

Az antihipertenzív terápia változása az újabb klinikai vizsgálatok alapján

Alföldi Sándor

A különböző antihipertenzív szerek, azonos vérnyomáscsökkentő hatás mellett, szignifikánsan és klinikailag is jelentős mértékben eltérően befolyásolják a betegek vércukorszintjét, a szérumlipidértékeket, az inzulin-, kálium-, kreatininszintet, az albuminürítést, a szívfrekvenciát, a centrális vérnyomást, a testsúlyt, valamint az egyes hipertóniás szervkárosodásokat, nem is szólva a 24 órás vérnyomás-dinamikáról. A szakemberek egyetértenek abban, hogy az elsőként választandó antihipertenzív szerek cardiovascularis hatásának jelentős része a vérnyomás csökkentésével kapcsolatos. Egyes készítmények esetében azonban a hagyományos módszerrel mért vérnyomáscsökkentő hatáson túl, attól független és eltérő mértékű preventív és protektív cardiovascularis hatás igazolódott bizonyos betegcsoportokban.

antihipertenzív kezelés, klinikai vizsgálatok, új keletű diabetes mellitus

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN VIEW OF RECENT CLINICAL STUDIES

Different antihypertensive agents, while having the same blood pressure lowering effect, will have significantly and clinically important different impact on the serum levels of glucose, lipids, insulin, potassium, creatinine, as well as on albumin excretion, heart rate, body weight, central pressure, various hypertensive target organ damages, and, in particular, 24-hour blood pressure dynamics. There is agreement in that the main benefits of first-line antihypertensive agents are related to the lowering of blood pressure itself. Some other drugs, however, have shown preventive and protective cardiovascular properties in certain patient groups, independent of their blood pressure lowering effect as measured traditionally.

antihypertensive treatment, clinical trials, new-onset diabetes

dr. Alföldi Sándor (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum/St. Imre Teaching Hospital, Cardiometabolic Center; H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: alfoldis@mail.datanet.hu

Érkezett: 2007. június 26. Elfogadva: 2007. július 17.

A WHO legutóbbi jelentése szerint a magas vérnyomás világszerte az első számú halálok (1). Az elmúlt 40 év orvostudományi fejlődésének mérföldköve volt annak igazolása, hogy az antihipertenzív kezelés hatékony a hipertóniával összefüggő morbiditás és mortalitás csökkentésében.

Antihipertenzív terápia és cardiovascularis prevenció

Hagyományos antihipertenzív kezelés

A randomizált, placebóval kontrollált hipertóniavizsgálatok meggyőzően bizonyították, hogy a hagyományos – béta-receptor-blokkoló és thiazid diuretikum – kezelés megfelelően hatékony a stroke kockázatának csökkentésében, de kevésbé a koszorúér-betegség megelőzésében (2, 3).

A korábbi prospektív, megfigyeléses vizsgálatok alapján történő becslés szerint a placebokontrollos vizsgálatokban elért 10–12 Hgmm-es szisztolés és 5–6 Hgmm-es diasztolés vérnyomáscsökkentés várható relatív kockázat-csökkentő hatása a stroke tekintetében 35–40%, a koszorúér-betegség tekintetében 20–25% volt. A hagyományos kezeléssel folytatott vizsgálatokban a stroke ténylegesen észlelt 42%-os relatív kockázat-csökkenése megfelelt a várt értéknek, a koszorúér-betegség relatív kockázatának 16%-os csökkenése azonban jelentősen elmaradt attól.

A Medical Research Council által végzett randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálat (4) volt az első tanulmány, amelyben azt találták, hogy idős hipertóniás betegekben a thiazid diuretikumon alapuló kezelés szignifikánsan csökkentette a koszorúér-események relatív kockázatát a placebohoz képest (7,7 vs. 12,7/1000 betegév), míg a béta-receptor-blokkoló atenololon alapuló kezelés nem (12,8 vs. 12,7/1000 beteg-

év). A hatéves vizsgálat első két évében a diuretikus terápia vérnyomáscsökkentő hatása kissé felülmúlta a béta-receptor-blokkolóét, de ezt követően már teljesen azonos volt vele.

Több, a közelmúltban publikált metaanalízis szerint a béta-receptor-blokkoló terápia kevésbé csökkenti a cardiovascularis események kockázatát, mint az egyéb antihipertenzív szerek (diuretikumok, angiotenzin-konvertáz-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkoló és kalciumantagonisták) (5, 6).

Angiotenzinkonvertáz-gátlók és kalciumantagonisták

Miután a vérnyomáscsökkentés cardiovascularis előnyei egyértelműen igazolódtak, egyre nehezebbé vált az újabb antihipertenzív szerek hatékonyságának placebo-kontrollos bizonyítása. Erre egy olyan vizsgálat révén nyílt lehetőség, amelybe a betegeket – szemben

az eddig végzett tanulmányokkal – nem a vérnyomás, hanem a bizonyított cardiovascularis vagy renalis betegség alapján választották be (szekunder preventív vizsgálatok) (7–10). A vizsgálatban az angiotenzinkonvertáz-(ACE-) gátlók és a kalciumantagonisták 30–40%-kal csökkentették a stroke és 20%-kal a koszorúér-események relatív kockázatát, miközben mindössze 5/2 Hgmm-rel (ACE-gátlók) és 8/4 Hgmm-rel (kalciumantagonisták) csökkent a vérnyomás. Ez azt jelenti, hogy nagy cardiovascularis kockázatú betegek esetében az újabb szerekkel jelentősen nagyobb rizikócsökkenés érhető el, mint amely a korábbi, hipertóniás betegekkel végzett vizsgálatok alapján várható volt.

A HOPE (7) tanulmányba 9297, bizonyítottan vascularis betegségben szenvedő vagy diabeteses és egy további, coronariabetegségre prediszponáló rizikófaktoral (hypertonia, dohányzás, microalbuminuria, hypercholesterinaemia) rendelkező beteget vontak be. A randomizálást követően a betegek napi 10 mg ramipril vagy placebót kaptak egyéb rizikócsökkentő gyógyszeres kezelés mellett, és 4,5 évig követték őket. A vizsgálat elsődleges kombinált végpontja a cardiovascularis halálozás, a myocardialis infarctus és a stroke volt. A ramipril az összevont végpont relatív kockázatát 22%-kal, ezen belül az infarktust 20%-kal, a stroke-ot 32%-kal csökkentette. Szignifikánsan, pozitív irányba befolyásolta a szekunder végpontok széles körét is, így az összhálaozást, a revascularisatio szükségességét, a szívelégtelenséget, a diabeteses microvascularis szövödményeket (diabeteses nephropathia, retinopathia, dialíziskezelés szükségessége), az új, 2-es típusú diabetes megjelenését, a hirtelen szívmeállás előfordulását és az angina pectoris súlyosbodását egyaránt. A vérnyomás viszonylag kis-

mértékű csökkenése (3,3/2 Hgmm), a szerzők számítása szerint, az infarctus kockázatcsökkenésének alig ¼-ért tehető felelőssé.

Az EUROLPA tanulmányban (8) az ACE-gátló kezelés szekunder preventív hatását stabil koszorúérbetegekben vizsgálták. A HOPE vizsgálatban résztvevőkhöz képest kisebb cardiovascularis kockázatú stabil, a szívelégtelenség klinikai tüneteit nem mutató 12 218 koszorúérbeteg kapott véletlenszerűen naponta 8 mg perindopril vagy placebót és a HOPE tanulmányhoz képest intenzívebb, egyéb rizikócsökkentő kezelést. Az utánkövetés ideje 4,2 év volt. A perindopril szignifikánsan csökkentette a kombinált primer végpont (cardiovascularis mortalitás, nem fatális myocardialis infarctus, hirtelen halál) relatív kockázatát (20%). Az aktív kezelés a nem halálos myocardialis infarctus és a hospitalizációt igénylő szívelégtelenség előfordulását szignifikánsan, számos szekunder végpont kockázatát (össz-, illetve cardiovascularis halálozás) tendenciaszerűen csökkentette, de ez az eredmény összefüggött a betegek kisebb abszolútrizikó-státusa miatti csökkent statisztikai erővel is. Az EUROLPA tanulmányban a perindopril 5/2 Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást. A preventív hatás megfigyelhető volt mind a hipertóniás, mind a normotenzív betegekben, sőt, azoknál is, akik esetében az ACE-gátló egyáltalán nem csökkentette a vérnyomást. Ez a tény megerősítette azt a feltevést, hogy a preventív hatás független a vérnyomás csökkentésétől.

A PEACE vizsgálat (11), amelyben 8290, igazoltan stabil, normális balkamra-funkciójú koszorúérbetegget kezeltek – intenzív rizikófaktor elleni terápia mellett – véletlenszerűen 4 mg trandolaprilal vagy placebóval, és 4,8 évig követték őket, nem támasztotta alá az ACE-gátlás szekunder preventív hatását. A trandolapril nem csökkentette sem a kombinált primer végpont (cardiovascularis mortalitás, nem fatális myocardialis infarctus, revascularisatio), sem az előre meghatározott szekunder végpontok kockázatát, miközben 3 Hgmm-rel csökkentette a szisztolés vérnyomást. Figyelemre méltó, hogy a bevont betegek cardiovascularis kockázata kisebb volt, mint az EUROLPA vagy a HOPE vizsgálatban résztvevőké, és intenzívebb antilipaeimiás és coronariarevascularisatiós kezelésben részesültek.

Összefoglalva: Nagy cardiovascularis kockázat esetén az ACE-gátlók közül a perindopril 8 mg-os és a ramipril 10 mg-os adagban bizonyítottan protektív és preventív hatású az atherothromboticus cardiovascularis események tekintetében.

Az ACTION tanulmányban (12) a lassú kioldódási nifedipin GITS 7797 stabil angina pectoris betegben nem, de a hipertóniás alcsoportban szignifikánsan csökkentette a cardiovascularis események bekövetkezését valószínűségét az egyéb antianginás kezeléshez képest, placebo-kontroll mellett, miközben átlagosan 7/4 Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást.

A CAMELOT vizsgálatban (13) az amlodipin 1991, angiográfiával igazolt normotenzív koszorúérbetegben szignifikánsan csökkentette az egyéb antianginás kezeléshez képest a cardiovascularis események kockáza-

Nagy cardiovascularis kockázat esetén az ACE-gátló perindopril 8 mg-os és a ramipril 10 mg-os adagban bizonyítottan protektív és preventív cardiovascularis hatású.

tát placebokontroll mellett, miközben átlagosan 5/3 Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást.

Prospektív metaanalíziseket is végeztek a régebbi és az újabb szerek közötti különbségek tisztázására. Ezek azt mutatták, hogy a stroke kockázatának csökkentésében mind a béta-receptor-blokkoló és diuretikum kombinációja, mind a kalciumantagonisták egyformán hatékonyak és minimálisan, de szignifikánsan hatékonyabbak az ACE-gátlóknál. A koszorúér-események kockázatát ugyanakkor az egyes antihipertenzív szerek azonos mértékben csökkentették (10). *Verdecchia* és munkatársai legújabb metaanalízisükben eltérést mutattak ki az egyes gyógyszer-csoportok között a vérnyomás, illetve a cardiovascularis kockázatcsökkentés szempontjából: a kalciumantagonisták a stroke kockázatát, az ACE-gátlók pedig a koszorúér-betegség kockázatát csökkentik jobban, mint ami az általuk elért vérnyomáscsökkentésből következne (14).

Angiotenzinreceptor-gátlók

Számos tanulmányban hasonlították össze a régebbi – diuretikum- vagy béta-receptor-blokkoló – kezelés hatékonyságát az újabb antihipertenzív szerekkel (STOP-II, CAPP, INSIGHT, INVEST, NORDIL, CONVINCENCE, ALLHAT, ANBP-II). Ezen vizsgálatok legtöbbjének statisztikai ereje azonban nem volt elegendő ahhoz, hogy érdemi eltérést lehessen kimutatni az egyes szerek hatékonysága között a koszorúér-betegség kockázatának csökkentésében. A régebbi és az újabb szerek közötti különbségek mind a korábban említett (5, 6), mind a későbbiekben részletesen ismertetésre kerülő újabb metaanalízisek alapján már egyértelműen igazolhatók (10, 14).

Elsőként a LIFE vizsgálatban (15) több mint 9000 nagy kockázatú, EKG-val bizonyítottan balkamra-hypertrophiás, hypertoniás betegen mutatták ki egy angiotenzinreceptor-blokkolóval (ARB), a losartannal végzett kezelés nagyobb hatékonyságát a cardiovascularis események kockázatának csökkentésében a hagyományos béta-receptor-blokkoló, atenololkezeléshez képest. A losartan szignifikánsan csökkentette a kombinált primer végpont cardiovascularis eseményeinek kockázatát, amelyért a jelentős, 25%-os stroke-kockázat-csökkentés volt felelős. A vizsgálat értékét növeli, hogy az összehasonlító antihipertenzív gyógyszeres vizsgálatok történetében először, az újabb antihipertenzív kezelés előnye gyakorlatilag azonos vérnyomáskontroll mellett igazolódott.

A legújabb összehasonlító vizsgálatok

A VALUE tanulmányban (16) arra a kérdésre keresték a választ, hogy azonos vérnyomáskontroll esetén az ARB valsartanon vagy a kalciumantagonista amlodipin alapuló antihipertenzív kezelés csökkenti-e jobban a koszorúér-események kockázatát. Az eddigi legnagyobb, ARB-vel folytatott hypertoniatanulmányban a 15 245, fokozott cardiovascularis kockázatú hyper-

toniás beteg random módon napi 80, majd 160 mg valsartant vagy 5, majd 10 mg amlodipint kapott. A vizsgálat összetett primer végpontja a fatális és nem fatális cardialis események együttese volt. Az amlodipinkezelés szignifikánsan, átlagosan 3/2 Hgmm-rel jobb vérnyomáskontrollt eredményezett, mint a valsartanon alapuló terápia. A vizsgálat eredményei szerint a primer végpont és az összhálozás kockázata nem különbözött a két kezelési csoportban. A szekunder végpontok közül azonban a kalciumantagonista csoportban 19%-kal kisebb volt a myocardialis infarctus kockázata. A szerzők számos post hoc statisztikai analízist is végeztek, amelyek azt sugallták, hogy a vizsgálat kezdeti szakaszában elért vérnyomáskülönbség a felelős az infarktus előfordulási gyakoriságában észlelt különbségekért. Az idő előrehaladtával ugyanis a különbség csökkent, és az azonos vérnyomáskontrollt mutató betegcsoportokban teljesen eltűnt. Ennek a post hoc, idő szerinti analízisnek az eredményét azonban vitatják, mivel az események vérnyomás és kockázat szerinti újrendezése eltünteteti a randomizációt. A valsartancsoportban ugyanakkor lényegesen kevesebb volt az új diabetes mellitus előfordulása (–23%) és a szív-elégtelenség kockázata, utóbbi azonban csak a vizsgálat harmadik évétől vált szignifikánssá.

Az ASCOT-BPLA vizsgálatba (17) 19 257 hypertoniás és legalább még három rizikófaktorral rendelkező beteget vontak be, akiket vagy napi 5–10 mg amlodipinre alapozott és szükség szerint napi 4–8 mg perindoprilrel kiegészített, vagy 50–100 mg/nap atenololra alapozott és szükség szerint tiaziddal kiegészített kombinációval kezeltek. Az ASCOT vizsgálat betegei jelentősen különböztek a legtöbb nagy hypertoniatanulmány betegeitől, mivel a korábban lezajlott szívinfarktus vagy az aktuális koszorúér-betegség itt kizárási kritérium volt. Emiatt a bevont betegek cardiovascularis kockázata kisebb volt, mint a VALUE vagy az ALLHAT tanulmányban. Emellett a vizsgálat lipidcsökkentő ágában (ASCOT-LLA) 10 000 normális vagy alig emelkedett szérumkoleszterin-szintű (<6,5 mmol/l) betegen 10 mg-os atorvastatinkezelést is alkalmaztak placebokontrollal. A vizsgálatot a tervezett időpont előtt leállították, mert az amlodipin- és perindoprilágon számottevően kevesebb cardiovascularis esemény jelentkezett, és az aktív kontrollon hypertoniavizsgálatok történetében először az összhálozás is alacsonyabb lett. A vizsgálat elsődleges végpontjának relatív kockázata (összes coronariamortalitás és nem halálos infarktus) az amlodipin- és perindoprilágon 10%-kal (NS), a stroke előfordulása 23%-kal, az összes cardiovascularis esemény 16%-kal, az összmortalitás 11%-kal, a cardiovascularis mortalitás 24%-kal, az

Erős evidenciák vannak arra, hogy az egyes antihipertenzív szereknek a hagyományos módszerrel mért vérnyomáscsökkentő hatáson túlmutató, attól független és eltérő mértékű cardiovascularis preventív és protektív hatása is van.

újonnan kifejlődő szívelégtelenség 16%-kal, a diabetes mellitus 30%-kal volt kisebb, mint az atenolol- és thiazidágon. A vizsgálat adatait abból a szempontból is elemezték, hogy magyarázhatja-e a különbségeket a két terápiás csoportban elért, a szisztolés vérnyomás-csökkenésben kimutatható 2,7 Hgmm-es különbség. A tanulmány szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy a preventív hatás mintegy 50%-áért a vérnyomás-különbség, a másik 50%-áért pedig egyéb vagy metabolikus tényezők (a vércukor-, a szérumtriglicerid-, a -HDL-koleszterin- és szérumkáliumszint, valamint a testsúly kedvező befolyásolása), vagy a két kombináció eltérő farmakodinámiai hatása lehet a felelős.

A renin-angiotenzin rendszer blokádjá gátolja az inzulinrezisztencia létrejöttét, és megakadályozza vagy késlelteti a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulását hipertóniában.

Az ASCOT CAFÉ alvizsgálatban (18) az ASCOT tanulmányba beválasztott betegek közül 2073 esetben végeztek nem invazív pulzusgörbe-analízist a validált Sphygmocor-rendszerrel, és ebből becsülték a centrális (aorta) vérnyomást az amlodipin és a perindopril, valamint az atenolol és a thiazid kombinációja esetében. Eltérően a fő vizsgálatától, az ASCOT CAFÉ betegekben az amlodipin- és az atenololalapú kezelés hatására elért brachialis vérnyomás nem különbözött egymástól. Az amlodipin- és perindoprilkezelés azonban 4,3 Hgmm-rel jobban csökkentette a centrális szisztolés és 3,0 Hgmm-rel a centrális diasztolés nyomást, mint az atenolol és thiazid

kombinációja. Regressziós analízissel meghatározva, a két vérnyomáscsökkentő kombinációja által okozott centrális pulzusnyomás-csökkenésben észlelt különbség szignifikánsan korrelált a cardiovascularis és renalis végpontokkal. Ez a tény, feltéve, ha ezt más tanulmányok megerősítik, akkor a becsült centrális vérnyomásnak a periférián detektálható vérnyomásét meghaladó patogenetikai jelentőségének lehetőségét támasztja alá. A vizsgálat a nagy antihipertenzív tanulmányok közül elsőként igazolta, hogy a vérnyomáscsökkentő szerek centrális vérnyomásra gyakorolt hatása jelentősen eltérő lehet hasonló mértékű perifériás vérnyomáscsökkenés esetén is. Feltételezik, hogy ezt a jelenséget a perifériáról visszaverődő pulzushullám sebességének eltérő szabályozása magyarázza, az atenolol bradycardizáló és perifériás vasoconstrictor hatásával növelhette a reflektálódó pulzushullám sebességét és amplitúdóját.

A legújabb ASCOT 2×2 alvizsgálat (19) szerint az amlodipin és perindopril kombináció és az atorvastatin közötti szinergizmus is szerepet játszhatott az újabb szerekből álló antihipertenzív kombináció rendkívül előnyös hatásában.

Az új keletű 2-es típusú diabetes mellitus

A béta-receptor-blokkolók, még a kardioszelektívek is, fokozhatják az inzulinrezisztenciát, amelyet a vázizmok ereiben kialakuló vasoconstrictio mellett az e

gyógyszerek által okozott testsúlynövekedés is magyarázhat. Ezen túlmenően a pancreas béta-sejtjeire gyakorolt közvetlen hatásként csökkenthetik az inzulin szekrécióját.

A prospektív kohorsz ARIC vizsgálat szerint 12 550 középkorú hypertóniás betegben az atenololkezelés hat év alatt 28%-kal növelte a diabetes kialakulását a kezeletlen hypertóniásokhoz képest (20).

A thiazid típusú diuretikumoknak dózistól függően ugyancsak vannak kedvezőtlen metabolikus mellékhatásai. Főleg a szérumkáliumszintet csökkentő hatásuk révén gátolhatják a pancreas inzulinsekrecióját.

A béta-receptor-blokkoló és diuretikumkezelés során fellépő új, 2-es típusú diabetes epidemiológiai szempontból sem közömbös: 1000 hypertóniás beteg egyéves kezelése során az abszolútkockázat-fokozódás az újabb antihipertenzív szerekhez képest 2,3–5,6/1000 betegév (NNT: 190–440/1 év).

Az új, nem thiazid típusú diuretikum, az indapamid a thiazidoknál lényegesen kevésbé fokozza a kálium- és a magnéziumürítést, ugyanakkor diuretikus hatása mellett egyrészt kifejezett vasodilatator hatása is van, amelyet a prosztaglandinszintézis fokozása által ér el, másrészt kalciumantagonista hatású, mivel gátolja az intracelluláris kalciumfelszabadulást. Kifejezett előnye, hogy nem okoz inzulinrezisztenciát, nem változtatja meg sem a glükóz-, sem a lipidmetabolizmust, és nem vagy csak jelentéktelen mértékben növeli a szérumhúgysavszintet (21, 22).

Számos bizonyíték van arra, hogy a renin-angiotenzin rendszer blokádjá gátolja az inzulinrezisztencia kialakulását, és megakadályozza vagy késlelteti a másodlagos végpontként vizsgált 2-es típusú diabetes mellitus kialakulását hipertóniában.

Legújabban a randomizált, kettős vak, placebokontrollos DREAM vizsgálatban tanulmányozták a ramiprilnek és a rosiglitazonnak az új, 2-es típusú diabetes mellitus kockázatára kifejtett hatását dysglykaemiás (csökkent glükóztoleranciájú vagy emelkedett éhomi vércukorszintű), de nem diabeteses és cardiovascularis betegségben nem szenvedő betegekben hároméves követés során. A ramiprilkezelés nem befolyásolta a diabetes kialakulásának kockázatát vagy a halálozást mint primer végpontot, de szignifikánsan elősegítette a normoglykaemia helyreállítását mint szekunder végpontot (HR: 1,16, $p=0,001$), valamint szignifikánsan csökkentette a postprandialis vércukorszintet is (23).

A legújabb vizsgálatok szerint az ARB-k közül a telmisartan szerkezeti hasonlóságot mutat az inzulin-szenzitivitás fokozása útján ható antidiabetikumokkal, a PPAR-gamma-receptor-agonista glitazonokkal, és igazoltan PPAR-gamma-receptor-moduláló, ezáltal közvetlen antidiabetikus hatása is van és a lipidprofil is kedvezően befolyásolja. Ennek a klinikai jelentőségét jelenleg több, folyamatban lévő nagy cardiovascularis vizsgálatban (ONTARGET, TRANSCEND) tanulmányozzák (24).

A renin-angiotenzin rendszer (RAS) blokkolóival végzett 12, randomizált vizsgálat metaanalízise azt mutatta, hogy az ACE-gátló és az ARB-kezelés csökkenti

a nem primer végpontként tanulmányozott új diabetes kockázatát (27, illetve 23%-kal), ami arra utal, hogy ez a RAS blokádjának következménye (25).

Az egyes antihipertenzív gyógyszerekkel végzett randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeit az új diabetes kialakulásában az 1. táblázat mutatja (35).

Noha a fenti vizsgálatokban a követési idő viszonylag rövid ahhoz, hogy lemérhető legyen az antihipertenzív kezelés során kialakuló, új keletű diabetes okozta cardiovascularis kockázatfokozódás, logikusnak tűnik, hogy az újonnan kialakult diabetes hosszú távon növeli a cardiovascularis események kockázatát (36). Ennek bizonyítása azonban további célzott vizsgálatokat igényel.

Összegzés

A különböző antihipertenzív szerek azonos vérnyomáscsökkentő hatás esetén szignifikánsan és klinikailag is jelentősen eltérő mértékben befolyásolják a betegek vércukorszintjét, szérumlipidértékeit, a széruminzulín-, -kálium-, -kreatininszintet, az albuminürítést, a szívfrekvenciát, a centrális vérnyomást, a testsúlyt, valamint az egyes hypertoniás szervkárosodásokat, nem is szólva a 24 órás vérnyomás-dinamikáról. Noha egyetértés van abban, hogy az elsőként választandó antihipertenzív szerek cardiovascularis hatásának nagy

1. TÁBLÁZAT

Az antihipertenzív szerek hatása az új, 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának kockázatára a nagy, randomizált, kontrollált vizsgálatokban (26–34)

Tanulmány	Vizsgált gyógyszerek	Relatív kockázat	p-érték
<i>ACE-gátlók vs. egyéb kezelés</i>			
CAPP	captopril vs. béta-receptor-blokkoló	-14%	NS
HOPE	ramipril vs. placebo	-33%	0,001
PEACE	trandolapril vs. placebo	-17%	0,01
ALLHAT	lisinopril vs. chlorthalidon	-34%	0,001
ANBP2	enalapril vs. thiazid	-31%	0,001
ASCOT	amlodipin és perindopril vs. atenolol és thiazid	-34%	0,001
<i>AT₁-receptor-blokkolók vs. egyéb kezelés</i>			
LIFE	losartan vs. atenolol	-25%	0,001
CHARM	candesartan vs. placebo	-22%	0,02
VALUE	valsartan vs. amlodipin	-23%	0,001
ALPINE	candesartan és felodipin vs. thiazid és atenolol)	-88%	0,03
<i>DHP-kalciumantagonisták vs. konvencionális kezelés</i>			
ALLHAT	amlodipin vs. chlorthalidon	-9%	0,02
INSIGHT	nifedipin GITS vs. thiazid	-4%	0,02
<i>Vasodilatator és béta-receptor-blokkoló vs. egyéb kezelés</i>			
COMET	carvedilol vs. metoprolol	-22%	0,04
SENIORS	nebivolol vs. placebo	-19%	0,05

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; AT: angiotenzin; DHP: dihidropiridin; GITS: gastrointestinal therapeutic system

része a vérnyomás csökkentésével kapcsolatos, azonban erős bizonyítékok vannak arra is, hogy az egyes készítményeknek a hagyományos módszerrel mért vérnyomáscsökkentő hatáson túlmutató, attól független, és eltérő mértékű preventív és protektív hatása van egyes betegcsoportokban.

IRODALOM

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
- Veterans Administrative Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970;213:1143-52.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304.
- 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.
- Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension (Review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library, 2007. Issue 2. <http://www.thecochranelibrary.com>
- HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Fox KM, for the European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- Blood Pressure Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium-antagonists and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC). Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
- The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D,

- et al for the 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.
14. 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.
 15. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
 16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
 17. 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-Scandinavia Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 18. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central arterial pressure influences clinical outcomes – principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study in ASCOT. *Circulation* 2006;DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
 19. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. On behalf of the ASCOT Steering Committee Members: Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart Journal* 2006;27(24):2982-8; doi:10.1093/eurheartj/ehl403.
 20. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
 21. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996;77:12B-16B.
 22. Leonetti G, Rappelli A, Salotti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. *Am J Med* 1988;84(Suppl 1B):59-64.
 23. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
 24. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. for the CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
 25. Opie LH, Schall R. Old antihypertensive and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-58.
 26. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
 27. Taneja AK, van Veldhuisen D, Lechat P, et al. Influence of baseline ejection fraction on effects of nebivolol (beta-1 blocker) in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2006;27 (Abstract Suppl).
 28. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with or without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
 29. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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.
 30. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563-74.
 31. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
 32. Mancia G, Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with Nifedipine GITS or co-amilofezide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
 33. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
 34. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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.
 35. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and anti-hypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
 36. Dunder K, Lind L, Zethelius B, et al. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003;326(7391):681.



IX. ORSZÁGOS JÁRÓBETEG-SZAKELLÁTÁSI KONFERENCIA IV. ORSZÁGOS JÁRÓBETEG-SZAKDOLGOZÓI KONFERENCIA

Időpont: 2007. szeptember 28–30.

Helyszín: Hotel Füred Balaton, Kongresszusi Központ, Balatonfüred.

Fő témák: Egészségpolitika, népegészségügy, szűrés, megelőzés, orvosszakmai blokk, egészségügyi menedzsment.

Szervezés: Steiner János, K&M Congress Kft. 1064 Budapest, Podmaniczky u. 75.

Telefon: (1) 301-2000. **E-mail:** info@kmkongress.com

Tudományos információ: dr. Varga Imre, Medicina 2000 Poliklinikai és Járóbeteg-szakellátási Szövetség, 2120 Dunakeszi, Fő út 75–81. **Telefon:** (30) 954-3150.

E-mail: medicina2000@t-online.hu