Háziorvos Továbbképző Szemle 2005; 10: 153–155
© 1996–2005 The Promenade

Béta-blokkoló és kalciumcsatorna-blokkoló együttes alkalmazása a hipertónia kezelésében

Barna István dr.

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A kardiovaszkuláris betegségek okozta morbiditást és mortalitást a vérnyomáscsökkentő kezelés a lezárult nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján egyértelműen csökkenti. A béta-blokkolók alkalmazása hipertóniás betegekben, illetve számos keringési és koszorúér-megbetegedésben alapvető jelentőségű. A kalciumantagonisták ugyancsak „A" evidenciával alkalmazható vérnyomáscsökkentő készítmények. Béta-blokkoló és kalciumantagonista fix kombinációban történő együttadásakor a perifériás ellenállást csökkentő és a perctérfogatot csökkentő hatás kedvezően ötvöződik. A két szer együttes alkalmazása a vérnyomás csökkentésén túl a nyújtott hatású szelektív béta-blokkoló metoprolol és a hosszú hatású dihidropiridin kalciumantagonista felodipin esetében racionális választás középsúlyos esszenciális hipertónia kezelésére, különösen stabil anginás betegek körében.

A kardiovaszkuláris betegségek okozta morbiditást és mortalitást a vérnyomáscsökkentő kezelés a lezárult nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján egyértelműen csökkenti. A Magyar Hypertonia Társaság 2004 márciusában a tényeken alapuló orvostudomány bizonyítékainak ismeretében fogalmazta meg szakmai irányelveit a hipertóniabetegség kezelését illetően (1).

A kardiovaszkuláris halálozás hátterében a legfrissebb statisztikai adatok ismeretében közel 50%-ban magasvérnyomás-betegség igazolható. A következményesen kialakuló iszkémiás szívbetegség, stroke és vesebetegség visszaszorítása egyelőre nem megoldott. A nagy metaanalízisek alapján bizonyított, hogy 10–12 Hgmm-es szisztolés és 5–6 Hgmm-es diasztolés vérnyomáscsökkentés a stroke relatív kockázatát 38, a koronáriabetegség kockázatát 16%-kal csökkenti.

ACE-gátló, diuretikum, béta-blokkoló és kalciumantagonisták alkalmazásával végzett randomizált placebokontrollos vizsgálatok metaanalízise során közel 40.000 hipertóniás beteg adatát dolgozták fel, s a 4 gyógyszercsoport között sem a kardiovaszkuláris morbiditásban, sem a mortalitásban nem találtak különbséget. Kétségtelen, a stroke kockázata kalciumantagonisták alkalmazása során kisebb volt (2).

Béta-blokkolók

A kardiovaszkuláris betegségek kezelésében a béta-blokkolók több mint 40 éve használt bázisszerek. Mind az összmortalitást, mind a stroke és a szívelégtelenség kialakulását kedvezően befolyásolták a placebóhoz képest. A kalciumantagonistákkal, illetve ACE-gátlókkal történő összehasonlító vizsgálatokban is mind a vérnyomáscsökkentő, mind a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentő hatása megegyezett a többi szerrel. Kiváló antihipertenzív hatásuk mellett antiaritmiás, antiiszkémiás hatásuk is igazolt. Mind monoterápiában, mind kombinációban „A" evidenciával javasolt szerek esszenciális hipertóniában szenvedő betegek kezelésében. Nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy társuló diasztolés diszfunkcióban, iszkémiás szívbetegségben, szívelégtelenségben, szívinfarktust követően, enyhe krónikus veseelégtelenségben, hyperthyreosisban, krónikus alkoholizmusban, szorongással járó állapotokban, és diabetes mellitusban is ajánlott szerek. Magas reninszinttel járó állapotokban mind fiatal, mind középkorú betegekben biztonsággal alkalmazhatók.

A hosszú hatású szerek egyenletes plazmakoncentrációval megfelelő bétareceptor-gátlást biztosítanak. Akut infarktusban éppúgy javasolt alkalmazásuk, mint nem ST-elevációval járó akut koronária szindrómában. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy II-III. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek béta-blokkolóval történő kezelése hosszú távú előnyöket nyújt.

Nem kérdéses mindezek alapján, hogy a béta-blokkolók alkalmazása hipertóniás betegekben, illetve számos keringési és koszorúér-megbetegedésben alapvető jelentőségű. A béta-blokkolókkal végzett

nagy nemzetközi vizsgálatok hipertóniában *(FISH-metoprolol, TOMHS-acebutolol, MRC-propranolol, MAPHY-metoprolol, MEHP-metoprolol, SAFE-metoprolol, SHEP-atenolol, STOP-Hypertension-atenolol, metoprolol)*, iszkémiás szívbetegségben *(TIBET-atenolol, APSIS-metoprolol, IMAGE-metoprolol, TIBBS-metoprolol)*, *miokardiális infarktusban (MIAMI-metoprolol, SSSD-metoprolol)*, szívelégtelenségben *(MERIT HF-metoprolol, COPERNICUS-carvedilol, COMET-carvedilol, metoprolol)* bizonyították ezen szerek hatékonyságát és alkalmazhatóságát különböző kardiovaszkuláris kórképekben (3).

Béta-blokkolók alkalmazása során jelentkező bradycardia, AV-blokk, a fokozott kardiovaszkuláris hatás eredménye. A bronchospazmus, hűvös végtagok, dysbasias panaszok a simaizomgörcs következtében jelentkezhet. Centrális hatása a néha megjelenő alvás-, illetve hangulatzavar. A gyakran emlegetett erekciós zavar azonban többnyire placebóval is jól kezelhető (4).

A MERIT-HF-vizsgálatban *nyújtott hatású metoprololl*al közel 2000 szívelégtelenségben szenvedő beteget kezeltek. A vizsgálat befejeztekor igen kedvező tolerancia-profilt észleltek (5). A MERIT-HF-vizsgálatban az összmortalitás kockázata 39%-kal, a hirtelen halál 45%-kal, a súlyos szívelégtelenség következtében kialakult halál 55%-kal volt kevesebb, mint a placebocsoportban. Emellett 45%-kal csökkent a súlyos szívelégtelenség miatt hospitalizáltak aránya (6). A hosszú hatású metoprolol posztinfarktusos betegekben is 40%-kal csökkentette a mortalitást, 50%-kal a hirtelen halál gyakoriságát, a szívhalál és nemhalálos kimenetelű akut miokardiális infarktus előfordulását 45%-kal mérsékelte (7).

Kalciumantagonisták

A kalciumantagonisták ugyancsak „A" evidenciával alkalmazható vérnyomáscsökkentő készítmények. A szívizom oxigénszükségletét csökkentik, a koszorúerek áramlását fokozzák a vaszkuláris rezisztencia mérséklésével. A hazai és nemzetközi ajánlások esszenciális hipertónia, időskor, metabolikus rendellenességek, balkamra-hipertrófia, iszkémiás szívbetegség, diabéteszes és nem-diabéteszes nephropathia, különböző mértékű veseelégtelenség esetén egyaránt javasolják alkalmazásukat. Cerebrovaszkuláris és perifériás érbetegségben elsősorban dihidropiridin származékok javasoltak. A hosszú hatású kalciumantagonisták stabil angina esetén ajánlottak, míg instabil anginában csak béta-blokkolóval együtt javasolt alkalmazásuk (8).

A dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók kifejezetten érfalszelektívek, vazodilatátor hatásuk mind az antihipertenzív, mind az antianginás hatásukat jól magyarázza. A dihidropiridin származékú kalciumcsatorna-blokkolók enyhe diuretikus hatása hozzájárul a vérnyomáscsökkentéshez.

Számos nemzetközi vizsgálat bizonyította a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése mellett a kardio- és nefroprotektív hatásukat. A legerőteljesebben azokban az esetekben fejtik ki hatásukat, amikor a RAAS-rendszer aktivitása csökkent, ezért is észleljük idős egyénekben kifejezett hatásukat. Az arteriolák tágításával a perifériás ellenállást csökkentik, és így különösen a diasztolés vérnyomást képesek csökkenteni. A hazai és nemzetközi ajánlások szerint „A" evidenciával elsőként választandó antihipertenzív szerek közé tartoznak, különösen időskori és izolált szisztolés hipertónia esetén. A hosszú hatású dihidropiridinek társuló stabil angina pectorisban, társuló diabetes mellitusban vagy nephropathiában, a kombinált kezelés részeként alkalmazandók.

A felodipin nagyfokban érfalszelektív kalciumcsatorna-blokkoló, a szív kontraktilitását és ingervezetését nem befolyásolja. A hipertónia bármely stádiumában a hipertónia súlyosságától függően alkalmazható. Antianginás és antiiszkémiás hatását a szívizom oxigénszükségletének javításával éri el. Csökkenti a koszorúerek ellenállását, és ekközben a koronáriák vérátáramlását és a szívizomzat oxigénellátását fokozza az epikardiális artériák és arteriolák dilatációjával. Javítja a terhelhetőséget, mérsékli az anginás rohamokat, vazospasztikus anginában szenvedő betegekben mind a tünetekkel járó, mind a néma miokardiális iszkémiát csökkenti. A gasztrointesztinális traktusból teljesen felszívódik, a plazmafehérjéhez 99%-ban kötődik. A májban metabolizálódik, 70%-ban a vizelettel ürül (9).

Fix kombinációk alkalmazása

A WHO 1993-as ajánlásában már szerepelt a fix kombináció javaslata enyhe hipertónia esetén (10).

A hipertóniás betegek alig egyharmada tehető csak normotóniássá egyetlen szer alkalmazásával. A nagy nemzetközi vizsgálatokban (SHEP, STOP, HOT) a betegek célvérnyomás-értékének eléréséhez 2-4 vérnyomáscsökkentő szer együttes adására volt szükség. A 2003-ban megfogalmazott JNC-7 a betegek költségének csökkentésére, a compliance javítása érdekében ajánlotta a kombinációban alkalmazott kezelést. Kiemelte a fix kombinációs kezelés lehetőségét, mellyel a célvérnyomás elérése a gyorsabb és hatékonyabb (11).

Az európai irányelvek már a frissen felfedezett hipertóniás betegekben is javasolja a fix dózisú kombinációs kezelést (12). Mindezek figyelembe vételével a Magyar Hypertonia Társaság is megfogalmazta azon ajánlását, hogy a fix dózisú kombinációk a kezelés megkezdésekor, és a későbbiekben is optimálisan alkalmazhatók. A napi egyszeri adagolású 24 órás hatástartamú gyógyszer-kombinációk a betegek együttműködését is javítják (13).

A számos lehetséges kombinációk közül a béta-blokkoló és kalciumantagonista fix kombinációja több szempontból is ideális választás lehet. Vizsgáljuk meg a béta-blokkolók, majd a dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók együttes alkalmazásának (fix kombinációban) helyét az antihipertenzív terápiában.

Dihidropiridin kalciumantagonista és béta-blokkoló fix kombinációja

Béta-blokkoló és kalciumantagonista fix kombinációban történő együttadásakor a perifériás ellenállást csökkentő és a perctérfogatot csökkentő hatás kedvezően ötvöződik. 1992-ben került bevezetésre a napjában egyszer adandó fix kombinációjú (5 mg felodipin + 50 mg metoprolol) készítmény a Logimax®, amelynek hatékonyságát számos vizsgálat bizonyította (14, 15). ABPM-mel végzett elemzés során igazolódott, hogy a fix kombináció alkalmazásakor a maradék/csúcshatás aránya (78/71%) meghaladta a külön-külön adott szerek M/CS értékeket (16). Izolált szisztolés hipertóniás, időskorú betegekben a két szer együttes alkalmazása során ugyancsak kedvezőbb hatásprofilt találtak, mint bármelyik szer önálló alkalmazása esetén (17). A fix kombinációjú felodipin/metoprolol (Logimax®) kedvező antihipertenzív hatása mellett az életminőség javulását is észlelték abban a vizsgálatban, melyben több mint 1000 hipertóniás beteg adatlapjait elemezték (18).

A két szer együttes alkalmazása a vérnyomás csökkentésén túl a szelektív béta-blokkoló és a hosszú hatású dihidropiridin kalciumantagonista felodipin esetében különösen racionális választás középsúlyos esszenciális hipertónia kezelésére, stabil anginás betegek körében (19). A DHP-kalciumantagonisták antiateroszklerotikus érfali remodellációt csökkentő hatása tette lehetővé a két szer együttes alkalmazását stabil angina esetén, amit a Magyar Kardiológusok Társasága is megfogalmaz ajánlásában (20).

A béta-blokkoló és kalciumantagonista együttes alkalmazásakor a dihidropiridin kalciumantagonisták okozta reflexes tachycardia, fejfájás és kipirulás kivédhető, míg a béta-blokkoló adása során jelzett hűvös végtag, fáradékonyság jelentkezését a kalciumantagonista kombináció megelőzi (21).

A Magyarországon is forgalomban lévő, és évek óta alkalmazott fix kombinációban felodipint és metoprolt tartalmazó Logimax® valamennyi enyhe-középsúlyos hipertóniás betegnek javasolt, stabil angina esetén különösen ajánlható.

Irodalom: 1. A Magyar Hypertonia Társaság Állásfoglalása 6. módosított és kiegészített kiadás (szerk.: Kiss I.) Háziorvos Továbbképző Szemle 20004; 9: 288–318, 2004., Hypertonia és Nephrologia 2004; 8 (Suppl 2): 13–52. – 2. Chapman N, Neal B. A különféle gyógyszercsoportokra épülő antihypertensiv kezelések összehasonlítása: az újabb vizsgálatok prospektív elemzése. Curr Hypertens Report 2001; 2: 78–87. – 3. Nádházi Z. Mivel járulnak hozzá a bétablokkolók a koszorúér betegség kezeléséhez. Card Hung 2004; 34: B16–20. – 4. Matos L. A bétablokkoló szedése közben észlelt erektilis diszfunkció a beteg előítéleteitől (is) függ és jól kezelhető. Kardiológus 2003; 4: 70–71. – 5. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. MERIT HS Study group. JAMA 2000; 283 (10): 1295–1302. – 6. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release in patients with severe heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 932–938. – 7. Jánosi A, Ghali JK, Herlitz J, et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure. Am Heart J 2003; 146: 721–728. – 8. Kristóf É, Czuriga I, Édes I. A kalciumcsatornák molekuláris szerkezete és a kalciumcsatorna gátlás klinikai jelentősége. Hypertonia és Nephrologia 1997; 1: 66–75. – 9. Alföldi S. Kalciumantagonisták. In: Hatóanyagok, készítmények, terápia Borvendég-Polák-Váradi, editors. Budapest: Melinda Kiadó; 2004; p. 141–156. – 10. Zanchetti A, Chalmers JP, Arakawa K, et al. The 1993 Guidelines for the management of mild hypertension. Blood Pressure 1993; 2: 86–100. – 11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–2572. – 12. 2003 ESH Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011–1053. – 13. Barna I. A fix kombinációk helye a hypertonia korszerű kezelésében. Háziorvos Továbbképző Szemle 2004; 9: 426–429. – 14. Dahlöf BB, Jönsson L, Borgholst O. Improved antihypertensive efficacy of the felodipin-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. Blood Pressure 1993; 2 (1): 37–45. – 15. Dunselman P, Liem AH, Kragten VH. Addition of felodipine to metoprolol versus replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the felodipin ER and metoprolol CR in angina (FEMINA) study. Eur Heart J 1997; 18: 1755–1764. – 16. McLay JS, MacDonald TM, Hosie J. The pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of controlled release formulations of felodipine and metoprolol in free and fixed combinations in elderly hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 529–535. – 17. Wing LM, Russel AL, Tonkin AL, et al. Felodipine, metoprolol and their combination compared with placebo in isolated systolic hypertension in the elderly. Blood pressure1994; 3: 82–89. – 18. Waeber B, Detri JM, Dahlöf B, et al. Felodipine – metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? Amer J Hypertens 1999; 12 (9): 915–920. – 19. Ábrahám Gy. A kalciumantagonista-bétablokkoló (fix) kombinációs terápia helye a magasvérnyomás betegség kezelésében. Hypertonia és Nephrologia 2001; 5: 23–29. – 20. Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelve: A stabil angina pectoris. Kardiológiai Útmutató, 2002 Klinikai Irányelvek Kézikönyve. 2002; p. 27–47. – 21. Prichard BMC, Cruickshank JM, Graham BR: Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. Blood Pressure 2001; 10: 366–386.