



A HIPERTÓNIA KOMBINÁCIÓS KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI LISINOPRILLEL

**Páll Dénes dr.,
Paragh György dr.,
Juhász Mária dr.,
Katona Éva dr.**

*Debreceni Egyetem OEC,
I. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen*



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

A primer hipertónia összetett patomechanizmusa és az egyre szigorodó célértékek miatt a magasvérnyomás-betegség kezelése – az esetek túlnyomó többségében – kombinációs kezelést igényel. A RAAS fokozott működése miatt ACE-gátló indítása logikus választás. Az erős szöveti ACE-gátlást is eredményező, bizonyítékkal rendelkező lisinopril a kedvező vérnyomáscsökkentő hatás mellett a célszervkárosodások befolyásolására is képes. Mind tiazid diuretikummal, mind a kalciumantagonista amlodipinnel történő kiegészítése további vérnyomás- és rizikócsökkenést eredményez. Gyakran a célérték eléréséhez a három szer együttes alkalmazása, illetve béta-blokkolóval történő kiegészítése is szükséges.

ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁG, CÉLÉRTÉKEK

A XXI. század elején a hipertónia az egyik legnagyobb jelentőségű népegészségügyi probléma, hiszen hat nyugat-európai ország reprezentatív felmérése alapján előfordulási gyakorisága a 18 év feletti felnőtt populációban 44% (1). A diagnózis felállításának egyszerűsége, valamint a széles körben elérhető, korszerű vérnyomáscsökkentők sokasága ellenére az Egyesült Államokban is csak a betegek 36,8%-áról mondható el, hogy nemcsak ismert és kezelt, hanem kontrollált is a magasvérnyomás-betegségük, vagyis mind a szisztolés, mind a diasztolés érték alacsonyabb mint 140 Hgmm, illetve 90 Hgmm (2). A Magyar Hypertonia Társaság regiszterének legfrissebb, 2007-ben napvilágot látott adatai szerint a magyar betegek 44,6%-ánál sikerült elérni a 140/90 Hgmm-es célértéket. Sokkal szomorúbb a helyzet, ha a diabéteszes alcsoporthoz tanulmányozzuk, hiszen itt a 130/80 Hgmm-es célértéket a betegek kisebb mint 8%-a érte el (3). A legújabb európai és hazai ajánlás értelmében a hipertóniás betegeink egyre nagyobb hányadánál nem elégedhetünk meg a vérnyomás 140/90 Hgmm alá való csökkentésével, hanem a 130/80 Hgmm elérését kell célként kitűz-

nünk (4, 5). A korábbi ajánlásból már ismert volt, hogy diabetes mellitus vagy veseelégtelenség esetén a szigorúbb célérték elérése szükséges (6), azonban a rendelkezésre álló evidenciák alapján az új ajánlás manifeszt érbetegség (cerebro- vagy kardiovaszkuláris betegség, illetve perifériás érbetegség), valamint metabolikus szindrómában is megköveteli a 130/80 Hgmm alá történő tenziócsökkentést (4, 5).

MONOTERÁPIA VAGY KOMBINÁCIÓS KEZELÉS

Egy-két évtizeddel ezelőtt a kérdés az volt, hogy a magasvérnyomás-betegség gyógyszeres kezelése során a monoterápiát vagy a kombinációs kezelést részesítsük-e előnyben. Az elmúlt évtizedben a vita egyértelműen eldőlt: a kombináció favorizálása szükséges. A monoterápia dózisának növelésével elsősorban a mellékhatások gyakoribbá válását tudjuk elérni úgy, hogy a vérnyomáscsökkentő hatékonyság csak kb. 20-25%-kal fokozódik (7). Eltérő támadáspontú készítmények egyidejű alkalmazásával jelentősen lehet növelni a tenzió csökkentésének mértékét, ami kedvező esetben egyidejűleg a mellékhatások számának és mértékének a mérséklését is eredményezheti. Az





utóbbi években továbblépés történt a kombinációs kezelés alkalmazásának vonatkozásában. Az Európai és a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása értelmében, számos esetben már a terápia megkezdésekor kombinációs kezelés indokolt (4, 5). A legújabb útmutatók alapján monoterápia csak akkor javasolt, ha a kiindulási vérnyomás nem nagyon magas, és a hagyományos 140/90 Hgmm elérése a cél, illetve ha a beteg kardiovaszkuláris rizikója nem túl nagy. Minden olyan esetben, amikor a diagnózis felállításakor észlelt vérnyomás legalább 20/10 Hgmm-rel meghaladja a célértéket, vagy a szigorúbb 130/80 Hgmm-es érték elérése a cél, a vérnyomáscsökkentő terápiát kis dózisz kombinációval szükséges indítani. A primer hipertónia összetett patomechanizmusából mindez logikusan következik. Egy adott beteg magasvérnyomás-betegségének hátterében – természetesen egyénenként különböző mértékben – több tényező együttese áll. Fontos összetevő a hipervolémia és a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása, de mindezek mellett a perifériás érellenállás növekedése, valamint a renin–angiotenzin–aldoszteronrendszer (RAAS) hiperaktivitása is jelentős (8). A több ponton észlelt eltérés hatékony kezelése nem képzelhető el egyetlen kiváltó ok megszüntetésével, vagyis az összetett probléma komplex megoldást kíván.

A RAAS GÁTLÁSA

Jól ismert tény, hogy az angiotenzin-II (At-II) a szervezet egyik legerősebb vazokonstriktor anyaga, a fokozott keringő At-II-aktivitás jelentősen emeli a vérnyomást. Szintén bizonyított, hogy a megnövekedett szöveti At-II-szint célszervkárosodások kialakulásához vezet, amelyek mind a szív, az agy, a vese és az erek szintjén is kimutathatóak. Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók részben az At-II keletkezésének gátlásával, másrészt a vazodilatatív hatással bíró bradykinin lebomlásának akadályozásával csökkentik a vérnyomást. A szöveti ACE-gátlás eredményeképpen mérséklődhet a célszervkárosodások mértéke, illetve azok progressziója. A vérnyomás hatékony csökkentése mellett bizonyított kedvező hatásuk szívelégtelenségben, balkamra-diszfunkció esetén, szívizominfarktust követően, balkamra-hipertrófia jelenlétében, diabéteszes és nem-diabéteszes nefropátiában, mikroalbumin- és proteinuria esetén. A legújabb ajánlás mind metabolikus szindrómában, mind a recidív pitvarfibrilláció megelőzése céljából is javasolja alkalmazását (4, 5).

A LISINOPRIL HATÁSAI

Közel 20 éve igazolták a lisinopril tartós és egyenletes vérnyomáscsökkentő hatását, míg az utóbbi években a célszervkárosodások és a társbetegségek kedvező befolyásolásával kapcsolatos adatok sora látott napvilágot. A SAMPLE-tanulmányban ambuláns vérnyomás-monitorozás segítségével követve vizsgálták a lisinopril vérnyomáscsökkentő hatását és a balkamra-hipertrófia mérséklésében betöltött kedvező szerepét (9). Bizonyítottnak tekinthető, hogy a kedvező vérnyomáscsökkentő hatás mellett a lisinopril a balkamra-hipertrófia, a retinopátia és a nefropátia befolyásolása szempontjából is kedvező hatású, illetve miokardiális infarktus után, valamint szívelégtelenségben is többlet kedvező hatással bír.

A TIAZID DIURETIKUMOK

A hipertóniás betegek kezelése során több mint 50 éve használják sikerrel a diuretikumokat. Alkalmazásuk kiterjedtsége és a javasolt mennyiség jelentősen változott az elmúlt évtizedekben, azonban minden kétséget kizáróan az egyik leghatékonyabb, és rendkívül jól kombinálható hatástani csoportot jelentik. Az ALLHAT-vizsgálat is bizonyította, hogy a kis adagban alkalmazott tiazid vérnyomáscsökkentő hatása megegyezik a legmodernebb szerek antihipertenzív effektusával (10).

Az Európai és a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása alapján egyértelmű, hogy a tiazid diuretikumok helye megkérdőjelezhetetlen a magasvérnyomás-betegség kezelésében (4, 5). Igazolt kedvező hatásuk a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra, különösen az idős betegek stroke megelőzése szempontjából rendelkezünk pozitív eredményekkel (11, 12). Valamennyi hipertóniás betegnél előnyös a tiazidok alkalmazása, de különösen kedvező szívelégtelenség esetén, időseknél és izolált szisztolés hipertóniában. Az egyesült államokbeli ajánlás a legtöbb hipertóniás esetén elsőként választandó készítménynek jelöli a tiazid diuretikumokat (13). Az európai (4) és a magyar (5) ajánlás ennél kevésbé kategorikus. Az azonban ezen ajánlásokból is nyilvánvaló, hogy kombinációs terápia esetén tiazid diuretikum alkalmazása mindenképpen kívánatos. Szükséges megemlíteni dóziszfüggő mellékhatásait is: a nagyobb adagok a lipidparamétereket és a szénhidrát-anyagcserét kedvezőtlenül befolyásolják (14). A potenciális metabolikus mellékhatások miatt az aktuális ajánlások a legalacsonyabb dózis alkalmazását javasolják (4, 5).





Hazánkban vérnyomáscsökkentőként a hidroklorotiazid a legelterjedtebb, amelyet 6,25 mg és 25 mg közötti dózisban, átlagosan 12,5 mg formában javasolunk.

A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

A magasvérnyomás-betegség kombinációs kezelésének célja a kiegészítő hatásmechanizmusú készítmények együttes alkalmazásával egyrészt a hatékonyság maximalizálása, másrészt a mellékhatások gyakoriságának minimalizálása. Ez utóbbit segítheti elő, hogy egy jól megválasztott kombinációban a különböző komponensek kisebb dózisban alkalmazhatók, illetve szerencsés esetben az egyik gyógyszer nemkívánatos farmakológiai hatását a másik antagónizálhatja. Mind a Magyar, mind az Európai Hypertonia Társaság ajánlása értelmében – a jelenleg leggyakrabban alkalmazott készítmények – az angiotenzin konvertáló enzim gátlók elsőként választható szerek (4, 5). Kombinációjuk akár tiazid típusú diuretikummal, akár kalciumantagonistával ajánlott, logikus kombináció.

Az ACE-gátlók és a tiazid diuretikumok együttes alkalmazása a vérnyomáscsökkentő hatás összeadódásához vezet. A tiazidok a plazmavolumen mérséklésével növelik a reninszintet, fokozzák a RAAS és a szimpatikus aktiváció mértékét. Az ACE-gátlók mind a RAAS, mind a szimpatikus efferentáció mértékét képesek csökkenteni. Együttes alkalmazásuk kedvező mellékhatásprofil eredményez, mivel az ACE-gátlók a tiazidok fokozott káliumürítést gátolják, illetve csökkentik a fokozott inzulinrezisztenciát.

A terápia megkezdésére alkalmazott kombinációs kezelés lehet két vérnyomáscsökkentő gyógyszer szabad, vagy fix dózisú kombinációja. Irodalmi adatok alapján egyértelmű, hogy a fix dózisú kombinációk alkalmazása javítja a beteg együttműködését: a kisebb számú tabletta bevétele jobb hatásfokkal valósul meg, amely végül eredményesebb vérnyomáscsökkentést, hatékonyabb kontrollt eredményez (15).

A célvérnyomás-érték elérése monoterápia alkalmazásával kb. az esetek 20-30%-ában lehetséges. Az esetek háromnegyedében – a szigorúbb célértékek esetén szinte valamennyi esetben – kombinációs terápia, gyakran 3, 4 vagy még több vérnyomáscsökkentő együttes alkalmazása szükséges. Fix dózisú kombináció alkalmazása csökkenti a beteg által beveendő tabletták számát, amely a compliance javulását eredményezi. RAAS-gátló és tiazid diureti-

kum együttes alkalmazása esetén logikus megfontolás kalciumantagonista indítása, amelyek közül az amlodipinnel kapcsolatos a legtöbb bizonyíték. Az ajánlás külön említi jelentőségüket az izolált szisztolés hipertónia kezelése során, időskorban, illetve koronáriabetegség, valamint carotis ateroszklerózis esetén, és bal-kamra-hipertrófia jelenlétében (4, 5).

Az elmúlt 10 évben bizonyítást nyert, hogy a 36 órás felezési idejű amlodipin a tartós és egyenletes vérnyomáscsökkentő hatáson túl számos egyéb, kedvező tulajdonsággal is rendelkezik. Stabil angina pectoris kezelése során is kedvező: az ér simaizomzatában gátolja a kalcium sejtbe történő bejutását, amely értágulatot eredményez. Az elmúlt években az amlodipin antiateroszklerotikus hatása is bizonyítást nyert. Amlodipin alkalmazása esetén – hasonlóan az ACE-gátlókhoz – a kedvező vérnyomáscsökkentő hatáson túl a globális kardiovaszkuláris rizikó számottevő csökkenésével is számolhatunk.

Számos alkalommal akár a hipertónia kezelése, a célérték elérése, vagy egyéb indikációk miatt (pl. koronáriabetegség, szívelégtelenség, ritmuszavar) szükséges béta-blokkoló alkalmazása. Pusztán a vérnyomáscsökkentés szempontjából RAAS-gátlókkal történő együttes alkalmazása nem a legszerencsésebb, mivel ugyanazon tengelyt befolyásolva a vérnyomáscsökkentő potenciálok nem adódnak össze. Másrészt megemlítendő, hogy a tiazid diuretikumnak a hagyományos béta-blokkolóval történő együttes alkalmazása növeli a diabetesz gyakoriságát, ezért együttes alkalmazását – különösen a terápia megkezdésekor – lehetőség szerint kerülni kell.

ÖSSZEFOGLALÁS

A hipertónia kezelésével kapcsolatos új irányelvek alapján a célvérnyomás-érték számos alcsoportban egyre szigorúbbá vált, amelynek elérése leggyakrabban kombinációs kezelést tesz szükségessé. Az ACE-gátló lisinopril, és a szintén elsőként választható tiazid diuretikum együttes adása logikus kombináció: a hatékonyság fokozódása mellett a mellékhatások gyakorisága csökkenhet. A fix dózisú kombinációk – egyszerű alkalmazhatóságuk révén – további előnyöket, javuló együttműködési készséget jelenthetnek.

Számos esetben a célérték elérése további kombinációt igényel, ekkor az amlodipin alkalmazása – a hatékony vérnyomáscsökkentés mellett – a kardiovaszkuláris rizikó mérséklődését is eredményezi.





IRODALOM

1. Wolf-Mayer K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289 (18): 2363–2369.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365 (9455): 217–223.
3. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, et al. Kardiovaszkuláris rizikó a magyarországi hipertóniás betegekben. *A MHT „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalmának első eredményei. Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11: 27–33.
4. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–1187.
5. Magyar Hypertonia Társaság (Ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Kardiológiai Útmutató* 2008; 2: 108–205.
6. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
7. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1427.
8. Kaplan NM. Diagnostics and techniques. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3 (6): 627–628.
9. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation* 1997; 95: 1464–1470.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
11. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
12. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension. (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2571.
14. Preuss HG, Burris JF. Adverse metabolic effects of antihypertensive drugs: implications for treatment. *Drug Saf* 1996; 14: 355–364.
15. Rurik I, Kalabay L. Primary health care in the developing part of Europe. *Med Sci Monit* 2009; 15: 78–84.

