

BARNA ISTVÁN DR.

SE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A HIPERTÓNIÁS BETEGEK ELLÁTÁSA

A HIPERTÓNIÁS BETEGEK KEZELÉSE – A SZÉLES KÖRŰ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK ELLENÉRE – MÉG NAPJAINKBAN SEM ELÉGGE HATÉKONY. A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG TERÁPIÁJÁNAK ELÉGTELENSÉGE HOSSZÚ TÁVON SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI SZÖVŐDMÉNYEK (STROKE, SZÍVIZOMINFARKTUS, VESEBETEGSÉG, SZEMÉSZETI SZÖVŐDMÉNYEK, PERIFÉRIÁS VERŐÉRSZŰKÜLET) KIALAKULÁSÁHOZ VEZET, ÉS MIND AZ EGYÉN, MIND A TÁRSADALOM SZINTJÉN JELENTŐSEN MAGASABB KÖLTSÉGEKKEL JÁR, MINT AZ ALAPBETEGSÉG (HIPERTÓNIA) IDŐBEN ÉS HATÉKONYAN TÖRTÉNŐ KEZELÉSE ÖNMAGÁBAN. IGAZ, EGYRE NAGYOBB FIGYELMET FORDÍTANAK A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉGRE ÉS KEZELÉSÉRE, VILÁGSZERTE MÉG MINDIG NEM ELFOGADHATÓ A MEGFELELŐEN BEÁLLÍTOTT HIPERTÓNIÁS BETEGEK ARÁNYA, S EZ TOVÁBBRA IS JELENTŐS KIHÍVÁST JELENT.

Kulcsszavak: magasvérnyomás-betegség, gyógyszeres kezelés, kontroll

TREATMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS. HYPERTENSIVE PATIENTS – DESPITE THE WIDE SCALE OF TREATMENT OPPORTUNITIES – NOT WORK VERY WELL. THE HYPERTENSION THERAPY OF INSUFFICIENT LONG-TERM CARDIOVASCULAR DISEASES (STROKE, MYOCARDIAL INFARCTION, KIDNEY DISEASE, EYE DISORDERS, PERIPHERAL ARTERIAL OBSTRUCTIONS) LEADS TO THE FORMATION, AND BOTH THE INDIVIDUAL AND THE SOCIETY AT SIGNIFICANTLY HIGHER COSTS THAN THE UNDERLYING DISEASE (HYPERTENSION) IN TIME AND TO EFFECTIVELY TREAT ITSELF. TRUE, MORE AND MORE ATTENTION TO THE TREATMENT OF HYPERTENSION AND AROUND THE WORLD IS STILL NOT ACCEPTABLE TO THE PROPORTION OF PATIENTS WITH WELL CONTROLLED HYPERTENSION, AND IT IS A BIG CHALLENGE.

Keywords: hypertension, treatment of hypertension, control

2012-ben Magyarországon több mint 700 vérnyomáscsökkentő szer van forgalomban. A mellékhatások megjelenése – de már annak lehetősége is – nagymértékben csökkenti a gyógyszer-szedési hajlandóságot. Ismert tény, hogy a vérnyomáscsökkentő szerek gyakran okoznak mellékhatást, míg a betegség önmagában nem jár tünettel. Ez nem könnyíti meg az orvos helyzetét, amikor a rendszeres, pontos gyógyszer-szedés szükségességéről igyekszik meggyőzni betegét. A terápia megválasztásánál fontos, hogy az mindig személyre szabott legyen, és az adott betegre vonatkozó előzetes kockázat-felmérésen alapuljon. A kombinációban alkalmazott kezelés során a kombináció hatékonyabb, mint ha csak egy gyógyszert adunk (monoterápia), ezzel a vérnyomás normalizálódása (140/90 Hgmm alatti szintre csökkentése) hamarabb elérhető. A kezelés egyértelműen egyszerűbb, a mellékhatások száma és súlyossága kisebb, a készítmények jobban tolerálhatók, a

hatás egyenletesebb. A kisebb vérnyomás-ingadozás mellett a betegek terápiás együttműködése, terápiahűsége (compliance) jobb, és az esetek nagy részében a „fix” kombinációk (egy tabletában több hatóanyag) ára általában kevesebb. (Ez azonban a mindenkori finanszírozás függvénye).

DIURETIKUMOK

A diuretikumok (tiazid-származékok és a vazodilatátor hatású indapamid) elsőként ajánlott szerek túlsúlyos hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, metabolikus szindrómás, idős, izolált szisztolés hipertóniás betegekben, és nyhe veseelégtelenségben ajánlott alkalmazásuk. Az a tény, hogy minden nagy nemzetközi vizsgálatban a diuretikummal kezelték között a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkent, számos metabolikus mellékhatás ellenére megkérdőjelezhetetlenné teszi hatékonyságukat. A diuretikumok a metabolikus szindrómára jellemző hipervo-

lémiás állapot bázisszerei. A diuretikumok metabolikus mellékhatása kis dózisú alkalmazás során nem okoz klinikailag jelentős eltérést, ugyanakkor más gyógyszer-csoportokhoz hasonló mértékben csökkentik a kardiovaszkuláris mortalitást, és a szívinfarktus kockázatát. Ideálisan adhatók más antihipertenzív szerrel (elsősorban ACE-gátlóval, ARB-vel, és béta-blokkolóval). Metabolikus szindrómában alkalmazott antihipertenzív szerek anyagcserére kifejtett mellékhatásainak elemzése során egyértelművé vált, hogy a tiazidok a szöveti inzulinrezisztenciát növelik, hipokalemizáló hatásukkal gátolják a proinzulin-inzulin átalakulást, emelik a katekolaminszintet, a triglicerid- és az LDL-koleszterinszintet, a HDL-koleszterin arányát csökkentik, és ennek következtében rontják a szénhidrát-anyagcserét. Ezek a vizsgálatok a tiazidok dózisfüggő hatását bizonyították. Kis dózisú alkalmazásuk ezeket a mellékhatásokat nagyfokban csökkentik, illetve megszüntetik. A kacsdiu-

retikumok kevésbé gátolják a glükóztanszportot. Az indapamid alkalmazása során a kedvező diuretikus hatás mellett a kedvezőtlen metabolikus mellékhatások nem jelentkeznek.

ANGIOTENZIN KONVERTÁLÓ ENZIM GÁTLÓK (ACE-I)

Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy mind diabéteszes mind nem-diabéteszes eredetű krónikus vesebetegségben ACE-gátlók alkalmazása jelentős mértékben lassítja a vesebetegség progresszióját. 2-es típusú diabéteszben az ACE-gátlók az ösztörtalítást csökkentik, mint ezt a MICROHOPE-vizsgálatban ramiprillel, illetve az ATLAS-vizsgálatban lisinoprillel igazolták. A kardiovaszkuláris mortalitás csökkenés a MICROHOPE-vizsgálatban ramipril, a FACET-vizsgálatban fosinopril, illetve a TRACE-vizsgálatban trandolapril alkalmazása során vált egyértelművé. A revaszkularizáció csökkenését a MICROHOPE-vizsgálat (ramipril), az ABCD-vizsgálat (enalapril) és az ATLAS-vizsgálat (lisinopril) egyaránt bizonyította. A hirtelen halál csökkenésével kapcsolatos bizonyítékok a TRACE-vizsgálat (trandolapril) során váltak ismertté. Az ACE-gátlók kiemelt jelentőségűek a diabéteszhez társuló hipertónia valamennyi formájának kezelésében. Kérdés persze, hogy mindez az ACE-gátlók csoportjának osztályhatása vagy a bizonyítékok csak az egyedi szerekre vonatkoznak. Az FDA (amerikai Food and Drug Administration) ajánlásában csak az tekinthető egy adott gyógyszer csoporton belüli osztályhatásnak, amit a csoport minden egyes képviselőjére megfelelő bizonyító erejű vizsgálatban igazoltak. A fentiekből következik, hogy az egyes ACE-gátlók alkalmazásakor a vérnyomás csökkentése mellett az „evidenciók” határozzák meg a kezelő orvos választását. A benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril nemcsak hatékony vérnyomáscsökkentők, hanem bizonyítottan csökkentik a proteinuria mértékét, és a diabéteszhez társuló nefropátia progresszióját is. Az utóbbi három szöveti szelektivitása és napi egyszeri alkalmazása különösen kedvezővé teszi ezeket a készítményeket. Az ACE-gátlókkal történő kezelés során kiemelt jelentőségű a hatékony

napi céldózis elérése (captopril 2-3×50 mg, enalapril 2×10-20 mg, lisinopril 10-35 mg, ramipril 10 mg, trandolapril 4 mg).

Emellett természetesen figyelembe kell venni az adott szer maradék és csúcs-hatását, ami alapján a trandolapril-fosinopril-ramipril-cilozapril-lisinopril-benazepril-perindopril-quinapril-captopril sorrend a választandó. Ha döntésünk farmakokinetikai szempontok (ACE-affinitás, felezési idő) figyelembevételével történik, akkor a spirapril-ramipril-fosinopril-perindopril-enalapril-captopril sorrendiség alapján ajánlott a választás.

A Magyar Hypertonia Társaság az eltérő evidenciaszinteket is tartalmazó ajánlásában „A” evidenciával ajánlja az ACE-gátlókat első választásnak diabéteszhez társuló hipertónia és/vagy nefropátia esetén.

ANGIOTENZIN RECEPTOR GÁTLÓK (ARB)

Az angiotenzin II 1-es típusú receptor (AT1) gátlók adása ajánlott hipertónia betegségben, balkamra-hipertrofia, balkamra-diszfunkció, szívelégtelenség, atrio-ventrikuláris vezetési zavar, stroke utáni állapot, enyhe, közepes és súlyos krónikus veseelégtelenség, vesepótló kezelés, perifériás verőérbetegség, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, elhízás, dyslipidaemia, hyperurikaemia, szorongás, depresszió, időskori hipertónia esetén. Alkalmazásuk fő indikációs területe a szívelégtelenség és az egyéb gyógyszer-csoportok mellékhatásai (pl. ACE-gátlók okozta köhögés vagy Quincke-ödéma esetén), valamint a 2-es típusú diabéteszhez társuló nefropátia.

Az ARB-k alapvető hatása megegyezik az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlókéval. A bradikinin-rendszer érintetlenül hagyása előnyököt és hátrányokat is hordoz magában. Míg a kínzó száraz köhögés elmaradása egyértelműen kedvező tulajdonság, addig a vazodilatatív és endothelvédő hatás hiánya jelentős hátrány lehet. Az angioödéma kockázata itt is fennáll, hyperkalaemia, artéria renalis szűkület, aorta sztenózis esetén – csakúgy mint terhéseknek – nem adható.

Az ARB-k az AT1-receptor gátlásával az arteriolákon vazodilatációt okoznak, amelynek eredményeként csökken a tel-

jes perifériás ellenállás, és egyben a vérnyomás is. Az értágító hatás mellett sem a perctérfogatot, sem a szívfrekvenciát nem befolyásolják. Az ARB-k a mellékvesekéreg zona glomerulosa sejteiben csökkentik az aldoszteron felszabadulását, amelynek következtében csökken a nátrium és a víz visszaszívódása a vesetubulusokban és a bélben. A centrális szimpatikus tónust csökkentő hatásuk mellett az endothelin felszabadulást és számos sejtnövekedési faktor termelését is mérséklék. Mindezen hatások akutan a vérnyomás, krónikusan a balkamra-hipertrofia és az érfali remodeling csökkenéséhez vezetnek. Az angiotenzin receptor gátlók gátolják a szívizom-hipertrofia kialakulását, a vesében fokozzák a nátriumürítést, de a GFR-t nem változtatják meg, fokozzák a húgysavürítést a proximális tubulusban működő urát/anion transzport gátlásával.

Az ARB-k jelentőségét és szerepét az elmúlt néhány évben befejezett vizsgálatok mellett nagyszámú folyamatban lévő tanulmány is megerősíti. A tényeken alapuló orvostudomány újabb és újabb bizonyítékát olvashatjuk az immár több mint 100.000 beteg kezelésével nyert tapasztalatok alapján.

KALCIUMANTAGONISTÁK

A kalciumantagonisták nagyon hatékony vérnyomáscsökkentő szerek, amelyek elsődlegesen az arteriolákat tágítva hatnak. A kalciumcsatorna-blokkolók antihipertenzív hatását elemző „A” minősítésű vizsgálatok igazolták, az adatok értékelésekor egyértelművé vált, hogy a kalciumcsatorna-blokkolóval kezelték össz- és kardiovaszkuláris mortalitása, és súlyos kardiovaszkuláris eseményeinek kockázata nem különbözik a béta-blokkolóval, illetve a diuretikummal kezelt betegekénél észleltektől. Kalciumcsatorna-blokkolók adása esetén 25%-kal kisebb volt a stroke és 19%-kal nagyobb volt a szívinfarktus kockázata. ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók összehasonlításakor diabéteszes, és nem diabéteszes hipertóniás betegek esetében az össz- és kardiovaszkuláris mortalitás, stroke és szívelégtelenség előfordulása nem különbözött, de az ACE-gátlóval kezelték körében a szívinfarktus gyakorisága kisebb volt.

A kalciumantagonista gyógyszerek közül a dihidropiridin származékok enyhe diuretikus és natriuretikus hatással is rendelkeznek, amely kedvezően növeli antihipertenzív hatásukat, amelyre jellemző, hogy magasabb vérnyomásértékek esetén hatékonyabbak, alacsony reninszinttel járó állapotban nagyobb hatásúak (pl. időskor), metabolikusan neutrálisak, jól kombinálható készítmények.

A kalciumantagonisták kardio- és nefroprotektív hatását számos nemzetközi vizsgálat bizonyította (amlodipin – PRAISE, TOMHS, diltiazem – ASIS, NORDIL, felodipin – FAPS, HOT, STOP-2, V-Heft III, isradipin – MIDAS, STOP 2, SWISH, lacidipin – ELSA, nifedipin – ASIS, ENCORE, INSIGHT, STONE, TIBET, nisoldipin – DEFIANT, nitrendipin – Syst-Chine, Syst-Eur, verapamil – APSIS, DAVIT, VHAS stb.).

BÉTARECEPTOR-BLOKKOLÓK

A béta-blokkoló kezelés, amelyet Sir James Black később orvosi Nobel-díjjal elismert munkássága nyomán 1964 óta ismerünk, az egyik legszélesebb indikációs körrel bíró, összetett hatású gyógyszeres lehetőség. A béta-blokkolóknak három generációja közül az első generációs béta-blokkoló a propranolol, amely egyenlő mértékben gátolja a béta1- és béta2-adrenerg receptorokat, ezért nem szelektív béta-blokkolóknak nevezzük. A második generációs béta-blokkolók nagyobb affinitással kötődnek a béta1-receptorhoz, amely miatt szelektív béta-blokkolóknak nevezzük ezeket a hatóanyagokat (metoprolol, bisoprolol, atenolol). Nagy adagban azonban béta2-receptor gátló hatásuk is van. A harmadik generációs béta-blokkolók két alcsoportra oszthatók. A korábban felfedezett hatóanyagok csoportjába tartoznak a vazodilatátor hatással is rendelkező béta-blokkolók (a nem szelektív labetalol, alfa1-receptor gátló hatással, a carvedilol, amely béta1 szelektív alfa1-receptor gátló hatással és a bucindolol, amely ugyancsak nem szelektív béta-blokkoló alfa1-receptor gátló hatással). A harmadik generáci-

ós béta-blokkolók újabb csoportjába tartozik a nebivolol, igen kifejezett szelektív béta1-receptor blokkoló hatással, és endothéliumfüggő vazodilatátor hatással.

Napjainkban a béta-blokkolók a szív-elégtelenség bázisszerei, azonban a különböző béta-blokkolók nem egyenlő mértékben igazoltan hatékonyak. A bisoprolol, a carvedilol és a nyújtott hatású metoprolol átlagosan 30-40%-kal, szignifikánsan csökkenti a szív-elégtelenség okozta halálozást. A hosszú hatású metoprolol (MERIT-HF), a bisoprolol (CIBIS II), a bucindolol (BEST), a carvedilol (Carvedilol HF-Study, COPERNICUS, CAPRICORN) vizsgálatok eredményeinek ismeretében szív-elégtelenséggel járó állapotban mind az európai, mind az amerikai ajánlásban szerepelnek.

A SENIORS-vizsgálatban idős, szív-elégtelenségben szenvedő betegekben vizsgálták a szív-elégtelenségben alkalmazott szokásos gyógyszerek (ACE-gátlók, diuretikumok) mellett a nebivolol hatását. A kétéves vizsgálati időszak után szignifikáns csökkenést tapasztaltak az elsődleges végpont – kardiovaszkuláris esemény miatti hospitalizáció vagy halál – tekintetében a béta-blokkolóval (nebivolol) kezelt csoportban a kontrollcsoportéhoz képest.

A béta-blokkolók növelik az inzulinrezisztenciát, és ezért alkalmazásukkor gyakoribb a diabétesz, illetve a dyslipidaemia előfordulása. Ugyanakkor a béta-blokkolók a diabéteszes betegek csoportjában is csökkentik a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. A különböző béta-blokkolók azonban eltérő mértékben befolyásolják az inzulinérzékenységet. A carvedilol növeli az inzulinérzékenységet, összehasonlítva a propranolollal, az atenolollal és a metoprolollal, amelyek csökkentik az inzulinérzékenységet. Ennek hátterében a béta-blokkolók különböző metabolikus hatása áll. Eltérő az inzulinszekrécióra és inzulin-klirenszre, valamint a perifériás véráramlásra gyakorolt hatásuk, amelytől a szöveti és célszervi inzulin-ellátás függ.

A UKPDS-vizsgálatban atenolol vagy

captopril kezelés történt diabéteszes betegekben. Az átlagos 8,4 év utánkövetési idő végén a szorosan kontrollált csoportban 24%-kal kevesebb diabéteszhez társuló szövődményt, 32%-kal kevesebb diabéteszhez társuló mortalitást és 44%-kal kevesebb stroke-ot találtak, mint a kevésbé szorosan ellenőrzött csoportban. A vizsgálat a szoros vérnyomáskontroll kiemelt jelentőségét bizonyította a diabéteszhez társuló makroangiopátiák megelőzésében. Az a tény, hogy a kemény végpontok tekintetében nincs különbség az atenolollal, illetve ACE-gátlóval kezelt betegek körében, egyértelművé tette, hogy a béta-blokkolók számos metabolikus mellékhatása ellenére A-evidenciával adható szerek diabéteszben. A vizsgálat egyben igazolta, hogy a szénhidrátanyagcsere egyensúlyban tartása a mikrovaszkuláris szövődmények szempontjából kiemelt jelentőségű.

Az első és második generációs béta-blokkolók metabolikus mellékhatásai közül kiemelhető, hogy átlagosan 10-20%-kal emelik a trigliceridszintet, 10-15%-kal csökkentik a HDL-koleszterint, csökkentik a perifériás inzulinérzékenységet, 6 hónapos kezeléssel átlagosan 1,2 kg (0,5-3,5 kg) testsúlynövekedést okoznak.

ALFA-ADRENERG BLOKKOLÓK

Az összkoleszterin- és trigliceridszintet csökkentik, a HDL-koleszterint növelik, ugyanakkor az antihipertenzív szerek közül leghatékonyabban csökkentik az inzulinrezisztenciát, és javítják a glükóztoleranciát. A vázizmok véráramlásának javításával, a kapilláris keringés serkentésével és a plazma FFA-szint csökkentésével fejtik ki kedvező hatásukat az inzulinrezisztenciával járó metabolikus szindrómában. A hazai ajánlásban fiatal-középkorú, metabolikus szindrómához társuló hipertóniás betegeknek, valamint diabéteszes nefropátiában kombinációban ajánlott alkalmazásuk. Prosztata-hipertrofia fennállása esetén pedig metabolikus neutralitásuk miatt első szerként adhatók.

IRODALOM

Az irodalom a szerkesztőségben és az olo.hu honlapon elérhető.