

Béta-receptor-blokkolók a krónikus szívelégtelenség kezelésében



ROSTÁS László

A szívelégtelenség, akárcsak a nyugat-európai államokban és Amerikában, hazánkban is népegészségügyi probléma. A felnőtt lakosság 3%-át érinti, míg a 65 év felettieknek legalább 6%-át, mivel gyakorisága az életkorral arányosan nő. Ugyanakkor prevalenciája folyamatos növekedést mutat. A leggyakoribb etiológiai tényező az ischaemiás szívbetegség, valamint a hypertonia, gyakran együttes előfordulással. Halálózása magas, a szívelégtelenségben szenvedő betegek fele a felismeréstől számított öt éven belül meghal. A kórházi kezelés költségei jelentős összeget tesznek ki. Az Amerikai Egyesült Államokban az egészségügyi kiadások több mint 5%-át a szívelégtelenség ellátása emésztí fel (1, 2).

A szívelégtelenség komplex klinikai szindróma, bármely olyan strukturális vagy funkcionális kardiális rendellenesség okozhatja, amely károsítja a kamra szisztolés és/vagy diasztolés funkcióját (1, 2).

Ebben a munkában a szisztolés szívelégtelenséggel foglalkozunk, de ismert, hogy a szisztolés diszfunkció többnyire diasztolés diszfunkcióval is jár.

A szívelégtelenség stádiumbeosztása

Az *American College of Cardiology* és az *American Heart Association (ACC/AHA)* stádiumbeosztása már szerepel a szakmai ajánlásokban (1, 2). A stádiumbeosztás, figyelembe véve a kórkép keletkezésére predisponáló tényezőket és a betegség progresszióját, gyakorlatilag átfogja a cardiovascularis kontinuumot.

A stádium: nagy kockázatú betegek strukturális szívbetegség nélkül (például hypertonia, diabetes mellitus).

B stádium: szívelégtelenség szempontjából még panaszmentes egyének, de balkamra-diszfunkció és/vagy strukturális szívbetegség jelei kimutathatók (például hypertonia balkamra-hypertrophiával, ischaemiás szívbetegség, posztinfarktusos betegek).

C stádium: szisztolés balkamra-diszfunkció (EF <40%) a kórelőzményben vagy aktuálisan fennálló panaszokkal.

D stádium: végstádiumú, refrakter szívelégtelenség.

Ez a stádiumbeosztás azonban nem teszi nélkülözhetővé a már jól ismert, évek óta használt *NYHA (I–IV) funkcionális beosztást*, amely a panaszok és tünetek létrejöttéhez vezető fizikai aktivitási szintek közti összefüggésen alapul.

A szívfrekvencia csökkentésének jelentősége

A szívelégtelenség patomechanizmusában a neurohormonális aktiváció kulcsszerepet játszik. Az angiotenzin-konvertáenzim-gátlók (ACE-gátlók), az angiotenzin-receptor-blokkolók (ARB-k) és a béta-receptor-blokkolók tehát a kezelés sarokkövét jelentik (1–4).

Melyik stádiumban van létjogosultsága a béta-blokkoló kezelésnek? Hol kapcsolódik a cardiovascularis kontinuumba?

A *hypertonia* és a szívelégtelenség közti összefüggés egyértelmű, hiszen a szívelégtelenség kockázatát a megfelelő antihipertenzív terápia 50%-kal képes csökkenteni. Egyénre vonatkoztatva azonban bonyolultabb a folyamat, esetenként sem a lépések sora, sem azok időtartama nem mutat szabályszerűséget. Az A stádium megfelelő kezelésével – az előzőek figyelembevételével – redukálható, késleltethető a strukturális elváltozások kialakulása.

Ismert, hogy az életkilátások és a szívfrekvencia között szoros az összefüggés. A percenkénti szívütések száma a coronariabetegség kialakulásának független kockázati tényezője. Hypertoniás férfi betegek cardiovascularis halálózása a magasabb szívfrekvenciával mutatott szoros összefüggést (5). A 75/min feletti nyugalmi szívfrekvencia minősült jelentős kockázati tényezőnek (6–8). A hypertonia terápiájában azoknak a betegeknek az esetében javasolt a béta-blokkolók alkalmazása, akiknek hiperkinetikus a keringésük, magasabb a nyugalmi szívfrekvenciájuk (9).

Az életkilátások és a szívfrekvencia között szoros az összefüggés.

Levelezési cím: dr. ROSTÁS László, Kaposi Mór Oktató Kórház, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály, 7257 Mosdós, Petőfi u. 4. E-mail: aritmros@hu.inter.net

1. TÁBLÁZAT

Kórházi mortalitási adatok az Italian Survey on Acute Heart Failure vizsgálatból (11)

Csoport	Betegszám	A mortalitás esetszáma	A halálozás százalékos aránya
A: nem/nem	811	82	10,1%
B: nem/igen	258	3	1,2%
C: igen/nem	141	17	12,1%
D: igen/igen	362	10	2,8%

A csoport: Béta-blokkolót sem a kórházba kerülés előtt, sem a kórházban nem kaptak (nem/nem).
 B csoport: Prehospitálisan nem, de a kórházban kaptak béta-blokkolót (nem/igen).
 C csoport: A prehospitális béta-blokkolót a kórházban leállították (igen/nem).
 D csoport: A prehospitális kezelést folytatták (igen/igen).

Ischaemiás szívbetegségben különösen jelentős a szívfrekvencia megfelelő csökkentése. A magas nyugalmi szívfrekvencia növeli a szív munkáját, a myocardium oxigénfogyasztását, ugyanakkor csökkenti a diasztolés időt (a myocardialis perfúziót). A béta-blokkolók, bár széles körű klinikai tanulmányok nem állnak rendelkezésünkre, a stabil coronariabetegeknél jól alkalmazhatók, és első lépcsőben adandó antianginás szerek (1). A hazai felmérések szerint ischaemiás szívbetegségben a betegek nem érik el a kívánatos célfrekvenciát (8). Ennek lehetséges oka például a béta-blokkolók aluldozírózása vagy a nem megfelelő gyógyszer kiválasztása. Béta-blokkoló-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén verapamil vagy ma már a direkt sinuscsomógátló ivabradin is adható (6–8). Akut myocardialis infarctust követően a béta-blokkoló kezelés mintegy 20-30%-kal csökkenti a cardiovascularis morbiditást és mortalitást (1, 2).

Patofiziológiai megfontolások és klinikai vizsgálatok alapján a béta-blokkolók a csökkent szisztolés balkamra-funkciójú, de infarctust nem szenvedett betegek kórfolyamatának progresszióját és a hirtelen halál kockázatát is csökkentik (1, 2).

Több ismert tanulmány foglalkozott a különböző NYHA-stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek béta-blokkoló kezelésének hatásával:

- US Carvedilol (carvedilol): NYHA I–IV,
- CIBIS II (bisoprolol): NYHA III–IV,
- MERIT-HF (metoprolol): NYHA II–IV,
- COPERNICUS (carvedilol): NYHA IV.

A béta-blokkolók csökkentették a betegség progresszióját, csökkentették a mortalitás kockázatát (34–65%-kal). Ugyancsak lényeges szempont a hirtelen halál előfordulásának redukciója. Az eredmények a tanulmányokban megadott céldózis (például bisoprolol esetében 10 mg) mellett a legkifejezettebbek. A CIBIS II vizsgálatból azonban az is kiderült, hogy a kis dózisban adott bisoprolol is jobb, mint ha egyáltalán nem adunk. A CIBIS III tanulmányban enyhe-közepes súlyosságú szívelégtelenségben szenvedő betegeket vizsgáltak. Arra a kérdésre kerestek választ, hogy ACE-gátló helyett béta-blokkolóval indítható-e a terápia. A vizsgálat részletes értékelésénél azt találták,

hogy az egyéves időszakban a hirtelen halál szignifikánsan ritkábban fordult elő a bisoprolollal kezelt csoportban az enalaprilhoz képest. A tanulmány szerint mindkét kezelési stratégia alkalmazható.

Az utóbbi években közölték a SENIORS tanulmány eredményeit, amely szerint 70 év feletti, krónikus szívelégtelenségben szenvedők cardiovascularis ok miatti kórházi felvételét és ösztörtalátását kedvezően befolyásolta a kardioszelektív nebivolol.

Szívelégtelenségben is lényeges a szívfrekvencia csökkentése. Az említett tanulmányok metaanalízise során arra a következtetésre jutottak, hogy

a mortalitás fordított összefüggést mutatott a szignifikáns szívfrekvencia-csökkenéssel, míg a bal kamrai ejekciós frakció azzal egyenes arányban nőtt (10).

Ma már egyértelmű, hogy a krónikus stabil szívelégtelenség kezelésében nem nélkülözhetők a béta-blokkolók. Vitatott kérdés azonban a *dekompenzálódó beteg, az instabil állapot*. Elhagyni vagy folytatni? Az Italian Survey on Acute Heart Failure-t létrehozó csoport a szívelégtelenség miatt kórházba került betegek béta-blokkoló kezelésének mindennapi gyakorlatát vizsgálta (11). Instabil állapotú, súlyosbódó szívelégtelenség miatt kórházba kerültek adatait elemezték, akiknél a tünetek mellett objektív paraméterek alapján állapították meg a szívelégtelenség diagnózisát és az intravénás terápia szükségességét. Az elsődleges célkitűzés a mortalitás és kezelés összefüggésének elemzése volt. Négy csoportot különítettek el (1. táblázat). Eredményeik – bár a vizsgálat nem prospektív, nem randomizált – arra utalnak, hogy a béta-blokkolók a szívelégtelenség súlyosságától függetlenül javítják a túlélést.

Az OPTIMIZE-HF tanulmány szintén azt erősíti, hogy már a kórházi szakban megkezdett béta-blokkoló terápia szignifikáns mértékben javítja a negyedéves túlélést (12). A COMET vizsgálat szintén azt tükrözi, hogy a közép- és hosszú távú prognózist a megfelelő dózisban alkalmazott és nem csökkentett kezelés javítja (3).

A béta-receptor-blokkolók alkalmazása: mit, mikor, mennyit?

A béta-blokkolók a szimpatikus idegrendszer aktivációjának gátlásával más neurohormonális rendszert is befolyásolva komplex hatást fejtenek ki. A szívfrekvencia csökkentésével csökken a myocardium oxigénigénye, nő a diasztolés idő, javul a coronariaperfúzió, ugyanakkor csökken a perifériás vasoconstrictio. A norepinephrin direkt cardiotoxicus hatását, a myocytapoptózist és a kóros myocytanövekedést is mérséklék. A reninaktivitást csökkentő hatás jól hasznosul a cardiovascularis kontinuum különböző lépcsőfokain. A myocyták automáciájának és a triggerelt aktivitásnak a csökkentése antiaritmias, antifibrillans hatást eredményez.

A szívelégtelenségre nagy kockázatúnak tekinthető hypertoniás, kiváltképp az ischaemiás szívbetegek kezelésében lényeges szempont a szívfrekvencia megfelelő csökkentése. Stabil angina pectorisban a 60/min alatti pulzusszám elérése a cél.

Ha nincs kontraindikáció, a szívelégtelenség mind-egyik NYHA-stádiumában, alkalmazni kell a béta-receptor-blokkoló kezelést (I/A szintű ajánlás), de a nagy klinikai vizsgálatok alapján csupán a bisoprolol, a carvedilol, a metoprolol-szukcinát és a nebivolol javasolt. Hogy melyiket válasszuk, azt a társbetegségek és a fellépő mellékhatások szabják meg. Kardioszelektivitásban a bisoprolol és a nebivolol a vezető szerep, míg a carvedilol és nebivolol rendelkezik vasodilatator aktivitással. A leghatékonyabb frekvenciacsökkentő az inverz agonista hatású bisoprolol és metoprolol.

A jelenlegi irányelvek szerint a kezelést stabil állapotú betegen, kis dózissal kezdjük (például bisoprolol 1,25 mg), amely fokozatosan emelhető (általában kétfelente duplázható). Különös figyelmet fordítva a *szívfrekvencia, a vérnyomás és a klinikai állapot ellenőrzésére*. Törekedjünk a céldózis elérésére (2. táblázat) és a szívfrekvencia tolerálható csökkentésére!

A napi gyakorlatban jelentős egyéni különbségek lehetnek a béta-blokkolók iránti toleranciában. Amennyiben nem érhető el a céldózis, a legnagyobb tolerálható dózist alkalmazzuk. Ugyanakkor ne feledjük, hogy a kis dózis is jobb, mintha nem adnánk béta-blokkolót (CIBIS II) (14)!

Stabil állapotú betegeknél – egyéni mérlegelés alapján – tachycardia vagy ischaemiás szívbetegeknél az ACE-gátló vagy a béta-blokkoló közül célszerű béta-blokkolóval kezdeni. Szívelégtelenségben az optimális dózisban alkalmazott kombinált neurohormonális blokádot (ACE-gátló vagy ARB, plusz béta-blokkoló) nyújtja a legkedvezőbb hatást. A cél tehát, hogy mindkét gyógyszert mielőbb együtt szedje a beteg. Ha a két szer céldózisra nem tolerálható, a vezető szerep a béta-blokkolóké (3).

2. TÁBLÁZAT

A béta-receptor-blokkolók javasolt dózisa

Gyógyszer	Kezdő adag (mg)	Fenntartó adag (mg)
Bisoprolol	1,25	10
Metoprolol-szukcinát CR	12,5/25	200
Carvedilol	3,125	50-100
Nebivolol	1,25	10

A szívelégtelenség kezelésében egyre nagyobb lehetőség van hazánkban is az eszközös terápiára, a neurohormonális blokádot azonban ekkor sem nélkülözhető (13).

Mit tegyünk állapotrosszabbodás esetén?

A béta-blokkolók negatív inotrop hatása miatt az egyébként is rossz balmra-funkció további rosszabbodásától való félelem a kezelés megszakításának alapjául szolgál. Az állapotrosszabbodás tág fogalom, az enyhe tünetektől a cardiogen sokkig különböző súlyosságú állapotokat foglal magába. A béta-blokkoló terápia megszakítása körültekintő döntést igényel, hiszen a vízretenció diuretikummal ellensúlyozható, a hypotensio a vasodilatator hatású béta-blokkolóval való átállással vagy az ACE-gátló, ARB dózisának csökkentésével ellensúlyozható. Ugyanakkor ismert, hogy pozitív inotrop szer adásának szükségessége esetén a foszfodiészteráz-gátlók vagy kalciumérzékenyítők béta-blokkoló hatásban is eredményesek, míg a nagy dózisú dobutamin béta-blokkolóval egyidejűleg is hatékony (1, 2). A kórházi kezelést igénylő, szívelégtelenségben szenvedő betegek béta-blokkoló kezeléséről még nincsenek prospektív, randomizált vizsgálatunk, így alkalmazásra ajánlott irányelvekkel sem rendelkezünk.

IRODALOM

1. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Szakmai Kollégium Kardiológiai Útmutató 2009*;2:133-70.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J 2008*;29:2388-442.
3. Metra M, et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Failure 2007*;9:901-9.
4. Nyolczas N. A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése. *Orvosképzés 2008*;2:203-5.
5. Kolloch R, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International verapamil-SR/trandolapril study (INVEST). *Eur Heart J 2008*;29:1327-34.
6. Borbola J. A BEAUTIFUL-vizsgálat eredményei: Az ivabradin csökkenti a koronária-eseményeket balmra-diszfunkciós, stabil koronáriabetegeken. *Cardiologia Hungarica 2008*;38:376-83.
7. Tóth K. Egy új If-gátló, az Ivabradin alkalmazása szisztolés balmra diszfunkcióval járó stabil coronaria-betegségben: a BEAUTIFUL vizsgálat. *Orvostovábbképző Szemle 2008*;15:84-6.
8. Zámolyi K. Felmérés az iszkémiás szívbetegek szívfrekvencia-jellemzőiről Magyarországon. *Cardiologia Hungarica 2008*;38:319-23.
9. A hipertonia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Magyar Hypertonia Társaság. *Kardiológiai Útmutató 2009*;1:77-176.
10. Flannery G, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol 2008*;101:865-9.
11. Orso F, et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Failure 2009*;11:77-84.
12. Fonarow CG, et al. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J 2007*;153:82e1-11.
13. Merkely B, Forster T, Gellér L. Szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése. In: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J. *Klinikai szívelektrofiziológia és aritmológia*. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2009. p. 997-1017.
14. Simon T, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J 2003*;24(6):552-9.