

Dr. Masszi Gabriella

A kombinált kezelés jelentősége a hipertónia terápiájában

A szív- és érrendszeri megbetegedések csoportja a legfőbb halálóki tényező a tengerentúli és az európai országokban. A magasvérnyomás-betegség jól ismert és befolyásolható rizikófaktora a kardiovaszkuláris eseményeknek, tehát az infarktus és az akut agyi katasztrófa veszélyét is megtöbbszörözi.

Több európai és tengerentúli felmérés is kimutatta, hogy ezen ismereteink ellenére a magas vérnyomás kezelésében nem érünk el megnyugtató eredményeket. Az Európai Kardiológus Társaság *EUROASPIRE I* (1995-96) – *II* (1999-2000) elnevezésű programja az európai irányelvek gyakorlati alkalmazását vizsgálta 9 európai országban, köztük Magyarországon is. A felmérés ismételt bizonyította, hogy a kockázati tényezők, így a hipertónia gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelése nem megfelelő.¹

A hipertónia kezelése a nem gyógyszeres, ún. „életmódváltó” terápia után a nemzetközi és hazai ajánlásokban egyaránt 7 gyógyszer-csoportból történő választás (diuretikumok, béta-blokkolók, ACE-gátlók, Ca-antagonisták, AT-1 receptor gátlók, alfa-blokkolók és centrális hatású szerek) alapján történhet.

Az epidemiológiai vizsgálatokban tapasztalt terápiás kudarc egyik feltehető oka az, hogy a hipertónia kezelésének eredményessége monoterápiával csak az esetek tört részében kivitelezhető. Erre szolgáltatott bizonyítékot a *HOT² (Hypertension Optimal Treatment)* elnevezésű nemzetközi multicentrikus és igen nagy esetszámot magába foglaló gyógyszervizsgálat is. A vizsgálat végére a célul kitűzött diasztolés vérnyomásértékeket a betegek 26-37%-ban sikerült csak monoterápiával fenntartani, vagyis 60-70%-ban kombinált kezelésre volt szükség a 90, 85, illetve

80 Hgmm-es diasztolés vérnyomásérték eléréséhez.

Az antihipertenzív gyógyszerek kombinálásának indikációja az additív hatások miatti hatékonyabb vérnyomáscsökkentésben és a kisebb dózisok alkalmazásának lehetősége miatt a kevesebb mellékhatás kialakulásának lehetőségében nyilvánul meg.³

Az igény kombinációra ún. fix-kombinációk kialakításának lehetőségét is kínálja, mely a betegek együttműködési készségét az ún. beteg-compliance-t javíthatja.

A következőkben a legutóbb megjelent és jelenleg is érvényben lévő nemzetközi és hazai ajánlásokat tekintjük át a gyógyszer kombinációk alkalmazásának tekintetében a hipertónia kezelésében.

1. Amerikai Ajánlás JNC VI. 1997⁴

Az amerikai ajánlás összefoglaló táblázatában pontos és részletes információt ad az evidenciákon alapu-

ló gyógyszeres kezelésre, megjelölve azokat a gyógyszer-csoportokat és gyógyszer kombinációs lehetőségeket, melyeket elsőként választhatunk szövődménymentes, illetve speciális szövődményekkel társult hipertónia kezelésében. (1. táblázat)

Kezdjük kis dózissal és hosszú hatású szerrel, lassan feltitrálva a terápiás dózist. Kis dózisú gyógyszerkombinációk alkalmazhatók.

Ha nem sikerül a célul kitűzött vérnyomás értéket elérni, akkor gyógyszer csoportváltást vagy gyógyszerkombinációt alkalmazunk.

2. Európai Ajánlás. (World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension) 1999

Számos vizsgálat eredményeinek összefoglalását tükrözi az a megállapítás, hogy a kardiovaszkuláris rizi-

1. táblázat

A hipertónia kezelési algoritmus a JNC VI. alapján:

<i>Életmódváltás</i>	
Ha nem sikerül a 140/90 Hgmm-nél kisebb, diabétesz vagy veseelégtelenség esetén a 130/85 Hgmm-nél kisebb RR-t elérni	
<i>Gyógyszeres kezelés</i>	
Szövődménymentes hipertónia (evidenciákkal igazoltan)	Randomizált vizsgálatok által indikált gyógyszerválasztás
– Diuretikum – Béta-blokkoló	<i>Diabetes mellitusban proteinuriával</i> – ACE-gátló
	<i>Szívelégtelenségben</i> – ACE-gátló – Diuretikum
	<i>Izolált szisztolés hipertónia (idősebbekben)</i> – Diuretikum – Hosszú hatású dihidropiridin Ca-antagonista
	<i>Miokardiális infarktusbán</i> – Béta-blokkoló (nem ISA-s) – ACE-gátló

Dr. Masszi Gabriella
Szent Imre Kórház
V. Belgyógyászati Osztály
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

kó a béta blokkoló és diuretikus terápia adása mellett jelentősen visszazsírozható hipertóniás betegekben. A diasztolés vérnyomás 5-6 Hgmm-rel történő csökkentése a stroke rizikót mintegy 40%-kal, a koszorúér-betegség rizikóját pedig 16-18%-kal csökkentette.

A vizsgálatok alapján az ajánlás a hipertónia kezelésére elsősorban ezen szereket illetve ezen szerek kombinációit helyezi előtérbe.

Az újabb típusú szerekről a WHO-ISH ajánlásban az összegyűjtött adatok alapján a következő foglalható röviden össze:

Ca-antagonista nitrendipin a *Syst-Eur* vizsgálatban és az elhúzó hatású nifedipin a *Stone* vizsgálatban a vérnyomás 10/5 Hgmm-es átlagos csökkentése mellett 42%-kal csökkentette az akut agyi események kockázatát.

ACE gátló szerek a *UKPDS* és *CAPP* vizsgálatokban a diabéteszes hipertóniás betegeknek mutattak különösen kedvező hatásokat.

A WHO-ISH guideline a hipertónia kezelésében a kombinációs terápiára is kitér: kiemelve, hogy effektívebb hatást kevesebb mellékhatás mellett lehet elérni az antihipertenzív gyógyszerek együttes alkalmazásával.

Az ajánlásban említett hatékony gyógyszerkombinációk:

- diuretikum és béta-blokkoló
- diuretikum és ACE- inhibitor v. AT1 receptor blokkoló
- Ca-antagonista és béta-blokkoló
- alfa-1 blokkoló és béta-blokkoló
- Ca-antagonista és ACE-gátló

3. Magyar Ajánlás 2001 A Hypertonia Ellátásának Szakmai Irányelvei

A magyar ajánlás a vérnyomás-csökkentő készítmények alkalmazásának alapelveiről a gyógyszertől független konszenzus alapján a hipertónia kezelésében a következőket javasolja:

- A kezelés megkezdésekor a gyógyszerre jellemző legkisebb hatékony dózis alkalmazása szükséges a mellékhatások csökkentése érdekében.

- Napi egyszeri adagolású 24 órás hatású készítmények alkalmazása javasolt. Az ilyen készítmények javítják a beteg együttműködési készsé-

gét, csökkentik a vérnyomás ingadozását, mely mellett egyenletesebb és hatékonyabb vérnyomáscsökkentés érhető el.

- A leghatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatás elérésére és a mellékhatások csökkentésének érdekében megfelelő a gyógyszerkombinációk alkalmazása. Sok esetben célszerűbb a terápiát kiegészíteni egy második gyógyszer alacsony dózissal, mint az eredeti készítmény dózisát tovább emelni.

A magyar ajánlás pontos útmutatót ad a kombinálhatóságra is, külön cikkelyben megemlítve a kombinációban másodikként választható antihipertenzív gyógyszereket. Fontos megjegyezni, hogy az elsőként választható gyógyszerek között tartja számon a forgalomban lévő fix kombinációkat is.

A másodikként választható gyógyszerek listája a következő:

1. - Ha az első szer diuretikum volt, akkor a második szer béta-blokkoló, ACE gátló, AT1- receptor gátló vagy alfa-adrenerg receptor blokkoló, imidazolin-1 receptor agonista, illetve dihydropiridin típusú Ca-antagonista legyen.

2. - Ha az első szer béta-blokkoló volt, akkor a második szer thiazid diuretikum, dihydropiridin típusú Ca-antagonista, alfa-1 adrenerg receptor gátló, ACE-gátló AT1-receptor gátló legyen.

3. - Ha az első szer Ca-antagonista volt, akkor a második szer ACE- gátló béta-blokkoló, alfa-1 adrenerg receptor blokkoló, illetve imidazolin-1 receptor agonista kell, hogy legyen.

4. - Ha az első szer ACE-gátló, vagy AT1-receptor blokkoló volt, akkor a második szer diuretikum, Ca-antagonista, vagy alfa-1 adrenerg receptor blokkoló legyen.

5. - Ha az első szer alfa-1 adrenerg receptor blokkoló volt, akkor a második szer béta-blokkoló, diuretikum, verapamil vagy diltiazem típusú Ca-antagonista, illetve ACE-gátló, vagy AT1 receptor-gátló legyen.

Az antihipertenzív szerek kombinációi szinte minden módon kialakíthatóak. A második-harmadik szer egyénre szabott kiválasztásában - az általános irányelveken túlmenően - az első szerre adott hemodinamikai válasz értékelése is (például nagyfokú szimpatikus aktiválódásra uta-

ló pulzus szaporulat, vagy annak éppen az ellenkezője, pl. kifejezett bradycardia) fontos szempont kell, hogy legyen. A választásban a társbetegségek jelenléte, a rizikóstatusz és a beteg szociális helyzete is irányít ad döntésünknek. A legújabb vizsgálatok eredményei az antihipertenzív terápia mellett az antiagregáns kezelés fontosságát is hangsúlyozzák.

Következtetések:

A népbetegségként jelenlévő és a későbbi kardiális és cerebrális szövődményekért felelős magasvérnyomás-betegség hatékony kezelése a prevenció szemlélet egyik legfontosabb sarokköve. Az epidemiológiai vizsgálatok egyelőre ennek kudarcát tükrözik. A családorvosi gondozás, a rendszeres vérnyomásméréssel a betegség felkutatása, annak gyógyítása életmódváltással, gyógyszeres intervencióval, majd az eredményesség ellenőrzése adja a nem felejtendő dolgaink sorát. A nemzetközi és hazai útmutatók segítségünkre vannak, de az adott helyzet feltérképezése és az optimális megoldás kiválasztása mindig újratermelő és bennünket, orvosokat is újáteremtő egyéni feladatunk marad.

Irodalomjegyzék:

1. EUROASPIRE I-II study group: *Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients: principal results*. Eur. Heart. J. 2001, 22:554-572.
2. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers G. et al for the HOT study group: *Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the HOT randomized trial*. Lancet 1998 351. 1755-1762.
3. Braunwald E.: *Heart Disease 6th Edition*. 2001
4. U.S. Joint National Committee: *The 6th report of the JNC on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)* Arch. Intern. Med. 1997. 157. 2413-2446
5. Guidelines Subcommittee 1999. World Health Organisation- *International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension J*. Hypertension 1999. 17. 151-183
6. Magyar Hipertónia Társaság 2001 *A hipertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei* Hypertonia és Nephrologia 2001; 5 (S1) :1-44