

A carvedilolterápia előnyei magas cardiovascularis kockázatú betegek kezelése során

Fi Zsolt dr. ■ Szentes Veronika

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Kardiológiai Osztály, Győr

A kardiológiai gyógyszeres terápia eszköztárában a béta-blokkolók kiemelkedő helyen szerepelnek. Ennek több oka van. Egyrészt számos indikációs körrel rendelkeznek, annak ellenére, hogy a szakmai vezérfonalak a korábbiakhoz képest a társbetegséggel vagy szövődémmel nem járó hipertonia kezelésében háttérbe szorították. Azonban a különböző kardiális szövődeményekkel társuló hipertóniás esetek mellett az ischaemiás szívbetegség különböző klinikai megnyilvánulási formáiban (stabil angina pectoris, posztinfarktusos állapot), a szívelégtelenség és a szívritmuszavarok kezelésében alapvető szereppel bírnak. A gyógyszercsoport több évtizedes fejlődése során hemodinamikai hatásai egyre kifinomultabbak lettek. Emellett nem szabad megfeledkeznünk arról sem, hogy újabb és újabb olyan tulajdonságokra derült fény, amelyek kedvezően befolyásolják a cardiovascularis betegségek kimenetelét. Ez utóbbi tulajdonságok igazolása számos multicentrikus tanulmányban rávilágított arra, hogy béta-blokkoló kezelés során miként érhető el a túlélésre kifejtett, a hemodinamikai hatástól is független kedvező effektus. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(26), 1029–1034.

Kulcsszavak: béta-blokkolók, carvedilol, hipertonia, szívelégtelenség, oxidatív stressz, angina pectoris, diabetes mellitus

The benefits of carvedilol therapy in the treatment of patients with high cardiovascular risk

Among the variety of cardiologic pharmacological therapy options, beta-blockers stand on a prominent position. There are several reasons for this. On one hand they have numerous indication rounds, even though professional guidelines have recently tended to de-emphasize them for treatments of hypertension without complication or comorbidity. However, in addition to hypertensive cases associated with cardiac complication, they play a fundamental role in treating heart failure and arrhythmia and the different clinical manifestations (stable angina pectoris, myocardial state) of ischemic heart disease. The decade long development of the pharmacological group made its hemodynamic effects ever more refined. On the other hand we must not neglect the fact that more and more features came to light that positively influence the outcome of cardiovascular diseases. Verification of these latter features in numerous multicentric studies showed how to achieve a beneficial effect on survivability, independent on even hemodynamic effects during beta-blocker therapy.

Keywords: beta-blockers, carvedilol, hypertension, heart failure, oxidative stress, angina pectoris, diabetes mellitus

Fi, Zs., Szentes, V. [The benefits of carvedilol therapy in the treatment of patients with high cardiovascular risk]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(26), 1029–1034.

(Beérkezett: 2016. április 8.; elfogadva: 2016. május 11.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; Ca-ATP-áz = kalcium-adenozin-trifoszfátáz; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; CAPRICORN = Carvedilol Post-Infarct Survival Controlled Evaluation;

CLARIFY = The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease registry; COMET = Carvedilol Or Metoprolol European Trial; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; CRT-D = Cardiac resynchronization therapy

device; GEMINI = The Glycemic Effect in Diabetes Mellitus = Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives; LDL = low-density lipoprotein; MADIT-CRT = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy; MOCHA = Multicenter Oral Carvedilol in Heart Failure Assessment; Na-K-ATP-áz = nátrium-kálium-adenozin-trifoszfátáz; NICE = National Institute for Health and Care Excellence

A béta-1-adrenoreceptor és a jelátvitel

A kardiális sarcolemmán lévő béta-receptor az adrenerg jelátvitel során az adenil-cikláz enzim rendszerhez kapcsolódik. A G-protein teremti meg a kapcsolatot a receptor és az adenil-cikláz között. Gs-konfiguráció fennállása esetén létrejön a kapcsolat, Gi esetén viszont megszakad. Az adenil-cikláz hatására ATP-ből ciklikus AMP (cAMP) képződik. Az így képződött cAMP hatására megnyílnak a kalciumcsatornák. Ennek eredményeképp pozitív inotróp (a kontrakciót elősegítő) effektus lép fel. A citoszolban lévő kalcium sarcoplasmás reticulumba történő visszaáramlása fokozódik, amely izomelernyedést fokozó, vagyis pozitív luzitrop hatás létrejöttéhez vezet.

Ugyanez a mechanizmus a sinuscsomóban a frekvenciát fokozó, pozitív kronotróp hatáshoz vezet, az ingervezető rendszerben a vezetést elősegítő, pozitív dromotróp hatást eredményez.

Alapvetően béta-1-, illetve béta-2-receptort különböztethetünk el. A béta-1-receptorok dominálónak a szívben található, míg a béta-2-receptorok főként a bronchusokban, illetve az erek simaizomzatában helyezkednek el. Az újabb béta-blokkolók alkalmazásával szelektív béta-blokkoló terápiára nyílik lehetőség, amelynek során a béta-2-hatáshoz köthető negatív pulmonológiai mellékhatások háttérbe szorúlnak. Azonban béta-2-receptorok a szívízomban is előfordulnak, a gátló Gi-rendszerhez kapcsolódva gátlóhatást fejtenek ki, mérsékelve a béta-1-izgalom aktiváló hatását, ezáltal egyensúlyt teremtve az egészséges szív adrenerg regulációjában [1, 2].

A béta-blokkolók csoportjai

A béta-blokkolók első generációjának képviselője a propranolol, amely nem szelektív béta-1, illetve béta-2 gátlása miatt fennáll a bronchospasmus veszélye. Ezeket a szereket ma már csak válogatott esetekben, hyperthyreosis, portalis hypertonia esetében alkalmazzuk.

A második generációs szereket csoportjába tartozik például az atenolol, metoprolol, bisoprolol. Ezek a készítmények kisebb dózisban viszonylag szelektíven hatnak a dominálónak a szívben található béta-1-receptorokra. És végül eljutottunk a harmadik generációhoz, amelynek tagjai additív értágító hatással rendelkeznek. Ennek a csoportnak két képviselőjét kell kiemelnünk. Az egyik a nebivolol, amely amellett, hogy a jelenlegi legszelektívebb béta-blokkoló, a nitrogén-monoxid-képződést fo-

kozó, vasodilatator hatással is bír. A másik, ebbe a csoportba tartozó szer a carvedilol, amely olyan nem szelektív béta-blokkoló, amely társul alfa-blokkoló hatás révén okoz vasodilatációt és antioxidáns hatással is rendelkezik [3].

A cardiovascularis kockázat jelentősége a terápia meghatározásában

A hypertonia a cardiovascularis megbetegedések kialakulásának egyik legfontosabb tényezője. A magasvérnyomás-betegség kezelése nem elegendő önmagában a vérnyomás csökkentése. Minden beteg esetében az összesített cardiovascularis kockázatot kell figyelembe venni a kezelés megtervezésekor. Az egyéni állapot felmérése során tisztázni kell, hogy fennállnak-e egyéb rizikófaktorok, amelyek közül legjelentősebbek a dohányzás, a lipid-, illetve szénhidrátanyagcsere-zavarok, amelyek a cardiovascularis rizikót alapvetően befolyásolják. Meglévő célszervkárosodás jelenléte (például igazolt szívizomnekrózis, coronariaszűkület, igazolt carotisér-betegség, lezajlott cerebrovascularis laesio, nephropathia) esetén vagy társuló anyagcsere-betegség (diabetes mellitus, metabolikus szindróma, hyperlipidaemia) fennállásakor pedig alapvetően magas cardiovascularis rizikóról beszélünk [4]. A terápia tervezésekor természetesen nem hagyhatók figyelmen kívül olyan nem befolyásolható rizikótényezők sem, mint például az életkor, nem és a genetikai tényezők. Egészen más megítélés alá esik egy fiatal, hypertoniás, más rizikófaktorokkal nem rendelkező nőbeteg vérnyomásának beállítása (természetesen esetleges szekunder hypertonia kizárása után), mint egy középkorú dohányzó, testsúlyfelesleggel bíró férfi beteg kezelése, akinek pozitív családi anamnézis is szerepel a kórelőzményében. Míg előbbi esetben a kezelés megkezdésekor akár életmódbeli tényezők betartása, ennek sikertelensége esetén monoterápia is elegendő lehet a kívánatos vérnyomásértékek eléréséhez, utóbbi esetben már kombinációs kezelésre van szükség.

A 2011-es NICE Guideline-ban megfogalmazott új hypertonia-irányelvek szerint, amelyek a korábbiakhoz képest jelentős változásokat hoztak a magas vérnyomás ajánlott kezelési sémájában [5], elsőként választandó szerként az angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE-) inhibitorok jönnek szóba. Intolerancia esetén angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) készítmények javasoltak [6]. Már ennek szellemében született meg 2015-ben a legújabb hazai hypertoniaajánlás is [7].

Mindent egybevetve azonban, igazolt balkamra-diszfunkció, manifeszta szívelégtelenség, ischaemiás szívbetegség és posztinfarktusos állapot esetén elkerülhetetlen a béta-blokkolók alkalmazása.

Az első generációs béta-blokkolókat már csak speciális helyzetekben használjuk, általában pajzsmirigy-túlműködés és májcirrózis szövődeményeként kialakult portalis hypertonia eseteiben. A második generációs, szelektív béta-blokkolók még ma is széleskörűen használtak, évti-

zedeken keresztül bizonyították hatásosságukat, számos nagy tanulmány igazolta a szív- és érrendszeri betegségekben a mortalitásra és a cardiovascularis kemény végpontokra kifejtett kedvező hatásukat. Azonban nem szabad megelégednünk arról, hogy ezek a szerek, főként a metoprolol, nagyobb dózisban alkalmazva már kevésbé kardioszelektívek és az anyagcserehatásuk is kedvezőtlen. Azt lehetne elemezni, hogy az alkalmazásukkal nyert haszon vajon ellensúlyozza-e a kezelés veszélyeit, de ez a kérdés a harmadik generációs béta-blokkolók alkalmazásával értelmetlenné vált. Ugyanis utóbbi csoportba tartozó szerek már nem rendelkeznek ilyen kedvezőtlen tulajdonságokkal. Az ebbe a csoportba tartozó carvedilol és nebivolol az értágító, illetve egyéb pleiotróp hatásaik által nem csupán a megbízható vérnyomáscsökkentés, a 24 órás hatástartam, hanem a centrálisvérnyomás-csökkentés révén biztosított cardiovascularis mortalitás-csökkentés, illetve az anyagcserehatások irányában mutatott semlegesség okán is a béta-blokkoló kezelés élvonalába helyezik ezeket a szereket [3, 8, 9]. Fontos kiemelni, hogy a carvedilol indikációs köre jelenleg szélesebb a nebivololnál, mivel utóbbi essentialis hypertonia mellett stabil, enyhe, illetve középsúlyos krónikus szívelégtelenség kezelésének kiegészítésére alkalmazható időskorú (70 éves és idősebb) betegeknél. Ezzel szemben a carvedilol posztinfarktusos állapotokban, mind hypertonia, mind pedig balkamra-diszfunkció, illetve manifeszt szívelégtelenség esetén is alkalmazható.

A carvedilol egyedi hatásmechanizmusa

Hemodinamikai hatások

A béta-blokkolók többségének hatására a coronariaerek szintjén vasoconstrictio jön létre, azonban carvedilol esetén nem kell számolnunk ezzel a hatással. A csökkenő szívfrekvencia hatására nő a diasztolés telődés, javul a szívizom oxigén- és energiaellátása [8].

A hagyományos béta-blokkolók elsősorban a szívfrekvencia és az inotrópia csökkentésével a szív teljesítményének csökkentésével vezetnek vérnyomáscsökkenéshez. Alkalmazásuk esetén először a csökkenő perctérfogat hatására átmenetileg nő a perifériásér-ellenállás, majd utóbbi enyhülésével alakul ki a valós vérnyomáscsökkentő hatás.

A carvedilol a béta-receptorok mellett az α_1 -adrenoreceptorokat is blokkolja, ami a perifériás erek vasodilatációjához vezet, csökkentve a szisztémás vascularis rezisztenciát és ezáltal a vérnyomást. Nagy dózisban enyhe kalciumantagonista tulajdonságokkal is bír [8, 10, 11].

A harmadik generációs béta-blokkolók vasodilatatív tulajdonsága révén a perctérfogat csökkenése nélkül alakulhat ki megfelelő vérnyomáscsökkentő effektus. A vérnyomáscsökkentő hatásához hozzájárul még a praejunctioális béta-receptorok gátlása, illetve a reninkirámlás gátlása révén csökken a renin-angiotenzin rendszer aktivitása is [10].

Rövid távon a béta-blokkoló kezelés csökkenti a vérnyomást, illetve a szív inotrópiáját, hosszú távon azonban javítják a szív működését, nő az ejekciós frakció, csökken a bal kamrai végdiasztolés nyomás, illetve visszafordítják a bal kamrai remodeling folyamatát javuló hemodinamikai státuszt eredményezve. Emellett jótékony hatásuk a szívfrekvencia csökkentésében, illetve a kamrai arrhythmia rizikójának csökkentésében is megnyilvánul [11].

Szívelégtelenségben a fokozott adrenerg aktivitás hatására a szívizom béta-1-receptorok sejt felszíni számának csökkenése, „down-regulációja” jön létre, védőmechanizmusként csökken a szimpatikus hatás kontrakciót okozó hatása. A béta-2-receptorok „down-regulációja” kisebb mértékű, ezért számuk relatíve nő, a béta-2-hatás fennmaradása pedig gátolja az apoptózist. A béta-blokkolók hatására nő a béta-receptorok száma, amelynek következtében javul a szisztolés funkció [8, 10].

A carvedilolkezelés kevesebb kezdeti hemodinamikai problémával jár, mivel a cardiac output megtartott marad, sőt enyhén emelkedhet a vasodilatator komponens miatt. Mivel a carvedilol a béta-2-, illetve alfa-1-receptorokat is blokkolja, csökkenti a kardiális adrenerg aktivitást, illetve megakadályozza a béta-receptorok „upregulációját”, a béta-adrenerg-jelátvitel helyreállítását, ezáltal komplex jótékony antiadrenerg hatást biztosít a károsodott szívben [12].

Az oxidatív stressz

Normális körülmények között a szabadgyök-megkötők működése és a szabadgyök-termelés egyensúlyban van. Krónikus szívelégtelenségben utóbbiak meghaladják a szabadgyök-fogók (szuperoxid dizmutáz, glutation peroxidáz és kataláz) produkcióját, ami fokozott oxidatív stresszhez vezet. Szívelégtelenségben a szívizom-anyagcsere károsodása során fellépő oxidatív stressz hozzájárul a kontraktilitási zavar, illetve a kamrai remodeling kifejlődéséhez. Mindez kedvez a malignus ritmuszavarok kialakulásának, illetve a hirtelen szívhalál fellépésének.

A sarcoplasmás reticulum Na-K-adenozin-trifoszfátáz (Na-K-ATP-áz) és a Ca-adenozin-trifoszfátáz (Ca-ATP-áz) aktivitása károsodik, ami a kalciumion sarcolemmán keresztüli áramlásának megváltozásához vezet. Az emelkedett intracelluláris kalciumszint kontraktilitási zavar kialakulásához vezethet [13].

A carvedilol erélyes antioxidáns hatással bír, ami a benne lévő carbazolmolekula-résznek köszönhető. Humán izolált pitvari és kamrai myocardiumban a hidroxiszabadgyökök csökkentik a kontrakciós erőt, nő a diasztolés feszülés és csökken a külső kalciumra adott inotróp válaszkészség, gátlódik a sarcoplasmaticus reticulum Ca-ATP-áz-aktivitása. Mind a carvedilol, mind metabolitja, a BM-910228 helyreállítja az inotróp válaszkészséget hidroxiszabadgyökökkel kezelt myocardiumban. Elmondhatjuk, hogy a carvedilol és metabolitjai több

más hatásuk mellett a szabadgyök-károsodás megelőzése által hasznosak krónikus szívelégtelenségben [13, 14].

Szívizom-ischaemia fennállása esetén a carvedilol, hasonlóan a többi béta-blokkolóhoz, a szívfrekvencia és inotropia csökkentése révén mérsékli az oxigénigényt. Alfa-blokkoló hatásából adódóan perifériás vasodilatatio révén csökkenti a szív utóterhelését. Ezeket a hemodinamikai hatásokat antioxidáns hatás egészíti ki. Szívizom-ischaemia, következményes reperfüzió okozta szívizomkárosodásban az antioxidáns hatás, illetve az adrenoreceptor-blokád magyarázhatja a többi béta-blokkolóval szemben mutatott előnyeit szívizom-ischaemiás, reperfüziós állatmodellekben. Összességében elmondható, hogy több mechanizmus együttese, az adrenoreceptor-blokád, alfa-blokkoló hatásból adódó vasodilatatio, illetve antioxidáns effektus magyarázhatja hatásosságát ischaemiás szívizom-károsodás esetén [12].

Az LDL (low-density lipoprotein) oxidációja jelentős szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásában. A carvedilol gátolja az LDL-molekula oxidációját hipertóniás egyénekben. Ez az LDL-szint-csökkenés független a vérnyomás változásától [15].

Carvedilolterápia indikációi

Essentialis hypertonia

A guideline mindenkorai figyelembevétel mellett a klinikai gyakorlatban, ha szükséges, akkor olyan béta-blokkolót célszerű választani, amely a nagy betegszámot felölelő tanulmányok és saját klinikai tapasztalataink alapján az egyik legmodernebb készítménynek tartható, illetve az egyik legszélesebb törzskönyvi indikációs spektrummal rendelkezik. A béta-blokkolók közül ezeknek a feltételeknek jelenleg a carvedilol felel meg. Modern béta-blokkoló tulajdonságait az előzőekben részleteztük.

Alkalmazásakor nem kell számolnunk káros anyagcserehatásokkal. Ez egyaránt lehetővé teszi alkalmazásukat fiatal, kisebb cardiovascularis rizikójú hipertóniás betegekben, valamint magas cardiovascularis rizikójú egyéneknél is. Utóbbi betegcsoportban már meglévő lipid- és szénhidrátanyagcsere-zavar esetén az antihypertenzív terápia része lehet anélkül, hogy a metabolikus paraméterek romlásával kellene számolnunk.

A GEMINI vizsgálatban carvedilol és metoprolol hatását hasonlították össze hipertóniás, diabeteses betegekben. Míg a két szerrel hasonló vérnyomáscsökkenés volt elérhető, addig a carvedilolnak sokkal kedvezőbb anyagcserehatásai voltak [8, 10, 16].

Szívelégtelenség

A következő és talán legfontosabb indikációs terület a szívelégtelenség. A béta-blokkolóknak a szívelégtelenség kezelésében a mortalitásra, mint kemény végpontra kifejtett kedvező hatását számos tanulmány bizonyította. Carvedilol esetén sincs ez másképp, sőt a béta-blokkol-

lóknak a szívelégtelenség kezelésében betöltött kedvező hatásait illetően a carvedilol az egyik legjobban dokumentált készítmény [10]. Fontos kiemelnünk, hogy a carvedilol az egyetlen béta-blokkoló, amely már kis dózisban is mortalitáscsökkentő hatással bír.

Az *US Carvedilol Heart Failure Study Group* eredményeit vizsgálva a standard (ACE-inhibitor is tartalmazó) terápiához adott carvedilol gátolja a klinikai progressziót enyhe tüneteket mutató jól kompenzált szívelégtelenség esetén [17]. A *MOCHA vizsgálat* igazolta, hogy enyhe és közepes súlyos szisztolés szívelégtelenségben a carvedilol dóziszfüggő balkamra-funkció-javulást hoz létre, illetve dóziszfüggően csökkenti a mortalitást, valamint a hospitalizációs gyakoriságot [12].

A *COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) vizsgálatban* nyugalomban vagy minimális terhelésre a szívelégtelenség tüneteit mutató, jelentősen csökkent balkamra-funkciójú betegekben (EF<25%) vizsgálták a carvedilol hatékonyságát. A vizsgálat eredménye alapján 35%-kal csökkent a mortalitás, a halálozás és a szívelégtelenség miatt szükséges hospitalizáció rizikója is 31%-kal [18].

A *COMET vizsgálatban* a carvedilol 33%-kal kedvezőbbnek bizonyult az összhálaozás tekintetében a metoprolol-tartarátnál krónikus szívelégtelenségben.

A *MADIT-CRT tanulmányban* a carvedilolt metoprolollal hasonlították össze tünetesegény, de alacsony ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek közös terápiája mellett. A carvedilollal kezelt betegekben szignifikáns mértékben alacsonyabb volt a hospitalizációs gyakoriság, illetve a halálozás. A kockázatsökkenés még kifejezettebb volt a kardiális reszinkronizációs kezelést kapó, illetve a CRT-D készülékkel kezelt bal-Tawara-szár-blokkos betegek esetén. A carvedilolcsoportban a malignus ritmuszavarok is ritkábban fordultak elő [19].

Mindezek alapján a carvedilol a szívelégtelenség minden stádiumában javasolt béta-blokkoló készítmény.

Krónikus stabil angina pectoris, posztinfarktusos állapot

Az ischaemiás szívbetegség kezelése során a carvedilol szintén számos evidenciával rendelkezik. Indikációs köre kiterjed a krónikus stabil angina pectoris tartós kezelésére, illetve az akut myocardialis infarctust követően kialakult balkamra-diszfunkcióra is. Utóbbi során egyedülállóan tartható, hogy mindehhez anyagcsere-semlegesség társul. A *CAPRICORN vizsgálatban* (Carvedilol Post-Infarct Survival Controlled Evaluation) carvedilol hatását vizsgálták akut myocardialis infarctuson átesett, csökkent balkamra-funkciójú (ejekciós frakció <40%) betegekben. A vizsgálat során a carvedilol szignifikánsan, 23%-kal csökkentette az összmortalitást. A vizsgálat echokardiográfiás alcsoportjában a myocardialis infarctuson átesett balkamra-diszfunkciós betegekben szignifikánsan javult az ejekciós frakció [20, 21].

Összességében a készítmény a cardiovascularis betegségek széles spektrumában alkalmazható anélkül, hogy káros anyagcserehatásokkal kellene számolnunk.

Carvedilol alkalmazása a mindennapi gyakorlatban

A hypertóniás betegpopuláció közel negyedében diabetes mellitus fennállásával is kell számolnunk. A két betegség együttes jelenléte jelentős mértékben megemeli a cardiovascularis kockázatot. Ebben a betegcsoportban a megfelelő antihipertenzív hatás eléréséhez gyakran gyógyszer-kombinációk alkalmazására van szükség. A kombinációs terápia alapvető eleme – amennyiben ellenjavallat, illetve intolerancia nem áll fenn – az angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitor gyógyszer-csoport, amennyiben utóbbi nem adható, akkor az angiotenzin-receptor-blokkoló adása javasolt. Abban az esetben, ha kardiológiai betegség is fennáll (stabil vagy instabil koszorúér-betegség, akut coronariaszindróma, myocardialis infarctus vagy azt követő állapot, különböző etiológiájú szívélgtelenség) szinte elkerülhetetlen béta-blokkoló alkalmazása. Ma már a semleges vagy kedvező anyagcsere hatású 3. generációs készítmény, az előbbieken felsorolt cardiovascularis indikációkban bizonyított hatásosságú carvedilol alkalmazása javasolt.

Jelenleg a béta-blokkoló felírási gyakorlata hazánkban elsősorban háziiorvosi, de szakorvosi szinten sem követi kellő mértékben a szakmai ajánlásokat. *Szentes és mtsai* közelmúltban elvégzett vizsgálata alapján a háziiorvosok és szakorvosok között is a bisoprolol a leggyakrabban alkalmazott béta-blokkoló. Háziiorvosok esetében a diabeteses hypertóniás betegek körében a metoprolol, a nebivolol és a carvedilol felírási gyakorisága csaknem azonos. Ezzel szemben a szakorvosok fele annyi metoprololt javasolnak betegeknek, mint nebivololt és bisoprololt, ugyanakkor még mindig alig részesítik előnyben a carvedilolt a metoprolollal szemben [22]. Sok esetben tapasztaljuk a gyakorlatban, hogy a kórházi ellátásra szoruló beteg a hospitalizációt megelőzően pusztán a magasvérnyomás-betegség kezelésére metoprololt szedett, ráadásul sokszor rövid hatású aludozírozott készítményt. Pedig jól tudjuk, hogy ezek a hatóanyagok éppen kedvezőtlen anyagcsereprofiljuk miatt kerültek ki ma már az antihipertenzív terápia eszköztárából [5]. El kell érünk azt, hogy a diabeteses, hypertóniás beteg mind az alapellátás, mind a szakorvosi ellátás szintjén anyagcsere-semleges készítményt kapjon, amely a gyakorlatban a carvedilol, illetve nebivolol alkalmazását jelenti, figyelembe véve az utóbbi szűk indikációs spektrumát. Ennek ellenére a betegek közel 40–47%-a az anyagcsere szempontjából kedvezőtlenebb hatású metoprolol, illetve bisoprolol készítményt kapja [22].

A beteg gyakran a kórházi kezelés során vagy a szakrendelőben elindított, majd a továbbiakban nem kellően titrált béta-blokkoló kis dózist kapja, amely nem kizárólag hazai jelenség. Ezt a tendenciát igazolta a stabil coro-

nariabetegek körében végzett nemzetközi CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease registry) vizsgálat összesítése is. Annak ellenére nem emelték a béta-blokkoló dózist a célfrekvencia eléréséig, hogy ezeknek a betegeknek szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek anginái és ischaemiával kísért klinikai eseményei [23]. Pedig a cél a tanulmányokban hatásosnak ítélt tolerálható maximális dózis elérése kell legyen. A carvedilol számos hatáserőssége révén jól titrálható, kiszámítható hatású készítmény, amely a szer egyik fő erőssége a mindennapi használat során.

Következtetés

Elmondhatjuk, hogy a cardiovascularis betegségek esetén a megfelelő béta-blokkoló meghatározása során gyakrabban kell gondolnunk a carvedilolra, mivel ezáltal olyan készítményt alkalmazunk, amely kellő számú evidenciával bizonyította hatásosságát a szív- és érrendszeri betegségek széles skáláján. Mindemellett jól tolerálható, biztonságos, és ami talán a legfontosabb: anyagcserehatások szempontjából előnyös béta-blokkolót adhatunk betegeknek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő arányban járultak hozzá a közlemény megírásához. A cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *Zamah, A. M., Delahunty, M., Luttrell, L. M., et al.*: Protein kinase A-mediated phosphorylation of the beta 2-adrenergic receptor regulates its coupling to Gs and Gi. Demonstration in a reconstituted system. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277(34), 31249–31256.
- [2] *Mason, D. A., Moore, J. D., Green, S. A., et al.*: A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274(18), 12670–12674.
- [3] *Dézi, C. A.*: On what criteria should we choose the beta-blocker? [Mi alapján válasszunk béta-blokkolót?] *Card. Hung.*, 2012, 42(5), 317–321. [Hungarian]
- [4] *Dézi, C. A.*: The role of β -blockers in patients with metabolic syndrome and hypertension. [A β -blokkoló helye a metabolikus szindrómás hypertóniás betegek kezelésében.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(16), 623–625. [Hungarian]
- [5] *Dézi, C. A.*: The most important components of the 2011 NICE Guideline. [A 2011-es NICE Guideline legfontosabb elemei.] *Háziiorvos Továbbképző Szemle*, 2012, 17(2), 84–87. [Hungarian]
- [6] *Dézi, C. A.*: The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2016 Mar 3. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s40256-016-0165-4

- [7] *Kiss, I.* (ed.): Treatment of hypertension disease. Professional guideline of the Hungarian Hypertension Society. [A hypertóniabetegség ellátása. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2015, 19(Suppl. 1), 1–38. [Hungarian]
- [8] *Simonyi, G.*: Beta-blockers in practice – the metabolically neutral carvedilol in focus. [A béta-blokkolók a gyakorlatban – Fókuszban a metabolikusan semleges carvedilol.] *Card. Hung.*, 2013, 43(3), 127–131. [Hungarian]
- [9] *Moser, Gy., Dézsi, C. A.*: Problems and solutions in switching from a selective β -blocker to carvedilol. [Problémák és megoldások szelektív béta-blokkolóról carvedilolra történő terápiaváltás kapcsán.] *Card. Hung.*, 2006, 36(4), 283–288. [Hungarian]
- [10] *DiNicolantonio, J. J., Fares, H., Niazi, A. K., et al.*: β -blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*, 2015, 2(1), e000230.
- [11] *Abdel-Razek, T. T., Bennisir, H., Sridhar, S., et al.*: Carvedilol – a novel “look” at β -blockers in management of cardiovascular disease. *Int. J. Pharma Bio Sci.*, 2010, 1(2), 12.
- [12] *Bristow, M. R., Gilbert, E. M., Abraham, W. T., et al.*: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*, 1996, 94(11), 2807–2816.
- [13] *Book, W. M.*: Carvedilol: A nonselective β blocking agent with antioxidant properties. *Congest. Heart Fail.*, 2002, 8(3), 173–177., 190.
- [14] *Flesch, M., Maack, C., Cremers, B., et al.*: Effect of β -blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation*, 1999, 100(4), 346–353.
- [15] *Maggi, E., Marchesi, E., Covini, D., et al.*: Protective effects of carvedilol, a vasodilating β -adrenoreceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1996, 27(4), 532–538.
- [16] *Bakris, G. L., Fonseca, V., Katholi, R. E., et al.*: Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292(18), 2227–2236.
- [17] *Colucci, W. S., Packer, M., Bristow, M. R., et al.*: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation*, 1996, 94(11), 2800–2806.
- [18] *Packer, M., Fowler, M. B., Roecker, E. B., et al.*: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 2002, 106(17), 2194–2199.
- [19] *Ruwald, M. H., Ruwald, A. C., Jons, C., et al.*: Effect of metoprolol versus carvedilol on outcomes in MADIT-CRT (Multi-center automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 61(14), 1518–1526.
- [20] *Doughty, R. N., Whalley, G. A., Walsh, H. A., et al.*: Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation*, 2004, 109(2), 201–206.
- [21] *Dargie, H. J.*: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001, 357(9266), 1385–1390.
- [22] *Szentes, V., Kovács, G., Dézsi, C. A.*: Domestic practice of antihypertensive treatment of diabetic hypertensive patients. [Diabeteses hypertóniás betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének hazai gyakorlata.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(43), 1695–1700. [Hungarian]
- [23] *Steg, P. G., Ferrari, R., Ford, I., et al.*: Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS ONE*, 2012, 7(5), e36284.

(Fi Zsolt dr.,
Győr, Vasvári Pál út 2–4., 9024
e-mail: fizsolt33@gmail.com)

A cikkben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik.

Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírat az irányadó.