

Dr. Tassaly János

Spirapril (Quadropril) a háziiorvosi gyakorlatban

Összefoglalás

Háttér: hipertonia kezelésének célja a vérnyomás értékeinek csökkentése, végső célja a szövődmények kialakulásának megelőzése.

Célkitűzés: a dolgozat az angiotensin konvertáló enzimgátlók (ACE) új képviselőjének, a spirapril, hatékonyságát, biztonságosságát követi és elemzi.

Vizsgálati anyag és módszer: a vizsgálatban, 10 enyhe és közepesúlyos esszenciális hipertóniában szenvedő beteg részesült, 1 x 6 mg/nap, monoterápiás kezelésben, 12 héten keresztül. A kezelés hatékonyságának értékelése, casuális mérések esetén 0, 30, 60, 90. napon, a 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) alapján, bevásztáskor és a vizsgálat végén történt. Hatékonynak tekintetem a kezelést, ha az eseti vérnyomás átlagok csökkenése elérte 140/90 Hgmm-t, a 24 órás nappali átlag 135/85, az éjszakai átlag 120/70 Hgmm-t.

Eredmények: a vizsgálat végén, kilenc értékelte betegnél megvalósult a vizsgálati cél, ez 90%-os klinikai hatékonysági (normalizációs) rátának felel meg. A vizsgált szer a casuális vérnyomásértékek átlagát 35.2/11.7 Hgmm-rel (systolés/diastolés) csökkentette. A változás szignifikáns ($p=0.0018$, $p=0.026$), a szív frekvencia átlaga változatlan maradt. A 24 órás ABPM nappali értékátlagai 30/15 Hgmm-rel csökkentek. A változás mindkét esetben szignifikáns ($p=0.0001$, $p=0.0149$). Az éjszakai átlagok, 19/6 Hgmm-rel csökkentek. A változás csak a systolés érték esetén szignifikáns ($p=0.0226$) szintű. További paraméterek elemzése: hyperbáriás impakt érték 394/161-ről 53/39-re csökkent, a változás szignifikáns ($p=0.0001$, $p=0.0249$). Diurnális index (SI/DI) 14/20%-ról 10/14%-ra változott. Hypertóniás idő index 76/45%-ról 18/17%-ra csökkent, a változás szignifikáns ($p=0.0001$, $p=0.0108$). A 24 órás szív frekvencia átlaga 79.4-ről, 77.2-re, enyhén csökkent. Első dózis hypotonia a kezelés ideje alatt nem fordult elő. Jó

beteg compliance mellett, szerrel kapcsolatos nem kívánt mellékhatást nem észleltem.

Következtetés: hatékonysága és biztonságossága alapján a spirapril 6 mg naponta egyszer kiválóan alkalmas az enyhe és közepesen súlyos hipertonia, monoterápiás kezelésére.

Kulcsszavak: esszenciális hipertonia, spirapril kezelés, eseti vérnyomás, ambuláns vérnyomás monitorozás.

Bevezetés

A modern, fejlett társadalmak felnőtt lakossága körében, az egyik legnagyobb prevalenciájú megbetegedés a hipertonia. Gyakorisága mintegy 30%, de a hipertóniás betegek alig 28%-a részesül optimális, megfelelően beállított kezelésben.^{1,2} A magas vérnyomás betegség kezelésének célja a hipertonia értékeinek csökkentése és végső célja a cardiovascularis szövődmények (stroke, acut miocardialis infarctus, congestív szívelégtelenség) megelőzése.³

A magas vérnyomás kezelésében, az angiotensin convertáló enzim (ACE) bénítók csoportja egyike a legsikeresebben és legszélesebb körben használt szereknek. Esszenciális hipertóniában, monoterápiában adva az esetek 40-70%-ában normalizálódik a vérnyomás.⁴ Hatásukat a renin-angiotensin-aldosteron rendszeren keresztül fejtik ki. Az ACE inhibitorok gyógyszercsoportjának új képviselője a spirapril, mely rendelkezik a modern ACE gátlókkal szemben támasztott elvárásokkal: systolés-, diastolés vérnyomáscsökkentés, bal kamra töltő nyomásának csökkentése, bal kamra hypertrofia redukció, vasoprotectiv, nephroprotectiv hatás, napi egyszeri adagolás, 24 órás hatékonyság, jó tolerabilitás és mellékhatás profil.^{5,6} Ugyanakkor rendelkezik néhány kedvező farmakokinetikai tulajdonsággal, mely megkülönbözteti a gyógyszercsoport más molekuláitól: kötődése az angiotensin convertáló enzimhez erős és lassan megy végbe, leválása is lassú, eliminációja két fázisú, terminális felezési ideje 35-40 óra. Ez magyarázza az egyenletes 24 órás antihypertensiv hatását. Kiválasztó-

dása, spiraprilát aktív vegyületként 50-50%-ban a vesében és a májban történik. Beszűkült vesefunkció esetén nem szükséges dózismódosítás, még dializált betegekben sem, mivel fokozódik a nem vese irányú kiválasztás.¹⁰ Májbetegségben csökken a spirapril metabolizmus a májban, ezáltal csökken a plazma spiraprilát koncentrációja, de ezen betegekben sem változik relevánsan az aktív metabolit végkoncentrációja, dóziszváltoztatás nem szükséges.¹¹

Jelen vizsgálat célja a spirapril antihypertensiv hatásának követése és értékelése, esszenciális hipertóniában szenvedő betegekben.

Beteganyag és módszer

A családorvosi vizsgálatban 10 esszenciális magas vérnyomásban szenvedő beteg került besorolásra, átlagéletkoruk 59,9 év. Öt esetben frissen felismert a hipertonia, öt beteg már korábban is részesült antihypertensiv kezelésben, de az előző kezelés eredménytelen volt. Ez utóbbiakat tíz gyógyszermentes nap után állítottam spirapril terápiára.

Az enyhe és közepesúlyos hipertóniában szenvedő, együttműködő, a követési periódust vállaló betegek vérnyomásértékei meghaladták a 140/90 Hgmm-t, de nem lépte túl a 190/110 Hgmm-t. Két esetben a hipertóniához 2-es típusú diabetes mellitus társult.

Kizáró oknak tekintetem a készítménnyel szembeni túlérzékenységet, ACE gátló által kiváltott mellékhatást (köhögést) és a terhességet.

A demográfiai és klinikai jellemző adatokat az 1. számú táblázatban rögzítettem.

A casuális vérnyomásmérések a 1. táblázat

Beválasztott betegek (n)	10
Férfi/nő (n)	6/4
Átlagéletkor (év)	59.9
Hypertonia régi/új (n)	5/5
Hypertonia enyhe/közepesúlyos (n)	5/5
Társbetegség (n)	2

beválasztást megelőzően, majd a követés során is standard körülmények között, ülő testhelyzetben,

Dr. Tassaly János
II. Háziorvosi Szolgálat
2534 Tát, Legény u. 2.

mindkét karon mérve, délelőtt 08-11 h közötti időszakban 5 perc különbséggel ismételt vérnyomásmérés OMRON HEM-705 CP készülékkel minden alkalommal a mért értéket, átlagolva rögzítettük.

Ellenőrzésre és értékelésre, 30., 60., 90. napon került sor.

Beválasztáskor protokoll szerint rögzítettem a beteg adatait. Minden kontroll vizit során jegyeztem az aktuális vérnyomásértéket, az esetleges gyógyszer mellékhatást.

Klinikai hatékonyság kritériumának tekintetem a célvérnyomásérték elérését, 140/90 Hgmm-t (normalizálás).

Statisztikai vizsgálat: ismétléses ANOVA módszerrel vizsgáltuk a casuális vérnyomás értékek időbeni változásait a 90 napos kezelés folyamán. Szignifikáns eltérésnek $p < 0,05$ értéket tekintettük.

24-órás ambuláns vérnyomás monitorozást INNOMED EBPM SYN-CRO BP holter készülékkel végeztem. A mandzsettát délelőtt 10 és 11 óra között helyeztem fel. A méréseket előzetesen betáplált program szerint nappal 06-22 óra között 30 percenként regisztráltam. Éjszaka 22-06 óra között 120 percenként mértem, a rögzített adatok száma 32 és 36 között változott.

Hypertóniásnak tekintetem, ha az ABPM-mel meghatározott nappali vérnyomásérték átlaga meghaladta a 135/85 Hgmm-t, éjszakai érték átlag 120/70 Hgmm-t.

Beválasztáskor és a vizsgálat végén (0. és 90. napon) történt 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás.

Klinikai hatékonyság kritériumának tekintetem a nappali 135/85 Hgmm és az éjszakai 120/70 Hgmm vérnyomás értékek elérését.

Statisztikai módszer: egymintás t-tesztel ellenőriztük az ABPM-mel mért értékek 0. és 90. napi értékei közötti változásokat. Meghatároztam a vérnyomás adatok 24 órára mért nappali és éjszakai átlagát.

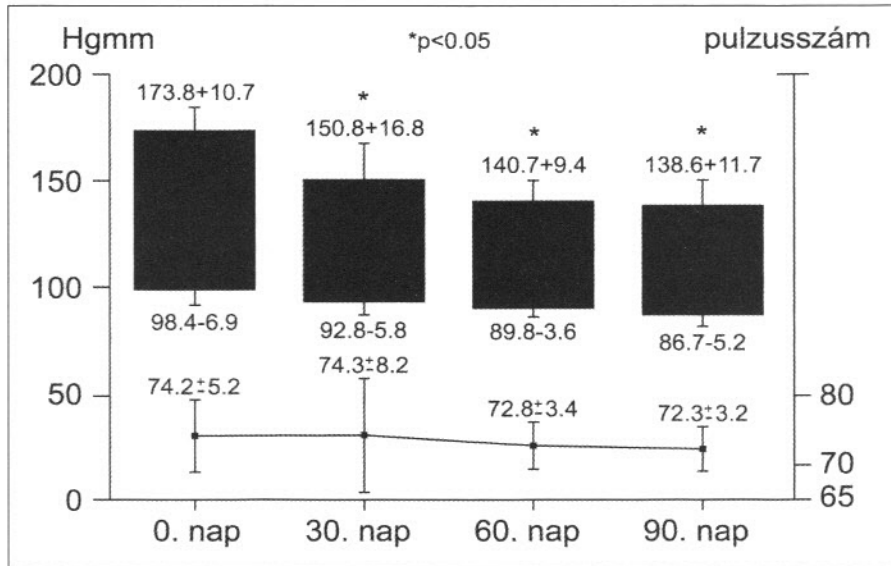
Követtem a hypertonia súlyosságát jelző paramétereket: diurnális index (SI/DI) systolés és diastolés indexérték, hypertóniás időindex (H.I.), hyperbáriás impact (H.B.I.).^{7,8}

A szív frekvenciaváltozását is elemeztem.

Standard, 12 elvezetéses EKG vizsgálat történt minden betegnél.

Terápia: a spirapril kezelés kizárólagosan monoterápiában, napi 6 mg egyszeri dózis.

1. ábra



Eredmény. Eseti vérnyomásértékek és szívfrekvencia

Vizsgálati eredmények

A 12 hetes spirapril kezelést minden, a vizsgálatba bevont beteg befejezte és a klinikai hatékonyság értékelésben részt vett. A poszterápiás viziten, az értékelt betegek közül, 9 elérte a vizsgálati célvérnyomás értéket, mind casuális, mind ABPM méréssel, ez 90%-os klinikai hatékonysági (normalizációs) rátának felel meg.

Causális vérnyomásértékek elemzése: az egyes vizsgálati napokon mért két vérnyomásérték átlagából számított adatok átlagértékeit, a minimum és a maximum értékeket regisztráltuk. A terápia kezdetétől számított 30. naptól mind a systolés, mind a diastolés vérnyomásértékek (23/5.6 Hgmm) szignifikánsan csökkentek ($p=0.001$ $p=0.0261$). A vizsgálat későbbi értékelési időpontjaiban a vérnyomás csökkenésének mértéke, a beválasztási átlaghoz viszonyítva megtartotta a szignifikancia szintjét. A poszterápiás viziten a vérnyomás átlagai, a bázishoz viszonyítva 35.2/11.7 Hgmm-rel csökkentek. A változás biometriai értéke $p=0.0018$, a systolés vérnyomás esetében, $p=0.0152$ a diastolés vérnyomásnál.

Eseti mérések alapján a szívfrekvencia átlaga beválasztáskor 74.2, a vizsgálat végén 72.3-ra csökkent, a változásnak nincs klinikai jelentősége.

A casuális vérnyomásmérésekkel regisztrált értékek kezelés alatti változásait és a hatékonyság értékelésének eredményeit, a szórás alsó és felső határait, valamint a szívfrekvencia számított átlagát, az értékek

szórásának alsó és felső határértékeit az 1. számú ábra szemlélteti.

24 órás ABPM paramétereinek elemzése: a nappali systolés átlagok a kezelés megkezdése előtt 154 ± 8 , a vizsgálat végén 124 ± 7 , a javulás szignifikáns ($p=0.0001$). A nappali diastolés átlagok beválasztáskor 92 ± 9 , a vizsgálat végén 77 ± 8 , a változás szignifikáns ($p=0.0149$). Az éjszakai systolés átlagok a 0. napon 131 ± 10 , a vizsgálat végén 112 ± 14 , a javulás szignifikáns ($p=0.0226$). Az éjszakai diastolés átlagok beválasztáskor 72 ± 9 , a vizsgálat végén 66 ± 13 , a változás statisztikailg nem szignifikáns ($p=0.2851$).

A fenti paraméterek megjelenítése a plusz, mínusz szórás átlagokkal a 2. számú ábrán.

Diurnális index: nappali és éjszakai vérnyomáskülönbség a nappali érték százalékában kifejezve (systolés és diastolés indexérték SI/DI), beválasztáskor $14/20 \pm 8/9$, vizsgálat végén $10/14 \pm 11/13$ módosult, a változás a normális 10%-os átlaghoz közelített.

Hypertóniás időindex: jelzi, hogy a vizsgált időtartam hány százalékban haladta meg a vérnyomás normális értéket, beválasztáskor $76/45 \pm 12/21$, vizsgálat végén $18/17 \pm 10/15$, a változás biometriailag szignifikáns (H.ind.syst. $p=0.0001$, H.ind.dist. $p=0.0108$).

Hyperbáriás impact: normális értéket meghaladó vérnyomást fejezi ki Hgmm x óra dimenzióban (normális < 60). Beválasztási átlagérték $394/161 \pm 12/21$, vizsgálat végére $53/39 \pm 35/36$ csökkent, a változás sta-

tisztikailag szignifikáns (H.imp.syst. p=0.0001, H.imp.dia. p=0.0249).

Szívfrekvencia változása ABPM mérések alapján: beválasztáskor az átlagérték 79.4±12.9, a vizsgálat végén 77.2±14, statisztikailag a két vizsgálati időpont közötti érték különbség nem szignifikáns p=0.7193.

A fenti adatokat a 2. számú táblázat foglalja össze.

S.I.- sistolés index D.I. - diastolés index H.I.- hypertoniás idő index H.B.I.- hiperbáriás impact Sz.F.- szívfrekvencia

Első dózis hypotónia (EDH) jelenségével a kezelés során nem találkozottam.

Célszerv károsodást - balkamra hipertrofia (BKH) kritériumait EKG-val két esetben igazoltam.

Biztonság

A spirapril kezelést a betegek jól tolerálták. Nem kívánt mellékhatást, adverz eseményt a vizsgálat során nem észleltem.

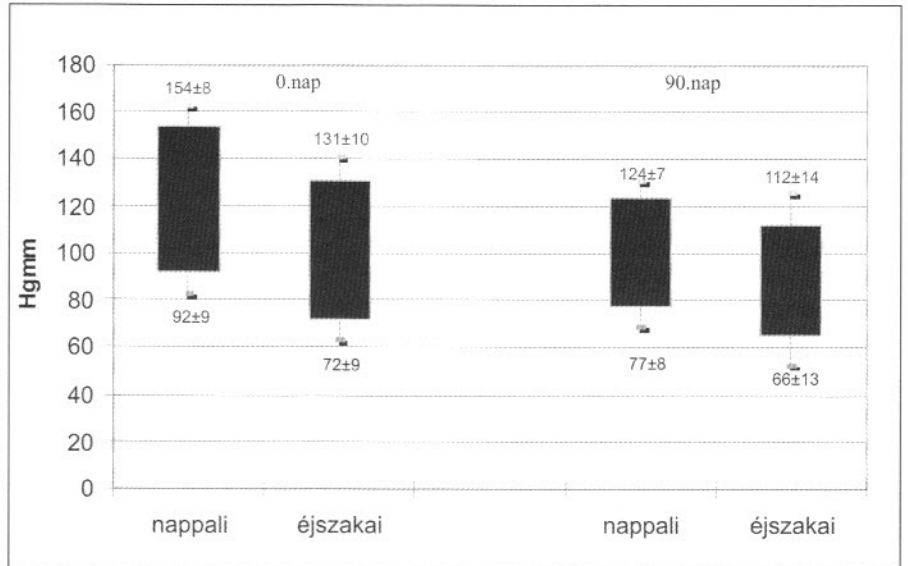
Megbeszélés

- Jelen tanulmányban, 10 enyhe és közepesen súlyos, esszenciális hypertoniás beteg részesült, 1 x 6mg/nap spirapril kezelésben. A spirapril dozírozása egyszerű, mivel a vérnyomás csökkentő hatása csak az 1-6 mg dózis tartományban érvényesül, a fenti adag optimális, titrálása nem szükséges, dózisznövelés nem fokozza a hypotensív hatást.⁹

- A három hónapos monoterápia hatékonyságát értékelve a szerző megállapítja: a kezelt beteg döntő aránya elérte a vizsgálati célvérnyomás értéket (normalizálás). A beválasztási vérnyomás alapértékek súlyossága nem befolyásolta a spirapril kezelésre kedvezően reagálók (responderek) arányát.¹² Ugyanakkor bizonyítást nyert, minél magasabb a beválasztási vérnyomás értéke, annál magasabb az antihypertensív hatás.¹³

- Casuális rendelői vérnyomásmérések átlagai, mind a systolés, mind a

2. ábra



Eredmény. ABPM vérnyomásátlagok

diastolés értékek jelentősen javultak a kiindulási értékhez viszonyítva.

- Casuális szívfrekvencia mérés beválasztási átlaga, a vizsgálat végén alig változott, bizonyítva a vizsgált szer hatását a centrális szimpatikus aktiváció visszaszorítására, így nem érvényesült a reflexes szívfrekvencia növekedés.⁹

- Az ABPM vizsgálatok alapján, a nappali vérnyomás átlagai, csökkentek mind a systolés, mind a diastolés értékeknél, úgyszintén az éjszakai vérnyomás változása is kedvező volt. A hypertonia súlyosságát jelző mutatók változása: a diurnális index systolés és diastolés érték (SI/DI) változása közelített a konvencionális 10%-hoz, hypertoniás időindex és a hyperbáriás impact systolés és diastolés értékarányainak változásai szignifikánsak voltak. Az általam elért kedvező eredmények harmonizálnak az irodalmi adatokkal.¹⁴

- ABPM mérés alapján, reflexes tachycardiát nem regisztráltam, szívfrekvencia átlaga a vizsgált két időpontban enyhe csökkenést eredményezett.

- Klinikai megfigyelések bizo-

nyítják, a tartós gyógyszeres kezelésre szoruló betegek jelentős részénél az évek során romlik a kivizsgálási és terápiás együttműködés (beteg compliance). Ez magyarázat lehet a jelen vizsgálat éjszakai ABPM mérési program ritkább intervallumaira. A nem megfelelő terápiás kontrollban a rossz beteg compliance fontos szerepet játszik. Nagyobb odafigyeléssel, edukációval a beteg együttműködési készsége javítható, de javítható a gyógyszerek számának csökkentésével, valamint a szer kedvező mellékhatásprofiljával. Feltételezhető, spirapril kezelésnél javul a beteg compliance, a hypertonia kontroll és ezáltal csökken a hypertoniás célszervkárosodás.

Konklúzió

A spirapril napi egyszeri 6 mg dózis klinikailag hatékony, jól tolerált és biztonságos az enyhe és közepesen súlyos esszenciális hypertonia monoterápiás kezelésében.

Köszönettel tartozom dr. Dinya Eleknek a biometriai vizsgálatok elvégzéséért.

Hypertonia csoport	0. nap				90. nap			
	SI/DI	H.I.	H.B.I.	Sz.F.	SI/DI	H.I.	H.B.I.	Sz.F.
Mono terápia n=10	14/20	76/45	394/161	79,4	10/14	19/17	53/39	77,2
	±8/9	±12/21	±171/123	12,9	±11/13	±10/15	±35/36	14,14

Eredmény. ABPM súlyossági paraméterek és szívfrekvencia

Irodalomjegyzék:

1. Bary M Massie: *Hypertonia, Korszerű orvosi diagnosztika és terápia*. Szerk. Lawrence M Tierney és mtsai. Melánia Kft. 2000, 444old.
2. Burt VL, Whelton P, Rocella EJ. et al: *Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey*, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25, 305-313
3. *A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei-2001*. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása, V. kiegészített és módosított kiadás(1 rész). *Háziorvos Továbbképző Szemle* 6, 118-133, 2001
4. Farsang Csaba: *Angiotensin konvertáló enzimet (ACE) gátló szerek*. *Hypertonia Kézikönyve*, Meditel Könyvkiadó, Budapest, 2000, 562-571
5. *Quadropiril(spirapril) Product Monograph*. ASTA MEDICA. Degussa Hüls Gruppe,1999,9
6. Karl Hayduc and Holger Kraul: *Efficacy and safety of Spirapril in Mild-to-Moderate Hypertension*. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 34 (suppl.1), 1999 Lippincot Williams and Wilkins.
7. Dr. Farsang Csaba - Dr. Alföldi Sándor: *Ambuláns vérnyomásmonitorozás és gyakorlati alkalmazása*. Meditel Könyvkiadó, 1995
8. Alföldi Sándor és Barna István: *Ambuláns vérnyomás-monitorozás*. *Hypertonia Kézikönyve*, Meditel Könyvkiadó, Budapest, 2000, 171-181
9. Kékes Ede dr. *Az új ACE inhibitor spirapril (Quadropiril) hatása hipertóniában*. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, VI. évf. 2.szám
10. Meredith PA. et al: *Pharmacokinetics of spirapril in renal impairment*. *Blood Press*.3(S2)14-19,1994
11. Krahenbühl S, Grass P, Surve A.; *Pharmacokinetics and hemodynamic effects of a single oral dose of the novel ACE inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*45, 247-253, 1993
12. Guitard C. Alvisi V, Maibach E et al: *Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12, 24mg/day in mild to severe essential hypertension*. *Blood Press*. 1994,3, (suppl 2),81-87
13. Schmidt J, Kraul H. *Clinical experiences with spirapril in human hypertension*. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1993,33 (suppl 1) S25-S30
14. Vreugdenhil G, van Montfrans GA, Jakobs MC et al: *24-hour ambulatory blood pressure monitoring and spirapril in mild to severe essential hypertension: a randomised dose comparison*. *Blood Press*.2 (suppl.3)23-30(1994)

Éljen soká jó szívvel!

A Szívünk Világnapját szeptember utolsó vasárnapján a világ minden táján megtartották. Az akciónap célja, hogy ráirányítsa a figyelmet a szív- és érrendszeri betegségekre, valamint a mindennapos megelőzési és kezelési lehetőségekre. E téren a kardiológus szakma új szemléletet tart fontosnak, amely szerint a teljes szív-és érrendszeri kockázat vizsgálata, kezelése és nyomon követése nyújtja a legnagyobb segítséget orvosnak, betegnek egyaránt. A programok felett a **Szív Világszövetség** őrködik, melynek célja, hogy az egész világ, de különösen az alacsony és közepes nemzeti jövedelemmel rendelkező országok lakosságát a szívbetegségek és a stroke megelőzésével, valamint kezelésével hozzásegítse a hosszabb és jobb élethez.

Kiemelt feladatnak tekintendő:

- „jó szívű” étkezési szokások: naponta ötven-hetven dekagramm gyümölcs és zöldség, sokfajta gabonaféle, alacsony zsírtartalmú, vagy zsírtmentes termékek. Margarin, napraforgó-, kukorica-, repce vagy olívaolaj más állati zsíradék helyett
- a dohányzás abbahagyása,
- foglalkozás-egészségügyi és pszichoszociális faktorok javítása,
- a mindennapi élet részét képező rendszeres fizikai aktivitás
- rendszeres orvosi ellenőrzés
- a diabéteszeseknek tudatában kell lenniük fokozott veszélyeztettségükkel
- stressz korlátozása