

A hypertonia kezelése

Ajánlások a gyakorlatban

Páll Dénes

A magasvérnyomás-betegség az egyik leggyakrabban előforduló népbetegség, prevalenciája 25% feletti. A korszerű terápiás lehetőségek ellenére a jól kontrollált hypertoniások aránya kicsi. A hypertoniás beteg kezelésének megkezdése előtt – az ismételt vérnyomásmérés mellett – elengedhetetlen a szív- és érrendszeri rizikófaktorok, a társbetegségek és a célszervkárosodások felmérése is.

A szerző a magasvérnyomás-betegség nem gyógyszeres kezelési módjának áttekintése után az elsőként választható vérnyomáscsökkentők (diuretikumok, béta-receptor-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók) legfontosabb jellemzőit foglalja össze. A primer hypertonia összetett patomechanizmusa miatt részletezi a kombinált vérnyomáscsökkentő kezelés előnyeit és lehetőségeit, külön hangsúlyozva az egyes speciális állapotokban javasolt kombinációkat. Elemzi a vérnyomáscsökkentők – az utóbbi időben egyre nagyobb jelentőségűvé váló – metabolikus hatásait, mellékhatásait.

A korszerű hypertoniagondozás célja a szív- és érrendszeri megbetegedések és halálozások kockázatának maximális csökkentése, illetve a betegek életminőségének a javítása. A maximális kockázatcsökkentés a hatékony vérnyomás-beállítás mellett a további rizikófaktorok elleni agresszív küzdelmet (diabetes, dyslipidaemia kezelése, dohányzás elhagyása) és a célszervkárosodások, társbetegségek gyógyítását is jelenti.

hypertonia, terápia, cardiovascularis rizikó, összefoglaló közlemény

TREATMENT OF HYPERTENSION – RECOMMENDATIONS FOR THE PRACTICE

Hypertension is one of the most common diseases with a prevalence of over 25%. Despite of the availability of modern therapeutic options, the proportion of well-controlled patients is low. Before starting the treatment of patients with hypertension, it is essential to assess cardiovascular risk factors, co-morbidities and damages to target organs, in addition to repeated blood pressure measurements.

The author first reviews the non-pharmacological treatment options of hypertension, then summarizes the most important characteristics of first-line antihypertensive agents (diuretics, beta-receptor blockers, calcium channel antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers). Considering the complex pathomechanism of essential hypertension, the author details the advantages and options of combined antihypertensive therapy, touching on the combinations recommended in special conditions. The metabolic effects and side-effects of antihypertensive agents, which have recently gained increased significance, are also discussed.

Modern hypertension care is aimed at maximally decreasing cardiovascular morbidity and mortality, and improving the patient's quality of life. Maximum decrease of cardiovascular risk not only involves proper blood pressure control, but also aggressive fight against other risk factors (e.g., diabetes, dyslipidaemia, smoking) and treatment of target organ damages and co-morbidities.

hypertension, therapy, cardiovascular risk, review

dr. Páll Dénes (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/
First Department of Medicine, Medical and Health Centre, University of Debrecen;
H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: pall@internal.med.unideb.hu

Érkezett: 2006. október 2. Elfogadva: 2006. november 15.

A magasvérnyomás-betegség az obesitas mellett leggyakrabban előforduló népbetegség, felnőttkorban a prevalenciája 25% feletti. Az életkor előrehaladtával a vérnyomás fiziológiásan is növekszik. Tekintettel arra, hogy a felnőtt populációban a normális és kóros vérnyomás határértéke életkortól független, ezért az életévek múlásával a hipertóniások aránya is nő (1, 2).

Munkacsoportunk a hypertonia prevalenciáját a serdülők (15–18 évesek) körében 2,5%-nak észlelte (3). A 18–35 évesek között a magasvérnyomás-betegség már gyakoribb, de még nem éri el a 10%-ot. Az 50–59 éves korosztályban megközelíti a 40%-ot, és 70 éves kor felett meghaladja a 60%-ot (1). Figyelembe véve a fejlett társadalmak növekvő várható élettartamát és az egyre alacsonyabb célértékeket, a jelenleg is nagyon magas prevalencia további növekedésével kell számolnunk.

A betegség előfordulási gyakorisága, a súlyos szövődmények, a rendelkezésre álló ismeretek és a nagyszámú korszerű vérnyomáscsökkentő ellenére a jól ke-

zelt hypertóniások aránya megdöbbentően kicsi. Kontrollált hypertóniáról akkor beszélünk, ha az adott személynél sikerül a vérnyomás célértékre csökkentése, amely a legújabb egyesült államokbeli felmérés alapján csak a betegek 31%-áról mondható el (4). Az európai epidemiológiai adatok még rosszabb eredményt jeleznek: Belgiumban 25% (5), Olaszországban 9% (6), míg Angliában mindössze 6% (7) volt a jól kezelt hypertóniások aránya. A fentiek alapján egyértelmű, hogy a szűrővizsgálatok – vagyis a betegség időben történő felismerése – mellett nagy erőket kell fordítanunk a hatékony terápiára.

A kezelést befolyásoló tényezők

A hypertóniás beteg kezelésének elkezdéséhez az aktuális vérnyomásérték fontos, de önmagában nem elegendő paraméter. Mind a terápia megválasztása, mind annak intenzitása szempontjából szükséges a beteg életkilátásait jelentősen befolyásoló egyéb tényezők, a szív- és érrendszeri rizikófaktorok, a társbetegségek és a célszervkárosodások felmérése. A legújabb hazai és európai ajánlás a szisztolés és a diasztolés vérnyomás mellett cardiovascularis rizikófaktorok tekintetében az életkort, a dohányzást, a dyslipidaemiát, az abdominalis típusú elhízást, a C-reaktív protein emelkedett értékét, és azt, ha korai cardiovascularis esemény fordul elő a családban. A célszervkárosodásokat a 1. táblázatban, a társbetegségeket, társuló klinikai eseményeket a 2. táblázatban tüntettem fel (1, 2).

Cél

A hypertóniás beteg kezelésének célja megváltozott az utóbbi évtizedben. Korábban megelégedtek a vérnyomás számszerű csökkentésével, a célvérnyomásérték elérésével. Ma ez változatlanul az egyik legfontosabb teendő, de a kezelés célja a szív- és érrendszeri megbetegedések és halálozások kockázatának maximális csökkentése, illetve a betegek életminőségének a javítása. A maximális kockázatcsökkentés a hatékony vérnyomás-beállítás mellett a rizikófaktorok elleni agresszív küzdelmet – a diabetes mellitus, a dyslipidaemia kezelését, a dohányzás elhagyását – és a célszervkárosodások, illetve társbetegségek gyógyítását is jelenti.

A vérnyomás nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelésének részletes áttekintését megelőzően feltétlenül szükséges két tény említése a cardiovascularis rizikócsökkentés oldaláról.

– Napi 100 mg acetilszalicilsav adása minden 50 év feletti, stabilan beállított vérnyomású, legalább közepes rizikójú hypertóniás betegnél szükséges, amennyiben nem áll fenn vérzésveszély.

– Amennyiben diétás próbálkozást követően a nagy kockázatú hypertóniás beteg koleszterinszintje meghaladja 4,5 mmol/l-t vagy közepes kockázatú beteg esetén az 5,2 mmol/l-t, akkor gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés, lehetőség szerint statin alkalmazása javasolt (8).

1. TÁBLÁZAT

A magasvérnyomás-betegség okozta célszervkárosodások

Balkamra-hypertrophia:

- EKG: Sokolow-index >38 mm,
- echokardiográfia: LVMI férfi >125 g/m², nő > 110 g/m².

Carotis-Doppler-vizsgálatnál:

- atheroscleroticus plakk vagy
- az IMT (intima-media vastagság) > 0,9 mm.

A szérumkreatinin enyhe emelkedése

- férfi: 115–133 μmol/l,
- nő: 107–124 μmol/l.

A számított glomerulusfiltrációs ráta (GFR) <60 ml/perc/1,73 m².

Endotheldiszfunkció:

- microalbuminuria: 30–300 mg/24 óra,
 - albumin/kreatinin arány férfi: >22 mg/g, nő: >31 mg/g.
- Boka-kar index: <0,9.*

2. TÁBLÁZAT

A magasvérnyomásbetegség társbetegségei, társuló klinikai események

Agyi vascularis esemény: ischaemiás stroke, vérzés, tranzienis ischaemiás attack.

Szívbetegség: myocardialis infarctus, angina pectoris, coronariarevascularisatio, pangásos szívelégtelenség.

Vesebetegség: diabeteses nephropathia, vesefunkció-zavar (szérumkreatinin férfi: >133 μmol/l, nő >124 μmol/l, proteinuria: >300 mg/24 óra).

Perifériás érbetegség.

Diabetes mellitus: 2-es típusú vagy 1-es típusú micro- vagy macroalbuminuriával.

Metabolikus szindróma: IDF-kritérium.

Súlyos obstruktív alvási apnoe szindróma: apnoe/hypopnoe index (AHI) >30.

Súlyos retinopathia: III-IV. stádium. Az enyhébb fokú elváltozások hypertonia nélkül is előfordulhatnak 50 év felett.

Nem gyógyszeres kezelés

A nem gyógyszeres kezelés már emelkedett-normális vérnyomás esetén is, illetve valamennyi hypertoniás betegnél szükséges. Amennyiben a magasvérnyomás-betegségre gyógyszeres javaslattal élünk, azt minden esetben a nem farmakológiai javaslatok mellett kell megtennünk. A sikeres nem gyógyszeres kezelés eredménye legalább akkora, mint egy monoterápia vérnyomáscsökkentő hatékonysága: A típusú evidencia bizonyítja, hogy túlsúly esetén a testsúlycsökkentés, a sóbevitel mérséklése és a fizika aktivitás fokozása szignifikáns vérnyomáscsökkenést eredményez. Egyre több adat bizonyítja, hogy az alkoholfogyasztás mérséklése, a dohányzás elhagyása, illetve a DASH-diéta kedvező a vérnyomásértékre. A nem gyógyszeres kezelési formák közül a túlsúly esetén alkalmazott testsúlycsökkentés a leghatékonyabb: 10 kg fogyás a szisztolés vérnyomásértéket 5–15 Hgmm-rel mérsékli (1).

Gyógyszeres kezelés

A Magyar Hypertonia Társaság 2005-ös ajánlása (1), az Európai Kardiológus Társaság és az Európai Hypertonia Társaság közös ajánlásával (2) egyezően, egyértelműen állást foglal az elsőként választható és a kombinációban alkalmazható vérnyomáscsökkentőkről, amelyeket a 3. táblázat részletezi.

A legújabb hazai ajánlás értelmében gyors vérnyomás-normalizálás szükséges: törekedni kell a célérték egy hónapon belüli, de legfeljebb három hónap alatti elérésére.

Diuretikumok

A hypertoniás betegek kezelése során több mint 50 éve használják sikerrel a diuretikumokat. Alkalmazásuk kiterjedtsége és a javasolt mennyiség jelentősen változott az elmúlt évtizedekben, azonban minden kétséget kizáróan az egyik leghatékonyabb és rendkívül jól kombinálható hatástani csoportot jelentik. Az ALLHAT vizsgálat is bizonyította, hogy a kis adagban alkalmazott thiazid vérnyomáscsökkentő hatása megegyezik a legmodernebb szerek antihipertenzív effektusával (9).

A hypertonia kezelése során a thiazidok jelentősége kiemelkedő. A hazánkban leginkább elterjedt hydrochlorothiazidot a korábbi évtizedekben alkalmazottnál egyértelműen kisebb dózisban használjuk. Vérnyomáscsökkentőként thiazidot 6,25 és 25 mg közötti dózisban, átlagosan 12,5 mg formájában javasolunk. A nagyobb adagok (50–100 mg) a kedvezőtlen metabolikus mellékhatások miatt szorultak ki a vérnyomáscsökkentő terápiából. Kis adag thiazid diuretikum alkalmazása az esetek túlnyomó többségében nem igényel káliumpótlást.

A kacsidiuretikumok vérnyomáscsökkentő célú alkalmazása súlyosan beszűkült vesefunkciós paraméterek esetén javasolt, amikor már a thiazidok hatástalan-

3. TÁBLÁZAT

Magas vérnyomás esetén az elsőként választható és a kombinációban alkalmazható vérnyomáscsökkentők

Elsőként választható gyógyszercsoportok:

- diuretikumok,
- béta-receptor-blokkolók,
- kalciumcsatorna-blokkolók,
- ACE-gátlók,
- angiotenzinreceptor-blokkolók.

Nem elsőként választható gyógyszercsoportok:

- alfa-1-adrenerg-receptor-gátlók,
- imidazolin-1-receptor-agonisták,
- alfa-1-adrenerg- és béta-receptor-blokkolók,
- centrális alfa-2-receptor-agonista,
- centrális alfa-2-agonista és perifériás alfa-1-receptor-gátló,
- direkt vasodilatator.

ná válnak. A káliumkímélő diuretikumok közül hazánkban a spironolacton van forgalomban, amelynek vérnyomáscsökkentő hatása minimális.

Valamennyi hypertoniás betegnél előnyös a thiazidok alkalmazása, de különösen kedvező szívelégtelenség esetén, időseknél és izolált szisztolés hypertoniában. A legújabb egyesült államokbeli ajánlás a legtöbb hypertoniás esetén elsőként választandó készítménynek jelöli a thiazid diuretikumokat (10). Mind az európai (2), mind a magyar (1) ajánlás ennél kevésbé kategorikus. Az azonban ezen ajánlásokból is nyilvánvaló, hogy kombinációs terápia esetén a diuretikum alkalmazása mindenképpen kívánatos. A szerző véleménye szerint kettős kombináció esetén javasolt, hármas vagy többes kezelés esetén pedig kötelező jellegű a thiazid diuretikum alkalmazása.

A thiazidok a célszervkárosodások befolyásolása szempontjából nem rendelkeznek igazán kedvező hatásokkal. E szempontból is különlegesnek számít a thiazidszerű effektusú, vasodilatator hatást is mutató indapamid, amely bizonyítottan csökkenti a balkamrahypertrophíát és a diabetesesek microalbuminuriáját. A legújabb vizsgálat izolált szisztolés hypertoniában szenvedőkön igazolta, hogy hatása legalább azonos, illetve kedvezőbb, mint a legkorszerűbb vérnyomáscsökkentőké (11).

Béta-receptor-blokkolók

A béta-receptor-blokkolók az elmúlt évtizedekben jelentős fejlődésen mentek keresztül. A kezdetben használt úgynevezett nem szelektív készítményeket ma már nem alkalmazzuk. A későbbiekben a béta-1-receptor-szelektív vagy úgynevezett második generációs béta-receptor-blokkolók (atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol) megjelenése lényegesen kedvezőbb mellékhatásprofil jelentett, különösen a légzőszervi mellékhatások vonatkozásában. Ezt követően jelentek meg az úgynevezett vasodilatator típusú szerek (carvedilol),

A jól kezelt hypertoniások aránya megdöbbentően kicsi.

amelyek az alfa-receptor blokkolása révén perifériás vasodilatációt okoznak, ellensúlyozva a béta-receptor-gátlás ilyen irányú kedvezőtlen mellékhatását. Másrészt e csoport – szemben az első két generációval – metabolikus szempontból bizonyítottan nem kedvezőtlen, sőt, kedvező hatású. Kedvezően befolyásolja az inzulin-érzékenységet (12) és a szénhidrát-anyagcsere jellemzőit (13) – az éhomi vércukorszintet és a $HgBA_{1c}$ -értéket – is. A béta-receptor-blokkolók csoportjába tartozó legújabb készítmény a nebivolol: nitrogén-oxid mediálta vasodilatatoraktivitással is rendelkezik és képes az endotheldiszfunkció kedvező befolyásolására (14).

A béta-receptor-blokkolók az elmúlt évtizedben a stabil angina pectoris és a szívelégtelenség meghatározó gyógyszereivé váltak, ugyancsak abszolút indikáltak myocardialis infarctust követően, valamint különböző ritmuszavarokban. A hipertonia kezelését illetően az utóbbi egy évben több olyan közlemény is napvilágot látott, amely – különösen 60 év feletti betegeken – megkérdőjelezte, hogy a béta-receptor-blokkolók elsőként választandó szerek-e a magasvérnyomás-betegség terápiájában. A felvetés alapját egy metaanalízis szolgáltatta, amely bizonyította, hogy a béta-receptor-blokkolókkal történt vérnyomáscsökkentés esetén a stroke gyakorisága kisebb mértékben csökkent, mint ami a tenziómérséklő hatásból önmagában következett volna (15). A részletes elemzés során elsősorban az

Napi 100 mg acetilszalicilsav adása minden 50 év feletti, legalább közepes rizikójú, jól beállított hypertoniás betegnél szükséges, amennyiben nem áll fenn vérzésveszély.

atenolol „nem kedvező” hatása igazolódott. Másrészt ismert, hogy bizonyos béta-receptor-blokkolók alkalmazása mellett fokozódik az új diabetes kialakulásának kockázata. A fenti metaanalízis nem tartalmazott adatot a legújabb béta-receptor-blokkolókkal (bisoprolol, carvedilol, nebivolol) kapcsolatban. Ezen eredmények alapján a Brit Hypertonia Társaság talán túlonként kategorikusan formált véleményt legújabb ajánlásában: nem javasolja a béta-receptor-blokkolókat első választandó szerként a hipertonia kezelésében (16). A béta-receptor-blokkoló kezelés egyéb, egyidejű indikációja esetén azonban nem formált ellenvéleményt. A kérdés nem tekinthető lezártnak. A vita befejezéséig – a szerző véleménye szerint – az atenolol kerülendő mint elsőként választott vérnyomáscsökkentő kezelés. Egyértelmű útmutatást a 2007-ben megjelenő Európai Kardiológus Társaság és Európai Hypertonia Társaság közös állásfoglalásától remélhetünk. Fontos ismételt hangsúlyozni, hogy a metaanalízis nem tartalmazott adatot a bisoprolollal, a carvedilollal, illetve a nebivolollal kapcsolatban, így a korlátozás rájuk nem kiterjeszhető.

Kalciumcsatorna-blokkolók

A kalciumcsatorna-blokkolók gátolják a kalciumionok bejutását az ér simaizomsejtjeibe, így vasodilatatio jön

létre, amely a perifériás vascularis rezisztencia csökkenéséhez vezet. A három alcsoport közül a hipertonia terápiájában a dihidropiridinek (nifedipincsoport) a legelterjedtebbek, de a fenilalkilaminok (verapamil) és a benzotiazepinek (diltiazem) is biztonságosan alkalmazhatók.

A dihidropiridineket a másik két csoporttól a szelektivitás különíti el, amely az érfalsimaizmon, illetve a szívizmon kifejtett hatások erősségének arányával jellemezhető. Terápiás tartományban a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolónak – szemben a másik két csoporttal – nincsen direkt myocardialis hatása.

Az utóbbi években a hosszú felezési idejű készítmények kerültek az alkalmazás középpontjába: a tartós, egyenletes vérnyomáscsökkentő hatás miatt nem kell számolnunk reflextachycardia jelentkezésével. Jelenleg a leghosszabb felezési idejű és egyben legszélesebb körben alkalmazott készítmény az amlodipin.

A kalciumcsatorna-blokkolók különösen kedvezőek olyan hypertoniások esetén, akiknél coronariabetegség is fennáll. A perifériás rezisztenciacsökkentő hatása miatt idős korban, izolált szisztolés hypertoniában és perifériás érbetegségben is kiemelt jelentőségű az alkalmazásuk. Metabolikus szempontból neutrálisak. Számos vizsgálat bizonyította – normotoniásokon is –, hogy az atherosclerosis progresszióját kedvezően befolyásolják (17). Egy közelmúltban megjelent metaanalízis alapján a stroke megelőzése szempontjából kedvezőbbek mind a hagyományos terápiánál (diuretikum, béta-receptor-blokkoló), mind az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóknál (ACE-gátló) (18).

Angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók

Jól ismert tény, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitása jelentős szerepet tölt be a primer hypertonia patomechanizmusa szempontjából. Több mint 25 éve annak, hogy az első ACE-gátló elérhetővé vált; az utóbbi évtizedekben igazi sikertörténetet futottak be. Hatásuk sokkal kiterjedtebb, mint a vérnyomáscsökkentés, indikációjuk is fokozatosan bővült. A kedvező antihypertenzív effektus mellett a célszervkárosodások kialakulása vagy progressziójának gátlása szempontjából is kiemelkedő jelentőségűek. Szinte valamennyi készítménynél bizonyított a balkamra-hypertrophiát csökkentő, illetve a microalbuminuriát és proteinuriát mérséklő hatásuk; a lisinoprillel kapcsolatban a retinopathia kedvező befolyásolásáról is közöltek adatokat (19). Az endotheldiszfunkció kedvező befolyásolása mellett igazolt a fokozott szimpatikus aktivitás csökkentése és az artériás compliance javítása is. Számos vizsgálat bizonyította, hogy ACE-gátló alkalmazása során csökkent az új diabetes kialakulásának a gyakorisága. A HOPE vizsgálatban a ramipril esetén a placebohoz képest 34%-kal (20), míg az ASCOT tanulmányban a korszerű kezelés (amlodipin és perindopril) alkalmazása esetén 30%-kal kevesebb diabetes alakult ki, mint az atenololra és thiazidra alapozott kezelés során (21).

A célszervkárosodásokat kedvezően befolyásoló, az új diabetes kialakulását mérséklő hatékony vérnyomáscsökkentők indikációs területe igazán széles. Különösen kedvező az alkalmazásuk balkamra-diszfunkció, illetve szisztolés szívelégtelenség esetén, myocardialis infarctus utáni állapotban, diabeteses nephropathia esetén és legújabban coronariabetegségben is ajánlott alkalmazásuk vérnyomásértéktől függetlenül, preventív szándékkal. Egy friss metaanalízisben az ACE-gátlók a coronariaesemények megelőzése szempontjából kedvezőbbnek bizonyultak, mint a kalciumcsatorna-blokkolók (18).

Angiotenzinreceptor-blokkolók

A hypertonia kezelésében elsőként választható készítmények közül a legfiatalabb család az angiotenzinreceptor-blokkolóké: bő évtizede jelent meg első képviselőjük. Az ACE-gátlókhoz hasonlóan a RAAS-t befolyásolják, hatásukat receptorális szinten fejtik ki, amely – legalábbis elméletileg – teljesebb blokádot okoz.

Az angiotenzinreceptor-blokkolókkal kapcsolatban az utóbbi években jelentősen szaporodnak a vizsgálati eredmények, azonban összességében kevesebb evidencia áll rendelkezésre, mint ACE-gátlók esetén. Indikációs területük gyakorlatilag megegyezik az ACE-gátlóknál részletezettekkel. Kiemelendő a rendkívül kedvező mellékhatásprofil, amely az alkalmazás jó compliance-ának alapfeltétele. Az ACE-gátlóval való széles körű direkt összehasonlítás eredményei még váratnak magukra.

A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a losartan és az eprosartan különösen kedvező a stroke primer (22), illetve szekunder (23) prevenciójában, az irbesartan és a losartan pedig 2-es típusú diabetes mellitusban a nephropathia progressziója szempontjából (24, 25). Az angiotenzinreceptor-blokkolók – hasonlóan az ACE-gátlókhoz – csökkentik az új diabetes kialakulásának gyakoriságát. A több mint 15 000 beteget érintő VALUE vizsgálatban a valsartankezelésben részesülteknél 23%-kal ritkábban alakult ki diabetes az amlodipinterápiához képest (26).

Egyéb, kombinációban javasolt szerek

A nem elsőként választható vérnyomáscsökkentők közül kiemelendők az alfa-receptor-blokkolók. Kedvező vérnyomáscsökkentő hatékonyságuk mellett a szénhidrát- és a lipidanycsere kedvező befolyásolásával, jól kombinálható voltukkal, és a prostatahypertrophiában kifejtett kedvező hatásukkal különböznek a többi készítménytől. Az elnyújtott hatású készítmények nem okoznak hirtelen vérnyomásesést és reflex-tachycardiát. Szívelégtelenségben kerülendő az alkalmazásuk.

Az imidazolin- (I-1-) receptor-agonistáknak szintén kedvező a metabolikus hatásuk. Anyagszere-betegség-

ben szenvedőknél (diabetes, metabolikus szindróma, elhízás, dyslipidaemia) különösen ACE-gátlóval történő kombinálásuk kedvező. Előtérbe kerül alkalmazásuk a béta-receptor-blokkoló kontraindikációja esetén, illetve szorongó betegeknek.

Monoterápia vagy kombináció?

A magasvérnyomás-betegség terápiájában minden ketséget kizáróan a kombinációs kezelésé a jelen és a jövő. Logikus ez a megállapítás elméleti úton is, hiszen a primer hypertonia kialakulásában számos tényező játszik szerepet, ezek közül kiemelendő a hypervolaemia, a fokozott szimpatikus aktivitás, a megnövekedett perifériás rezisztencia, illetve a RAAS túlzott működése. Egy adott személynél a fenti tényezők eltérő mértékben játszanak szerepet a magasvérnyomás-betegség kialakulásában és fenntartásában, azonban nyilvánvaló, hogy egy tényező teljes blokkolása helyett célszerűbb több lehetséges patomechanizmus egyidejű gátlására törekedni.

Az elméleti fejtegetést gyakorlati bizonyítékok is alátámasztják. Amennyiben egy vérnyomáscsökkentő közepes adagját megduplázzuk, az antihipertenzív hatás csak 12–33%-kal növekszik, míg a szokásos adag megfelezése esetén 16–33%-kal kisebb tenziócsökkentő hatást észlelünk (27). Mivel a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek mellékhatásának jelentős része dóziszfüggő, ezért nagyobb adagok alkalmazása esetén számolnunk kell a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának jelentős növekedésével is.

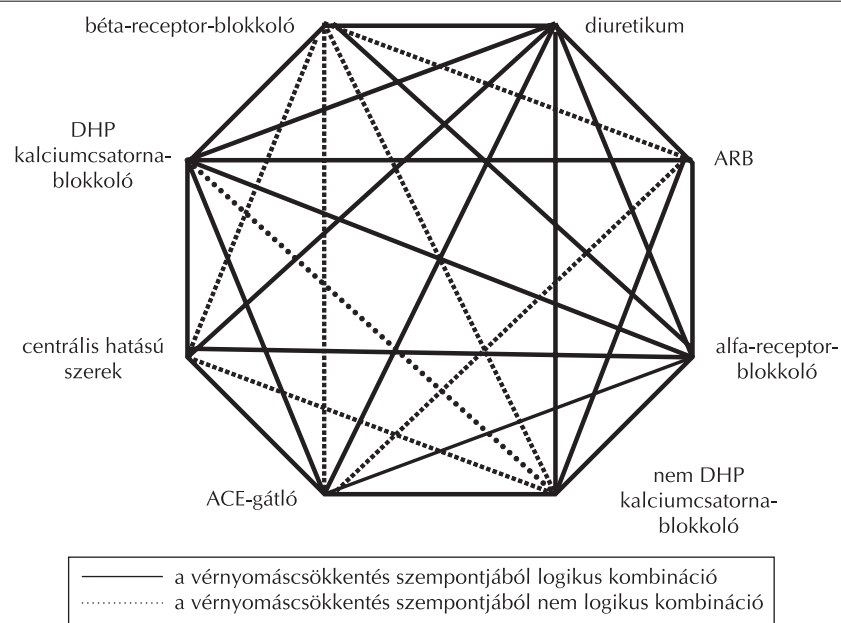
A célvérnyomásérték elérése monoterápia alkalmazásával körülbelül az esetek 30–35%-ában lehetséges. Az esetek kétharmadában kombinációs terápia, gyakran három, négy vagy még több vérnyomáscsökkentő együttes alkalmazása szükséges. Amennyiben a célvérnyomásértéket több mint 20/10 Hgmm-rel meghaladja az aktuális tenzióérték, akkor megfontolandó egyből kombinációval indítani a kezelést (10). Különösen indokolt lehet ez olyan esetekben, amikor társbetegség (diabetes mellitus) vagy -állapot (metabolikus szindróma) miatt a monoterápia nagy valószínűséggel nem lesz elegendő.

Az 1. ábrán a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása értelmében a vérnyomáscsökkentés szempontjából logikus (folyamatos vonal) és nem logikus (szaggatott vonal) kombinációs lehetőségeket tüntettem fel (1). Fontos hangsúlyozni, hogy a megkülönböztetés alapja az együttes vérnyomáscsökkentés mértéke, és nem az együttes alkalmazás lehetősége. Például az ACE-gátló és a béta-receptor-blokkoló együttes alkalmazása a

Ha diétás próbálkozást követően a nagy kockázatú hypertoniás beteg koleszterinszintje meghaladja a 4,5 mmol/l-t vagy közepes kockázatú beteg esetén az 5,2 mmol/l-t, akkor gyógyszeres lipidszintcsökkentő kezelés, lehetőség szerint statin javasolt.

1. ÁBRA

Vérnyomáscsökkentő gyógyszer-kombinációk



DHP: dihidropiridin; ARB: angiotenzin II 1-es típusú receptorblokkoló

terápiát jelent, ezért az Európai Hypertonia Társaság hírlevelében foglalt állást annak vonatkozásában, hogy mely kombinációkat, mely állapotokban javasolja (28). A *Zwieten* és *Farsang* által kidolgozott ajánlást a 4. táblázat tartalmazza.

Az utóbbi években számos fix dózisu vérnyomáscsökkentő kombináció került forgalomba. Az egyszerűbb, kényelmesebb adagolás mellett általában anyagilag is kedvezőbbek, amelyek compliance-javító tényezők. Ugyanakkor a szabad kombinációk oldalán meg kell említeni a könnyű titrálás nyújtotta előnyöket.

Anygcserehatás

Több mint 10 éve jól ismert tény, hogy a különböző vérnyomáscsökkentőkkel hasonló mértékű tenziócsökkenés érhető el (29). A célszervkárosodások kialakulásának gátlása, illetve progressziójának mérséklésével kapcsolatban a korszerű készítmények (kalciumcsatorna-blokkolók, ACE-gátlók és angiotenzinreceptorblokkolók) többletértéke is bizonyítottan látszik (21, 22).

Nagy a jelentősége annak, hogy a különböző vérnyomáscsökkentők hogyan befolyásolják a metabolikus paramétereket, milyen hatást gyakorolnak a szénhidrát- és a lipidanyagcserére. Jelen összefoglalónak nem célja a rendelkezésre álló adatok teljes áttekintése, azonban a teljesség igénye nélkül fontos hangsúlyozni, hogy a thiazid diuretikumok (kivéve az indapamid) a szénhidrát- és a lipidanyagcserét – elsősorban nagyobb adagban alkalmazva – kedvezőtlenül befolyásolják, növelik az új diabetes gyakoriságát. A béta-receptor-blokkolók (a carvedilol és a nebivolol kivételével) hasonlóan kedvezőtlenek e téren, és mérsékelt testtömeg-növekedést eredményezhetnek. A kalciumcsatorna-blokkolók metabolikus szempontból neutrálisak. A RAAS-rendszer gátlói (mind az ACE-gátlók,

4. TÁBLÁZAT

A magas vérnyomás kombinációs terápiás lehetőségei

DIU+BB	szövődménymentes hypertonia, nincs célszervkárosodás
DIU+ACE-gátló	hypertonia+szívelégtelenség
DIU+ARB	ISH+szívelégtelenség, ISH
DIU+I1A	béta-blokkoló-kontraindikáció esetén
DIU+CCB	ISH, idős betegek
BB+alfa-blokkoló	akcelerált hypertonia
BB+ACE-gátló	hypertonia+post MI, szívelégtelenség, coronariabetegség
CCB+BB	hypertonia+coronariabetegség
CCB+ACE-gátló (v. ARB?)	hypertonia+nephropathia, coronariabetegség vagy atherosclerosis
ACE-gátló+ARB	hypertonia+nephropathia
ACE-gátló+I1A	fokozott RAAS- és SNS-aktiváció
DIU+BB+CCB	akcelerált hypertonia
DIU+CCB+ACE-gátló (v. ARB)	akcelerált hypertonia, ISH, hypertonia+diabetes
ACE-gátló+alfa-blokkoló+I1A	hypertonia+diabetes mellitus, metabolikus szindróma
ACE-gátló+CCB+BB	hypertonia+coronariabetegség

ACE-gátló: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló, ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló, DIU: diuretikum, BB: béta-receptor-blokkoló, CCB: kalciumcsatorna-blokkoló, I1A: imidazolinagonista, ISH: izolált szisztolés hypertonia

vérnyomáscsökkentő hatás szempontjából „nem logikus”, nem előnyös kombináció, mivel a két hatástani csoport ugyanazt a tengelyt befolyásolja, de számos esetben (például szívelégtelenség vagy myocardialis infarctus utáni állapot) nemcsak hogy megengedett, de – ellenjavallat hiányában – kötelező is az alkalmazásuk. Mivel a hypertonia kezelése alapvetően kombinációs

mind az angiotenzinreceptor-blokkolók) csökkentik az új diabetes mellitus kialakulását, míg a lipid- és a szénhidrát-anyagcserét érdemben nem befolyásolják. Metabolikus szempontból az imidazolinagonisták és különösen az alfa-receptor-blokkolók rendelkeznek igen kedvező tulajdonságokkal: javítják az inzulinérzékenységet és a szénhidrát-, illetve a lipidanyagcsere paramétereit.

Összegzés

A korszerű hypertoniagondozás legfőbb célja a szív- és érrendszeri morbiditás és mortalitás kockázatának maximális csökkentése, vagyis az életkilátások javítása. Mindezek mellett kiemelt jelentőségű az életminőség kedvező befolyásolása.

A magasvérnyomás-betegség kezelése során a legfontosabb feladat: a célvérnyomásérték rövid idő

alatti elérése – egy, maximum három hónap alatt – és további agresszív kezelés folytatásával annak stabilizálása. Nélkülözhetetlen a rizikófaktorok, célszervkárosodások és társbetegségek felmérése. Jelenlétük esetén olyan szerek részesítendőek előnyben, amelyeknek bizonyított az ilyen irányú – a vérnyomás csökkentésén túli – kedvező hatása. A fentiek alapján a hypertonia kezelése (is) személyre szabott terápiát jelent.

IRODALOM

1. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. A hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2005;9(55):185-256.
2. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
3. Páll D, Katona É, Paragh G, Zrínyi M, Zatik J, Fülesdi B. A 15–18 éves fiatalok epidemiológiai jellemzői és a serdülőkori hypertonia előfordulási gyakorisága. Debrecen Hypertension Study. *Orv Hetilap* 2005;146:127-32.
4. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:479-86.
5. De Henauw S, De Bacquer D, Fonteyne W, Stam M, Kornitzer M, De Backer G. Trends in the prevalence, detection, treatment and control of arterial hypertension in the Belgian adult population. *J Hypertens* 1998;16:277-84.
6. Sega R, Cesana G, Valagussa F, Mancía G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: Results from the PAMELA Study. *Ann Exper and Clin Med* 1995;2:25-6.
7. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: Results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998;16:747-52.
8. Magyar Atherosclerosis Társaság. Összefoglalás a hiperlipoproteinaemiák kezelési irányelveiről. In: Klinikai irányelvek kézikönyve. Kardiológiai Útmutató. 2006./II. Budapest: Medition Kiadó; 2006. p. 262-72.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
11. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006;19:113-21.
12. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258-65.
13. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955-9.
14. Gielen W, Cleophas TJ, Agrawal R. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:344-57.
15. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
16. The British Society of Hypertension. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE Clinical Guideline 18., 2006. www.nice.org.uk/CG034.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
18. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-92.
19. EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349:1787-92.
20. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
21. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
22. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
23. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
24. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
25. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
26. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
27. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-31.
28. Zwieten PA, Farsang C. Beneficial combination of two or more antihypertensive agents. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2003;4:18.
29. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995;91:698-706.