennings G., Esler M., Dart A., et al.: *Effects of nebivolol on haemodynamic cardiac dimension and function, cardiovascular reflexes and biochemical measures of sympathetic activity in normal subjects*. Drug Invest. 1991; 3: (1)51-59.
20. Dawes M. et al.: *The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 48: 460-463.
21. Altwegg A. et al.: *Nebivolol induces NO-mediated relaxations of rat small mesenteric but not of large elastic arteries*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000; 36: 316-320.
22. Arosio et al.: *Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients and undergoing isometric stress*. J. Hypertension 2002; 20: 1793-1797.