

Cukorbetegek vérnyomáscsökkentő kezelése

Nagy Viktor

ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF DIABETIC PATIENTS

A hypertóniás cukorbetegek vérnyomáscsökkentő kezelését az evidenciák alapján számos ajánlás tárgyalja. A vérnyomáscsökkentő kezelést úgy kell kiválasztani, hogy elérhető legyen a célvérnyomás (<130/80 Hgmm), csökkenjen a célszervkárosodások és a cardiovascularis mortalitás kockázata. A tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy az angiotenzin-konvertáz-gátlók, az angiotenzin II-receptor-blokkolók és kis dózisban a thiazid típusú diuretikumok ajánlhatók első választásként – azonnal kombinációjuk is – diabetes mellitusban a hypertonia kezelésére. A β -receptor-blokkolók és a kalciumantagonisták hatékonyabbak a placebo-nál, kiválóan kombinálhatók angiotenzin-konvertáz-gátlókkal, angiotenzin II-receptor-blokkolókkal és diuretikumokkal. Ez azért fontos, mert a cukorbetegek hatékony vérnyomáscsökkentése és a szövődmények megelőzése ritkán sikeres monoterápia formájában.

There are several evidence-based recommendations for the antihypertensive treatment of diabetic patients. The treatment should be chosen in such way that the target blood pressure (<130/80 Hgmm) is reached and the risk of target organ failure and cardiovascular mortality is minimized. Based on the studies, it seems that the angiotensin converting enzyme II receptor blockers and low-dose thiazide diuretics, along with their combinations can be recommended as first-line treatment in diabetes mellitus. Beta-receptor blockers and calcium-channel inhibitors are more effective than placebo and may be combined with angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin converting enzyme II blockers and diuretics. This is important, because the effective antihypertensive treatment and the prevention of complications in diabetic patients can rarely be achieved with monotherapy only.

diabetes mellitus, hypertonia, kezelés

diabetes mellitus, hypertension, treatment

dr. Nagy Viktor (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar, II. Számú Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,
Faculty of Medicine, 2nd Department of Internal Medicine;
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

Érkezett: 2004. október 11. Elfogadva: 2004. november 9.

Mai ismereteink nem teszik még lehetővé azt, hogy a nyugati típusú társadalmak életvitelének és táplálkozási szokásainak megváltozásából egyértelműen levezessük a hypertonia, a diabetes mellitus, a zsírsanyagcsere-zavar kialakulását, de azt világosan kell látni, hogy ezekben az országokban a statisztikai véletlent meghaladóan kombinálódnak egymással és alkotják a vezető halálokoknak, a szív- és érrendszeri megbetegedéseknek a legfőbb veszélyeztető tényezőit.

A magasvérnyomás-betegség és a cukorbetegség együttes jelenléte a micro- és macrovascularis szövődmények növekvő száma és gyorsuló progressziója következtében különösen rossz prognózist jelent. A

hypertóniás cukorbetegek érrendszere olyan patológias átalakuláson (remodelling) megy keresztül, amely végeredményét illetően fiatalabb életkorban, nagyobb fokú célszervkárosodáshoz vezet, mint a két betegség külön-külön. Elsősorban a Framingham tanulmányon alapuló megfigyelések szerint a cardiovascularis morbiditás és mortalitás a teljes lakossághoz viszonyítva ez esetben 2,5–7,2-szer nagyobb. Ez a szám annál magasabb, minél kevésbé sikerült elérni a célvérnyomást. Feltételezhető ugyanakkor az is, hogy a magyar lakosság diabetes mellitussal és hypertóniával kapcsolatos epidemiológiai adatai – a cukorbetegség 3,5%-os, a hypertonia 25%-os prevalenciája – vagy alábecsültek, vagy az elmúlt 15–20 év során fokozatosan romlanak.

A cukorbetegségen belül a 2-es típus gyakorisága 85–90%. Fontos kiemelni azt, hogy e betegcsoportban a hipertonia előfordulása átlagosan 50%, de ha a betegek már macroalbuminuriások és a szérumkreatininszintjük meghaladja a $116 \mu\text{mol/l}$ -t, akkor a hipertonia prevalenciája a 85%-ot is meghaladhatja (1–4).

Cukorbeteg hipertonia okozta célszervkárosodása

Bár számos ponton eltérőek a cukorbetegség 1-es és 2-es típusa okozta, továbbá a hipertonia által előidézett vesekárosodás kialakulásának glomerulusdinamikai – és általában hemodinamikai – mechanizmusai, a végeredmény tekintetében mégis hasonlóak. A progrediáló vascularis remodelling következtében az arteriolák és a glomerulus szerkezete átalakul, endothelfunkció-zavar alakul ki, albuminuria lép fel, a mesangialis térben makromolekulák rakódnak le. A diabetes mellitus kezdeti stádiumában egyrészt beszűkül a vas afferens válaszkészsége az emelkedő szisztémás nyomással szemben, másrészt pedig az angiotenzin II nagyobb kontrakciót vált ki a vas efferensben (5). Ez a hemodinamikai változás megnöveli az intraglomerularis nyomást, végső soron a finoman kiegyensúlyozott renalis autoregulációt károsítja. A következmény a glomerulusok filtrációs rátájának fokozatos csökkenése, különböző mértékű albuminuria kialakulása. A végstádiumú veseelégtelenség ötször-hatszor gyorsabban alakul ki e két betegség együttes fennállásakor, mint a nem diabeteses hipertóniás betegeknél (6).

A vascularis remodelling következményeként nő a teljes vascularis rezisztencia is. Részben ez az alapja a balkamra-hypertrophia, majd az ischaemiás szívbetegegek kialakulásának; azonban nagyot téved az, aki leegyszerűsítve csak hemodinamikai okot lát ezek hátterében. Hiszen az életkor, a nem, a testtömeg, a hormonok, a legkülönbözőbb humorális növekedési faktorok (például: az inzulin, az inzulinszerű növekedési faktor, a tumornekrózis-faktor), a szervezet kicserélhető nátriumtartalmának megváltozása stb. – véletlenszerűen, de mindig individuálisan kombinálódva – eltérő mértékű szívizomtömeg-növekedést és változó időpontú (halálos) végső kimenetelt okoznak (7).

Nem elhanyagolható a cerebrovascularis érintettség sem. A koponya-CT-vizsgálatok során detektálható néma cerebrális infarktuszok száma és kiterjedése mintegy előre jelzi a stroke fellépését. A cukorbetegség kettő-négyszeresére növeli a stroke fellépésének rizikóját, de egyéb rizikófaktorok – elsősorban hipertonia – együttes fennállása esetében tovább romlanak az esélyek (8).

A vázlatosan leírt célszervkárosodások közös hátte-

re a vascularis remodelling, valamint az ehhez társuló neurohumorális hatások: a merev és szűkebb érrendszer mint egyszerű mechanikus marker kiegészül az endothelium funkciózavarával. Mivel mindkettő hátterében a sympathoadrenerg és a szöveti renin-angiotenzin rendszer túlműködése fedezhető fel, a kezelés felépítése egyszerűnek tűnik: olyan gyógyszerkombinációt kell alkalmazni, amelynek egyik összetevője gátolja a renin-angiotenzin és a sympathoadrenerg rendszert, a másik pedig megteremti a folyadék-elektrolit egyensúlyt, illetve további vasodilatator hatást is kifejt.

A hipertóniás cukorbeteg vérnyomáscsökkentő kezelése fontos lépés ugyan, de mégsem egyenlő csak a vérnyomás normalizálásával. A mortalitás mérséklése érdekében csökkenteni kell a proteinuriát, a végstádiumú veseelégtelenséget, a szélütést, a balkamra-hypertrophia, az ischaemiás szívbetegegek, tehát általában a célszervkárosodások kialakulásának kockázatát is.

A vérnyomáscsökkentő kezelés haszna

A hipertóniás cukorbeteg vérnyomáscsökkentő kezelése kiemelkedően fontos. A kezelés két sarkalatos pontja: a célvérnyomás elérésének fontossága és az alkalmazott gyógyszerek hierarchiája.

Számos tanulmányban vizsgálták az erélyes és kevésbé erélyes vérnyomáscsökkentés hasznát. A Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) (9), a Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) (10) és a Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) (11) tanulmányokban a diabeteses betegekből alcsoportot képeztek, majd a vizsgált szer hatékonyságát összehasonlították az „ahogyan szoktuk” kezeléssel, illetve a placebo adásával. Az aktív kezeléssel kettőször-négyszer erőteljesebb vérnyomáscsökkentés mellett a cardiovascularis események relatív rizikója szignifikáns mértékben csökkent.

A Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) (12) tanulmányban az ACE-gátló ramipril szív- és érrendszeri hatását vizsgálták placebohoz képest, nagy kockázatú – pozitív cardiovascularis anamnézisével vagy ismert diabetesben szenvedő és még egy kimutatott rizikófaktorú – betegeken. A két betegcsoportban a kazuális módszerrel mért vérnyomáskülönbséget csak 2,4/1 Hgmm-nek találták – a résztvevők normális vérnyomásúak voltak –, a ramiprilcsoportban mégis szignifikáns mértékben kedvezőbben alakultak a diabeteses microvascularis szövődmények, a cardiovascularis status és az összmortalitás. A kapott adatok azt sugallták, hogy az ACE-gátló adásának a kisebb cardiovascularis kockázatot eredményező haszna – legalábbis részben – független a vérnyomás szintjétől.

A Hypertension Optimal Treatment (HOT) tanulmányban három betegcsoportban három diasztolés célvérnyomás-tartományt kellett elérni: <90 Hgmm, <85 Hgmm, <80 Hgmm (13). A három betegcsoportban a diasztolés vérnyomás átlagosan 20,3 Hgmm-rel,

Az euglykaemia és a normális vérnyomás biztosítása közül – a megszokott, mindennapos gyakorlattal ellentétben – ez utóbbira sokkal nagyobb hangsúlyt kell fektetni.

22,3 Hgmm-rel és 24,3 Hgmm-rel csökkent. Az összes beteg valamivel kevesebb mint egytizede ($n=1501$) cukorbetegségben is szenvedett. A kezelés alapját a kalciumantagonista felodipin képezte, ezt elsősorban enalaprillal, illetve metoprolollal bővítették. A véletlenszerű beálogatáskor a <80 Hgmm-es célcsoportba került cukorbetegeken a súlyos cardiovascularis szövődmények gyakorisága 51%-kal ($p<0,005$), a cardiovascularis halálózása 67,5%-kal ($p=0,016$), a szívinfarktusoké 51%-kal (nem szignifikáns mértékben), a szélütésé 30%-kal (nem szignifikáns mértékben) csökkent, a <90 Hgmm-es csoportéhoz képest. A 80 Hgmm-t nem meghaladó diasztolés célvérnyomású betegcsoportban a diabeteses betegek cardiovascularis mortalitása és ösztörtalitása a nem diabeteses betegek szintjére csökkent, a súlyos cardiovascularis szövődmények, valamint a szívinfarktus és a stroke száma megközelítette azt. Eközben a legmagasabb (<90 Hgmm) diasztolés vérnyomású cukorbeteg csoportjában az említett események száma több mint kétszeresnek bizonyult a nem diabeteses betegekénél.

Talán a legnagyobb bizonyító erejű tanulmányban – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) – a 2-es típusú diabetesben és hypertóniában szenvedő betegeket ($n=1148$) a vérnyomás beállítása szempontjából két csoportba sorolták (14). A kezelés az ACE-gátló captopril, illetve a β -receptor-blokkoló atenolol adásán alapult. A pontosan beállított tenziójú betegek vérnyomását 150/85 Hgmm alá kellett csökkenteni, míg kevésbé pontos beállítás esetén megelégedtek a vérnyomás 180/105 Hgmm alá mérséklésével. Viszonylag hosszú időtartamú – 8,4 év – követés után a két csoport átlagvérnyomása 144/82 Hgmm versus 154/87 Hgmm volt ($p < 0,0001$). A pontosabban beállított vérnyomású csoportban a cukorbetegséggel kapcsolatos összes szövődmény – halál és szélütés – rizi-

kója, valamint a retinopathia progressziója szignifikáns mértékben, a teljes mortalitás nem szignifikáns mértékben csökkent (1. ábra). Az UKPDS vizsgálat azt is demonstrálta, hogy a végpontok tekintetében a captopril nem jelentett előnyt az atenololhoz képest; tehát ebben a tanulmányban nem a kezelés fajtája, hanem a vérnyomás megfelelő csökkentése volt a döntő.

Bár az erélyes vérnyomáscsökkentés révén nem mindegyik tanulmányban javultak szignifikánsan a cardiovascularis végpontok, mégis azok az adatok vannak túlnyomó többségben, amelyek szerint 2-es típusú cukorbetegségben az erélyes vérnyomáscsökkentés haszna szinte felbecsülhetetlen. Ma azt tartjuk, hogy cukorbetegségben az elérendő célvérnyomás $<130/80$ Hgmm (1, 15–18).

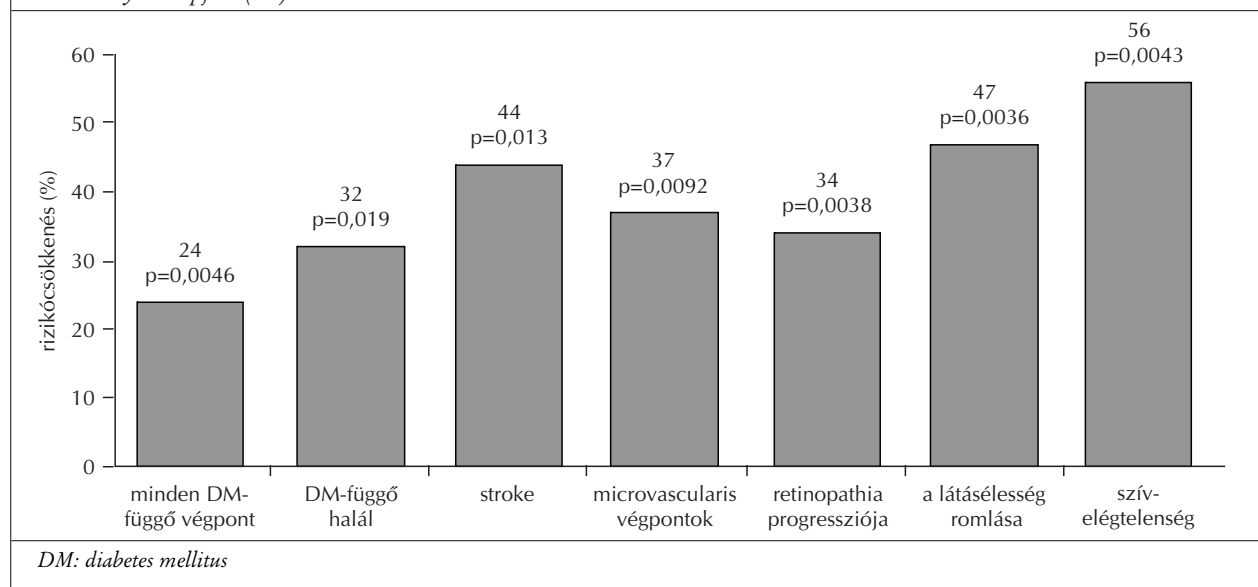
Elsőnek választott vérnyomáscsökkentő

Az Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD) tanulmányban azonos vérnyomáscsökkentő hatás mellett a nisoldipincsoportban több szívinfarktus fordult elő, bár az egyéb események és az ösztörtalitás terén nem mutatkozott különbség (19).

A Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) vizsgálatban fosinopril- vagy amlodipinkezelést alkalmaztak (20). A vizsgálat befejezésekor az amlodipin erőteljesebben csökkentette a szisztolés vérnyomást (a különbség: 4 Hgmm), a diasztolés értékben viszont nem adódott különbség. A magasabb szisztolés vérnyomás ellenére a szívinfarktussal, szélütéssel és angina pectoris miatti hospitalizációval definiált cardiovascularis események száma a fosinoprilcsoportban szignifikáns mértékben csökkent. A FACET vizsgálói érdekes megfigyelést tettek: ameny-

1. ÁBRA

Az erőteljes vérnyomáscsökkentés haszna a kevésbé erőteljeshez képest, az UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) eredményei alapján (14)



nyiben a fosinopril amlodipinnel adták együtt, akkor a fosinopril monoterápiához képest – a várt romlással ellentétben – javult a betegek 30. hónapos túlélése.

A betegek több mint kétharmadánál később kezdik el a kezelést, a túlzottan alacsonynak tűnő határértékre nem figyel oda sem a beteg, sem az orvos.

A Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) (21) és az Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (22) tanulmányban a régi és az új gyógyszerek hatását több kezelési ágon hasonlították össze. A STOP-2-ben post hoc végeztek diabeteses alcsoportvizsgálatot. A három kezelési ág (β -receptor-blokkoló, illetve diuretikum, ACE-gátló, kalciumcsatorna-blokkoló) között nem találtak különbséget az összes cardiovascularis eseményben, illetve az ösztörtalásban; azonban az ACE-gátlóval kezelt körében – a kalciumantagonista-csoporthoz képest – szignifikánsan kevesebb szívinfarktus következett be. Az ALLHAT tanulmányban ACE-gátló,

kalciumantagonista és thiazid típusú diuretikum hatását vetették össze. A vizsgálat befejezésekor a vérnyomás kismértékben, de szignifikánsan eltért: a szisztolés vérnyomás a thiazid, a diasztolés pedig a kalciumantagonista kezelési ágon csökkent a legerőteljesebben. A betegeknek valamivel kevesebb mint harmada ($n=12\ 063$) 2-es típusú diabetesben szenvedett, körükben előre definiálva alcsoport-analízist is végeztek. A szívelégtelenség rizikója a thiazidcsoportban – a másik két kezelési ághoz képest – szignifikáns mértékben kisebb volt. A kombinált cardiovascularis betegségek (halálos és nem halálos szívinfarktus, coronariarevascularisatio, angina pectoris miatti hospitalizáció, egyéb kezelt angina pectoris, szélütés, szívelégtelenség, perifériás artériabetegség) kockázata szintén a thiazidcsoportban alakult kedvezőbben az ACE-gátlóval kezeltékhez képest; az érték súrolta a szignifikancia határát (relatív rizikó: 1,08; konfidenciaintervallum: 1–1,17).

A Captopril Prevention Project (CAPPP) diabeteses alcsoportjának analízise szerint a captoprilcsoportban – a diuretikumot és a β -receptor-blokkolót kapó cso-

porthoz képest – azonos vérnyomáscsökkentés mellett kisebbnek bizonyult az ösztörtalás, a cardiovascularis események és a szívinfarktus rizikója (23).

Az angiotenzinreceptor-blokkolók cardiovascularis kimenetelre kifejtett hatékonyságát is tanulmányozták 2-es típusú diabetesben. A Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) (24), az Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) (25) és a MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) (26) tanulmányban a losartan, az irbesartan, illetve a valsartan nephroprotectio szempontjából előnyösebbnek bizonyult a placebo-nál (RENAAL, IDNT) és az amlodipinnél (IDNT, MARVAL).

A Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) vizsgálatban előre meghatározott diabeteses-alcsoportot képeztek (27). A 9193 beteg közül 1195 volt diabeteses. A losartankezelés az elsődleges végpont – cardiovascularis morbiditás és mortalitás – tekintetében 24,5%-os rizikócsökkenést, az ösztörtalásban 39%-os korrigált kockázatsökkenést eredményezett az atenolollal kezeltékhez képest, de szignifikáns mértékben csökkent a cardiovascularis mortalitás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, valamint a microalbuminuria is. Kiderült továbbá, hogy a diabeteses betegek losartankezelése a LIFE vizsgálat teljes populációjához képest is előnyösebb.

A NatriX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microAlbuminuria (NESTOR) (28) tanulmányban olyan hypertóniás, diabeteses beteget kezelték thiazidszerű diuretikummal (indapamid), illetve az ACE-gátló enalaprillal, akiknél már microalbuminuria is fellépett. A kiinduláshoz képest – azonos vérnyomáscsökkentés mellett – az indapamid és az enalapril egyaránt 35%-kal csökkentette az albumin-kreatinin arányt és így a microalbuminuriát.

Vérnyomáscsökkentés cukorbetegségben

Az epidemiológiai vizsgálatok alapján egyre inkább úgy tűnik, hogy ha a vérnyomás 120/70 Hgmm, vagy e fölé emelkedik, már nő a cardiovascularis események rizikója (15). Diabetes mellitusban a vérnyomáscsökkentő kezelést – a progresszív célszervkárosodások gátlása érdekében – már a 140/90 Hgmm-es határérték elérése előtt meg kell kezdeni; a fennálló ajánlások a 130/80 Hgmm alatti érték elérését javasolják. Előrehaladott veseszövődmények esetén – ha az albuminuria >1 g/nap – 125/75 Hgmm alatti vérnyomás biztosítása szükséges. Ennek az optimálisnak tűnő célvérnyomásnak az elérése kedvezően csökkenti a cardiovascularis morbiditást – ezen belül a microvascularis szövődeményeket jelentő retinopathiát, illetve nephropathiát – és mortalitást (1, 15–18).

Cukorbetegségben alapvető követelmény az euglykaemia elérése. Kiderült azonban, hogy a jól beállított vércukorszint csak a microvascularis szövődeményeket csökkenti; az UKPDS tanulmányban a mortalitás-

1. TÁBLÁZAT

A vérnyomáscsökkentő kezelés elvi felépítése diabetes mellitusban. Az Amerikai Diabetes Társaság 2003-as ajánlása alapján

	Szisztolés vérnyomás	Diasztolés vérnyomás
Célérték*	<130 Hgmm	<80 Hgmm
Kizárólag nem gyógyszeres kezelés (maximum három hónapig)	130–139 Hgmm	80–89 Hgmm
Nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés	≥ 140 Hgmm	≥ 90 Hgmm

*Ha a proteinuria mértéke >1 g naponta, akkor a célvérnyomás: $<125/75$ Hgmm

tást – az erőteljes vérnyomáscsökkentéssel ellentétben – a 8,4 éves követés során nem befolyásolta szignifikáns mértékben (14). Ez természetesen nem azt jelenti, hogy a vércukorszint csökkentésére nem kell törekedni, hanem azt, hogy az euglykaemia és a normális vérnyomás biztosítása közül – a megszokott, mindennapos gyakorlattal ellentétben – ez utóbbira sokkal nagyobb hangsúlyt kell fektetni.

Kedvező egybeesés, hogy a nem gyógyszeres kezelés a hipertonia és a diabetes mellitus prevenciójában egyaránt jelentős szerephez jut. A cukorbeteg hypertoniás ugyanis általában elhízott és fizikailag inaktív. A megfelelő diétával elért fogyás és a tervezetten felépített dinamikus fizikai aktivitás a vérnyomást és a vércukorszintet egyaránt csökkenti, ezért alkalmazásuk elkerülhetetlen (1, 15–18). Addig, amíg a nátriumbevitel csökkentése hasznosnak tartható, nephropathia esetében naponta maximum 3–5 g konyhasó fogyasztása engedhető meg.

A lezárt, minősített nemzetközi vizsgálatok alapján körvonalazódik a gyógyszeres kezelés első lépcsője. Ezekre alapul az orvosi munkát nagymértékben segítő nemzetközi és magyar tudományos társaságok álláspontjának megjelenése. A hypertoniás cukorbetegek vérnyomáscsökkentő kezelését a következő ajánlások tárgyalják: a JNC-7 (15), az ESH/ESC 2003 (16), az ADA 2004 (1), valamint az MHT 2003-as (17) és az MDT 2003-as állásfoglalása (18).

Mindig szem előtt kell tartani, hogy minél bonyolultabban közlünk egy kiemelten fontos témát, betarthatósága annál inkább kérdéses. Ezért e felsorolt vezérfonalakra építve egyszerű sémát mutatok be. Az 1. táblázat a cukorbetegségben alkalmazott vérnyomáscsökkentő kezelés elvi felépítését tartalmazza, különböző vérnyomásszintek esetén.

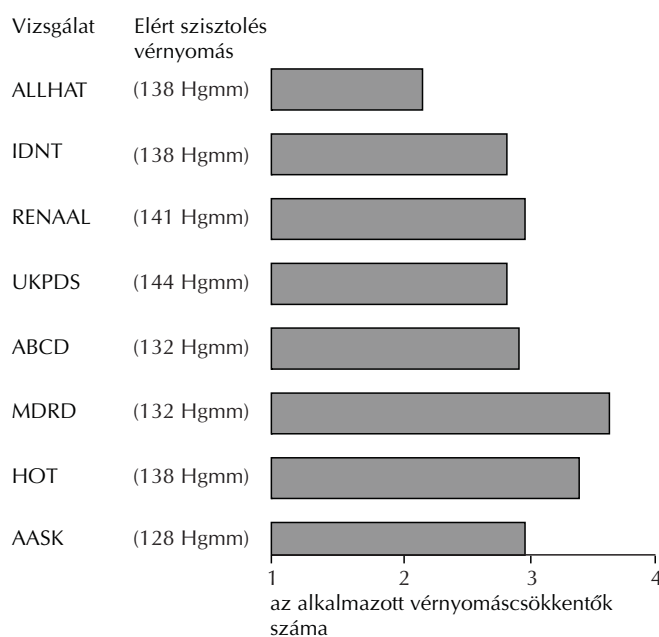
Diabetes mellitusban a vérnyomás csökkentésére általában gyógyszer-kombinációt kell alkalmazni. A 2. ábrán jól látható, hogy az elmúlt évek nagy nemzetközi tanulmányaiban – bár több gyógyszert alkalmaztak – gyakorlatilag nem sikerült a szisztolés vérnyomást 130 Hgmm alá csökkenteni (6).

Monoterápiával csak akkor érdemes kísérletezni, ha a kiindulási vérnyomás nem haladja meg a célvérnyomást több mint 20/10 Hgmm-rel (15). Ez esetben az ACE-gátlók, az AT₁-receptor-blokkolók, vagy kis dózisban thiazid típusú diuretikumok választandók. Ha viszont a szérum kreatinin-szint már magas, akkor kombinációs kezelés szükséges, kis dózisú ACE-gátló vagy AT₁-receptor-blokkoló és kacsdiuretikum alkalmazásával. Ha a vérnyomáscsökkenés elégtelen vagy a kiindulási vérnyomás több mint 20/10 Hgmm-rel meghaladja a célvérnyomást, akkor a három szer bármely kombinációja – kivételesen ACE-gátló és AT₁-receptor-blokkoló együttadása is! – javasolt. A kezelés később bővíthető β-receptor-blokkolóval, majd kalciumcsatorna-gátlóval is; ezt követhetik a centrális szerek az α-receptor-blokkolók vagy a direkt vasodilatátorok alkalmazása (3. ábra) (1, 29, 30).

A β-receptor-blokkolók adása során – bár a placebo-nál hatékonyabbak és az UKPDS tanulmányban a vég-

2. ÁBRA

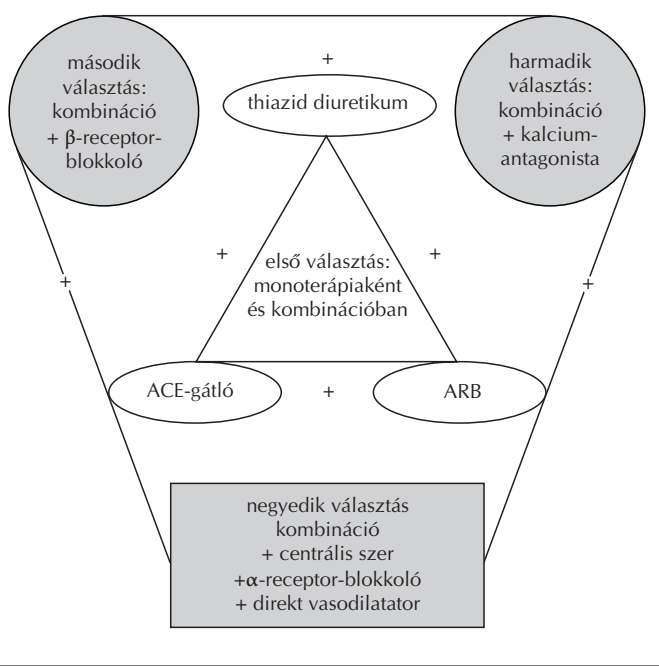
A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek átlagos száma és az elért szisztolés átlagvérnyomás a különböző tanulmányokban



AASK: African American Study of Kidney Disease and Hypertension; Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; ALLHAT: Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack; ABCD: Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan; HOT: Hypertension Optimal Treatment; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; RENAAL: Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent; UKPDS: UK Prospective Diabetes Study

3. ÁBRA

A vérnyomáscsökkentő szer kiválasztásának szempontjai hypertóniában



ARB: angiotenzin II AT₁-receptorának blokkolója

2. TÁBLÁZAT

Az ACE-gátlók és a kalciumcsatorna-blokkolók kedvező hatásai kombináció esetén

Célszerv	Gyógyszer		
	DHP CaA	Nem DHP CaA	ACE-gátló
<i>Vese</i>			
Vérátáramlás (RBF)	fokozódik	fokozódik	fokozódik
A vas efferens dilatatója	kismértékben nő	nő	nő
A vas afferens dilatatója	nő	nő	nő
Microalbuminuria	kismértékben csökken	mérséklődik	mérséklődik
Veseptekció	nem ismert	lehetséges	kifejezett
Az érfalra gyakorolt hatás			
Endotelin által mediált vasoconstrictio	csökken	csökken	nem csökken
NO-fel szabadulás	nem nő	nem nő	fokozódik
Artériacompliance	fokozódik	fokozódik	fokozódik
Remodelling	csökken	csökken	csökken
Atherogenesis	mérséklődik	mérséklődik	mérséklődik
<i>Szív</i>			
LVH	csökken	csökken	csökken
LV-beáramlás	nő	nő	nem változik
Kontraktilitás	nem fokozódik	nem fokozódik	fokozódik
Coronariaátáramlás	fokozódik	fokozódik	némelyik gyógyszer esetében fokozódik
Szekunder prevenció	nem alkalmas	némelyik alkalmas	alkalmas

ACE-gátló: angiotenzin-konvertáz-gátló; DHP CaA: dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló; LV: bal kamra; LVH: balkamra-hypertrophia; nem DHP CaA: nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló; NO: nitrogén-monoxid; RBF (renal blood flow): vese-vérátáramlás

pontokat illetően nem különböztek az ACE-gátlótól – a testsúly nagyobb mértékben nőtt, rosszabb volt a terápiahűség és a megfelelő vércukorszint beállításához általában (még) egy per os antidiabetikum hozzáadása is szükségessé vált (14). A dihidropiridin típusú kalciumantagonisták hatékonyak és biztonságosak, erőteljesen csökkentik a szélütés rizikóját, mindazonáltal – az ACE-gátló kezeléssel összehasonlítva – több végpontot illetően rosszabbul szerepeltek (30, 31). Kombinációban tehát jól alkalmazhatók, de első választásra nem ajánlottak. A nem dihidropiridinek kedvező módon csökkentik a coronariaeseményeket és a nem diabeteses microalbuminuriát is (32).

A vérnyomáscsökkentő kezelés során fontos szempont az új cukorbetegség kialakulása. Kevesebb új diabeteses megbetegedés alakult ki:

– az ALLHAT vizsgálatban a lisinopril- és amlodipin- vs. chlorthalidonkezelés (22),

– a LIFE-ban a losartan- vs. atenololterápia (27),

– a HOPE-ban a ramipril- vs. placebo adása (12),

– az INSIGHT-ban a nifedipin GITS- vs. co-amilozid-terápia (33),

– a CAPP-ban a captopril- vs. diuretikum- és β -receptor-blokkoló kezelés (23),

– valamint a SCOPE-ban a candesartanterápia vs. „megszokott” kezelés (34) során.

Jelenleg még vita tárgyát képezi az eredmények extrapolálása a nagy tanulmányok primer végpontjaira, bár kétségtelen, hogy metabolikus szindrómával sújtott világunkban a logika olyan gyógyszer alkalmazását sugallja, amelyik a vérnyomást és a vércukorszintet egyszerre csökkenti hatékonyan.

Fix gyógyszer-kombinációk

A JNC-7 ajánlásában jelent meg először, hogy vérnyomáscsökkentő kezelésre – a hatáserősség növelése és a betegek jobb együttműködése céljából – első lépésben megengedhető a fix gyógyszer-kombináció alkalmazása (15). Diabetes mellitusban azért válhat szükségessé azonnal a fix kombináció alkalmazása, mert a cukorbeteg vérnyomáscsökkentő kezelése monoterápia formájában általában reménytelen.

Az MDT 2003-as ajánlása szerint elsősorban hosszú hatású és kevés mellékhatást okozó készítményeket kell választani (18). Az angiotenzinreceptor-blokkolók közül kedvező hatást értek el a már említett irbesartannal, losartannal és valsartannal, továbbá ígéretes a candesartan, eprosartan és telmisartan is. Az ACE-

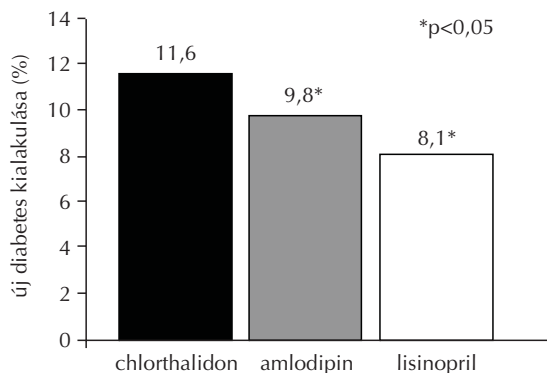
Azért válhat szükségessé azonnal a fix kombináció alkalmazása, mert a cukorbeteg vérnyomáscsökkentő kezelése monoterápia formájában általában reménytelen.

gátlók közül a benazepril, enalapril, lisinopril, fosinopril, ramipril, trandolapril alkalmazásával gyűlt össze a legtöbb kedvező tapasztalat. A captopril adása, bár számos nagy vizsgálatban bizonyították előnyös hatását, viszonylag rövidebb hatástartama és számos mellékhatása miatt háttérbe szorult. A kalciumcsatorna-gátlók közül a tartós hatású verapamil, illetve az amlodipin, a felodipin, a lacidipin, a lercandipin és a tartós hatású nifedipin, nitrendipin ajánlható. A diuretikumok közül a hydrochlorothiazid, a chlorthalidon és az indapamid, a β -receptor-blokkolók közül a kevert, α - és β -receptor-blokkoló hatású carvedilol és a vasodilatator β -receptor-blokkoló labetalol preferálandó; nem kizárt a szelektív hatású β_1 -receptor-gátló molekulák (atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol) alkalmazása sem, hiszen e szerek mögött is több évszázadnyi betegév kipróbálás áll. Tehát a felsorolt vegyületek mindegyike szerepelhet fix gyógyszer-kombináció összetevőjeként.

Az ACE-gátlók eredményesen kombinálhatók diuretikumokkal és kalciumcsatorna-gátlókkal. A 2. táblázat bemutatja ez utóbbi kombinációban rejlő szinergista hatásokat. A diabetes mellitus okozta célszervkárosodás megelőzésére kiváló hatású a trandolapril és a verapamil, vagy a lisinopril és az amlodipin kombinációja. Bár a trandolapril és a verapamil monoterápia egyaránt csökkenti a diabeteses nephropathia során jelentkező microalbuminuriát, a két szer kombinációja – a vérnyomáscsökkenés mértékéből már nem következően – erőteljesen tovább csökkentette a microalbuminuriát és a balkamra-hypertrophiát (32). Az ALLHAT tanulmány befejezésekor azt találták, hogy szignifikánsan kisebb mértékben alakult ki új diabetes mellitus az amlodipin- és a lisinoprilcsoportban, a chlortalidonnal kezeltékhez képest (4. ábra) (22). Feltehető, hogy ezek az előnyök az amlodipin és a lisinopril fix kombinációjának alkalmazása során is érvényre jutnak.

4. ÁBRA

Frissen kialakult 2-es típusú diabetes mellitus három vérnyomáscsökkentő ágon, az ALLHAT tanulmányban



Összegzés

Megfigyelések szerint hazánkban a hypertóniás betegek mintegy 27,8%-ánál csökkenthető a vérnyomás tartósan 140/90 Hgmm-re vagy az alá (35). Miközben a 130/80 Hgmm-es célvérnyomás eléréséről nincsen regionális adat, azt tudjuk, hogy a nagy nemzetközi tanulmányokban a diabeteses betegek szisztolés vérnyomását általában nem tudták 130 Hgmm alá csökkenteni, és a 80 Hgmm-es diasztolés határt is meglehetősen kevesen érték el. A nemzetközi klinikai gyakorlatban tehát a diabeteses hypertóniás betegek vérnyomását még az optimálishoz közelítően jól sem kezelik; a betegek több mint kétharmadánál későn kezdik el a kezelést, hiszen a túlzottan alacsonynak tűnő határértékre nem figyel oda sem a beteg, sem az orvos. A cukorbetegség hatékony felvilágosítása és rendszeres ellenőrzése mellett tehát a kifejezetten erőteljes, kombinált vérnyomáscsökkentő kezelés a feladat.

IRODALOM

- American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl1):65-7.
- Fagan TC, Sowers J. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risk and greater benefits of therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:1033-4.
- Gerő L. Kardiovaszkuláris védelem diabetes mellitus esetén. *Háziorv Továbbk Szle* 2004;9:343-8.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13.
- Navar LG. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978;234:F357-F370.
- Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med* 2004;116(S5A):305-385.
- Frohlich ED. Local hemodynamic changes in hypertension: insights for therapeutic preservation of target organs. *Hypertension* 2001;38:1388-94.
- Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003;34:2471-4.
- SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979;242:2562-71.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. For the Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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.
16. *Guidelines Committee*. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
 17. *A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása*. A hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei. *Hypert Nephrol* 2004;8(S2):13-52.
 18. *A Magyar Diabetes Társaság Vezetősége*. Állásfoglalás – hypertonia diabetes mellitusban. *Diabetologiai Hungarica* 2003;11:67-77.
 19. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with NIDDM and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
 20. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strosslo G, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
 21. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
 22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
 23. 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) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
 24. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the 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. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, for the collaborative study group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 26. Viberti G, Wheelton NM, for the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
 27. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. 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.
 28. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J Hypertens* 2004;22:1613-22.
 29. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003;138:593-602.
 30. Morgensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2003;21(Suppl1):25-30.
 31. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138:587-92.
 32. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283-9.
 33. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
 34. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al, for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
 35. Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? *ESH Scientific Newsletter* 2000;1:No3.



A HYPERTONIA KORSZERŰ KEZELÉSE

Regionális hypertonianap és családorvosi továbbképzés

Helyszín: Debreceni Egyetem, Központi Épület, aula (II. emelet)

Időpont: 2005. január 22, 9.00–16.00

Tudományos program

I. Referátumok

A hypertonia és a vesebetegség – DeChâtel Rudolf, Budapest

A hypertonia és a stroke – Farsang Csaba, Budapest

A hypertoniagondozás modern szemlélete a háziorvosi praxisban – Huberth János, Tapolca

II. Melyiket válasszam? – Érvek és ellenérvek

Diuretikumok – Csiky Botond, Pécs; Paragh György, Debrecen

Béta-receptor-blokkolók – Czuriga István, Debrecen; Kurta Gyula, Berettyóújfalu

Kalciumcsatorna-blokkolók – Kiss István, Budapest; Polgár Péter, Nyíregyháza

Angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók – Barna István, Budapest; Szegedi János, Nyíregyháza

Angiotenzin-receptor-blokkolók – Páll Dénes, Debrecen; Kancz Sándor, Budapest

Alfa-receptor-blokkolók, imidazolin-receptor-agonisták – Alföldi Sándor, Budapest; Jenei Zoltán, Debrecen

Részvételi díj: nincsen, de előzetes jelentkezés szükséges az ebéd miatt

Akkreditációk: családorvos: 20 pont, hipertonológus: 1,5 pont, PhD-képzés: 0,4 pont

Jelentkezés:

– családorvosok: prof. dr. Ilyés István, DEOEC, Családorvosi Tanszék. Telefon: (52) 314-388, fax: (52) 314-388, e-mail: csotanszek@freemail.hu

– belgyógyász, kardiológus, rezidens és PhD-hallgatók: Hrabovszky Andrea, DEOEC, I. Sz.

Belgyógyászati Klinika. Telefon: (52) 414-227, fax: (52) 414-951, e-mail: andrea@ibel.dote.hu