

BODOR MIKLÓS DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum; Belgyógyászati Intézet és Klinikai Farmakológiai Tanszék, Debrecen

A BISOPROLOL ÉS ACETILSZALICILISAV EGYÜTTES ADÁSÁNAK ELŐNYEI ÉS HELYE A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KORSZERŰ KEZELÉSÉBEN

AZ ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG NAPJAINK VEZETŐ HALÁLOKA A FEJLETT TÁRSADALMAKBAN, ÍGY MAGYARORSZÁGON IS. A KOSZORÚÉR-BETEGSÉG LEGFONTOSABB KLINIKAI MANIFESTÁCIÓJA A STABIL ANGINA PECTORIS, AMELYNEK HÁTTERÉBEN A MYOCARDIUM OXIGÉNIGÉNYÉNEK ÉS ELLÁTÁSNAK FELBORULT EGYENSÚLYA ÁLL. A FÁJDALOM A MIOKARDIÁLIS ISZKÉMIA TÜNETE, ÉS RENDSZERINT ATEROZSKLERÓZIS KÖVETKEZTÉBEN LÉTREJÖTT KOSZORÚÉR SZTENÓZIS ÁLL A HÁTTERBEN. A TÜNETEKET FIZIKAI AKTIVITÁS, STRESSZ ÉS EGYÉB TÉNYEZŐK SZINTÉN RONTJÁK. A NON-FARMAKOLÓGIAI KEZELÉSBEN AZ ÉLETMÓDVÁLTÁS ÉS TESTSÚLYCSÖKKENTÉS JÁTSZIK SZEREPET, MÍG A GYÓGYSZERES KEZELÉSBEN A VAZOPROTEKTÍV SZEREK, ÍGY AZ ACETILSZALICILISAV ADÁSA, VALAMINT HATÉKONY LIPIDCSÖKKENTŐ ALKALMAZÁSA FONTOS. A KONVENCIONÁLIS ANTI-ISZKÉMIÁS KEZELÉS ALAPPILLÉREIT A NITRÁT, KALCIUM-ANTAGONISTA ÉS BÉTA-BLOKKOLÓ KÉPEZIK. A CIKK A BISOPROLOL, MINT AZ EGYIK LEGHATÉKONYABB SZÍVIZOM-ISZKÉMIÁT CSÖKKENTŐ BÉTA-BLOKKOLÓ HATÁSAIVAL ÉS ACETILSZALICILISAVVAL TÖRTÉNŐ KOMBINÁCIÓS ALKALMAZÁS ELŐNYEIVEL FOGLALKOZIK, AZ IRODALMI ADATOK TÜKRÉBEN.

Kulcsszavak: bisoprolol, ASA, adherencia, ISZB, hipertónia

THE ADVANTAGES AND ROLE IN THE MODERN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES WITH THE CONCOMITANT USAGE OF BISOPROLOL AND ACETYLSALICYLIC ACID. ISCHAEMIC HEART DISEASE IS ONE OF THE LEADING CAUSES OF MORTALITY IN THE DEVELOPED COUNTRIES. THE MAIN CLINICAL MANIFESTATION OF CORONARY ARTERY DISEASE IS STABLE ANGINA PECTORIS WHICH DEVELOPES DUE TO THE IMPAIRED MYOCARDIAL OXIGEN DEMAND AND SUPPLY BALANCE. THE SYMPTOMS ARE ACCENTUATED BY STRESS AND PHYSICAL ACTIVITY. THE NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT CONSISTS IN WEIGHT LOSS AND LIFESTYLE CHANGES, WHILE THE MEDICAL TREATMENT INCLUDES VASOACTIVE DRUGS LIKE ACETYLSALICYLIC ACID AND LIPID LOWERING AGENTS BESIDES THE CONVENTIONAL ANTI-ISCHAEMIC THERAPY WITH NITRATES, Ca-CHANNEL BLOCKERS AND BETA-BLOCKERS. THE ARTICLE EMPHASISES THE ADVANTAGES OF THE COMBINED USE OF BISOPROLOL AS ONE OF THE MOST EFFICIENT ANTI-ISCHAEMIC AGENT WITH ACETYLSALICYLIC ACID IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES.

Keywords: bisoprolol, ASA, adherence, ischemic heart disease, hypertension

A koszorúsér-betegségek a vezető halálokat képezik a fejlett országokban, az összhalálozás több mint harmadáért tehető felelőssé (1). Az összes kardiovaszkuláris betegséget vizsgálva 2005-ben világviszonylatban 17,5 millió haláleset fordult elő a földön, amelyek közül 7,6 millió iszkémiás szívbetegség, 5,7 millió pedig stroke miatt következett be. Becslések szerint a szív- és érrendszeri betegségek előfordulása az elkövetkező években tovább fog nőni, és 2020-ra világviszonylatban több mint 20 millió halálesetért lesz felelős, az összhalálozás mintegy 60%-át képezve (2, 3, 4).

A szívélgtelenségben szenvedő betegek száma is endémiás méreteket ölt világviszonylatban. A fejlett országokban a prevalenciája 0,4 és 2% közé tehető, ami egyébként sem alacsony előfordulási arány megtriplázódik, ha az aszimptomatikus bal kamrai diszfunkciós egyéneket is tekintjük, akiknek a bal kamrai ejekció frakciója még normális (5, 6).

A kardiovaszkuláris betegségek közül a népbetegségnek tekinthető hipertónia gyakorisága világszerte növekvő tendenciát mutat, prevalenciája nemtől és földrajzi helyzettől függően 15-35% között változik. A betegek kb. 90%-ában ún. esszenciális (elsődleges) hipertónia állapítható meg, míg 10%-ban definitív szervi betegség (szekunder hipertónia) áll a háttérben (7). Szívbetegség elsősorban a tartósan magas artériás vérnyomás következtében lép fel, de a hirtelen bekövetkező nagymértékű emelkedés is ronthatja a már károsodott miokardium strukturális és funkcionális állapotát. A fokozott bal kamrai utóterhelésnek (afterloadnak) kiemelt szerepe van a szívizomzat károsodásában, amely balkamra-hipertrofiát eredményez, továbbá elősegíti a koszorúsér-rendszer progresszív ateroszklerózisát és a szív ingerképző-ingerületvezető rendszerének megbetegedését. A szívizomzat szerkezeti és funkcionális átalakulásához neurohormonális hatások (angiotenzin, aldosteron, endothelin-1 stb.) is hozzájárulnak. A balkamra-hipertrofia szisztolés és diasztolés funkciózavart eredményezhet, továbbá növeli a hirtelen szívhalál kockázatát (8, 9, 10).

A szívélgtelenség kezelésében a béta-blokkolók megjelenése áttörést jelentett mind a kezelés, mind a betegség

patofiziológiájának megértése szempontjából. Korábban a szívélgtelenségben megfigyelt fokozott szimpatikus aktivitást mint jótékony mechanizmust értelmezték, amely a myocardium kontraktibilitását és az outputot növeli. Ugyanakkor későbbi vizsgálatok és megfigyelések rámutattak, hogy a myocardium működésére és a betegség lefolyására ez hosszú távon kártékony: megnövekedett energiaigényhez és fokozott oxigénigényhez, következményes iszkémiához vezet az amúgy is károsodott szívben. Másfelől a béta-1 adrenerg receptorok stimulációja apoptózison keresztül felgyorsult sejthalálhoz vezet. Mindezeket a hatásokat a béta-blokkoló terápia megfordíthatja (11, 12).

Korai, kis betegszámú vizsgálatok már igazolták, hogy a béta-blokkolók a myocardium működését, valamint a klinikai tüneteket jelentősen javították. A bal kamrai remodelling, kamratágulat, mitralis regurgitáció hosszú távú béta-blokkoló kezeléssel javítható volt, és ez a hatás az angiotenzinreceptor-blokkoló kezeléssel elértnél jobbnak mutatkozott (11, 13).

Ezt követően számos klinikai vizsgálatot végeztek különböző béta-blokkolókkal, amelyek jótékony hatásukat igazolták, mind a hirtelen szívhalál, szívélgtelenség okozta halálozás, valamint a hospitalizációk számát is csökkentették (CIBIS II, MERIT-HF). Az eredményeknek megfelelően mindazon szívélgtelenségben szenvedő betegek esetében, ahol kontraindikáció nem áll fenn, béta-blokkoló kezelést kell alkalmazni az ajánlások szerint. Más, posztinfarktusos betegeken végzett vizsgálatok, mint a CAPRICORN-vizsgálat alapján azon betegek esetében is béta-blokkoló kezelés javallt, akiknél bal kamrai diszfunkció áll fenn, függetlenül attól, hogy van-e szívélgtelenségre utaló tünetük vagy sem (14, 15). Mindezek tudatában érthető, hogy a béta-blokkolók miért oly kedveltek és jó hatásúak a fenti betegségek kezelésében.

A BISOPROLOL JELLEMZŐI, HATÁSAI

A bisoprolol második generációs béta-blokkoló, amely nagy szelektivitással kötődik a béta-1 receptorokhoz, a béta-1/béta-2 antagonisták aktivitási

rátája 119, magasabb, mint más, gyakran alkalmazott béta-blokkoló készítményeké (pld. metoprolol) (11). Ez a nagyfokú szelektivitás jobb tolerálhatóságot biztosít krónikus obstruktív tüdőbetegségben vagy perifériás érbetegségben szenvedő betegek esetében (16).

A bisoprolol majdnem teljes egészében felszívódik a gasztrointesztinális traktusból, és 10% alatti a májban történő first pass metabolizmusa, így a biohasznosulása magas. A plazma féléletideje hosszú (10 óra), szívélgtelen betegekben ez több órával is megnő, ennek megfelelően elegendő naponta egy alkalommal alkalmazni (17).

A fenti vizsgálatok rámutattak, hogy a bisoprolol csökkenti a szívfrekvenciát, növelte a szívélgtelenségben szenvedő betegek túlélését placebohoz képest, és a kedvező hatások a szívfrekvencia csökkenésének mértékétől függetlenül jelentkeztek. Ugyanakkor jelentős vérnyomáscsökkentő hatással is rendelkezik, valamint a szív balkamra-funkcióját jelentősen javítja a fenti betegcsoportban.

BISOPROLOLLAL VÉGZETT MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK

A béta-blokkolók közül a bisoprolol az egyik legintenzívebben vizsgált szer. A CIBIS-vizsgálat során 641 szívélgtelenségben szenvedő beteg esetében az eredmények azt mutatták, hogy a kezelt csoportban a kórházi kezelések száma csökkent a placebót kapott csoporthoz képest. Ugyanakkor a betegek NYHA besorolása is jelentősen javult, a gyógyszert a betegek jól tolerálták (18). A későbbi CIBIS-II multicentrikus vizsgálatban több mint 2500 beteg vett részt, akik súlyos szívélgtelenségben szenvedtek és csökkent a balkamra-funkciójuk, és standard terápiában részesültek (ACE-gátló, diuretikum). A szer hatásosságát itt is placebóval hasonlították össze. A vizsgálatot idő előtt befejezték a bisoprolol csoportban észlelt jelentős halálozás csökkenés miatt. A mortalitás csökkenése döntően a kevesebb hirtelen szívhalálnak volt betudható. Jelentősen csökkent a kórházi kezelések száma is, és ez a jótékony hatás független volt a szívélgtelenség súlyosságától vagy az alkalmazott bisoprolol dózistól. Vé-

gül ez alkalommal is rendkívül jó tolerabilitást találtak a bisoprolol csoportban, ami megcáfolta az addigi hiedelmet, miszerint a béta-blokkoló terápia számos mellékhatással jár és nehezen tolerálható.

Végül a CIBIS-III-vizsgálatban 6 hónapos ACE-gátló enalapril vs. bisoprolol kezelés utáni tartós enalapril-bisoprolol kombináció hatását hasonlították össze 1010 beteg esetében. Az eredmény nem mutatott különbséget a két csoport között mortalitás, hospitalizáció tekintetében, amely azt mutatja, hogy a kezdeti bisoprolol vagy ACE-gátló monoterápia egyformán hatásos, feltehetően a béta-blokkoló renin-angiotenzin-rendszerre kifejtett kedvező hatása által. Ennek megfelelően a két szer egymástól függetlenül jótékony hatású és szívelégtelenségben akár a kezelés megkezdésétől együtt adható maximális kedvező hatás elérése céljából.

A BISOPROLOL HELYE AZ ISCHAEMIÁS SZÍVBE-TEGSÉG KEZELÉSÉBEN

A hosszú ideig tartó fokozott adrenerg stimuláció következtében növekszik a szívfrekvencia, a szívizom kontrakciós ereje, amely a myocardium oxigénigényét növeli (19). Ehhez társul a hipertóniában jelentkező balkamra-hipertrofia, amely a fokozott fal feszülés, a diasztolés koronáriaperfúzió csökkenése, valamint a romló mikrocirkuláció következtében szöveti hipoxiához vezet. Tartósan fennálló hipertónia esetén a fokozott nyíróerők és következményes endothel-diszfunkció miatt a koronáriákban progresszív ateroszklerózis alakul ki. A fenti folyamatok eredményeként az oxigénellátás és oxigénigény közti egyensúly felbomlik, klinikai tünetek (angina pectoris szindróma) lépnek fel.

A béta-blokkolók hatása a korábbiakban leírtaknak megfelelően a szív oxigénigényének csökkentésével érvényesül, amit szívfrekvencia-csökkenéssel, s a következményesen megnyúló diasztolés idő miatt javuló koszorúér-keringéssel, a kontrakciós erő gyengítésével, valamint a szisztolés vérnyomás-csökkentő hatással érünk el. A béta-blokkolóknak ugyancsak bizonyított

szerepük van a miokardiális infarktus után fellépő aritmiák csökkentésében és a hirtelen szívhalál megelőzésében (20).

A béta-blokkoló kezelésről – és a tüzetesen vizsgált bisoprololról – tehát elmondható, hogy a nagyszámú klinikai vizsgálatok tükrében sikeresen alkalmazható mind iszkémiás szívbetegségben, mind hipertóniában és szívelégtelenségben, kedvező hatású a myocardium oxigénigényére, a kamrai remodellingre, csökkenti a kardiovaszkuláris halál kockázatát, ezáltal a mai napig igen korszerű kezelést és jó tolerálhatóságot biztosít.

AZ ACETILSZALICILSÁV PROTEKTÍV HATÁSA

Az acetilszalicilsav (ASA) több mint száz éve használatos a gyógyászatban, az egyik leggyakrabban alkalmazott készítmény a mindennapi kezelése során. Számos vizsgálat történt az ASA-val, több nagy multicentrikus vizsgálat és metaanalízis igazolta, hogy koronáriabetegség primer prevenciójában olyan egyének esetében, akiknek nagy a kórkép kialakulásának veszélye, a kockázatot 28%-kal csökkentette. Az ASA a stroke, a reinfarktus, a kardiovaszkuláris halálozás, az összhála-lozás számát is szignifikánsan csökkentette. Egy nemrégben a Lancetben közölt tanulmány szerint a hosszú távon, több évig szedett ASA a rosszindulatú daganatok, elsősorban a gasztrointesztinális traktus adenokarcinómáinak incidenciáját is csökkentette.

A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS ELŐNYEI

Számos klinikai tanulmány igazolta, hogy a krónikus betegségben szenvedők csak mintegy 50-60%-a szedi rendszeresen a felírt gyógyszereket. A WHO 2003-as jelentése szerint világvizonylatban jobban megtérül a betegek adherenciájának (a betegek hány %-a szedi az előírásoknak megfelelően a gyógyszert egy adott időtartamra vonatkozóan) növelése a már meglévő terápiás protokolloknak megfelelő gyógyszerelés területén, mintha ugyanazt a forrást új kezelési módok fejlesztésére fordítják. Az adherenciát

számos tényező befolyásolja: a beteg pszichoszociális jellemzői, a betegség jellegzetességei, a rendszeresen szedett készítmények dozírozása, csomagolása és mennyisége, a kezelés időtartama egyaránt befolyásolják a gyógyszereszedési szokásokat. A naponta egy alkalommal alkalmazott medikáció esetén a betegek mintegy 80%-a szedi rendszeresen a gyógyszerét, de ez az arány fokozatosan csökken a készítmények számának növekedése esetén, négy gyógyszer esetében még a napi egyszeri kezelés esetén is már csak a betegek fele alkalmazza a kezelést. A terápiahűség tovább romlik, ha naponta többször kell szedniük gyógyszereiket.

Számos vizsgálat igazolja tehát, hogy a gyógyszer adherencia akkor a legjobb, ha minél kevesebb gyógyszert kell minél kevesebbszer alkalmazni naponta.

A BISOPROLOL – ASA KOMBINÁCIÓ ELŐNYEI

A fentiekből egyértelműnek tűnik, hogy a különböző gyógyszerek kombinációja miatt oly sikeres napjainkban. Számos gyógyszergyártó készít többkomponensű kiegészítést az orvos-beteg együttműködés, valamint a kezelés minőségének és a gyógyulási rátának a javítása céljából. A legtöbb esetben a csomagolás, gyártás egyszerűsödik, és így a biztosító és/vagy a beteg számára az ár is kedvezőbb.

A bisoprolol ASA-val történő kombinációjának számos előnye van: a hipertóniás, kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező, szívelégtelenségben szenvedő egyének tudnak a legtöbbet profitálni a prevencióban oly sikeresen alkalmazott kis dózisu ASA jótékony hatásából. Ugyanakkor a két készítmény nagyon sok esetben ugyanazt a betegcsoportot célozza. További előnye a kombinációnak az, hogy mindkét készítményt elég naponta egy alkalommal alkalmazni.

A gyógyszer-kombinációk egyre szélesebb körben való elterjedésének köszönhetően tehát a betegek gyógyszerhűsége, és így a sikeres kezelések esélye is nő, ezen készítmények sikeres példája a bisoprolol és acetilszalicilsav kombinációs készítmény napi egyszeri alkalmazása.

IRODALOM

- World Health Organization. The top 10 causes of death. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html.
- WHO report. Preventing chronic disease. www.who.int/chronic_disease_report.
- European Health Heart Charter. www.heartcharter.eu
- Reddy KS. Cardiovascular diseases in The developing countries: Dimensions, determinants, dynamics and directions for public health actions. *Public Health Nutr* 2002; 5: 231–237.
- Cleland JG, Khand A, Clark A. The hearth failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623–626.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208–225.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension on middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–1010.
- Muiesan ML, Paini A, Agabiti-Rosei C, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52: 529–534.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560–565.
- Szabó Z, Paragh G. A béta-receptor blokkolók szerepe a hipertenzív szívbetegség kezelésében. *Metabolizmus* 2012; 2: 56–59.
- Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–569.
- Communal C, Singh K, Pimentel DR, et al. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of The beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998; 98:1329–1334.
- Metra M, Dei Cas L, Cleland JG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of beta-blockers. When differences may matter. *J Card Fail* 2006; 12: 177–181.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA Guideline update for The diagnosis and management of Chronic Heart Failure in The Adult. *Circulation* 2005; 112: 154–235.
- Swedberg K, Cleland Jm Dargie H, et al. Task force for The diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
- Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel Th. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll cardiol* 2004; 44: 497–502.
- Leopold G, Kutz K. Bisoprolol pharmacokinetic profile. *Rec Contemp Phamacother* 1997; 8: 35–43.
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation* 1994; 90:1765–1773.
- Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 74: 674.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412.