



Helyzeti előny vagy valódi többletérték? Időszerű-e még a „klasszikus” β -blokkoló feltitrálási stratégia?

Moser György

Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Kardiológiai Osztály, Szolnok

Levelezési cím:

Dr. Moser György, e-mail: mosergy109@gmail.com

Szívelégtelenségben a β -blokkád már több évtizede a terápia egyik sarokköve. Az eltelt idő lehetővé tette számos megatrial elvégzését, illetve azokon alapuló ajánlások kikristályosodását. Egy „minőségi ugrást” jelentő gyógyszer – az ivabradin – berobbanása a klinikumba alapjaiban új helyzetet teremtett. Új guideline-ok megalapozása és megalkotása azonban időigényes folyamat, elgondolkodtatva azon, hogy a betegek milyen látenciaidővel juthatnak egy új, a korábinál még potensebb terápiához. Nem szabad elmenni *Ferrari professzor* evidenciákon, ajánlásokon már túlmutató, gyökeres szemléletváltást tükröző, az angina kezelésének „gyémánt” megközelítése mellett. Az új lehetőségek között unikális helyet foglal el az ivabradin-carvedilol kombináció. A terápiás stratégia megújításának egyre több szerző által kinyilvánított igénye mellett, e kombináció egyedülálló karakterét a szerző részletesen taglalja, klinikai tapasztalatok áttekintésével és farmakodinamikai érvekkel támasztja alá.

Kulcsszavak: carvedilol, β -blokkoló, ivabradin, szívelégtelenség

A vantage point or real added value? Is the classical uptitration strategy of the β -blockers still relevant?

Since decades, the usage of β -blockers represents the cornerstone in the therapy of heart failure. The time that has passed made the completion of several mega-trials possible, and the clarification in recommendations based upon these studies. The explosion like appearance of ivabradine represented a quality leap and brought new and fundamental changes in clinical treatments. But unfortunately, the creation of new guidelines is indeed a process with considerable inertia, and the time lost during this process does not serve the interest of the patient. We should never disregard professor Ferrari's opinion with regard to the „diamond” approach in the treatment of angina, which represents radical change in attitude and goes beyond our presently accepted protocols. Among the new opportunities – the ivabradine-carvedilol combination therapy – has its very unique place. The author gives detailed coverage of the unprecedented advantages of this combination therapy, supported with an overview of clinical observations and with argumentative pharmacodynamical reasoning, expressed also in many other authors calling for a renewed therapeutic strategy.

Keywords: carvedilol, β -blocker, ivabradine, heart failure

Általános megfontolások

Mindenekelőtt a címben felvetett kérdés kifejtést, magyarázatot igényel. A β -blokkolók évtizedekkel korábban kerültek forgalomba, mint az ivabradin. Lényegesen több megatrial (és kisebb klinikai vizsgálatok) eredménye, evidenciák, ajánlások és egy feltittrálási stratégia több évtizeden át történő művelése folytán hatalmas egyéni és kollektív tapasztalat sorakozik fel mögötte. Ez „helyzeti előny”, de az ivabradin érában érdemes feltenni a kérdést, hogy létezik-e a „monoterápiában” történő feltittrálásnak valódi többletértéke, az ivabradin- β -blokkoló kombináció felett. A kérdés nem az, hogy lehet e szívelégtelenségben ivabradin segítségével nélkül a β -blokkadot feltittrálni – lehet. A kérdés az, hogy érdemes-e ragaszkodni eltökélten és öncélúan e gyakorlathoz. Nem véletlen, hogy irodalomban is fellelhető a dogmatikus feltittrálás – mint pejoratív jelző (1, 2). (A későbbiekben az egyszerűség okán feltittrálásról beszélünk, de fogalmába beleértjük a β -blokkad iniciálását is, hiszen ugyanazon terápiás intervenció felépítéséről van szó.) Van evidenciákat negligáló és lehet evidenciákon túlmutató klinikai gyakorlat. A két megközelítés nem tartalmában, hanem „élében” különbözik. Csak az egyik megközelítés tekinthető építő jellegűnek. Ha nem is körülbástyázott e szemlélet, adott esetben a beteg érdekét jobban szolgálja. Az evidenciák és „kikristályosodott” ajánlások nagy biztonságot adó, de nagy tehetlenséggel működő folyamatok, amelyek e robbanásszerűen táguló terápiás lehetőségeket csak rendkívül nagy késéssel tudnak követni. A betegnek gyakran nincs ideje azt kívárni. Ebbe az irányba mutat *Ferrari professzor* (és munkatársainak) véleménye, kinyilvánítva a kételkedés jogát és időszerűségét a guideline-ok merev alkalmazásával szemben angina pectorisban. Rámutat az ajánlások alapjául szolgáló evidenciák hiátusaira és hangsúlyozza az egyedi megítélés fontosságát, mindezt tekintélyével is alátámasztva (3). A jelenlegi helyzetben a β -blokkad feltittrálása a következő helyzethez hasonlítható. A lövontatású tűzoltókocsik érájába egy fogathajtó nagyon értékes és kifinomult tapasztalatot, tudást halmozott fel, hogy miként vezesse leggyorsabban a fogatot a tűzhöz. E tapasztalat jelentősége azonban alapjaiban átértékelődhet akkor, amikor a tűzoltóautó színre lép. (A β -blokkad esetén is van intrinszik limit, az abban rejlő lehetőségek legszofisztikáltabb kiaknázásakor is.) Az intrinszik limit gyökere a β -blokkolók negatív inotrop hatása, amely eleve kizárja adását instabil hemodinamikai állapotú akut koronária szindrómás, carditises stb. betegen, catecholamin dependens állapotokban, éppen akiknél a szívfrekvencia-csökkentés aktuálisan a legnagyobb nyereséget hozná.) A forgalomba került tűzoltóautó az ivabradin. Ha kettő (illetve több) potens bradycardizáló szer áll rendelkezésünkre, differenciálterápiás kérdések merülnek fel, beleértve a kombinációs lehetőséget, az egyes összetevők arányát, és alkalmazásuk időrendiségét is.

Egy differenciálterápiás kérdés akkor érdemi, ha lényegileg különböző terápiás értékű alternatívák közül választhatunk. Itt érdemes egyértelműen különbséget tenni a β -blokkolók két fő indikáció területén.

- Megtartott szisztolés funkciójú iszkémiás szívbetegeken nincs szükség a β -blokkad feltittrálásra, már bevezetésekor teljes dózisu nagy átütő erejű lehet a β -blokkad. E betegpopuláción a fenti kombináció csak a β -blokkad extrakardiális mellékhatásai, vagy AV-vezetési zavar esetén jelentenek terápiás értéket. Az AV-vezetés dekrementális jellege folytán az ivabradin pulzusszámcsökkentő hatása akár javíthatja is az átvezetést. (Marginális előnynek tekinthető, hogy mikrovaszkuláris anginában az ivabradin azonos mértékű frekvencia-csökkentés mellett hatékonyabban javította a koronária-áramlást, mint a bisoprolol) (4). Nincs tehát számottevő terápiás rés, amit a kombináció betölthetne. (Ezért hozott szuboptimális eredményt a SIGNIFY-vizsgálat is) (5). A differenciálterápiás kérdés itt nem érdemi.
- Merőben más a helyzet pumpafunkció-elégtelenségben. E helyzetben fennállhat egy ellentmondás, amely β -blokkoló monokomponensű frekvenciacsökkentéssel nem minden esetben oldható fel: minél súlyosabb a szívelégtelenség, annál nagyobb a szív catecholamin-igénye. Ugyanakkor, annál kifejezettebb a catecholamin veszélye, mellékhatása, toxicitása is. Annál nagyobb tehát a β -blokkad igénye is, de annál kevésbé tolerálja azt a szív. Az ivabradin a mechanikai-energetikai mélyrepülésből úgy állítja takarékra a szív O_2 -mérlegét, hogy közben a teljesítménye nő. Ezért hozott nagy átütőerejű előrelépést a SHIFT- és a BEAUTIFUL-vizsgálat (6, 7). Igaz, hogy az ivabradinnak nincs direkt hatása az inotrop és luzitrop funkcióra (bár a pleiotrop hatásokra vonatkozó vizsgálati eredmények ismeretében már kétségek ébredhetnek), de nem igaz, hogy az ivabradinnak nincs hatása az inotrop és luzitrop funkcióra.

Az ivabradin-carvedilol kombináció

Az ivabradin-carvedilol kombináció nemcsak elméleti farmakodinamikai alapon, hanem a napi klinikai gyakorlatban is egy különleges párosításnak tekinthető. Már történelmi ismeret, hogy a SHIFT- és a BEAUTIFUL-tanulmányokban ez volt a leggyakoribb kombináció (az eredmények a többi β -blokkoló kombinációban is ugyanilyen kedvezőek voltak). E kombináció komplex egyedi vonásai (az ivabradin- β -blokkoló kombinációk között) négy töről fakadnak. E beosztás didaktikus (nevezhető önkényesnek is).

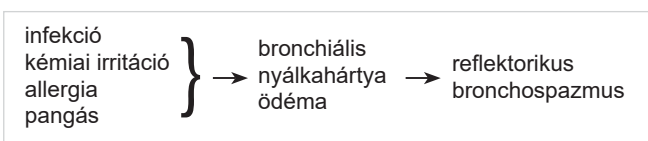
A β_1 -szelektivitás hiánya

A carvedilol az egyetlen β -blokkoló, amely nem szelektív, és szívelégtelenségben guideline szinten bizonyítottan terápiás értékű. Ezen unikális ténynek (β_2 -blokkadnak) kedvezőtlen és pozitív klinikai folyamányai

vannak. Az előbbieket pulmonológiai, az utóbbiak főként kardiális vonatkozásúak. (A carvedilol egyedi karaktere nem azonosítható a többi, szívelégtelenségben guideline szinten bizonyítottan terápiás értékű β -blokkolóval szembeni általánosítható, „abszolút” előnyével.)

Kedvezőtlen hatások

Először a kedvezőtlen hatásokat tekintjük át. A komorbiditásokat tekintve: a β_2 -blokkád vazokonstriktor hatását az α_1 -blokkád antagonizálja. (Az US Carvediol vizsgálatban a study gyógyszerrel kezeltéknél sikerült invazív diagnosztikával 15%-os szisztémás perifériás rezisztencia csökkenést igazolni). A bronchokonstriktor hatás vonatkozásában viszont nincs ilyen kompenzáló hatásösszetevő. Az ivabradin rendelkezésre állásával sem vált időszerűtlenné az a megközelítés, hogy KALB fennállása esetén teoretikus érvek szólnak a szelektív β -blokkolók mellett, de ha bronchodilatátor inhaláció után a FEV1 nem nő 15%-nál nagyobb mértékben (nincs számottevő reverzibilis bronchospasmus), a carvedilol nagy valószínűséggel a beteg tolerálni fogja (8). A carvedilol dózisának igénye viszont csökken ivabradinnal történő kombinációban! *Cleland és munkatársai* elemzése alapján a β -blokkoló dóziskereső vizsgálatok arra is fényt derítettek, hogy a melléhatások, az életminőség kedvezőtlen irányú változása a β -blokkolók magasabb dózistartományában várható elsősorban (9), ez önmagában érv lehet a kombináció mellett. A már kis dózis esetében is (2x6,25 mg) értékelhető pozitív hatás (amely a dózis növelése esetén kifejezettebbé válik) csak carvedilolra igazolódott a MOCHA-vizsgálatban! Itt érdemes egy rövid „kitérőt tenni”. Nagyon elgondolkodtató *Ageev és munkatársai* vizsgálata, akik stabil angina pectoris mellett COPD-ben szenvedő, vagy a remisszió fázisában levő asthma bronchialis betegekben szelektív β -blokkoló dózist a tolerancia határáig titrálták fel (általában bronchokonstriktív megjelenéséig). Ivabradin hozzáadása nemcsak az angina státuszt és az életminőséget javította, a nitroglicerinnel és a hospitalizációk számát csökkentette, hanem a beteg inhalációs broncholitikum igényét is (10)! Az utóbbi megállapítás kapcsán érdemes felidézni a jórészt feledésbe merült, de semmiképpen sem elavult „nitroglicerinnel próbát”. Lényege: ismeretlen etiológiájú bronchospasmus esetén buccalisan akut hatású nitroglicerinnel készítményt kap a beteg. A bronchospasmus prompt, látványos oldódása arra utal, hogy annak hátterében kisvérköri pangás áll. A fenti teszt működését az 1. ábra illusztrálja. Egyelőre felvetés: lehet, hogy az ivabradin a kisvérköri pangás csökkentése útján fejti ki az említett kedvező hatást?



1. ÁBRA. A reflektorikus bronchospasmus

A β_2 -blokkád pozitív hatásai

A β_2 -blokkád pozitív hatásai lényegesen szerteágazóbbak. Szívelégtelenségben a β_1 -downreguláció kapcsán (akár 50%-ot is elérhet a β_1 -receptordenzitás csökkenése) a β_2 -receptorok aránya nő, felértékelve a nem-szelektív β -blokkád jelentőségét (11). A carvedilol terápiás értékét aláhúzza az a tény is, hogy szívelégtelenség előrehaladott stádiumában megemelkedik az adrenalin szint is, amely azonos affinitással kötődik a β_1 -, illetve β_2 -receptorokhoz. Ezzel szemben a szívelégtelenség korai stádiumában túlprodukciónak kerülő noradrenalin magas – kb. 60:1 arányú – β_1 -szelektivitást mutat. Teoretikusan tehát a szívelégtelenség progressziója során domborodnak ki a carvedilol által nyújtott előnyök. A COPERNICUS-vizsgálatban észlelt 35% ösztörtaláltság-csökkenés (placebóhoz képest) a 15% alatti ejekciós frakciójú alcsoportban még kifejezettebb: 39% volt, tehát e teóriát a klinikum is alátámasztotta. A preszinaptikus β_2 -stimuláció fokozza a miokardiális noradrenalin-fel szabadulást (a legfontosabb noradrenalin-termelő szervünk a szív). A carvedilol a preszinaptikus β_2 -blokkád által mérsékli a szívelégtelenségben fokozott miokardiális noradrenalin spillovert (csökkentve a sinus coronarius noradrenalin-szintjét). Hozzájárul ahhoz, hogy restituálja szívelégtelenségben a funkciójában károsodott vagus kontrollt. (A metoprololnál nagyobb mértékben javítja a baroreflex szenzitivitást és a szívfrekvencia-variabilitást). Ez utóbbi értékes tulajdonságban egy másik mechanizmusnak is szerepe van. A carvedilol upregulálja a szív muszkarin (M2) receptorait (míg a szelektív β_1 -blokkolók deszenzitivizálják azokat) (12). E kolinerg receptorok a szimpatikotónia hatását antagonizálják. Hatásuk összefügg az I_1 -csatornával (csökkenti a spontán diasztolés depolarizációt) (13). Az ily módon kifejtett vagotonizáló hatás kapcsolatba hozható a carvedilol szívfrekvencia-variabilitást fokozó hatásával, s a baroreflex-szenzitivitás javításával is (14). A β_2 -blokkád kedvező hatásait taglalva, érdemes megemlíteni az iszkémiás hiperkinézis fogalmát és patomechanizmusát: lényege, hogy miokardiális iszkémiában preszinaptikus β_2 -stimuláció útján a szívben a noradrenalin-fel szabadulás fokozódik, mintegy pozitív visszacsatolást indukálva. Az is szót érdemel, hogy a katecholamin-szenzitív ritmuszavarok domináns mediátora az adrenalin, amelynek β_2 affinitását már említettük (15). A „stressz hypokalaemia” is β_2 -receptor stimuláció által mediált folyamat (a K^+ -transzport a sejtbe extracelluláris hypokalaemiát eredményez).

A legnagyobb igény az ivabradin addicionális bradycardizáló hatására

Az carvedilol pulzusszám-csökkentő hatása gyakran elégtelen. A mérsékelt fokú bradycardizáló hatás hátterében két tényezőnek kell szerepet tulajdonítani (arányuk nem meghatározható).

Az α_1 -blokkád

Az α_1 -blokkád (vazodilatáció – vérnyomáscsökkenés) kapcsán kialakuló szimpatikus tónusfokozódás emelheti a pulzusszámot. Egészséges önkénteseknek iv. adott carvedilol hatására a pulzusszám emelkedik! Hasonló tendencia érvényesülhet, ha egészséges önkéntesek kezdőadagként per os nagy dózisu carvedilolt kapnak: a dózist emelve (25-50-100 mg carvedilol pro dosi!) egyre kisebb mértékben csökken a pulzusszám. A fenti dózis-hatás összefüggés háttérben valószínűleg szerepe van annak, hogy a carvedilol affinitása $2\times$ nagyobb a α_1 -receptorokhoz, mint a β -receptorokhoz. A dózis emelése során egyre intenzívebbé váló α_1 -blokkád fokozódó homeosztatisz szimpatoadrenális ellenregulációt indukál. (Akkor is hasznos, ha beépül szemléletünkbe a fentiek ismerete, ha carvedilol kezelés intenciója nem az egészséges önkéntesek felé irányul.) Az is igaz továbbá, hogy α_1 -receptorok blokkálja hosszú távú kezelés során a gyógyszer ezen hatásösszetevőjével szemben a toleranciára vezethet.

A carvedilol enyhe parciális β -agonista hatása

A carvedilol enyhe parciális β -agonista hatással bír (nevezik neutrális antagonistának is).

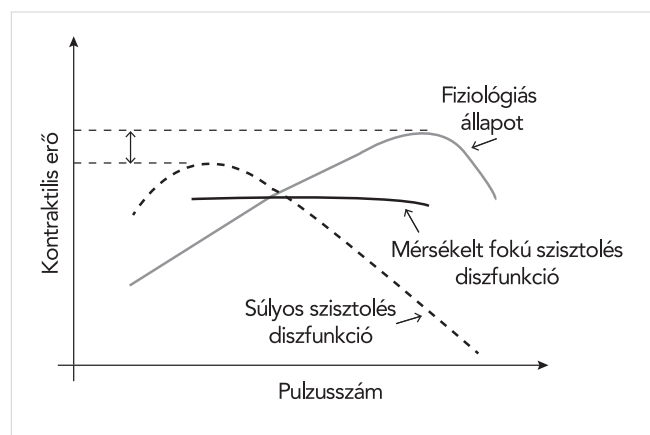
A carvedilol inverz agonista hatást nem fejt ki, azaz a spontán (agonista kötődés nélkül) aktivitást mutató β -receptorok arányát nem befolyásolja (a nebulolhoz hasonlóan). Fiziológias körülmények között a nyugalmi és a bazális szimpatikus tónus fogalma gyakorlatilag szinonimaként használható. Ezen szituációban a carvedilol nem fejt ki érdemi szívfrekvencia-csökkentést. Ez az a szituáció, amikor az α_1 -blokkád hatása nyomán a pulzusszám emelkedhet. A bazális szimpatikus tónus hasonlóan alacsony azon betegeken is, akiknél az iszkémia alkalmi, az anginás panasz epizodikus. Szívelégtelenségben viszont (fokozott szimpatikotónia állapotában) a bazális adrenerg tónus fogalma már nem értelmezhető. Itt elmosódik a különbség az inverz agonista hatással bíró, és e hatást ki nem fejtő β -blokkolók frekvenciacsökkentő potenciáljában. A szívelégtelenség progressziójával tehát nemcsak azért nő korán (minél korábban) a carvedilolhoz hozzáadott ivabradin terápiás értéke, mert pl. a metoprololhoz képest nagyobb a frekvenciacsökkentő szinergizmus igénye. Általában, a szívelégtelenség előrehaladtával nő az ivabradin által mobilizált endogén inotrop tartalékra az igény a β -blokkád feltitrálásakor. Szívelégtelenségben az inverz agonizmus jelentőségét az is megkérdőjelezi, hogy a metoprololnál lényegesen gyengébb inverz agonista hatású bisoprolol a CIBIS II-vizsgálatban hasonlóan (szinte megegyezően) jó eredményt hozott, mint a metoprolol a MERIT-HF-ben (16, 17). Fontos még kiemelni a merev sémák, protokollok helyett a rugalmas, egyénre szabott kombináció előnyeit.

A kettős unloading terápia

Az unloading fogalma alatt jelen esetben a preload és afterload optimalizálását értjük. Ez szívelégtelenségben

gyakorlatilag egyet jelent előterhelés és utóterhelés csökkentésével. Előjáróban megjegyezzük, hogy szelektíven artériás oldalon ható vazodilatátor létezhet, de kétséges, hogy izolált afterload-csökkentés, mint entitás létezhet-e. Az afterload-csökkentés ugyanis a vég-szisztolés reziduális volumen csökkentésével az előterhelést is redukálja. A másik kiinduló pont a következő: a Bowditch Treppe effektust (a szívfrekvencia-kontraktilitás összefüggést) leíró, felhágó (szürke) görbe deszcendáló (szaggatott) görbébe történő átfarmálódása szükségszerűen vezet a vízszintest közelítő alakon át, ld. fekete vonal a 2. ábrán. (Az ábra azt is demonstrálja, hogy mindkét összefüggés „J”-görbét ír le, s a frekvenciaoptimumon a kontraktilis erő abszolút értékében különbség lehet.)

Ez klinikailag azt jelenti, hogy a szívelégtelenség progressziója során szükségszerűen létezik egy fázis, amikor az X-tengellyel közel párhuzamos „görbe” esetén a frekvencia-moduláció indifferens hatású a kontraktilitásra. Fontos viszont, hogy az ivabradin a szívelégtelenségnek ebben a stádiumában is emelheti a lökettérfogatot. A kedvező hatás kulcsa, hogy a szívfrekvencia-csökkentés önmagában afterload-csökkentő. A SHIFT-vizsgálat 275 betegét felölelő substudy-jában a vizsgálat indításakor, illetve 8 hónap elteltével végzett ventriculo-artériás coupling analízise alapján igazolták, hogy az izolált sinusfrekvencia-csökkentés afterload-csökkentő hatású. A ventriculo-arteriális coupling javulása izolált bradycardizáló hatás nyomán, úgy értelmezhető (gyakorló klinikus számára), hogy a hosszabb ciklushossz nyomán javuló eláramlás az artériás rendszer perifériás arborizációja felé a következő ejekció számára jobb „fogadókészséget” teremt. Az ivabradin sinusfrekvencia-csökkentő hatására (és a carvedilol frekvenciacsökkentő hatására) a fentiekben részletezett módon létrejött affterload-csökkentő hatáshoz addicionálódik a carvedilol α_1 -blokkoló (és NO-szint emelő) hatásából eredő vazodilatáció. Így épül fel tehát a kétkomponensű unloading, amely elősegíti a β -blokkoló terápia iniciálását és feltitrálását. A kombináció kedvező hatása megfogalmazható úgy



2. ÁBRA. A kontraktilitás frekvenciaoptimuma

is, hogy invertált Bowditch Treppe effektus esetén (2. ábrán fekete szaggatott vonal) ivabradin hatására intrinszik kontraktilitási tartalék mobilizálódik, ellensúlyozva a β -blokkoló negatív inotrop hatását. Ha vízszintes közeli görbeszakasz reprezentálja a szív állapotát, és azon történik elmozdulás (a szív pozícióváltozása), úgy „csak” az ivabradin unloading hatása kompenzálja a β -blokkoló negatív inotrop hatásának hemodinamikai következményeit. Érdemes megemlíteni, hogy a carvedilol a veseperfúziót is javítja. A α_1 -blokkád a vas afferent és efferent kiegyenlített mértékben tágtítja. Gátolja a tubuláris α_1 -mediálta folyadék-reabszorpciót, és csökkenti az albumin exkrécióit is (18, 19).

Itt érdemes a kombináció hatását a szív O_2 -mérlegének szempontjából is áttekinteni. A szívfrekvencia csökkentése, az inotropia javítása (azáltal a kontrakció idejének megrövidítése) és az afterload csökkentése három olyan hatás, amelyeknek mindegyikét az ivabradin kifejti (het)ti. Mindhárom tényező abszolút értékben és a szív ciklus hosszához viszonyított arányában egyaránt növeli a diasztolét, az izovolumetriás relaxációt (a bal kamrai koronária-perfúzió) időtartamát. A β -blokkolók hatása e három támadásponton már lehet ellentmondásos.

A carvedilol pleiotrop hatásai

Az ivabradin éra előtt is felmerült, hogy a „beteg egészét” tekintve nemcsak a „legjobb β -blokkoló” (a legpotensebb frekvenciakontroll) igénye, hanem az optimális „eredő hatás” elérése is adekvát célkitűzés lehet. Az ivabradin forgalomba kerülésével, a választás „kényszere megszűnt, a vagy-vagy helyébe az „és” szó kerülhet. A carvedilol az a β -blokkoló, amelynek a legtöbb pleiotrop hatása ismert, s azok valamennyien egy-egy további kedvező „adalékok” jelentenek a beteg számára. (Ami a α_1 -blokkádóti illeti, csupán megegyezés kérdése, hogy nevezzük-e egy β -blokkoló pleiotrop hatásának.) Az ivabradinnal kapcsolatos bővülő ismereteink is egyre több pleiotrop hatást tárnak fel. A carvedilol pleiotrop hatásait a különböző organoprotektív hatások szemszögéből tárgyaljuk. Csupán a legfontosabbakat soroljuk fel.

Neuroprotektív hatás

Az idegsejtek extrém mértékben érzékenyek oxidatív stressz iránt. A carvedilol antioxidáns hatása számos összetevőt involvál: szabadgyök-képződés csökkentése és bifázisos (vizes- és olajos fázisú) scavenger hatás, kedvezően befolyásolja a lipid-peroxidációt. A carvedilol fokozottan antioxidatív metabolitjainak kumulációja az idegsejtek membránjában legalább 24 órát igényel! A kp. idegrendszeri N-metil-D-aspartat receptorok (posztszinaptikus excitatorikus receptorok), blokkolása útján a görcskésztséget csökkenti. Kedvező hatású a cerebrovaszkuláris autoregulációra is. A COMET-vizsgálatban a carvedilol csoportban 67%-kal csökkent a stroke-mortalitás, a felsoroltak közül számos tényező összefüggése lehetséges ezzel (18).

A perifériás keringésre gyakorolt kedvező hatás

Perifériás rezisztencia csökken (α_1 -blokkád, illetve NO-szint-emelkedés folytán). Külön érdemes kiemelni a centrális vérnyomásra gyakorolt kedvező hatását (20). A vörösvérsejt (VVT) deformabilitás (membrán-fluiditás) javul, a VVT-aggregáció csökken (VVT α_1 - és szerotonin-2-receptor gátlása útján). A keringő trombocita-aggregátumok szintje is csökken (trombocita adenil-cikláz β_2 -blokkád okozta gátlása áll annak háttérében). A plazmaviszkózitást is csökkenti, amely önmagában gátolja a VVT- és trombocita-aggregációt (21, 22, 23).

Kedvező metabolikus hatásai

A hemodinamikai stressz oldása elválaszthatatlan a metabolikus stressz csökkentésétől. A vazodilatátor hatás, a javuló endothelfunkció kapcsán a nyitott kapillárisok denzitása nő. Javul a periféria glükóz ellátása (glükóz felhasználása) kedvező hatást gyakorol az inzulinszenzitivitásra, a HbA_{1c}-szintre. A GEMINI-tanulmány alapján a testsúlygyarapodás- és az új diabétesz kialakulása vonatkozásában is pozitív hatású. A COMET-vizsgálatban 22%-kal kevesebb új diabétesz alakult ki a carvedilol csoportban, mint a metoprolollal kezeltéknél. A COPERNICUS-vizsgálat tanúsága szerint a carvedilol az egyetlen β -blokkoló, amely mortalitási benefitet hozott diabéteszes, szívelégtelenségben szenvedő betegeken. Ezzel szemben a β_1 -szelektivitás fokozásával elérhető teoretikus végpont a metabolikus neutralitás (és a vazokonstrikció teljes kizárása).

Antiaritmiás hatás

Antiaritmiás hatása is összetettebb, mint a β -blokkádból eredő kedvező elektrofiziológiai és antiiszkémiás hatások. A α_1 -stimuláció késői utódepolarizációra (triggerelt aktivitásra) vezethet, főleg iszkémia fennállásakor. A carvedilol „human Ether-a-go-go Related Gene” (hERG) által kódolt káliumcsatorna blokkolása, illetve a „kiinidinszerű” membránstabilizáló hatása is említést érdemel. Az antioxidáns, illetve gyulladásgátló hatás közvetve szintén antiaritmiás hatású lehet. (Az intracelluláris adhezív molekula (ICAM-1) termelődésének csökkentése, a leukocita-adhézió gátlása, az interleukin 6-, illetve -18 szint csökkentése az ismert fontosabb antiinflammatorikus hatások). Az antiaritmiás hatás tükröződik az US-carvedilol vizsgálatban észlelt 79%-os hirtelen halál csökkentésben (24). Több vizsgálat elemzése utal arra, hogy pitvarfibrilláció fennállása esetén a carvedilol által nyújtott kedvező hatás metoprolollal, illetve bisoprolollal nem reprodukálható (25, 26). A szívelégtelenség kapcsán fellépő pitvarfibrilláció hemodinamikai állapotromlással jár, a tünetek progresszióját eredményezi. A carvedilol reverz remodelling hatása pitvarfibrilláció esetén is érvényesül (US Heart Failure vizsgálat). A CAPRICORN-vizsgálatban a carvedilol 59%-kal csökkentette a pitvari fibrilláció/flatern kialakulásának kockázatát (27). Több szerzőcsoport

számolt be a carvediolol pitvarfibrillációt gátló hatásáról koronária bypassműtétek perioperatív szakában is. Eredményes lehet a sinusritmus fenntartásában, illetve frekvenciakontrollra egyaránt (az utóbbi vonatkozásban a digitálisszal szinergista hatású) (26, 28).

Az ivabradin pleiotrop hatásai

Ivabradin esetén a pacemakerrel „rögzített” szívfrekvencia esetén mutatkozó kedvező hatások joggal nevezhetők pleiotrop hatásoknak, mert nem hozható összefüggésbe a sinuscsomó I_f -csatorna blokádjával. Nehezebb viszont magyarázatot adni pl. a több szerző által is valószínűsített antiinflammatorikus hatásra, vagy minek nevezzük a cardiomyocytákon valószínűsített I_f -csatorna expresszáldással összefüggésbe hozott pozitív hatásokat? A továbbiakban ezért csak felsoroljuk a „pleiotrop hatások” inkonzisztens halmozásának elemeit. (Minden esetre a pleiotrop hatásokkal kapcsolatos, egyre táguló ismereteinkkel az ivabradin kapcsán a „szelektív” és „specifikus” sinuscsomó I_f -csatorna-gátlás fogalma egyre inkább elhalványodik.)

- *Link és Jennifer munkacsoportja* myocarditis okozta szívelégtelenségben szenvedő betegen dokumentált látványos eredmény, illetve a korábbi állatkísérletek alapján egyaránt felvetették annak lehetőségét, hogy az ivabradin kedvező irányban modulálja a perivaszkuláris- és intersticiális gyulladáshoz vezető reakciókat myocarditisben és miokardiális infarktuszban (29, 30, 31).
- *Drouin és munkacsoportja* vizsgálatai alapján, egereken az ivabradin javítja az endotheldependens vazodilatációt (32).
- *Heusch és munkatársai* sertésen az iszkémia, illetve a reperfüzió idején adott ivabradin protektív hatását igazolták, akkor is, ha pitvari pacemaker-stimuláció mellett az ivabradin bradycardizáló hatása nem érvényesülhetett (33). Alapját az oxigén szabad gyökök csökkent produkciójában, illetve a Ca^{2+} -overload elleni protektív hatásban valószínűsítik. Az utóbbi háttérben *Gewirtz* az cardiomyocyták I_f -csatornáin történő Na^+ -beáramlás gátlását és a Na^+ - Ca^{2+} exchange következményes csökkenését feltételezi (34). *Cerbai és munkatársai* leírják a bal kamrai I_f -csatornák overexpresszióját, iszkémia, illetve szívelégtelenség fennállásakor (35). Az állatkísérletekben igazolt pre- és poszt-kondicionálást *Skyschally és munkatársai* is leírják (36), támadáspontként *Michels és munkatársai* is a ventrikuláris myocyták I_f -csatornáit jelölik meg (37).
- *Kleinbongard és munkatársai* is igazolták az ivabradin frekvencia-independens kedvező hatását, iszkémia, illetve reperfüzió kapcsán a cardiomyocyták viabilitására, a mitokondriális oxigén szabad gyökök termelésének gátlására, a mitokondriális ATP-termelés fokozására, illetve a Ca^{2+} -overload tekintetében (38).
- *Simon és munkacsoportja*, valamint számos szerző beszámol az ivabradin kollaterális funkcióra gyakorolt kedvező hatásáról (39, 40).

- *Skalidis munkacsoportja* humán vizsgálatban igazolta, hogy ivabradin hatására szignifikánsan javul az adenzinnal létrehozott koronária hiperémias áramlási sebesség és az áramlási rezerv pacemaker overdrive mellett is. A koronária-áramlás frekvencia independens javítása háttérben a luzitropia-, illetve a mikrocirkuláció javítását feltételezik (41).

Záró gondolatok

Szívelégtelenségben a terápiás értékű β -blokkáchoz a feltitrláson át vezet az út. Ha a két feltitrlási stratégia: a β -blokkoló „monoterápia” és az ivabradinnal történő kombinációban történő feltitrlás érveit ütköztetjük, akkor a fókuszpont a következő kérdésbe sűrűsíthető: van-e racionális érv a β -blokkoló „monoterápia” mellett? Rendkívül visszafogottan megfogalmazva is ilyen érv léte az öncélúan „hagyományos” β -blokkoló feltitrlási intenció mellett kétségbe vonható. Hangsúlyozottan: nem azokról az esetekről van szó, ahol a feltitrlás várhatóan rutin feladat. A nehezen stabilizált szívelégtelen betegekről van szó, amikor kétséges, hogy az érdemi β -blokká feltitrlás megvalósítható-e a „hagyományos módon”. A kombinációval a feltitrlás gyorsabb lehet, kevesebb relapsussal, kevesebb mellékhatás várható (tehát biztonságosabb), magasabb individuális β -blokkoló dózist tolerálhat a beteg. Az ivabradinnak nincs olyan hatásösszetevője, amely rövidtávon a hemodinamikai státuszt ronthatja, a β -blokkolónak van! Lehet, hogy a terápiánk számos momentumát érdemes lenne újra gondolni.

Irodalom

1. Sy RW, Freedman SB. Beta-blocker up-titration or addition of ivabradine instable angina: more is not necessarily better. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 501–502. doi: 10.1007/s10557-011-6340-6
2. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, et al. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 531–537.
3. Ferrari R, Camici P G, Crea F, et al. Expert consensus document: 'A diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018 Feb; 14(2): 120–132. doi: 10.1038/nrcardio.2017.131
4. Tagliamonte E, Cirillo T, Rigo F, et al. Ivabradine and bisoprolol on doppler-derived coronary flow velocity reserve in patients with stable coronary disease beyond the heart rate. *Adv Ther* 2015; 32: 757–767. doi: 10.1007/s12325-015-0237-x
5. Fox K, Ford I, Steg P G, et al. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091–1099. doi: 10.1056/NEJMoa1406430
6. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure/left ventricular dysfunction in the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: S151. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.033
7. Fox K, Ford I, Steg P G, et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008; 372: 807–816. doi: 10.1056/NEJMoa1406430

8. Sackner-Bernstein JD. Practical Guidelines to Optimize Effectiveness of β -blockade in Patients Postinfarction and in Those with Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2004; 93(suppl): 69B–73B.
9. Cleland JG, Coletta A P, Freemantle N, et al. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2009: HEAAL, Fafir-HF, J-CHF, HeartMate II, PACE and a meta-analysis of dose-ranging studies of beta-blockers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 197–201.
10. Ageev FT, Makarova GV, Patrusheva IF, et al. The efficacy and safety of the combination of β -blocker bisoprolol and I(f) inhibitor ivabradine in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologija* 2010; 50: 22–26.
11. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta-1 and beta-2 adrenergic-receptors subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta-1 receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297–309.
12. Motomura S, Deighton NM, Zerkowski HR, et al. Chronic beta 1-adrenoceptor antagonist treatment sensitizes beta adrenoceptors, but desensitizes M2-muscarinic receptor in the human right atrium. *Br J Pharmacol* 1991; 101: 363–369.
13. Scicchitano P, Carbonara S, Ricci G, et al. HCN channels and heart rate. *Molecules* 2012, 17: 4225–4235. doi.org/10.3390/molecules17044225
14. Schramm MS, Marks ML, Olsen SL, et al. Chronic beta-blocker therapy with carvedilol increases parasympathetic drive in heart failure. *Circulation* 1993; 88(4): 101–104.
15. Brown HF, Di Francesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280: 235–236.
16. Maack C, Cremers B, Flesch M. Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1131–1139. doi.org/10.1038/sj.bjp.0703400
17. Maack C, Tyroller S, Schnabel, et al. Characterization of beta(1)-selectivity, adrenoceptor –G(s)-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1817–1826.
18. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract* 1999; 59: 519–522.
19. Abraham WT, Tsvetkova T, Lowes BD, et al. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 378–379.
20. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, et al. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010; 15(5): 235–239.
21. Nagakawa Y, Akedo Y, Kaku S, et al. Effects of carvedilol on common carotid arterial flow, peripheral hemodynamics, and hemorheologic variables in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(suppl 2): S115–119.
22. Brauriedel G, Skowasch D, Hofling B. Carvedilol as vasodilating beta-blocker for the treatment of hypertensive patients with peripheral vascular disease – a pilot study (in Germany) *Herz/Kreislauf* 2000; 32: 69–73.
23. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta-blockers. *Eur Heart J* 1994; 15: 2–7.
24. Remme WJ, Cleland JG, Erhardt L, et al. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. *Eur J Fail* 2007; 9: 1128–1135.
25. Schramm MS, Marks ML, Olsen SL, et al. Chronic beta-blocker therapy with carvedilol increases parasympathetic drive in heart failure. *Circulation* 1993; 88(4): 101–104.
26. Acikel S, Bozbas H, Gultekin B, et al. comparison of efficacy of metoprolol and carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 2009; 135: 393–396.
27. Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, et al. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994; 15: 164–170. doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060471
28. Khamoushi AJ, Emkanjoo Z, Zafelifar AF, et al. Optimal β -blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: carvedilol versus metoprolol. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1140–1147.
29. Dedkov EJ, Zheng W, Christensen LP, et al. Preservation of coronary reserve by ivabradine-induced reduction in heart rate in infarcted rats is associated with decrease in perivascular collagen. *Am J Physiol* 2007; 293(1): 590–598. doi: 10.1155/2013/603913
30. Link A, Reil JC, Selejan S, Bohm M. Effect of ivabradine in dobutamine induced sinus tachycardia in case of acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98(8): 513–515.
31. Franke J, Schmahl D, Lehrke S, et al. Adjuvant use of ivabradine in acute heart failure due to myocarditis. *Case Reports in Medicine* 2011 Article ID 203690 doi: 10.1155/2011/203690
32. Drouin A, Gendron ME, Thorin E, et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 749–757. doi: 10.1038/bjp.2008.116
33. Heusch G. Pleiotropic action(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction. *Br J Pharmacol* 2008; 155(7): 970–971. doi: 10.1038/bjp.2008.347
34. Gewirtz H. 'Funny' current: If heart rate slowing is not the best answer, what might be? *Cardiovasc Res* 2009; doi: 10.1093/cvr/cvp245
35. Cerbai E, Sartiani L, De Paoli P, et al. The properties of the pacemaker current If in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *L Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 441–448. doi.org/10.1139/Y08-109
36. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. *Herz* 2008; 33: 88–100.
37. Michels G, Brandt M C, Zagidullin N, et al. Direct evidence for calcium conductance of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels in human native If at physiological calcium concentrations. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 466–475. doi: 10.1089/dna.2013.2021
38. Kleinbongard P, Gedik N, Witting P, et al. Pleiotropic, heart rate-independent cardioprotection by ivabradine. *BJP* 2015; 172(17): 4380–4390. doi: 10.1111/bph.13220
39. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary and haemodynamic effects of S16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 579–586. *Int J Cardiol* 2016 Aug 15; 217: 7–11. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.136. Epub 2016 Apr 19
40. Heusch G, Skyschally A, Gres P, et al. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: Protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2265–2275.
41. Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011; 215(1): 160–165. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.035

A közlemény megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta. A közleményben szereplő információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett hatóanyagot tartalmazó termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.