

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ÚJABB KLINIKAI EREDMÉNYEK BÉTA-RECEPTOR
BLOKKOLÓKKAL
(HIPERTÓNIA, SZÍVELÉGTELENSÉG, POSZT-INFARKTUSOS ÁLLAPOT)**

DR. CZURIGA ISTVÁN



**DEBRECENI EGYETEM
ORVOS ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
KARDIOLÓGIAI KLINIKA
DEBRECEN, 2003**

1. Bevezetés

1.1 A béta-receptor blokkolók rövid áttekintése, hagyományos és újabb indikációk

A kardiovaszkuláris farmakoterápiában az elmúlt évszázad egyik legnagyobb felfedezését a béta-receptor blokkolók jelentették. Ezeket a gyógyszereket ma már kiterjedten alkalmazzák számos kardiovaszkuláris betegség kezelésére. A klasszikus felfogás szerint a szimpatikus idegrendszer béta-receptorainak két alcsoportja különíthető el: 1) béta₁-receptorok, melyek döntően a szívizomban helyezkednek el és 2) béta₂-receptorok, melyek elsősorban a bronchusokban és a vaszkuláris simaizomzatban találhatók. A sejtmembránban elhelyezkedő béta-receptor az adenylcikláz rendszer része. A receptor ingerlése (transzmitter G-fehérjék közvetítésével) az adenylcikláz enzim aktivációját eredményezi, melynek hatására ATP-ből ciklikus-AMP (cAMP) képződik, amely a béta-receptor hatás fő intracelluláris átvivője. Hatására a miokardiumban „megnyílik” a lassú Ca²⁺-csatorna és megnő az intracelluláris Ca²⁺ szint, amely a jól ismert hatásokért felelős (pl. pozitív inotrópia). Ugyanakkor foszforilálódnak bizonyos miokardiális fehérjék is (foszfolamban, troponin I), amelyek elsősorban a relaxáció sebességének a növekedéséért felelősek (pozitív luzitrop hatás). A simaizmokban a cAMP gátolja a Ca²⁺-calmodulin mediálta kontrakciót, így itt a béta izgalom simaizom tónus-csökkenéssel (relaxációval) jár. Béta-receptor blokkolók ezen folyamatokat gátolva ellentétes hatást eredményeznek.

A béta-adrenerg rendszert gátló gyógyszerek számos tekintetben alapvetően különböznek egymástól (szelektivitás, parciális agonista [ISA] tulajdonság, membránstabilizáló hatás, értágító hatás, farmakokinetikai sajátosságok). Az első generációs nem-szelektív szerek a béta₁- és a béta₂-receptorokat egyaránt gátolják, míg a második generációs béta₁-szelektív vegyületek elsősorban a szívben és a szervezet egyéb helyein található béta₁-adrenoceptorokon hatnak. A gyógyszeripari fejlesztések célja az utóbbi időkig többnyire a béta-blokkolók béta₁-szelektivitásának növelése volt. Ugyanakkor újabban forgalomba kerültek olyan harmadik generációs béta-adrenerg blokkolók is, amelyek vazodilatátor hatással is rendelkeznek, pl. az alfa-adrenerg receptor blokkoló carvedilol vagy a NO szintézisét serkentő nebivolol.

A béta-receptor blokkolók indikációs területe az 1960-as évek eleje óta, amikor az angina pectoris és a ritmuszavarok kezelésére először alkalmazták ezeket a szereket, folyamatosan bővül. Számos vizsgálat igazolta a béta-receptor blokkolók előnyös hatásait az ischaemiás szívbetegség csaknem valamennyi formájában (a vazospasztikus angina kivételével), hipertóniában, kardiomiopátiákban, hiperkinetikus szív szindrómában és számos más különböző kórképben, pl. pheochromocytomában, portális hipertóniában és hyperthyreosisban. A legújabb, klinikai bizonyítékokkal alátámasztott indikáció a krónikus pangásos szívelégtelenség, amelyben korábban a béta-receptor blokkolók a jól ismert negatív inotróp hatásuk miatt kontraindikáltak voltak.

1.2. A béta-receptor blokkolók hipertóniában

A béta-receptor blokkolók széles körben alkalmazott gyógyszerek a hipertónia kezelésében, különösen akkor ideális az adásuk, ha a magasvérnyomás betegség ischaemiás szívbetegséggel társul. Ugyanakkor a béta-receptor blokkolók vérnyomáscsökkentő hatásmechanizmusának pontos részletei jelenleg sem ismertek teljes mértékben. Először azt feltételezték, hogy a csökkent perctérfogat felelős a béta-adrenerg blokkoló szerek vérnyomáscsökkentő hatásáért, azonban – különösen a kezelés későbbi fázisában – más hatások (pl. a renin felszabadulás gátlása) is szerepet játszhatnak. A katekolaminoknak az inotropiára és a renin felszabadulásra gyakorolt hatásait elsősorban a béta₁-receptorok közvetítik; következésképpen felmerült, hogy a béta₁-szelektív antagonisták esetleg a nem szelektív vegyületeknél hatásosabbak lehetnek a hipertónia kezelésében. Ezenkívül azt is feltételezik, hogy a béta₂-receptorok (nem szelektív szerek által történő) gátlása antagonizálja a katekolaminok vazodilatatív hatását. A béta-receptor blokkolók anti-hipertenzív hatásában és a tolerabilitásban a béta₁-szelektivitás mellett jelentősége lehet a vazodilatátor tulajdonságnak is.

A nagy béta₁-szelektivitású blokkolónak tartott bisoprololt és nebivololt széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. A nebivolol, amely az egyik legkifejezettebb béta₁-szelektivitású szer (a kísérlet körülményeitől függően 4 és 46 közötti szelektivitási arányokat (a béta₁- és a béta₂-blokádi aránya) írtak le humán kamrai miokardiumban) a vazodilatátor hatású béta-receptor blokkolók között egyedi tulajdonságokkal rendelkezik. Vazodilatátor hatása, eltérően egyéb értágító

tulajdonságú béta-receptor blokkolóktól, NO által közvetített. A nebivololnak ezt a NO által közvetített vazodilatátor hatását több mechanizmussal is magyarázzák (valamelyik metabolit parciális béta₂-agonista hatása és/vagy az endothelialis NO-felszabadulásra gyakorolt közvetlen hatás), de a pontos hatásmechanizmus továbbra sincs teljesen tisztázva. A nebivololnak ezen járulékos hatása, amely jelenleg kiterjedt vizsgálatok tárgya, a klinikai gyakorlatban számos előnnyel járhat mind a hipertónia, mind a szívelégtelenség kezelésében.

1.3. A béta-receptor blokkolók krónikus szívelégtelenségben

Amikor a béta-blokkolókat kb. 30 évvel ezelőtt a klinikai gyakorlatba bevezették, a szívelégtelenség akkori pathofiziológiai szemléletének megfelelően adásuk kontraindikált volt a jól ismert negatív inotróp hatásuk miatt. Az elmúlt két évtizedben azonban szemléletünk ezen a téren jelentősen megváltozott és ma már nyilvánvaló, hogy a krónikus szívelégtelenségben fennálló fokozott neurohormonális aktivitás gátlása kulcsszerepet játszik a betegség progressziójának megfékezésében. A keringő noradrenalin szint ugyanis egyenesen arányos a betegség súlyosságával és fordított arányt mutat a túléléssel. Szívelégtelenségben a béta₁ receptorok sűrűsége a szívizomban redukálódik („down-reguláció”), melynek következtében csökken a szimpatikus stimulusra adott válaszkészség és romlik a beteg fizikai terhelhetősége.

A szimpatoadrenális rendszer fokozott aktivitásának káros hatásait a béta-blokkolók kedvezően befolyásolják. Csökkentik a katekolaminok toxicitását, a szívfrekvenciát és ezáltal a miokardium oxigén igényét és az ischaemiát, valamint az aritmia készséget. Ezenkívül számos egyéb kedvező hatásuk is van, ilyenek pl. az anti-remodelling, az antioxidáns és az apoptosist csökkentő hatások. Az utóbbi évek nagyszámú betegen végzett kontrollált klinikai vizsgálatai igazolták, hogy krónikus pangásos szívelégtelenségben a tartós béta-receptor blokkoló kezelés javítja a túlélést, csökkenti a szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi kezelések számát és javítja a balkamra funkciót.

1.4. A béta-receptor blokkolók miokardiális infarktust követően

Korábban több nagy randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat igazolta, hogy az akut miokardiális infarktuson átesett betegeknek adott béta-blokkolók a hosszú távú követés során 26–36%-kal csökkentik az összes mortalitást. Ezekben a vizsgálatokban a nem halálos kimenetelű re-infarktuszok száma is szignifikánsan csökkent és a betegek a gyógyszert jól tolerálták. A béta-blokkolók kedvező hatását akut miokardiális infarktuszban és a poszt-infarktuszos perióduszban több előnyös tulajdonságuk is magyarázza: csökkentik a szívizom oxigén szükségletét a szívfrekvencia, a vérnyomás, a kamrai kontraktilitás és a kamrai falfeszülés csökkentése útján, gátolják a katekolaminok direkt toxikus és indirekt káros hatásait, megemelik a kamrafibrillációs küszöböt és kedvezően befolyásolják a szívizom vérellátásának eloszlását. Mindezek eredményeként a béta-blokkoló kezelés mellett csökken az infarktus kiterjedése, a szívruptúra kockázata és a hirtelen halál rizikója, javul a bal kamra funkció és a betegek túlélése.

Eddig összesen több mint 50 randomizált vizsgálatot végeztek béta-blokkolókkal akut miokardiális infarktuson átesett betegeken. Amikor azonban ezeket a vizsgálatokat végezték, akkor a krónikus szívelégtelenségben a béta-blokkoló adása kontraindikációnak számított, így ezeket a betegeket a vizsgálatokból kizárták. Ezenkívül az említett vizsgálatokat nem a jelenleg korszerűnek tekintett kezelés (korai trombolízis, revaszkularizáció, angiotenzin-konvertáló enzim [ACE] gátlók, sztatinok és aszpirin) mellett végezték. Ezért jogos kételyek merültek fel azzal kapcsolatban, hogy a poszt-infarktuszos – mai szemmel nem korszerűen kezelt – betegek esetében az 1970-es években elért hatások vajon ma is érvényesülnek-e. A mai, modern kezelés melletti béta-blokkoló kezelés hatásáról poszt-infarktuszos betegcsoportban csak kevés adattal rendelkezünk. Jelen tanulmányunk előtt csak a CAPRICORN vizsgálat (Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Trial) adatai álltak rendelkezésre, melyet carvedilollal végeztek, 1959 poszt-infarktuszos beteg részvételével. Ebben a vizsgálatban a carvedilol az összesített mortalitást 23%-kal csökkentette (95%-os CI: 2-40; $p=0,031$).

Tanulmányunkban a Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) vizsgálatban résztvevő azon betegek adatait elemeztük, akiknek kórházi kezeléssel dokumentált, lezajlott akut miokardiális infarktus szerepelt az anamnézisében.

2. Célkitűzések

2.1. A nitrogénmonoxid (NO) szerepének vizsgálata a kardioszelektív béta-receptor blokkoló nebivolol anti-hipertenzív hatásában, enyhe-mérsékelt fokú esszenciális hipertóniában szenvedő betegekben (NEBIS vizsgálat)

A vizsgálatban célul tűztük ki 1) hogy összehasonlítsuk a nebivolol és a bisoprolol vérnyomáscsökkentő hatását enyhe/mérsékelt fokú esszenciális hipertóniában szenvedő betegekben, illetve 2) hogy megvizsgáljuk a nebivolol NO által közvetített vazodilatátor hatásának jelentőségét a klinikai végpontok szempontjából. Az összehasonlításhoz azért a bisoprololt választottuk, mert ezt a béta-receptor blokkolót széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban (önmagában vagy kombinált kezelés részeként), a nebivololhoz hasonlóan nagymértékben béta₁-szelektív, ugyanakkor nincs vazodilatátor hatása. Ez az első olyan klinikai vizsgálat, amelyben két erősen kardioszelektív béta₁-blokkoló került összehasonlításra hipertóniás betegekben.

2.2. A hosszú hatástartamú, kardioszelektív béta-receptor blokkoló metoprolol CR/XL hatásának vizsgálata krónikus szívelégtelenségben szenvedő, miokardiális infarktuson átesett betegekben (MERIT-HF vizsgálat alcsoport elemzése)

Vizsgálatunk célja annak megállapítása volt, hogy 1) a MERIT-HF tanulmány krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeinek, korábban miokardiális infarktuson átesett és korszerű egyéb kezelésben részesülő alcsoportja számára előnyös-e a béta-blokkoló kezelés, 2) a poszt-infarktos betegek alcsoportján belül előnyös-e a béta-blokkoló kezelés azon betegek számára, akiknél a randomizálás időpontja előtt katéteres revaszkularizáció (percutan coronaria intervenció, [PCI] vagy artéria coronaria bypass-műtét [coronary artery bypass graft, CABG]) történt, vagy 3) akik súlyosabb (a definíció szerint NYHA III/IV. osztályba sorolt és 0,25 alatti ejekciós frakciójú) krónikus szívelégtelenségben szenvednek. Végül 4) vizsgáltuk a metoprolol CR/XL hatásait a MERIT-HF tanulmány tüneteket okozó szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktos betegei körében, összehasonlítva ezeket a hatásokat azzal,

amit korábban a nem szívelégtelen vagy enyhe fokú szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegekben a metoprolollal kapcsolatban megfigyeltek.

Tanulmányunk az első olyan vizsgálat, amely nagyszámú poszt-infarktusos betegen elemezte a tartós hatású, kontrollált/folyamatos felszabadulású (controlled/extended release, CR/XL), béta₁-szelektív metoprolol szukcinát hatását a mai korszerű standard kezelés mellett.

3. Betegek és módszerek

3.1. A nebivolol és a bisoprolol összehasonlító vizsgálata hipertóniában

3.1.1. Vizsgálati betegpopuláció

A vizsgálatban résztvevő 30–65 év közötti életkorú betegek enyhe–mérsékelt fokú esszenciális hipertóniában szenvedtek. A négyhetes placebo-előkezelés végén az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (DVNY) értéke 95–110 Hgmm közötti, a szisztolés vérnyomás (SZVNY) értéke pedig ≤ 180 Hgmm-es volt. A betegek vagy frissen diagnosztizáltak (kezeletlen), vagy mellékhatások illetve rossz compliance miatt terápiamódosítást igénylő kezelt hipertóniában szenvedtek. A vizsgálati populáció összesen 273 betegből állt (129 férfi és 144 nő, átlagéletkor: 49 ± 8 év), akik véletlenszerű besorolás alapján 1:1 arányban vagy napi 5 mg-os nebivolol- vagy napi 5 mg-os bisoprolol-kezelést kaptak. A vizsgálatból kizártuk azokat, akiknek ismert szekunder vagy malignus hipertóniája, illetve a vizsgálatot megelőző 12 hónap alatt pangásos szívelégtelensége vagy miokardiális infarktusa volt; akiknél kontraindikált volt a béta-blokkolók adása (atrioventrikuláris vezetési zavar, <50 /min szívfrekvencia, sick sinus szindróma vagy asthma bronchiale miatt), vagy vese- (>120 $\mu\text{mol/l}$ -es szérum kreatininszint), máj-, hematológiai vagy pszichiátriai betegségben, illetve súlyos inzulindependens diabetes mellitusban szenvedtek. Vizsgálatunkat mind az egyes centrumok etikai bizottságai, mind az illetékes országos egészségügyi hatóságok jóváhagyták. Megfelelő tájékoztatást követően minden beteg beleegyezését adta a vizsgálatához.

3.1.2. Vizsgálati terv

A vizsgálat egyszeres vak, randomizált, párhuzamos csoportú volt, mely 16 hétig tartott (4 hetes placebo-előkezelés és 12 hetes kezelési időszak). A vizsgálatot Magyarország és Szlovákia összesen 11 centrumában végezték. A kezelés naponta egyszer 5 mg nebivololból vagy 5 mg bisoprololból állt (8.00 és 11.00 közötti gyógyszerbevétellel), kivéve az orvosi vizsgálatok napjait, azért, hogy a gyógyszerhatás minimumán mért hatást tudjuk mérni. A dózist úgy állapítottuk meg, hogy 5 mg orális nebivolol hatását egyenértékűnek tekintettük 5 mg orális bisoprololéval. A vizsgálat során alkalmazott nebivolol a d- és az l-izomereket egyenlő arányban tartalmazó racém keverék volt (d,l-nebivolol). A vizsgálatunk kezdete előtt közölt vizsgálatokban azt feltételezték, hogy a fő aktív vegyület a d-izomer, és az l-izomer nem potenciózza a vérnyomáscsökkentő hatást. A nebivolol általunk alkalmazott dózisének (5 mg) igazolt endothelium-védő és venodilatátor hatása van. A betegek más szerekkel történő egyidejű kezelése megengedett volt, kivéve a vérnyomáscsökkentő (diuretikumok, ACE-gátlók és kalcium-antagonisták) és a pajzsmirigy-működést befolyásoló szereket, a digitáliszt és az antikoagulánsokat. A vizsgálat ideje alatt az egyidejűleg szedett gyógyszereket (akár a vizsgálat kezdetétől szedte a beteg, akár valamilyen újabb betegség miatt kezdték el adni) dokumentáltuk az esetjelentő lapon.

Számítógépes randomizálás 300 betegnél történt; a két kezelés esélye azonos volt. A véletlenszerűen generált számot (gyógyszerkód) az egyes centrumokban a betegek felvételének sorrendjében, emelkedő számsorrendben osztották ki a betegek között. A vizsgálat elsődleges végpontja a kezelésre reagálók közül a normális (≤ 90 Hgmm-es) DVNY-t, illetve a legalább 10 Hgmm-es DVNY-csökkenést elérő betegek aránya volt. Másodlagos végpontként szerepeltek: a SZVNY csökkenése, a szívfrekvencia csökkenése, a mellékhatások incidenciája, a laboratóriumi vizsgálatok, valamint a szubjektív panaszok és tünetek (kérdőív). A kérdőíven a panaszokra és a tünetekre vonatkozóan 21 kérdés szerepelt (a hipertóniás betegekre jellemző legtöbb tünetre rákérdeztünk: dyspnoe, gyengeség, mellkasi fájdalom, hányinger, fáradtság, alvászavar, szorongás, hideg végtagok, paraesthesiaeák, a bőrrel kapcsolatos tünetek, hasmenés, ödéma, impotencia, stb.), és 5 válaszlehetőség volt, amit 0-tól 4-ig terjedő skálán értékeltünk a probléma súlyossága alapján (nincs, enyhe, mérsékelt, súlyos vagy nagyon súlyos tünetek).

3.1.3. Mérések

A SZVNY és a DVNY (Korotkoff V. fázis) értékét minden vizit alkalmával egyperces időközönként 3 alkalommal mértük ugyanazon a karon, ülő helyzetben, a szív magasságában, 5 perces pihenés után, kalibrált higanyos vérnyomásmérővel. A legalacsonyabb értéket vettük figyelembe. A szívfrekvenciát a radiális pulzus megszámlálásával határoztuk meg (3 mérés 1 percenként). A testmagasság (cm) és a testtömeg (kg) értékét az 1. és 5. vizit alkalmával rögzítettük. Összesen 6 vizitet terveztünk: kettőt a placebóval történt előkezelés idején és négyet a kezelési szakban. A részletes anamnézist, a fizikális vizsgálat eredményeit, az EKG-t és a szubjektív panaszokkal és tünetekkel kapcsolatos adatokat is rögzítettük. Az 1. és az 5. vizit alkalmával rutin laboratóriumi vizsgálatok is történtek. A mellékhatásokat a teljes vizsgálati idő alatt monitoroztuk és minden vizit alkalmával rögzítettük.

3.1.4. Statisztikai elemzés

A vizsgálat úgy volt megtervezve, hogy a kezelésre adott válasznak („response-rate”) a két csoport közötti 10%-os eltérését (elsődleges végpont) kimutassa, 10%-os kiesési arány esetén, 80%-os statisztikai erővel, a statisztikai szignifikancia határát $p=0,05$ -nek véve. A kezelésre adott válasz várható arányát, ami a nebivolol esetében 85%-os, a bisoprolol esetében 75%-os volt, korábbi vizsgálatok alapján adtuk meg. Ilyen feltételek mellett, 1:1-es besorolási arány esetén a számított mintaméret kb. 280-nak adódott. A statisztikai elemzést a SAS program (8.0 verzió) segítségével végeztük, az előzetesen meghatározott vizsgálati protokoll szerint. A kezelésre adott választ és a vérnyomás változását intention-to-treat (ITT) és per protokoll (PP) végeztük. A protokolltól való releváns eltérés esetén a beteget kizártuk a PP elemzésből.

Az elsődleges végpont vizsgálatához ITT és PP módszerrel mindkét betegcsoportban (nebivolollal ill. bisoprolollal kezelt betegek) meghatároztuk a kezelésre reagáló betegek átlagértékét és a nebivolol-csoportra vonatkozó 95%-os konfidencia-intervallumot (CI). A nebivolol-kezelést a bisoprolol-kezelésnél egyenértékűnek (nem rosszabbnak) minősítettük, ha a nebivololra reagáló betegek 95%-os konfidencia-intervallumának alsó értéke nem érte el a bisoprololra reagáló betegek átlagértéke mínusz 10%-ot. Az egyes csoportokon belül a kiindulási értékhez képest mért változást a t-próba segítségével vizsgáltuk. A szubjektív panaszok és

tünetek csoportok közötti összehasonlítását a non-parametrikus Wilcoxon-próba segítségével végeztük. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának a két csoport közötti összehasonlítása a Fischer-féle egzakt-próba alkalmazásával történt.

3.2. A metoprolol CR/XL hatásának vizsgálata krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegekben

3.2.1. Vizsgálati betegpopuláció

A jelenlegi elemzésünk a MERIT-HF vizsgálatnak azzal a beteg-alcsoportjával foglalkozik, akiket több mint 28 nappal a véletlenszerű besorolás előtt akut miokardiális infarktus miatt kórházban kezeltek (N=1926). Ezenkívül elemeztük a poszt-infarktusos betegeknek azt az alcsoportját, akiknél a randomizálás előtt revaszkularizáció (PCI vagy CABG) történt (N=856), valamint a súlyosabb szívelégtelenségben szenvedő (NYHA III/IV. osztályba sorolt és 0,25 alatti ejekciós frakciójú) poszt-infarktusos betegek alcsoportját.

A fő vizsgálatban 1997. február 14-e és 1998. április 14-e között 3991 beteget randomizáltunk, és a vizsgálat eredményeit korábban már közöltük. A betegek 40–80 év közötti, tünetekkel rendelkező, legalább 3 hónapja NYHA II–IV. funkcionális osztályba sorolt szívelégtelenségben szenvedő férfiak és nők voltak, akiknek az ejekciós frakciója $\leq 0,40$ volt, a vizsgálatba történő bevonás időpontjában a szívfrekvenciájuk elérte vagy meghaladta a 68/perc értéket, továbbá diuretikumot és ACE-gátlót tartalmazó optimális standard kezelést kaptak. ACE-gátló intolerancia esetén más vazodilatátort – lehetőség szerint angiotenzin-receptor blokkolót – is lehetett alkalmazni és a digitális kezelés is megengedett volt. További beválasztási kritériumként szerepelt a stabil klinikai állapot a besorolás és a randomizálás közötti kéthetes placebo-előkezelés alatt. Kizárási kritériumként szerepelt a randomizálás előtti 28 napon belüli akut MI és instabil angina, a béta-blokkoló vagy béta-blokkoló hatású (pl. amiodaron) gyógyszeres kezelés indikációjának vagy kontraindikációjának fennállása; a besorolás előtti 6 hét során alkalmazott béta-blokkoló kezelés; az ischaemiás vagy alkoholos eredetű szekunder pangásos szívelégtelenség; a beültetett defibrillátor vagy a megelőző 4 hónap során tervezett illetve elvégzett PCI vagy CABG; az instabil, dekompenzált, kisvérköri pangással kísért krónikus szívelégtelenség; és a besorolás előtti 6 hónap során alkalmazott amiodaron.

3.2.2. Vizsgálati terv

Kéthetes, egyszeres vak placebo-előkezelést követően a betegek véletlenszerű besorolás alapján vagy metoprolol CR/XL-t, vagy placebót kaptak naponta egyszer 12,5 vagy 25 mg-os kezdődózisban. NYHA III/IV. funkcionális stádium esetén javasoltuk az alacsonyabb kezdődózist. Kéthetente javasoltuk megduplázni a dózist, egészen a napi egyszeri 200 mg-os céldózisig, illetve a legmagasabb tolerált dózisig.

3.2.3. Vizsgálati végpontok

A két elsődleges végpont az összesített mortalitás, illetve a bármely okú mortalitást és a bármely okú kórházi kezelést (az első esemény előfordulásáig eltelt idő) tartalmazó kombinált végpont volt. A két elsődleges végpont mellett további előre definiált végpontként szerepelt még a bármely okú mortalitást és a krónikus szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi kezelést, valamint a szívhalált és a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust tartalmazó kombinált végpont (az első esemény bekövetkezéséig eltelt idő). További előre definiált végpont volt a kardiovaszkuláris ok és a krónikus szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi kezelések összesített száma; és a vizsgálati gyógyszer bármely okból és a szívelégtelenség rosszabbodása miatt történt elhagyása.

A CAPRICORN vizsgálat elsődleges végpontjaival való összehasonlítás érdekében a bármely okú mortalitást és a kardiovaszkuláris okból történt kórházi kezelést tartalmazó közös végpontot (az első esemény bekövetkezéséig eltelt idő) is elemeztük. A közelmúltban befejeződött CAPRICORN tanulmányt azért választottuk referenciának, mert ez a prospektív, randomizált vizsgálat is a krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegek béta-blokkoló kezelésével foglalkozott. A bármely okú mortalitást és a kardiovaszkuláris okból történt kórházi kezelést tartalmazó kombinált végpontot (az első esemény bekövetkezéséig eltelt időt) tehát utólag elemeztük a MERIT-HF vizsgálatban, bár mind a bármely okú mortalitás, mind pedig a kardiovaszkuláris okból történt kórházi kezelés szintén előre definiált végpont volt. Az adatelemzési tervben előre meghatározott végpontként szerepelt a poszt-infarktusos betegek összesített mortalitása, amit a biztonságosság miatt kellett elemezni.

3.2.4. Statisztikai elemzés

Az elemzések során a Cox-féle arányos veszélyeztetettségi modell segítségével számítottuk ki a relatív kockázatot és a 95%-os konfidencia-intervallumokat.

4. Eredmények

4.1. A nebivolol és a bisoprolol összehasonlító vizsgálata hipertóniában

4.1.1. Betegjellemzők

A kiindulási betegjellemzők (nem, életkor, a hipertónia súlyossága és más paraméterek) hasonlóak voltak a két csoportban (nebivolollal illetve bisoprolollal kezelt betegek). A placebo-periódusba összesen 283 beteg került be, akik közül 273 beteg be is fejezte azt. A vizsgálatnak ebben a szakában a kilépés fő oka a szűrővizsgálat hiánya volt (9 beteg). Egy beteget a vizsgálati protokoll kezdeti időszakra vonatkozó előírásainak megsértése miatt (a beteg placebo-előkezelés nélkül került be a vizsgálatba) zártunk ki.

A kezelési periódusban bekerült 273 betegből (138 beteg a nebivolol-, 135 pedig a bisoprolol-csoportba került) nyolcan estek ki a vizsgálatból (3 a nebivolol-csoportból, 5 a bisoprolol-csoportból). A vizsgálatból történt kilépés oka az esetek egy részében (a nebivolol-csoportból 3, a bisoprolol-csoportból 5 beteg esetében) valamilyen klinikai mellékhatás fellépése volt. A protokoll jelentős megszegése miatt összesen 26 beteget zártunk ki a PP elemzésből (mind a 26 esetben olyan egyidejű kezelést alkalmaztak, ami a protokoll szerint nem volt engedélyezve).

4.1.2. Klinikai hatások (vérnyomás és szívfrekvencia)

A SZVNY (nebivolol: $153 \pm 11,7$ Hgmm, bisoprolol: $153 \pm 11,5$ Hgmm) és a DVNY (nebivolol: $99 \pm 3,1$ Hgmm, bisoprolol: $100 \pm 3,1$ Hgmm) kiindulási értéke hasonló volt a két kezelt betegcsoportban. A SZVNY és a DVNY értéke is fokozatosan és szignifikáns mértékben csökkent a kezelés hatására, mind a nebivolollal, mind pedig a bisoprolollal kezelt csoportban. A kétféle kezelés hasonló mértékben befolyásolta a kiindulási állapothoz képest mért átlagos változást (az 1. és 5. vizit alkalmával mért

értékek különbsége) mind a SZVNY (nebivolol: $-20,5 \pm 12,9$ Hgmm, bisoprolol: $-20,0 \pm 12,0$ Hgmm; $p=0,7434$), mind a DVNY (nebivolol: $-15,7 \pm 6,4$ Hgmm, bisoprolol: $-16,0 \pm 6,8$ Hgmm; $p=0,8230$) vonatkozásában.

Mindkét csoportban magas volt a kezelésre reagálók aránya (nebivolol: 92,0%, bisoprolol: 89,6%) és sem az ITT, sem pedig a PP módszerrel mérve nem volt releváns különbség a nebivolol- és a bisoprolol-kezelés között. Az elsődleges végpont eredményének kiszámítása után kiderült, hogy a kétféle kezelés a DVNY változása alapján mérve nem mutatott szignifikáns eltérést.

Az ülő helyzetben mért kiindulási szívfrekvencia értéke hasonló volt a két csoportban (nebivolol: $74,4 \pm 9,6$ /perc, bisoprolol: $74,4 \pm 8,7$ /perc). Mindkét kezelés kis mértékű, de szignifikáns átlagos szívfrekvencia-csökkenést eredményezett az első két hétben, ezt követően azonban az átlagos szívfrekvencia a gyógyszeres kezelés teljes időszakában stabil maradt. A kezelési időszak végén (5. vizit) a két csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (nebivolol: $68,7 \pm 8,5$ /perc, bisoprolol: $68,1 \pm 7,5$ /perc).

4.1.3. Biztonságossági adatok

A 274-ből összesen 20 beteg 20 mellékhatás (7,3%) fellépéséről számolt be a kezelés időszakában, ebből 8 (5,8%) a nebivolol-csoportban, 12 (8,9%) pedig a bisoprolol-csoportban fordult elő (a két kezelési csoport közötti különbség nem szignifikáns: $p>0,05$). A mellékhatások intenzitása minden esetben enyhe (55%) vagy mérsékelt (45%) volt. A kérdőív segítségével vizsgált szubjektív zavaró panaszokat és tüneteket a placebóval történt előkezelés végén vizsgálva (1. vizit) a kiindulási érték nem szignifikánsan, de magasabb volt a nebivolol-kezelésre került betegek csoportjában ($1,1 \pm 2,1$), mint a bisoprolollal kezelték között ($0,9 \pm 1,6$). Ezek a tünetek nyilvánvalóan nincsenek kapcsolatban a vizsgálati gyógyszerekkel történt kezeléssel, mivel már hetekkel vagy hónapokkal a vizsgálat megkezdése előtt fennálltak. A kezelési időszakban a zavaró problémák/tünetek mindkét kezelési csoportban javultak. Mind a nebivolollal, mind pedig a bisoprolollal történt 12 hetes kezelés után klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns ($p<0,02$) hatás mutatkozott a következő tünetek alakulását tükröző globális pontszámokban: szédülés, gyengeség, fejfájás és dyspnoe. Ezenkívül a nebivolol-csoportban szignifikánsan csökkent a terhelés hatására fellépő mellkasi fájdalom előfordulása. A zavaró

panaszoknak/tüneteknek a kezelési periódusban lezajlott javulása azt eredményezte, hogy az 5. vizit idejére mindkét csoportban szignifikánsan csökkent a kiindulási index-pontszám (nebivolol: $-0,7 \pm 1,7$; bisoprolol: $-0,5 \pm 1,3$; a két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség: $p > 0,05$). A kérdőívben szereplő minden új vagy rosszabbodó tünetet mellékhatásként értékeltünk. A tablettaszám alapján mért compliance magas (98%-os) és mindkét csoportban hasonló mértékű volt.

A májfunkciós próbák (transzaminázok: GOT, GPT és gamma-GT), a szérum kreatininszint, a fehérvérsejt-, vörösvértest- és thrombocytaszám ellenőrzése az A vizit alkalmával megtörtént, így biztosítva azt, hogy ne kerüljön kezelésre olyan beteg, aki májműködési zavarban, vese-, illetve hematológiai betegségben szenved. A vizsgálat befejezésekor (5. vizit) újabb hematológiai laborvizsgálatot végeztünk. Sem a vörösvértestek, sem a fehérvérsejtek, sem pedig a thrombocyták száma nem változott meg szignifikáns mértékben, ami azt jelzi, hogy egyik kezelési csoportban sem állt fenn az anaemia, a leukopenia, illetve az alvadási zavarok kialakulásának veszélye.

4.2. A metoprolol CR/XL kezelés hatásának vizsgálata krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegekben

4.2.1. Betegjellemezők

A poszt-infarktusos betegek közül 976 kapott placebót, 950 pedig metoprolol CR/XL-t. A kiindulási betegjellemezők nagymértékben hasonlóak voltak a két csoportban, ami a randomizáláskor alkalmazott optimális besorolási eljárásnak volt köszönhető.

A korábban revaszkularizáción (PCI vagy CABG) átesett poszt-infarktusos betegek közül 426-an placebót, 430-an pedig metoprolol CR/XL-t kaptak. A súlyosabb krónikus szívelégtelenségben (NYHA III/IV és $EF < 0,25$) szenvedő poszt-infarktusos betegek közül 195 placebót, 189 pedig metoprolol CR/XL-t kapott. Az átlagos ejekciós frakció alacsony, 0,19 volt.

4.2.2. Klinikai események

A MERIT-HF vizsgálatot 1998. október 31-én idő előtt leállították, mert a második előre meghatározott időközi elemzés a placebohoz képest az összesített mortalitás erősen szignifikáns csökkenését mutatta ki a metoprolol CR/XL kezelésben részesülő csoportban a placebo csoporthoz képest. A placebo-csoportban 122 (a betegkövetés minden évében 12,8%), a metoprolol CR/XL- csoportban 74 (7,6%) haláleset fordult elő. A metoprolol CR/XL az összesített mortalitást 40%-kal ($p=0,0004$), a hirtelen halál előfordulását 50%-kal ($p=0,0004$), a szívelégtelenség rosszabbodása miatti halálozást pedig 49%-kal ($p=0,021$) csökkentette.

A metoprolol CR/XL a bármely okú mortalitást és a bármely okú kórházi kezelést (az első esemény bekövetkezéséig eltelt idő) tartalmazó közös végpontot 14%-kal ($p=0,0003$), a bármely okú mortalitást és a kardiovaszkuláris okból történt kórházi kezelést tartalmazó közös végpontot 22%-kal ($p=0,0022$); a bármely okú mortalitást és a szívelégtelenség rosszabbodása miatt történt kórházi kezelést tartalmazó kombinált végpontot 31%-kal; illetve a szívhalált és a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust tartalmazó közös végpontot 45%-kal ($p<0,0001$) szintén csökkentette.

A metoprolol CR/XL a kardiovaszkuláris okból történt kórházi kezelések számát 17%-kal (a betegkövetés során évenként 0,433 vs. 0,361; $p=0,037$), a szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi kezelések számát pedig 32%-kal (0,237 vs. 0,160; $p<0,006$) csökkentette. Kórházi kezeléssel verifikált nem halálos kimenetelű akut MI a placebo-csoportban 27 betegnél, a metoprolol CR/XL-csoportban 19 betegnél lépett fel (relatív kockázat: 0,70; 95%-os CI: 0,39–1,26; $p<0,20$). A teljes poszt-infarktusos betegcsoporttal összehasonlítva (12,8%) a placebo éves mortalitási kockázata korábbi revaszkularizáció esetén alacsonyabb (9,2%), előrehaladott krónikus szívelégtelenség esetén pedig magasabb (24,3%) volt, azonban a metoprolol CR/XL esetében az adatok mindkét említett csoportban a teljes poszt-infarktusos vizsgálati populációhoz hasonló kockázatsökkenést jeleztek. A korábban revaszkularizáción (PCI vagy CABG) átesett betegek esetében szignifikáns, 39%-os (95%-os CI: 2–63%; $p=0,040$) kockázatsökkenést észleltünk a szívhalált és a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust (az első esemény bekövetkezéséig eltelt idő) tartalmazó kombinált végpont tekintetében. A teljes poszt-infarktusos beteg-csoporthoz hasonlóan a metoprolol CR/XL is csökkentette az összesített mortalitást, a hirtelen halál előfordulását, a

krónikus szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi kezelések számát és az előrehaladottabb krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegek szívhalált és nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust tartalmazó kombinált végpontját.

4.2.3. Tolerálhatóság

A metoprolol CR/XL-t a betegek jól tolerálták. A vizsgálati gyógyszer bármely okból történő tartós elhagyása a placebo-csoportban 154, a metoprolol CR/XL-csoportban pedig 148 esetben fordult elő (relatív kockázat: 0,98; 95%-os CI: 0,78–1,22; nem szignifikáns); a krónikus szívelégtelenség rosszabbodása miatti gyógyszer-elhagyás pedig 46 illetve 38 beteg esetében fordult elő. A metoprolol CR/XL átlagos dózisa naponta egyszer 149 mg volt. Az összes gyógyszerelhagyást nézve az előrehaladott krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegek alcsoportjában a placebo-csoportban gyakrabban fordult elő a vizsgálati gyógyszer bármely okból (45 vs. 33 beteg), illetve a krónikus szívelégtelenség rosszabbodása miatt (22 vs. 9 beteg) történő elhagyása, mint a metoprolol CR/XL-csoportban.

5. Megbeszélés

5.1. A nebivolol és a bisoprolol összehasonlító vizsgálata hipertóniában

A béta-blokkolók csak lassan váltak elfogadottá a hipertónia kezelésére, és még 7 évvel a propranolol vérnyomáscsökkentő hatását leíró első beszámoló után is volt néhány klinikai vizsgálat, amelynek a végén azt a következtetést vonták le, hogy a perctérfogat csökkentése miatt ne alkalmazzunk rutinszerűen béta-adrenerg rendszerre ható szereket a hipertónia kezelésére. A legújabb ajánlások (JNC 7, ESH/ESC 2003) a béta-blokkolókat az elsőként választható szerek közé sorolják mind monoterápiában, mind kombinációban a hipertónia kezdeti kezelésére. A nebivolol erősen béta₁-szelektív blokkoló, amelynek a klinikumban alkalmazott többi béta-blokkoló (pl. atenolol, metoprolol) esetében eddig nem tapasztalt, NO által közvetített vazodilatátor tulajdonsága is van. A jelen vizsgálat fő célja a nebivolol és a bisoprolol vérnyomáscsökkentő hatásának és biztonságosságának összehasonlítása volt enyhémérsékelt hipertóniában szenvedő betegeken. Sem az ülő helyzetben mért DVNY, sem az ülő helyzetben mért SZVNY tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két kezelt csoport között, egyetlen időpontban sem. A vizsgálat végére az ülő helyzetben mért DVNY és SZVNY azonos mértékben csökkent mindkét kezelési csoportban. Ez a csökkenés egyazon beteg esetében a 12 hetes kezelés alatt mindkét csoportban statisztikailag szignifikáns mértékű volt ($p < 0,01$). A DVNY-t (elsődleges végpont) tekintve a betegek a nebivolol (5 mg) és a bisoprolol (5 mg) esetében is hasonló arányban reagáltak a kezelésre. A nebivolol-kezelés kapcsán a jelen vizsgálatban megfigyelt SZVNY- és DVNY-csökkenés hasonló mértékű volt ahhoz, amit korábban megfigyeltek, amikor a nebivololt önmagában vagy kombinált kezelés részeként alkalmazták. Ezenkívül három, viszonylag kis betegszámú, enyhémérsékelt hipertóniában szenvedő beteget vizsgáló korábbi tanulmányban a vérnyomáscsökkentő hatás tekintetében a nebivololt az atenolollal, illetve a metoprolollal azonos hatékonyságúnak találták.

A nem szelektív béta-blokkoló kezelés zavaró mellékhatásait (pl. súlyos fáradtság, a fizikális teljesítőképesség romlása, hideg végtagok), amelyeket a perctérfogat csökkenésének és a vazokonstriciónak tulajdonítanak, ebben a vizsgálatban nem észleltük. Másfelől azonban a betegek által a kiindulási állapotban leggyakrabban jelzett panaszok és tünetek némelyike a kezelés eredményeként

folyamatosan javult, illetve megszűnt. A nebivolol- és a bisoprolol-kezelés során klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns csökkenést figyeltünk meg a következő tünetekben: szédülés, gyengeség, fejfájás és dyspnoe. Ezek a megfigyelések – a korábbi beszámolókkal összhangban – azt jelzik, hogy az alkalmazott béta-blokkolók nagy béta₁-szelektivitása és/vagy a nebivolol direkt vazodilatátor hatása eredményezte ebben a vizsgálatban az alkalmazott gyógyszerek biztonságossági profiljának javulását. A hipertóniás betegek jól tolerálták a nebivololt (naponta egyszer 5mg) és a kezelés 12 hete alatt ritkán, csak átmeneti jelleggel jelentkeztek enyhe–mérsékelt súlyosságú mellékhatások. A spontán jelzett mellékhatások összesített incidenciája nem szignifikáns mértékben, de alacsonyabb volt a nebivolol esetében (5,8%), mint a bisoprolollal kezeltékben (8,9%). A mellékhatások általunk észlelt incidenciája alacsonyabb volt, mint a korábbi vizsgálatokban.

Vizsgálatunk korlátai a következők: 1) egyszeres vak módszert alkalmaztunk a kezelési szakban, ezért nem zárható ki teljesen a vizsgálati torzítás. Mindazonáltal központi, számítógépes randomizálás történt, és sem a betegek, sem pedig a vizsgálatot végzők nem tudták, hogy melyik a vizsgálati gyógyszer. Ezenkívül a vizsgálat során minden tevékenységet (vérnyomásmérés, laboratóriumi vizsgálatok, a kérdőív feldolgozása) úgy végeztünk, hogy nem tudtuk, hogy melyik gyógyszert kapta a beteg. 2) A mintaszámot és a vizsgálat időtartamát is úgy állapítottuk meg, hogy a DVNY értékében bekövetkező 10%-os eltérés kimutatható legyen. Ennek következtében a vizsgálatba bevont betegek száma nem volt elegendően nagy ahhoz, hogy az eltérő gyógyszeres kezelés következtében fellépő mellékhatások szignifikáns változását ki tudja mutatni. Azt feltételezhetjük azonban, hogy a mellékhatások előfordulási arányának a kezelési fázisban megfigyelt különbsége (a nebivolol-csoportban 5,8%, a bisoprolol-csoportban 8,9%) a vizsgálati gyógyszerek eltérő farmakológiai tulajdonságainak köszönhető, de a mintaméret és/vagy a vizsgálat időtartama nem úgy lett megállapítva, hogy ezen másodlagos végpont szignifikáns változásait ki lehetett volna mutatni.

5.2. A metoprolol CR/XL kezelés hatásának vizsgálata krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegekben

A metoprolol CR/XL a placebohoz képest a tüneteket okozó szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegek esetében, korszerű kezelés (korai és késői revaszkularizáció, angiotenzin-konvertáló enzim gátlók, aszpirin és sztatinok) mellett jelentősen csökkent a mortalitást és a morbiditást. Az összes mortalitás 40%-kal (95%-os CI: 0,20–0,55; $p=0,0004$), a hirtelen halál gyakorisága 50%-kal (95%-os CI: 0,26–0,58; $p=0,0004$), a bármely okú mortalitást és a szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi kezeléseket tartalmazó kombinált végpont 31%-kal (95%-os CI: 0,16–0,44; $p<0,0001$), a szívhalált és a nem halálos kimenetelű akut MI előfordulását tartalmazó közös végpont pedig 45%-kal (95%-os CI: 0,26–0,58; $p<0,0001$) csökkent. Az utólagos elemzés azt mutatta, hogy a korábban revaszkularizált (44%) és a súlyosabb szívelégtelenségben szenvedő (20%) betegek prognózisa hasonló volt a teljes poszt-infarktusos betegpopulációhoz.

Összehasonlítás a CAPRICORN vizsgálattal.

Az eredményeket a CAPRICORN vizsgálat eredményei is megerősítették, amelyben hasonló számú beteg szerepelt ($N=1959$). Abban a vizsgálatban az összesített mortalitás 23%-kal csökkent (95%-os CI: 2–40; $p=0,031$). Noha mindkét vizsgálatban pozitív mortalitási eredmények voltak, megjegyzendő, hogy a CAPRICORN vizsgálatba az összes beteget az infarktus akut szakát követő 3–28 nappal vonták be, míg a MERIT-HF vizsgálat legtöbb betegét több mint 1 évvel az infarktus után. A CAPRICORN vizsgálat betegeinek 30%-a azonban korábban is átesett már miokardiális infarktuson. A beválasztási kritériumok másik különbsége abból adódott, hogy a MERIT-HF vizsgálat esetében követelmény volt a NYHA II–IV. funkcionális osztályba sorolt, tüneteket okozó krónikus szívelégtelenség és az alacsony EF, míg a CAPRICORN vizsgálatban csak az alacsony EF vagy falmozgás-index szerepelt követelményként (a tünetektől függetlenül). A CAPRICORN vizsgálatban a bármely okú mortalitást és a kardiovaszkuláris okból történt kórházi kezeléseket tartalmazó kombinált végpont (az első esemény bekövetkezéséig eltelt idő) 8%-kal csökkent (95%-os CI: –72–20; $p>0,20$), ami összevethető azzal a 22%-os

értékkel (95%-os CI: 9–34; $p < 0,002$), amit a MERIT-HF vizsgálat adatai alapján mostani elemzésünk során észleltünk.

Összehasonlítás a megelőző korai vizsgálatokkal

Az 1970-es években a korai poszt-infarktusos időszakban végzett több vizsgálatban a mortalitás 26–36%-kal csökkent. Érdeemes megjegyezni, hogy ezekben a korai vizsgálatokban a placebo éves mortalitási aránya az első évben 6,11, illetve 13% volt, ami összevethető a CAPRICORN vizsgálatban mért 11,8%-kal. Az említett korai béta-blokkoló vizsgálatoknak az első évben mért placebo-mortalitási aránya nagymértékben hasonló volt ahhoz, amit a CAPRICORN vizsgálatban mértek, és ez magyarázatra szorul. Ez utóbbi vizsgálatban magasabb mortalitási arányra lehetett számítani, mivel súlyosabb betegeket kezeltek. Az első évben mért placebo-mortalitási aránynak a korai vizsgálatok és a CAPRICORN esetében mért hasonló értékét legvalószínűbben az magyarázza, hogy az elmúlt 20 év során (egyebek mellett a trombolitikumok, a revaszkularizáció, az aszpirin, az ACE-gátlók és a sztatinok alkalmazása révén) fejlődött a poszt-infarktusos betegek ellátása.

A másik megfigyelés arra vonatkozik, hogy a korábbi vizsgálatokban eltér egymástól az első és a második éves placebo-mortalitási arány. Ez azért érdekes, mert a MERIT-HF vizsgálat betegeinek többségét több mint 1 évvel az utolsó miokardiális infarktus után vontuk be a vizsgálatba. A timolollal, propranolollal és metoprolollal végzett korai vizsgálatokban a vizsgált infarktus utáni 12–24 hónapos periódusban az éves placebo-mortalitási arány 3,5–4%-os volt, ami lényegesen alacsonyabb, mint a jelen vizsgálatban észlelt 12,5%-os placebo-mortalitási arány (az infarktus utáni legalább 2. évben). Ezért annak ellenére, hogy a MERIT-HF vizsgálat poszt-infarktusos betegek korszzerű kezelést kaptak, az éves placebo-mortalitási arány a vizsgált infarktus utáni első év után 2–3-szor magasabb volt, mint amit korábban, nem szívelégtelen poszt-infarktusos betegek esetében kaptak. Ennek alapján azt állíthatjuk, hogy a MERIT-HF vizsgálatban szerepelt egy magas rizikójú poszt-infarktusos betegekből álló populáció, amit a korábbi vizsgálatokban nem vizsgáltak.

A korábban revaszkularizáción átesett vagy súlyosabb krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek alcsoportja

A MERIT-HF vizsgálat nagy betegpopulációjában végzett jelenlegi alcsoport-elemzés azt mutatja, hogy a metoprolol CR/XL a krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegek esetében a mortalitásra és a morbiditásra nézve jelentős kedvező hatásokkal rendelkezik. Ezek a kedvező hatások a korábban revaszkularizációra került és az előrehaladottabb krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében is érvényesülnek. A MERIT-HF vizsgálat betegeinek 44%-ában történt korábban revaszkularizáció, míg a CAPRICORN esetében a betegek 11%-ában. Ez utóbbi vizsgálatban azonban a betegek 46%-a a vizsgált infarktus miatt korai trombolízisben vagy primer PCI-ban részesült. Fontos tudni, hogy a béta-blokkolók a poszt-infarktusos betegek széles spektrumában és különböző revaszkularizációs módszerek alkalmazása esetén is kifejtik előnyös hatásaikat.

A hirtelen halál és a nem halálos kimenetelű re-infarktus alakulása

Az első, poszt-infarktusos betegeken végzett (timolollal, propranolollal és metoprolollal) vizsgálatok meglepő eredménye volt, hogy a béta-blokkolóknak a hirtelen halál előfordulására gyakorolt hatása kifejezettebb volt, mint a halálozás egyéb okaira gyakorolt hatás. Ezekben a vizsgálatokban a hirtelen halál előfordulása 30–45%-kal, míg az összesített mortalitás 26–36%-kal csökkent. Jelen vizsgálatunk során is hasonló eredményeket kaptunk, ugyanis a hirtelen halál előfordulása 50%-kal, az összesített mortalitás pedig 40%-kal csökkent. A Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) vizsgálatban a hirtelen halál előfordulása 44%-kal, míg az összesített mortalitás 34%-kal csökkent. A CAPRICORN vizsgálatban 26%-kal (95%-os CI: 6–49; $p=0,098$) csökkent a hirtelen halál előfordulási aránya.

Úgy tűnik, hogy a béta-blokkolók kifejezettebben és egyenletesebb mértékben csökkentik a hirtelen halál előfordulását, mint az ACE-gátlók. A béta-blokkolóknak a krónikus szívelégtelenségben észlelt igazoltan előnyös hatásait már a vizsgálat kezdetekor optimális ACE-gátló kezelésre beállított betegek esetében észleltük. Vagyis a béta-blokkolók előnyei hozzáadódnak az ACE-gátlók előnyeéhez.

Fontos szempont a béta-blokkolóknak a nem halálos kimenetelű re-infarktusra gyakorolt hatása is. A CAPRICORN vizsgálatban jelentős, 41%-os csökkenés

mutatkozott a nem halálos kimenetelű re-infarktus vonatkozásában (95%-os CI: 10–61; $p=0,014$), és hasonló mértékű csökkenést észleltünk a MERIT-HF vizsgálat poszt-infarktusos betegeinek jelenlegi elemzése során is (bár a különbség a kis statisztikai erő [27 vs. 19 beteg] miatt nem volt szignifikáns; relatív kockázat: 0,70; 95%-os CI: 0,39–1,26; $p>0,20$). Ezek a hatások szintén jól egyeznek a korábbi, poszt-infarktusos betegeken végzett béta-blokkoló vizsgálatok eredményeivel, amelyekben a nem halálos kimenetelű re-infarktusok számának csökkenését észlelték. Ez is alátámasztja azt a véleményt, hogy a béta-blokkolókkal kapcsolatban 25 évvel ezelőtt megfigyelt hatások – az összes egyéb, poszt-infarktusos betegek számára létező kezelés mellett – még ma is jelentőséggel bírnak, nem csak a halálesetek, hanem a nem halálos kimenetelű re-infarktusok megelőzése szempontjából is.

Beültethető automata defibrillátor kezeléssel történt összehasonlítás

Adatainkat a közelmúltban publikált Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) vizsgálat ismeretében kell értelmezni. Ebben a vizsgálatban 1232 korábban miokardiális infarktuson átesett, $\leq 0,30$ -as balkamrai ejekciós frakciójú betegen – feltehetően a hirtelen halál gyakoriságának csökkenése miatt – 31%-os mortalitás-csökkenést mutattak ki azok esetében, akik véletlenszerű besorolás alapján beültethető defibrillátort kaptak. Ezeknek a betegeknek a 88%-a több, mint 6 hónappal a randomizálás előtt esett át miokardiális infarktuson. A túlélés szempontjából előnyös hatást 9 hónap után észlelték. A túlélés javulása azonban a krónikus szívelégtelenség miatti kórházi kezelések gyakoribbá válásával járt. Egy nagymértékben hasonló populációban a mi adataink azt mutatják, hogy a metoprolol CR/XL 40%-kal csökkentette az összesített mortalitást és 50%-kal csökkentette a hirtelen halál gyakoriságát. Ezenkívül a túlélési görbék már három hónap után széttartottak, de ennél fontosabb, hogy a metoprolol CR/XL szignifikáns mértékben (32%-kal) csökkentette a krónikus szívelégtelenség miatti kórházi kezelések számát.

Minden erőfeszítés ellenére a béta-blokkoló kezelés szempontjából (a krónikus szívelégtelenség kivételével) ideális alanyoknak számító poszt-infarktusos betegek mindössze 68%-a kap béta-blokkolót. A béta-blokkolókat jóval ritkábban adják krónikus szívelégtelenségben szenvedő poszt-infarktusos betegeknek. Így sokkal költséghatékonyabb lenne olyan kezelési stratégiákat elfogadtatni, amelyek alapján krónikus szívelégtelenségben szenvedő és csökkent ejekciós frakciójú poszt-

infarktusos betegek esetében jóval gyakrabban alkalmaznák a béta-blokkolókat, és csak ezek után kellene megfontolni az automata defibrillátorok beültetésének kötelezővé tételét.

6. Összefoglalás, az eredmények gyakorlati hasznosításának lehetőségei

Vizsgálataink során tanulmányoztuk több béta₁-szelektív receptor blokkoló klinikai hatását hipertóniában, szívelégtelenségben és poszt-infarktusos állapotban. Összehasonlítottuk: 1) a vazodilatátor hatású harmadik generációs nebivolol és a klinikai gyakorlatban széleskörűen alkalmazott bisoprolol antihipertenzív hatását és tolerálhatóságát enyhe-középsúlyos hipertóniában szenvedő betegekben, valamint 2) a tartós hatású kontrollált/folyamatos felszabadulású (CR/XL) metoprolol szukcinát klinikai végpontokra gyakorolt hatását placebóval a MERIT-HF tanulmány krónikus szívbetegségben szenvedő betegeinek poszt-infarktusos alcsoportjában. Következtetéseinket és a gyakorlati hasznosítás lehetőségeit az alábbiakban foglaljuk össze:

Ad. 1.

a) Vizsgálatunkban elsőként hasonlítottuk össze a nebivolol és a bisoprolol vérnyomáscsökkentő hatását és biztonságosságát enyhe–mérsékelt hipertóniában szenvedő betegeken. A 12 hetes kezelési periódus alatt az ülő helyzetben mért diasztolés és szisztolés vérnyomás nem különbözött szignifikánsan a két csoport között, egyetlen mért időpontban sem. A vizsgálat végére mind a diasztolés, mind a szisztolés vérnyomás azonos mértékű csökkenést mutatott mindkét kezelési csoportban, és a csökkenés egyazon beteg esetében a 12 hetes kezelés alatt mindkét csoportban statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,01$). A diasztolés vérnyomáscsökkenés, mint elsődleges végpont szempontjából a betegek hasonlóan nagy arányban reagáltak a kezelésre mind a nebivolollal (92%), mind a bisoprolollal (89,6%) kezelt csoportban.

b) Megállapítottuk, hogy a hipertóniás betegek jól tolerálták a béta-blokkoló kezelést és a vizsgálati periódus 12 hete alatt ritkán, csak átmeneti jelleggel jelentkeztek enyhe–mérsékelt fokú mellékhatások. A nem-szelektív béta-blokkoló

kezelés mellett megfigyelt zavaró mellékhatásokat (pl. súlyos fáradtság, a fizikális teljesítőképesség romlása, hideg végtagok) vizsgálatunkban nem észleltük. Ráadásul a betegek által a kiindulási állapotban leggyakrabban jelzett panaszok és tünetek némelyike a kezelés eredményeként folyamatosan javult, illetve megszűnt. A spontán jelzett mellékhatások összesített incidenciája nem szignifikáns mértékben, de alacsonyabb volt a nebivolollal kezelt csoportban (5,8%), mint a bisoprololt szedők között (8,9%). Ezek a megfigyelések – a korábbi beszámolókkal összehangban – azt jelzik, hogy az általunk alkalmazott béta-blokkolók nagy béta₁-szelektivitása és/vagy a nebivolol egyedi direkt vazodilatátor hatása eredményezte vizsgálatunkban a kezelés biztonságossági profiljának javulását.

c) Vizsgálatunk eredményei alapján megállapítható, hogy a vazodilatátor hatással is rendelkező, nagy béta₁-szelektivitású nebivolol (naponta egyszer 5 mg) hatásos vérnyomáscsökkentő szer. Kimutattuk, hogy előnyös klinikai hatásai (a kezelésre reagálók aránya, a diasztolés vérnyomás-csökkentő hatás és a mellékhatások előfordulása tekintetében) megegyeznek az 5 mg bisoprololéval. Mindezek alapján a nebivolol (5 mg) első vonalbeli gyógyszerként javasolható az enyhe–mérsékelt fokú hipertóniában szenvedő betegek kezelésére.

Ad.2.

a) Vizsgálatunkban elsőként elemeztük nagy számú, korszerű kezelésben részesülő poszt-infarktusos betegpopulációban a tartós hatású metoprolol CR/XL klinikai végpontokra gyakorolt hatását placebóval történő összehasonlításban. Megállapítottuk, hogy a metoprolol CR/XL az összes mortalitást 40%-kal (95%-os CI: 0,20–0,55; p=0,0004), a hirtelen halál gyakoriságát pedig 50%-kal (95%-os CI: 0,26–0,58; p=0,0004) csökkentette. A bármely okú mortalitást és a szívelégtelenség rosszabbodása miatti kórházi kezeléseket tartalmazó kombinált végpont 31%-kal (95%-os CI: 0,16–0,44; p<0,0001), a szívhalált és a nem halálos kimenetelű akut MI előfordulását tartalmazó közös végpont pedig 45%-kal (95%-os CI: 0,26–0,58; p<0,0001) csökkent. Az utólagos elemzés azt mutatta, hogy a korábban revaszkularizált (44%) és a súlyosabb szívelégtelenségben szenvedő (20%) betegek prognózisa hasonló volt a teljes poszt-infarktusos betegpopulációhoz.

b) Adatainkat összevetve a közelmúltban befejezett MADIT II vizsgálat beültethető defibrillátor kezelésben részesülő, nagymértékben hasonló poszt-infarktusos betegpopulációjával, megállapítottuk, hogy a metoprolol CR/XL kezelés a csökkent balkamra funkciójú szívinfarktuson átesett betegek hirtelen halál gyakoriságát a defibrillátor kezeléshez hasonlóan szignifikáns mértékben csökkentette, ugyanakkor a MADIT-II vizsgálattal ellentétben a béta-blokkoló kezelés mellett szignifikáns mértékben (32%-kal) csökkent a krónikus szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma is. Eredményeink jelentőségét abban látjuk, hogy adataink megerősítik azt a korábbi álláspontot, miszerint a poszt-infarktusos betegek általános aritmia profilaxisára a béta-blokkolók alkalmasak. Ez a megállapítás különösen érvényes a csökkent balkamra funkciójú betegekre, és adataink alapján a mai, korszerű szekunder prevenciók kezelésben részesülő betegekre is. Eredményeink alapján azt a következtetést vonjuk le, hogy a klinikai gyakorlatban az igen költséghatékony béta-blokkoló kezelés még szélesebb elterjesztése szükséges a poszt-infarktusos betegek kezelésében és csak ezek után kell megfontolni a költségesebb automata defibrillátorok kiterjedtebb alkalmazását.

c) Adataink alapján megállapítható, hogy a krónikus szívelégtelenségben szenvedő, poszt-infarktusos betegek szekunder prevenciójában – a miokardiális infarktus korszerű kezelése (korai és késői revaszkularizáció, ACE-gátlók, aszpirin és sztatinok) mellett is – kiemelt szerepe van a béta-blokkolóknak. Ezenkívül a béta-blokkolók jelentős mértékben csökkentik a hirtelen halál előfordulását, ami a legtöbb koszorúér-betegségben szenvedő beteg elhalálozási módja.

7. Irodalom

7.1. A témához kapcsolódó saját közlemények

1. **Czuriga I**, Édes I. A szívelégtelenség kezelése. *Gyógyszereink* 1996; 46:241-253.
2. **Czuriga I**, Édes I. Béta-blokkolók a szívelégtelenség kezelésében. *Card Hung* 1997; 26 (Suppl 6):13-19.
3. **Czuriga I**. A stabil angina pectoris diagnózisa és kezelése. *Orvosképzés* 1997; 5:267-275.
4. Édes I, Kristóf É, **Czuriga I**. A miokardium inotrópiájának szabályozása és a pozitív inotróp szerek helye a szívelégtelenség kezelésben. *Card Hung* 1997; 26(Suppl 6):3-12.
5. **Czuriga I**, Édes I. A béta-receptor-blokkolók szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében. *Orvosi Hetilap* 2001; 37:2005-2012.
6. **Czuriga I**, Édes I. Béta-blokkolók súlyos szívelégtelenségben. *J Am Coll Card (Magyar Kiadás)* 2002; 1:82-83.
7. **Czuriga I**. Az előrehaladott szívelégtelenség belgyógyászati kezelése (Kommentár). *JAMA (Magyar Kiadás)* 2002; 6:469-471.
8. **Czuriga I**. Myocardialis infarctus utáni szekunder prevenció. *Orvosi Hetilap* 2002; 37:2117-2128.
9. **Czuriga I**, Riecanaky I, Bodnar J, Fulop T, Kruzsicz V, Kristof E, Edes I. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol in hypertension: nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS). *Cardiovascular Drugs and Therapy* (Közlésre elfogadva) (IF: 1,009)
10. Janosi A, Ghali KJ, Herlitz J, **Czuriga I**, Klibaner M, Wikstrand J, Hjalmarson Å. Metoprolol CR/XL in Post-Myocardial Infarction Patients with Chronic Heart Failure. Experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* (Közlésre elfogadva) (IF:2,87)

7.2. A témához kapcsolódó saját absztraktok

1. **Czuriga I.** Béta-blokkoló kezelés krónikus szívelégtelenségben. *Card Hung* 2002; 2:104.
2. Ghali KJ, Janosi A, Herlitz J, **Czuriga I**, Klibaner M, Wikstrand J, Hjalmarson Å. Metoprolol CR/XL in Post-Myocardial Infarction Patients with Chronic Heart Failure. Experiences from MERIT-HF. *J Cardiac Failure* 2002; (Suppl 1):S53. **(IF: 2,947)**
3. Hjalmarson Å, Janosi A, Ghali JK, Herlitz J, **Czuriga I**, Klibaner M, Wikstrand J. Metoprolol CR/XR in post-myocardial infarction patients with chronic heart failure. Experiences from MERIT-HF. *Eu J Heart Failure* 2002; 1(Suppl 1):6. **(IF: 2,122)**
4. Ghali KJ, Janosi A, Herlitz J, **Czuriga I**, Klibaner M, Wayne PA, Wikstrand J., Hjalmarson Å. Metoprolol CR/XL in Post-Myocardial Infarction Patients with Chronic Heart Failure. Experiences from MERIT-HF. *Circulation* 2002; (Suppl 19):685. **(IF: 10,517)**
6. **Czuriga I**, Riecanaky I, Fulop T, Kruzsicz V, Kristof E, Edes I.: Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol in hypertension. *Proceedings of the 12th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy, Barcelona, Spain May 7-10, 2003*; 20.
5. **Czuriga I**, Ghali KJ, Herlitz J, Klibaner M, Wayne PA, Wikstrand J, Hjalmarson Å, Janosi A. Metoprolol CR/XL in Post-Myocardial Infarction Patients with Chronic Heart Failure. Experiences from MERIT-HF. *Proceedings of the 11th Alpe Adria Cardiology Meeting Balatonfüred, Hungary June 5-7, 2003*; 93.

7.3. A témához kapcsolódó saját könyv és könyvfejezetek

1. **Czuriga I.** Szívelégtelenség. In: *Kardiológia 2000 (szerk: Temesvári A, Gyenes G). Melánia Kiadó, Budapest 2000*; 49-84.
2. Édes I, **Czuriga I.** Ischaemiás szívbetegség. In: *ANNO 2000. Orvostudomány Magyarországon. Springer Kiadó, Budapest 2000*; 43-51.

3. **Czuriga I.** A hypertonia kezelése szívinfarktusból és azt követően. In: *A hypertonia kézikönyve (szerk. Farsang Cs).* Medintel Kiadó, Budapest 2002; 539-550.
4. **Czuriga I,** Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. In: *Kardiológiai Útmutató 2. Medition Kiadó, Budapest 2003; 53-89.*
5. **Czuriga I,** Édes I. A szívelégtelenség kezelése. In: *Farmakoterápia. (szerk. Bakó Gy), Medicina Kiadó, Budapest 2003; 84-110.*
6. **Czuriga I.** Szívinfarktus utáni szekunder prevenció. Klinikai bizonyítékok. *Medicina Kiadó, Budapest 2003.*

7.4. A témához szorosan nem kapcsolódó eddigi saját közlemények

- Szűk B, Winkler I, **Czuriga I.** A streptomycin ototoxikus hatása. Streptomycinnel kezelt betegek hallásának utánvizsgálata. *Pneum Hung* 1978; 31:455-465.
- Hegedűs I, **Czuriga I,** Faragó E, Kruzsicz V. Vazodilatátorok hatása a kisvérköri keringésre. *Pneum Hung* 1987; 40:150-154.
- Voith L, **Czuriga I,** Medgyesi F. A jobb kamra pumpafunkciójának változása a domináns jobb koszorúsér súlyos ateroszklerotikus elváltozásaiban. *Pneum Hung* 1987; 40:131-135.
- Csapó K, Voith L, **Czuriga I,** Gergely I. Szívkatéteres vizsgálat posztinfarktusos betegeken. *Med Thor* 1990; 43:497-501.
- **Czuriga I,** Mihóczy L. A mellkasi fájdalom differenciál diagnosztikája (Review). *Med Thor* 1991; 44:51-55.
- Kaló E, Hutter K, Poor F, Bakó É, Veress G, Erdélyi K, Ruszty L, Kőrössy P, **Czuriga I,** Polák Gy, Kékes E. A Corinfar retard antianginás hatásáról. *Med Univ* 1993; 6:361-363.
- Bódi A, Kristóf É, Kiss É, **Czuriga I,** Papp Gy, Édes I. A Ca²⁺-érzékenyítők hatása a bal kamra funkcióra és a miokardium fehérje foszforilációs rendszerére. *Card Hung* 1995; 24:7-12.
- **Czuriga I.** Az angina pectoris szindróma és gyógyszeres kezelése. *Kazuisztikai füzetek 1. Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet kiadványa, Szolnok* 1996; 11-19.

- Kemény Cs, Horváth S, Jenei I, Ajtai B, **Czuriga I**, Bedő Z. Betegtájékoztató és az egészségügyi állapotváltozás összefüggései szívrogált betegek körében. *Népegészségügy* 1996; 77:31-39.
- Paragh Gy, Lőcsy L, Balogh Z, **Czuriga I**, Borus Gy, Kakuk Gy. A fluvasztatin (Lescol) hatása a hyperlipoproteinaemiában szenvedő betegek lipid paramétereire. *Gyógyszereink* 1996; 2:5-8.
- **Czuriga I**. Stabil ischaemiás szívbetege (Kommentár). *Orvostovábbképző Szemle* 1996; 4:65-69.
- **Czuriga I**. Prevenációs stratégia miokardiális infarktust követően. *Debreceni Kardiológiai Napok kiadványa, Debrecen*. 1996; 69-74.
- Ficzere A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, **Czuriga I**, Csiba L. Cerebrovascular Reactivity in Hypertensive Patients: A Transcranial Doppler Study. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:383-389. (IF: 0,6)
- **Czuriga I**. Silent ischaemia, „total ischaemic burden”. *Debreceni Kardiológiai Napok kiadványa, Debrecen* 1997; 33-36.
- Kristóf É, **Czuriga I**, Édes I. A Ca²⁺ csatorna molekuláris szerkezete és gátlásának klinikai jelentősége. *Hypertonia és Nephrologia* 1997; 1:66-75.
- Kőszegi Zs, Voith L, **Czuriga I**, Csapó K, Vasziy M, Édes I. Nifedipin (ADALAT) intracoronáriás adásával szerzett tapasztalataink. *Card Hung* 1997; 26:121-124.
- **Czuriga I**. A pozitív inotróp szerek és a diuretikumok szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében. *Magyar Belorvosi Archivum* 1997; 5:1-10.
- Csapó K, Voith L, Szűk T, **Czuriga I**, Kőszegi Zs, Édes I. A posztinfarktusz szívizom ruptúra és a kollaterális keringés. *Card Hung* 1998; 1:15-20.
- Paragh Gy, Balogh Z, **Czuriga I**. A koleszterincsökkentés szerepe a kardiovaszkuláris prevencióban. *Card Hung* 1999; 5:219-223.
- **Czuriga I**. A szívelégtelenség epidemiológiája. *Debreceni Kardiológiai Napok kiadványa, Debrecen* 1998; 10-13.
- **Czuriga I**, Édes I. A keringési elégtelenség modern kezelése. *Granum* 1999;2:11-20.

- **Czuriga I.** A hypertonia alfa₁-receptor-gátló kombinált terápiája (Kommentár). *Orvostovábbképző Szemle* 1999; 3:91-92.
- **Czuriga I.** Az iszkémiás szívbetegség másodlagos megelőzése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1999; 4:240-244.
- **Czuriga I.** Bizonyítékokon alapuló posztinfarktusos szekunder prevenció. *Debreceni Kardiológiai Napok Kiadványa, Debrecen* 1999; 92-97.
- **Czuriga I.** Fertőzés és atherosclerosis. *Debreceni Kardiológiai Napok kiadványa, Debrecen* 2000; 27-29.
- Karlócai K, **Czuriga I.** A cardiovascularis betegségek kockázatának felmérése. *Lege Artis Medicinae* 2000; 6:512-517.
- **Czuriga I,** Édes I. Kalcium-antagonisták antiatherosclerotikus hatásai. *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2000; 3A (Suppl.): 39-56.
- Paragh Gy, Balogh Z, Kovács P, Wórum F, Harangi M, **Czuriga I,** Illyés L, Kakuk Gy. A szekunder prevenció szerepe a korai miokardiális infarktust követően. *Card Hung* 2000; 29:17-21.
- **Czuriga I.** A fertőzés szerepe az ateroszklerózis létrejöttében. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2000; 5:155-157.
- **Czuriga I.** Szívelégtelenség: a kezelés négy összetevőjű rendszere (Kommentár). *Orvostovábbképző Szemle* 2000; 3:141-146.
- **Czuriga I.** A pangásos szívelégtelenség progressziójának lassítása (Kommentár). *Orvostovábbképző Szemle* 2001; 4:92-99.
- **Czuriga I.** A C-reaktív protein és a kardiovaszkuláris rizikó. *Debreceni Kardiológiai Napok Kiadványa, Debrecen* 2001; 14-18.
- Magyar MT, Valikovics A, Bereczki D, Ficzer A, **Czuriga I,** Csiba L. Transcranial doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12:186-191. **(IF: 1,665)**
- **Czuriga I.** Az ACE-gátlók antiatheroscleroticus hatása. *Lege Artis Medicinae* 2001; 3:180-186.
- **Czuriga I.** A C-reaktív protein: egy új kardiovaszkuláris rizikófaktor. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2001; 6:205-208.

- **Czuriga I, Édes I.** A lipidcsökkentő terápia és a túlélés koszorúérbetegségben. *J Am Coll Cardiol (Magyar Kiadás)* 2001; 1:72-76.
- **Czuriga I, Édes I.** Az ACE-gátlók antiatheroscleroticus és antiischaemiás hatása. Az atheroscleroticus érbetegség, mint új indikáció? *J Am Coll Cardiol (Magyar Kiadás)* 2001; 2:151-153.
- **Czuriga I.** A C-reactív protein, mint cardiovascularis rizikófaktor. *Magyar Orvos* 2001; 3:37-38.
- **Czuriga I.** ACE-gátlót mindenkinek? Szerkesztőségi közlemény. *Lege Artis Medicinae* 2001; 10:621-624.
- **Czuriga I, Édes I.** Az akut coronaria szindróma korai invazív kezelése. *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2001; (Suppl 2A):33-38.
- **Czuriga I, Édes I.** A Ca²⁺-antagonisták helyzete az ezredfordulón. *Magyar Egészségpiac* 2001; 3:57-60.
- **Czuriga I.** Mikronizált fenofibrát hatása 2-es típusú diabetesesek coronariabetegségének progressziójára. (DAIS vizsgálat). *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2001; 4:29-32.
- **Czuriga I, Édes I.** A kalcium antagonistá amlodipin (Norvasc) antiatheroscleroticus hatásának újabb klinikai bizonyítékai. *JAMA (Magyar Kiadás)* 2001; 9:609-611.
- **Czuriga I, Édes I.** Tények és tévedések. Szerkesztői kommentár. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2001; 6:360.
- **Czuriga I.** Carvedilol hatása a súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélésére (COPERNICUS vizsgálat). *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2001; 3:3-9.
- **Czuriga I.** A Carvedilol hatása a balkamra-diszfunkciót mutató akut myocardialis infarctusos betegek állapotának alakulására (CAPRICORN vizsgálat). *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2001; 4:19-23.
- **Czuriga I, Édes I.** Kalcium antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok. *Cardiovascula-Túra* 2001; 21-23.
- **Czuriga I, Édes I.** Az angiotenzin receptor antagonistá irbesartan renoprotektív hatása a 2. típusú diabetes okozta nephropathiában. (IDNT-Irbesartan type 2 Diabetes Nephropathy Trial). *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2002; 1:19-24.

- **Czuriga I.** Endothelin-receptor antagonisták pangásos szívelégtelenségben. *Debreceni Kardiológiai Napok Kiadványa, Debrecen 2002*; 71-71/e.
- **Czuriga I, Édes I.** A kalciumcsatorna-blokkolók szerepe a hipertónia kezelésében, az újabb metaanalízisek tükrében. *J Am Coll Cardiol (Magyar Kiadás) 2002*; 2:161-162.
- **Czuriga I.** A metabolikus szindróma és a cardiovascularis kockázat. (Kommentár). *Current Hypertension Reports (Magyar Kiadás) 2002*; 2:229-230.
- **Czuriga I, Édes I.** Angiotenzin receptor blokkolók alkalmazása krónikus szívelégtelenségben – amit az eddigi tanulmányokból tudunk, és amire még keressük a választ. *J Am Coll Card (Magyar Kiadás) 2002*; 3:234-236.
- **Czuriga I, Édes I.** A kalciumcsatorna-gátlók szerepe a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében. *Medicus Anonymus 2002*; 7-8:25-29.
- **Czuriga I.** Az iszkémiás szívbetegség megelőzése. *Hippocrates 2002*; 4:260-267.
- **Czuriga I.** Új gyógyszercsoport a pangásos szívelégtelenség kezelésében: az endothelin-receptor antagonisták (ERA). *Háziorvos Továbbképző Szemle 2002*; 7:156-159.
- **Czuriga I, Édes I.** Angiotenzin receptor blokkolók szívelégtelenségben. *Háziorvos Továbbképző Szemle 2002*; 7:592-595.
- **Czuriga I, Jánosi A.** A stabil angina pectoris. *Háziorvos Továbbképző Szemle 2002* ;7:166-173.
- **Czuriga I, Édes I.** Ca²⁺ antagonisták, atherosclerosis, célszerv védelem: a szív és érrendszer. *Háziorvos Továbbképző Szemle 2002*; 6:411-414.
- Kun Cs, **Czuriga I, Lőrincz I.** QT-diszperzió: az arrhythmiarizikó felületi EKG-markere. *Lege Artis Medicinae 2002*; 9:551-555.
- **Czuriga I.** A homocisztein és a kardiovaszkuláris rizikó. *Debreceni Kardiológiai Napok Kiadványa, Debrecen 2003*; 36-39.
- **Czuriga I, Édes I.** Az angiotensin-II 1-es típusú receptor blokkolók (ARB) jelentősége cardiovascularis betegségekben: Az ARB gyógyszerek bizonyított hatásai szívelégtelenségben. *Current Hypertension Reports (Magyar Kiadás) 2003*; 1:547-550.

- **Czuriga I**, Édes I. Az iszkémiás szívbetegeég epidemiológiája. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 8:15-17.
- **Czuriga I**. Homocisztein: az új kardiovaszkuláris rizikófaktor? *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 8:344-347.
- **Czuriga I**. A koszorúér-betegeég terápiájának újragondolása: az EURÓPA vizsgálat jelentősége. *Card Hung* 2003; 1:13-16.
- **Czuriga I**, Édes I. Homocisztein és a kardiovaszkuláris rizikó. *J Am Coll Cardiol (Magyar Kiadás)* 2003; 3:67-68.
- **Czuriga I**. Az ACE-gátlók szerepe a kardiovaszkuláris prevencióban. (Új evidenciákra várva). *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 6:71-73.
- **Czuriga I**, Édes I. Béta-blokkolók a klinikai gyakorlatban. *Orvosi Hetilap* (In press).
- **Czuriga I**, Édes I. Az ischaemiás szívbetegeég evidencia alapú kezelése. *Card Hung* (In press).
- Magyar MT, Valikovics A, **Czuriga I**, Csiba L. Effect of antihypertensive treatment on CO₂-reactivity of cerebral arterioles during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* (Közlésre elküldve)
- **Czuriga I**. A hypertonia kezelése ischaemiás szívbetegeégben és miokardiális infarktust követően. *Current Hypertension Reports (Magyar Kiadás)* (In press).

7.5. A témához szorosan nem kapcsolódó saját absztraktok

- Kovács P, **Czuriga I**, Dézsi Z, Hernádi F. Granulopoetikus elődsejtek kémiai sugárvédelme. *A Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Biokémiai Társaság vándorgyűlésének kiadványa, Debrecen* 1975; 73.
- Kovács P, **Czuriga I**, Dézsi Z, Hernádi F. Chemical Radioprotection of Granulopoietic Progenitor Cells of the Mouse. *Acta Biochim. Biophys. Acad Sci Hung* 1976; 11. (IF:0.526)
- Bene J, **Czuriga I**, Szilágyi J, Mihóczy L. Intal kezelés korai és késői eredményei asthma bronchialéban. *Országos Intal Symposium Kiadványa, Mátraháza* 1978; 112-120.

- Voith L, Medgyesi F, Hegedűs I, Csapó K, **Czuriga I**, Mihóczy L. Long-term mechanographic follow-up after heart valve surgery. *9th World Congress of Cardiology, Moscow, Abstract Book 1* 1982; 987.
- Mihóczy L, **Czuriga I**, Voith L. Noninvasive measurement of right ventricle systolic time intervals. *9th World Congress of Cardiology, Moscow, Abstract Book 2* 1982; 222.
- Nyitrai L, Zsonda L, Voith L, **Czuriga I**. Using a new non invasive technique in the diagnostics and management of cardiac patients. *Ph J Cardiol* 1990; 11(Suppl 1):60.
- Nyitrai L, Zsonda L, Nagy Zs, **Czuriga I**, Voith L, Sértő RI. A new portable non imaging nuclear medicine equipment (micro gamma I89-Mg I89) for multipurpose bedside diagnostics. *Ph J Cardiol* 1990; 11(Suppl 1):119.
- Csapó K, Voith L, Hegedűs I, **Czuriga I**, Bódi A. A posterobasalis balkamrai aneurysma. *Card Hung* 1993; (Suppl 1): 3.
- Csiba L, Ficzer A, Valikovics A, Káposzta Z, **Czuriga I**, Fülesdi B. Decreased vasomotor reactivity in chronic hypertensive patients. Correlation with the severity of hypertension. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:256. **(IF: 1,665)**
- **Czuriga I**, Horváth S, Kemény Cs, Bedő Z, Fekete T. Conception concerning cardio-vascular prevention in the city of Debrecen. *European Public Health Association Annual Meeting, Budapest, Abstract Book* 1995; 51.
- Kiss I, Lengyel M, Beró T, **Czuriga I** és mtsai. A Valsartan (Diovan) kezelés hatékonyságának és tolerálhatóságának multicentrikus vizsgálata enyhe és közepes súlyos hypertoniás betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 5 (Suppl 2):257.
- **Czuriga I**. A sympathicus idegrendszer szerepe a cardiovascularis megbetegedésekben. *Hypertonia és nephrologia* 1998; 2:101.
- Magyar T, Csiba L, Valikovics A, Oláh L, **Czuriga I**. Transcranial Doppler investigations in controls during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8 (Suppl 8):14. **(IF: 1,665)**
- Magyar T, Valikovics A, Oláh L, **Czuriga I**, Csiba L. Changes of cerebral blood flow during physical exercise in controls. *Eur J Neurol* 1998; 5(Suppl 1):S28. **(IF:0.608)**

- Csiba L, Valikovics A, Magyar T, Oláh L, **Czuriga I**. Transcranial Doppler investigations in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(Suppl 8):18. **(IF: 1,665)**
- Valikovics A, Magyar T, Oláh L, **Czuriga I**, Csiba L. Changes of cerebral blood flow during physical exercise in hypertensive patients. *Eur J Neurol* 1998; 5(Suppl 1):S13. **(IF:0.608)**
- Valikovics A, Magyar T, Fekete I, Bereczki D, **Czuriga I**, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(Suppl 2):37. **(IF: 1,665)**
- Magyar T, Valikovics A, Fekete I, Bereczki D, **Czuriga I**, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in controls during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(Suppl 2):43. **(IF: 1,665)**
- **Czuriga I**. A stabil angina pectoris klinikuma és non-invazív diagnosztikája. *Card Hung* 1999; 28(Suppl 2):104.
- Csapó K, Voith L, Szűk T, Kőszegi Zs, **Czuriga I**, Édes I. Role of Collateral Circulation of the Infarcted Area in Patients with Postinfarction Cardiac Rupture. *J Cardiac Failure* 1999; 5(Suppl 1):38. **(IF: 2,947)**
- Szűk T, Kőszegi Zs, Csapó K, **Czuriga I**, Voith L, Édes I. Coronarográfia során észlelt krónikus bal közös törzs elzáródásos eseteink. *Card Hung* 1999; 28(Suppl 2):11.
- Voith L, Csapó K, Kőszegi Zs, Szűk T, **Czuriga I**, Édes I. Stent beültetés előtágítás nélkül: direkt stentelés. *Card Hung* 1999; 28(Suppl 2):12.
- Szűk T, Kőszegi Zs, Csapó K, **Czuriga I**, Voith L, Édes I, Galuska L. Revaszkularizáción átesett betegek nyugalmi perfúziós scintigráfias adatainak kapcsolata a szegmentális falmozgászavarral. *Card Hung* 2000; 29(Suppl 3): 73.
- Kertész A, Hegedűs I, Bódi A, Bednársky I, Péter A, Szokol M, Kun Cs, Fülöp T, Bedő Z, **Czuriga I**, Horváth G, Péterffy Á. Szöveti Doppler gyorsulás-mód kamrai ingerképzési és vezetési zavarokban. *Card Hung* 2000; 29(Suppl 3): 53.
- Valikovics A, Magyar T, **Czuriga I**, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring during physical exercise in patients with stroke risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(Suppl 1):31. **(IF: 1,665)**
- Szűk T, Kőszegi Zs, Csapó K, **Czuriga I**, Voith L, Édes I, Galuska L. Revaszkularizáción átesett betegek nyugalmi perfúziós szcintigráfias adatainak

kapcsolata a szegmentális falmozgászavarral. *Magyar Belorvosi Archivum* 2000; 53 (Suppl 2):49.

- Apró D, Kőszegi Zs, Kun Cs, Csapó K, **Czuriga I**, Édes I. A bal főtörzs szűkület fokának meghatározása intracoronariás direkt nyomásméréssel. *Card Hung* 2001; 30 (Suppl 2): 46.
- Szűk T, Kőszegi Zs, Csapó K, **Czuriga I**, Voith L, Édes I, Galuska L: Comparing the rest perfusion scintigraphic data and the segmental wall motion abnormality after revascularization. *J Nucl Cardiol* 2001; 8(Suppl 1):99. **(IF:1.868)**
- Magyar T, Valikovics A, **Czuriga I**, Csiba L. Effect of antihypertensive treatment on CO₂-reactivity of cerebral arterioles during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(Suppl.4):24. **(IF: 1,665)**
- Apró D, Kassai I, Kőszegi Zs, Kun Cs, **Czuriga I**, Édes I. A frakcionális áramlási rezerv-kapacitás mérés alkalmazása bal főtörzs sebészi angioplasztika előtt és után. *Card Hung* 2002; (Suppl 1):25.
- Nagy V, Fekete B, **Czuriga I**, Ábrahám Gy, Csiky B, Vörös P, Pregon I, Somogyi A, Tulassay Zs. Új vérnyomás-variabilitási paraméter bevezetése és előzetes standardjainak ismertetése reprezentatív, multicentrikus ambuláns vérnyomás- monitorizálás alapján. *Card Hung* 2002; (Suppl 1):80.
- A Nagy, A Facskó, J Deák, **I Czuriga**, A Berta. Frequency of Chlamydia pneumoniae seropositivity and AMD in patients with coronary artery disease. *14th Congress of the European Society of Ophthalmology 2003, Madrid* (Közlésre elfogadva).
- Facskó A, Nagy A, Deák J, **Czuriga I**, Édes I, Berta A. Chlamydia pneumoniae szeropozitivitás és az AMD kapcsolata koszorúér betegekben. *Magyar Szemorvostársaság Kongresszusa 2003, Budapest* (Közlésre elfogadva).
- Kolozsvári R, Kőszegi Zs, Csapó K, Vajda G, Szűk T, Szokol M, **Czuriga I**, Vaszily M, Édes I. Vénagraftok perkután coronaria-intervenciója stent-implantációval szelektív beteganyagban. *Card Hung* 2003; (Suppl 2):27.

7.6. A témához szorosan nem kapcsolódó saját könyvfejezetek

- **Czuriga I**, Szűk, Mihóczy L. A nem specifikus légzési betegségek kezelése terhességben. In: *Gyógyszeres terápia terhességben (szerk: Lampé L.). DOTE, Debrecen 1997; 18-23.*
- Szűk B, **Czuriga I**, Mihóczy L. Gümőkór és terhesség. A gümőkór kezelése terhességben. In: *Gyógyszeres terápia terhességben (szerk: Lampé L.). DOTE, Debrecen 1997; 25-40.*
- Hegedűs I, Faragó E, **Czuriga I**, Mihóczy L. The effects of vasodilators on pulmonary circulation. In: *Non-Invasive Cardiology. '85. (Ed: E Kékes, L Matos, L Mihóczy). Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 1985; 241-243.*
- **Czuriga I**. A pozitív inotróp szerek klinikai alkalmazása szívelégtelenségben. In: *A szív- és simaizom Ca^{2+} anyagcseréje: Elmélet, klinikum (szerk: Édes I). Golden Book Kiadó, Budapest 2000; 108-122.*
- **Czuriga I**. Az L-típusú Ca^{2+} csatornára ható szerek klinikai vonatkozásai. In: *A szív- és simaizom Ca^{2+} anyagcseréje: Elmélet, klinikum (szerk: Édes I). Golden Book Kiadó, Budapest 2000; 173-226.*
- **Czuriga I**, Édes I. Az Augusztai Szanatóriumtól a Kardiológiai Klinikáig. In: *ANNO 2000. Egészségügyi Intézmények. Springer Kiadó, Budapest 2000; 23-25.*
- **Czuriga I**, Édes I. Szív- és érrendszeri betegségek. In: *Klinikai Alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak (szerk: Boda Z, Bakó Gy), Medicina Kiadó. Budapest 2001; 33-57.*
- **Czuriga I**. Heveny szívelégtelenség. In: *Heveny kardiovaszkuláris katasztrófák (szerk: Préda I), Medicina Kiadó. Budapest 2001; 267-291.*
- **Czuriga I**. A koszorúér-betegség prevenciója. *Pharmindex Kardiológia. MediMedia Kiadó, Budapest 2002; 9-24.*
- **Czuriga I**. A cardiovascularis gyógyszerek interakciói. *Pharmindex Kardiológia. MediMedia Kiadó, Budapest 2002; 158-165.*
- **Czuriga I**, Jánosi A. A stabil angina pectoris. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. In: *Kardiológiai Útmutató I. Medition Kiadó, Budapest 2003; 23-36.*

- **Czuriga I**, Jánosi A, Karlócai K, Keltai M, Lengyel M, Simon K. Ajánlás a mellkasi fájdalom diagnosztikájára és kezelésére. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. In: *Kardiológiai Útmutató. Medition Kiadó, Budapest* 2003; 9-19.
- **Czuriga I**, Duray G, Halmay L, Jánosi A, Lengyel M, Karlócai K, Préda I, Rudas L, Simon K. ST-elevációval járó akut myocardialis infarktus. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. In: *Kardiológiai Útmutató 2. Medition Kiadó, Budapest* 2003; 35-52.

7.7. Béta-receptor blokkolókkal végzett nemzetközi, multicentrikus, III. fázisú klinikai gyógyszervizsgálatok publikációi (a szerzőket tartalmazó felsorolásban szerepelek, mint principal investigator és/vagy nemzeti koordinátor)

- MERIT-HF Study Group (incl: **I. Czuriga**): Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007. **(IF:10.197)**
- CONVINCE research Group (incl: **I. Czuriga**): Baseline Characteristic and Early Blood Pressure Control in the CONVINCE Trial. *Hypertension* 2001; 37:12-18. **(IF:5.364)**
- CAPRICORN trial investigators (incl: **I. Czuriga**): Effect of carvediol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-1390. **(IF:10.232)**
- CONVINCE research Group (incl: **I. Czuriga**): Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003; 289:2073-2082. **(IF:17.569)**
- INVEST Study Group (incl: **I. Czuriga**): International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST-study). *Lancet* (In press). **(IF:10.232)**