



---

**Egészség-gazdaságtani és  
Technológiaelemzési  
Munkacsoport**

**Közszolgálati Tanszék**

**1093 Budapest, Fővám tér 8.**

Tel: +36-1-482-5147

Fax: +36-1-482-5033

[hecon.uni-corvinus.hu](http://hecon.uni-corvinus.hu)



**A carvedilol klinikai hatásosságának és  
eredményességének bemutatása,  
összehasonlítása más  $\beta$ -blockolókkal**

**Irodalmi áttekintés,  
technológiaelemzési jelentés**

Budapest  
2005. december 20.

**szerzők:**

**Kárpáti Krisztián  
dr. Brodszky Valentin  
dr. Gulácsi László**

**szakmai konzulensek:**

**Prof. dr. Farsang Csaba  
Prof. dr. Jermendy György  
dr. Vándorfi Győző  
dr. Zámolyi Károly**

# **A carvedilol klinikai hatásosságának és eredményességének bemutatása, összehasonlítása $\beta$ -blockolókkal**

**Irodalmi áttekintés, technológiaelemzési jelentés**

**2005. december 20.**

**Budapesti Corvinus Egyetem, Közszolgálati Tanszék  
Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport**

**Szerzők:**

**Kárpáti Krisztián** – Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport,  
Közszolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem, Semmelweis Egyetem Doktori  
Iskolája, PhD hallgató

**dr. Gulácsi László** – egyetemi docens, Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési  
Munkacsoport, Közszolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

**Szakmai konzulensek:**

**Prof. dr. Farsang Csaba**, I. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

**Prof. dr. Jermendy György**, Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály

**dr. Vándorfi Győző**, Belgyógyászati és Megyei Diabetesz Centrum, Csolnoky Ferenc  
Kórház, Veszprém

**dr. Zámolyi Károly**, Bajcsy-Zsilinszky Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

**A tanulmány az EGIS Gyógyszergyár Rt. felkérésére készült.**

## **1 Vezetői összefoglaló**

Elemzésünkben a Magyarországon nagy forgalmú béta-blockoló terápiák – carvedilol, metoprolol, bisoprolol – hatásosságát vizsgáljuk a publikált randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT) alapján. Tanulmányunkban az elérhető nemzetközi és hazai szakirodalmak alapján elemezzük a carvedilol klinikai hatásosságát, terápiás hasznát a kemény végpontokban, ami alapján becslést adunk a szer alkalmazásával elérhető egészségnyereségre, gazdasági eredményességére.

### **Az elemzés célja**

Az elemzés célja a carvedilol terápia bizonyított klinikai hatásosságának összehasonlítása a jelentősebb szelektív béta-blockolókkal (metoprolol, bisoprolol) és ezek alapján az eltérő támogatási kategória indokoltságának elemzése.

### **A téma fontossága**

A szívelégtelenség, magasvérnyomás, stabil angina korszpecifikus incidenciája, prevalenciája hazánkban a fejlett országokét jóval meghaladó, és ennek is köszönhetően a kardiovaszkuláris halálozás az egyik vezető halálok napjainkban Magyarországon. A vizsgált betegségek fokozott rizikó faktorok súlyos, magas mortalitású betegségek kialakulásában, progrediálásában, amely kivédése nagyszámú elkerülhető halálozást jelent. A hazai kimutatások, statisztikák azonban nem tartalmaznak megbízható, pontos adatot ezen betegségek eseteiről, előfordulásáról.

A béta-blockolók alkalmazása a magasvérnyomás, szívelégtelenség, stabil angina betegségekben biztonságos és jól tolerálható, az előforduló nem-kívánatos események általában ritkábbak és enyhébbek, mint akár a placebo kezelés során. Az életminőség és a fizikális terhelhetőség módosulását a béta-blockolók alkalmazásával különböző vizsgálatokban elemezték heterogén eredményekkel, legtöbbször csak kis, nem szignifikáns eltéréseket tapasztaltak. Mivel az ebbe a hatástani csoportba tartozó szerek életminőségre kifejtett hatásáról nincs elfogadott vizsgálat, vélemény, ezért az életminőséggel súlyozott életvnyereség számítása nem elvégezhető.

## **Célpopuláció**

A háziorvoshoz bejelentkezett magasvérnyomású betegek mivel a teljes érintett populációnak akár a felét sem jelentik, így a hazai kezelendő beteganyag létszáma akár az 1,9 milliót is meghaladhatja, míg a szívelégtelen betegek száma kb. 260 ezer. A rendelkezésre álló kimutatások alapján a keringési- és ischaemiás szív- betegségek kórházi elbocsátásainak száma meghaladta 2003-ban az 540 ezret, ami az összes kórházi elbocsátások több mint 20%-a.

## **Tény alapú orvoslás eredményei témakörünkben**

A legújabb publikált carvedilol vizsgálatok a HF kezelésében elemzik a kemény klinikai végpontokban elért teljesítményeket (U.S. Carvedilol Trial, COPERNCUS, CAPRICORN). Ezek alapján a szer alkalmazása a hagyományos terápia kiegészítéseként csökkenti a mortalitást (ezen belül eltérően a teljes, kardiovaszkuláris és szívelégtelenség okozta halálozást, 35%-65% relatív rizikó csökkenés, 0,31-2,4 életévnyereség) valamint a hospitalizációk gyakoriságát (itt is eltérően a teljes, CV, HF eredet szerint, 20%-50% relatív csökkenés) és azok hosszát is (13,5 vs. 11,2 nap átlagosan), tehát előnyös lehet a szolgáltatóknak és a finanszírozóknak is.

Ezek szerint ezzel a harmadik generációs béta-blockolóval kiegészítve a terápiát az egészségügyi igénybevételekben megtakarítás érhető el, melyek elérhetik az 13.000 kórházi felvételt, (amely kiegészül a sürgősségi igénybevétel és az AMI előfordulásának csökkenésével is) és a várható életévnyereség 78-620.000 év.

A vizsgált szerekkel hazai körülmények közt nincs, korszerű metodika alapján készült, erőforrás-felhasználási, költség-hatékonysági vizsgálat, ezért a carvedilol terápia gazdasági eredményei csak nagy óvatosság mellett közelíthetők, becsülhetők magyar körülmények közt.

## **Vélemény**

A carvedilol, metoprolol, bisoprolol klinikai hatásosságában a vizsgálatok kemény, elsődleges végpontjai alapján szignifikáns eltérés nem tapasztalható, illetve a biztonságosságban is megegyeznek a szerek, vagyis elemzésünk során nem merült fel olyan tudományos bizonyíték, ami az eltérő társadalombiztosítási támogatási kategória alkalmazását alátámasztaná, indokolná.

## **Javaslat**

Mivel az RCT-k egy-egy szigorú protokoll szerinti technológiáról adnak felvilágosítást és a standard kezelések során azok eredményei feltehetőleg korlátozottan adaptálhatók, így „real-life” teljesítmények kimutatásához, a döntéshozatalhoz a napi adatgyűjtés, regiszterek kialakítása nélkülözhetetlen. A folyamatos prospektív dokumentáció segítséget adhat az egyes technológiák, azok hosszútávú következményeinek erőforrás felhasználásához, ami alapján akár a közvetlen összehasonlítás is könnyen elérhetővé válik.

## Tartalomjegyzék

1	Vezetői összefoglaló .....	3
2	Bevezetés.....	10
3	A magas vérnyomás, szívelégtelenség, stabil angina .....	13
3.1	A magasvérnyomás .....	13
3.1.1	A hypertonia definíciója .....	13
3.1.2	A hypertónia-betegség diagnosztikája.....	13
3.1.3	A hypertonia epidemiológiája .....	16
3.1.4	A hypertonia etiológiája és klinikai formái .....	16
3.1.5	A hypertonia tünetei .....	18
3.1.6	A hypertonia terápiája .....	19
3.1.6.1	Hypertonia kezelésének általános elvei .....	22
3.1.6.2	Időskori hypertonia és izolált systolés hypertonia .....	30
3.1.7	A vérnyomás értékének felhasználhatósága egészség-gazdaságtani elemzésekben, köztes (surrogate) outcome.....	32
3.1.7.1	A hypertónia epidemiológiájára vonatkozó adatok validitása és megbízhatósága.....	32
3.2	Szívelégtelenség.....	35
3.2.1	A szívelégtelenség definíciója.....	35
3.2.2	A szívelégtelenség diagnosztikája .....	35
3.2.3	A szívelégtelenség epidemiológiája .....	36
3.2.4	A szívelégtelenség etiológiája, tünetei.....	37
3.2.5	A szívelégtelenség terápiája .....	39
3.2.5.1	Diuretikumok .....	39
3.2.5.2	Digitalis.....	39
3.2.5.3	ACE-gátlók .....	40
3.2.5.4	Béta-receptor blockolók.....	41
3.2.5.5	Aldosteron antagonisták .....	42
3.2.5.6	Angiotenzin II receptor-blockolók .....	42
3.2.6	A szívelégtelenség különböző súlyossági fokozataiban javasolt gyógyszeres kezelés összefoglalása.....	43
3.3	Stabil angina pectoris, az ischaemias szívbetegség részeként .....	45
3.3.1	A stabil angina definíciója .....	45
3.3.2	A stabil angina diagnosztikája .....	45
3.3.3	A stabil angina epidemiológiája.....	47
3.3.4	A stabil angina terápiája .....	47
3.3.4.1	Gyógyszeres kezelés .....	48
3.4	Hazai adatok .....	50
4	A randomizált kontrollált vizsgálatokban használt lényeges klinikai végpontok .....	60
4.1	Mortalitás.....	60
4.2	Hospitalizáció .....	60
5	A szakirodalom keresés módszere.....	61
6	Jelentősebb $\beta$ -blockoló terápiák bizonyítékai .....	62
6.1	Carvedilol RCT-k.....	62
6.1.1	A carvedilol kezelés hatása a kemény végpontokra.....	67
6.1.2	Egyéb carvedilol RCT-k .....	79
6.2	Metoprolol, bisoprolol randomizált kontrollált vizsgálatok .....	84
6.2.1	A metoprolol, bisoprolol fontosabb RCT-inek bemutatása .....	86

7	Egyéb béta-blockoló vizsgálatok.....	90
8	A béta-blockolók összehasonlító elemzései.....	93
9	A carvedilol kezelés hatása a költségekre.....	97
9.1	Az elkerülhető költségek a finanszírozó szemszögéből Magyarországon .....	106
10	Megbeszélés és javaslatok.....	112
10.1	Megbeszélés.....	112
10.2	Javaslatok .....	117
11	Irodalom .....	120

## **A tanulmányban használt legfontosabb kifejezések és rövidítések angolul és magyarul**

ACE-gátló – angotensin konvertáló enzim gátló

AF – atriális (pitvari) fibrilláció

AMI – akut myokardiális infarktus

ARB – angiotensin receptor blockoló

BB – béta-blockoló

BEST –  $\beta$ -Blocker Evaluation of Survival Trial

BNO – Betegségek Nemzetközi Osztályozása

bpm – beats/minute

CAPRICORN – Carvedilol Post-infarct Survival Control in LV Dysfunction

CARMEN – Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation

CIBIS – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

COMET – Carvedilol Or Metoprolol European Trial

COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study

CV - kardiovaszkuláris

CHF – krónikus szívelégtelenség (chronic heart failure)

CI – konfidencia intervallum

DCM – dilatatív kardiomyopathia

GEMINI – Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol – Metoprolol Comparison in

Hypertensives trial

HF – szívelégtelenség (heart failure)

HR – kockázati hányados (hazard ratio)

IMPACT-HF – Initiation Management Pre-discharge: Process for assessment of Carvedilol

Therapy in Heart Failure

ISH - izolált systolés hypertonia

ISZB - ischaemiás szívbetegség

ITT - intention-to-treat

LVEF – bal-kamrai ejekciós frakció (left-ventricular ejection fraction)

MDC - Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy



MERIT-HF – Metoprolol Intervention Trial in Congestive Heart Failure Trial

MI – myokardiális infarktus

NYHA – New York Heart Association

OR – esélyhányados (odds ratio)

PRECISE – Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise

RAS – renin-angiotenzin rendszer

RCT – randomizált, kontrollált vizsgálat

RR – relatív kockázat (relative risk)

## 2 Bevezetés

A hipertónia kiemelt egészségügyi népegészségügyi jelentőségének az oka az, hogy igen sok embert érintő megbetegedés, amely valamennyi arteriosclerotikus és kardiovaszkuláris megbetegedés legjelentősebb rizikó tényezője. A magasvérnyomás közvetlenül, vagy közvetve nagyszámú ember megbetegedését és halálát okozza. A fejlett országokban a hipertónia az orvoshoz fordulás leggyakoribb oka, a hipertónia ellátása mind az alapellátásban, mind a fekvőbeteg ellátásban jelentős költségtényező.

Az eredményes intervenció az egészségügy és a lakosság koordinált magas szintű együttműködését követeli meg, mivel annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben egyre hatásosabb (hatás ideális körülmények között) gyógyszerek kerültek forgalomba a nem megfelelő orvosi és lakossági compliance miatt az elért eredmények, a hatékonyság (hatás a gyakorlat körülményei között) meg sem közelíti az elméletileg, a tudományos bizonyítékok alapján várt szintet. Ennek a szakirodalom szerint az egyik oka az, hogy a hipertónia terápiája rövidtávon csökkenti az életminőséget. Napjainkban egyértelmű, hogy azok a gyógyszerek rendelkeznek terápiás előnnyel, amelyet a betegek hajlandók huzamosabb ideig folyamatosan szedni.

A hipertónia mérése ráadásul problematikus, maga a vérnyomás (Hgmm) érték tipikus köztes (outcome) amely ugyan szoros kapcsolatban áll a végső outcome-al (szervkarosodás), de ez a hatás nem minden esetben egyértelmű. Ameddig nem álltak rendelkezésre olyan gyógyszerek, amelyek a szervkarosodást (szív, agy, vese – kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris, nephrológiai megbetegedések) közvetlenül, a vérnyomáscsökkentő hatásnál nagyobb mértékben, attól függetlenül is csökkentették, elegendő volt a gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatásának az összehasonlítása.

A gyógyszerek hatása egyrészt a vérnyomáscsökkentésben másrészt különböző szervek (szív, agy, vese) károsodásnak közvetlen megakadályozásában nyilvánul meg, azaz kombinált haszonnal jár az alkalmazása. Ennek megfelelően az összehasonlításnak és a

hatékonysági, költség-hatékonysági számításoknak is ki kell terjedniük a kombinált haszon figyelembevételére.

Míg korábban a 'vérnyomás', a 'szívinfaktus' és a 'stroke' nagyrészt elkülönült - diagnózis alapú - kezelése volt az általános, ma a jelentős mennyiségű és igen jó minőségű tudományos bizonyítékok hatására a komplex hatások figyelembe vétele felé, diagnózis kombinációval/csoporttal leírható betegcsoportok gyógykezelése felé fordult a gyógyító orvosok figyelme. Ez azonban nem egyszerű, hiszen a közgondolkodás valamint az egészségügyi adatbázisok a korábbi 'diagnózis-alapú' szemléletet követik. A változást azonban nagymértékben elősegíti az a tény, hogy a tudományos bizonyítékok egyértelműen az új, 'beteg-alapú' struktúrákban állnak rendelkezésre a klinikai vizsgálatok (RCT) eredményeképpen, valamint az egészségügyi közgazdaságtan módszerei is a korszerű 'beteg-alapú' illetve 'epizód' alapú megközelítésben használhatóak megfelelően.

Mikor a béta-blokkolókat több mint 30 évvel ezelőtt a klinikai gyakorlatba bevezették, a szívelégtelenségben történő alkalmazásuk kontraindikált volt a jól ismert negatív inotrop hatásuk miatt. Ugyanakkor az utóbbi évtizedben számos klinikai vizsgálat bizonyította ezen gyógyszerek kedvező hatását a szívelégtelenségben.

A betegség patofiziológiájának jobb megértése alapján nyilvánvalóvá vált a neurohormonális rendszer kulcsszerepe a kórkép progressziójában. A krónikus szívelégtelenségben fennálló neurohormonális aktivitásfokozódásnak egyik döntő eleme a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer mellett a szimpatoadrenális rendszer tartósan fokozott működése, mely hosszú távon a myocardium károsodásához, a kamrafunkció és a klinikai állapot romlásához, végsősoron a túlélés csökkenéséhez vezet. Ezt a fokozott szimpatikus aktivitást képesek a béta-blokkolók kedvezően befolyásolni.

Az utóbbi évek nagyszámú betegen elvégzett, kontrollált klinikai vizsgálatai igazolták, hogy a szisztolés bal kamrai diszfunkcióval járó krónikus szívelégtelenségben a tartós béta-blokkoló kezelés klinikai javulást eredményez, nő a betegek terhelhetősége, csökken a kórházi felvételek száma és csökken a halálozás.

Jelenleg több béta-blokkoló (pl.: metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol) kedvező hatására vannak bizonyítékok szívelégtelenségben. A metoprolol, bisoprolol szelektív béta-1 blokkoló, míg a carvedilol nem-szelektív béta-1, béta-2, alfa-1 blokkoló hatással rendelkezik, valamint az alfa-1 blokkoló hatása révén értágító tulajdonsággal is bír. A

carvedilolnak mindezek mellett egyéb járulékos hatásokat is tulajdonítanak, mint például antioxidáns, antiremodelling és antiendothelin diszfunkciós hatás). Bár a béta-blokkolók farmakológiai tulajdonságuk tekintetében nagymértékben különböznek egymástól, jelenleg nincs adat arra, hogy bármelyik béta-blokkoló is kedvezőbb lenne a másikkal szemben a szívélgtelenségben a klinikai kimenetelre, vagy a betegek túlélésére. Elméletileg a nem-szelektív szerek, főleg a carvedilol, összetettebb klinikai hatást biztosíthatnak, mint a béta-1 szelektív szerek, ugyanakkor viszont az utóbbiakkal is igen kedvező klinikai tapasztalatok állnak rendelkezésre. A különböző farmakológiai tulajdonságoknak a kezdeti mellékhatások szempontjából lehet jelentősége. A carvedilollal történő kezelés kezdetén gyakoribb a hypotensio és a szédülés, mint a bisoprolol- vagy metoprolol-kezelés kapcsán. Ugyanakkor, az utóbbi két béta-blokkoló esetében a markánsabb akut hemodinamikai hatás miatt gyakrabban jelentkezhet átmeneti klinikai állapotromlás. A farmakológiai különbségeket igazolta több randomizált, aktív kontroll csoportos, klinikai vizsgálat, melyekben az inzulin rezisztencia, a lipid profil nem változott - egyes paraméterek esetleg javultak - a carvedilol kezeléssel, míg más béta-blokkolóval (metoprolol, atenolol) ezek az értékek romlottak. Ezekben a megfigyelésekben alkalmazott metodikából, végpontokból azonban nem lehet megbízható mortalitási, morbiditási értékeket számolni, illetve következtetni az erőforrás felhasználás változásaira, de a kedvezőbb metabolikus hatás látható.

Az angina pectoris klinikai tünetegyüttes, melyet a szívizomzat (myocardium, e: miokardium) vérellátási elégtelensége vált ki. Hátterében szinte mindig koszorúsér szűkület áll. Szegycsont (sternum) mögötti (retrosternális), rohamokban jelentkező szorító mellkasi fájdalom jellemzi, mely testmozgásra fokozódik, pihenés és nyelv alá helyezett nitroglicerinnel hatására oldódik. Az angina pectoris legnagyobb veszélye a szívinfarktus és a hirtelen halál. Egy régebbi vizsgálat alapján az angina halálozási aránya évi 1,4%, amennyiben az állapotot nem előzte meg szívinfarktus, a nyugalmi EKG és a vérnyomás normális. Ez az arány 7,5%-ra nő magas vérnyomás esetén, és 8,4%-ra előzetesen kóros EKG mellett. Mindkét állapot fennállása esetén a halálozási arány 12%. A betegség prognózisa az életkor előrehaladtával rosszabbodik. Ezek az adatok azonban az elmúlt évek egyre javuló kezelési lehetőségei mellett lényegesen javultak.

### **3 A magas vérnyomás, szívelégtelenség, stabil angina**

#### **3.1 A magasvérnyomás**

##### **3.1.1 A hypertonia definíciója**

A vérnyomás folyamatosan, napszakonként, havi ciklusokban és évszakonként is változó érték, ezért nem vonható éles határ az élettani és a kóros vérnyomásérték közé. Magasnak tekinthető a vérnyomás akkor, ha annak csökkentése jelentős klinikai előnyökkel jár. Az erre vonatkozó vizsgálatok azt igazolták, hogy a 18 évnél idősebb felnőttekben hypertóniát akkor állapíthatunk meg, ha három különböző időpontban az ülő helyzetben mért vérnyomásmérés átlaga eléri, vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-es értéket. Ez ugyanis az az érték, amely felett a vérnyomás növekedésével összefüggő cardiovascularis kockázat jelentősen fokozódik.

##### **3.1.2 A hypertónia-betegség diagnosztikája**

A diagnosztika módszerei:

Anamnézis, fizikális, kémiai - laboratóriumi vizsgálat, eszközös és konziliáriusi, farmakológiai vizsgálat.

Anamnézis

- Öröklődő cardiovascularis rizikófaktorok és betegségek.
- A hipertónia dinamikájának adatai:
- Cardiovascularis rizikófaktorokra, valamint a szövődményekre utaló egyéni adatok és panaszok:

- Ki kell zárni a vese- és az endokrin eredetű szekunder hipertónia lehetőségét;
- A hipertónia szövődményei:
- A gyógyszerszedési szokások közül a hosszan tartó analgetikumszedés, fogamzásgátló, sympathomimeticus hatású orrcseppek, szteroidok és nem szteroid gyulladásgátlók, eritropoetin, cyclosporin szedésére kell rákérdezni.
- Adatokat kell gyűjteni a társbetegségekre és speciális állapotokra utaló panaszokról (gyermek-, idősor, obesitas, terhesség, illetve szoptatás, szexuális zavarok, alvászavarok).

### Fizikális vizsgálat

Szekunder hipertóniára, illetve a szövődményekre utaló tünetek:

- alkati jellemzők (Cushing-szindróma);
- neurofibromatosis, phaeochromocytoma;
- a megnagyobbodott vesék polycystás veséket jelezhetnek;
- érzőrejt hallunk coarctatio aortae, carotis sclerosis/stenosis, esetleg arteria renalis stenosis eseteiben;
- a retina ereinek szemfenéki vizsgálata fontos tünet;
- a szívcsúcslökés helye és nagysága, ritmuszavarok, galoppitmus;
- a tüdőben pangásos szörtyözörejek vagy lábszárödéma jelenléte, tágult vena jugularis externa jelenléte;
- a perifériás erek pulzációjának hiánya vagy csökkenése, hűvös tapintatú végtagok és a hypoxiás bőrjelenség a perifériás erek nagyfokú károsodását jelzik.

### Kémiai-laboratóriumi vizsgálatok

Az alapvizsgálatok mellett a teljes kivizsgáláshoz az alábbiakat is biztosítani kell:

- vizeletvizsgálatok: 24 órás fehérjeürítés, vizelet albumin/kreatinin, vizelet VMA;
- vérvizsgálatok: Ca, P, Mg<sup>++</sup>, CRP, endogén kreatininclearance;
- hormonok: kortizol, TSH, szabad tiroxin, trijód-tironin, prolaktin, FSH, LH, tesztoszteron, béta-2-mikroglobulin, plazma-reninaktivitás, plazma-aldoszteronszint, catecholaminok (adrenalin, noradrenalin, dopamin), kortizol, ACTH,

deoxikortikoszteron, 11-dezoxikortizol, 18-hidroxikortikoszteron, 17-hidroxiprogoszteron, növekedési hormon, IGF-1, parathormon.

#### Eszközös/konziliáriusi vizsgálatok

- Alapvizsgálatok: minden olyan vizsgálat, amely a kockázati állapot megítélésére és a célszervkárosodás megállapítására lehetőséget nyújt (EKG, echokardiográfia, hasi ultrahangvizsgálat, duplex Doppler [nyaki, végtagi artériák] és szemészeti vizsgálat).
- Teljes kivizsgálás: mellkasröntgen, ABPM, Holter-EKG, ultrahangvizsgálat (kismencedei és pajzsmirigy-ultrahangvizsgálat).
- Izotópvizsgálatok: statikus, illetve dinamikus veseszintigráfia (captopril-, furosemidprovokációval), pajzsmirigy-szcintigráfia.
- CT (mellékvese, kivételesen: has, agy, tüdő, artériák).
- MR (sella, mellékvese stb.).
- Arteriográfia (DSA, Seldinger-féle), CT-, MR-angiográfia, szelektív vénakatéterezés hormonmeghatározások céljából.
- Konziliáriusi vizsgálatok:
  - endokrin;
  - nefrológiai;
  - neurológiai;
  - nőgyógyászati;
  - sebészeti;
  - szemészeti (periméteres színes látótér-, fluoreszcens angiográfiás vizsgálat is);
  - urológiai.

A kezelés hatását és a hipertónia progresszióját felmérő laboratóriumi és műszeres vizsgálatokat a szakmai szabályok szerint kell megismételni. A hipertóniás beteg állapotának felmérését általában évente egyszer ajánlott elvégezni.

Farmakológiai vizsgálatok szükség esetén:

- dexamethasonszuppressziós tesztek (plazmakortizol);
- metyrapon- vagy CRF-teszt (a plazma ACTH/11-dezoxikortizol mérésével);
- exogén ACTH-stimulációs tesztek (kortizol, 17-hidroxiprogesteron mérésével);
- plazmarenin és -aldoszteron stimulációs, illetve szuppressziós tesztei (posturalis + furosemid, illetve fludrokortizon);
- orális glükóztolerancia-teszt (75g glükóz/ acromegalia esetén 100 g glükóz) a növekedési hormonszint csökkenésének mérésével.

### **3.1.3 A hipertonia epidemiológiája**

A felnőttkori hipertónia prevalenciája életkortól, nemtől, és földrajzi elhelyezkedéstől függően 15-35% között változik. A 18-35 évesek közt a magasvérnyomás-betegség előfordulása 10% alatti, az 50-59 éveseknél megközelíti a 40%-ot, míg 70 év felett meghaladja a 60%-ot. Magyarországon a 18-50 éves korcsoportban az előfordulást 37%-nak találták (Halmy és mtsai.). A férfiaknál 50 év alatt a betegség gyakoribb, ami 55-64 éves korban kiegyenlítődik és később a nőknél gyakoribb. A diabeteses betegek közt a hipertónia gyakorisága kétszerese a nem diabeteses betegekhez képest, az 1-es típusú DM-nél 25-30%, 2-es típusnál 60-70% a magasvérnyomás előfordulása, a betegség előfordulása több tényezőtől is függ, mint pl.: születési súly, genetika, szociodemográfiai jellemzők (Útmutató - Klinikai irányelvek összefoglalója, 2005/2.).

### **3.1.4 A hipertonia etiológiája és klinikai formái**

A magas vérnyomás lényegében egy mérőeszközzel (vérnyomásmérővel) észlelt tünet, melynek háttérben számos kórok lehetséges. Ha egyértelműen definiálható a vérnyomás emelkedéséhez vezető folyamat ill. betegség, akkor szekundær hipertóniáról beszélünk, míg



ha ilyen aetiológiai tényezőt a kivizsgálás során nem találhatók, akkor primær, azaz ismeretlen eredetű, essentialis hypertoniát (= hypertonia betegséget) állapítható meg.

A különböző eredetű hypertoniák felosztása az alábbi.

- I. Primaer – essentialis hypertonia
- II. Secundaer hypertoniák
  - Renalis hypertoniák
  - Endokrin hypertoniák
  - Egyéb secundaer hypertonia formák

Amennyiben a hypertonia igazolódik, eldöntendő, hogy:

- a háttérét tekintve essentialis vagy secundaer a hypertonia;
- van-e a betegnek egyéb cardiovascularis rizikó faktora: életkor (férfiakban >55 év, nőkben >65 év), dohányzás, dyslipidaemia, a családban korai cardiovascularis esemény, abdominalis elhízás, magas nagyszenzitívitású C-reaktív protein szint (>1 mg/dl);
- kimutatható-e célszerv károsodás : balkamra hyperthrophia, érfalkárosodás, mikroalbuminuria, a serum kreatininszint enyhe emelkedése;
- van-e a betegnek a hypertonia mellett egyéb, a majdani terápia során figyelembe veendő társbetegsége: diabetes mellitus, cerebrovascularis (ischaemiás stroke; cerebralis haemorrhagia; transiens ischaemiás attack), cardialis (myocardial infarctus, angina pectoris, coronaria revascularizatio, szívelégtelenség), renalis, perifériás érbetegség, retinopathia;
- külön figyelmet kell szentelni a beteg aktuálisan fennálló speciális helyzetének, állapotának (időskor, terhesség).

Az essentialis hypertonia a magasvérnyomás leggyakoribb formája, a hypertoniás betegek 90-95 %-ában ezt állapíthatjuk meg. Noha ilyenkor a vérnyomás emelkedésének kóroka ismeretlen, számos mechanizmus kóros állapotát igazolták, melyek háttérben genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszhatnak:

- centralis sympathicus tónus fokozódása,
- renin-angiotensin-aldosteron rendszer aktivitásának növekedése,
- nátrium- és vízháztartás zavara,

- egyéb presszor hatások (vasopressin, endotelin, steoid hormonszintézis) fokozódása,
- depresszor mechanizmusok károsodása: parasympaticus tónuscsökkenés, baroreceptor érzékenység csökkenése, vasodilatator anyagok - NO, prostacyclin, bradikinin - termelődésének csökkenése.

### 3.1.5 A hypertonia tünetei

Gyakran előfordul, hogy a beteg panasz és tünetmentes, és más okból történt mérés derít fényt a magas vérnyomásra. Az esszenciális hypertoniára egyedül jellemző tünet, panasz nincs. A hypertoniás beteg tünetei általában a betegség által okozott szerv károsodására utalnak:

- cerebrális károsodásra utalhat fejfájás, szédülés, múltó látászavar, ügyetlenség a végtagokban, izomgyengeség;
- cardialis szövődmény lehetősége merül fel, ha a beteg mellkasi fájdalomra, tachycardiára, dyspnoe-ra, nycturiára, gyengeségre, fáradékonyságra, lábszároedema-ra panaszkodik;
- perifériás érbetegség jele a claudicatio intermittens és a lábakban jelentkező fáradtság;
- vesekárosodásra utalhat a polyuria, nycturia, lábszároedema.

A betegek állapotát jellemzi, és a diagnosztikus ill. terápiás teendőinket megszabja, hogy

- hány éve ismert a hypertonia (régóta fennálló magas vérnyomás esetén a szervkárosodások kialakulásának esélye nagyobb);
- nőbetegeknél a terhesség alatt milyen volt a vérnyomás (preeclampsia, terhességi hypertonia);
- mi volt a legmagasabb vérnyomásérték, amit mértek (a betegség súlyosságát jelezheti);
- milyenek a hypertonia jellemzői: fokozatosan fejlődik ki az essentialis hypertonia, a gyorsan emelkedő vérnyomás secundaer hypertoniára - pl. renovascularis - hívja fel a figyelmet; az ingadozó vérnyomás a központi vegetatív reguláció zavarára utalhat, a stabilan magas vérnyomás a régóta fennálló, vagy súlyosbodott - accelerálódott - hypertoniát jelezhet; a rohamokban emelkedő vérnyomás phaeochromocytomára jellemző lehet. Fontos adat az is, hogy a hypertonia kezelésre jól reagál-e vagy „rezistens”, vagy a

korábban jól kezelhető hypertonia vált-e hirtelen „kezelhetetlenné”. Ilyenkor secundaer hypertoniára, kialakult szövődményre, vagy a beteg terápiás együttműködésének hiányára kell gondolnunk;

- előzőleg milyen antihypertenzív kezeléssel próbálkoztak (gyógyszertípus, adag, mellékhatás).

### **3.1.6 A hypertonia terápiája**

A hypertoniás betegek kezelésének célja:

1. gátolni kell a hypertoniás károsodások, illetve szövődmények kialakulását, ezáltal meghosszabbítani a betegek élettartamát, csökkenteni a mortalitást;
2. javítani kell a betegek életminőségét.

#### **A vérnyomáscsökkentő kezelés hatékonysága**

Az antihypertensív kezelés a hypertoniás betegek élettartamát növeli és mortalitásukat csökkenti. Ezt elsőként az 1967-ben publikált Veterans Administration Cooperative Study (VACS) igazolta. A későbbiekben azt is sikerült igazolni, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés képes gátolni a hypertonia okozta szervi károsodások kialakulását (Hypertension Detection and Follow-up Program - HDFP). Az időskorú hypertoniások kezelésének hasznosságát csak meglepően későn, csak 1981-ben az Ausztráliai Vizsgálatban és az angliai MRC vizsgálatban, az időskorban gyakori izolált systolés hypertoniában szenvedők kezelésének előnyeit pedig a Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) tanulmányban bizonyították be.

#### **A cardiovascularis kockázat**

A hypertoniás betegek kezelésének új stratégiája azt javasolja, hogy ne csak a magas vérnyomást csökkentsük, hanem a lehetőség szerint korrigáljunk minden kimutatható kockázati tényezőt (= rizikófaktorok), hypertoniás szövődményt (= célszervkárosodás) és

társbetegséget. Legelőször tehát meg kell határoznunk a betegek cardiovascularis rizikóstátusát.

Legfontosabb rizikófaktorkok:

- A szisztolés és diasztolés vérnyomás
- Életkor (férfiaknál 55 év, nőknél 65 év felett)
- Dohányzás
- Dyslipidaemia (össz-koleszterin 6,5 mmol/l felett, LDL-koleszterin 4 mmol/l felett, HDL koleszterin férfiaknál 1 mmol/l alatt nőknél 1.2 mmol/l alatt)
- Korai cardiovascularis esemény a családban (férfiaknál 55 év, nőknél 65 év alatt)
- Abdominális elhízás (derékméret férfiaknál 102 cm, nőknél 88 cm felett)
- Nagy érzékenységű (hs)C-reaktív protein >1 mg/dl

A felsorolt összes rizikófaktor klinikai jelentősége bizonyított és ezeknek megfelelően kell végezni a kockázatértékelést. A testsúlytöbbletet csak a derékméretre alapozottan lehet rizikófaktorként értékelni. A cardiovascularis események családi korai előfordulásának jelentőségét az EUROSPIRE II vizsgálatban bizonyították, a C-reaktív protein jelentőségét az atherosclerosis keletkezése gyulladással eredetűnek vizsgálata tisztázta.

Fontos célszervkárosodások:

- Balkamra hypertrophia
- A szérumban kreatinin szintjének enyhe emelkedése
- Mikroalbuminuria

A mikroalbuminuriát és a mérsékelt kreatinin-szint emelkedést tehát, mint célszervkárosodást kell értékelni, a proteinuria pedig már a hypertonia egyik jellemző társ(vese)betegségének jele.

A diabetes mellitus a kockázatbecslés szempontjából kiemelt kategóriában szerepel, mert jelenléte átlagosan két-háromszorosára emeli a cardiovascularis rizikót.

Kiemelt jelentőségű további társbetegségek:

- Agyi vascularis esemény: stroke (ischaemiás, vérzéses), transitoricus ischaemiás attack (TIA),
- Szívbetegség: myocardialis infarctus, angina pectoris, coronaria revascularisatio, pangásos szívelégtelenség,
- Vesebetegség: diabeteses nephropathia, vesefunkció,
- Perifériás érbetegség,
- Súlyos retinopathia: III-IV stádium.

A metabolicus syndromát önálló klinikai fogalomnak fogadta el az Európai Hypertonia és Európai Kardiológus Társaság. Az alábbi öt eltérésből három elég a diagnózis felállításához, mert a metabolicus syndroma kiemelt kategóriája nagy rizikójú társbetegsége(k) együttesének jelenlétével egyenlő:

- Vérnyomásérték: >130/85 Hgmm,
- Derékkörfogat mérték: férfinél >102 cm, nőnél >88 cm,
- serum triglycerid érték: >1.7 mmol/l,
- HDL-koleszterin érték: férfiben < 1mmol/l, nőben <1.3 mmol/l,
- Vércukor érték: >6.1 mmol/l.

### **Általános antihypertensiv terápiai alapelvek**

A hypertoniás betegek vérnyomását nemfarmakológiai módszerekkel és gyógyszerekkel csökkenthetjük. A kezelést mindig a beteg kockázati állapota szabja meg az alábbiak szerint (1. táblázat)

**1. táblázat: A hipertónia kezelése: általános elvek**

	<b>Vérnyomás (Hgmm)</b>				
	<b>120-129</b>	<b>130-139</b>	<b>140-159</b>	<b>160-179</b>	<b>&gt; 180</b>
<b>Szisztolés</b>					
<b>Diasztolés</b>	<b>80-84</b>	<b>85-89</b>	<b>90-99</b>	<b>100-109</b>	<b>&gt; 110</b>
<b>Állapotok/vérnyomás</b>	Normális Vérnyomás	Emelkedett-normális vérnyomás	Hipertónia 1. stádium	Hipertónia 2. stádium	Hipertónia 3. stádium
<b>Nincs rizikófaktor</b>	Nincs vérnyomást befolyásoló beavatkozás	Nincs vérnyomást befolyásoló beavatkozás	Több hónapos életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Több hónapos életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Azonnali gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás
<b>1-2 rizikófaktor</b>	Életmód-változtatás	Életmód-változtatás	Több hónapos életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Több hónapos életmód-változtatás, azután gyógyszeres kezelés is	Azonnali gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás
<b>Több mint két rizikófaktor, célszervkárosodás, diabetes mellitus, metabolikus szindróma</b>	Életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnali gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás
<b>Társbetegség</b>	Gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnali gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnali gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnali gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás	Azonnali gyógyszeres kezelés és életmód-változtatás

Forrás: A hipertónia-betegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, Magyar Hypertonia Társaság

**3.1.6.1 Hypertonia kezelésének általános elvei**

A nagyszámú vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy bizonyos társbetegségek, pl. diabetes mellitus, vagy krónikus parenchymás vesebetegség, vagy szívelégtelenség esetén előnyösebb, ha még alacsonyabb vérnyomásértéket - <130/80 Hgmm - érünk el. Tehát a betegek kockázat szerint osztályozása a célvérnyomás meghatározása tekintetében is jelentős.

## Nem-farmakológiai kezelés

Fontos megállapítás, hogy minden hypertoniás beteg kezelésének alapja az életmód változtatás, azaz a nemfarmakológiai terápia. Ennek komponensei a következők (2. táblázat)

**2. táblázat: A nem farmakológiai kezelések várható eredménye**

Evidencia szintje	A kezelés elemei	Ajánlás	Szisztolés vérnyomás csökkenése
<b>A</b>	Testsúlycsökkenés	Optimális BMI < 25kg/m <sup>2</sup> elérése, vagyfenntartása	5-20 Hgmm/10 kg fogyás
<b>A</b>	Sóbevitelredukciója	Sófelvétel csökkentése < 6 g/nap	2-8 Hgmm
<b>B</b>	DASH diétaalapelvei szerintiétkezés	Zöldség- gyümölcs, zsírszegény tejtermékek fogyasztása, telített zsírok fogyasztásának csökkentése, Ca, K, Mg fogyasztás növelése	8-14 Hgmm
<b>A</b>	Fizikai aktivitás	Rendszeres fizikai aktivitás (30-60 perc/nap) hetente legalább háromszor	4-9 Hgmm
<b>B</b>	Alkoholfogyasztás	Nem több, mint 2 ital/nap/férfi (25 g alkohol), vagy 1 ital/nap/nő (12,5 g alkohol)	2-10 Hgmm

## Gyógyszeres kezelés

Számos vérnyomáscsökkentő szer áll rendelkezésünkre, e szerek az alábbi hatástani csoportokba sorolhatók (3. táblázat)

**3. táblázat: Gyógyszeres kezelés**

<b>Gyógyszercsoport</b>	<b>Hatóanyagok</b>
<b>Diuretikumok</b>	chlorthalidon, clopamid, hydrochlorothiazid, amilorid, triamteren, indapamid, furosemid (veseelégtelenség esetén)
<b>Béta adrenerg receptorAntagonista</b>	betaxolol, bisoprolol, bopindolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, propranolol
<b>Alfa<sub>1</sub> adrenerg receptorantagonista</b>	doxazosin, prazosin retard, urapidil, terazosin
<b>Angiotenzin konvertáló enzim(ACE) gátlók</b>	benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril
<b>Angiotenzin-II AT<sub>1</sub> receptorantagonista (ARB)</b>	candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan
<b>Kalciumcsatorna blokkolók</b>	amlodipin, diltiazem retard, felodipin ER, gallopamil, isradipin SRO, lacidipin, lercanidipin, nifedipin retard, nifedipin GITS, nitrendipin, tiapamil, verapamil retard
<b>Imidazolin-I<sub>1</sub> receptoragonisták</b>	clonidin, moxonidin, rilmenidin
<b>Centrális alfa<sub>2</sub> adrenerg receptor agonista</b>	alfa-methyl dopa, clonidin, guanfacin
<b>Centrális szerotonin agonistaés perifériás alfa<sub>1</sub> adrenerg receptor antagonist</b>	Urapidil

**Antihypertensiv gyógyszercsoportok**

A kutatások előrehaladtával új vérnyomáscsökkentő gyógyszercsoportok kifejlesztése is várható (renin antagonisták /pl. aliskiren/, endotelin antagonisták, endotelin konvertáló enzimet gátlók).

A sokféle gyógyszer ellenére a kezelt betegek csupán kis hányadában mérhető normális vérnyomás (USA-ban 27%, Franciaországban 24%, Kanadában 22%, Angliában 6%, míg Magyarországon a vizsgált populációtól függően nagyon szórnak az adatok: 3 – 42%). Tekintettel arra, hogy a szövődmények gyakoriságának legfőbb előjelzője a kezeléssel elért vérnyomás, a hypertoniás betegek megfelelő (= a vérnyomást 140/90 Hgmm-nél alacsonyabb értékre kell csökkenteni) kezelésének fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni, ugyanis a jól kezelt betegekben a stroke gyakorisága >40 %-kal, a coronaria események gyakorisága 16 – 20 %-kal csökken. A betegek többségében a vérnyomás normalizálása csak több antihypertensiv gyógyszer együttes adásával volt elérhető. Az



antihypertensiv kezelés mellett adott napi 75 mg aszpirin a nagy cardiovascularis események számát 15%-kal, a myocardialis infarctusok számát 36%-kal csökkentheti.

A gyógyszeres kezelés stratégiáját megszabja, hogy a kezelést monoterápiával, vagy kombinációval kezdjük.

## **Monoterápia**

Általában monoterápia alkalmazott akkor, ha a kívánt vérnyomáscsökkentés mértéke olyan, hogy azt egy gyógyszer alkalmazásával is elérhető, pl. 1. fokozatú (enyhe) ill. 2. fokozatú (közepes súlyosságú) hypertonia esetén, ha egyéb kockázati tényezők, vagy társbetegségek nincsenek. Ha a kezdő gyógyszeradag 2 – 3 hét alatt nem fejt ki a várt hatást, akkor a napi dózist növelni kell. Ha továbbra sem megfelelő a vérnyomásválasz, vagy ha veszélyes mellékhatások jelentkeznek vagy ha a beteg életminőségét jelentősen rontó mellékhatások jelentkeznek, akkor célszerű egy másik hatástani csoportba tartozó gyógyszerre áttérni. Vezérfonalként általában javasolható, hogy fiatal, szövődménymentes, egyéb rizikófaktor nélküli hypertoniás beteg kezelését vagy ACE-gátlóval, vagy béta adrenerg receptor blokkolóval, vagy kalciumcsatorna blokkolóval kezdhető. Megjegyzendő, hogy a régóta (több hete) tartó béta-blokkoló kezeléssel más hatástani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentőre csak úgy szabad áttérni, ha a béta-blokkoló napi adagját fokozatosan csökkentve a szert 3-4 nap alatt hagyjuk el és mellé társítva a másik gyógyszert fokozatosan növekedő adagban adjuk. A többi hatástani csoportba tartozó szerek esetén a másik szerre való áttérés egyik napról a másikra megvalósítható, azonban vigyázni kell arra, hogy a diureticumról ACE-gátlóra (vagy ARB-re) történő váltáskor az erősen aktivált renin-angiotensin rendszer miatt az ACE-gátló/ARB első adagja a szokásosnál kisebb legyen a hirtelen nagymértékű vérnyomáscsökkenés elkerülésére. Idősebb korban a kezelés elkezdésére a diureticum, vagy ACE-gátló, vagy ARB, vagy kalciumantagonista ajánlott.

A társbetegségek és hypertoniás szövődmények jelentősége a kezelés megválasztásában igen nagy. Ilyenkor általában kombinációt kell alkalmaznunk, s mód van már arra is, hogy a kezelést rögtön kisdózisú „fix” kombinációval kezdjük. A szövődmények közül nagyon fontos a balkamra-dysfunctio. Az ACE-gátló alkalmazása a hypertoniás és balkamra-

dysfunctiós betegekben is jelentősen, statisztikailag szignifikáns mértékben csökkenti a mortalitást, a myocardialis infarctusok, stroke-ok és instabil anginák gyakoriságát és a hospitalisatiót. A társbetegségek közül kiemelem a diabetes mellitust, mely önmagában is mintegy megháromszorozza a cardiovascularis kockázatot. Az ACE-gátlóval folytatott kezelés eredményesen előzi meg a cardiovascularis eseményeket diabeteses hypertoniás betegekben. Az ACE-gátló is és az ARB kezelés is gátolja az új diabetes mellitus kifejlődését.

A nagyszámú klinikai vizsgálat alapján jól definiálható, hogy melyik gyógyszert milyen esetben javasoljuk alkalmazni. Az erre vonatkozó ajánlást az alábbi táblázatok tartalmazzák (4. táblázat)

## 4. táblázat: Terápiás ajánlások

Rizikófaktor, szövődmény, társbetegség, speciális állapot	Diuretikum	Béta-blokkoló	ACE-gátló	ARB	Kalcium-antagonista	Alfa-1 gátló	Alfa-2 agonista	Imidazol-1 agonista
<b>Balkamra-hipertónia</b>	Javasolt inda	Kedvező	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Kedvező		Javasolt
<b>Balkamra-diszfunkció</b>		Javasolt*	Javasolt	Javasolt	Javasolt ve, di*			
<b>Ischaemiás szívbetegség</b>	Javasolt	Javasolt ISA nélkül	Javasolt		Javasolt**			
<b>Szívelégtelenség</b>	Javasolt	Javasolt ISA nélkül	Javasolt	Javasolt	Sziszt. d.: am, fe*** Diaszt. d.: ve, di			
<b>Atrioventricularis vezetési zavar</b>	Javasolt		Javasolt	Kedvező	Javasolt (DHP)	Javasolt		
<b>AMI utáni állapot (szekunder prevenció)</b>		Javasolt ISA nélkül	Javasolt		Javasolt ve, di			
<b>Stroke utáni állapot/TIA</b>	Javasolt		Javasolt ra, pe	Javasolt ACE-g kontrain	Kedvező			
<b>Enyhe krónikus veseelégtelenség</b>	Javasolt thi, fu	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt		
<b>Középsúlyos, súlyos krónikus veseelégtelenség</b>	Javasolt fu		Javasolt be, fo, ra, spi	Javasolt	Javasolt	Javasolt		
<b>Vesepótló kezelés</b>			Javasolt	Javasolt ACE-g kontrain	Javasolt	Javasolt		
<b>Perifériás verőérbetegség</b>			Javasolt	Javasolt ACE-g kontrain	Javasolt (DHP, ve)	Javasolt		
<b>Aortaaneurysma</b>	Kedvező	Javasolt	Javasolt		Javasolt ve, di		Kedvező	Javasolt
<b>Diabetes mellitus</b>	Javasolt thi	Javasolt ISA nélkül	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt		Javasolt
<b>Metabolikus szindróma</b>			Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt
<b>Elhízás (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</b>		Javasolt ISA nélkül	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt
<b>Dyslipidaemia</b>			Javasolt	Kedvező	Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt
<b>Hyperurikaemia</b>				Javasolt los	Javasolt			
<b>Hyperthyreosis</b>		Javasolt ISA nélkül			Javasolt ve, di			Javasolt
<b>Prostatahyperplasia</b>						Javasolt		

\* diasztolés diszfunkció esetén (Id); \*\* stabil angina pectoris, vasospasticus angina esetén igen, instabil angina, myocardialis infarktus esetén nem; \*\*\* bázisterápia mellett nem kontraindikált.  
thi = tiazid diuretikum, inda = indapamid, ISA nélkül: ISA nélküli béta-blokkoló; am = amlodipin, be = benazepril, cil = cilazapril, di = diltiazem, fe = felodipin, fo = fosinopril, fu = furosemid, los = losartan, me-do = alfa-methyl dopa, pe = perindopril, ra = ramipril, spi = spirapril, ve = verapamil.

**4. táblázat: Terápiás ajánlások, folytatás**

Rizikófaktor, társbetegség, speciális állapot	Diuretikum	Béta-blokkoló	ACE-gátló	ARB	Kalcium-antagonista	Alfa-1 gátló	Alfa-2 agonista	Imidazol-1 agonista
Osteoporosis	Javasolt thi							
Alkoholizmus	Kedvező	Javasolt	Javasolt		Javasolt Ve, di	Javasolt		Javasolt
Szorongás		Javasolt	Javasolt	Javasolt ACE-g kontrain		Kedvező		Javasolt
Depresszió			Javasolt	Javasolt	Adható	Javasolt		
Alvási apnoe szindróma			Javasolt cil					
Izolált szisztolés hipertónia	Javasolt thi		Kedvező	Kedvező	Javasolt DHP			
Időskori hipertónia	Javasolt thi		Javasolt	Javasolt	Javasolt	Javasolt		
Terhesség	Adható (kis adag)	Adható			Javasolt DHP 2. trim.-től	Javasolt 2. trim.-től	Javasolt me, do	

\* diasztolés diszfunkció esetén (Id); \*\* stabil angina pectoris, vasospasticus angina esetén igen, instabil angina, myocardialis infarktus esetén nem; \*\*\* bázisterápia mellett nem kontraindikált.  
thi = tiazid diuretikum, inda = indapamid, ISA nélkül: ISA nélküli béta-blokkoló; am = amlodipin, be = benazepril, cil = cilazapril, di = diltiazem, fe = felodipin, fo = fosinopril, fu = furosemid, los = losartan, me-do = alfa-methyl dopa, pe = perindopril, ra = ramipril, spi = spirapril, ve = verapamil.

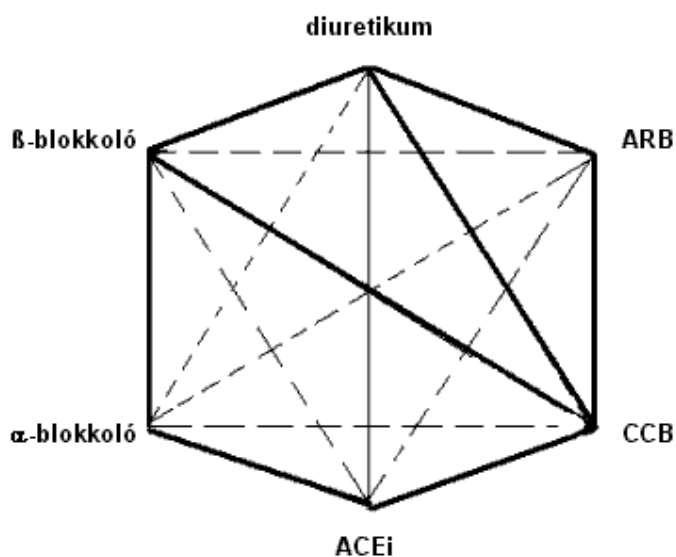
Forrás: A hipertónia-betegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, Magyar Hypertonia Társaság

**Kombinációs kezelés**

Kombinációs terápiát akkor kell indítani, ha a beteg vérnyomása nagyon magas (3. fokozatú, súlyos hypertonia), vagy ha több rizikófaktor illetve társbetegség (pl. diabetes mellitus, ch. parenchymás vesebetegség, stroke-utáni állapot) miatt a célvérnyomás alacsonyabb (<130/80 Hgmm), vagy ha a kombináció két hatóanyaga a hypertoniára is és a társbetegségekre is kedvező hatású (pl. ACE-gátló és diureticum szívelégtelenség esetén). A vérnyomáscsökkentő szerek kombinálásakor ismerni kell mindkét szer hatásmechanizmusát és mellékhatásait, s az ebből származó előnyöket kell kiaknázni.

A fő antihypertensív gyógyszercsoportok kombinálhatóságára vonatkozó javaslatot az alábbi nyolcszögű ábra illusztrálja (a javasolt kombinációk folyamatos, a nem javasoltak szaggatott vonallal jelölve. Ahol a két komponens nincs összekötve sem folyamatos, sem szaggatott vonallal, ott hiányoznak a klinikai bizonyítékok (5. táblázat):

### 5. táblázat: Javasolt antihypertensiv gyógyszerkombinációk



Forrás: A hipertónia-betegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, Magyar Hypertonia Társaság

Természetesen, a nem javasolt kombináció nem jelent kontraindikációt, csupán azt jelzi, hogy a két komponens együttadása a vérnyomáscsökkentő hatékonyság szempontjából nem előnyös (pl. béta-blokkoló + ACE-gátló, hatásuk nem adódik össze). Abban az esetben, amikor a két komponens önmagában is indikált a hipertonia szövődménye vagy társbetegsége miatt (pl. infarctus utáni állapot, szívelégtelenség), akkor természetesen együtt kell adni azokat.

Annak eldöntéséhez, hogy mikor melyik kombinációt alkalmazzuk az alábbi két táblázat adhat segítséget (6. táblázat)

**6. táblázat: Kettős gyógyszerkombinációk alkalmazásai hypertóniában**

Kombinációk	Lehetséges alkalmazás
<b>DIU + BBL</b>	Nem-komplikált HTN, nincs TOD
<b>DIU + ACEi</b>	ISH, HTN + CHF, stroke szekunder prevenció
<b>DIU + ARB</b>	HTN + LVH, ISH, DM, stroke prevenció
<b>DIU + imidazolin I<sub>1</sub> receptor agonista</b>	Ha BBL nem alkalmazható
<b>DIU + CCB-DHP</b>	ISH, időskorúak HTN
<b>BBL + <math>\alpha</math>BL</b>	Accelerált HTN
<b>BBL + ACEi</b>	HTN post-MI (szekunder prevenció), HTN + CHF
<b>BBL + CCB-DHP</b>	CHD
<b>CCB + ACEi</b>	Nephropathia, CHD
<b>CCB + ARB</b>	Nephropathia, CHD
<b>ACEi + imidazolin I<sub>1</sub> receptor agonista</b>	Aktivált renin-angiotensin rendszer ill. központi szimpatikus idegrendszer
<b>ACEi + ARB</b>	HTN + nephropathia, HTN + CHF

DIU: diureticum, BBL: béta receptor antagonist, ACEi: ACE-inhibitor, ARB: AT<sub>1</sub> receptor antagonist, CCB: kalcium csatorna blokkoló,  $\alpha$ BL:  $\alpha$  receptor antagonist, DHP: dihidropiridin, HTN: hypertonia, TOD: célszerv károsodása, ISH: izolált szisztolés hypertonia, CHF: pangásos szívelégtelenség, DM: diabetes mellitus, LVH: balkamra hypertrophia, MI: myocardium infarctus, CHD: koronariabetegség

Forrás: A hipertónia-betegség kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, Magyar Hypertonia Társaság

**3.1.6.2 Időskori hypertonia és izolált systolés hypertonia**

Régóta ismert, hogy a magas vérnyomás prevalenciája az életkor előrehaladtával növekszik, s nő a nem felismert hypertoniások aránya, a hypertonia cardiovascularis szövődményeinek (stroke, angina pectoris, myocardium infarctus, szívelégtelenség, parenchymás vesekárosodás, obliteratív arteriosclerosis, aneurysmaruptura, látásromlás) gyakorisága és súlyossága is.

Időskorban elsősorban a vérnyomás systolés értéke nő, míg a diastolés értéke az 55 – 60. életévhez képest csökkenő tendenciát mutat. Következésképpen egyre gyakoribbá válik az izolált systolés hypertonia (ISH).

A hirtelen halál frekvenciája a 140 Hgmm-es systolés vérnyomás feletti tartományban hirtelen fokozódik.

### **Antihypertensiv terápia időskorban és ISH esetén.**

A megfelelő terápiával az idős betegek túlnyomó részében a vérnyomás kockázatmentesen normalizálható, és a fiatalabb betegeknél is nagyobb mértékben csökkenthető a hypertonia által okozott szervi szövődmények gyakorisága és súlyossága. Ezen kívül a modern antihypertensiv gyógyszerek alkalmazásakor javul a betegek életminősége is. Az időskorú magas vérnyomású betegek kezelésekor figyelembe kell venni:

- a megnövekedett vascularis rezisztenciát;
- a csökkent ércompliance-t;
- a szívizom pumpafunkciójának csökkenését;
- a szívizom-ischaemia gyakoriságát;
- a vesefunkció csökkenését;
- a cerebrovascularis károsodásokat;
- a gyakoribb társbetegségeket;
- a gyakoribb hypertoniás célszervkárosodásokat;
- a gyógyszer-tolerabilitás csökkenését;
- a csökkent terápiás együttműködést (compliance).

A vérnyomást időskorúakban (>65 év) is normalizálni lehet és kell, mert az antihypertensiv terápia az idősebb betegekben nagyobb mértékben képes kivédeni a hypertoniás célszervkárosodásokat és csökkenteni a mortalitást, mint a fiatalabb betegcsoportban.

A fenti adatok tehát a kezelés egyértelmű előnyét mutatják a stroke (elsősorban a nemhalálos stroke), a cardiovascularis események és a szívelégtelenség megelőzésében, de az, hogy az ösztörtalitás nem szignifikánsan, tendencia-szerűen, nagyobb volt (6 %), óvatosságra int. Időskorban a diastolés vérnyomás csökkenése és az orthostaticus tensioesés az alkalmazott gyógyszerek (diureticumok,  $\alpha_1$  adrenerg receptor blokkolók) következtében fokozódhat. Hasonló adatok nem ismeretesek az ACE-gátlókra és az angiotenzin receptor-antagonistákra vonatkozólag.

### **3.1.7 A vérnyomás értékének felhasználhatósága egészség-gazdaságtani elemzésekben, köztes (surrogate) outcome**

Az általánosan osztott vélekedések szerint könnyen mérhető, valid, megbízható, nem költséges, a beteg számára nem megterhelő a vérnyomás mérése és követése, amely egyrészt a gyakorlatban a terápiás csoport beválogatási kritériumaként szerepel, illetve amelynek a segítségével könnyen és gyorsan követhető a terápia. A szakirodalom azonban ezt a vélekedést nem mindenben támasztja alá. A vérnyomás értéke nem tesz teljes mértékben eleget a köztes outcome-al kapcsolatos elvárásoknak. Könnyen mérhető, de értéke nem feltétlenül megbízható.

A köztes outcome használata feltételezi azt, hogy direkt közvetlen kapcsolat legyen a mért érték (vérnyomás) és a tényleges outcome között. Ez a 'vérnyomás-menedzsment' esetén azért nagyon lényeges mert a terápia célja nem a vérnyomás csökkentése, hanem a szív, az agy, a vese károsodások megelőzése, a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris megbetegedések és halálozások csökkentése.

#### **3.1.7.1 A hipertónia epidemiológiájára vonatkozó adatok validitása és megbízhatósága**

Rejtett morbiditás: A hipertónia megbetegedésben szenvedők egy része nem is tud megbetegedéséről, a megbetegedés a betegek orvosai előtt sem ismeretesek, ez rejtett megbetegedés illetve rejtett morbiditás.

Álpozitivitás: bizonyos esetekben olyan betegek esetén is felállításra kerül a hipertónia megbetegedés diagnózisa, amikor a paciens nem is szenved ebben a megbetegedésben.

#### **Rejtett morbiditás**

Hyman és Valory (2001) felhívta a figyelmet arra, hogy a NHANES III eredményei szerint a feltehetően 41,9 millió hipertóniás amerikai közül 31% nem tud hipertóniájáról, a 65 éven felüliek körében a hipertóniások 45% nem tud magasvérnyomásáról, felmérésük eredményi szerint a gyakran orvoshoz járó 65 évnél idősebb betegek azok, akik esetén a rejtett morbiditás a legmagasabb, illetve akiknél a magasvérnyomás terápiája nem megfelelő.



A 2000. január és november között végzett 'Hipertónia, az Idős kor és a Diabétesz (HÍD)' prospektív randomizált, kontrollált intervenciós tanulmány eredményei szerint a 65 éven felüli hipertóniás lakosság 47%-ának a hipertóniája nem ismert. (Alföldi, 2001) A HÍD vizsgálat során a hipertóniaszűrésre behívott betegek 39%-a jelent meg, amely validitási problémákat vet fel. Ennek ellenére a vizsgálat hipotézis felállítására alkalmas, ennek alapján felvethető, hogy a 65 éven felüli populáció esetén a hipertóniás megbetegedések száma nem 712 583, hanem 1 068 875 fő hazánkban.

A DEOEC Népegészségügyi Iskola 2001-ben végzett alapellátási, rejtett morbiditási vizsgálati során az 55-64 éves populáció esetén a vizsgálat során felismert hipertóniás esetek 35%-40%-al növelték az ismertté vált hipertónia megbetegedések számát. (File, 2001) A rejtett morbiditási vizsgálat 19 háziiorvosi körzetre terjedt ki, reprezentativitása és validitása ismeretlen. A 19 háziiorvosi körzet esetén a rejtett morbiditást 15%-20%-os értékűre becsülték.

Amennyiben az eredményt országos szinten is mérvadónak fogadjuk el akkor, például a 45-64 éves populáció esetén nem 372 768 beteggel, hanem 503 236-521 875 beteggel kell számolnunk.

### **Álpozitivitás**

A „fehérvérnyomás jelenség” a betegek 20-25%-ában fordul elő. (Szegeci, 1997) Sokszor a paciensek a mérést megelőző időben dohányoznak vagy koffeint fogyasztanak. Ezeknek a következtében előfordulhat, hogy egyébként normotenzív pacienst hipertóniásnak minősítenek, illetve a meglévő hipertóniát súlyosabbnak tüntetik fel. Más szerzők szerint a „fehérvérnyomás” magasvérnyomás 22%-os. (Staessen, 1997)

Az egyes szerzők esetén eltérő az a populáció, amelyre a százalékos arányokat vonatkoztatják (hazai lakosság, felnőtt lakosság, fiatalok vagy idősek csoportja), illetve a felmérések/bebecslések különböző megyékben, országrészekben zajlottak (eltérő demográfiai, életmódbeli, települési, anyagi és kulturális viszonyok) és az ellátás különböző szintjeire vonatkoztak. Különbözőek az alkalmazott adatgyűjtési módszerek is (prospektív,

retrospektív, terápiás adatok ill. szűrésből származó adatok), feltehetően ezzel is magyarázható az eltérő hipertónia megbetegedési adatok publikálása.

Az alapellátás adatai alapján a KSH által közölt adatok kisebb eltérésekkel megfelelnek a hazai szerzők által publikált adatoknak.

### **A hipertónia megbetegedés dokumentációja**

Az alapellátási dokumentáció validitása a fejlett országokban is problematikus. Egy 1995/1996-ban folytatott elmérés szerint Finnországban a hipertóniás betegek 22-98%-a ismert és dokumentált az alapellátásban. A betegség súlyossága az alapellátási praxisok 20-86%-ában, adatok a korábbi szívbetegségéről az anamnézisben 43-90%-ban vannak feltüntetve, dohányzással kapcsolatos adatok 20-90%-ban található meg (Ketola, 2000).

A hazai dokumentáció sem tekinthető megbízhatónak, mivel ezen a területen még hiányzik a minőségbiztosítás, vagyis eltérő az egyes ellátók adminisztrációja és jelentős a finanszírozási ösztönzők hatása is.

### **A hipertónia mérésének és monitorozásának módszertani különbségeiből adódó eltérések**

Nagy a különbség például az ambuláns vérnyomás monitorig (ambulatory blood pressure monitoring - ABPM) amely nappal 15 percenként éjszaka 30 percenként automatikusan történik, és a szokásos (casual blood pressure management - PM) vérnyomás mérés között amely a háziorvosi praxisban történik. Egy RCT vizsgálat ezen két módszert hasonlította össze, a magasvérnyomások 17,7%-a amit PM során mértek nem bizonyult magas vérnyomásnak ABPM-el („fehérvörös reakció”). Ezzel szemben a betegek 13,2%-ának a vérnyomása normális volt a PM során és hipertóniásnak bizonyult az ABPM során („fordított fehérvörös reakció”). Az összes betegek 30,9%-ának a magasvérnyomás terápiája változott meg az ABPM során nyert információk alapján (Schrader 2000.).

A beteg otthonában saját maga által végzett vérnyomásmérés is pontosabb képet ad a vérnyomásáról, mint ha azt csak a háziorvosa vagy más orvos méri.

## **3.2 Szívelégtelenség**

### **3.2.1 A szívelégtelenség definíciója**

A szívelégtelenség olyan komplex klinikai szindróma, amelyet bármely strukturális vagy funkcionális kardiális rendellenesség okozhat, amely károsítja a kamra szisztolés és/vagy diasztolés funkcióját.

A szívelégtelenség meghatározása haemodinamikai, funkcionális és klinikai kritériumokon alapulnak. A szívelégtelenség összetett klinikai tünetcsoport, amelyet bármely szerkezeti vagy működésbeli szív rendellenesség létrehozhat, amely a balkamra systolés és/vagy diastolés működését károsítja. A krónikus szívelégtelenség jellegzetes panaszokkal és klinikai tünetekkel jár. A panaszok: a dyspnoe és a fáradékonyság, csökkentik a terhelési toleranciát, fő tünetként a megjelenő folyadékretenció, tüdő és perifériás oedemához vezethet. A szívelégtelenség meghatározása három kritériumra épül:

- a.) a szívelégtelenség tünetei nyugalomban vagy terhelésre
- b.) a szív kóros működésének igazolása objektív módszerrel nyugalomban
- c.) a szívelégtelenség javulása megfelelő kezelésre

A szívelégtelenség diagnózisának fennállásához az első két kritériumnak minden esetben teljesülnie kell.

### **3.2.2 A szívelégtelenség diagnosztikája**

Diagnosztikus kritérium a klinikai tünetek mellett a kardiális diszfunkció objektív igazolása nyugalomban. A szisztolés diszfunkció kritériuma a 40%-nál kisebb ejekciós frakció (EF), a diasztolés diszfunkció bizonyításához a megtartott szisztolés funkció mellett a Doppler-echokardiográfiával kimutatható diasztolés funkciózavar is szükséges. Szisztolés szívelégtelenségben többnyire a diasztolés funkció zavara is fennáll. A jelen szakmai ajánlás elsősorban a krónikus, dominánsan szisztolés szívelégtelenséggel foglalkozik.

### 3.2.3 A szívelégtelenség epidemiológiája

Magyar vonatkozású, megbízható adatok hiányában a nyugat-európai és az egyesült államokbeli felmérésekből kell kiindulnunk. Az európai populációban a HF prevalencia 0,4-2%, nincs okunk feltételezni, hogy bármilyen vonatkozásban a hazai helyzet lényegesen különbözne, vagy kedvezőbb lenne az előbbieknél. A felnőtt lakosság mintegy 3%-a szenved szívelégtelenségben, a 65 év fölötti korosztályban a szívelégtelenség prevalenciája 6-10%. Ez az adat Magyarországon nem áll rendelkezésre, de az ischaemiás szívbetegség (ISZB) magas prevalenciáját figyelembe véve még magasabb is lehet. A 65 év feletti kórházi felvételének leggyakoribb oka a szívelégtelenség. Szemben más kórképekkel, a prevalencia folyamatos növekedését észleljük. 1991-ben az Egyesült Államok összes egészségügyi kiadásának 5,4%-át a szívelégtelenséggel kapcsolatba hozható kiadások emésztették fel. A HF tünetekkel rendelkező betegek fele 4 éven belül meghal, a súlyos betegknél ez az arány már 1 éven belül magasabb (Swedberg, 2005.).

A szívelégtelenség gyakori betegség, előfordulása a népességben (*prevalencia*) átlagosan 0,4-2% és szorosan összefügg az életkorral. 50 év alatti korcsoportban a prevalencia elenyésző (<1%), 50-70 év között 5% és 70 év felett 10%. Számítások szerint a szívelégtelenség az Egyesült Államokban jelenleg közel 5 millió embert érint, ez a szám Európában kb. 10 millió. Az évente jelentkező új esetek száma (incidencia) átlagosan 1-5 eset/1000 fő, amely függ a nemtől és a kortól: 50 év alatti férfiakban az évi új esetek száma kb. 1/1000, 65 év felett kb. 10/1000 és 85 év felett már közel 20/1000. Nőknél ugyanezen életkorokban az incidencia 0,4/1000, 5/1000 és 10/1000.

Más elemzések alapján a prevalencia 1/1000 mind a férfiak, mind a nők közt 65 év alatt, afelett 40/1000 a férfi és 30/1000 a női betegek közt. A HF prevalencia a kórházi betegek csoportjában megtartott systolés funkcióval 13-74% között adódott, a 65 év alatti átlag populációban a prevalencia kevesebb, mint 15%, az idősebbeknél kb. 40%.

A kamraműködését károsító számos betegség vezethet szívelégtelenséghez. A szívelégtelenség okai az elmúlt négy évtizedben változtak. Korábban a hypertonia és a valvuláris szívbetegség volt a szívelégtelenség leggyakoribb oka, újabban azonban nőtt az ischaemiás szívbetegség és a diabetes mellitus kóroki jelentősége. A szívelégtelenség hátterében jelenleg az esetek kb. 2/3-ában ischaemiás szívbetegség áll.

A szívelégtelenség morbiditása az elmúlt 20 évben növekedett. A 65 év feletti korcsoportban a szívelégtelenség a kórházi felvételek elsődleges oka. A kórházból távozott betegek 30%-a 3 hónapon belül ismét felvételre kerül a betegség progressiója miatt.

A szívelégtelenség kezelésében az elmúlt évtizedben bekövetkezett jelentős fejlődés ellenére a betegség halálozása ma is jelentős, meghaladja a malignus betegségekét. Az Egyesült Államokban jelenleg 300 ezer beteg hal meg évente szívelégtelenség miatt, ami hatszorosa a 40 évvel ezelőtti mortalitási rátának. A halál szívelégtelenségben az esetek kb. felében hirtelen jön létre, a tünetek jelentkezését követő 1 órán belül. A hirtelen halál leggyakoribb oka szívelégtelenségben aritmia (kamrai tachycardia, kamrafibrilláció, asystolia, komplett a-v block) vagy egyéb kardiális szövődmény (AMI, tüdőembolia). Az 5 éves mortalitás 26-75% közötti, a betegek 16%-a az első kórházi elbocsátást követően újból felvételre kerül, s a MI kockázata jelentősen emelkedik (RR 7,8, )%% CI: 6,9-8,8). A HF betegek összes halálozásából kb. egy harmadnál korábban major kardiális esemény is jelentkezett. A HF páciensek leggyakoribb haláloka (az összes halálozás 25-50%-a) hirtelen halál, ami oka legtöbbször kamrai arrhythmia.

### **3.2.4 A szívelégtelenség etiológiája, tünetei**

Szívelégtelenség okozta legfontosabb panaszok a nyugalomban, vagy terheléskor jelentkező nehézlégzés és/vagy fáradtságérzés, a legfontosabb klinikai tünetek pedig a csökkent terhelhetőség, a folyadékretenció, a kis- és nagyvérköri oedema, amelyek nem szükségszerűen egyidőben vagy együttesen vannak jelen. A panaszok és tünetek jelenléte felveti a szívelégtelenség valószínűségét, azonban specificitásuk csekély, mivel más betegségek és extrakardiális okok is kiválthatják ezeket (pl. a nehézlégzést obesitas és tüdőbetegség vagy a bokaoedemát ortopédiai betegség vagy kalciumantagonista gyógyszer mellékhatása). A nehézlégzés szívelégtelenségben kezdetben csak fizikai terheléskor fordul elő (effort dyspnoe), majd később nyugalomban, jellemzően elsősorban fekvőhelyzetben (orthopnoe) vagy éjszakai rohamok formájában (paroxizmális nocturnalis dyspnoe), súlyos esetben tüdőoedema képében.

A betegség klinikai súlyosságának megítélésére a NYHA (New York Heart Association) stádiumokat használják.

- NYHA I stádium: a beteg fizikai aktivitása nem korlátozott, a mindennapos fizikai tevékenysége nem okoz fáradtságot, nehézlégzést vagy palpitációt.
- NYHA II stádium: a beteg fizikai aktivitása mérsékelten korlátozott, nyugalomban nincsen panasz, de a mindennapos fizikai aktivitása fáradtságot, nehézlégzést, palpitációt vagy anginát okoz.
- NYHA III stádium: a beteg fizikai aktivitása jelentősen korlátozott, nyugalmi panaszok nincsenek, de a szokásosnál kisebb fizikai aktivitás is kiváltja a panaszokat.
- NYHA IV stádium: a betegnek nyugalmi panaszai vannak, amelyek a legkisebb fizikai aktivitásra is fokozódnak.

Ez az osztályozás, bár világszerte elterjedt, szubjektív, mivel a beteg panaszain alapszik és függ a megszokott életstílusától. Egy újabb beosztásban kifejezésre jut a kórkép kialakulásának és progressziójának folyamata is. Ez az új beosztás a NYHA funkcionális osztályozásánál objektívebben és megbízhatóbban határozza meg a beteg helyét a szívelégtelenség ismert kórlefolyásában, és a szükséges kezelés valamint a prevenció is egyértelműbben meghatározható. Az új osztályozás kiegészíti, de nem helyettesíti a NYHA funkcionális osztályozást.

- „A” stádium: a beteg fokozott kockázatú a szívelégtelenség kialakulására, de nincs strukturális szívbetegsége.
- „B” stádium: a betegnek már van strukturális szívbetegsége, amely nem jár a bal kamra kóros működésével, de nincsenek és korábban sem voltak szívelégtelenségre jellemző panaszai vagy tünetei.
- „C” stádium: a betegnek a strukturális szívbetegsége és a kardiális diszfunkció mellett korábban vagy jelenleg szívelégtelenségre jellemző panaszai és/vagy tünetei voltak illetve vannak.
- „D” stádium: végstádiumú szívelégtelenség, amelyben a beteg kezelést (mechanikus keringéstámogatást, folyamatos inotróp infúziót, szívtranszplantációt) igényel.

### **3.2.5 A szívelégtelenség terápiaja**

A krónikus szívelégtelenség kezelésében az utóbbi két évtizedben jelentős szemléletváltásra került sor. A korszerű kezelés célja összetett: egyaránt törekednünk kell a beteg panaszainak mérséklésére, az életminőség javítására és a halálozás csökkentésére. A klinikai irányelvek a betegség kezelésére összetett gyógyszeres terápiát javasolnak, amely a legtöbb beteg esetében 4 gyógyszert jelent: 2 hagyományosat (digitális és diuretikumot) és 2 újabbat (ACE-gátlót és béta-blockolót). Az aldosteron antagonisták és/vagy angiotenzin-receptor blockolók az újabb klinikai adatok szerint további előnyt jelenthetnek. A szívelégtelenség kezelésében alkalmazott gyógyszerek tehát döntően a neurohormonális rendszer blockolása útján fejtik ki hatásukat.

#### **3.2.5.1 Diuretikumok**

A diuretikum a leghatékonyabb tüneti kezelés a pangásos szívelégtelenségben, és nem nélkülözhetők a NYHA II-IV. funkcionális stádiumú betegek kezelésében, ha folyadékretenció és pangásos tünet (tüdőpangás, telt nyaki vénák, perifériás oedema) áll fenn. A diuretikum a folyadékretenciával járó szívelégtelenségben csökkenti a tüneteket, javítja a terhelési toleranciát, a túlélésre kifejtett hatásokról azonban nincs adat. A diuretikumot mindig ACE-gátlóval és béta-receptor blockolóval együtt kell alkalmaznunk, a monoterápia nem javasolt.

#### **3.2.5.2 Digitalis**

A digitális enyhíti a betegek tüneteit, javítja az életminőségüket és a terhelési kapacitásukat. Ez a kedvező hatás független a betegek alapritmusától (sinusritmus vagy pitvarfibrilláció), és a szívelégtelenség eredetétől.

Jelenlegi ismereteink alapján a digitális a balkamra szisztolés kóros működése miatt kialakult szívelégtelenség kezelésére javasolt. A digitális kezelés a túlélést nem befolyásolja

számottevően. A digitáliszt diuretikummal, ACE-gátlóval és béta-blockolóval együtt olyan betegeknek alkalmazzuk, akiknek ezen gyógyszerek optimális dózisa ellenére is panaszai vannak. A digitáliszt további javallata a szívelégtelenséghez társuló, gyors kamrafrekvenciával járó pitvarfibrilláció, bár ezekben az esetekben a béta-blockoló hatásosabb a terhelésre jelentkező tachycardia csökkentésében.

A szívelégtelenség kezelésében a rendelkezésre álló készítmények közül csaknem mindig a digoxin adása javasolt. A veseműködés csökkenésekor a májban metabolizálódó digitoxin adása jön szóba.

### **3.2.5.3 ACE-gátlók**

Az ACE-gátlók hatása sokrétű és összetett. Az AII indukálta vazokonstriktió kivédésén kívül gátolják a vazodilatátor hatású bradikinin lebomlását és növelik a keringő prosztaglandinok mennyiségét. Csökkentik a szimpatikus idegrendszer aktivitását és az aldosteron szintet, amelynek következtében csökken a só- és vízretenció. Kedvezően befolyásolják a kamrai remodelinget. Ezek a hatások haemodinamikai szempontból előnyösek. Csökken a balkamrai töltőnyomás, a szív elő- és utóterhelése, növekszik az ejekciós frakció, emelkedik a perctérfogat, miközben a szívfrekvencia nem változik. E kedvező haemodinamikai javulás mellett enyhülnek a betegek tünetei, növekszik a terhelési kapacitásuk, javul az életminőségük és a túlélésük.

Az ACE-gátló nemcsak a tünetekkel járó szívelégtelenségben kedvező hatású, hanem a tünetmentes kóros balkamra működés eseteiben is, amelyekben csökkentik a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát. Az ACE-gátló a post-infarktusos betegek tünetmentes vagy tünetekkel járó balkamra diszfunkciója esetén is csökkenti a mortalitást. A balkamrai kóros systolés működésével járó szívelégtelenségben minden esetben ACE-gátlót kell adnunk, kivéve ha intolerancia vagy ellenjavallat ezt nem engedi.

Az ACE-inhibitor kezelést célszerű béta-blockolóval kiegészíteni. Pitvarfibrillációban vagy sinusritmusban, ha a panaszok továbbra is fennállnak, digitáliszt hozzáadása is javasolt.



#### 3.2.5.4 Béta-receptor blockolók

Az adrenerg aktivitás fokozódása az első észlelhető neuroendokrin eltérés szívelégtelenségben és a plazma NA szint már tünetmentes balkamrai kóros működéskor is növekedett lehet. A NA szint emelkedésének számos kedvezőtlen következménye van. A cardiomyocytákra közvetlen toxikus hatású és az apoptosist segíti, amelynek következtében romlik a kamra működése. A fokozott szimpatikus aktivitásnak további káros következménye lehet a balkamra hypertrophia, a myocardium növekedett oxigénfogyasztása és a fokozott aritmia hajlam. Szívelégtelenségben a  $\beta_1$  receptorok sűrűsége a szívizomban csökken, amelynek következtében csökken a szimpatikus stimulusra adott válaszkészség és csökken beteg fizikai terhelhetősége. Ezek a kedvezőtlen hatások a béta-blockolóval csökkenthetők.

Minden hemodinamikailag stabil balkamrai systolés diszfunkció következtében kialakult szívelégtelenségben szenvedő betegnek javasolt a tartós béta-blockoló. A béta-blockoló kezelést mindig ACE-gátlóval (kontraindikáció hiányában) és folyadékretenció esetén diuretikummal együtt célszerű végezni. A béta-blockoló kezelés megkezdésének feltétele szívelégtelenségben a stabil hemodinamikai állapot, és a klinikailag számottevő folyadékretenció hiánya. Azok a betegek, akik intravénás diuretikumra, vagy pozitív inotróp gyógyszerre szorulnak, béta-blockoló kezelésre nem alkalmasak. A béta-blockoló adása ellenjavallt asthma bronchialeban, vagy súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben, valamint gyakori hypoglycaemiás epizóddal járó inzulinnal kezelt diabetesben. Nem ellenjavallt a tünetmentes bradycardia (szívfrekvencia < 60/perc), valamint az asymptomás hipotensió (szisztolés vérnyomás < 80-90 Hgmm).

A béta-blockoló kezelés sikerének egyik kulcsa a kis kezdődózis, és a gondos betegellenőrzés melletti fokozatos dózistitrálás a fenntartó céldózisig.

A béta-blockoló kezelés elkezdését követő időszakban (többnyire a 2-6. héten) a dózisemelés utáni napokban a szívelégtelenség tünetei fokozódhatnak a béta-blockoló kezdeti kedvezőtlen hemodinamikai hatásai miatt (negatív inotróp, cronotróp hatás, perifériás vazodilatáció). Ilyenkor a betegek közérzete rosszabbodik, tüneteket okozó hypotonia, bradycardia és folyadékretenció alakulhat ki. A beteget fel kell világosítani a klinikai rosszabbodás átmeneti jellegéről és az együttműködését kell kérni a várható tartós javulás érdekében. A mellékhatások kezelésére rendszerint elegendő a béta-blockolóval együtt adott ACE-gátló és/vagy diuretikum dózisének módosítása (a dózis növelése a szívelégtelenség fokozódása,

illetve csökkentése hypotonia esetén). Ezen kívül a béta-blockoló dózis csökkentése, vagy további emelésének átmeneti késleltetése is szükségessé válhat. Bradycardia esetén a digoxin dózisának csökkentése, vagy a digitálisz terápia felfüggesztése javasolt. A béta-blockoló kezelést szívelégtelenségben csak akkor kell felfüggeszteni, ha a háttérterápia (diuretikum, ACE-gátló, digitálisz) dózisának módosítása eredménytelen és a beteg állapota tovább romlik.

### **3.2.5.5 Aldosteron antagonisták**

Az aldosteron jelentős szerepet játszik a szívelégtelenség pathofiziológiájában: segíti a nátriumretenciót, a kálium- és magnéziumvesztést, a szimpatikus aktivációt és kedvezőtlen strukturális (és funkcionális) hatású a szívizomzatra és az erek simaizomzatára (miokardiális és vaszkuláris fibrózist okoz). A hosszútávú ACE-gátló kezelés a betegek egy részében nem csökkenti kellően az aldosteronszintet, ezért ennek eléréséhez aldosteron antagonisták adása is szükséges. Ezek közül hazánkban a spironolacton áll rendelkezésre, amely kedvező neurohumorális gátló hatásán kívül káliumpóroló diuretikum is.

Újabban a szelektív mineralokortikoid receptor-blockoló eplerenone kedvező hatását is kimutatták bal kamra szisztolés diszfunkcióval és szívelégtelenséggel vagy diabetes mellitussal járó akut miocardialis infarktusból szenvedő betegekben.

Az aldosteron antagonisták legjelentősebb mellékhatása a hyperkalaemia, amely súlyos következménnyel is járhat (súlyos bradycardia, szívleállás). Spironolacton alkalmazásakor mintegy 10%-ban észlelhető gynecomastia, amely nem mindig teszi szükségessé a kezelés felfüggesztését. Eplerenone kezelés nem okoz ilyen mellékhatást.

Súlyos szívelégtelenségben a standard kezelés mellett tehát aldosteron antagonisták alkalmazása is indokolt. Javasolható ez a kezelés a bal kamra systolés kóros működésével járó akut myocardialis infarktusból, ha szívelégtelenség jelei is észlelhetők, vagy ha a beteg diabetes mellitusban is szenved.

### **3.2.5.6 Angiotenzin II receptor-blockolók**

Az ACE-inhibitorok a betegek jelentős csoportjában nem csökkentik tartósan és kielégítő mértékben az AII szintjét, mivel a klasszikus angiotenzin konvertáz enzimen kívül más

átalakulási utak is működnek, amelyek ACE-gátló hatásban up-regulálódhatnak és növelik a AII szintjét. Az angiotenzin receptor-blockolók (ARB-k) viszont minden esetben gátolják az AII káros hatásait, függetlenül attól, hogy az AII milyen módon képződött, mivel a hatásukat az AII AT1 receptorán fejtik ki. Az AII ismert biológiai hatásainak többségéért (vazokonstriktió, aldosteron és endothelin termelést serkentő hatás, hypertrophia, remodeling) elsősorban az AT1 receptorok a felelősek, míg bizonyos kedvező hatásokért (pl. értágító hatás, antiproliferatív hatás) az AT2 receptorok. Mivel a klinikai gyakorlatban alkalmazott ARB-k csak az AT1 receptort blokkolják és a receptor gátlás a negatív feed-back megszűnése miatt következményes AII túltermeléssel jár és a szabadon maradó AT2 receptor ingerlésével az előnyös hatások is érvényesülhetnek. Az ARB-k ugyanakkor nem gátolják a kinináz enzimet és ezáltal a bradykinin lebomlását, így nincs az ACE-gátlók bradykininhez kötődő kedvező, elsősorban értágító hatásuk, ugyanakkor ezzel kapcsolatos mellékhatásuk (angiooedema, köhögés) sincs. Ebből a megfontolásból az ACE-gátlók és az ARB-k együttes alkalmazása előnyös lehet szívelégtelenségben, mivel az egyik szer biztosíthatja a növekedett bradykinin szintből származó előnyöket, míg a másik szer gátolja az AII AT1 receptoron kifejtett kedvezőtlen hatását.

A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján ARB-k adása javasolt szívelégtelenségben 1) ACE-gátló helyett, ha ACE-gátló-intolerancia áll fenn (köhögés, angioödéma), vagy 2) ha ACE-gátló, digitális, diuretikum és kis dózisz spironolacton kezelés ellenére is panaszokat okozó (NYHA II–IV funkcionális stádiumú) szívelégtelenség áll fenn, és nincs nagyfokú hypotensió vagy veseműködés csökkenés. Az újabb adatok a hármas kombináció (ACE-gátló+béta-blockoló+ARB) kedvezőtlen hatását nem igazolták, így a kombináció adása nem ellenjavallt.

### **3.2.6 A szívelégtelenség különböző súlyossági fokozataiban javasolt gyógyszeres kezelés összefoglalása**

Panaszmentes (NYHA I) stádium, ha a non-invazív vizsgálatok a balkamra systolés működészavarát kimutatják ( $EF \leq 40\%$ ), akkor panaszmentesség esetén is javasolt a gyógyszeres kezelés. A kezelés fő célja a progresszió megakadályozása és a hirtelen halál megelőzése. A kezelést ACE-gátlóval és béta-blockolóval végzendő, ACE-gátló intolerancia esetén ARB adása jön szóba. Fontos az alapbetegség megfelelő irányelvek szerinti kezelése.

Enyhe panaszokkal járó (NYHA II stádium) szívelégtelenségben, ha folyadékretenció jelei nem észlelhetők, akkor a kezelés megegyezik a panaszmentes esetben leírt kezeléssel (ACE-gátló és béta-blockoló). Ha folyadékretenció klinikai jelei észlelhetők, diuretikum szükséges megfelelő káliumpótlással, perzisztáló hypokalaemia esetén káliumspóroló diuretikummal. Ha a beteg tünetei csökkennek és a folyadékretenció megszűnik, a diuretikus kezelés csökkenthető vagy megszüntethető, azonban az ACE-gátló és béta-blockoló kezelést tovább kell folytatni. Az ACE-gátló kezelés a diuretikum adásával párhuzamosan vagy azt követően történjen, a béta-blockoló kezelésre a folyadékretenció jeleinek megszüntetése után kerüljön sor, megfelelő dózistitrálással. ACE-gátló intolerancia esetén ARB adása javasolt. Ha a klinikai tünetek nem javulnak, akkor az eddigi kezelés mellé digitális is szükségessé válhat (digoxin 0,125 mg/nap sinusritmus esetén), ha a betegnek megelőzően NYHA III-IV osztályra jellemző panaszai voltak. Pitvarfibrilláció esetén frekvenciakontroll céljából átmenetileg nagyobb digitális is szükségessé válhat.

Súlyos (NYHA IV) stádiumban lévő betegek kezelésében a diuretikumok dózisának további növelése, kombinációja (kacs diuretikum+thiazid), szükség esetén intravénás adása javasolt a megfelelően titrált ACE-gátló és béta-blockoló kezelés mellett. A béta-blockoló előtt a gyógyszeres kezelés optimalizálása szükséges (a titrálást javasolt kórházban elkezdeni, mivel az esetleges intolerancia elhárítása kórházi körülmények között hatékonyabb). Ebben a stádiumban a szívritmustól független, kis kezdő adagú digitális, valamint aldosteron antagonistá kezelés is javasolt. Perzisztáló vagy romló tünetek esetén, hypotenzio vagy a veseműködés károsodása esetében az addigi kezeléshez közvetlen vazodilatátor kombináció (dihydralazin+nitrát), hypotenzio vagy jelentős vesefunkció romlás hiányában ARB hozzáadása javasolt. ACE-gátló intolerancia esetén a fentiekben leírtak alapján kell eljárni. NYHA IV funkcionális osztályra jellemző panaszok és az előbbi kezelés eredménytelensége esetén speciális intézetben a beteg haemodinamikai paraméterek alapján irányított kezelése válhat szükségessé, illetve megfelelő feltételek fennállása esetén szívtranszplantáció mérlegelése javasolt.

### **3.3 Stabil angina pectoris, az ischaemias szívbetegség részeként**

#### **3.3.1 A stabil angina definíciója**

Stabil angina pectoris pathophysiológiai értelemben coronaria arterián meglévő jelentős (általában > átmérő 70%) szűkületet jelent, amely fizikai, vagy pszichikai (emocionális stress, álom), vagy más (például hideg levegő) hatásra típusos mellkasi fájdalmat, vagy dyscomfortérzést okoz. A stabil angina jellegzetessége az, hogy a terhelés, vagy stress megszűnésére néhány percen belül spontán, illetve nitroglycerin (sublingualis, vagy spray) hatására megszűnik. A típusos roham vegetatív tünetekkel (vérnyomás-emelkedés, tachycardia, verítékezés, félelemérzés) jár együtt. Jellegzetessége az is, hogy a rohammentes időszakban az egyén teljesen panaszmentes lehet. A roham a nyugalmi EKG vizsgálatnál jellegzetes (minimálisan 1 mm-es ST-hullám depresszióval járó) EKG eltéréseket alakít ki, illetve terhelés hatására (kerékpár, futószalag, izotóp, echocardiographiás, illetve ezek gyógyszeresen érzékenyített formái) a diagnózishoz típusos eltéréseket mutat.

#### **3.3.2 A stabil angina diagnosztikája**

Minimálisan elvégzendő vizsgálatok: anamnézis, status, rizikófaktorok felmérése, nyugalmi EKG. Amennyiben idős betegről van szó, súlyos komorbiditás áll fenn és a panaszok gyógyszeres kezeléssel jól befolyásolhatók, akkor e minimális diagnosztikus megítélés elfogadható.

Nem invazív vizsgálati stratégia: a fentiekén kívül terheléses EKG, a nyugalmi EKG-tól függően terheléses izotóp vizsgálat, ill. terheléses echokardiográfia. A magas rizikójú betegek esetében - lásd a koszorúérbeteg rizikóstatusának megítélése - a kivizsgálás a koronarográfia elvégzésével fejeződik be.

Invazív vizsgálati stratégia: a koronarográfiára megelőző funkcionális vizsgálatok elvégzése nélkül kerül sor azon betegeknél, akiknél súlyos klinikai tünetek észlelhetők és sürgős

revascularisatio szükségessége merül fel. (Részletes diagnosztikai leírást lásd: A stabil angina pectoris, Kardiológiai Szakmai Kollégium, Czuriga I, Jánosi A.)

### **Terheléses vizsgálatok a stabil angina pectorisban**

A koszorúsér betegségek diagnózisához használt funkcionális vizsgálatok jellemzőit a 4.12. táblázat foglalja össze.

A stabil angina pectoris súlyosságának megítélésére az utóbbi években a következő osztályozását használjuk:

**I. fokozat:** A szokásos fizikai tevékenység (közlekedés, lépcsőn járás) panaszt nem okoz;

**II. fokozat:** A szokásos fizikai terhelés mérsékeltén korlátozott, Sietés, lépcsőn járás, étkezés után végzett fizikai aktivitást mellkasi fájdalmat vált ki;

**III. fokozat:** A szokásos fizikai aktivitás jelentősen beszűkült. Például normál tempóban végzett járás panaszokat okoz;

**IV. fokozat:** Bármilyen fizikai terhelés mellkasi panaszt okoz, illetve mellkasi fájdalom nyugalomban is felléphet.

### **A stabil anginás betegek ellenőrzése és gondozása**

A stabil anginás betegek rendszeres orvosi ellenőrzést és gondozást igényelnek. A sikeresen kezelt betegnél (angina mentesség, vagy közel angina mentesség, I. funkcionális állapot) a kezelés első évében 4-6 havonta, utána évente szakorvosi ellenőrzés javasolt.

Ennek során tisztáznunk kell azt, hogy az utolsó ellenőrzés óta változott-e a beteg fizikai terhelhetősége, szaporodott-e az anginás rohamok száma, súlyossága, tolerálja-e a kezelést, sikeres-e a kockázati tényezők kezelése, kialakult-e újabb társbetegség, illetve az ismert társbetegség (diabetes mellitus, hypertonia, obesitás, multimetabolikus szindróma) állapota miképpen változott.

### **Revascularisációs beavatkozások stabil angina pectorisban**

Jelenleg két jól bevált revascularisációs módszer áll rendelkezésre a krónikus stabil anginás betegek kezelésében. Az egyik a coronaria bypass graft műtét (CABG), a másik a perkután coronaria intervenció (PCI, korábbi nomenklatura szerint coronaria angioplastica).

A revascularisatiós beavatkozás célja kettős:

- a.) Az anginás panaszok megszüntetése, vagy csökkentése azokban a betegekben, akikben a megfelelő gyógyszeres kezelés sikertelen.
- b.) Az életkilátások javítása (azokban a betegekben, akikben ez előnyösebb mint a gyógyszeres kezelés).

A PCI kezelés javallata az elmúlt években bővült a korábbi CABG beavatkozások terhére. Ennek oka az, hogy az invazív coronaria beavatkozások technikája fejlődött, a coronaria lumenébe behelyezhető fém, vagy műanyag prothesek (stentek) alkalmazása általánossá vált, elterjedőben vannak a gyógyszerbevonatú (a resztenózis kialakulását mérséklő) stentek és a PCI-ben részesülő betegek antithrombotikus kezelése tökéletesedett. Változatlanul (CBGA) műtét javasolt azonban a bal coronaria szignifikáns (több mint 50%-os) főtörzs szűkülete, három-ér betegség és megromlott bal kamra működés, illetve három ér betegség és egyidejű diabetes mellitus fennállása eseteiben, valamint minden olyan betegben, akikben a coronaria betegség mellett valamely szívbillentyű rendellenessége, vagy a bal fal mozgásának zavara (aneurysma) miatt, annak egyidejű műtéti megoldása is szükséges.

### **3.3.3 A stabil angina epidemiológiája**

A stabil angina pectoris az ischaemiás szívbetegségek leggyakrabban előforduló megjelenési formája. A betegség praevalentiájával kapcsolatban kevés epidemiológiai adat ismeretes. Az USA-ból származó populációs vizsgálatok adatai szerint a stabil angina pectorisos betegek közül 3-4% kap évente szívinfarktust. Ebből adódóan minden kórházban kezelt infarctusos betegre kb. 30 stabil angina pectorisos beteg jut. Ezen adatot a magyarországi viszonyokra alkalmazva hazánkban évente kb. 400.000 angina pectorisos beteg kerül kapcsolatba az egészségügyi szolgálattal.

### **3.3.4 A stabil angina terápiája**

Az első teendő a beteg felvilágosítása a kórképről, annak kimeneteléről, lehetséges szövődményekről, valamint a tervezett diagnosztikus és terápiás kezdeményezések lényegéről és lehetséges szövődményeiről.

### 3.3.4.1 Gyógyszeres kezelés

A stabil angina pectoris gyógyszeres kezelése részben a koszorúér betegség szövődményeinek (szívizom infarktus, hirtelen halál) megelőzésére, részben az anginás panaszok csökkentésére irányul. A myocardialis infarktus és hirtelen szívhalál megelőzésében az aspirin (napi 100-325mg), a HMG koenzim-A gátló sztatin kezelés (terápiás LDL koleszterin célérték < 2,6 mmol/l), illetve szöveti hatású (pleiotrop) ACE gátló kezeléstről vannak értékelhető eredmények.

Az antiischaemiás és antianginás gyógyszeres kezelés gyógyszeres hatóanyagcsoportjai a következők:

Béta receptor blockolók: Stabil angina pectoris esetén az elsőként választandó gyógyszeres család. Csökkentik a szívfrekvenciát, a béta receptor érzékenységén keresztül a szív irritabilitását és oxigén-igényét. Számos alcsoport-tulajdonságuk ismert (ISA hatás, lipoid oldékonyság, alfa receptor gátló tulajdonság). Különösen előnyös a béta receptor blockoló a postinfarktusos betegek kezelésében, bár a thrombotikus és szívkatéteres infarktus kezelés korszakában bizonyítékokon alapuló béta receptor blockoló tanulmány a stabil angina pectoris kezelésében nem ismert.

Nitritek és nitrátok: A stabil angina pectorisban már a 1800-as években alkalmazott szerek, közülük is a nitroglycerin (sublingualis tabletta, spray) a heveny anginás roham ma is leghatásosabb és kiterjedten alkalmazott gyógyszere. Hatásmechanizmus szerint korábban coronaria arteria tágítónak gondolták. Ma már ismert, hogy elsősorban a vénás kapacitásereket tágítják (preload csökkentők), ezáltal csökken a bal kamrai végdiasztolés nyomás és javul a (diasztolében megvalósuló) coronaria keringés. A tartós hatású nitrátok (tabletta, capsula, tapasz) elsősorban az endo-epicardialis myocardiális distribúció, és végdiasztolés nyomáscsökkentés révén hatnak. Tartós nitrát kezelés során nitrát-tolerancia lép(het) fel, ennek megelőzése lehet a pulzáló nitrát terápia (12 óra hatás – 12 óra szünet). Vannak azonban stabil anginás betegek, akik tartós (folyamatos) nitrát hatás hiányában nem tarthatók tünetmentesen.

Calcium antagonisták: Önmagukban, vagy nitrátokkal és béta-blockolókkal együtt a stabil angina jelentős gyógyszerei. Heterogén vegyületcsoport  $Ca^{++}$ -antagonista sajátosságokkal; ide tartoznak a a./ fenilalkilamin származékok (verapamil), a b./ dihidropiridinek (pl a nifedipin, illetve második és harmadik generációs dihidropiridin származékok) és diltiazem.



Ez utobbi elsősorban a vasospasticus angina (a stabil angina speciális, elsősorban éjszaka, psychés stressre, vagy pH, thermikus változásra fellépő formája) gyógyszere. Számos, kiváló antianginás és egyben antihypertenzív tulajdonságú kalcium antagonisták készítmény ismert, ezek közül néhány endothel hatású (pleiotrop tulajdonság) is és épp ezért jelentősek a betegség megelőzésében is.

Egyéb szerek: Jó metabolikus hatású (szöveti oxidatív foszforilációt segítő) szer a trimetazidin, amely az antianginás monoterápia, vagy kombinált kezelés kiegészítéseképpen jön szóba. Metabolikus hatásai különösen előnyösnek tűnnek egyidejű diabetes mellitus esetén.

Az összetett antianginás kezelés a monoterápia hatástalansága esetén kap szerepet. Stabil (fix, coronariasclerosisos szűkület okozta) angina esetén elsősorban a béta receptor blockolók és nitrátok/nitrátok kombinációja tűnik előnyösnek, míg a ritkább vasospasticus angina eseteiben a (kalcium antagonisták) diltiazem alkalmazása, illetve hatástalanság esetén ennek nitrát készítménnyel történő kombinációja tűnik a legelőnyösebbnek. Trimetazidin javallat stabil angina pectorisban (béta blockoló, és nitrát mellett), vagy egyidejű diabeteses anyagcserezavar esetén kerül előtérbe, de ajánlható összetett kezelésre nem reagáló műtéti/invazív beavatkozásra alkalmatlan betegekben is.

### 3.4 Hazai adatok

Tanulmányunkban bemutatjuk a háziorvosi ellátás statisztikáiban elérhető legfrissebb epidemiológiai adatokat, alapul véve a KSH évkönyveit, az ESKI adatbázisait (7.-8. táblázat)

**7. táblázat: A magyar lakosság kormegoszlása, 2005. - nők**

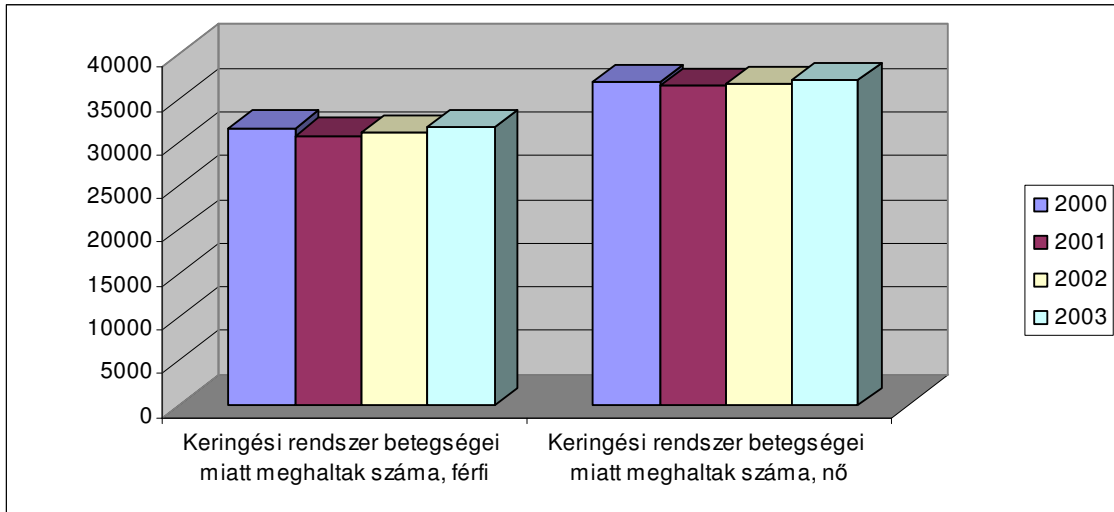
<b>Korcsoportos női népesség, 2005. január 01.</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
<b>15–19 év</b>	320092	327262	321611	316852	297094	292659
<b>20–24 év</b>	416657	395864	381401	364323	313686	310598
<b>25–29 év</b>	371905	385527	401824	413333	349429	336821
<b>30–34 év</b>	329856	345986	352609	354986	421713	414201
<b>35–39 év</b>	303328	305703	305330	314267	355413	370697
<b>40–44 év</b>	377344	362691	341518	327071	325815	336735
<b>45–49 év</b>	410985	426026	429610	423405	317051	310409
<b>50–54 év</b>	345175	367449	380688	384318	407471	380855
<b>55–59 év</b>	324737	330357	328638	330727	393295	409048
<b>60–64 év</b>	290744	305366	306577	312478	314565	322324
<b>65–69 év</b>	282842	288676	286304	282951	282277	282419
<b>70–74 év</b>	258895	268408	265721	266954	264744	263022
<b>75–79 év</b>	210206	220110	220660	217492	217924	220067
<b>80–84 év</b>	85200	103005	120319	137713	151699	153995
<b>85–X év</b>	86183	90557	85089	80175	75937	81301

**8. táblázat: A magyar lakosság kormegoszlása, 2005. - férfiak**

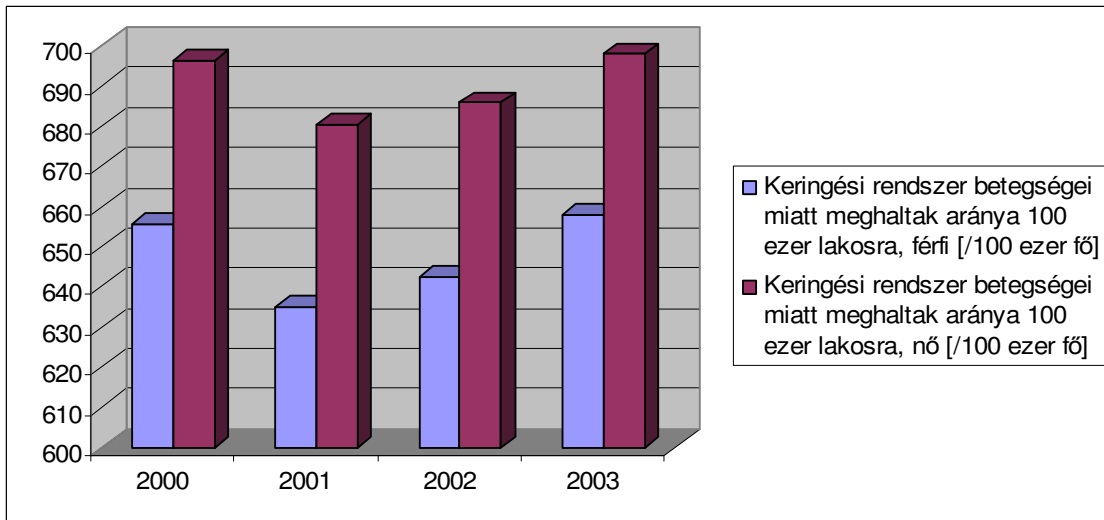
<b>Korcsoportos férfi népesség</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
<b>15–19 év</b>	334172	341130	333534	327853	310723	306066
<b>20–24 év</b>	852996	811727	781770	747806	639389	634328
<b>25–29 év</b>	388932	399618	417376	428425	366201	350875
<b>30–34 év</b>	341265	355373	362821	365759	437972	431966
<b>35–39 év</b>	304497	305123	306395	316755	366490	382022
<b>40–44 év</b>	368555	350122	330582	316808	329729	342196
<b>45–49 év</b>	389007	400402	404528	399202	308132	303818
<b>50–54 év</b>	314117	334522	344765	346473	383556	357226
<b>55–59 év</b>	274835	280059	279665	283049	354941	369907
<b>60–64 év</b>	215624	228878	232984	239862	244372	252197
<b>65–69 év</b>	198505	203069	198309	194308	191951	191270
<b>70–74 év</b>	159403	168136	167799	167899	166724	165068
<b>75–79 év</b>	112128	118499	117509	116652	116374	117864
<b>80–84 év</b>	40804	48688	56555	63546	69767	70574
<b>85–X év</b>	33649	35832	33650	31555	29693	32019

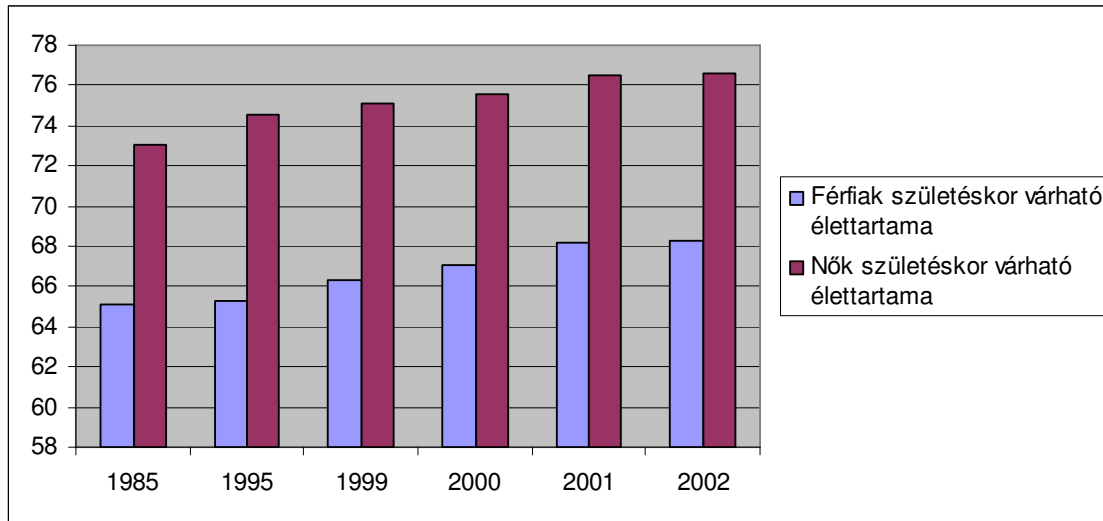
A magyar lakosság a legtöbb nemzetközi mortalitási, morbiditási rangsorban az elsők közt található, vagyis igen rossz az egészségi állapota, alacsony a várható élettartama. (3. ábra) A szív-érrendszeri, daganatos betegségekben a magyar érintettek aránya az Európai Unió tagállamainak legmagasabbika, s kiemelkedő terhet ró a hazai ellátó rendszerre, finanszírozóra. Ezek az adatok már az elmúlt 10-20 évben is hasonlóan néztek ki és csak kisebb, lassú javulás figyelhető meg egyes területeken, ami az intenzív, célzott szűrési, kezelési programok eredménye. Így stagnálás, mérsékelt csökkenés tapasztalható a keringési rendszer betegségeiben, az iszkémiás szív és a cerebrovaszkuláris rendszer betegségeiben meghaltak számában. (1. – 2. ábra)

**1. ábra: Keringési rendszer betegségei miatt meghaltak száma, 2000-2003.**



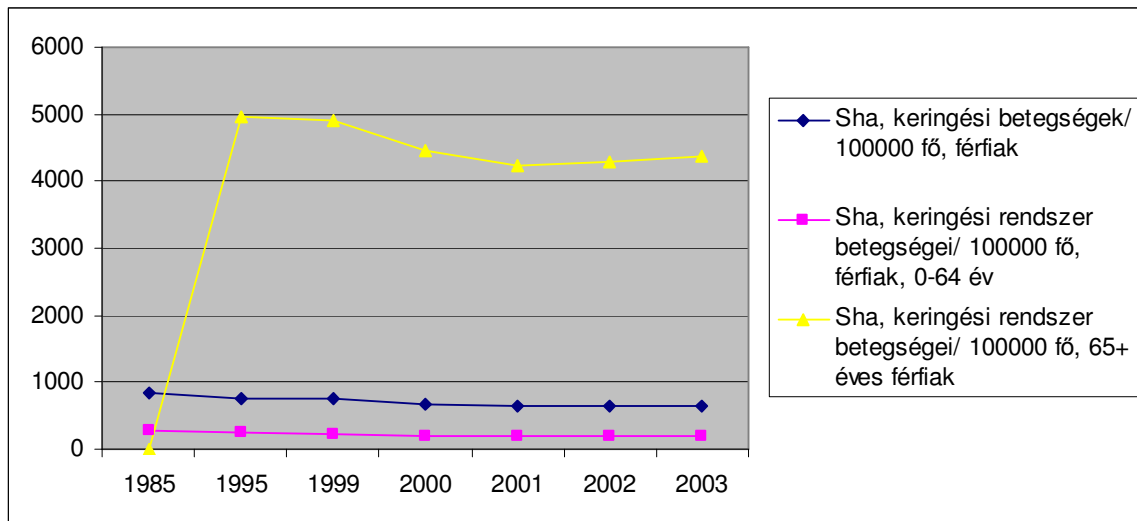
**2. ábra: Keringési rendszer betegségei miatt meghaltak aránya, 2000-2003.**



**3. ábra: Születéskor várható élettartam, 1985 – 2002.**

Mindemellett az elmúlt néhány évben az egyes betegségek prevalencia, incidencia adatai emelkedést mutatnak a hazai egészségügyi szolgáltatók igénybevétele alapján. A háziiorvosi, belgyógyászati, kardiológiai ellátások körében 2001 és 2003 közt növekedett a betegforgalom a magasvérnyomás (BNO-10: I10-I15), az ischaemiás szívbetegség (BNO-10: I20-I25), a szívbetegségek egyéb formáiban is. Mivel ezek a betegségek fokozott kockázatot jelentenek egyéb súlyos kórképek, tünetek kialakulásához, mint pl.: szívinfarktus, stroke, ezek megelőzése, elkerülése további egészség javulást, erőforrás felhasználás csökkenést eredményezhet. Ezen betegségek jelenlegi magas epidemiológiai jellemzői mutatják a probléma fontosságát, ami a hazai mortalitási adatokban is jelentkezik, melyekben csak igen kis javulást regisztráltak az elmúlt néhány esztendőben. Mindez javítható, ha a hazai és nemzetközi bizonyítékokat, tapasztalatokat mihamarabb adaptálják, hasznosítják és azok penetrációja minél gyorsabb, teljesebb. A magasvérnyomás, szívelégtelenség és stabil angina magyar rutin kezelése még jelentősen eltér a nemzetközi és a szakmailag kívánatos gyakorlattól, de az érvényes ajánlásoktól is, különösen, ha az egyes hatástani csoportok indikációs előfordulását, az alkalmazott terápiás dózist tekintjük. (4. ábra)

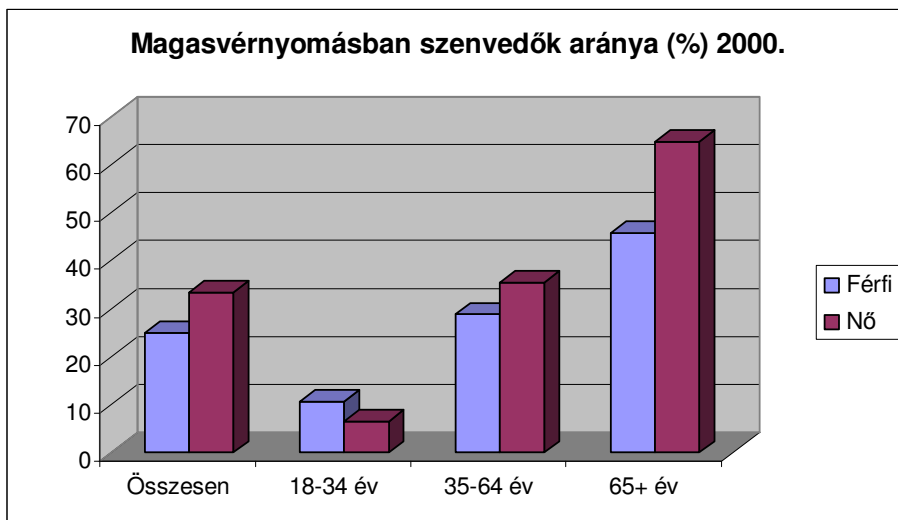
4. ábra: Standardizált halálási arányok



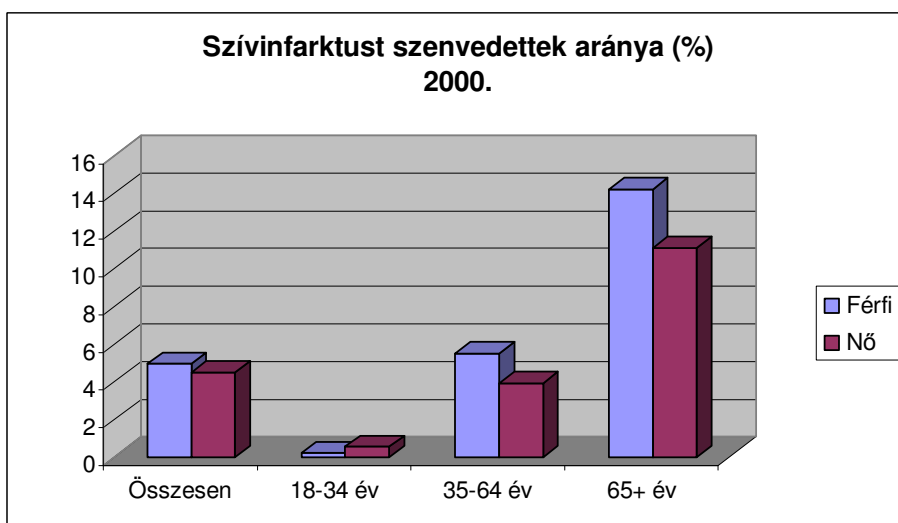
9. táblázat: Standardizált halálozási arányok 100 ezer főre

	1985	1995	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Keringési betegségek, férfiak</b>	851,99	768,22	744,57	676,32	635,24	638,6	647,53
<b>Keringési rendszer betegségei, férfiak, 0-64 év</b>	267,97	249,96	228,71	207,24	191,94	188,01	188,59
<b>Keringési rendszer betegségei, 65+ éves férfiak</b>	-	4961,45	4918,28	4471,54	4221,95	4284,21	4360,79
	1985	1995	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Keringési rendszer betegségei, nők</b>	557,05	484,88	477,02	430,78	409,34	408,12	409,53
<b>Keringési rendszer betegségei, nők, 0-64 év</b>	108,08	90,45	80,55	72,03	68,98	65,29	63,97
<b>Keringési rendszer betegségei, 65+ éves nők</b>	-	3676,23	3684,89	3333,39	3163,24	3181,92	3205,41
	1985	1995	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Ischaemiás szívbetegség, férfiak</b>	332,64	351,52	342,95	309,33	298,56	292,69	309,15
<b>Ischaemiás szívbetegség, 0-64 év</b>	138,79	133,78	118,86	106	98,75	94,25	96,59
<b>Ischaemiás szívbetegség, 65+ éves férfiak</b>	-	2113,22	2156,11	1954,46	1915,23	1898,31	2028,91
	1985	1995	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Ischaemiás szívbetegség, nők</b>	166,65	182,84	190,94	176,49	173,28	171,28	178,48
<b>Ischaemiás szívbetegség, nők, 0-64 év</b>	39,73	37,54	33,09	29,49	29,38	27,68	27,28
<b>Ischaemiás szívbetegség, 65+ éves nők</b>	-	1358,49	1468,14	1365,89	1337,54	1333,18	1401,83
	1985	1995	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Cerebrovascularis betegségek, férfiak</b>	235,23	195,7	186,85	180,24	169,64	168,76	166,82
<b>Cerebrovascularis betegségek, férfiak, 0-64 év</b>	66,65	58,4	51,27	48,22	45,47	44,69	42,84
<b>Cerebrovascularis betegségek, 65+ éves férfiak</b>	-	1306,56	1283,82	1248,42	1174,29	1172,56	1169,93
	1985	1995	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Cerebrovascularis betegségek, nők</b>	171,51	137,38	130,12	120,8	117,08	112,76	112,5
<b>Cerebrovascularis betegségek, nő, 0-64 év</b>	35,34	27,03	24,08	21,56	21,03	19,52	18,47
<b>Cerebrovascularis betegségek, 65+ éves nők</b>	-	1030,2	988,13	923,75	894,2	867,16	873,26

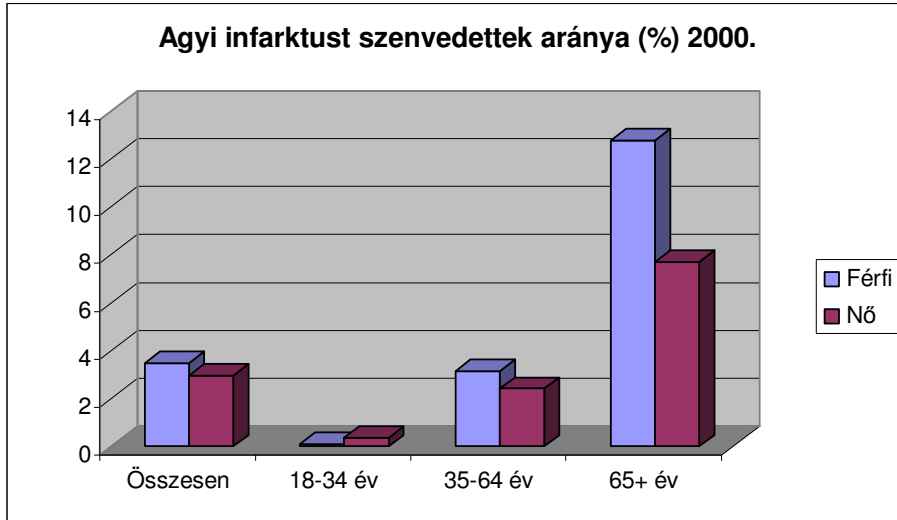
**5. ábra: Magasvérnyomás epidemiológiája**



**6. ábra: Szívinfarktus epidemiológiája**





**7. ábra: Stroke epidemiológiája**

Az OECD statisztikákat tekintve (esetszámok, kórházi elbocsátások) elmondható, hogy a magyar lakosság körében a keringési rendszer betegségei okozzák az összes ellátandó egészségügyi esetek kb. hatodát, ami ráadásul folyamatos emelkedést is mutat. Jelentősebb csökkenés az akut miokardiális infarktusok számában látható, az ischaemiás szívbetegségek esetei pedig magas szinten stagnálnak, ezen folyamatok pontos okainak bemutatása igen részletes elemzést igényelne, de minden bizonnyal szerepe van ebben az egyre gyakrabban alkalmazott modern szív-sebészeti eljárásoknak. 1999 és 2003 közt az agy-érrendszeri betegségek előfordulása majd 1,5-szeresére emelkedett, s ezek alapján a hazai lakosság egészségi állapotának változásáról igen heterogén kép alakulhat ki (10-13. táblázat).

**10. táblázat: Ellátási és beavatkozási esetszámok, 1999-2003.**

	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Összes ok (esetszám)</b>	2430316	2457922	2399507	2569800	2607852
<b>Keringési rendszer betegségei (esetszám)</b>	412113	429108	423788	466255	477173
<b>Ischaemiás szívbetegség (esetszám)</b>	111259	113001	101140	102886	102210
<b>Akut miokardiális infarktus (esetszám)</b>	23679	22399	22888	17031	17140
<b>Agy-érrendszeri betegségek (esetszám)</b>	79251	84603	89229	103744	112082
<b>Coronaria angioplasztika -PTCA (fekvőbeteg szakellátás)</b>	2756	4749	9042	12680	19172
<b>Coronaria bypass (fekvőbeteg szakellátás)</b>	6880	9332	11711	12795	12691
<b>Szívkatéterezés (fekvőbeteg szakellátás)</b>	24402	40093	56982	65814	78119

Forrás: www.eski.hu

**11. táblázat: Kórházi elbocsátások száma, 1995-2003.**

Kórházi elbocsátások száma	1995	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Keringési rendszer betegségei</b>	327557	356624	432853	411446	431544	450524
<b>Ischaemiás szívbetegség</b>	99247	99047	113650	96053	89336	90703
<b>Agy-érrendszeri megbetegedések</b>	61755	73496	84955	86118	98469	109628
<b>Összesen</b>	2239490	2357854	2405460	2429504	2498987	2530170
<b>Aktív kórházi elbocsátások száma</b>	2103189	2188414	2230046	2251597	2324417	2354136

Forrás: www. eski.hu

**12. táblázat: Egyes betegségek a háziorvosi szolgálatokhoz bejelentkezett felnőtt lakosság körében, 100 ezer 20 éves, vagy idősebb lakosra, 2001-2003.**

	2001	2003
<b>Magasvérnyomás (I10-I15) aránya</b>	22529,3	23834,9
<b>Ischaemiás szívbetegség (I20-I25) aránya</b>	8784,3	8850
<b>Szívbetegségek egyéb formái (I34-I39) aránya</b>	1380,2	1415,6
<b>Átmeneti agyi ischaemiás attackok (G45, G46) aránya</b>	1555,9	1614,3
<b>Cerebrovascularis betegség (I60-I69) aránya</b>	2919,1	3034,9

Forrás: www. eski.hu

**13. táblázat: Szakorvosi ellátás igénybevételek, 2000-2003.**

	2000	2001	2002	2003
<b>Keringési rendszer betegségei, kórházi morbiditás aránya 100 ezer lakosra [/100 ezer fő]</b>	4774,4	5605,9	5536,8	5800,6
<b>Teljesített járóbeteg szakorvosi órák száma – Belgyógyászat</b>	1532354	1672868	1722498	1748630
<b>Teljesített járóbeteg szakorvosi órák aránya 100 ezer lakosra - Belgyógyászat [/100 ezer fő]</b>	15139,2	16420,7	16956	17213,3

Forrás: www. eski.hu

A magasvérnyomásban szenvedők száma a dokumentációk alapján a 20 évnél idősebb lakosság körében meghaladta az 1.960.000 főt, az ischaemiás betegségben pedig a 728.000 főt. Szívelégtelenségben nincsenek országos kimutatások, azonban szakértői vélemények

alajján elfogadott prevalencia adatokkal (50 évnél fiatalabbaknál kb. 0,5%, 50-70 éves korig 5%, afelett 10%) számolva a betegpopuláció eléri a 261.000 főt.

A magasvérnyomás, az ischaemiás és egyéb szívbetegség valamint a cerebrovascularis indikációval egyre több a bejelentkezett, kezelt beteg a magyar ellátó rendszerben, ami az erőforrások növekvő igénybevételét jelenti. A terápiás ajánlások betartásával, a megfelelő kezelések kiválasztásával a betegség előrehaladása, következmények kialakulása lassítható, elkerülhető és ez az egészségi állapot javítása, megtartása mellett jelentős egészségügyi ráfordítás kerülhető el. Különösen fontos ez a vizsgált betegségek esetén, hiszen következményesen egyéb igen súlyos állapotok alakulnak ki. A RAS gyógyszerei és a béta-blockolók együttes alkalmazásával bizonyítottan nemcsak mortalitás csökkenés érhető el, hanem a kórházi felvételek, nem-tervezett HF vizitek is ritkábbak és gyakran a benttartózkodás hossza is rövidebb.

## **4 A randomizált kontrollált vizsgálatokban használt lényeges klinikai végpontok**

### **4.1 Mortalitás**

A tanulmányunkban áttekintjük a carvedilol kapcsán a nemzetközi és hazai publikációk alapján tapasztalt mortalitás változásokat (kardiovaszkuláris, szívelégtelenség eredetű) a különböző béta-blockoló szerek alkalmazásával, vagyis mekkora a szívelégtelen, magasvérnyomású, stabil anginás betegek éves halálozása, várható élettartama.

### **4.2 Hospitalizáció**

Jelen elemzésben vizsgáljuk a carvedilol kapcsán a szívelégtelenség, magasvérnyomás, stabil angina következtében jelentkező kórházi, sürgősségi felvételek számát, azok hosszát, szakorvosi, alapellátási viziteket illetve változásait az egyes béta-blockolók alkalmazása során a nemzetközi és hazai publikációk tükrében.

## **5 A szakirodalom keresés módszere**

A keresés során átkutatott adatbázisok:

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials
2. OVID Medline
3. EmBase
4. EISZ – Elektronikus Információs Szolgálat
5. Health Economic Evaluation Database
6. National Horizon Scanning Center
7. NICE - National Institute for Clinical Excellence
8. National Health Service Economic Evaluation Database
9. INAHTA – International Network of Agencies in Health Technology Assessment
10. DARE - Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

Keresőszóként használtuk a hatóanyagok, betegségek angol, nemzetközi neveit, valamint a releváns egészség-gazdaságtani kifejezéseket (cost-, effectiveness, efficacy, efficiency, utility, utilization). A keresést 2005 október 1-én zártuk le.

## **6 Jelentősebb $\beta$ -blockoló terápiák bizonyítékai**

Tanulmányunkban azokat a vizsgálatokat elemeztük részletesen, melyek a nemzetközi szakirodalomban is idézett, hivatkozott alapvető információkat közölnek, magasszintű bizonyítékokat szolgáltatnak. Ezek vizsgálatok ismérve, hogy nagy betegszámúak, randomizált, kontrollált, kettős-vak, multicentrikus elrendezésűek és az előre definiált elsődleges, másodlagos végpontok egészség-gazdaságtani elemzésekhez hasznosítható kimeneteket értékelnek.

A béta-blockolókkal végzett vizsgálatok közt található több módszertanilag kifogásolható megfigyelés, értékelés, ami az eredmények elfogadhatóságát, megbízhatóságát csökkenti. Ideális vizsgálatban nagy beteganyag, mindennapi körülmények közt elemeznék a szer hatását, kiküszöbölve a lehetséges torzító hatásokat és a választott időtáv a hosszú-távú következtetések érdekében a lehető leghosszabb.

A béta-blockoló vizsgálatok egy része nem felel meg a mai legszigorúbb módszertani követelményeknek, az előforduló hibák pl.: nyílt vizsgálat, nem az ajánlásoknak megfelelő hatóanyag mennyiség, végpont módosítása vizsgálat közben, az átlagos betegpopulációt nem reprezentáló betegcsoport. Ezek alapján az irodalomkutatók során fellelhető vizsgálatok egy része további összehasonlításhoz csak korlátozottan alkalmazható, interpretálása óvatosságot igényel.

### **6.1 Carvedilol RCT-k**

A carvedilol klinikai eredményeit meta-analízisek alapján ítélné meg a legnagyobb biztonsággal (legmagasabb evidencia), melyekből több is publikálásra került az elmúlt 5 évben is, s ezek az U.S. Carvedilol, COPERNICUS, CAPRICORN vizsgálatokat használják elemzéseikben. Ezen vizsgálatok mellett módszertanilag gyengébb betegkövetések publikációit találtunk irodalomkeresésünk során, melyek közül a jelentősebbek is bemutatásra kerülnek röviden (14. táblázat).

**14. táblázat: Carvedilol publikációk a jelentősebb randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeiből**

RCT neve	RCT	Célpopuláció	Terápia	Elsődleges végpontok	Másodlagos végpontok
COPERNICUS Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (Stewart IntJCardio 2005; 143-9) Economic analysis, applied to the UK	334 centrum, kettősvak, randomizált, placebo-kontroll,	n: 2289, LVEF<25%,	25mg x2/nap vs placebo, követés 10,4 hó átlag, - 28,7hó max,	Teljes halálozás, - éves halálozási arány (12,8 vs 19,7% 35% csökkenés), HF kezelési költség (más vizsgálatból átvett validált eredményekkel számol - 11,1% teljes költség)	Mellékhatás (+9%), kórházi felvétel (-22,4%), elbocsátás utáni orvosi ellátás (-23,3%), ápolási otthon (-15%)
COPERNICUS Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (Packer Circul 2002; 106: 2194-9)	334 centrum, kettősvak, randomizált, placebo-kontroll,	n: 2289, LVEF<25%,	25mg x2/nap vs placebo, 10,4 hó átlag - 28,7hó max,	Teljes halálozás, - éves halálozási arány 12,8 vs 19,7% 35% csökkenés	Mellékhatás (+9%), kórházi felvétel (-22,4%), elbocsátás utáni orvosi ellátás (-23,3%), ápolási otthon (-15%)
U.S. Carvedilol Heart Failure Study The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (Packer, N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.	Randomizált, kettősvak, placebo-kontroll,	n: 1094, LVEF <35%,	6,25mg, 12,5mg, 25mg 2x/nap, 6-12 hónap	Mortalitás, CV hospitalizáció	Az elsődleges végpontok kombinációja

**14. táblázat: Carvedilol publikációk a jelentősebb randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeiből, folytatás**

RCT neve	RCT	Célpopuláció	Terápia	Elsődleges végpontok	Másodlagos végpontok
CAPRICORN Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction, (McMurray JAmCollCardio 2005; 45: 525-30)	163 centrum, randomizált, kettősvak, placebo-kontroll,	n: 1959, LVEF $\leq$ 40%, igazolt AMI,	25mg x2/nap, utánkövetés 1,3 év átlag,	Utólagos végpont: Atriális + ventriculáris arrhythmia (A: 2,3 vs. 5,4%, V: 0,9 vs. 3,9%)	
CAPRICORN (Doughty Circulat 2004; 109: 201-6) Echo Substudy	13 centrum, randomizált, kettősvak, placebo-kontroll,	n: 127, LVEF $\leq$ 40%, igazolt AMI,	Utánkövetés 6 hó	LV végsystolés volumen (-9,2mL), LVEF (+3,9%), <b>nem-szignifikáns</b> : LV végdiastolés volumen, fal mozgási index	Következtetés: remodellingre kedvező
CAPRICORN Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (Dargie Lancet 2001; 357: 1385-90)	163 centrum, randomizált, kettősvak, placebo-kontroll,	n: 1959, LVEF $\leq$ 40%, igazolt AMI,	25mg x2/nap, utánkövetés 1,3 év átlag,	Teljes mortalitás (12 vs 15%), <b>egyéb nem szignif</b> de alacsonyabb, CV kórházi felvétel	Hirtelen halál, kórházi felvétel, nem fatális MI
PRECISE Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure, (Packer Circulation 1996; 94: 2793-2799.)	Randomizált, kettősvak, placebo-kontroll,	n: 278, LVEF (átl.: 0,22 $\pm$ 0,07)	25mg x2/nap, 6 hónap	Terhelhetőség változás (6 és 9 perces séta teszt, Minnesota HF kérdőív)	globális értékelés (orvos és beteg is), NYHA osztály, LVEF, életminőség, hospitalizáció gyakorisága



**14. táblázat: Carvedilol publikációk a jelentősebb randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeiből, folytatás**

RCT neve	RCT	Célpopuláció	Terápia	Elsődleges végpontok	Másodlagos végpontok
COMET Carvedilol or Metoprolol European Trial (Torp-Pedersen AmHeartJ 2005; 149: 370-6)	317 centrum, randomizált, kettős vak, placebo- kontroll,	n: 3029, NYHA II-IV, LVEF ≤35%,	25mg x2/nap carvedilol vs 50mg x2/nap metoprolol tartarate, utánkövetés 58 hónap átlag,	Teljes mortalitás (34 vs 40%, HR 0,83 CI: 0,74-0,93, 6 hónap növekmény), bármely kombinált kórházi mortalitás <b>nem- szignifikáns</b>	CV halál (HR 0,80, CI 0,70-0,90- hirtelen halál, circulatory fail, stroke, másik 4 CV halál), kombinált mortalitás- morbidity, NYHA osztály változás <b>nem-szignifikáns</b> , HF romlás, hospitalizáció, terápia abbahagyása <b>nem- szignifikáns</b>
COMET Carvedilol or Metoprolol European Trial (Poole-Wilson Lancet 2003; 362: 7-13) Clinical outcome with CHF	317 centrum, randomizált, kettős vak, placebo- kontroll,	n: 3029, NYHA II-IV, LVEF ≤35%,	25mg x2/nap carvedilol vs 50mg x2/nap metoprolol tartarát, utánkövetés 58 hónap átlag,	Teljes mortalitás (34 vs 40%, HR 0,83 CI: 0,74-0,93, 6 hónap növekmény)	Teljes mortalitás-felvétel (All cause mortality or admission) <b>nem- szignifikáns</b> , szív frekvencia, nem-kívánt esemény hasonló
Comparison of Safety and Efficacy of Carvedilol and Metoprolol in Stable Angina Pectoris (van der Does AmJCardio 1999; 83: 643-9)	27 centrum, randomizált, kettős vak/szimp la vak emelt dózisnál, placebo- kontroll,	n: 368, Stabil angina, ≤80 év, CHD igazolt vagy MI, pozitív terhelés, ST depresszió,	25-50mg x2/nap carvedilol vs 50-100mg x2/nap metoprolol 2:1, 3 hónap	Nem kívánt esemény: <b>nem-szignifikáns</b> , terheléses teszt 1mmST depresszió idő RR 1,386 CI95%: 1,045-1,839), teljes terhelési idő <b>nem- szignifikáns</b>	

**14. táblázat: Carvedilol publikációk a jelentősebb randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeiből, folytatás**

RCT neve	RCT	Célpopuláció	Terápia	Elsődleges végpontok	Másodlagos végpontok
GEMINI Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients with Type2 Diabetes Mellitus and Hypertension (Bakris JAMA 2004; 292: 2227-36)	205 centrum (USA), randomizált, kettősvak, paralel csoport,	n: 1235, 36-85 év, hypertensio, DM2, RAS blocker terápia,	6,25-25mg x2/nap carvedilol (17,5mg x2/nap átlag), 50-200mg x2/nap metoprolol (128mg x2/nap átl),	HbA1c változás csoportok közti különbsége (0,12% SD0,04% CI 0,20-0,03%),	HbA1c változás, systolés-diaistolés vérnyomás változás, glucose és insulin fastening, insulin rezisztencia, cholesterolin alcsoportok, triglyceridek , vizelet albumin-creatinin, glycemias kontroll romlása miatti visszavonás, Post Hoc: statin felhasználás, nem kívánt esemény: hasonló súly növekedés (0,2kg vs 1,2kg)
Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy (Cice EurHeartJ 2000; 21: 1259-64)	Randomizált, kettősvak, placebo-kontroll,	n: 168, ischaemiás vagy idiopathiás DCM, Lown III-V, LVEF <35%,	25mg x2/nap, 6 hónap	Teljes ismétlődő korai Ventricularis kontrakció/óra, nem-hosszantartó ventricularis tachycardia, szignifikáns javulás	

### 6.1.1 A carvedilol kezelés hatása a kemény végpontokra

A PRECISE vizsgálatban (Packer 1996.) elsődleges végpontként a carvedilol hatásossága a terhelhetőség változására, míg másodlagos végpontként a globális értékelés (orvos és beteg is), NYHA osztály, LVEF, életminőség és a hospitalizáció gyakorisága voltak kiválasztva HF betegeknél. A terhelést 6 és 9 perces séta tesztekkel, az életminőséget többek „Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire”-rel mérték. A vizsgálatban 278 HF (LVEF átlag:  $0,22 \pm 0,07$ ) beteget elemeztek kettős-vak, placebo-kontrollos (carvedilol átlag dózis:  $28 \pm 13$ mg), randomizált, multicentrikus 6 hónap követés után. A terhelés növekedésében a kontrollhoz képest csak kis javulást mértek, ami a 6 perces séta teszttel 9m (ITT,  $p = 0,048$ ), egyéb terhelési adatban szignifikáns különbséget nem találtak. A NYHA osztályozás alapján a carvedilol betegek javulása szignifikánsan gyakoribb és szignifikánsan ritkább a romlásuk (3% vs. 15%,  $p = 0,001$ ). A betegek és az orvos által külön készített globális értékelés bemutatta, hogy a betegség súlyossága jelentősen jobb a carvedilol kezelés hatására, mint anélkül (15-16. táblázat). A bal-kamrai funkció javulása jobb az aktív csoportban (LVEF: 0,03 vs. 0,08,  $p < 0,01$ ), párhuzamosan a CV morbiditással (CV hospitalizáció: 14,5% vs 24,4%,  $p = 0,029$ ). A fő fatális és nem-fatális események valószínűsége 31%-ról 19,6%-ra csökkenthető (ITT,  $p = 0,029$ ) a carvedilol terápiában a közepes és súlyos HF betegeknél. A szívfrekvencia csökkenés szignifikáns eredményt mutatott (-16,3 vs. -1,9 bpm,  $p = 0,0001$ ), hasonlóan a vérnyomás értékekhez (systolés: -5,8 vs. -0,7 mm Hg  $p = 0,002$ , diastolés: -4,7 vs. -0,3 mm Hg,  $p = 0,0001$ ) a carvedilol vs. kontroll betegeknél.

**15. táblázat: NYHA osztályok változása a PRECISE vizsgálat alapján**

	Placebo, n (%)		Carvedilol, n (%)	
	Kezelés előtt (n = 130)	Kezelés után (n = 130)	Kezelés előtt (n = 124)	Kezelés után (n = 124)
<b>NYHA I</b>	0 (0)	2 (2)	0 (0)	6 (5)
<b>NYHA II</b>	54 (42)	61 (47)	45 (36)	67 (54)
<b>NYHA III</b>	70 (54)	60 (46)	75 (60)	47 (38)
<b>NYHA IV</b>	6 (5)	7 (5)	4 (3)	4 (4)

**16. táblázat: Globális értékelés a PRECISE vizsgálat alapján**

	<b>Beteg értékelése, n (%)</b>		<b>Orvos értékelése, n (%)</b>	
	Placebo (n = 130)	Carvedilol (n = 123)	Placebo (n = 130)	Carvedilol (n = 123)
<b>Jelentős javulás</b>	17 (13)	27 (22)	6 (5)	11 (9)
<b>Közepes javulás</b>	31 (24)	33 (27)	26 (20)	42 (34)
<b>Enyhe javulás</b>	32 (25)	36 (29)	37 (28)	47 (38)
<b>Nincs változás</b>	34 (26)	24 (20)	45 (35)	20 (16)
<b>Enyhe romlás</b>	6 (5)	2 (2)	10 (8)	1 (1)
<b>Közepes romlás</b>	9 (7)	0 (0)	3 (2)	1 (1)
<b>Jelentős romlás</b>	1 (1)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
	<b>p = 0,002</b>		<b>p &lt; 0,001</b>	

Az U.S. Carvedilol Heart Failure Study-ban a betegek a vizsgálati szert (carvedilol vagy placebo) diuretikum, ACE-gátló kezelés mellé kapták, négy csoportba rendezve placebo, 6,25mg, 12,5mg, 25mg 2x/nap kezeléssel. A kettős-vak, placebo-kontrollos betegkövetésben 1096 beteg vett részt (carvedilol n = 696, placebo n = 398), akik LVEF értéke  $\leq 0,35$  és megfigyelés időszak 6 hónap volt, illetve 12 hónap szívelégtelen betegeknél, átlagosan 6,5 hónap. A vizsgálatot a tervezettnél korábban befejezték a carvedilol csoportban tapasztalt jelentős túlélés javulás miatt. A vizsgálat lezárásakor az aktív hatóanyaggal kezelt betegek közül magasabb arányban álltak kezelés alatt, vagy fejezték azt be, mint a placebo-val (89% vs. 83%, p = 0,002). A teljes mortalitás 7,8% vs. 3,2%, a mortalitás csökkentés 65% (95% CI: 39-80%, p < 0, 001) volt a carvedilol-t preferálva (Packer 1996.). A CV hospitalizáció csökkenés 27% (19,6% vs. 14,1%, p = 0,036), a halálozás vagy hospitalizáció kombinált végpontban a csökkenés 38% (24,6% vs. 15,8%, p < 0, 001) volt.

Az U.S. Carvedilol Program betegeinek adataiból (Delea 1999.) Markov-model segítségével számítottak várható élettartamot, az alkalmazott 2 scenárió szerint a várható élettartam HF-ben carvedilol esetén 6,98-7,62 év, míg a kontroll csoportban ez 6,67 év, vagyis a várható életévnyereség 0,31-0,95 év.

Nem-kívánatos esemény a placebo csoportban gyakrabban fordult elő, mint az aktív hatóanyagnál, 13% vs. 8%, (p = 0,009). A teljes hospitalizáció kockázat csökkenés 29% (95% CI: 8-46%, p = 0,009), ugyanez CV okból 28% (95% CI: 2-46%, p = 0,034), és HF okból 38% (95% CI: 2-61%, p = 0,041), az összesített halálozás vagy hospitalizáció kockázat csökkenés 35% (95% CI: 16-49%, p = 0,0008). Az eredményeket nem befolyásolta

a nem, a kor, a kezdeti LVEF, a HF súlyossága, etiológiája. Az erőforrás felhasználást csak korlátozottan lehetett értékelni, mert primer adatgyűjtés nem volt, és a számításokat csak a kórházi ellátásra végezték el 1994-es árákon. A betegségek osztályozására a BNO-9-et használták a költségek elemzéséhez nem átlagárakat (U.S. Bureau of Labor Statistics: Consumer Price Index for Medical Care, 1995) használtak. Az elsődleges kórházi felvételi okokat a következőkben határozták meg: HF állapot romlása, MI, anginás állapot romlása vagy új esemény, egyéb CV vagy nem-CV okok (17. táblázat.).

A Program négy paralel vizsgálatban elemezte a carvedilol hatását HF-ben 1094 NYHA II-IV (LVEF $\leq$ 35%) beteg esetében, placebo kontrollal. A vizsgálatot felfüggesztették 7,5 hónap után a mortalitás 65%-os csökkentése miatt. A kórházi felvételek relatív kockázata 25%-kal kisebb az aktív hatóanyag mellett (0,40 $\pm$ 0,78 vs 0,30 $\pm$ 0,78 p=0,003). A CV kórházi felvétel relatív kockázata, hasonlóan, 30%-kal kisebb (0,30 $\pm$ 0,69 vs 0,21 $\pm$ 0,57 p=0,021). A HF ugyanilyen paraméterében az eredmény: 53% csökkenés (0,15 $\pm$ 0,54 vs 0,07 $\pm$ 0,34 p=0,028). A teljes hospitalizációs csökkenés 29% volt a carvedilol alkalmazásával, ezen belül csökkent (-49%) a kórházi napok száma, (-77%) az intenzív napok száma (18. táblázat.).

**17. táblázat:U.S. Carvedilol Trial eredményei a hospitalizációra, részletesen (Fowler, 2001.)**

	<b>Placebo (n=398)</b>	<b>Carvediol (n=696)</b>	<b>Relatív kockázat (95% CI)</b>	<b>p érték*</b>
<b>Bármely okból hospitalizált</b>				
Legalább egyszer	106 (27%)	134 (19%)	0,71 (0,54-0,92)	0,009
Többször	39 (10%)	40 (6%)	0,65 (0,48-0,86)	0,003
<b>CV hospitalizáció</b>				
Legalább egyszer	80 (20%)	104 (15%)	0,72 (0,54-0,98)	0,034
Többször	29 (7%)	27 (4%)	0,68 (0,50-0,94)	0,02
<b>HF hospitalizáció</b>				
Legalább egyszer	37 (9%)	41 (6%)	0,62 (0,39-0,98)	0,041
Többször	17 (4%)	8 (1%)	0,60 (0,38-0,95)	0,029
<b>CV hospitalizáció (betegként)</b>				
Kórházi nap	3,08 ± 11,72	1,56 ± 5,70	-49%	0,019
Intenzív/koronária- őrző nap	1,46 ± 9,69	0,33 ± 1,65	-77%	0,011
<b>CV hospitalizáció (esetenként)</b>				
Kórházi nap	10,81 ± 18,01	7,39 ± 6,55	-32%	0,298
Intenzív/koronária- őrző nap	5,61 ± 18,07	1,49 ± 2,58	-73%	0,049
<b>HF hospitalizáció (betegként)</b>				
Kórházi nap	1,67 ± 8,23	0,54 ± 3,12	-68%	0,025
Intenzív/koronária- őrző nap	0,68 ± 5,46	0,07 ± 0,65	-90%	<0,001
<b>HF hospitalizáció (esetenként)</b>				
Kórházi nap	10,77 ± 9,03	6,83 ± 4,79	-37%	0,025
Intenzív/koronária- őrző nap	4,26 ± 6,91	0,72 ± 1,40	-83%	0,001

\* hospitalizáció legalább egyszer: Cox túlélési modell, többszöri hospitalizáció: logisztikus regresszió

**18. táblázat: U.S. Carvedilol Trial összesített eredményei a hospitalizációra (Fowler 2001.)**

Hospitalizáció	Placebo (n = 398)		Carvedilol (n = 696)		Különbség (%)	P érték
	Hospitalizáció (eset)	Hospitalizáció betegenként	Hospitalizáció (eset)	Hospitalizáció betegenként		
<b>Bármely okból</b>	160	0,40 ± 0,78	208	0,30 ± 0,78	-25%	0,003
<b>CV</b>	119	0,30 ± 0,69	143	0,21 ± 0,57	-30%	0,021
<b>HF</b>	61	0,15 ± 0,54	52	0,07 ± 0,34	-53%	0,028

A HF betegek közt az atriális fibrilláció (AF) jelentős arányban előforduló társbetegség (kb. 13-27%), ami fokozott morbiditással, elsősorban a CHF tünetek jelentkezése, stroke, és kb. kétszeres mortalitással jár, vagyis ezek a betegek kiemelt rizikó csoportnak tekintendők. Az U.S. Carvedilol Heart Failure Trials betegek adatainak retrospektív elemzése ezt a betegcsoportot vizsgálta, megállapításuk szerint jelentősen javul a szer alkalmazásával a betegek LVEF értéke és az orvosi globális értékelés is (19. táblázat.).

Ezen szignifikáns értékek mellett több kemény végpontban is eredményesnek mondható a carvedilol terápia CHF - AF komorbid betegeknél, csak hogy az eredeti vizsgálatba beválogatott betegek közt ez az alcsoport 136 beteget jelent, ami a 95%-os szignifikancia szint eléréséhez kevésnek bizonyult. Jelentősen javult a kombinált CHF eredetű hospitalizáció vagy halálozás végpont (7% vs. 19%), de a teljes halálozás is (4,8% vs. 12%), egyéb értékek mellett (Joglar 2001.).

**19. táblázat: U.S. Carvedilol Trial eredményei (Joglar 2001.)**

	Carvedilol (n=84)	Placebo (n=52)	p érték
<b>LVEF abszolút növekedés</b>	10%	3%	0,001
<b>Orvosi globális értékelés (javulás)</b>	71%	48%	0,025
<b>CHF eredetű hospitalizáció vagy halálozás</b>	7%	19%	0,055
<b>Összes halálozás</b>	4,8%	12%	0,12
<b>Szívfrekvencia csökkenés (bpm)</b>	13	7	0,111
<b>Systolés vérnyomás csökkenés (mm Hg)</b>	4.62	0,47	0,056

A U.S. Carvedilol Trial részeként, a MOCHA vizsgálatban, a 345 betegnél 6 hónap alatt nem változott a 6 perces és 9 perces terhelhetőség, miközben a LVEF javult és a túlélés is. Az életminőség változás követésére a „Minnesota Living With Heart Failure questionnaire” és a NYHA osztályok szolgáltak, azonban ezek mérései nem mutattak szignifikáns eltérést (Bristow, 1996.). A szívfrekvencia csökkenés enyhe összefüggést mutatott a carvedilol dózisével a vizsgálat folyamán, sem a systolés sem a diastolés vérnyomás nem változott a fenntartó kezelés során. Szignifikáns volt a különbség a halálozás előfordulásában, és a bal-kamrai funkció javulásában (nagyobb javulás a nem-ischemiás csoportban), az eredmények alapján a carvedilol-t preferálva. A CV hospitalizáció csökkenés a dózis emelkedésével kifejezettebb, amit kiegészített a tapasztalt kórházi napok számának csökkenése is. A carvedilol hatása a mortalitás elkerülésére a dózissal inverz lineáris kapcsolatot mutatott, amely hasonlóan érvényesül az ischaemiás és nem-ischemiás betegeknél is, elsősorban a hirtelen és a pumpa-funkció romlása eredetű kategóriákban, így növelve a túlélést.

A COPERNICUS vizsgálatban a carvedilol (n = 1156) hatásosságát hasonlították placebohoz (n = 1133) súlyos HF betegek körében (LVEF < 25%), átlagosan 10,4 hónap kezeléssel. Az elsődleges végpont a teljes mortalitás, a másodlagos végpontok a halálozás és az összes hospitalizáció, a halálozás és a CV eredetű hospitalizáció, a halálozás és a HF eredetű hospitalizáció kombinált kockázatai valamint a beteg globális értékelése voltak.

A vizsgálatot a carvedilol jelentős túlélési előnyei miatt a tervezettnél korábban leállították. Az éves mortalitási arány 19,7% vs. 12,8%, vagyis a carvedilol 35%-kal csökkentette a halálozási kockázatot (p = 0,00013), míg a halálozás vagy bármely hospitalizáció kockázata 24%-kal csökkent (p = 0,00004). A CV halálozás vagy hospitalizáció 1 éves kumulált kockázata az ITT alapján 41,6% vs. 30,3%, a különbség 27% (95% CI: 16-37%, p = 0,00002), a HF esetében ez 37,9% vs. 25,5%, a különbség 31% (95% CI: 19-41%, p = 0,00004).

A COPERNICUS vizsgálatban megfigyelt súlyos nem-kívánatos események közti szignifikáns különbségek, HF (24,1% vs. 16,6%), hirtelen halál (6,1% vs. 3,9%), ventriculáris tachycardia (2,3% vs. 1,0%), cardiogen shock (1,7% vs. 0,4%). A beteg globális értékelése („Patient global assesment”) alapján a carvedilol betegek nagyobb része ért el jelentős (21,1% vs. 16,1%) vagy közepes (28,5% vs. 23,9%) javulást és kisebb része



mutatott közepes (1,2% vs. 2,5%) vagy jelentős (0,3% vs. 1,7%) romlást (Packer 2002.)(20. táblázat.).

**20. táblázat:A COPERNICUS vizsgálat eredményei a hospitalizációra (Packer 2002.)**

	<b>Placebo (n=1133)</b>	<b>Carvedilol (n=1156)</b>	<b>p érték</b>
<b>Hospitalizált betegek száma (%)</b>			
HF állapot romlása	268 (23,7)	198 (17,1)	0,0001
CV ok	314 (27,7)	246 (21,3)	0,0003
Bármely ok	432 (38,1)	372 (32,2)	0,003
Több mint egyszer	188 (16,6)	152 (13,1)	0,021
<b>Hospitalizációk száma*</b>			
HF állapot romlása	0,389	0,261	<0,0001
CV ok	0,466	0,334	0,0002
Bármely ok	0,730	0,583	0,002
<b>Bármely okból kórházban töltött napok száma</b>			
Randomizált betegenként	8,5	6,2	0,0005
Hospitalizált betegenként	22,2	19,2	0,014
Eseményenként egy randomizált betegre	4,8	3,7	0,0005
Eseményenként, hospitalizált betegenként	12,5	11,4	0,015
<b>HF okból kórházban töltött napok száma</b>			
Randomizált betegenként	4,9	2,9	<0,0001
Hospitalizált betegenként	12,8	9,1	0,0003
Eseményenként egy randomizált betegre	3,2	1,9	<0,0001
Eseményenként, hospitalizált betegenként	13,5	11,2	0,005
<b>Kórházi kezelés alatt szükséges gyógyszeresen kezelt betegek száma (%)**</b>			
iv. diuretikum	259 (22,9)	198 (17,1)	0,0006
iv. pozitív inotrop szer	153 (13,5)	105 (9,1)	0,0008
<b>Kórházi kezelés alatt szükséges egyéb kezelt betegek száma (%)</b>			
Echocardiográfia	179 (15,8)	135 (11,7)	0,004
Pulmonáris-artériás katéterezés	40 (3,5)	24 (2,1)	0,035

\* randomizált betegenként (középtérték), \*\* csak a 2%-nál gyakoribb szignifikáns esetek  
A táblázat csak a szignifikáns eltéréseket mutatja, betegenkénti, kórházi felvételenkénti átlag értékek.

A carvedilol 35%-kal csökkentette a halálozás esélyét (95% CI: 19-48%,  $p = 0,0014$ ) a vizsgálat során halálozást 190 a placebo, 130 a carvedilol csoportban fordult elő. A kombinált halálozás vagy hospitalizáció végpontban az eredmény 507 vs. 425 eset, ami 24% csökkenést jelent.

A vizsgálatban a betegek 65,1%-a érte el a cél-dózist és 37 mg carvedilol-t kaptak átlagosan. Az első évben a halálozás kumulatív esélye 18,5% placebo-val és 11,4% az aktív szerrel. A nem, kor, LVEF, HF oka, vizsgálati centrum helye, HF hospitalizáció az elmúlt 1 évben ismérvek szerint képzett alcsoportokban hasonló volt a halálozás és a kombinált halálozás vagy hospitalizáció csökkenésének iránya és nagysága.

A legmagasabb kockázatú betegeknél (fennálló vagy rekurrens kardiális dekompenzáció, súlyosan csökkent kardiális funkció) a carvedilol-lal 39%-os (95% CI: 11-59%,  $p = 0,009$ ) a halálozás, 29%-os (95% CI: 11-44%,  $p = 0,003$ ) a kombinált halálozás vagy hospitalizáció végpontban elért kockázat csökkenés. A vizsgálatban a carvedilol kezelés jól tolerálhatónak bizonyult és kisebb felfüggesztési arányt találtak, mint a placebo-val. A szerzők számításai szerint 1000 súlyos HF beteg carvedilol terápiájával kb. 70 korai halálozás lenne elkerülhető (Packer 2001.).

A kezelés előtt alacsony vérnyomású betegek is jól tolerálták az aktív hatóanyagot és igen kedvező a halálozási és a halálozási vagy teljes hospitalizációs kockázat csökkenés, de CV vagy HF okból is (Rouleau 2004.).

Nagy kockázatú LVEF betegeknél előnyös a carvedilol terápia, csökkenti a magas mortalitási és nagy koronária esemény (major coronary events) arányt (Dargie 2001.). A CAPRICORN vizsgálatban AMI-n átesett,  $LVEF \leq 40\%$ , betegeket válogattak be ( $n = 1959$ ), 163 centrumban kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos elrendezésben követték őket átlagosan 1,3 évig, diuretikum és ACE-gátló kezelés mellett. Az elsődleges végpont a teljes mortalitás volt, ami a tervekhez képest ritkábban fordult elő, ezért időközben kiegészítették a teljes mortalitás vagy CV hospitalizáció végponttal. Másodlagos végpontként a hirtelen halált és a HF eredetű hospitalizációt rögzítették, ami mellett elemezték még az új nem-fatális MI-t, és a teljes mortalitás vagy új nem-fatális MI kombinált előfordulásokat is.

A CAPRICORN vizsgálatot 659 placeboval, 667 aktív hatóanyaggal kezelt beteg fejezte be, a halálesetek száma 151 vs. 116 (nem szignifikáns), a vizsgálatból kilépett 174 illetve 192 beteg. A vizsgálatba bevont betegek alapvető tulajdonságaikban megegyeztek (98%-ban ACE-gátló kezelés), 30%-nál korábbi MI, 56%-nál korábbi angina regisztrált. A cél-dózist, 2x25 mg, 692 (74%), felét 103 (11%), negyedét 65 (7%) személy tolerálta. A CV hospitalizációt 289 placebo és 275 carvedilol betegnél regisztráltak az átlagosan 1,3 éves követés során.

A carvedilol szignifikánsan csökkentette a teljes és a CV mortalitást (12% vs. 15% és 11% vs. 14%), a nem fatális MI előfordulását (3% vs. 6%), illetve a teljes halálozás és nem-fatális MI kombinált eredményét is (14% vs. 20%) (21. táblázat.).

**21. táblázat: A CAPRICORN vizsgálat eredményei (Dargie, 2001.)**

	<b>Carvedilol csoport (n: 975)</b>	<b>Placebo csoport (n: 984)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>p érték</b>
<b>Elsődleges végpontok</b>				
Teljes mortalitás	116 (12%)	151 (15%)	0,77 (0,60-0,98)	0,031
Teljes mortalitás vagy CV hospitalizáció	340 (35%)	367 (37%)	0,92 (0,80-1,07)	0,296
<b>Másodlagos végpontok</b>				
Hirtelen halál	51 (5%)	69 (7%)	0,74 (0,51-1,06)	0,098
HF hospitalizáció	118 (12%)	138 (14%)	0,86 (0,67-1,09)	0,215
<b>Egyéb végpontok</b>				
CV mortalitás	104 (11%)	139 (14%)	0,75 (0,58-0,96)	0,024
HF mortalitás	18 (2%)	30 (3%)	0,60 (0,33-1,07)	0,083
Nem-fatális MI	34 (3%)	57 (6%)	0,59 (0,39-0,90)	0,014
Teljes mortalitás vagy nem-fatális MI	139 (14%)	192 (20%)	0,71 (0,57-0,89)	0,002

Egyes szerzők vitatják az eredmények érvényességét a menetközben történt elsődleges végpont változtatás miatt, ami helyett inkább a vizsgálat kiterjesztését – időben, betegszámban - kellett volna választani (Coats 2001.).

A carvedilol hatásossága bizonyított szívelégtelenségben enyhe, közepes, súlyos esetekben, azonban ezek az eredmények placebo kontrollos vizsgálatokból származnak és csak közvetetten voltak összehasonlíthatók más béta-blokkolók teljesítményével. 1996-1999 között 317 centrumban kettős-vak, randomizált elrendezésben hasonlították össze a carvedilol (25mg 2x/nap, n = 1511) és a metoprolol-tartarát (50mg 2x/nap, n = 1518) hatásosságát – ún. „face-to-face” vizsgálat – NYHA II-IV (LVEF  $\leq$  0,35), átlagosan 58 hónap követéssel (COMET vizsgálat). Az elsődleges végpont a teljes halálozás és a teljes halálozás vagy összes kórházi felvétel összetett végpont voltak. A COMET vizsgálatba (Poole-Wilson, 2003) bevont betegek a korábban beállított ACE-gátló és diuretikum terápia mellé kaptak carvedilol vagy metoprolol kezelést, egyébként a két csoport megegyezett alapvető tulajdonságaiban a vizsgálat kezdetén. A betegek 75%-a érte el a carvedilol-lal a cél-dózist, a napi átlag mennyiség 41,8 mg volt, a metoprolol csoportban ez 78% és 85 mg volt. A mellékhatások típusa és előfordulása hasonló volt a két vizsgálati karon, nem volt szignifikáns eltérés a súlyos nem-kívánatos események előfordulásában sem az eredeti közlemény szerint.

Az eredmények szerint a túlélési előny kb. 6 hónapot jelent a carvedilol kezelés esetén a metoprolol-hoz képest. Az abszolút mortalitás csökkenés 5 évre 5,7% a carvedilol-lal a metoprolol-hoz képest és a medián túlélés 1,4 évvel magasabb, (8,0 vs. 6,6 év), és 59 beteg kezelése szükséges 1 élet megmentéséhez (22. táblázat.).

**22. táblázat: A COMET vizsgálat eredményei (Poole-Wilson, 2003.)**

	<b>Carvedilol (n=1511)</b>	<b>Metoprolol (n=1518)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>p érték</b>
<b>Összes halálozás</b>	512 (34%)	600 (40%)	0,83 (0,74-0,93)	0,002
<b>Éves mortalitási arány</b>	8,3	10,0		
<b>CV halálozás</b>	438 (29%)	534 (35%)	0,80 (0,70-0,90)	0,0004
<b>Nem-CV halálozás</b>	74 (5%)	66 (4%)	1,08 (0,77-1,50)	
<b>Összes halálozás és összes kórházi felvétel</b>	1116 (74%)	1160 (76%)	0,94 (0,86-1,02)	0,122

A halálesetek száma különbözött a carvedilol-metoprolol csoportok közt, azonban a halálokok megoszlása hasonló volt.

A COMET vizsgálat alapján készült az elemzés (Delea 2005.), amely a halálozást, a hospitalizációt és a fekvőbeteg ellátás költségeit számította az Egyesült Államokban. Az USA egyik legnagyobb biztosítója (Constella Health Strategies Private Benefit Plan, mintegy 3 millió biztosított) adatbázisának felhasználásával, számítottak kiadásokat a fekvő,- járó-beteg, háziorvosi ellátásban, az otthoni-, szakintézeti ápolásban valamint a rendelt gyógyszerekről. Vizsgálták azon betegek erőforrás felhasználását, akik 1997. szeptember 01. és 2000. augusztus 31. közt legalább egyszer vagy carvedilol-t vagy metoprolol-t, de mindkettőt nem, váltottak ki gyógyszertárban, valamint ACE-gátlót és kacs diuretikumot szedtek. A regisztrált diagnózisok közt szerepelni kellett a HF-nek. A megfigyelt kimenetek a halálozás incidenciája, hospitalizáció, és a halálozás vagy hospitalizáció voltak, egyéb adatok elérhetetlensége miatt csak a teljes mortalitást vizsgálták. HF hospitalizációt regisztráltak, amennyiben a fődiagnózis szívelégtelenség volt, és CV hospitalizációt a kutatási tervben részletesen definiált módon, a BNO-9 alapján.

887 carvedilol és ugyanennyi metoprolol-tartarát beteget követtek nyomon, a beválogatott páciensek alapvető tulajdonságaiban kisebb eltérések voltak, hiszen fiatalabbak, több férfi volt az előbbieket csoportjában és többen jártak kardiológusnál, valamint szedtek digoxint. Emellett különbségek voltak az anamézisben is, kevesebb CV, hypertensios, vese-, beteg tartozott a carvedilol csoportba, és kevesebb volt a nem-HF CV-beteg, nem-CV eredetű hospitalizáció és ezek költségei is (mindegyik  $p < 0,05$ ). Megjegyzendő, hogy ugyanakkor a HF eredetű költségek magasabbak és az utánkövetés hosszabb volt a carvedilol betegek közt.

A beválogatott betegek kiindulási adatainak multivariáns elemzése alapján a carvedilol betegeknek kisebb volt a halálozási (HR 0,78; 95% CI: 0,61-0,99,  $p = 0,0379$ ), a CV hospitalizáció (HR 0,72; 95% CI: 0,60-0,86  $p = 0,0004$ ), összes hospitalizáció (HR 0,77; 95% CI: 0,66-0,89,  $p = 0,0006$ ) kockázatuk. A kombinált végpontoknál, hasonlóan az előbbiekhöz, a halálozás vagy CV hospitalizáció (HR 0,76; 95% CI: 0,64-0,89,  $p = 0,0007$ ), a halálozás vagy összes hospitalizáció (HR 0,79; 95% CI: 0,69-0,91,  $p = 0,0011$ ) kisebb esélyű volt a carvedilol kezeltéknél (23. táblázat.).

**23. táblázat: A COMET vizsgálat eredményei (Delea, 2005.)**

	Esetek száma (%)		Carvedilol vs. metoprolol, kiigazított*	
	Carvedilol (n = 887)	Metoprolol (n = 887)	HR (95% CI)	p érték
<b>Halálozás</b>	146 (16,5)	196 (22,1)	0,78 (0,61-0,98)	0,0359
<b>HF hospitalizáció</b>	164 (18,5)	174 (19,6)	0,92 (0,73-1,17)	0,5105
<b>CV hospitalizáció</b>	245 (27,6)	326 (36,8)	0,72 (0,60-0,86)	0,0004
<b>Összes hospitalizáció</b>	382 (43,1)	480 (54,1)	0,77 (0,66-0,89)	0,0006
<b>Halálozás vagy HF hospitalizáció</b>	270 (30,4)	309 (34,8)	0,89 (0,74-1,06)	0,1885
<b>Halálozás vagy CV hospitalizáció</b>	324 (36,5)	414 (46,7)	0,76 (0,64-0,89)	0,0007
<b>Halálozás vagy összes hospitalizáció</b>	430 (48,5)	526 (59,3)	0,79 (0,69-0,91)	0,0011

\* multivariáns modell, a kiindulási tulajdonságok, mint független változók bevonásával.

A COMET vizsgálat eredményei szerint a fatális vagy nem-fatális AMI incidenciája szignifikánsan alacsonyabb a carvedilol kezelés mellett, mint a metoprolol-lal (HR: 0,71; 95% CI: 0,52-0,97, p = 0,03). (Torp-Pedersen 2005.)

Négy hónap carvedilol kezeléssel a systolés vérnyomás 3,8 mm Hg-el, a metoprolol kezeléssel 2,0 mm Hg-el csökkent (p = 0,02), a dyastolés értékek pedig 3,2 vs, 1,9 mm Hg-al csökkentek (p = 0,004) átlagosan. A szívfrekvencia csökkenés 13,3 bpm a carvedilol karon és 11,7 bpm a metoprolol ágon (p < 0,01).

A kombinált CV halálozás, szív transzplantáció, és a nem-fatális AMI vagy HF hospitalizáció végpontban a carvedilol szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult, mint a metoprolol (HR: 0,88; 95% CI: 0,80-0,97, p = 0,01), hasonlóan a fatális vagy nem-fatális MI kockázatánál (HR: 0,70; 95% CI: 0,50-0,99, p = 0,04).

A kombinált mortalitás vagy morbiditás végpont eredményeit elsősorban a mortalitási adatok dominálták. (A szerzők szerint a MI, instabil angina, és stroke előfordulásának csökkenése a szerek vaszkuláris hatásain alapszik, ami azonban nem teljes ismert, tisztázott.)

A NYHA osztály és a terápia felfüggesztése végpontokban a kezelés egész tartama alatt nem találtak különbséget a két csoport között.

A hospitalizációk gyakoriságában sincs szignifikáns eltérés, csak a részletes bontásban található a HF kezelés potenciális komplikációjánál enyhe előny a metoprolol kezelésnél.

A COMET vizsgálat eredményei alapján a mortalitás abszolút csökkenése 6% (40%-ról 34%-ra), az éves mortalitás 10%-ról 8,3%-ra mérséklődött, a közepes túlélés 1,4 évvel hosszabb a carvedilol terápiával kezelték körében számítva (24. táblázat.). Ezek alapján a carvedilol alkalmazása superior a metoprolol-tartarát-hoz képest HF betegeknek (Poole-Wilson 2004.).

**24. táblázat: A COMET CV halálozási eredményei részletesen a következők:**

	<b>Carvedilol (n=1511)</b>	<b>Metoprolol (n=1518)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>p érték</b>
<b>Hirtelen halál</b>	218	261	0,81 (0,68-0,97)	0,02
<b>Keringési elégtelenség</b>	168	197	0,83 (0,67-1,02)	0,07
<b>Stroke</b>	13	38	0,33 (0,18-0,62)	0,0006

### 6.1.2 Egyéb carvedilol RCT-k

Ebben a fejezetben a legújabb nagyobb betegszámú, klinikai vizsgálatok kerülnek rövid bemutatásra, ezek azonban végpontként nem kemény végpontot elemeztek, illetve nem erőforrás, ráfordítás szükségletet prezentálnak.

A carvedilol hatásossága, eredményessége bizonyított a magasvérnyomás kezelésében, amely jelentős rizikó tényező sok súlyos betegség kialakulásában, mint pl.: szívelégtelenség, ischaemiás szívbetegség, AMI, stroke, DM, stb.. A 2004-ben lezárt GEMINI (randomizált, kontrollált, kettős-vak, multicentrikus, n=1210) vizsgálatban a magas rizikójú, hypertensiv – diabetes mellitus komorbid (Body mass index 22-45 kg/m<sup>2</sup>), betegeket vizsgálták, az elemzett elsődleges végpont a HbA1c szintjének változása, 5 hónap alatt, volt (Bakris, 2005.). A másodlagos végpontok az elsődleges végpont az egyes alcsoportokban, a systolés

és diastolés vérnyomás változása, éhomi glükóz és inzulin, inzulin rezisztencia (HOMA-IR, validált index-el), teljes-, LDL-, HDL koleszterin, triglycerid, albumin - kreatinin hányados és terápia felfüggesztés romló glycemias kontroll miatt, voltak (25. táblázat.). A vizsgálatban a carvedilol (2x17,5mg átlagos dózis, n=498) és a metoprolol-tartarát (2x128mg átlagos dózis, n=737) terápiákat hasonlították össze, 2-es típusú DM-os és 1-es vagy 2-es fokozatú hypertensios (átlag 149,4/87,0 vs. 149,2/86,3 mm Hg) betegeken. Mindkét készítményt a standard terápia kiegészítésként, pl.: RAS gyógyszerek mellett, alkalmazták, és a kezelések során ritkán, általában enyhe mellékhatások jelentkeztek. A magasvérnyomás csökkentésében hasonló eredményeket közöltek mindkét csoportban, kb. 17 systolés és 10 dyastolés mmHg csökkenés, ami a betegek többségében a prognosztikai kockázati besoroláson javított egy SCORE kategóriát (nagyon nagy mértékű – nagymértékű, vagy nagymértékű – közepes mértékű többlet kockázat), s ez legalább 3-4%-os végzetes kardiovaszkuláris esemény elkerülést jelenthet (lsd.: MHT Szakmai irányelvei 2004). A HbA1c szintet a carvedilol nem növelte (0,02%), míg a metoprolol szignifikánsan (0,15%,  $p < 0,001$ ), ezt a hatást kiegészíti az első szernél az inzulin érzékenység javítása, ahol a különbség -7,2% ( $p = 0,004$ ; -9,1% vs. -2,0%) volt. A vizsgálat igazolta a nem-szelektív béta-blockoló egyéb előnyét, ami a nem-kívánatos eseményekben is jelentkezett, szignifikánsan kevesebb volt a fáradtság, levertség, a bradycardia, a DM állapot romlása és a testsúly gyarapodás (metoprolol-nál +1,0 kg,  $p < 0,001$ ) (Bakris 2004.).

**25. táblázat: A GEMINI vizsgálat eredményei, a másodlagos végpontok értékeinek változása**

Paraméter	Carvedilol (változás, %)	Metoprolol (változás, %)	Kezelések különbsége	p érték
Szívfrekvencia (bpm)	-6,7	-8,3	1,6 (0,70-2,58)	< 0,001
Albumin/kreatinin (mg/g)	-14,0	2,5	16,2 (-25,31—5,87)	0,003
HOMA-IR	-9,1	-2,0	-7,2 (-13,8- -0,2)	0,004
Átlagos testsúly (kg)	0,17	1,2	-1,0 (-1,43- -0,60)	< 0,001
Szérum koleszterin (mg/dL)				
Teljes	-3,3	-0,4	-2,9 (-4,60- -1.15)	0,001
LDL	-4,0	-2,7	-1,3 (-4,31-1,78)	0,40
HDL	-5,5	-5,7	0,2 (-1,68-2,12)	0,83
Triglycerid	2,2	13,2	-9,8 (-13,68- -5,75)	< 0,001



A GEMINI vizsgálat post-hoc elemzése során a metoprolol csoportban a statin használat emelkedését találták, több beteg és nagyobb dózisban használt ilyen szert, illetve gyakoribb volt a HbA1c szint kifejezettebb emelkedése is.

Korábbi klinikai vizsgálatok is hasonló eredményekről számoltak be, vagyis más béta-blokkolók rontották a szénhidrát és lipid metabolizmust, míg ez nem jelezte a carvedilol esetén, sőt esetleg enyhe javulást is mértek. 72 nem diabeteses magasvérnyomású beteget követtek randomizált módon, ahol a metoprolol és a carvedilol hatását elemezték az inzulin érzékenységre, azonban a megfigyelt események köztes végpontok voltak, illetve olyan mérési módszereket alkalmaztak, amelyek alapján a mortalitásra, morbiditásra kifejtett hatás nem kalkulálható (Jacob, 1996.). Atenolol-lal 45 diabeteses magasvérnyomású betegen hasonlították össze a carvedilol hatásait, jelentős eltérést a szénhidrát metabolizmusban találtak a 24 hetes követés során, amely romlott az előbbi és javult az utóbbi szer esetében, azonban ez a vizsgálati elrendezés, valamint végpontok sem teszik lehetővé a hosszú-távú túlélési adatok számítását (Giugliano, 1997.).

A carvedilol hatásait diabeteses és nem-diabeteses, szívelégtelen betegeknél is összehasonlították, ahol az életminőség, maximális terhelhetőség, tolerálhatóság mellett, klinikai paramétereket is mértek (LVEF, egyéb hemodinamikai paraméterek). A 33 hónapos kezelés során javult mindkét csoportban a 6 perces séta távolság, NYHA osztály, LVEF, maradék és csúcs kardiális index, stroke- volumen és munka index, csökkent a szívfrekvencia, és a pulmonáris nyomás értékek (Nodari, 2003.). Az előbb felsorolt kategóriákban az eredmények szignifikánsak, de a két csoport közt az eltérés nem, vagyis a magasabb rizikó csoportban is sikeres, jól tolerálható volt a carvedilol (n=193, átlagos dózis:  $40 \pm 19$  mg/nap). A halálozási adatok elemzése után a nem-diabeteses betegek teljes mortalitása alacsonyabb volt 6, 12 és 24 hónapnál is (p=0,01, 85, 79, és 76% vs. 96, 92, 87% a túlélés). A 2 csoport eredményeiben a teljes halálozás és hospitalizáció végpontban nem volt szignifikáns eltérés, bár az esemény ráta magasabb volt a komorbid betegeknél.

A carvedilol sikeres terápiás lehetőségeit bővíti a komplex kamrai arrythmiás DCM-es (Lown III-V, LVEF  $\leq 0,35$ ) betegek körében végzett kettős-vak, randomizált placebo kontrollos vizsgálat, ahol 168 beteget követtek 6 hónapig (2x 25mg/nap dózisban). Az aktív

hatóanyaggal a kamrai funkció javult és csökkent az arrhythmia incidenciája is, ami kifejezettebb volt az ischaemiás dilatált szívbetegeknél, mint az idiopathiás esetekben (Cice, 2000.).

Japánban a carvedilol 2,5 és 10 mg-os dózisát napi kétszeri adagolással enyhe, közepes CHF betegek kezelésében vizsgálták 174 betegen, placebo csoporttal kiegészítve 24-48 hétig, randomizált, kettős-vak elrendezésben. Az elsődleges végpont a CHF globális orvosi értékelése volt, míg másodlagosan halálozás vagy CV hospitalizáció, CV hospitalizáció, HF hospitalizáció, LVEF és NYHA osztály változások kerültek elemzésre. Az eredmények a felsorolt végpontokban a carvedilol-t dózis függően preferálták, szignifikáns változások, azaz javultak a HF tünetek, jelek, az LVEF érték, a NYHA osztály, csökkent a halálozás vagy CV hospitalizáció kockázata, a komoly és nem komoly nem-kívánatos események incidenciája. A carvedilol alkalmazása biztonságos, eredményes és jól tolerálható volt ebben a betegcsoportban is, de a populáció genetikai állománya, élettani sajátosságai miatt az adagolás eltért az általánosan vizsgálttól (Hori, 2004.).

A szívelégtelenség csökkenti a beteg mindennapi fizikai teljesítőképességét és rontja általános állapotát, a betegség kezelésének eredményeit az életminőségre és a terhelhetőség növelésére több vizsgálat is elemezte eltérő gyógyszeres terápiák mellett. A harmadik generációs béta-blockoló és a szelektív béta-blockoló sikerességét hasonlították össze a standard terápia (furosemid + ACE-gátló, vagy ARB) kiegészítéseként HF fennállásakor ( $LVEF \leq 0,35$ ). A randomizált, kettős-vak study-ban a carvedilol ( $n=75$ , átlag dózis  $44 \pm 17$  mg/nap) és metoprolol-tartarát ( $n=75$ , átlag dózis  $115 \pm 56$  mg/nap) betegeket követték  $23 \pm 12$  hónapig és a bal-kamrai ejekciós frakció nagyobb emelkedését találták az első csoportban (10,9 vs. 7,2,  $p=0,038$ ), s mindeközben a bal-kamrai systolés és dyastolés volumen egyenlően csökkent (Metra, 2000.). A másodlagos végpontként meghatározott stroke volumen- és munka index javult (a carvedilol-nál jelentősebben, mint a metoprolol-nál,  $p < 0,05$ ), a szívfrekvencia, a pulmonáris nyomás értékek pedig csökkentek (itt is a carvedilol-nál jelentősebben,  $p < 0,05$ ). A NYHA osztály, a 6 perces séta teszt és a „Minnesota Living With Heart Failure questionnaire” alapján meghatározott életminőség mindkét csoportban javult a kiindulási értékhez képest, de a két csoport közti különbség nem szignifikáns (26. táblázat.).

**26. táblázat: A carvedilol és a metoprolol hatás az életminőségre, terhelhetőségre, (Metra, 2000.)**

	Metoprolol (n=61)		Carvedilol (n=61)	
	Kiindulás	12 hónap	Kiindulás	12 hónap
<b>NYHA osztály I/II/III/IV</b>	0/22/36/3	14/32/15/0	0/18/40/3	17/32/11/1
<b>Minnesota kérdőív</b>	39±20	32±22	32±19	24±16
<b>6-perces séta (m)</b>	416±121	479±138	447±136	497±126

A kezeléseket a betegek jól tolerálták, a szer biztonságosságát ez a vizsgálat is megerősítette, a nem-kívánatos események általában enyhék, hasonlóak voltak, a metoprolol-nál a titrálási fázisban a HF állapot romlását viszonylag gyakran tapasztalták (17,3%), míg a carvedilol-nál a leggyakoribb mellékhatás a szédülés (14,7%) volt.

## **6.2 Metoprolol, bisoprolol randomizált kontrollált vizsgálatok**

Tanulmányunkban csak a meta-analízisekben szerepeltetett metoprolol és bisoprolol vizsgálatok kerülnek bemutatásra, mert ezek felelnek meg a nemzetközileg elvárt módszertani követelményeknek (27. táblázat.).

**27. táblázat: Metoprolol, bisoprolol randomizált kontrollált vizsgálatok**

<b>RCT neve</b>	<b>RCT</b>	<b>Célpopuláció</b>	<b>Terápia</b>	<b>Elsődleges végpontok</b>	<b>Másodlagos végpontok</b>
MERIT-HF Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in HF (Faberberg, Lancet 1999; 353: 2001- 2007)	Randomizált, kettősvak, placebo- kontroll,	n: 3991, NYHA III-IV, LVEF $\leq$ 40%	200mg/nap (159mg átlagosan), átlagos követés: 1 év	Teljes mortalitás	Vitális státusz, CV halálozás, HF halálozás, hirtelen halál
CIBIS II Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (Lechat, Lancet 1999; 353: 9-13.)	Randomizált, kettősvak, placebo- kontroll,	n: 2647, NYHA III-IV, LVEF $\leq$ 35%	Max 10mg/nap, átl.: 1,3 év	Teljes mortalitás	Teljes hospitalizáció, CV halálozás, kombinált CV halálozás és hospitalizáció, gyógyszeres terápia idő előtti felfüggesztése

### 6.2.1 A metoprolol, bisoprolol fontosabb RCT-inek bemutatása

A metoprolol napi kétszeri adagolással sikeresen csökkenti a magasvérnyomást, szívfrekvenciát, a halálozást, hospitalizációt HF betegeknél korai vizsgálatok alapján és a napi egyszer szedhető, lassú felszívódású formájával (szukcinát só) is sikerült hasonló bizonyítékokat szerezni a MERIT-HF study-val (Fagerberg, 1999.). Ebbe a multicentrikus, randomizált, placebo kontrollos, kettős-vak vizsgálatba NYHA II-IV HF betegeket (LVEF  $\leq$  40%) válogattak be (n=3991), akik diuretikumot és ACE-gátlót szedtek (metoprolol céldózis 1x 200mg/nap, átlag 159mg). Az előre meghatározott végpontok a vitális státusz, CV halálozás, HF halálozás, hirtelen halál voltak és a közepes utánkövetés 1 évnél adódott, a metoprolol csoport jelentős mortalitási előnye miatt a vizsgálatot korábban leállították. A betegkövetési évekre jutó mortalitási arány 11,0% vs. 7,2%, relatív kockázata 0,66 (95% CI: 0,53-0,81), a CV halálozás relatív kockázata 0,62 (95% CI: 0,50-0,78, p=0,00003), a minősített HF halálozás relatív kockázata 0,51 (95% CI: 0,33-0,79, p=0,0023), a hirtelen halál relatív kockázata 0,59 (95% CI: 0,45-0,78, p=0,0002) voltak (28. táblázat.). A beválogatott betegek NYHA osztály szerinti alcsoportjaiban a metoprolol kezelés mellett dokumentált halálozás oka eltért, súlyosabb esetekben gyakoribb volt a HF eredetű halálozás és ritkább a hirtelen halál. Ezek az eredmények hasonlóak a CIBIS-II vizsgálatban megfigyeltekhez, vagyis az elnyújtott felszívódású metoprolol is biztonsággal és eredményesen alkalmazható a hagyományos terápia kiegészítésére HF betegeknél a kemény klinikai végpontok javítására. A beválogatott betegek 44%-ánál az anamnézisben szerepelt a magasvérnyomás is, akikre alcsoport analízist készítettek a halálozási gyakoriságok (metoprolol n=871 vs. placebo n=876), a szükséges hospitalizációk, valamint a vérnyomáscsökkentés pontosítására (Herlitz, 2002.) (29. táblázat.).

**28. táblázat: A MERIT-HF vizsgálat eredményei**

	<b>Relatív kockázat (95% CI)</b>	<b>p érték</b>
<b>Teljes mortalitás</b>	0,61 (0,44-0,84)	0,002
<b>CV eredetű halálozás</b>	0,59 (0,43-0,83)	0,002
<b>HF eredetű halálozás</b>	0,49 (0,25-0,99)	0,042
<b>Hirtelen halál</b>	0,51 (0,33-0,79)	0,002
<b>Teljes mortalitás vagy összes hospitalizáció</b>	0,76 (0,65-0,89)	0,0007
<b>Teljes mortalitás vagy HF eredetű hospitalizáció</b>	0,72 (0,58-0,89)	0,002
<b>Kardiális halál vagy nem-fatális AMI</b>	0,56 (0,40-0,77)	0,0003

Az alcsoport adatai szerint a szívfrekvencia kifejezettebben csökkent az aktív szerrel, mint a placebo-val (2,5 vs. 13,6 bpm,  $p < 0,0001$ ), míg a systolés vérnyomás jobban csökkent a placebo-val és nem volt szignifikáns az eltérés a diastolés értékeknél.

**29. táblázat: A betegek erőforrás igénybevétele részletesen**

<b>Hospitalizációk</b>	<b>Metoprolol CR/XL</b>	<b>Placebo</b>	<b>p érték</b>
<b>Összesen</b>			
<b>Hospitalizált betegek száma</b>	253	309	0,005
<b>Hospitalizációk száma</b>	434	541	0,006
<b>Kórházi napok száma</b>	4164	5315	0,007
<b>CV eredetű hospitalizáció</b>			
<b>Hospitalizált betegek száma</b>	179	232	0,003
<b>Hospitalizációk száma</b>	287	363	0,004
<b>Kórházi napok száma</b>	2680	3811	0,003
<b>HF eredetű hospitalizáció</b>			
<b>Hospitalizált betegek száma</b>	95	129	0,017
<b>Hospitalizációk száma</b>	140	200	0,015
<b>Kórházi napok száma</b>	1355	2144	0,014

A vizsgálat eredményei szerint az elnyújtott felszívódású metoprolol jól tolerálható, eredményes terápia a HF betegek kezelésére a diuretikum és ACE-gátló terápiák mellett, javítja a túlélést és csökkenti a súlyos következmények előfordulását, és a kórházi felvételek gyakoriságát.

A bisoprolol (n=1327, céldózis 10mg/nap) klinikai hatásosságát vizsgálták NYHA III-IV (LVEF  $\leq 35\%$ ) betegeken placebo kontrollal (n=1320), ACE-gátló, diuretikum standard

teápia mellett, kettős-vak, randomizált multicentrikus elrendezésben 1,3 év közepes utánkövetéssel (CIBIS-II, Lechat, 1999.). A study-t idő előtt leállították az aktív szer csoportjában tapasztalt jelentős mortalitás csökkenés miatt. Az elsődleges végpont a teljes mortalitás volt, másodlagos végpontként az összes hospitalizációt, CV halálózást, a CV halálózás és CV hospitalizáció kombinált végpontot, valamint a kezelés korai felfüggesztését jelölték meg (30. táblázat.). Az eredmények alapján az éves mortalitási arány 13,2% vs. 8,8% a bisoprolol javára, azonban a stroke eredetű kórházi felvétel is ebben a csoportban volt magasabb (16 vs. 31,  $p=0,04$ ), illetve a bradycardia eredetű is (2 vs. 14,  $p<0,004$ ).

### 30. táblázat: A CIBIS-II vizsgálat eredményei

	Placebo (n=1320)	Bisoprolol (n=1327)	Hazard ratio (95% CI)	p érték
Teljes mortalitás	228 (17%)	156 (12%)	0,66 (0,54-0,81)	< 0,0001
Összes kórházi felvétel	513 (39%)	440 (33%)	0,80 (0,71-0,91)	0,0006
CV halálózás	161 (12%)	119 (9%)	0,71 (0,56-0,90)	0,0049
Kombinált végpont	463 (35%)	388 (29%)	0,79 (0,69-0,90)	0,0004
Kezelés felfüggesztése	192 (15%)	194 (15%)	1,00 (0,82-1,22)	0,98
Hirtelen halál	83 (6%)	48 (4%)	0,56 (0,39-0,80)	0,0011
Ismeretlen eredetű halálózás	49 (4%)	23 (2%)	0,45 (0,27-0,74)	0,0012
Hospitalizáció HF állapot romlása miatt	232 (18%)	159 (12%)	0,64 (0,53-0,79)	0,0001

A CIBIS-II kimenetei közt értékelték a MI, a pumpa funkció csökkenés, nem-CV halálózást, egyéb CV eseményeket, de ezek előfordulásában nem volt szignifikáns különbség.

A béta-blockolók kiemelt helyét a HF kezelésében misem bizonyítja jobban, mint hogy a legújabb nagy betegszámú, randomizált study-k elsődleges célja annak megállapítása, hogy az ACE-gátló vagy a béta-blockoló indikációja lehet-e az első, és azt kövesse a másik indikálása. A lezárult CIBIS III vizsgálat nem vak elrendezésben került megvalósításra a gyógyszerek dózisének titrálása miatt, ahol az egyik megfigyelési karon a bisoprolol volt az első indikált HF szer s ezt követte az enalapril, a másikon pedig fordítva. Az 1010 beteg 1,22 éves megfigyelése alapján a béta-blockoló elsőként alkalmazása nem-inferior az ACE-gátlóhoz képest a kemény végpontokat tekintve sem, vagyis az eseménymentes túlélés, a halálózás, a CV halálózás és a hospitalizáció előfordulását tekintve sem. Alcsoport elemzéseket végezve megállapították, hogy az LVEF és az elsődleges végpont közt interakció figyelhető meg,



mégpedig az LVEF 28%-os értékénél váltva a preferált sorrendet, vagyis a súlyosabb betegeknek elsőként a bisoprolol-t ajánlva, másodikként az enalapril-t (HR: 0,61, 95% CI: 0,44-0,85,  $p = 0,003$ ) és fordítva az enyhébb betegeknek. A kapcsolat hátterében, a kezelés monoterápiás szakaszában, a nem-CV hospitalizáció előfordulásának különbségei találhatók. Következtetésként a szerzők a béta-blockoló nem-inferior létét az ACE-gátlóhoz képest bizonyítottak tekintik (Willenheimer 2005.).

## 7 Egyéb béta-blockoló vizsgálatok

A HF ellátás eredményeinek javítása érdekében az alapellátás és a szakellátás fokozott együttműködése elengedhetetlen, a betegség jellegéből, ellátásából adódóan. Ennek vizsgálatára készítettek elemzést az Egyesült Államokban, ahol elemezték a betegek egészségügyi adatait, a beválogatás előtt 12 hónappal és az azt követő ugyanilyen időtávon, ahol az elsődleges végpontok az életminőség, a funkcionális osztályok, az összes kórházi és sürgősségi ellátás volt és másodlagosan a betegek elégedettsége (31. táblázat.). A beválogatás feltétele HF tünetekkel diagnosztizált és csak demens betegek nem kerülhettek a megfigyelésbe, Oregon állam egy résztvevő klinikájának betegei közül. A beválogatás 1999-2001 közt zajlott, a betegek az érvényes terápiás irányelvek szerinti kezelésben részesültek, a résztvevő orvosokat, nővéreket tovább képezték a hatékony együttműködés érdekében. Az eredmények gyűjtése a klinikai paraméterek valamint a Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire segítségével történt. Az elemzésbe végül 93 beteg került akiknél a beválogatásnál kb. 90%-ban ACE- vagy ACE-receptor gátlót alkalmaztak, ami a vizsgálat alatt nem változott, de növekedett azok dózisa (2,2-40,0 vs 5,0-40,0  $p < 0,001$ ). Az indikált béta-blockolók aránya emelkedett a megfigyelés során (40,1%-ról 63,4%-ra,  $p < 0,001$ ), ezeken kívül a gyógyszeres terápiában szignifikáns változás nem volt. Az életminőség és a NYHA osztályok eredményei is javultak a betegek igen magas elégedettsége és a kórházi, sürgősségi ellátás csökkenése mellett (Hershberger 2005.).

**31. táblázat: Béta-blockoló kezelés hatása a hospitalizációra, (Hershberger 2005.)**

	<b>Beválogatás előtt 12 hónap, átlag/beteg ± SD</b>	<b>Beválogatás után 12 hónap, átlag/beteg ± SD</b>	<b>Csökkenés (%)</b>	<b>P</b>
<b>Sürgősségi ellátás</b>	0,86 ± 1,5	0,52 ± 0,86	40	< 0,001
<b>Összes hospitalizáció</b>	0,56 ± 0,98	0,35 ± 0,62	37	0,07
<b>Kórházi tartózkodás hossza (nap)</b>	2,3 + 5,1	1,6 ± 4,2		NS

SD standard deviáció, NS nem szignifikáns

A vizsgálat következtetése, hogy az elfogadott HF kezelési, terápiás útmutatók szigorúbb követésével a betegek egészségi állapotában szignifikáns javulás érhető el, aminek eredményeképp az erőforrás felhasználás is csökken, ami költségcsökkenést eredményezhet, ellensúlyozva az esetleges magasabb gyógyszer kiadásokat is.

A szívelégtelenség kezelésének a rendelkezésre álló leghatékonyabb megvalósításának érdekében végeztek nyílt, randomizált, prospektív vizsgálatot, melyben a meglévő HF terápia mellé már a kórházban indikálták a béta-blockolót, nem várva meg a standard gyakorlat szerinti háziorvosi javallatot (45 USA centrum, LVEF <40%, n = 363, IMPACT-HF study). A megfigyelt végpontok a 60. napon béta-blockoló kezelésben részesülők, a terápiát felfüggesztők száma, az elért átlagos dózis és kombinált végpontként a halálozás, a rehospitalizáció, HF eredetű nem tervezett vizit volt. Az eredmények alapján a carvedilol biztonsággal adható már a HF terápia kórházi kialakításánál, mert komoly mellékhatások előfordulása igen ritka és közepes bent tartózkodási időt sem nyújtja meg. A 60. napon a korai kezdésű carvedilol csoportban többen voltak a szerrel kezelvek és nagyobb arányban is érték el a cél-dózist, míg a terápia végleges felfüggesztésére kb. hasonlóan gyakran került sor. A vizsgálat nem volt kellő erősségű, hogy a kemény végpontokban az eltéréseket statisztikailag szignifikáns különbségként értékeljék, bár ritkábban fordult elő halálozás, rehospitalizáció, nem tervezett HF eredetű orvosi vizit, HF terápia változtatás a carvedilol kórházi beállítása mellett, mintha azt később tették volna (32. táblázat.) (Gattis 2004.).

**32. táblázat: Az IMPACT-HF vizsgálat eredményei, (Gattis, 2004.)**

	<b>Carvedilol terápia az elbocsátás előtt (n = 185), (%)</b>	<b>Kezelőorvos döntése alapján terápia az elbocsátás után (n = 178), (%)</b>
<b>Összevont végpont</b>	84 (45,4)	82 (46,1)
<b>Halálozás</b>	6 (3,2)	8 (4,5)
<b>Rehospitalizáció</b>	40 (21,7)	45 (25,3)
<b>HF eredetű nem tervezett vizit</b>	6 (3,2)	7 (3,9)
<b>HF terápia változtatása</b>	57 (30,8)	56 (31,5)
<b>Halálozás vagy rehospitalizáció</b>	44 (23,8)	48 (27)

A két csoport eredményei közti eltérések egyik esetben sem érik el a 95%-os szignifikancia szintet.

## 8 A béta-blockolók összehasonlító elemzései

A béta-blockoló kezelés CHF betegeknek sikeres a túlélés meghosszabbításában több elfogadott vizsgálat és ajánlás alapján, emellett egyéb kedvező tulajdonságuk is elemzett, mint a tünetek javulása vagy a terhelhetőség növekedése, bár ezek mérése sok esetben igen eltérő volt, így összesítésük nehéz. Bolger és munkatársai 20 RCT-t vizsgáltak, melyekben carvedilol-t, metoprolol-t vagy bisoprolol-t alkalmaztak és a végpontok közt szerepelt életminőség és terhelés mérés. A terheléses módszerek közt a csúcs oxigén fogyasztás, kardiopulmonáris terhelés, 6 vagy 9 perces séta teszt szerepelt, az életminőség változásának követésére pedig a NYHA osztály, a „Minnesota Living with Heart Failure questionnaire”, beteg és orvos globális HF tünet értékelése és az „Overall Treatment Evaluation (OTE) score” szolgált. A publikált eredmények heterogenitása alapján a tünetek és terhelhetőség változásában jelentős változás nem volt a HF betegeknek egyik béta-blockolóval sem a követés 6-23 hónapja alatt, s ezen paraméterek hasonló változatosságát tapasztalták az egyes hatóanyagok külön-külön is, illetve a carvedilol-metoprolol összehasonlításánál is (Bolger, 2003.).

A legjelentősebb béta-blockolók (carvedilol, bisoprolol, metoprolol; a bucindolol kivételével, a szer vizsgálati eredményeinek heterogenitása miatt) eredményességéről meta-analízist készítettek HF indikációban, elsősorban a kemény klinikai végpontokra kifejtett hatásokról (Bouzamondo 2003.). Az összesített mortalitás csökkenés 22% (95% CI: 16-18%,  $p < 0,001$ ), a hirtelen halál és HF állapot romlása miatti halálozás 24% és 26% (RR = 0,76 95% CI: 67-87  $p < 0,001$ , és RR = 0,74 95% CI: 62-88,  $p < 0,001$ ) a HF eredetű hospitalizáció 24% (95% CI: 20-29%) volt, hasonló eredményekkel a 3 hatóanyagnál. A mortalitás az egyes szereknek a következőképp csökkent: metoprolol 31% (95% CI: 17-42), bisoprolol 29% (95% CI: 17-40), carvedilol 37% (95% CI: 24-47). A NYHA osztályok szerinti összesített halálozás csökkenés 32% mind a III és a IV osztályban (95% CI: 21-41% és 19-43%), a LVEF szerint képzett alcsoportokban (LVEF < 25% és LVEF  $\geq$  25%) ez az érték 29% (95% CI: 19-38%,  $p < 0,001$ ) és 34% (95% CI: 20-45%,  $p < 0,001$ ). A kórházi felvételek előfordulása a metoprolol

terápiával 28%-kal (95% CI: 19-36%), a bisoprolol-lal 32%-kal (95% CI: 21-42%) és a carvedilol-lal 29%-kal (95% CI: 18-39%) csökkent.

Az eredmények alapján elmondható, hogy a vizsgált három béta-blockoló hasonlóan kedvező, függetlenül a NYHA, az LVEF és a globális HF súlyossági állapottól, és ezen belül hasonló a mortalitás csökkenés is.

A béta-blockolók hatásosságát HF-ben elemző vizsgálatokba beválogatott betegek demográfiai és egyéb paramétereikben, akár jelentősen is eltértek egymástól, ami az eredmények (pl.: mortalitás) összehasonlítását és összesítését megnehezíti, azonban a betegsúly adatok segítségével újabb elemzések készíthetők és csökkenthetők a zavaró faktorok. Mivel a CIBIS II, a COPERNICUS és a MERIT-HF study-k betegek alap karakterisztikájukban (kor, systolés vérnyomás, szívfrekvencia, rassz) viszonylag közel álltak egymáshoz, a szerzők a BEST vizsgálat betegek közül válogatták le a hasonló tulajdonságúakat (Domanski, 2003.). Így számították át a bucindolol vs. placebo kezelés eredményeit a hagyományos terápia mellett a HF betegek körében (n = 1668), akiknél eltérésként csak a dohányosok aránya volt enyhén magasabb és alacsonyabb az átlag vérnyomás. A bucindolol terápia hatása a mortalitásra, a CV halálzásra, hirtelen halálra, a pumpa funkció okozta halálzásra szignifikánsan kedvező (HR: 0,64-0,77), hasonlóan a többi béta-blockoló teljesítményéhez (33. táblázat.).

**33. táblázat: Mortalitás a különböző béta-blockoló vizsgálatokban (Domanski, 2003.)**

	<b>BEST</b>	<b>BCG</b>	<b>CIBIS-II</b>	<b>COPERNICUS</b>	<b>MERIT-HF</b>
<b>N</b>	2708	1668	2647	2289	3991
<b>Halálozások száma</b>	860 (31,8%)	494 (30,0%)	384 (14,5%)	320 (14,0%)	362 (9,1%)
<b>Követés átlagos tartama (év)</b>	2,0	2,1	1,3	0,87	1,0
<b>Placebo éves mortalitása (%)</b>	16,7	16,1	13,2	19,7	11,0
<b>Halálozás, HR</b>	0,90 (p=0,1024)	0,77 (p=0,0041)	0,66 (p<0,0001)	0,65 (p=0,0014)	0,66 (p<0,0001)
<b>CV halálozás, HR</b>	0,86 (p=0,041)	0,71 (p=0,0005)	0,71 (p=0,0049)	N/A	0,62 (p=0,00003)
<b>Hirtelen halál, HR</b>	0,88 (p=0,206)	0,77 (p=0,0488)	0,56 (p=0,0011)	N/A	0,59 (p=0,0002)
<b>Halálozás pumpa funkció eredettel, HR</b>	0,85 (p=0,188)	0,64 (p=0,0127)	0,74 (p=0,17)	N/A	0,51 (p=0,0023)

BCG: BEST összehasonlító alcsoport, N/A: not applicable

A bal-kamrai systolés dysfunctio kezelésében az ACE-gátlók és a béta-blockolók bizonyítottan meghosszabbítják a betegek túlélését, azonban az RCT-kbe beválogatott betegek heterogén csoportjának adatai nem vagy csak részben érvényesek speciális alcsoportokra. (Shekelle 2003.) irodalomkutatás után meta-analízist végeztek a 12 legnagyobb RCT adataiból faj, nem és diabetes státusz szerint.

A béta-blockoló relatív mortalitás csökkentését HF kezelésben esetleges nemek közti eltérést 2134 nő és 7885 férfi adatai alapján nem találták szignifikánsnak, 0,63 (95% CI: 0,44-0,91) a nők és 0,66 (95% CI: 0,59-0,75) a férfiak esetén.

A diabetes fennállása (1883 beteg) vagy hiánya (7042 beteg) alapján ezek az értékek 0,77 (95% CI: 0,61-0,96) vs. 0,65 (95% CI: 0,57-0,74), melyek közt a különbség nem érte el a 95%-os szignifikancia szintet. A diabeteses betegek magasabb abszolút mortalitási rizikója alapján, béta-blockolók melletti esetlegesen kisebb relatív kockázat csökkentés mellett is egyenlő vagy nagyobb lehet az abszolút rizikó csökkenése, mint a nem diabetesesek körében.

Az elemzett 1172 fekete és 8000 fehér beteg adatai alapján a mortalitás csökkenés jóval kisebb a feketéknél mint a fehérekénél 0,97 (95% CI: 0,68-1,37) vs. 0,69 (95% CI: 0,55-0,85). Egyedülállóan a BEST vizsgálatban a feketék körében a béta-blockoló (bucindolol) kezelés HF-ben növelte a mortalitást (RR: 1,17, 0,94-1,47), ezért a meta-analízist elvégezték külön a többi RCT-re, mely eredménye szerint a korrigált érték 0,67 (95% CI: 0,38-1,16), vagyis hasonló a fehér betegek várható értékeihez.

A HF betegek igen heterogén csoportot alkotnak egyéb alapvető tulajdonságaikat is figyelembe véve, mint pl.: kor, betegség súlyossága, egyéb cardiovascularis betegségek vagy diabetes, amelyek nagyban befolyásolhatják a rizikó nagyságát, de a terápia eredményességét is.

Az idősebb populációban meredeken emelkedik a HF prevalenciája, incidenciája, így az egyik leghangsúlyosabb feladat ezen betegek sikeres kezelése, a fokozott mortalitási kockázatuk (RR: 1,49, 95% CI: 1,36-1,61) csökkentése. A HF betegek kezelésére a renin-angiotenzin rendszerre ható szerek mellett legtöbb esetben a béta-blockolók ajánlottak, mint eredményes, mortalitás, hospitalitáció csökkentés mellett biztonsággal alkalmazható szerek, azonban nem készült vizsgálat külön az idős betegcsoportban. A béta-blockolók eredményességét HF indikációban bemutató nagy betegszámú randomizált kontrollált vizsgálatok gyengesége, hogy a beválasztott betegek átlagéletkora alacsonyabb, mint az érintett betegek nagy többsége. Ezt a hiányosságot pótlandó készítettek meta-analízist a lezárt nagy RCT-kből, amelyek idősek és nem-idősek körében vizsgálta a béta-blockolók hatásosságát, teljes mortalitás csökkentését HF betegekénél. Az elemzett vizsgálatokban ugyan eltérően határozták meg az idősek korhatárát BEST ( $\geq 65$  év), U.S. Carvedilol ( $\geq 59$  év), CIBIS II ( $\geq 71$  év), COPERNICUS ( $\geq 65$  év), MERIT-HF (felső harmad) a meta-analízis eredménye szerint nincs szignifikáns különbség a fiatalabb és korosabb populáció relatív teljes mortalitására (RR: 0,66 vs. 0,76) (Dulin, 2005.). A szerzők következtetése alapján minden systolés CHF betegnek béta-blockoló kezelésben kell részesülnie, kivéve természetesen a kontraindikált és nem tolerált eseteket.



## 9 A carvedilol kezelés hatása a költségekre

A korábbi randomizált, kontrollált vizsgálatok placeboval szemben igazolták a  $\beta$ -blokkolók hatásosságát HF-ben, jelentősen csökkentették a teljes mortalitást és a hospitalizációt is. Levy és munkatársai modellt fejlesztettek a carvedilol és a metoprolol additív hatásáról, a kemény klinikai végpontokra és a költségekre, hagyományos terápia mellett. A vizsgálat célja a hagyományos terápia (furosemid és enalapril) klinikai eredményeinek összehasonlítása az azt kiegészítő  $\beta$ -blokkoló kezelés eredményeivel, mely során carvedilol-t vagy metoprolol-t használtak. Az egészségi kimenetnek az átlagos várható élettartamot vették, míg a költségek közt elemezték az orvosi, kórházi, gyógyszer költségeket a finanszírozó, a kanadai Egészségügyi Minisztérium, szempontjából, 1999-es áron. A felhasznált Markov-modellbe nagy publikált RCT-k átmeneti valószínűségeinek meta-analíziséből készítették saját, életkorral korrigált valószínűségeket. Növekményi költség-hatékonyságot számítottak placebo vs metoprolol és metoprolol vs carvedilol viszonyában, a hatásokat és a költségeket is 3%-os éves diszkonttal számítva. A teljes mortalitás relatív esélyhányadosa a metoprolol-ra 0,71 (95% CI: 0,59-0,85), míg a carvedilol-ra 0,56 (95% CI: 0,39-0,81), míg a hospitalizáció csökkentésére a metoprolol esetén 0,51 (95% CI: 0,22-1,17) a carvedilol esetén 0,66 (95% CI: 0,48-0,91). Itt jegyzendő meg, hogy a szerzők nem használták fel a „facet-to-face” vizsgálat (COMET) eredményeit, csak a placebo-hoz képest tapasztaltakat. A Monte-Carlo szimulációk után a várható átlagos élettartam (60 éves korra számítva) a hagyományos terápiával 4,53 év, metoprolol-lal 5,70 év és carvedilol-lal 6,21 év. A költségek számításakor több scenáriót képeztek, érzékenységi vizsgálatot is végeztek, melyek alapján legtöbbször a carvedilol hatásossága kedvezőbb volt, bár költségei is magasabbak voltak, de költség-hatékonysági értékei mindig alatta maradtak az általánosan elfogadott küszöbnek. Mivel a kanadai HF ellátás rendszere, költségei nem alkalmazhatók más országok viszonyai közt és, mert a cikk írásakor még nem volt meghatározott ára a metoprolol készítménynek Kanadában (USA példa alapján számították), a konkrét gazdaságossági számítások csak szemléltető jellegűek lehetnek (34. táblázat.) (Levy 2001.). (Illetve az eltelt idő is magyarázza ezt, hiszen azóta pl.: több generikus készítmény árversenye szorította le az originális árat, melyekre a cikk számításai érzékenyen reagáltak.)

A publikációból külön kiemelendő a meta-analízissel számolt túlélés, ami a BB-k közül carvedilol esetén a legmagasabb 1,68 év, míg metoprolol esetén 1,17 év.

**34. táblázat: Életév nyereség költsége (60 éves HF betegre, 20 éves számítással, kivéve alacsony scenárió, ahol 1 év)**

<b>Terápia</b>	<b>Alap eset (1 évig teljes, majd kisebb javulás)</b>	<b>Alacsony scenárió (teljes javulás, csak 1 év)</b>	<b>Magas scenárió (teljes javulás 20 évig)</b>
<b>Metoprolol vs hagyományos</b>	\$4.100 (3.300-8.700)	\$6.500 (4.200-19.800)	\$1.600 (500-11.300)
<b>Carvedilol vs metoprolol</b>	\$8.400 (3.900-dominált)	\$29.500 (4.900-dominált)	\$7.200 (1.700-dominált)

Az U.S. Carvedilol Heart Failure Trials Programban a carvedilol hatását vizsgálták (Fowler 2001.) a hospitalizáció gyakoriságára és a költségekre, multicentrikus, placebo kontrollált, kettős-vak vizsgálatként 1.094 NYHA II-IV betegen (LVEF  $\leq$  35%) akár 15 hónapig (átlag 6,5 hónap). A carvedilol kedvező hatása mind a bármely hospitalizációra 29% kockázat csökkenés ( $p=0,009$ ), a kardiovaszkuláris hospitalizációra 28% kockázat csökkenés, ( $p=0,034$ ), HF hospitalizációra 38% kockázat csökkenés ( $p=0,041$ ). A szer alkalmazása mellett csökken a betegenkénti átlagos hospitalizációk száma, 30%-kal CV okkal ( $p=0,02$ ), 53%-kal HF okkal ( $p=0,03$ ), valamint a betegség súlyossága, amit a rövidebb benttartózkodás és ritkább intenzív kezelések mutatnak. Az átlagos benttartózkodás 37%-kal ( $p=0,03$ ), az intenzív, koronária őrző napok száma 83%-kal ( $p=0,001$ ) csökkent HF-ben, hasonlóan a CV felvételekhez. Ezek alapján a CV kórházi ellátás költségei 57%-kal ( $p=0,016$ ), míg a HF költségei 81%-kal ( $p=0,022$ ) csökkentek a carvedilol használatával. Az eredményeket nem befolyásolta a nem, a kor, az kezdeti LVEF érték, a HF súlyossága és az etiológia sem.

A COPERNICUS vizsgálat beteginek megfigyelései alapján számították a súlyos szívelégtelenség költségeit az Egyesült Királyság National Health Service (NHS) erőforrás felhasználási adatainak felhasználásával (Stewart 2005.). A számításokban szerepelt a gyógyszer, a hospitalizáció (osztály-specifikus napi díjakkal), háziorvosi, és egyéb járóbeteg vizitek, valamint a krónikus ápolás árai, amelyek az ország rutin klinikai gyakorlatán alapultak, vagyis pl.: minden kórházi elbocsátást kiegészítettek 2 háziorvosi és 3 kórházi ambuláns vizittel. Az árakat a finanszírozó 1999/2000-es tarifáin számították. A gyógyszerfelhasználás költségeinél kiigazították a mennyiséget a study-ban megfigyelt

alkalmazott dózisok szerint, a 293 napos átlagos követés során a legkisebb (3,125mg) dózist a kezelési napok 12%-ában, a legnagyobbat (25mgx2/nap) 61%-ában használták. A hospitalizációs események mellett rögzítették az aktív ellátást igénylő összes egyéb nem-kívánatos mellékhatás számát és erőforrás felhasználását.

A megfigyelt összes hospitalizáció 19%-kal kisebb volt az aktív szerrel, mint a placebo-val (674 vs. 827,  $p = 0,002$ ), emellett az egyes benttartózkodás hossza is rövidebb (11,4 vs. 12,5 nap), az összes kórházi napok száma 27%-kal alacsonyabb (7124 vs. 9603 nap,  $p = 0,0005$ ) volt. A koronária őrzőben töltött napok száma 1322 vs 1669, míg az általános osztályon 5205 vs. 7449, az intenzív osztályon pedig 597 vs. 485 volt. A kevesebb kórházi felvételt kiegészítő kardiológusi, háziiorvosi vizitek száma is kedvezőbben alakul a carvedilol terápiájával (1717 vs. 2114 és 1145 vs. 1409). Ezek alapján az aktív hatóanyaggal (carvedilol-lal) kiegészített hagyományos terápia 11,1%-os összes költség csökkenést idézett elő az NHS számára (35. táblázat.).

**35. táblázat: A carvedilol kezelés hatása a költségekre (Stewart, 2005.)**

	Placebo, havonta/beteg (£)	Carvedilol, havonta/beteg (£)	Különbség, havonta/beteg (£)	%
<b>Carvedilol</b>	0	539*	539*	
<b>Nem-kívánatos mellékhatás</b>	5,27	5,74	+0,48	+9,0
<b>Kórházi felvétel</b>	379,81	294,81	-84,99	-22,4
<b>Elbocsátást követő ellátás</b>	14,63	11,23	-3,40	-23,3
<b>Krónikus ápolás</b>	34,47	29,30	-5,17	-15,0
<b>Összes költség</b>	434,18	385,98	-48,20	-11,1

\* évente/beteg

Az elvégzett érzékenységi vizsgálatok szerint a kórházi felvételek, benttartózkodás gyakorisága, hossza hat legerőteljesebben az összesített kimenetekre, költségekre.

Ezek alapján a hagyományos HF terápia carvedilol-lal kiegészítve, különösen súlyos betegeken, költségcsökkentő a finanszírozó szempontjából.

A COMET vizsgálat alapján az Amerikai Egyesült Államokban várható HF költség vonzatokat számították, a mintában 564 beteg volt mindkét (metoprolol – carvedilol)

csoportban, akik összesített HF, CV, és összes hospitalizációs költségei a metoprolol kezelték közt mindig magasabb volt, de a különbség nem volt szignifikáns (36. táblázat.) (Delea 2005.).

**36. táblázat: HF betegek várható kezelési költségei (metoprolol – carvedilol)**

	<b>Költség különbség (metoprolol ktg. – carvedilol ktg.)</b>	<b>95% CI</b>
<b>HF hospitalizáció</b>	738 US\$	1205 – 2681 US\$
<b>CV hospitalizáció</b>	7731 US\$	3104 – 12358 US\$
<b>Összes hospitalizáció</b>	10509 US\$	2934 – 18085 US\$

A HF gazdasági terheit vizsgáló irodalmi keresés (1995 -2002) következtetéseit foglalja össze a cikk, amelyben az eredményeket a betegség-teher („burden of illness”), költség-hatékonysági elemzés, erőforrás felhasználás és költségek kategóriákban közölték (Won Chan Lee 2004.).

A HF betegség költségeiben az idős csoportnál a hospitalizáció a meghatározó tényező, ezért minden terápia, ami csökkenti a nem-kívánatos események előfordulását, leginkább a hospitalizációt és a bent-tartózkodás hosszát, költség-megtakarítást eredményezhet.

Az USA, Franciaország, Egyesült Királyság, Hollandia, Svédország, Új-Zéland egészségügyi kiadásaiban a HF az összes egészségügyi ellátás költségeinek 1-2%-át teszi ki, amiben a hospitalizációhoz köthető költségek 60-74%-ot képviselnek. A kórházi ellátás terheinek felét a rutin és sürgősségi ellátás jelentette, míg a kiegészítők, gyógyszerek, labor kb. a harmadát.

A béta-blockolók HF kezelésben elért költség-hatékonysági eredmények közt legtöbbször a költség / életévnyereség szerepelt, ami alapján a carvedilol-lal a konvencionális terápiához képest 1 életév 8394 kanadai dollárba kerül (1999-es adat, Levy 2001). Minőséggel korrigált életévekben kifejezve jobban hasznosítható lenne az eredmény, azonban ilyen jellegű adatokat nem találtak az irodalomkeresés folyamán.

A HF béta-blockoló kezelés erőforrás felhasználását sok cikk vizsgálta különböző kategóriákban, mint pl.: trade-off gyógyszer-költség és hospitalizáció közt, a HF betegek speciális kezelésének eredményei, kórházi kezelés és újra-felvétel HF okból.

Az ACE-gátló és a digoxin HF kezelések költség-megtakarítók korábbi publikációk szerint, a carvedilol pedig csökkenti a hospitalizációk kockázatát (legalább egyszer HF okból –38%, ismételt HF okból -40%) és a HF hospitalizáció költségeit 81%-kal (Fowler 2001. – alapján). Az átfogó irodalmi keresés eredményeképp a szerzők is megerősítik, hogy a HF kórházi felvételek és újra-felvételek kockázati faktorai elsősorban az életkor, a betegség súlyosság, a társbetegségek és a 7 napnál hosszabb korábbi kórházi ellátás. Továbbá több cikk alapján elmondható, hogy a kardiológus kezelésével fokozottabban javulnak a kimenetek, mint háziorvosi kontrollal, de ez még javítható a két ellátó együttműködésével.

A bisoprolol, a metoprolol és carvedilol életév nyereségre jutó költségeit vizsgálták Massachusetts Medicare betegeinek adatai alapján (Gregory 2001. A cikkben felhasznált studyk: U.S. és Ausztrália/Új-Zéland Carvedilol, CIBIS I és II, MDC és MERIT-HF). A várható életév nyereség a carvedilol esetén volt a legmagasabb, 2,4 év, míg a 1,1 év a metoprolol és 1,0 év a bisoprolol esetén. Bár a carvedilol költségei a szer ára miatt magasabbak voltak, de ezek a gazdasági adatok napjainkban már nem relevánsak, tekintettel az adatgyűjtés idejére (1995), azóta a generikus verseny is jelentősen csökkentette mindegyik vizsgált készítmény árát.

A szerzők a HF béta-blockoló kezelésének klinikai eredményességét irodalmi adatokból vették és ehhez készítettek sztochasztikus modellt a teljes orvosi költségek számítására. A modellben a fekvő-, járóbeteg ellátás valamint a szakorvosi kezelések, ellátások költségei a Medicare adatai alapján kalkuláltak. Az otthoni és krónikus ellátás költségeit nem vizsgálták, egyébként az adatok 1998-as árszintre kalkuláltak. A költségek és kimenetek hosszú-távú adatainál 5%-os diszkontálást alkalmaztak.

Három béta-blockoló (bisoprolol, metoprolol és carvedilol) inkrementális költségét számították megmentett életévenként, ami 2500-6700 US \$-nak adódott, ami jócskán alatta van az általánosan elfogadott költség-hatékonysági küszöbnek. Az eredmények érzékenyek a gyógyszerek áaira, aminek jelentős csökkentésével akár költség-megtakarítás is elérhető lenne.

A nagy betegszámú klinikai vizsgálatokban a beválogatott populáció átlag életkora alacsonyabb, mint a HF epidemiológia alapján a legtöbb érintett beteg, vagyis az eredmények interpretációja óvatosságot igényel.

A szerzők 1 éves eseménymentes túlélési valószínűséget számítottak, ami a hospitalizáció nélküli túlélést jelenti, a placebo és az aktív szer csoportjaiban.

A szerzők költség számításai szerint a béta-blockolók alkalmazásával a növekményi költség 2603 \$-tól 15656 \$-ig terjedhet, amelyben a meghatározó tényezők a gyógyszerek ára és a túlélésre kifejtett hatás nagysága. A várható élettartam 1,04 év a bisoprolol, 1,06 év a metoprolol, 2,4 év a carvedilol esetén, míg a megmentett életévre jutó költségek rendre 3336 \$, 2472 \$ és 6740 \$.

**37. táblázat: Béta-blokkolók klinikai vizsgálatainak összefoglalása**

Vizsgálat	Átlagos életkor (év)	Átlagos utánkövetés (hónap)	Hospitalizáció oka	Hospitalizáció vagy halálozás kockázata		Relatív kockázat		1 éves eseménymentes túlélés valószínűsége	
				Placebo (%)	Aktív hatóanyag (%)	Hospitalizáció	Halálozás	Placebo (%)	Aktív hatóanyag (%)
<b>Carvedilol vizsgálatok</b>									
U.S. Carvedilol	58	6,5	CV betegség	20	14	0,70	0,40	66	78
Australia and New Zealand Carvedilol	67	19	Összes	58	48	0,82	NS	50	62
<b>Bisoprolol vizsgálatok</b>									
CIBIS I	59,5	22,8	Kardiális dekompenzáció	28	19	0,64	NS	84	90
CIBIS II	61	15,6	Összes	39	33	0,81	0,66		
<b>Metoprolol vizsgálatok</b>									
MDC	49	12	HF vagy arrhythmia	28	20	0,68	NS	72	80
MERIT-HF	64	12	-	-	-	-	0,66		

NS: nem szignifikáns

A HF a leggyakoribb fődiagnózis a 65 évnél idősebb kórházba került amerikaiak közt, és a kórházi költségek jelentik a betegség kiadásainak kb. 60-75%-át. A cikk a carvedilol, bisoprolol és a metoprolol-szukcinát hatásosságát tekinti át publikált klinikai vizsgálatok alapján. A hagyományos terápiával a betegek várható élettartama 6,67 év, carvedilol-lal kiegészítve ez 6,98-7,62 év közt lehetséges (Gilbert 2002.).

A szerzők korábbi cikkek (Delea 1999., Gregory 2001. és Luzier 2002.) költség-hatékonysági adatait mutatják be röviden. Ezek szerint a carvedilol terápia javítja a túlélést, csökkenti a hospitalizációt, a sürgősségi, intenzív ellátást nem csak a placebo-hoz képest, hanem a metoprolol-tartarát kezeléshez képest is (37. táblázat.).

### 38. táblázat: A carvedilol hatása a hospitalizációra a U.S. Carvedilol Trial alapján

Hospitalizáció oka	Placebo (n=398)		Carvedilol (n=696)	
	Összesen	Betegenként (átlag ± SD)	Összesen	Betegenként (átlag ± SD)
<b>Összesen</b>	160	0,40 ± 0,78	208	0,30 ± 0,78*
<b>CV</b>	119	0,30 ± 0,69	143	0,21 ± 0,57**
<b>HF</b>	61	0,15 ± 0,54	52	0,07 ± 0,34**

\* p<0,01; \*\* p<0,05

Az U.S. Carvedilol Heart Failure Program klinikai eredményeit használták fel a szerzők a várható élettartam és az életfogytig várható egészségügyi költségek modellezésénél. Mivel ezt a vizsgálatot korán lezárták ezért a hosszú-távú hatékonyság, kimenetek számításánál (hagyományos terápia esetén) a SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) tapasztalatait, megállapításait használták fel. A carvedilol kezelésnél két scenáriót alakítottak ki, az egyikben („korlátozott”) 6 hónap után a konvencionális terápia valószínűségével lehetséges a HF halálozás és hospitalizáció, míg a másik („kiterjesztett”) esetben 6 hónap után lineárisan csökken a carvedilol hatásossága a hagyományos terápia szintjére a 3. év végére (38 - 39. táblázat.). A carvedilol kezeléssel a ráfordítások enyhén emelkednek, de életév nyereség is jelentkezik, és így a megmenetett életevékre jutó költség az általánosan elfogadott finanszírozási küszöb alatt volt minden esetben (Delea, 1999.).



**39. táblázat:Várható élettartam és egészségügyi ellátási költségek az U.S. Carvedilol Trial alapján**

		„Korlátozott” haszon szcenárió		„Kiterjesztett” haszon szcenárió	
	Hagyományos terápia	carvedilol	Különbség	carvedilol	Különbség
<b>Várható élettévek</b>					
<b>Nem- diszkontált</b>	6,67	6,98	0,31	7,62	0,95
<b>Diszkontált (3%)</b>	5,72	5,98	0,26	6,51	0,79
<b>Diszkontált költségek (US \$, 3%)</b>					
<b>CHF eredetű</b>					
<b>Gyógyszer</b>	4263	11008	6745	11981	7718
<b>Járóbeteg ellátás</b>	12378	13111	733	14256	1878
<b>Fekvőbeteg ellátás</b>	12115	12301	186	12630	515
<b>Összesen</b>	28756	36420	7664	38867	10111
<b>Nem-CHF eredetű</b>	40572	42444	1872	46196	5624
<b>Összesen</b>	69328	78864	9536	85063	15735

## 9.1 Az elkerülhető költségek a finanszírozó szemszögéből Magyarországon

A szívelégtelenség, magasvérnyomás betegségek a megfelelő, ajánlások szerinti folyamatos orvosi, gyógyszeres kezelése mellett is progrediálnak, és újabb súlyos tünetek is jelentkezhetnek, amelyek nemcsak orvosi ellátást igényelnek, hanem akár életveszélyes állapotot, halált okozhatnak. A diuretikum, ACE-gátló, ARB gyógyszerek szedése mellé adott béta-blockolók javítják a túlélést, és csökkentik a hospitalizációk, MI, stroke előfordulását szívelégtelen, magasvérnyomású betegeknél, ami a gyógyszeres terápia által elért haszonként, költség csökkenésként értékelendő. A carvedilol kezelés előnyeként nemcsak ezen események száma kedvezőbb, de a kórházi, sürgősségi ellátások hossza is, ami szintén megtakarítást jelent a szolgáltatóknál. A béta-blockoló terápiával a finanszírozónál közvetlenül jelentkező megtakarítás tehát a ritkább igénybevételből adódik, közvetetten pedig a szolgáltatón keresztül, azok rövidebb kezelési idejéből. A carvedilol-lal elérhető egészségnyereség emellett kiegészül a várható élettartam növekedésével (0,31-2,4 év), amelynek gazdasági értékelése nem egyértelmű, jelentős különbségek lehetnek az egyes nézőpontok és módszerek alapján, bár a hazai alacsony várható átlagéletkor adatok miatt ez talán az egyik legfontosabb haszna a szer alkalmazásának.

A carvedilol felvétele a HF, magasvérnyomású, stabil anginás betegek terápiájába, a diuretikum, ACE-gátló, ARB mellé, jelentős relatív mortalitás (20-40%), MI (50%) és hospitalizáció (20-40%) csökkenést eredményez. Az elkerült hospitalizációk betegenként elérheti a 8%-ot, ez CV eredettel kb. 5% és HF eredettel kb. 3%, az MI elkerülés szintén kb. 3%. RCT-k eredményei alapján a kórházi felvételek csökkentése mellett a carvedilol kezeléssel csökkent a szükséges egyéb eljárás, kivizsgálás is (echokardiográfia, pulmonáris-arteriális katéterezés).

Az OEP térítései a magasvérnyomású, szívelégtelen, stabil anginás betegpopulációra nem ismertek, hiszen nincs nyilvános, részletes regiszter az esetekről, elszámolásokról, így a betegség-költség („cost of illness”) nem meghatározható a finanszírozó szempontjából sem. A szolgáltatók (kórházak) részéről elszámolt teljesítményről részletes, pontos adatok nincsenek, ezért az ezeknél a betegeknél gyakrabban lejelentett HBCs 5.0 kódokat és súlyszámokat (134 000 Ft-os ponttal) mutatjuk be (40. táblázat.). Társadalmi nézőpontból ezen betegségek hazai terhei jelenleg szintén nem meghatározhatók, hiszen nincsenek

részletes adatok a betegek erőforrás felhasználásáról sem, valamint hiányzik az igénybevétel elfogadott értékelése, árazása is, csak úgy mint a munkából való kiesés, segítségre rászorulás adatai.

**40. táblázat: A szívelégtelenség, magasvérnyomás és satbil angina, valamint azok lehetséges vonzatainak kórházi elszámolása**

Főcsoport	HBCS kód	Súlyszám	HBCS megnevezés	Térítés
05P	177A	10,05107	Coronaria bypass, katéterezéssel	1 346 843 Ft
05P	177B	8,10357	Coronaria bypass, katéterezés nélkül	1 085 878 Ft
05P	177C	11,19975	Coronaria bypass (négy vagy több), katéterezéssel	1 500 767 Ft
05P	177D	9,22446	Coronaria bypass (négy vagy több), katéterezés nélkül	1 236 078 Ft
05P	183C	5,88644	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezeléssel (egy vagy több stenttel)	788 783 Ft
05P	183D	3,58661	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezeléssel stent nélkül	480 606 Ft
05P	183E	5,22437	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)	700 066 Ft
05P	183F	2,94422	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezelés nélkül stent nélkül	394 525 Ft
05P	190A	9,57192	Percutan cardiovascularis műtét és bypass műtét	1 282 637 Ft
05P	2040	1,49904	Keringési rendszer egyéb műtétei	200 871 Ft
05M	2050	2,71050	AMI thrombolysis kezeléssel	363 207 Ft
05M	2070	1,82023	AMI speciális kezelés nélkül	243 911 Ft
05P	2081	7,14697	AMI PTCA-val (egy vagy több stenttel)	957 694 Ft
05P	2082	4,84391	AMI PTCA-val stent nélkül	649 084 Ft
05M	2090	4,75704	AMI thrombolysise i.v. szöveti plazminogén aktivátorral, streptokinaze allergia esetén, vagy streptokinaze kezelést követően	637 443 Ft
05M	2130	0,91543	Szívelégtelenség	122 668 Ft
05M	2220	0,96748	Angina pectoris, komplex non-invazív vizsgálattal	129 642 Ft
05M	2230	0,56686	Atherosclerosis, angina pectoris, egyéb keringési betegségek	75 959 Ft
05M	2240	0,49031	Hypertonia	65 702 Ft
05S	2241	0,20433	Hypertoniás krízis sürgősségi ellátása	27 380 Ft
05M	269Z	3,11409	Szívelégtelenség súlyos társult betegséggel	417 288 Ft

A carvedilol kezeléssel HF-ben a különböző nemű, korú, súlyosságú betegeknel több elemzés alapján is a kimenetek hasonlóak, kb. azonos az elkerült események száma. Az egyes randomizált kontrollált vizsgálatokba beválogatott eltérő populációnál az azonos végpontokban az eredmények kisebb eltérést mutatnak, de ezek alapján már megbecsülhető az erőforrások igénybevétele.

A szívelégtelenség fődiagnózisra jutó OEP térítés 122.668 Ft, amely ha társult súlyos betegséggel, akkor 417.288 Ft. Az angina kezelésért komplex vizsgálattal 129.642 Ft-ot, az AMI ellátásáért legalább 243.911 Ft-ot, de általában 363.207 Ft-ot számolnak el a szolgáltatók, ez azonban egyes kezeléseknél eléri a 637-957 ezer Ft-ot is. Ezt még kiegészíti a betegek kontrollja, követése az esemény után, ami echokardiográfiát, krónikus ápolást is jelent, melyek együttesen az első évben elérik a 60.000 Ft-ot. Amennyiben a beteg állapota olyan, akkor műtétes eljárásokra is szükség van, amelyek költség vonzata 400 ezer és 1,5 millió Ft közt lehetséges.

A szükséges ráfordítások teljes körét nem vontuk be a költség számításba, mert a hazai eljárások, standard terápiák részleteiről nincs elfogadott, részletes adat (szakorvosi kontrollok, gyógyszerelés, stb.), tehát csak gyengítené az eredmények megbízhatóságát (41. táblázat.).

#### **41. táblázat: Az AMI-hoz kötődő egyéb költségek, kivéve gyógyszeres terápia**

<b>Egészségügyi szolgáltatás</b>	<b>Felhasznált mennyiség</b>	<b>Elszámolás</b>	<b>Térítés</b>
2D-echocardiographia	2 alkalom/év	1269 német pont	3400 Ft
Ambuláns vagy kórházi rehabilitáció	2 hét az 1. évben	Krónikus ellátás napi díja 4050 Ft/nap	56 700 Ft

Az U.S. Carvedilol Trial eredményei szerint a teljes hospitalizáció csökkenése 8% (27% vs. 19%), ezen belül a CV eredetű hospitalizáció 5%-ot (20% vs. 15%), a HF eredetű 3%-ot (9% vs. 6%) csökkent (Fowler, 2001).

A HBCs 5.0 teljesítmény pontjai alapján a carvedilol-lal kezelt betegenként a szívelégtelenség elkerülhető kórházi költsége évente 3.680 Ft, a kardiovaszkuláris költségek

20 és 75 ezer Ft közt vannak. A kardiovaszkuláris műtétek közt a legjobb eredményeséget (pl.: eseménymentes túlélés) a CABG, vagy a stentek egy fejlettebb csoportja tudja felmutatni, ezek alkalmazása egyre gyakoribb, és feltehetőleg bővül a fejlett országok felhasználása alapján. Ezen technológiák költségei azonban az 1 millió Ft feletti ellátások közé tartoznak, vagyis carvedilol-lal kezelt betegenként az elkerült éves kardiovaszkuláris költség meghaladhatja az 50.000 Ft-ot.

A jelenlegi finanszírozási feltételek mellett a carvedilol terápia éves költsége betegenként a finanszírozó szemszögéből 38.052 – 50.736 Ft közt van dózistól függően (42. táblázat.), vagyis a megmentett életévek értékelése nélkül is költségcsökkentő a terápia a hazai ellátó rendszerben, az U.S. Carvedilol kimenetei alapján a RAS, diuretikum terápia kiegészítéseként HF kezelésében. A study alapján tehát jelentős hospitalizációs és nettó teljes megtakarítás érhető el a carvedilol terápiával a finanszírozó szemszögéből, amit kiegészít a 0,31-0,95 év várható élettartam emelkedés is.

A COPERNICUS vizsgálat esetében tapasztalt CV és HF hospitalizációs gyakoriságokat tekintve (Packer, 2002) a carvedilol-lal kiegészített hagyományos terápia HF betegenként 8.000 – 20.000 Ft költség csökkenést eredményez évente (hospitalizációs költségek – gyógyszer költség). A HF eredetű kórházi felvétel csökkenés 6,6%, vagyis mintegy 8096 Ft, amit kiegészít a CV eredetű 5,6% csökkenés, ami az előző vizsgálatához hasonló eredmény, tehát további 22 és 84 ezer Ft közötti összeg, ami a részletes regiszterek, dokumentációk alapján lenne pontosan meghatározható, átlagosan kb. 55.000 Ft. A carvedilol terápia gazdaságossági mutatóit megerősíti ez a vizsgálat is, azaz nettó költség megtakarítás érhető el a HF betegek adatai alapján hazánkban a finanszírozó szemszögéből. A cikk szerint 70 halálozás kerülhető el 1000 beteg kezelésével, aminek jelenlegi E-Alapot terhelő költsége 38-50,7 millió Ft, eseményenként 542-724 ezer Ft.

Az OEP a szívelégtelen betegek carvedilol kezelésével, a hagyományos terápiák kiegészítéseként, megtakarítást ér el a direkt egészségügyi kiadásokban a várható túlélés javításának figyelembe vétele nélkül. A nagy betegszámú RCT-k meta-analízise szerint a carvedilol kezeléssel a legnagyobb a várható átlagos élettartam növekedés, 1,68 év, ez a metoprolol esetén 1,17 év, emellett azonban nincs szignifikáns, robosztus adat az eltérő egészségügyi erőforrás igénybevételről.

**42. táblázat: Napi terápiás költségek, (Talliton, Betaloc, Betaloc Zok, Concor)**

Gyógyszernév	Kisz erelés (x)	Ható anya g	Tá m %	Fogy ár nettó	Fogyár bruttó	Támog atás nettó	Támog atás bruttó	Term .ár	NTK Term. Áron	NTK Fogyár bruttó	NTK Támog atás bruttó	NTK Beteg fizet	Éves TK Term. Áron	Éves TK Fogyár bruttó	Éves TK Támog atás bruttó	Éves TK Beteg fizet
<b>Talliton 12,5 mg tableta</b>	30	Carv edilol	FIX	1733	1820	1213	1274	1334	<b>133,40</b>	<b>182,00</b>	<b>127,40</b>	<b>54,60</b>	48 024	65 520	45 864	19 656
<b>Talliton 25 mg tableta</b>	30	carve dilol	FIX	2876	3020	2013	2114	2287	<b>114,35</b>	<b>151,00</b>	<b>105,70</b>	<b>45,30</b>	41 166	54 360	38 052	16 308
<b>Talliton 6,25 mg tableta</b>	30	carve dilol	FIX	873	917	611	642	666	<b>133,20</b>	<b>183,40</b>	<b>128,40</b>	<b>55,00</b>	47 952	66 024	46 224	19 800
<b>Talliton 12,5 mg tableta</b>	30	carve dilol	FIX	1733	1820	1213	1274	1334	<b>177,87</b>	<b>242,67</b>	<b>169,87</b>	<b>72,80</b>	64 032	87 360	61 152	26 208
<b>Talliton 25 mg tableta</b>	30	carve dilol	FIX	2876	3020	2013	2114	2287	<b>152,47</b>	<b>201,33</b>	<b>140,93</b>	<b>60,40</b>	54 888	72 480	50 736	21 744
<b>Talliton 6,25 mg tableta</b>	30	carve dilol	FIX	873	917	611	642	666	<b>177,60</b>	<b>244,53</b>	<b>171,20</b>	<b>73,33</b>	63 936	88 032	61 632	26 400
Betaloc 100 mg tableta	20	meto prolol	FIX	651	684	587	616	478	35,85	51,30	46,20	5,10	12 906	18 468	16 632	1 836
Betaloc 50 mg tableta	100	meto prolol	FIX	799	839	719	755	609	18,27	25,17	22,65	2,52	6 577	9 061	8 154	907
Betaloc 50 mg tableta	30	meto prolol	FIX	549	576	216	227	400	40,00	57,60	22,70	34,90	14 400	20 736	8 172	12 564
Betaloc Zok 100 mg retard tableta	30	meto prolol	90	1 263	1 326	1 147	1 204	963	48,15	66,30	60,20	6,10	17 334	23 868	21 672	2 196
Betaloc Zok 50 mg retard tableta	30	meto prolol	90	756	794	686	720	575	57,50	79,40	72,00	7,40	20 700	28 584	25 920	2 664

*Napi 50 mg carvedilol dózissal számolva*

**42. táblázat: Napi terápiás költségek, (Talliton, Betaloc, Betaloc Zok, Concor), folytatás**

Gyógyszernev	Kisz erelés (x)	Ható anya g	Tá m %	Fogy ár nettó	Fogyár bruttó	Támog atás nettó	Támog atás bruttó	Term ár	NTK Term. Áron	NTK Fogyár bruttó	NTK Támog atás bruttó	NTK Beteg fizet	Éves TK Term. Áron	Éves TK Fogyár bruttó	Éves TK Támog atás bruttó	Éves TK Beteg fizet
<b>Talliton 12,5 mg tabletta</b>	30	carvedilol	FIX	1733	1820	1213	1274	1334	<b>133,40</b>	<b>182,00</b>	<b>127,40</b>	<b>54,60</b>	48 024	65 520	45 864	19 656
<b>Talliton 25 mg tabletta</b>	30	carvedilol	FIX	2876	3020	2013	2114	2287	<b>114,35</b>	<b>151,00</b>	<b>105,70</b>	<b>45,30</b>	41 166	54 360	38 052	16 308
<b>Talliton 6,25 mg tabletta</b>	30	carvedilol	FIX	873	917	611	642	666	<b>133,20</b>	<b>183,40</b>	<b>128,40</b>	<b>55,00</b>	47 952	66 024	46 224	19 800
<b>Talliton 12,5 mg tabletta</b>	30	carvedilol	FIX	1733	1820	1213	1274	1334	<b>177,87</b>	<b>242,67</b>	<b>169,87</b>	<b>72,80</b>	64 032	87 360	61 152	26 208
<b>Talliton 25 mg tabletta</b>	30	carvedilol	FIX	2876	3020	2013	2114	2287	<b>152,47</b>	<b>201,33</b>	<b>140,93</b>	<b>60,40</b>	54 888	72 480	50 736	21 744
<b>Talliton 6,25 mg tabletta</b>	30	carvedilol	FIX	873	917	611	642	666	<b>177,60</b>	<b>244,53</b>	<b>171,20</b>	<b>73,33</b>	63 936	88 032	61 632	26 400
Concor 10 filmtabletta	100	bisoprolol	FIX	6 135	6 442	3 489	3 663	5 033	50,33	64,42	36,63	27,79	18 119	23 191	13 187	10 004
Concor 10 filmtabletta	30	bisoprolol	FIX	1 801	1 891	1 047	1 099	1 386	46,20	63,03	36,63	26,40	16 632	22 692	13 188	9 504
Concor 10 filmtabletta	60	bisoprolol	FIX	3 581	3 760	2 093	2 198	2 866	47,77	62,67	36,63	26,03	17 196	22 560	13 188	9 372
Concor 5 filmtabletta	100	bisoprolol	FIX	3 826	4 017	2 249	2 361	3 062	61,24	80,34	47,22	33,12	22 046	28 922	16 999	11 923
Concor 5 filmtabletta	30	bisoprolol	FIX	1 155	1 213	674	708	881	58,73	80,87	47,20	33,67	21 144	29 112	16 992	12 120
Concor 5 filmtabletta	60	bisoprolol	FIX	2 308	2 423	1 350	1 417	1 821	60,70	80,77	47,23	33,53	21 852	29 076	17 004	12 072

*Napi 50 mg carvedilol dózissal számolva*

## **10 Megbeszélés és javaslatok**

### **10.1 Megbeszélés**

Elemzésünk célja a harmadik generációs béta-blockoló, carvedilol, klinikai hatásosságának összehasonlítása a legjelentősebb hazai szelektív béta-blockolókkal (metoprolol, bisoprolol) a kemény klinikai végpontokban a rendelkezésre álló hazai és nemzetközi szakirodalom alapján. Tanulmányunkban megvizsgáltuk, hogy a felsorolt szerekek a magasvérnyomás, szívelégtelenség, stabil angina kezelésében mi a terápia haszna, az elérhető egészségnyereség (dimenziója – kimenet/outcome típusa), mekkora annak nagysága. Az érintett hazai betegpopuláció meghatározásához a rendelkezésre álló statisztikai (incidencia, prevalencia) adatok csak fenntartásokkal kezelhetők, ezért ezek alapján a terápia költségvetési-kihatása elvárható pontossággal nem számítható.

A vizsgált terápia (carvedilol, metoprolol, bisoprolol) hatásossága azonos a magasvérnyomás, szívelégtelenség, stabil angina kezelésében a hazai és nemzetközi publikált jó minőségű eredmények szerint, tehát nem található bizonyíték a klinikai hatásosságban, eredményességben, a kemény végpontokban, az erőforrás felhasználásban olyan eltérésre, amely indokolhatja az eltérő mértékű társadalombiztosítási támogatást. Az elemzésünk alapján a hagyományos terápia (RAS terápia, diuretikum, stb.) kiegészítéseként alkalmazott béta-blockoló javítja a túlélést, nem csökkenti az életminőséget, és költségcsökkentő, mivel kisebb az orvosi, kórházi igénybevétel, erőforrás felhasználás.

A carvedilol terápia hatásosságát nagyszámú randomizált, kontrollált vizsgálat (több mint 210 RCT publikáció a nemzetközi szakirodalomban) elemezte eltérő kimeneteket követve, melyek egy jelentős része köztes végpontnak tekinthető (vérnyomás, glicémiás kontroll, stb.), míg igen sok közlemény kemény végpontokban elért eredményeken alapszik (különböző kardiológia halálozások).



A nemzetközi és hazai szakirodalomban, randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján, ahol a carvedilol-t 5342 követett beteg, mintegy 5100 betegéve alapján értékelték (U.S. Carvedilol, COPERNICUS, CAPRICORN vizsgálatok) enyhe, közepes, és súlyos szívelgtelen betegek terápiájában megállapították a hatóanyagok hosszútávú hatásosságát a mortalitás, a hospitalizáció jelentős csökkentésében, eltérő mértékben az egyes beteg alcsoportok szerint, a hagyományos terápia kiegészítéseként. A béta-blockolókkal készült életminőség tanulmányok eredményei kis mértékű eltéréseket adtak a megfigyelésekben, heterogén eredménnyel, így a készítmények ilyen jellegű hatása nem bizonyított.

Az U.S. Carvedilol Heart Failure Study-ban (n = 1094) a vizsgálat lezárásakor az aktív hatóanyaggal kezelt betegek közül magasabb arányban álltak kezelés alatt, vagy fejezték azt be, mint a placebo-val (89% vs. 83%, p = 0,002). A teljes mortalitás 7,8% vs. 3,2%, a mortalitás csökkentés 65% (p < 0, 001) volt a carvedilol-t preferálva. A kardiovaszkuláris hospitalizáció csökkenés 27% (19,6% vs. 14,1%, p = 0,036), a halálozás vagy hospitalizáció kombinált végpontban a csökkenés 38% (24,6% vs. 15,8%, p < 0, 001) volt.

A vizsgálat betegeinek adataiból Markov-modell segítségével számítottak várható élettartamot, a várható élettartam szívelgtelenségben carvedilol esetén 6,98-7,62 év, míg a kontroll csoportban ez 6,67 év, vagyis a várható életévnyereség 0,31-0,95 év.

Nem-kívánatos esemény (halálozás, állapot romlás, nehéz légzés, stb.) a placebo csoportban gyakrabban fordult elő, mint az aktív hatóanyagnál. A teljes hospitalizáció kockázat csökkenés 29% (p = 0,009), ugyanez kardiovaszkuláris okból 28% (p = 0,034), és szívelgtelenség miatt 38% (p = 0,041) ezen belül a kórházi napok száma 49%-kal, az intenzív napok száma 77%-kal csökkent, az összesített halálozás vagy hospitalizáció kockázat csökkenés 35% (p = 0,0008). Az eredményeket nem befolyásolta a nem, a kor, a kezdeti bal-kamrai ejekciós frakció, a szívelgtelenség súlyossága, etiológiája. Az erőforrás felhasználást csak korlátozottan lehetett értékelni, mert primer adatgyűjtés nem volt (a számításokat csak a kórházi ellátásra végezték el 1994-es árákon).

A COPERNICUS vizsgálatban (n = 1156) súlyos szívelgtelen beteg körében a carvedilol és a placebo összehasonlításakor az éves mortalitási arány 19,7% vs. 12,8%, vagyis a carvedilol 35%-kal csökkentette a halálozási kockázatot (p = 0,00013), míg a halálozás vagy bármely hospitalizáció kockázata 24%-kal csökkent (p = 0,00004). Az első évben a halálozás

kumulatív esélye 18,5% placebo-val és 11,4% az aktív szerrel. A kardiovaszkuláris halálozás vagy hospitalizáció 1 éves kumulált kockázata (ITT alapján) 41,6% vs. 30,3%, a különbség 27% ( $p = 0,00002$ ), a szívelégtelenség esetében ez 37,9% vs. 25,5%, a különbség 31% ( $p = 0,00004$ ). A kombinált halálozás vagy hospitalizáció végpontban az eredmény 507vs. 425 eset, ami 24% csökkenést jelent.

A COPERNICUS vizsgálatban megfigyelt súlyos nem-kívánatos események közti szignifikáns különbségek, mint szívelégtelenség (24,1% vs. 16,6%), hirtelen halál (6,1% vs. 3,9%), ventriculáris tachycardia (2,3% vs. 1,0%), cardiogen shock (1,7% vs. 0,4%). Beteg globális értékelése alapján a carvedilol betegek nagyobb része ért el jelentős (21,1% vs. 16,1%) vagy közepes (28,5% vs. 23,9%) javulást és kisebb része mutatott közepes (1,2% vs. 2,5%) vagy jelentős (0,3% vs. 1,7%) romlást.

A legmagasabb kockázatú betegeknél a carvedilol-lal 39%-os ( $p = 0,009$ ) a halálozás, 29%-os ( $p = 0,003$ ) a kombinált halálozás vagy hospitalizáció végpontban elért kockázat csökkenés. A szerzők számításai szerint 1000 súlyos szívelégtelen beteg carvedilol terápiájával kb. 70 korai halálozás lenne elkerülhető.

A nem, kor, bal-kamrai ejekciós frakció, szívelégtelenség oka, vizsgálati centrum helye, szívelégtelenség miatti hospitalizáció az elmúlt 1 évben ismérvek szerint képzett alcsoportokban hasonló volt a halálozás és a kombinált halálozás vagy hospitalizáció csökkenésének iránya és nagysága.

Nagy kockázatú szívelégtelen betegeknél a carvedilol terápia, csökkenti a magas mortalitási és nagy koronária esemény (major coronary events) arányt. A CAPRICORN vizsgálatban akut myokardiális infarktuson átesett, bal-kamrai ejekciós frakció  $\leq 40\%$ , betegeknél ( $n = 1959$ ), szignifikánsan csökkent a teljes és a kardiovaszkuláris mortalitás (12% vs. 15% és 11% vs. 14%), a nem fatális myokardiális infarktus előfordulása (3% vs. 6%), illetve a teljes halálozás és nem-fatális myokardiális infarktus kombinált eredménye is (14% vs. 20%).

Kettős-vak, randomizált elrendezésben hasonlították össze a carvedilol (25mg 2x/nap,  $n = 1511$ ) és a metoprolol-tartarát (50mg 2x/nap,  $n = 1518$ ) hatásosságát (LVEF  $\leq 0,35$ ) betegeken, átlagosan 58 hónap követéssel (COMET vizsgálat).

A COMET vizsgálat eredményei szerint a fatális vagy nem-fatális akut myokardiális infarktus incidenciája szignifikánsan alacsonyabb a carvedilol kezelés mellett, mint a metoprolol-lal (HR: 0,71; 95% CI: 0,52-0,97,  $p = 0,03$ ). A kombinált kardiovaszkuláris

halálozás, szív transzplantáció, és a nem-fatális akut myokardiális infarktus vagy hospitalizáció szívelégtelenség miatt végpontban a carvedilol szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult, mint a metoprolol (HR: 0,88;  $p = 0,01$ ), hasonlóan a fatális vagy nem-fatális myokardiális infarktus kockázatánál (HR: 0,70;  $p = 0,04$ ).

A COMET vizsgálat eredményei alapján a mortalitás abszolút csökkenése 6% (40%-ról 34%-ra), az éves mortalitás 10%-ról 8,3%-ra mérséklődött, a közepes túlélés 1,4 évvel hosszabb a carvedilol terápiával kezelt körében számítva. A kombinált mortalitás vagy morbiditás végpont eredményeit elsősorban a mortalitási adatok dominálták. A túlélési előny kb. 6 hónapot jelent a carvedilol kezelés esetén a metoprolol-hoz képest. Az abszolút mortalitás csökkenés 5 évre 5,7% a carvedilol-lal a metoprolol-hoz képest és a medián túlélés 1,4 évvel magasabb, (8,0 vs. 6,6 év), tehát 59 beteg kezelése szükséges 1 élet megmentéséhez.

A NYHA osztály és a terápia felfüggesztése végpontokban a kezelés egész tartama alatt nem találtak különbséget a két csoport között.

A hospitalizációk gyakoriságában sincs szignifikáns eltérés, csak a részletes bontásban található a szívelégtelenség kezelés potenciális komplikációinál enyhe előny a metoprolol kezelésnél.

A megfigyelt mellékhatások típusa és előfordulása hasonló volt a két vizsgálati karon, nem volt szignifikáns eltérés a súlyos nem-kívánatos események előfordulásában sem.

Hasonló klinikai kimenetekkel készültek randomizált, kontrollált vizsgálatok a metoprolol és a bisoprolol terápiákkal is, elsősorban placebo kontroll mellett, melyekben a vizsgált betegcsoport hasonló, nem teljesen egyező populáció volt, mint a carvedilol vizsgálatokban és az elért eredmények is hasonlóak az előbb ismertetettekhez.

Több randomizált, kontrollált vizsgálat is elemezte a carvedilol hatását a szénhidrát, lipid anyagcserére (inzulin rezisztencia, HDL, LDL és teljes koleszterin, triglicerid szint,  $n=45-1210$ ) összehasonlítva más béta-blokkolókkal (metoprolol, atenolol). A megfigyelt végpontokban a carvedilol nem befolyásolta vagy javította az értékeket, míg a másik hatóanyagok rontották azokat, bár ezek a vizsgálatok nem elemezték kemény végpontokat, mortalitási, morbiditási adatokat és erőforrás felhasználást sem. Azonban ezen megállapítások, következtetések már a legfrissebb magyar hypertónia kezelési irányelvben is

érvényesülnek (MHT állásfoglalása és ajánlása, 2005.), eszerint a béta-blokkolók előnytelen metabolikus hatással rendelkeznek, kivéve a carvedilol-t.

A hazai és nemzetközi szakirodalomban ismertett carvedilol, metoprolol, bisoprolol randomizált, kontrollált vizsgálatok meta-analízisei alapján a 3 szer klinikai hatásosságában a szívelégtelenség kezelésében kemény végpontok esetén nincs bizonyított eltérés – kardiovaszkuláris, szívelégtelenség eredetű halálozás (mortalitás csökkenés 35-65%), emellett a hospitalizáció mérséklésében is (20-50%) -, így nem mutatható fel olyan tudományos bizonyíték, amely a három szer differenciált támogatását indokolná.

## 10.2 Javaslato

A vizsgált szerek (carvedilol, metoprolol, bisoprolol) hatásossága a szívelégtelenség és hypertónia esetén tudományos bizonyítékokkal igen jól alátámasztott. Az orvosszakma és a finanszírozó döntéseinek előkészítése érdekében célszerűnek látszik:

- a betegség lefolyásának/progressziójának hazai betegen történő elemzését,
- a szerek hosszú távú finanszírozhatóságának a vizsgálata, különböző nagyságú és összetételű célpopuláció esetében,
- a szerek alkalmazása során a költségek és a költség-hatékonyság becslését hazai körülmények között hazai adatgyűjtés alapján.

### **A carvedilol, metoprolol, bisoprolol terápia hazai célpopulációja**

A hazai szakmai tapasztalatok és gyakorlat mellett, a célpopuláció meghatározásakor célszerűnek látszik figyelembe venni a következőket:

- a randomizált kontrollált vizsgálatok beválogatási és kizárási kritériumainak figyelembevétele, hiszen a tudományos eredmények interpretálhatósága abban az esetben a legegységesebb, amikor a hazai célpopuláció jellemzői megfelelnek/közelítenek (legalábbis nem térnek el lényegesen) az RCT-kben résztvevő betegek jellemzőihez. (Természetesen nem teljes megfelelésre gondolunk – ez a napi gyakorlat körülményei között egyrészt lehetetlen másrészt nem is szükséges – hanem a betegek főbb klinikai paramétereinek egymáshoz való közelítése a fontos.)

### **A betegség lefolyásának/progressziójának hazai betegeken történő elemzése**

A szívelégtelenség és hypertónia megbetegedéssel progressziójával kapcsolatos nemzetközi és hazai tapasztalatok összehasonlítása lényeges, hiszen amennyiben a betegség lefolyásának a legfőbb paramétere hazánkban hasonlatosak a nemzetközi eredményekkel akkor a

hazánkban rendelkezésre álló terápiák várható hatását is nagyobb validitással becsülhetjük. Hazánkban jól vezetett országos regiszter a szívelégtelenség, magasvérnyomás, stabil angina esetén még nem került létrehozásra, ezért nagyon fontos lenne olyan ellátó/kutató hely (kórház/klinika) azonosítása, ahol többéves szisztematikus adatgyűjtés folyik ezen betegségek területén (lokális regiszter), és ahol ez az adatbázis van olyan minőségű, hogy abból megalapozott hipotézis legyen felállítható a szívelégtelenség, hypertónia és a stabil angina epidemiológiájával és terápiájával kapcsolatosan országos szinten is.

### **A carvedilol, metoprolol, bisoprolol .szerek finanszírozhatóságának vizsgálata**

Az RCT-ekből származó hatásosság (efficacy) mellett figyelembe kell venni a hazai gyakorlatot (terápia, betegutak, eredmény mérésének lehetősége, és más lényeges elemek) és a rendelkezésre álló finanszírozási lehetőségeket (affordability). A finanszírozás / finanszírozhatóság esetén célszerű vizsgálni egyrészt:

- az egészségügyre, ezen belül szív-keringési betegségekre, ezen belül is a szívelégtelenség és a hypertónia terápiára, fordítható 'plussz/új' pénzügyi források legjobb felhasználásának/allokációjának módját ,
- ettől teljesen függetlenül az E-Alap által jelenleg finanszírozott – másutt használatos –gyógyszerekre (és más ellátásokra) költött források újraelosztásának/reallokációjának a lehetőségét is. A gyógyszerek területén jelentős mértékű az E-Alapból történő olyan finanszírozás, amely olyan gyógyszerek esetén kerül kifizetésre, ahol nagyon kevés, nagyon gyenge a rendelkezésre álló tudományos bizonyíték illetve egyáltalán nem állnak rendelkezésre tudományos bizonyítékok. Ezekben az esetekben az egészségügyi-közgazdaságtanban legnagyobb mértékben használt haszon-áldozat költség rendkívül kedvező, hiszen a reallokáció során nem kell az adott területen az elvont finanszírozás miatti kieső haszonnal számolnunk – amely egyébként levonásra kerül a reallokáció eredménye által finanszírozott gyógyszer által elért haszonból.

## **A carvedilol, metoprolol, bisoprolol szerek alkalmazása során a költségek és a költség-hatékonyság becslése hazánkban**

Az Európai Unió más tagállamaihoz hasonlóan (a „régii” tagállamokban) a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadása során, hazánkban is javasolt az adott gyógyszerrel kapcsolatos költség, budget impact, költség-hatékonyság (szükség esetén költség-hasznosság és más) egészség-gazdaságtani vizsgálat eredményinek a prezentálása. (Ennek a leírását az EüM irányelv az egészségügyi-gazdaságtani elemzések készítéséről (2002) tartalmazza)<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez, Egészségügyi Közlöny LII. Évf; 11. szám, 1313-1334.

## 11 Irodalom

Bakris GL, Fonseca V, és mtsai., Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension, JAMA. 2004; 292: 2227-2236.

Bakris GL, Bell DSH, és mtsai., The rationale and design of the glyceic effects in diabetes mellitus carvedilol-metoprolol comparison in hypertensives (GEMINI) trial, J Diab Compl. 19 (2005) 74-79.

Bolger AP, Al-Nasser F, Beta-blockers for chronic heart failure. Surviving longer but feeling better? Int J Cardiol 2003; 92: 1-8.

Borrello F, Beahan M, és mtsai., Reappraisal of  $\beta$ -blocker therapy in the acute and chronic post-myocardial infarction period, Rev Cardiovasc Med 2003; 4(suppl): S13-S24.

Bouzamondo A, Hulot JS, és mtsai., Beta-blocker benefit according to severity of heart failure, Eur J Heart Fail, 2003; 5: 281-289.

Bristow MR, Gilbert EM, és mtsai., Carvedilol produces dose-related improvements in left-ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure, Circulation, 1996; 94: 2807-2816.

Chahoud G, Joseph J, Beta-blockade in chronic heart failure: does it work in everyone? Curr Opin Cardiol 2003, 18: 400-405.

Chobanian AV, Bakris GL, és mtsai., Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, Hypertension 2003; 42: 1206-1252.



Cice G, Tagliamonte E, és mtsai., Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Eur Heart J* 2000; 21: 1259-1264.

Cleland JGF, Goode K, és mtsai., A description of the clinical characteristic at baseline of patients recruited into the carvedilol or metoprolol European trial (COMET), *Cardiovasc Drug Ther.* 18 (2004) 139-152.

Coats AJS, CAPRICORN: a story of alpha allocation and beta-blockers in left ventricular dysfunction post-MI, *Int J Cardiol.* 78 (2001) 109-113 (Editorial)

Connolly SJ, Cybulsky I, és mtsai., Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: The  $\beta$ -blocker Length Of Stay (BLOS) study, *Am Heart J*, 2003; 145: 226-32.

Dargie HJ, Design and methodology of the CAPRICORN trial – a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *Eur J Heart Failure.* 1 (2000) 325-332

Dargie HJ, Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial, *Lancet* 2001; 357: 1385-90.

Deedwania PC, Giles TD, és mtsai., Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF, *Am Heart J* 2005; 149: 159-67.

Delea TE, Vera-Llonch M, és mtsai., Cost effectiveness of carvedilol for heart failure, *Am J Cardiol* 1999; 83: 890-896.

Delea TE, Stanford R és mtsai., Death and hospitalization in heart failure patients receiving carvedilol vs. metoprolol tartarate, *Int J Cardiol* 2005; 99: 117-124.

DeMaria AN, Ben-Yehuda O, és mtsai., Highlights of the year in JACC 2004, J Am Coll Cardiol 2005; 45: 137-53.

van der Does R, Hauf-Zachariou U, és mtsai., Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris, Am J Cardiol 1999; 83: 643-649.

Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, és mtsai., A comparative analysis of the results from 4 trials of  $\beta$ -blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS, J Cardiac Fail 2003; 9: 354-363.

Doughty RN, Whalley GA, és mtsai., Effect of carvedilol on left ventricular remodelling after acute myocardial infarction, Circulation 2004; 109: 201-206. (CAPRICORN Echo substudy)

Dulin BR, Haas SJ, és mtsai., Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials, Am J Cardiol 2005; 95: 896-898.

Fagerberg B, Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF), Lancet 1999; 353: 2001-07.

Fowler MB, Vera-Llonch M, és mtsai., Influence of Carvedilol on Hospitalization in Heart Failure: Incidence, Resource Utilization and Costs J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1692-9.

Fowler MB, Vera-Llonch M, et al., Influence of carvedilol on hospitalizations in heart failure: incidence, resource utilization and cost. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1692-9.

Fowler MB, Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure, Am J Cardiol 2004; 93(suppl): 35B-39B.

Gattis WA, O'Connor CM, és mtsai., Pre-discharge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure, J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1534-41.

Ghali JK, Pina IL, és mtsai., Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure, *Circulation* 2002; 105: 1585-1591.

Gheorghide M, Gattis WA, és mtsai., Rationale and design of the initiation management predischarge: Process for assessment of carvedilol therapy for heart failure (IMPACT-HF) study, *Am Heart J*, 2003; 145 60S-61S

Gilbert EM, Cost-effectiveness of beta-blocker treatment in heart failure, *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3(suppl 3) S42-S47.

Giugliano D, Acampora R és mtsai., Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension, *Ann Int Med.* 1997; 126: 955-9.

Gregory D, Udelson JE, és mtsai., Economic impact of beta blockade in heart failure, *Am J Med.* 2001; 110(7A): 74S-80S

Herlitz J, Wikstrand J, és mtsai., Effects of metoprolol CR/XL on mortality and hospitalizations in patients with heart failure and history of hypertension, *J Cardiac Fail* 2002; 8: 8-14.

Hershberger RE, Nauman DJ, és mtsai., Prospective evaluation of an outpatient heart failure disease management program designed for primary care: The Oregon model, *J Cardiac Fail.* 11 2005; 293-298.

Hori M, Sasayama S, és mtsai., Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: The Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial, *Am Heart J* 2004; 147: 324-30.

Jacob S, Rett K, és mtsai., Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol – metoprolol study, *J Hypertension* 1996; 14: 489-94.

Joglar JA, Acosta AP, és mtsai., Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program, *Am Heart J* 2001; 142: 498-501.

Jones DW, Hall JE, Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure and evidence from new hypertension trials, *Hypertension* 2004; 43: 1-3.

Kiss I, és mtsai., A hypertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei, *Hypertonia és nephrologia*, 2005; 9 (S6): 185-252.

Komajda M, Lutiger B, és mtsai., Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-inhibitor remodeling mild CHF evaluation), *Eur J Heart Fail* 6 (2004) 467-475.

Krum H, Tolerability of carvedilol in heart failure: clinical trials experience, *Am J Cardiol* 2004; 93(suppl): 58B-63B.

Lechat P, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial, *Lancet* 1999; 353: 9-13.

Leizorovicz A, Lechat P, és mtsai., Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II, *Am Heart J* 2002; 143: 301-7.

Levy AR, Briggs AH, és mtsai., Cost-effectiveness of  $\beta$ -blocker therapy with metoprolol or with carvedilol for treatment of heart failure in Canada. *Am Heart J* 2001; 142: 537-43.

Lopez-Sendon J, Swedberg K, és mtsai., Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers, Eur Heart J 2004; 25: 1341-1362.

McMurray J, Kober L, és mtsai., Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction, J Am Coll Cardiol 2005;45: 525-30. (CAPRICORN)

McMurray J, Pfeffer MA, Heart failure, Lancet 2005; 365: 1877-89.

Mehta PA, McDonagh S, és mtsai., Heart failure in a district hospital: are target doses of beta-blocker realistic? Q J Med 2004; 97: 133-139.

Metra M, Giubbini R, és mtsai., Differential effects of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure, Circulation 2000; 102: 546-551.

Nodari S, Metra M, és mtsai., Efficacy and tolerability of the long-term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with or without concomitant diabetes mellitus, Eur J Heart Fail 2003; 5: 803-809.

Packer M, Colucci WS, és mtsai., Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure, Circulation 1996; 94: 2793-2799. (PRECISE)

Packer M, Bristow MR, és mtsai., The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure, N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.

Packer M, Fowler MB, és mtsai., Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure, Circulation 2002; 106: 2194-2199.

Packer M, Coats AJS, és mtsai., Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure, N Eng J Med 2001; 344: 1651-8.

Poole-Wilson P, Cleland JGF, és mtsai., Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET, Eur J heart Fail 2002; 4: 321-329.

Poole-Wilson P, Swedberg K, és mtsai., Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial, Lancet 2003; 362: 7-13.

Poole-Wilson PA, Commentary on the carvedilol or metoprolol European trial (COMET), Am J Cardiol 2004; 93(suppl): 40B-42B

Poulter NR, Wedel H, és mtsai., Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), Lancet, 2005; 366: 907-13.

Rouleau JL, Roecker EB, és mtsai., Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure, J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1423-9.

Ruilope LM, Schiffrin EL, Blood pressure control and benefits of antihypertensive therapy, Hypertension 2001; 38(part 2): 537-542.

Sackner-Bernstein JD, Practical guidelines to optimize effectiveness of  $\beta$ -blockade in patients postinfarction and in those with chronic heart failure, Am J Cardiol 2004; 93(suppl): 69B-73B.

Sanderson JE, Leung LYC, és mtsai., Do metoprolol and carvedilol have equivalent effects on diurnal heart rate in patients with chronic heart failure? Eur J Heart Fail, 2005; 7: 874-877.

Shekelle PG, Rich MW, és mtsai., Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1529-38.

Shelton RJ, Velavan P, és mtsai., Clinical trials update from the American Heart Association meeting: ACORN-CSD, primary care trial of chronic disease management, PEACE, CREATE, SHIELD, A-HeFT, GEMINI, vitamin E meta-analysis, ESCAPE, CARP, and SCD-HeFT cost-effectiveness study, *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 127-135.

Simon T, Mary-Krause M, és mtsai., Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency study (CIBIS II), *Eur Heart J* 2003; 24: 552-559.

Singer GM, Izhar M, Black HR, Guidelines for hypertension: are quality-assurance measures on target? *Hypertension* 2004; 43: 198-202.

Stewart S, McMurray J, és mtsai., Carvedilol reduces the cost of medical care in severe heart failure: An economic analysis of the COPERNICUS study applied to the United Kingdom, *Int J Cardiol* 2005; 100: 143-149.

Swedberg K, Guideline for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (ESC Guidelines, update 2005), *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehi205

Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, és mtsai., Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure, *AM Heart J* 2005; 149: 370-6.

Tsao L, Gibson CM, Heart Failure – An epidemic of the 21<sup>st</sup> century, *Crit Pathways in Cardiol* 2004; 3: 194-204.

Útmutató – klinikai irányelvek összefoglalója, 2005/2. Budapest MEDITATION Kft., 2005.

Yancy CW, Special considerations for carvedilol use in heart failure, *Am J Cardiol* 2004; 93 (suppl): 64B-68B

Yancy CW, Fowler MB, és mtsai., Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure, N Eng J Med. 2001; 344: 1358-65.

Willenheimer R, van Veldhuisen, és mtsai., Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence (CIBIS III), Circulation 2005; 112: DOI: 10.116/CIRCULATIONAHA.105.582320.

Wolf-Maier K, Cooper RS, és mtsai., Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States, Hypertension 2004; 43: 10-17.

Won Chan Lee, Yoko E. Chavez és mtsai., Economic burden of heart failure: summary of recent literature, Heart Lung 2004; 33: 362-71.