

# Fix gyógyszer-kombinációk alkalmazása a hipertonia kezelésében

Barna István

## FIXED-COMBINATION THERAPY IN ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

A cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentéséhez a kitűzött célvérnyomást minden esetben a célszervkárosodások és társbetegségek figyelembevételével kell elérni. A tényeken alapuló orvostudomány eredményeinek ismeretében a nemzetközi és a magyar társaságok ajánlásában is elfogadták a fix gyógyszer-kombinációk alkalmazását.

A 24 órás hatású, fix gyógyszer-kombinációkat naponta egyszer kell adagolni, ez a betegek együttműködése szempontjából kedvező. A fix kombináció előnye, hogy a kezelés hatékonyabb, az adott gyógyszerekből kisebb dózist kell alkalmazni, és ezáltal kevesebb a mellékhatás. Végül, de nem utolsósorban a fix kombinációkhoz általában alacsonyabb áron juthatnak a betegek, mint külön-külön a két szerhez.

A fix gyógyszer-kombinációkat minden esetben a beteg compliance-ának és betegségének gondos mérlegelését követően alkalmazzuk a mindennapi orvosi gyakorlatban.

Target blood pressure and reduction in cardiovascular morbidity and mortality have to be accomplished always with the consideration of target organ lesion. Fixed-combination anti-hypertensive therapy has become accepted based on the recommendations of international and Hungarian medical associations that are aware of the results of evidence based medicine. The fix combinational treatment is more favorable for patients' compliance. The daily dosage of drugs with 24 hour effect improves the patients' cooperativeness. During fix combinational treatment higher efficiency, smaller dose and fewer side effects were observed. In combination, the effects of the drugs on blood pressure are additive without any increase in adverse effects. Last, but not least the cost of drugs of fixed combination are lower than buying the drugs separately.

After careful consideration the fixed combination therapy can be recommended to the everyday practice.

**antihipertenzív kezelés,  
fix gyógyszer-kombináció,  
cardiovascularis morbiditás csökkentése**

**antihypertensive treatment,  
fixed combination therapy,  
reducing cardiovascular morbidity**

dr. Barna István (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/ Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine;  
H-1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A. E-mail: barpis@bel1.sote.hu

Érkezett: 2004. június 21.

Elfogadva: 2004. július 29.

**A** cardiovascularis megbetegedések okozta morbiditás és mortalitás megelőzésére kidolgozott nemzetközi és hazai szakmai irányelvek legfőbb célkitűzése az, hogy a hipertonia diagnosztikájában, kezelésében és a betegek gondozásában bizonyítékokon alapuló és a gyakorlatban használható útmutatót adjon. A Magyar Hypertonia Társaság 2004 márciusában megjelentette legújabb szakmai irányelveit, amelyekben a bizonyítékok szintjének (A, B, C, D) megfelelően módosították az egyes diagnosztikus és terápiás javaslatokat (1). A Magyar Hypertonia Társaság a nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve meghatározta az elérendő vérnyomásértékeket az egyes társbetegségek megjelenése esetén (1. táblázat).

Az irányelvek az essentialis hipertonia gyógyszeres terápiáját tárgyaló fejezetében „A” ajánlási szinttel szerepelnek az angiotenzinkonvertáz-gátlók (ACE-gát-

lók), az angiotenzinreceptor-bénítók (ARB), a  $\beta$ -receptor-blokkolók, a diuretikumok, valamint a kalciumantagonisták, ezek igazoltan azonos mértékben csökkentik a cardiovascularis morbiditást és mortalitást. A vérnyomáscsökkentéssel foglalkozó randomizált, kontrollált vizsgálatok szisztémás áttekintései (metaanalízisek) során bizonyították, hogy körülbelül 10-12 Hgmm szisztolés és 5-6 Hgmm diasztolés vérnyomáscsökkentés a stroke relatív kockázatának 38%-os, a koszorúér-betegség kockázatának 16%-os mérséklődését eredményezi.

Ausztrál szerzők 1997 és 2000 között befejezett vizsgálatokban közel 39 000 hipertóniás beteg adatát dolgozták fel. Metaanalízisükben összehasonlították az egyes vérnyomáscsökkentő készítmények hatását. A randomizált, placebóval kontrollált vizsgálatok során az ACE-gátlók és a kalciumantagonisták számos elő-

nyős tulajdonságát bizonyították. A négy vizsgált gyógyszercsoportot (ACE-gátló, diuretikum,  $\beta$ -blokkoló, kalciumantagonista) összehasonlítva nem találtak különbséget sem a cardiovascularis morbiditásra, sem a mortalitásra kifejtett hatásukban. Az elemzések során nem tudtak különbséget kimutatni a dihidropiridin és a nem dihidropiridin kalciumantagonisták hatása között sem. A stroke kockázata szignifikánsan kisebb volt a kalciumantagonistákkal kezelt betegek körében, a koszorúér-betegség kockázata viszont az ACE-gátlók hatására mérséklődött jobban (2).

A Magyar Hypertonia Társaság 2004-ben megjelent ajánlása szerint a betegek cardiovascularis rizikóstatúsanak felmérésekor a rendelői, az otthoni és az ambuláns vérnyomás-monitorozás alkalmával kapott értékek mellett a társbetegségeket és a célszervkárosodásokat is figyelembe kell venni. Higanyos vérnyomásméréssel a 140/90 Hgmm alatti, otthoni mérés során a 135/85 Hgmm-nél alacsonyabb és ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) a 24 órás, napi 125/80 Hgmm-nél kisebb átlagérték esetén beszélhetünk normális vérnyomásértékről. Ha a vérnyomás meghaladja ezeket az értékeket, hypertoniabetegség áll fenn. Hypertoniás betegek esetében az optimális kezelést megválasztásakor a vérnyomásértékek mellett figyelembe kell venni az egyéb kockázati tényezőket, az esetleges célszervkárosodásokat, a társbetegségeket és a beteg szociális helyzetét. Mind a hazai, mind a nemzetközi irányelvekben egyértelművé tették, hogy a hypertoniás betegek kezelésének elsődleges célja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatának csökkentése (3). Ennek ismeretében kis, közepes, nagy vagy nagyon nagy rizikójú betegek kezeléséről kell döntenünk. A nagy és a nagyon nagy kockázatú betegeknek azonnali gyógyszeres kezelésre van szükségük. A közepes kockázatú betegek csoportjában, mielőtt elkezdenénk a hypertonia kezelését, rendszeresen ellenőrizni kell a vérnyomást, és ki kell küszöbölni a rizikófaktorokat. A kis kockázatú betegeknél 6–12 hónapos megfigyelés után dönthetünk a gyógyszeres kezelés szükségességéről.

A cardiovascularis rizikófaktorok közé soroljuk az emelkedett vérnyomásértékeken kívül az életkort, a

dohányzást, a dyslipidaemiát, a családban halmozottan előforduló keringési betegségeket, a hasra lokalizálódott elhízást és a C-reaktív protein (CRP) emelkedett szérumszintjét is. A hypertonia következtében kialakuló célszervkárosodások közül kiemelendő a balkamra-hypertrophia, az arteria carotisban kimutatott plakk vagy szűkület, a diabetes mellitus, a vesekárosodásra utaló microalbuminuria és a szérumkreatininszint enyhe fokú (férfiaknál: 115–133  $\mu\text{mol/l}$ , nőknél: 107–124  $\mu\text{mol/l}$ ) emelkedése.

## A hypertoniás betegek kezelésének általános elvei

A Magyar Hypertonia Társaság a hypertonia kezelése kapcsán – bizonyítékokkal alátámasztva – minden esetben az életmód kedvező irányú megváltoztatását ajánlja. Ez a magasvérnyomás-betegség bármely stádiumában előnyös. Túlsúlyos egyéneknél 10 kg testsúlycsökkentés 5–20 Hgmm-es, a zöldség-, gyümölcsfogyasztás, az alacsony zsírtartalmú étkezés 8–14 Hgmm-es, a napi 6 g-nál kevesebb nátrium-klorid fogyasztása 2–8 Hgmm-es, a napi 30–60 perces fizikai aktivitás 4–9 Hgmm-es, az alkoholfogyasztás mérséklése 2–4 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést eredményez.

A gyógyszeres kezelés megkezdésekor a legkisebb hatékony dózist javasolják a mellékhatások elkerülése érdekében. A vérnyomás csökkentése legyen egyenes, a napszaki ingadozást helyre kell állítani! A napi egyszeri gyógyszerbevitel javítja a betegek együttműködését.

Ismert, hogy hypertoniás betegek esetében tartós monoterápiával csak 30–40%-ban sikerül a célvérnyomásértéket elérni. Az MRC-I, SHEP, STOP, HOT vizsgálatokban a kezdetben egyetlen szerrel kezelt betegek 40–70%-ánál a kombinációs kezelésre kellett váltani, hogy a célvérnyomást elérjék (4). Köztudott, hogy a célvérnyomásérték eléréséhez többnyire – különösen társbetegségek és célszervkárosodás esetén – 2–4 antihypertenzív szer együttes adására van szükség. Az egyes vizsgálatok során tehát a kezelték egy része csak 2–4, eltérő hatásmechanizmusú szerrel vált normotoniássá (HOT, ALLHAT, CONVIENCE, Syst-Eur, Syst-Chine, STOP-2). Magyarországon ötven háziorvosi praxisban 4000, hypertonia miatt kezelt beteg adatát feldolgozva kiderült, hogy a betegek 68%-át gyógyszer-kombinációval kezelték (5).

A dózisos emelése nem ajánlott, mivel ezzel párhuzamosan a mellékhatások is gyakoribbá válnak. A szubjektív tünetek (például a kalciumantagonisták esetében) és a laboratóriumi eltérések (a diuretikumok metabolikus mellékhatása) kis dózisos alkalmazása esetén ritkábban jelentkeznek (2. táblázat).

## Gyógyszer-kombinációk

Az 1993-as WHO/ISH szakmai útmutatóban már javasolják enyhe hypertoniában a vérnyomás hatékony csökkentésére fix kombináció alkalmazását (6).

### 1. TÁBLÁZAT

*Az ajánlott célvérnyomásértékek hypertoniás betegekben, társult betegségeikben*

Társbetegség	Célvérnyomásérték (Hgmm)
Hypertonia (ajánlási szint: A)	<140/90
Hypertonia és diabetes (ajánlási szint: A)	<130/80
Diabeteses nephropathia	<130/80
Hypertensiv nephropathia	<130/80
Időskor, izolált szisztolés hypertonia	<140/90
Krónikus veseelégtelenség vagy vesetranszplantáció utáni állapot	<130/80
Vesepótló (dialízis-) kezelés	<140/90

A 2003-ban megfogalmazott JNC7 ajánlásban (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) javasolják mind a generikus készítmények alkalmazását, mind a kombinációban alkalmazott kezelést a betegek költségének csökkentésére és a compliance javítására. Az ajánlásban megerősítik, hogy magas szintű („A” szintű) bizonyítékok támasztják alá, hogy az ACE-gátlók, az ARB-k, a kalcium-antagonisták, a  $\beta$ -receptor-blokkolók és a thiazid diuretikumok egyaránt csökkentik a cardiovascularis morbiditást és mortalitást. A diuretikumok fokozzák más antihipertenzív szerek hatékonyságát, ezért felhívják a figyelmet a kis dózisú diuretikum kombinációban való alkalmazására. Egy 42 klinikai tanulmányt, 192 498 beteget magába foglaló hálózatos metaanalízis szerint a kis dózisú diuretikumok a leghatékonyabb szerek a cardiovascularis morbiditás és mortalitás megelőzésében, ezért a kezelés állandó részévé kell válniuk (7). A JNC7 ajánlásában a hypertonia korai szakaszában is javasolják a kombinációs kezelés megfontolását, a későbbiekben pedig egyértelművé teszik annak szükségességét. Kiemelik a fix kombináció jelentőségét, mert ezzel gyorsabb és biztosabb a célvérnyomás elérése (8).

Az európai irányelvekben ugyancsak megfogalmazzák, hogy akár monoterápiás, akár kombinációs antihipertenzív kezelés mellett döntünk, úgy kell választanunk, hogy az hatékony, a compliance szempontjából ideális legyen, minél előbb elérjük és minél tovább fenntartsuk a célvérnyomásértéket. A korábbi ajánláshoz képest alapvető változást jelent, hogy újonnan felfedezett hypertonia esetén már elsőnek választandó kezelésként ajánlják a fix kombinációk alkalmazását (9).

Számos ajánlás figyelembevételével, első alkalommal fogalmazták meg a hazai módszertani irányelvben, hogy már a terápia megkezdésekor elfogadható a fix dózisú kombináció adása, a későbbiekben pedig javasolt. Ha monoterápiával nem sikerül a célvérnyomásértéket elérni, célszerű kombinált kezelést alkalmazni. Ha két gyógyszert kis dózisban adunk, a mellékhatások valószínűsége csökkenhet. A beteg együttműködése szempontjából kedvezőbb a fix kombináció alkalmazása.

## Fix gyógyszer-kombinációs kezelés az antihipertenzív terápiaiban

A kombinációs terápia a hatékony vérnyomáscsökkentés, a mellékhatások valószínűségének csökkentése, valamint az előnyösebb compliance szempontjából javasolt. A napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású gyógyszer-kombinációkkal javul a betegek együttműködési készsége. Az együttműködés hiányához vezető okokat a 3. táblázatban foglaljuk össze.

A hypertonia kezelését kezdetük egyetlen gyógyszerrel vagy két szer kombinációjának kis dóziséval, akár fennáll egyéb rizikótényező vagy célszervkárosodás, akár nem. Azokban az esetekben, amikor társbetegség vagy célszervkárosodás miatt nem valószínű,

hogy monoterápiával elérjük a célvérnyomásértéket, indokolt gyógyszerkombinációval kezdeni a kezelést (például diabetes mellitus, metabolikus szindróma).

Két gyógyszer fix kombinációja esetén csökkenhet a mellékhatások gyakorisága, ami javíthatja a betegek együttműködési készségét. Magyarországon a 2004-ben elérhető fix összetételű készítmények  $\beta$ -receptor-blokkoló, diuretikum, ACE-gátló, ARB, illetve kalciumcsatorna-blokkoló kombinációit tartalmazzák.

Számos ellenző és kételkedő vélemény ellenére nyilvánvalóvá vált, hogy egyre nagyobb szükség van a kombinált gyógyszeres terápiára, és egyre gyakrabban alkalmazzák a gyakorlatban, ez tette lehetővé a fix kombinációs kezelés bevezetését. A fix kombináció nagyobb hatékonyságot eredményezhet, kisebb dózist kell alkalmazni, ezáltal kevesebb mellékhatással kell számolnunk. A fix kombinációkban az összetevők szinergista hatása additív farmakológiai előnyt jelent. A maradék: csúcás hatás aránya növekszik, egyenletes, tartós vérnyomáscsökkenés figyelhető meg. A fix kombinációk alkalmazása a hazai és nemzetközi ajánlásokban egyértelműen javasolt az újonnan felfedezett hypertoniás betegek kezelésében is, ha a hypertoniának sem szövődménye nincs, sem társbetegség nem áll fenn.

## Dihidropiridin kalciumantagonista és $\beta$ -receptor-blokkoló

Dihidropiridin kalciumantagonista és  $\beta$ -receptor-blokkoló együtt adásakor a  $\beta$ -receptor-blokkoló kivédheti a DHP kalciumantagonista okozta reflexes tachycardiát, a fejfájást, a kipirulást, a kalciumantagonista pedig a  $\beta$ -receptor-blokkoló okozta végtaghidegséget, a fáradékonyságérzést előzheti meg (10).

A FEMINA vizsgálatba, amelyet egy holland munkacsoport végzett 1997-ben, angina pectoristól szenvedő betegeket választottak be, akik a vizsgálatot megelőzően legalább négy hétig 100, illetve 200 mg metoprololkezelésben részesültek, de az ismételt terheléssel vizsgálat során ischaemiás tüneteik voltak (a betegek EKG-ján 1 mm-t meghaladó ST-eltéréseket észleltek). A kettős vak randomizált, multicentrikus vizsgálatba azok a betegek kerültek, akik angináról panaszkodtak, illetve akiknek esetében egyértelműen igazolni lehetett a szívizom-ischaemiát (mellkasi fájdalommal vagy a nélkül). A vizsgálatban a metoprolol bázisterápia, a felodipinkezelés, illetve a két szer fix kombinációja hatékonyságát hasonlították össze. A betegek egyik csoportja csak metoprolol SR (slow release) -kezelésben (kontrollcsoport: n=19), a másik csoport felodipin SR monoterápiában (n=118) részesült, a harmadik csoport a két szer kombinációját kapta (n=119). Kerékpárgometriás vizsgálatot végeztek a beválasztáskor, illetve a kettős vak periódus második és ötödik hete után. A

Újonnan felfedezett hypertonia esetén már elsőnek választható kezelésként ajánlják a fix kombinációk alkalmazását.

## 2. TÁBLÁZAT

*A hypertonia terápiajában alkalmazható gyógyszercsoportok és a csoportokba tartozó antihipertenzív hatóanyagok hatástartamuk szerint*

Gyógyszercsoportok	Közepes és tartós hatású hatóanyagok
Diuretikumok	chlorthalidon, clopamid, hydrochlorothiazid, indapamid, triamteren, spironolakton
$\beta$ -receptor-blokkolók	atenolol, bopindolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, metoprolol retard, nebivolol
$\alpha$ - és $\beta$ -receptor-blokkoló	carvedilol
Angiotenzinkonvertáz-gátlók	benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril
Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB)	candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan
Kalciumantagonisták	amlodipin, diltiazem retard, felodipin SR, gallopamil, isradipin SRO, lacidipin, lercanidipin, nifedipin retard, nifedipin GITS, nisoldipin, nitrendipin, lercanidipin, verapamil retard
Perifériás $\alpha$ -1-adrenerg-receptor-gátlók	doxazosin, prazosin retard, urapidil, terazosin
Központi hatású adrenerg szerek	metyldopa, guanfacin
Imidazolreceptor-agonisták	moxonidin, rilmenidin

*SRO, SR: slow release*

20 W-tal induló terhelést percenként 20 W-tal növelték, és a klinikai tünetek (mellkasi fájdalom, fáradtság) megjelenéséig folytatták. Ha 4 mm-t meghaladó ST-depresszió, nagyfokú vérnyomásesés vagy ritmuszavar alakult ki, a terheléses vizsgálatot abbahagyták. A DHP és  $\beta$ -receptor-blokkoló fix kombinációját kapó betegek csoportjában az ST-depresszió szignifikánsan később jelentkezett, mint a csak metoprolollal kezelt betegeknél ( $p < 0,05$ ). A terhelésre jelentkező mellkasi fájdalom a kezelés végén a kombinációval kezelt csoport betegeinek 50%-ánál, a felodipinnel kezelt 33%-ánál és a kontrollcsoportban a betegek 24%-ánál megszűnt. A csak felodipinnel kezelt csoportban 50 beteg jelzett mellékhatást, a kombinációval kezelt csoportban 28 és a csak metoprolollal kezelt csoportban 19. A metoprolol együtt adása csökkentette a felodipin vasodilatációs hatása következtében kialakuló mellékhatások (perifériás oedema, fejfájás, bőrpír, palpitáció) mértékét. A felodipinkiegészítés a terhelésre jelentkező szívizom-

ischaemia szignifikáns csökkenését eredményezte, összehasonlítva a csak metoprololt kapó csoporttal. A mellkasi fájdalom okozta tünetegyüttes előfordulása a kombinációs kezelés során a felére csökkent (11).

A dihidropiridin kalciumantagonista felodipin SR és a szelektív  $\beta$ -receptor-blokkoló metoprolol SR együtt adása a vérnyomás csökkentése mellett azért is racionális választás, mert mindkét szer esetében külön-külön is bizonyították a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra kifejtett előnyös hatásukat. A DHP és a kardioszelektív, ISA (intrinsic sympathomimetic activity) -hatás nélküli  $\beta$ -receptor-blokkolók hatékonyan egészítik ki egymást időskorban és volumenfüggő hypertóniában, ahol a  $\beta$ -receptor-blokkolók önmagukban kevésbé hatékonyak. A DHP kalciumantagonisták az antiatheroscleroticus, az érfali remodellációt csökkentő hatás reményében jól kombinálhatók  $\beta$ -receptor-blokkolókkal. DHP és  $\beta$ -receptor-blokkoló együtt adása javasolt szívinfarktus után és pangásos szívelégtelenségben (12, 13).

## 3. TÁBLÁZAT

*A beteg együttműködését csökkentő körülmények*

- A beteg panasz- és tünetmentes.
- A beteg nincs tisztában betegségének esetleges következményeivel, szövődményeivel.
- A beteg hosszú ideje részesül gyógyszeres kezelésben.
- A betegnek nincs motivációja.
- A beteg nem ismeri a gyógyszerek hatását, hatástartamát, dozírozását, a bevétel időpontját, a kezelés időtartamát.
- A beteg nem értette meg vagy nem kapott megfelelő tájékoztatást.
- A beteget zavarja a mellékhatás vagy tart annak kialakulásától.
- Drága a gyógyszer.

## Thiazid diuretikum és angiotenzinkonvertáz-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló

A thiazid és angiotenzinkonvertáz-gátló (ACE-gátló) vagy angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) fix kombinációja a logikus választás balkamra-hypertrophia, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, enyhe krónikus veseelégtelenség, diabetes mellitus esetén, valamint recidiváló cerebrovascularis esemény megelőzésében, metabolikus szindrómában, kóros elhízásban, alkohollizmusban, izolált szisztolés hypertóniában, időskorban és diabeteses nephropathiában.

Ha végignézzük a hazai fix gyógyszer-kombinációk sorát, akkor a legnagyobb választékot a thiazid és ACE-gátló, illetve ARB-csoportban találjuk. A diu-

retikumok és ACE-gátlók antihipertenzív hatása kedvezően ötvöződik. A diuretikumok a nátriumion- és vízürítés fokozásával csökkentik a magasvérnyomás-betegségben gyakran észlelhető hypervolaemiát. A nátriumion-vesztés másodlagosan a plazmareninszint emelkedését okozza, az emelkedett reninszint hatására nő az angiotenzin-II kiválasztása, ami vazokonstriktiót okoz, de hatásuk végső eredménye a perifériás ellenállás csökkenése. A perifériás ellenállás csökkenését az interstitialis folyadék mennyiségének csökkentésével, a simaizmok nátrium- és kalciumion-tartalmának mérséklésével érik el. Az életkor előrehaladtával a plazma reninaktivitása csökken, a hypervolaemia gyakoribb. A diuretikumok a kezelés első három napján a plazma és az extracelluláris tér 15–20%-os csökkenését okozhatják. A kezelés folytatásakor fordított autoreguláció révén a perctérfogat normalizálódik, a perifériás ellenállás csökken.

A diuretikumok közül a thiazidok a legelterjedtebben használt antihipertenzív szerek. A thiazid típusú diuretikumok a distális tubulusban gátolják a nátrium- és klórion cseréjét, ezáltal fejtik ki nátriuretikus, diuretikus hatásukat, egyúttal fokozzák a káliumion aktív kiválasztását a distális tubulusba. A gyomorból gyorsan felszívódnak, hatásuk 1–2 órán belül észlelhető és 6–12 óráig tart. Hosszú hatástartamuk miatt a hypertonia kezelésének ideális szerei, azonban teljes antihipertenzív hatásuk kifejlődéséig gyakran 4–6 hétre is szükség lehet. Tartós, folyamatos alkalmazásuk esetén megszűnik a diuretikus hatás, a plazmavolumen visszatér a kiindulási szintre, de az antihipertenzív hatás megmarad, mert a natriuresis követő intracelluláris nátrium- és kalciumion-koncentráció egyaránt tartósan csökken. Ennek következtében a szervezeten belül csökken a presszorhormonok hatékonysága és a perifériás ellenállás, ami a vérnyomás tartós csökkenéséhez vezet.

A kezelés során észlelt metabolikus mellékhatások (hyperglykaemia, hyperurikaemia, hypokalaemia, hypercholesterinaemia) és az erekciós zavar elsősorban a gyógyszer dózisával állnak összefüggésben, a dózisok jelentős mértékű csökkentését követően az említett hatások nem, vagy csak igen ritkán jelentkeznek.

A diuretikumok a plazmavolument és ezáltal a perctérfogatot, az ACE-gátlók a perifériás ellenállást csökkentik és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) blokkolják. Ha a két különböző hatásmechanizmusú szert kombinációban adjuk, a vérnyomás-csökkenés mértéke nagyobb, mintha bármelyik komponenst önállóan alkalmaznánk. A diuretikumok nátriumion-hiányt okoznak, az ennek a következtében kialakuló plazmavolumen-csökkenés a renin-angiotenzin rendszer aktiválódásához vezetne, amit az ACE-gátló egyidejű adása meggátol. A diuretikum okozta szimpatikus idegrendszeri aktivációt az ACE-gátló, ugyan-csak centrális támadásponttal, kivédi. Mindkét szer „A” szintű bizonyítékkal, elsőként ajánlott antihipertenzív szer. Számos vizsgálatban igazolták az ACE-gátlók kedvező hatását szívelégtelenségben, diabetes mellitusban, valamint balkamra-hypertrophia és érfali remodelling fennállása esetén. A thiazidok hatására be-

### MAGYARORSZÁGON 2004-BEN ELÉRHETŐ FIX KOMBINÁCIÓS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

Gyógyszernév	Hatóanyag
<i>β-receptor-blokkolók kombinációi</i>	
Concor plus	bisoprolol + HCT
Atenolol comp	atenolol + HCT
Blokium diu	atenolol + HCT
Viskaldix	pindolol + clopamid
Logimax	metoprolol + felodipin
<i>Diuretikumok kombinációi</i>	
Amilorid comp Pharmavit	amilorid + HCT
Amilozid B	amilorid + HCT
<i>ACE-gátlók kombinációi</i>	
Lotensin HCT	benazepril + HCT
Inhibace plus	cilazapril + HCT
Co-Renitec	enalapril + HCT
Ednyt HCT	enalapril + HCT
Enap HL	enalapril + HCT
Renitec plus	enalapril + HCT
Coverex Komp	perindopril + indapamid
Noliprel	perindopril + indapamid
Noliprel forte	perindopril + indapamid
Accuzide	quinapril + HCT
<i>ARB kombinációi</i>	
Atacand plus	candesartan + HCT
Coaprovel	irbesartan + HCT
Hyzaar	losartan + HCT
Pritor plus	telmisartan + HCT
Micardis plus	telmisartan + HCT
Diovan HCT	valsartan + HCT
Varexan HCT	valsartan + HCT
<i>ACE-gátló + kalciumcsatorna-blokkoló kombinációi</i>	
Lisonorm	lisinopril + amlodipin
Tarka	trandolapril + verapamil

*HCT, HL: hydrochlorothiazid; ACE: angiotenzin-konvertáz enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló*

következő káliumion-vesztés dóziszfüggő, ezért nagy a jelentősége, ha minél kisebb dózisban adhatjuk. A thiaziddal együtt adott ACE-gátló megakadályozza a káliumion-vesztést, de a szérumkáliumszint kontrollálása, a fokozott kockázat miatt, ebben az esetben is fontos. Ismert, hogy a káliumion-vesztés éppen a hypertoniás szívbeteg esetében jelent fokozott veszélyt, hiszen életveszélyes ritmuszavart idézhet elő. A nagy nemzetközi vizsgálatok metaanalízisei alapján egyértelművé vált, hogy a diuretikumok csökkentik a hypertoniabetegség kezelésében annak súlyosságát és szövődményeit.

ACE-gátló (például az enalapril) és kis dózisban adott hydrochlorothiazid fix kombinációja enye és közepesúlyos essentialis hypertonia esetén éppúgy ajánlható, mint enyhe és mérsékelt fokú krónikus ve-seelégelenségben (kreatinin-clearance >30 ml/min), időskorban (65 év felett), izolált szisztolés hypertonia esetén és balkamra-hypertrophiaval járó állapotban.

## Dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkoló és angiotenzinkonvertáz-gátló

A tudományos érvek és cáfolatok eredményeként az európai, a nemzetközi és a hazai hypertoniatársaságok ajánlásaiban a hypertonia krónikus terápiájában csak a tartós hatású, második és harmadik generációs kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszereket javasolják. Ezek a szerek kedvezően befolyásolják a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, csökkentik a stroke előfordulásának gyakoriságát, elsőként ajánlott szerek időskorban, izolált szisztolés hypertoniában, és terhességben is adhatók. ACE-gátlóval, ARB-vel kombinálva alkalmazásuk ajánlott diabetes mellitushoz, diabeteses

nephropathiához, valamint vesebetegséghez, veseelégtelenséghez társuló hypertonia kezelésére (14, 15). A dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók az elmúlt évek A szintű bizonyítékai alapján a primer (fatális és nem fatális CV-események, hirtelen halál) és szekunder (összhalálozás, összesen nem fatális esemény) végpontok vonatkozásában bizonyítottan hatékonyak. Időskori és izolált szisztolés hypertonia esetén, glomerularis vesebetegségekben, diabetesben, illetve metabolikus szindrómában a magas vérnyomás kezelésére monoterápiában, illetve kombinációban hatékonyak, biztonságosan adhatók. ACE-gátlóval együtt adva az additív szinergizmus miatt a kombináció a hypertoniabetegség számos kórfelmájának kezelésére alkalmas. Javul az endothelfunkció, jelentősebb a vérnyomáscsökkenés, mérséklődik a célszervek (szív, vese, szem) károsodása. Olyan terápiás megoldást kínál-

nak, amellyel szinte valamennyi kóroki tényezőt egyidejűleg lehet kedvező irányba befolyásolni. A hosszú hatású szerek (például a nem prodrug lisinopril és amlodipin) együttes alkalmazása a beteg együttműködésének javítása mellett farmakológiai és gazdasági szempontból is kiváló döntés.

## A fix kombinációk alkalmazásának hátrányai

A kényelem és az automatizmus révén megszűnhet a bizonyítékokon alapuló orvostudomány eredményeinek ismeretére alapozott döntéshozatal. Bármilyen mellékhatás megjelenésekor nehezen azonosítható, hogy a két komponens közül melyik okozta. Ha nem sikerül a célvérnyomást elérni, újabb döntést kell hoznunk: vajon a dózist emeljünk-e, kiegészítsük-e a terápiát, ha igen, mivel, mennyivel? Ezeknek az aggályoknak az ellenére nem mondhatunk le a fix kombinációk használatáról, hiszen optimális, fix hatóanyag-tartalmukkal, a jobb compliance biztosításával, továbbá kedvezőbb áruk miatt nagy segítséget jelentenek.

## Összegzés

A fix gyógyszer-kombináció alkalmazása azoknak a hypertoniás betegeknek a kezelésében ajánlott, akiknél, hogy együttműködésüket biztosítsuk, minél előbb és a lehető legkevesebb mellékhatással akarjuk elérni a célvérnyomásértéket. A napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású fix gyógyszer-kombinációk a hypertonia valamennyi formájában alkalmazhatók, egyéb rizikófaktorok vagy célszervkárosodás esetén is. A kombinációs kezelés előnye a nagyobb hatékonyság, a kisebb dózis és a mellékhatások ritkább fellépése.

Két gyógyszer fix kombinációja esetén csökkenhet a mellékhatások gyakorisága, ez javíthatja a betegek együttműködési készségét.

nyak, biztonságosan adhatók. ACE-gátlóval együtt adva az additív szinergizmus miatt a kombináció a hypertoniabetegség számos kórfelmájának kezelésére alkalmas. Javul az endothelfunkció, jelentősebb a vérnyomáscsökkenés, mérséklődik a célszervek (szív, vese, szem) károsodása. Olyan terápiás megoldást kínál-

## IRODALOM

1. Kiss I. A hipertónia betegség kezelésének szakmai irányelvei – A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. 6. módosított és kiegészített kiadás. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2004;9:288-318.
2. Chapman N, Neal B. A különféle gyógyszer-csoportokra épülő antihypertensív kezelések összehasonlítása: az újabb vizsgálatok prospektív elemzése. *Curr Hyp Rep (magyar nyelvű kiadás)* 2001;2:78-87.
3. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. On behalf of the SCORE project group: Estimation of the ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
4. Mancía G, Failla M, Grappiolo A, et al. Present and future role of combination treatment in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:41-4.
5. Farsang Cs, Alföldi S, Barna I, et al. A magas vérnyomás hatékony kontrollja. *Curr Hypertension Reports* 2002;1:201-7.
6. Zanchetti A, Chalmers JP, Arakawa K, et al. The 1993 guidelines for the management of mild hypertension. *Blood Pressure* 1993;2:86-100.
7. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A Network Meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
9. 2003 ESH Guidelines Committee. *J Hypertension* 2003;21:1011-53.
10. El-Tamimi H, Davies GJ. Optimal control of myocardial ischaemia: the benefit of a fixed combination of atenolol and nifedipine in patients with chronic stable angina. *Br Heart J* 1992;68:291-3.
11. Dunselman P, Liem AH, Kragten VH, Bosma A, Bernink P. Addition of felodipine to metoprolol vs. replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina (FEMINA) Study. *Eur Heart J* 1997;18:1755-64.
12. Ábrahám Gy. A kalciumantagonista-béta-blokkoló (fix) kombinációs terápia helye a magasvérnyomás-betegség kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;5:23-9.
13. Alföldi S. A kombinált antihypertensív kezelés jelentősége az irányelvekben: fókuszban a fix kombinációk. *Kardiológus* 2002;1-2:73-8.
14. Kiss I. A kalciumantagonisták alkalmazása cardiovascularis, renalis és anyagcsere-betegségekben. Az MHT konszenzuskonferenciája. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;(Suppl5):219-34.
15. Jermendy Gy. Kalciumantagonisták jelentősége a diabetes mellitus szövődményeinek kezelésében. Az MHT konszenzuskonferenciája. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;(Suppl5):230-31.