

**Barna István dr.**

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

## A valsartan és a nebivolol terápia az új ajánlások tükrében

MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉGRŐL BESZÉLÜNK, HA ISMÉTELT VÉRNYOMÁSMÉRÉSEK SORÁN 140/90 Hgmm-nél nagyobb értéket mérünk. 18 éves kor alatt 3%-ban, 30 éves korban 10%-ban, 60 éves korban 40-45%-ban 70 éves életkor felett 70%-ban észlelhető. Hazai felmérések szerint a hipertónia közel 3,5 millió embert érint. A hipertónia szövődményeinek megjelenése esetén a nem gyógyszeres kezelés mellett meg kell kezdeni a megfelelő szervvédelmet biztosító gyógyszeres kezelést. A kockázati tényezők (vérnyomásérték, életkor, elhízás, zsírsanyagcsere-zavarok), a célszervkárosodások (szív, erek, vese) és a társbetegségek (agyi érbetegség, szívbetegség, vesebetegségek, érbetegségek, cukorbetegség, anyagcserebetegség) figyelembe vételével a kezelőorvosnak kell eldöntenie, hogy mikor és milyen gyógyszerrel indokolt a gyógyszeres kezelés megkezdése. A magasvérnyomás-betegség kezelése is több beavatkozási ponton lehetséges a különböző hatásmechanizmusú készítmények segítségével. Megkülönböztetünk angiotenzin konvertáló enzimgátló (ACE-gátló) illetve angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB), béta-blokkoló (BBL), kalciumcsatorna blokkoló vagy más néven kalciumantagonista (CAA) és vizelethajtó, vagy más néven diuretikum (DIU) készítményeket.

### Renin-angiotenzinrendszer gátlása

A vesében képződő renin és az angiotenzin a legerősebb érszűkítő, és ezzel vérnyomásmelőző anyagok, ezek gátlása vérnyomáscsökkenést eredményez. A renin-angiotenzinrendszer gátlásakor megnő a vérnyomáscsökkentő nitrogén-monoxid képződés is az érbelhártya sejtjeiben, és csökken a vérnyomásemelő hatású noradrenalin, aldosteron és endothelin felszabadulása is. Az ACE-gátlók az értágító hatású bradikinin lebontását is gátolják, amelyet az ARB nem befolyásol. A kiserek tágulását eredményezik, ezáltal csökken a teljes perifériás ellenállás, ennek következtében csökken a vérnyomás. Az értágító hatás mellett az ARB-k csökkentik a nátrium és a víz visszaszívódását a bélben és a vesében, valamint a vérnyomásemelő endothelin termelődését is mérséklék.

A bradikinin a felelős az ACE-gátlók alkalmazása mellett gyakran észlelhető száraz ingerköhögésért, amely nem fordul elő ARB-k alkalmazása esetén. Az ACE-gátlók valamennyi angiotenzinreceptoron kifejtik hatásukat, amíg a receptor-blokkolók csak specifikusan a receptort gátolják, így gyakorlatilag nincs mellékhatásuk, minden állapotban (kivéve terhességben) és életkorban adhatók. Számos ARB hatású készítmény van hazánkban forgalomban (candesartan, losartan, telmisartan valsartan).

A terápiahűséget nagymértékben meghatározza, hogy a gyógyszer okozta mellékhatás milyen mértékű, hogy egy nap hányféle, és mennyi gyógyszert kell bevenni. Évekig, évtizedekig kell kezelni egy jóformán tünet- és panaszmentes embert azzal a meggyőződéssel és abban a hitben, hogy a kezelés remélt haszna „csupán” annyi, hogy nem változik semmi az évek során, vagyis

nincs szövődmény. Természetesen a szövődmények megjelenése (agy, szív, vese, szembetegségek) esetén már mindenki számára egyértelmű, hogy valahol mulasztás történt. Az élethosszig tartó állapot folyamatos gondozást jelent, amikor a kezelőorvos a szakmai ismeretek birtokában hatékony segítőtje lehet a betegnek. Ennek ismeretében a két kiváló vérnyomáscsökkentővel az ARB közül a valsartannal és a béta-blokkolók közül a nebivolollal ismerkedjünk meg kicsit jobban.

### Valsartan

Jól felszívódik, hatékonyságát az étkezés érdemben nem befolyásolja, a csúcskoncentráció a bevétel után 2 órával mérhető. A valsartan kezelés során nem találtak különbséget a 65 év feletti és alatti betegek, a különböző etnikumok, illetve a nemek közötti hatékonyságot illetően sem.

Tanulmányok igazolták, hogy megelőzi a reggeli vérnyomás-emelkedést, illetve nem befolyásolja a napszaki vérnyomás-ingadozást. A maximális hatás lassan, a kezelés 2-4. hetében alakul ki. Veseelégtelenség esetén hatékonysága és tolerálhatósága nem tér el az esszenciális hipertóniában alkalmazottakétól. A dózismódosítás csak súlyos veseelégtelenségben szükséges. Az azonos mértékű vérnyomáscsökkentés esetén a valsartannal kezelt hipertóniás férfiak szexuális aktivitása folyamatosan javult, amíg egyéb szereknél ezt nem észlelték. A szer mellékhatásait tekintve szinte alig tér el a placebo mellékhatásaitól. A nem kívánatos események kisebb arányban jelentkeztek, mint a többi szer alkalmazásakor. A dózis emelkedések a mellékhatások gyakorisága nem változott. Dózisa napi 80-160 mg, egyszeri alkalmazásakor, de az adag akár 320 mg-os nagyságig is emelhető. Kombinációban jól alkalmazható.

### Vizsgálatok valsartannal

A valsartan szelektív angioreceptor-antagonista, amely értágulatot, fokozott nátrium és vízkiválasztást, csökkent aldosteron felszabadulást és szimpatikus idegrendszeri aktivitást eredményez. A VALIANT-vizsgálat volt az első bizonyíték a koszorúér-eseményeket csökkentő hatást illetően. A valsartan diabéteszben kifejített vesevédő (MARVAL), izolált szisztolés hipertóniában vérnyomást- (COMMODORE, Val-SYST, GLORIA-D), és a kardiovaszkuláris morbiditást (VALOR, VAST, VALUE) csökkentő, valamint szívinfarktusból (VALIANT, VALVACE, VALPREST) és pangásos szívelégtelenségben (VAL-HeFT) észlelt kedvező hatásait nagy nemzetközi vizsgálatok bizonyították. A valsartannal végzett nagyszámú tolerálhatósági vizsgálat a szer hosszú távú alkalmazhatóságát, és nagyfokú terápiahűséget támasztották alá.

A valsartan-diuretikum kombináció a nemzetközi és hazai vizsgálatokat

követően az ARB-k közül a legnagyobb gyakoriságú szerré vált.

### A béta-blokkolók alkalmazási területe

A béta-blokkoló kezelés, amelyet *Sir James Black* később orvosi Nobel-díjjal elismert munkássága nyomán 1964 óta ismerünk, az egyik legszélesebb indikációs körrel bíró, összetett hatású gyógyszeres lehetőség. Az első generációs béta-blokkoló a propranolol, amely egyenlő mértékben gátolja a béta1- és béta2-adrenerg receptorokat. A második generációs béta-blokkolók nagyobb affinitással kötődnek a béta1-receptorhoz, amely miatt szelektív béta-blokkolónak nevezzük (metoprolol, bisoprolol, atenolol). A harmadik generációs béta-blokkolók két alcsoportra oszthatók. A korábban felfedezett hatóanyagok csoportjába tartoznak az értágító hatással is rendelkezők (labetalol, carvedilol) és az újabb csoportba tartozó nebivolol, amely igen kifejezett szelektív béta1-receptor blokkoló és az endothelium-függő, nitrogén-monoxid felszabadulást okozó, értágító hatással.

A béta-blokkolók főbb indikációi közül kiemelhető a hipertónia, angina pectoris, a koszorúér-betegség, a pitvari és kamrai ritmuszavarok, szívinfarktus utáni szekunder prevenció, de a szívinfarktus hiperakut fázisa is ide tartozik. A hyperkinetikus állapotok mellett néhány egyéb indikáció is ismert, így migrén profilaxis, esszenciális tremor, alkohol-megvonással járó állapot, fokozott pajzsmirigy- és mellékpajzsmirigyműködés, digitalis intoxicatio, glaucoma, portalis hypertensio.

### Nebivolol

A harmadik generációjú béta-blokkoló nebivolol a nitrogén-monoxid (NO) felszabadulás növelésével értágító hatással is rendelkezik. A nebivololt a nagyobb vérnyomás-

csökkentő hatékonyság és kevesebb mellékhatás jellemzi. Nebivolol esetén az értágító hatás, a plakk-képződés gátlása, a trombocita-aggregáció csökkentése mellett a többi béta-blokkolótól eltérően csökkenti a perifériás rezisztenciát. Hatására csökken a szív elő- és utóterhelése, csökkenti a szívfrekvenciát, a vérórvolumen növeli, a perctérfogat nem változik. A béta-blokkolók csoportjára általában jellemző a kedvezőtlen metabolikus hatás; azaz csökkentik az inzulinérzékenységet, fokozzák a diabetes mellitus kialakulásának gyakoriságát különösen tiazid diuretikummal együtt adva, ezen kívül testsúlynövekedést és erektilis diszfunkciót okozhatnak. A nebivolol az inzulin szenzitivitást növeli, ezáltal nem jellemzi a diabéteszt okozó hosszú távú mellékhatás. Az NO-ra kifejített kedvező hatása hipertóniás betegekben erektilis diszfunkció csökkentése révén észlelhető. A centrális vérnyomás nebivolollal elérhető hatékony csökkenése miatt a stroke és egyéb centrális vérnyomáshoz kapcsolódó szövődmények rizikóját nagyobb mértékben mérsékli. A nem szelektív béta-blokkolók egyik gyakori mellékhatása az izomgyengeség és fáradékonyság nebivolol szedés során nem, vagy igen ritkán jelentkezik. A kezelés a vérnyomást és a szívfrekvenciát mind nyugalomban, mind dinamikus terhelés okozta emelkedéskor szignifikánsan csökkenti. Ez a fizikailag aktív hipertóniás betegek számára biztonságot jelent, terheléskor az extrém fokú vérnyomás-emelkedés nebivolol kezelés során nem jelentkezik. Azokban az esetekben, amikor béta-blokkoló kezelés ajánlott, érdemes a hasonlóságok mellett a különbözőségeket is figyelembe venni. A nemzetközi vizsgálatok arra utalnak, hogy a harmadik generációjú vazodilatátor hatású béta-blokkoló, a nebivolol számos kedvező egyéb tulajdonsága mellett a fizikai terhelhetőséget nem rontja – ebben nem azonos a „klasszikus” béta-blokkolóknál megismert kedvezőtlen hatásokkal.

### Vizsgálatok nebivolollal

A nebivolollal végzett ENECA-vizsgálatban krónikus szívelégtelenségben szenvedő idős betegekben kedvező kardiális változásokat találtak. A SENIORS-vizsgálatban szívelégtelenségben szenvedő betegek

(n=2128) adatát elemezve, szignifikánsan csökkentette idős betegekben a kardiovaszkuláris halálozást. A koleszterin-, vércukor-, trigliceridértékek mind diabéteszes, mind nem diabéteszes csoportban nem változtak.

Hazánkban 2014 decemberében a leggyakrabban alkalmazott béta-blokkoló a nebivolol volt [29% – 322 000 doboz/hónap], ami az elmúlt években egyenletesen emelkedett (2007-ben 4,6% volt) jól jelezve a kedvező klinikai tapasztalatokat.

### Irodalom

1. Gulam PMS, Prichard BN. Use of propranolol in angina pectoris. *British Medical Journal* 1965; 337-9.
2. Édes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Failure* 2005;7: 631-639.
3. LJ Ignarro. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol. *Cardiovascular Therapeutics* 2008; 6: 115-134.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European S. Valsartan – jó választás az angiotenzin receptor blokkolók közül.