

A HYPERTONIA HATÉKONY, INDIVIDUÁLIS KEZELÉSE A GYAKORLATBAN

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Magyarországon a hipertonia előfordulása 34%-os, a célértéket a kezelték 48–58%-a éri el. A kevésbé hatékony kezelés fő oka a sematikus (rutinszerű) kezelés, amelyben nem veszik figyelembe az egyéni sajátosságokat, a hipertonia típusát, diurnális ritmusát, amelyek alapján kijelölhető a célértéket elérő, leg-hatékonyabb, individuális kronofarmakológiai kezelés. Ezek adnak lehetőséget a szövődmények, célszervkárosodások megelőzésére, a progresszió mérséklésére. Betegeink érdekében mérlegelnünk kell a rendelkezésre álló bizonyítékok teljes körét, ezért az írás az irányelvek, vonatkozó tanulmányok és metaanalízisek kritikus szemléletű figyelembevételével a tapasztalati tények visszaigazolása alapján készült, hiszen jól ismert, hogy mindig a hosszabb idejű gyakorlat dönti el a vizsgálatok eredményeinek relevanciáját. Az írás a hipertonia fenotípusának megállapítása, kardiovaszkuláris kockázat felmérése után a kezelés általános elveit ismerteti, kiemelve a kronofarmakoterápia jelentőségét. Kitér a monoterápia, a fix és szabad kombinációk előnyei-hátrányaira, a gyógyszerelváltás kérdésére, valamint az antihypertenzív kezelés gyógyszercsoportonkénti individualizálására, a leggyakoribb hibákra és azok elhárításának lehetőségeire.

Kulcsszavak: hipertonia, hatékony individuális kezelés, kronofarmakoterápia, kombinációk alkalmazása, terápiás hibalehetőségek

Szauder I: THE EFFECTIVE INDIVIDUAL TREATMENT OF HYPERTENSION IN PRACTICE

SUMMARY: In Hungary, the prevalence of hypertension is 34%, and the target value was reached by 48–58% of those treated. The main reason of the less effective treatment is the schematic (routine) treatment, which does not take into account the individual characteristics, the type of hypertension, its diurnal rhythm, on the basis of which the most effective, individualized chronopharmacological treatment that reaches the target value can be selected. These provide an opportunity to prevent complications, target organ damage, and to mitigate progression. Given that we have to consider the full range of available evidence for the sake of our patients, the paper was prepared with a critical approach, taking into account the guidelines, relevant studies and meta-analyses, based on the confirmation of empirical facts, as it is well known that the relevance of the studies is always determined by long-term practice. After establishing the hypertension phenotype and cardiovascular risk assessment, the article describes the general principles of treatment (highlighting the significance and importance of chronopharmacotherapy, covers monotherapy and the advantages and disadvantages of fixed and free combinations, the issue of drug switching, as well as the individualization of antihypertensive treatment by drug group, with the most common errors and the possibility of their elimination.

Keywords: hypertension, effective individual treatment, chronopharmacotherapy, use of combinations, therapeutic error possibilities

Magy Belorv Arch 2022; 75: 218–230.

Magyarországon a hipertonia előfordulása 34%-os, felderítettsége csak mintegy 50%-os. A célértéket a kezelték 48–58%-a éri el. A szívinfarktuszok mintegy 50%-ának, az agyi érbetegségek 70%-ának hátterében a fel nem ismert vagy nem megfelelően beállított hipertonia áll. A hipertonia megfelelő kezelésével, a célértékek elérése révén megelőzhetőek a hipertonia szövődményei, a célszervkárosodások. Ha már ezek kialakultak, a kórkép sajátosságainak megfelelően a progresszió mérséklése és regresszió elérése lehet a cél. Ezt nem a sematikus, rutinszerű gyógyszeradagolások, ha-

nem az individuális, egyénre szabott, kronofarmakológiai aspektusú terápiák adják meg. Ezeket az érvényes hazai, európai és amerikai ajánlások, vonatkozó tanulmányok kritikai szemléletű figyelembevételével, a gyakorlat próbaköve által mutatja be az írás, mivel jól ismert, hogy mindig a hosszabb idejű gyakorlat dönti el a vizsgálat eredményének jóságát. Érdemes megfogadnunk Leonardo da Vinci ötszáz éves intelmét: „Kerüld azon okoskodók szabályait, akiknek érveit nem erősíti meg a tapasztalat”. Mindezen túlmenően azonban fontos a betegek panaszainak, társbetegségeinek

figyelembevétele az individuális kezelés megalkotására. A helyzet bonyolultságára utal, hogy a személyre szabott kezelés mellett nemcsak a magas vérnyomást, hanem a hypertoniás beteget kell kezelni. Ezeket megfogadva egészítik ki az írást a szerző négy évtizedes hazai klinikai gyakorlatából merített kommentárok, tanácsok, rávilágítva a leggyakoribb hibákra és azok elkerülésének lehetőségeire.

A hypertonia fenotípusának megállapítása

Első lépésben a hypertonia fenotípusának megállapítása szükséges.

Fehérköpeny-hypertonia: amikor a vérnyomás csak a rendelői mérések során magas és normális a rendelőn kívül.

Maszkírozott hypertonia: amikor a vérnyomás normális a rendelői mérések során, de emelkedett a rendelőn kívül.

Valódi hypertonia: (primer v. szekunder) amikor a vérnyomás emelkedett mind a rendelőben, mind azon kívül (dipper-nondipper típus).

A hypertonia fenotípusának a megállapítására a rendelői és otthoni mérések önmagukban kevés információt adnak, ezért fontos a 24 órás ambuláns vérnyomásmérés (ABPM).

Otthoni mérések tévedési lehetősége:

- Az otthoni mérések kis száma nem tükrözi a kezdetben ingadozó magas vérnyomást, nem mindig „találnak bele” a magasabb értékekbe, hamisan jól beállítottak tűnik a hypertonia. A vérnyomás cirkadián (napi, nappali és éjszakai) ritmusának individuális, pontosabb felméréshez szükséges a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitor (ABPM) alkalmazása.
- Tévesen jelentős bradycardiát jelez az automata vérnyomásmérő (és nem mindig jelzi a ritmuszavart), ugyanis extrasystole esetén, az utána

következő hosszabb periódus belemérésével átlagolja a szívfrekvenciát, ezért a ténylegesnél alacsonyabb értéket ad. Erre fel kell hívnunk a betegek figyelmét, hogy bradycardia esetében mindig ütőéren tapintva ellenőrizzék a szívverésszámot.

- Az egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitor (CardXplore) szerepe hangsúlyozandó, minden ritmuszavarra gyanús esetben alkalmazása javasolt, mert csak ezzel állapítható meg a vérnyomásemelkedés ritmuszavart vagy anginát indukáló szerepe, ami a különböző időpontokban felhelyezett ABPM- és EKG-monitornál nem lehetséges.
- A csuklómérő pontatlan, valamint más kaliberű és merevségű eret mérve más értéket ad, mint a felkaron mérő, ezért nem javasolt.

ABPM jelentősége, értékelése

A 24 órás, a nappali és éjszakai átlagértékek mellett fontos a – gyakran elmaradó – systolés és diastolés időindex, (PTEI), valamint a diurnális index (DI) értékelése is. Ezen adatok összegezése alkalmas a diurnális ritmus feltárására, az ébredési-reggeli emelkedésekre, a nondipper jelenség diagnózisára, és az ennek megfelelő, kronofarmakológiai aspektusú terápiára. Ha éjjel nem aludt a beteg, akkor mivel ez nem az alvási periódust mutatja, az éjszakai adatok a statisztikai elemzésből törlendők.

Az 1. táblázatban ismertetjük a normális és kóros vérnyomértékeket, súlyossági fokozatokat, valamint a 2. táblázatban a hypertonia kritériumait különböző vérnyomásmérési módszerek esetén.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

A cardiovascularis kockázat felmérése

Második lépésként a rizikófaktorok felmérése, analízise, és lehetőség szerinti eliminálása, a társbetegségek ismerete szükséges az individuális, hatékony antihiper-

1. táblázat. A normális és a kóros vérnyomás

Besorolás	Systolés vérnyomás (Hgmm)		Diastolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	<120	és	<80
Normális vérnyomás	120–129	és	80–84
Emelkedett-normális vérnyomás	130–139	vagy	85–89
Kóros vérnyomás-hypertonia			
1. fokozat (enyhe hypertonia)	140–159	és/vagy	90–99
2. fokozat (közepesen súlyos hypertonia)	160–179	és/vagy	100–109
3. fokozat (súlyos hypertonia)	>180	és/vagy	>110
Izolált diastolés hypertonia	<140		>89
Izolált systolés hypertonia	≥140		<90

2. táblázat. A hypertonia kritériumai különböző vérnyomásmérési módszerek esetén

Kategória	Vérnyomásértékek (Hgmm)		
	Szisztolés		Diasztolés
Rendelői vérnyomás	≥ 140		≥ 90
Otthoni vérnyomás	≥ 135		≥ 85
Ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM)			
Nappali	≥ 135	és/vagy	≥ 85
Éjszakai (alvás közbeni)	≥ 120		≥ 70
24 órás	≥ 130		≥ 80

tenzív kezelés megvalósításához. A cardiovascularis kockázatot, felmérésére az interneten elérhető kockázatfelmérő pontozásos rendszerek alkalmasak:

ESC kardiovaszkuláris rizikó kalkulátor: <http://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

10 éves kardiovaszkuláris, stroke-rizikó számítás: ACC/AHA kalkulátor: <http://www.cvriskcalculator.com/>

Igen nagy kockázat:

A számított 10 éves SCORE: ≥ 10%

- Dokumentált cardiovascularis betegség (CVD) akut myocardialis infarctus, akut coronaria szindróma, aortaaneurysma, coronaria- vagy egyéb véreeres revascularisatio, Képző eljárással egyértelműen dokumentált CVD: szignifikáns plakk, ≥ 50% coronaria stenosis).
- Stroke, TIA.
- Perifériás artériás betegség.
- Diabetes mellitus célszervkárosodással, nephropathia proteinuriával vagy major rizikófaktorral, mint például 3. fokozatú hypertonia vagy hypercholesterinaemia.
- Súlyos krónikus vesebetegség (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).

Nagy kockázat:

A számított 10 éves SCORE: 5%–10%.

3. fokozatú hypertonia.

- Összkoleszterin > 8 mmol/l, familiáris hypercholesterinaemia.
- 1TDM, a 2TDM esetek többsége rizikótényezőkkel.
- Hipertenzív szívbetegség jelei (balkamra-hypertrophia, relaxációs zavar, aorta és/vagy mitralis regurgitatio, ritmuszavarok).
- Mérsékelt fokú krónikus vesebetegség (eGFR: 30–59 ml/min/1,73 m²).

Közepes kockázat

A számított 10 éves SCORE: 1%–5%.

2. fokozatú hypertonia.

Kis kockázat:

A számított 10 éves SCORE: <1%.

1. fokozatú hypertonia.^{1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10}

A hypertonia nem gyógyszeres kezelése

Mikor javasolt önmagában a nem gyógyszeres kezelés?

- Magas normális vérnyomás esetén (130–139/85–89 Hgmm).
- I. fokozatú hypertoniában (140–159/90–99 Hgmm), ha nincs rizikófaktor.
- Az összes többi esetben a gyógyszeres kezeléssel együtt alkalmazandó.

Megfelelő életmód-változtatás javasolt mindenkinek

- Akinek emelkedett-normális vérnyomása (130–139/80–89 Hgmm) vagy
- Magas vérnyomása van >140/90 Hgmm).

Az életmód-változtatás elemei

- Testsúlycsökkentés nagy kockázatú betegeknél BMI <25 kg/m².
10 kg testsúlycsökkenéstől várható átlagos eredmények:
 - vérnyomás 8–12 Hgmm csökkenés,
 - koleszterinszint 10% csökkenés,
 - trigliceridszint 30% csökkenés,
 - emelkedett éhomi vércukorszint 50%-kal csökkenhet,
 - mortalitás 20%-os csökkenése.
- Egészséges – mediterrán – étrend.
- Konyhasó-fogyasztás csökkentése ajánlott <6 g NaCl/nap (azaz <3 g N/nap). A nátrium-glutámát (E621) is nátriummá metabolizálódik. *Ételízesítőként a legtöbb ételbe teszik, nem ismert mennyiséget.* A feldolgozott ételek többségében, valamint a gyorséttermi ételek több mint 90%-ában nagy mennyiségben jelenlévő anyaggá vált, levesporok, leveskockák, mártások, konzervek, fűszerkeverékek, fűszersók, fagyasztott készételek, virslik, felvágottak, szójatermékek, burgonyaszirmok, snack-ek stb. elengedhetetlen alkotóeleme lett. *Szerepelhet a következő neve-*

ken is: hidrolizált növényi fehérje, élesztőkivonat, autogénezett élesztő, ízfokozók, kalcium-kazein, nátrium-kazein, texturált fehérje. (Megjegyzendő, hogy a Na-glutamát az erre érzékeny egyéneknél hasi panaszokat is okozhat).

- Kalcium, magnézium, kálium fogyasztásának növelése.
- Alkoholfogyasztás limitálása (férfiaknál napi 20 g, nőknél 10 g alkohol fogyasztása hipertóniát indukálhat).
- Rendszeres izotóniás) fizikai aktivitás, dinamikus kardiótréning kocogás, kerékpározás, úszás, labdajáték). heti háromszor 30–60 perc, a maximális szívverés (kiszámítása: 220-életkor) 60–70%-án. Idős korban (gyors) gyaloglás.
- Stressztényezők eliminálása, stresszkezelés.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

A hipertonia kronofarmakoterápiájának elvi alapjai

A 24 órás ambuláns EKG- és vérnyomás-monitorozás (ABPM) használatából ismeretes, hogy vérnyomás jelentősen függ a cirkadián ritmustól. Ennek megfelelően a hipertóniás betegeknél az akut cardialis történések (angina pectoris, myocardialis infarctus, hirtelen halál, tüdőembólia) kialakulása és a cirkadián ritmus között szoros kapcsolat van. Az antihipertenzív gyógyszeres kezelést, a gyógyszerek időbeli hatásait a cirkadián ritmusnak megfelelően kell beállítani, ezt nevezik kronoterápiának. A gyógyszer adagolásánál a cirkadián ritmus figyelembevétele szükséges, ismerte a gyógyszer farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer szérum- és szöveti koncentrációja szinkronitást kell, hogy mutasson a hipertonia cirkadián ritmusával. Más szóval a gyógyszer hatását úgy irányíthatjuk, hogy abban a napszakban hasson, amikor a vérnyomásemelkedések vannak. Ma már jól ismert, hogy nem minden 24 órás hatástartamúnak leírt készítmény hat egyformán az éjszakai magas vérnyomásra, illetve hajnali emelkedésre, (nondipper típus), ilyen esetben ezeket a kronofarmakológiai elvek alapján kétszer, reggel és este kell adni. A megfelelő hatás érdekében a reggeli bevétel után 12 órával, nem pedig közvetlenül lefekvéskor. Amennyiben nincsen éjszakai vagy hajnali emelkedés, akkor elegendő az egyszeri, reggeli adás. A kronofarmakoterápia kialakításában az alábbiakban ismertetett, a különböző hatásmechanizmusú gyógyszerek különböző kronofarmakodinámiájának figyelembevétele szükséges. Ezzel a kronoterápiával elérhetjük a célértéket a nappali és az éjszakai időszakban egyaránt, ami lehetőséget ad a cardiovascularis betegségek és a szervkárosodások kockázatának csökkentésére.

A konvencionális antihipertenzív kezelés kronofarmakodinámiája

A kalciumcsatorna-blokkolók: A dihidropiridin származékok egyenletesen csökkentik a nappali és az éjje-

li vérnyomást – függetlenül a bevétel időpontjától. Gyakori mellékhatásuk megelőzésére – lábakon kialakuló perifériás oedema – ajánlott az esti bevétel. CAVE: a gyors hatású nifedipin tachycardiát okozó hatása miatt proischaemiás lehet, anginát provokálhat, coronariabetegnél nem ajánlott sürgősségi ellátásban.

Az ACE-gátlók, ARB-k: Számos tanulmány bizonyította, amennyiben este vették be, akkor kifejezetten hatottak az éjszakai vérnyomásra és jobban befolyásolták a cirkadián ritmust is, csökkentve a reggeli emelkedést, ezáltal a cardiovascularis rizikót is. Ezért – a vérnyomásprofiltól függően – a reggeli adás mellett a reggeli és esti vagy csak esti adásuk is javasolt.

Az alfa-adrenoceptor-antagonisták: Az alfa-adrenoceptor-blokkolók hatékonyan csökkentik a perifériás rezisztenciát, kora reggel és a nap más szakában is. Reggeli és esti adásuk is javasolt.

A béta-adrenoceptor-antagonisták: A béta-blokkolóknak nincs különösebb hatásuk a cirkadián ritmusra, ezért nem befolyásolják a nondipper profilt sem. Ezért reggeli adásuk javasolt.

Diuretikumok: Reggeli adása javasolt (azért is, mert esti adása megzavarja az alvást a gyakoribb vizelés miatt).

Centrális hatású szerek: Reggeli és esti adásban is hatékonyak.^{6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}

Általános alapelvek a hipertonia gyógyszeres kezelésében

A leghatékonyabb a személyre szabott, individuális kezelés, amelyhez a vérnyomásértékeken kívül sok egyéb, a hipertóniát is modifikáló tényezőt, így a rizikófaktorokat, társbetegségeket, és ezek gyógyszereit, életmódot, káros szenvedélyeket, vegetatív és központ idegrendszeri hatásokat, a stresszt, az időjárás tényezőket stb. is figyelembe kell venni. Zanchetti professzor intelme szerint: „Soha se feledjük, hogy nemcsak a magas vérnyomást, hanem a hipertóniás beteget kell kezelnünk”.

A gyógyszer kiválasztásában, adagolásában kerülendők a leegyszerűsített, sémaszerű alkalmazások – ezek csak az esetek mintegy 50%-ában hatásosak –, mint például a jelenleg favorizált fix kombinációk sémaszerű, nem individualizált, nem kronofarmakológiai elvek alapján történő adagolása.

Kockázati tényezők figyelembevétele

Az előzőekben ismertetett „igen nagy” és „nagy” kockázat, három vagy több rizikófaktor, illetve diabetes mellitus esetén már az emelkedett normális vérnyomásnál is azonnali, a rizikófaktorokra is ható, kombinált gyógyszeres kezelés szükséges a nem gyógyszeres kezelés mellett.

Originális vagy generikus

Elméletileg azonosak, a gyakorlatban azonban hatékonyságukban és mellékhatásaikban különbségek le-

hetnek. Bizonyos esetekben kevésbé hatékony a generikus, és több mellékhatása lehet. A kisebb hatékonyság oka lehet, hogy bár a hatóanyag megfelel az eredetinek, de mégis a generikusok többségében a hatóanyagot más módon állították elő, vagy egy másik sóját alkalmazták, vagy szerkezetében ugyanolyan, de térbeli elhelyezkedésében eltérő vegyületét. A gyógyszerformához alkalmazott segédanyagok szerkezetükben és mennyiségükben is eltérhetnek. A bioekvivalencia vizsgálatok során a farmakokinetikai paraméterek között felfelé és lefelé is 20 százalékos eltérés is megengedhető. Így a valódi hatásosság vagy kisebb hatékonyság a gyakorlati alkalmazás során derül ki, és gyakran észlelhető, hogy a generikum kevésbé hatásos (vérnyomáscsökkentő hatása akár 10–12%-kal kisebb az originálisénál), vagy több (más) mellékhatása is lehet. Konkrét példák: megfigyeléseink szerint: a losartan és az amlodipin tekintetében a generikumnak ugyanolyan dózissal originálisra váltása a vérnyomást mintegy 10%-kal jobban csökkenti. Az amlodipin mellékhatása (lábdagadás) is kisebb számú (originális 1–3%, generikum 6–8%). A generikus perindopril-arginin és a perindopril tozilat kevésbé hatékony, mint az originális perindopril-terc-butil-amin.

A gyógyszerek adagolása

- Kezdetben a gyógyszer(ek) legkisebb hatékony dózisa javasolt, később fokozatos emeléssel.
- A testsúly figyelembevétele szükséges, ami gyakran elmarad! Jól ismert, hogy a különböző mértékű metabolizmus miatt a gyógyszer hatékonysága eltérő a kis súlyú és jelentősen túlsúlyos beteg esetében; ezért ennek megfelelő, különböző gyógyszeradagok lehetnek csak hatékonyak. Konkrét példák: átlagos testsúlynál (70 kg) nem hatékony vérnyomáscsökkentő hatású: a captopril 12,5 mg, egyszeri adagja nem elegendő, testsúlytól és vérnyomásértéktől függően) 25–50 mg szükséges. Aluldozírozottak a metoprolol 5 mg, bisoprolol 1,25 mg, perindopril 2 mg, losartan 25 mg, valsartan 40 mg adagja.
- Amennyiben nem kellően hatásos a gyógyszer, akkor vagy másik hatóanyagcsoportba tartozó gyógyszerre javasolt áttérni, vagy kombinált kezelést célszerű kezdeni.
- Sok esetben célszerűbb a terápiát kiegészíteni egy második gyógyszer kis adagjával, mint az eredeti készítmény adagját tovább emelni. Erre jól alkalmazhatóak a fix kombinációk legkisebb dózisa.

Hatástartam

Előnyben részesítendő a napi egyszeri adagolás, 24 órás hatású készítmények. Ma már jól ismert, hogy nem minden 24 órás hatástartamú készítmény hat egyformán az éjszakai magas vérnyomásra, illetve a haj-

nali emelkedésre, ilyen esetben ezeket 2×, reggel és este, vagy csak reggel vagy csak este kell adni a kronofarmakológiai elvek figyelembevételével. A rövid hatástartamú szereket ma már elsősorban a hipertóniás sürgősségi állapotokban alkalmazzuk.

Gyógyszer-kombinációk

A kombinációk alkalmazása segíti a hatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatás kialakulását, valamint a mellékhatások csökkentését. *Nagy kockázatú betegeknél*, vagy ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, azonnal kombinációs (fix vagy szabad kombináció) kezdése javasolt. *Társbetegség* (pl. diabetes mellitus) vagy kóros állapot (pl. metabolikus szindróma) esetében indokolt lehet gyógyszer-kombinációval kezdeni a kezelést.

Prevenációs szempontok szerinti kombinációk: diuretikumok, ACE-gátlók és ARB-k kedvező preventív hatással rendelkeznek a cerebrális, renális és cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra, a béta-blokkolók pedig a myocardialis infarctus szekunder prevenciójában.

Fix kombinációs kezelés

Előnye

Gyorsabb egyenletes hatás, hatékonyabb a monoterápiánál. A vérnyomás kevésbé ingadozik, a betegek compliance-a javul. A fix kombinációk olcsóbbak.

Fix kombináció ajánlott

- ha az aktuális vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célvérnyomásnál,
- kezeletlen nagy rizikójú betegeknél,
- metabolikus szindrómában,
- parenchymás vesebetegségben,
- ha rossz a beteg compliance-a.

Fix kombinációk hátrányai, amikor a szabad kombináció ajánlott

Súlyos, akár teräpiarezisztens hipertóniában a leg-hatékonyabb, a kronofarmakológiai szempontú kezelés megvalósítására – optimalizására – a nondipper típusú hipertóniában a szabad kombináció megfelelő tagjainak napi 2× történő adásával jobban érhető el az egyénre szabott individuális kezelés, mint a fix kombináció sémaszerű alkalmazásával.

Az ajánlások és a gyakorlat ellentmondásai

Ellentétben a hazai ajánlással,¹ gyakorlati tapasztalatok alapján fix kombinációnál sincs kevesebb mellékhatás, de ez elméletileg sem valószínű, hiszen ugyanazon hatóanyagokat tartalmazzák, mint a szabad kombinációk (a kevesebb segédanyag miatt viszont lehet kevesebb mellékhatása). A gyakorlatban nem elfogadható az európai ajánlás² sem, ugyanis a többféle dózisban rendelkezésre álló fix kombinációs szerek sem kü-

szöbölük ki a fix kombinációk hátrányát, az egyik gyógyszer dózisének a másiktól függetlenül történő növelésére való képtelenségét.

- A többféle dózisu fix kombinációkkal sem lehet megfelelően személyre szabni „finomhangolni”. Nem lehet a kronofarmakológiai elveknek megfelelően, csak a szükséges szert adva, kétszeri, reggeli és esti adagolásra, különböző dózisa szétbontani.
- Dózisemeléskor vagy csökkentéskor egyenlő arányban változik meg minden összetevő, de nincs szükség a kisebb dózisu kettős vagy hármas kombinációnál sem mindegyik komponensének változtatására. Dózisemeléskor általában elegendő csak az egyik összetevő megemelése, ami fix kombinációnál nem lehetséges. Hasonlóan dóziscsökkentéskor is, ugyanis, ha megfelezzük a fix kombinációt, akkor mindkét (három) összetevő dózisa megfelelődik, noha nincs mindig szükség mindkét (három) tag felezésére.

Megjegyzendő, hogy számos ezt igazolni kívánó, az ESC/ESH által idézett vizsgálat a receptre felírt gyógyszerek számát, vagy kérdőíves felméréseket vett figyelembe, nem megfelelően ellenőrzött és standardizált eseti mérési körülményekkel, valamint kevés ABPM-es vizsgálattal. Ezért ezek relevanciája (valóban bevették-e gyógyszert, mérési eredmények-körülmények, kérdőívek hitelessége) erősen kérdéses.

Ugyanakkor csak részben elfogadható, hogy minél több gyógyszert javasol az orvos, annál inkább csökken a terápián maradás (adherencia), és ezt a fix kombinációval lehet kiküszöbölni. Gyakorló orvosi tapasztalatok szerint a beteg nem a több tabletta (gyógyszer) egyszerre, egy időbeni bevitelétől, hanem a nagyobb számú gyógyszertől ódzkodik (azt gondolván, hogy ő milyen súlyos beteg, ezt nem akarja elfogadni, illetve fél a több szer mellékhatásaitól). Ha tudatosítanánk a betegekben, hogy amikor azt hiszik, hogy a fix kombinációban csak egy tablettát vesznek be, pedig ez kettő vagy három gyógyszert jelent, akkor bizony jelentősen csökkenne az adherencia. Ennek ellenére a betegek egy részénél részben elfogadható, hogy minél több gyógyszert javasol az orvos, annál inkább csökken az adherencia, a terápián maradás.

Fix kombinációk egyéb lehetséges hátrányai

- A fix kombináció egyszerre történő elhagyása rebund hipertóniát (jelentős vérnyomás emelkedéssel) okozhat.
- A fix kombinációk gyakran túlkontrollálják a hipertóniát: relatív hypotonia alakul ki, panaszokkal, tünetekkel. (NB: ezt a betegek gyakran mellékhatásnak tulajdonítják).
- Időseknél elesések okozta súlyos károsodás a fix kombinációs vérnyomáscsökkentő készítmény szedésének elkezdésekor gyakrabban (mintegy 36%-kal) következett be, mint máskor.

- Hydrochlorothiazidot (HCT-t) 25 mg-ban vagy nagyobb dózisban tartalmazú fix és nem fix kombinációk nem javasoltak, mert vércukor- és szérumkoleszterin-szintet emelő hatásuk van.
- Az Amilorid comp és Amilozid B kombinációkban amiloridon kívül jelentős (50 mg) hydrochlorothiazid is van, kedvezőtlen metabolikus mellékhatásokkal, ezért ezek nem javasoltak a hipertonia kezelésére.
- Perindopril+ amlodipin+ indapamid fix kombinációja – különösen a 2,5 mg indapamid és 10 mg amlodipin tartalmúnál – idős korban relatíve gyakori hyponatraemia és lábdagadás mellékhatás alakulhat ki (különösen systoles típusú hipertóniában).

Béta-blokkoló tartalmú fix kombináció emelésekor a vérnyomás kevésbé csökken (tekintve a béta-blokkolók csekély vérnyomáscsökkentő hatását), de gyakoribbak a mellékhatások: fáradékonyság-gyengeség, fizikai erő csökkenése, erectilis diszfunkció.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17, 18}

A hipertonia gyógyszeres kezelése súlyossága szerint

A hipertonia gyógyszeres kezelésének ajánlott lépései-re, gyógyszereire előljáróban egy összefoglaló ábrán ismertetjük a súlyossági fokozatok szerinti antihipertenzív kezelést szövődésménymentes hipertóniában (*I. ábra*).

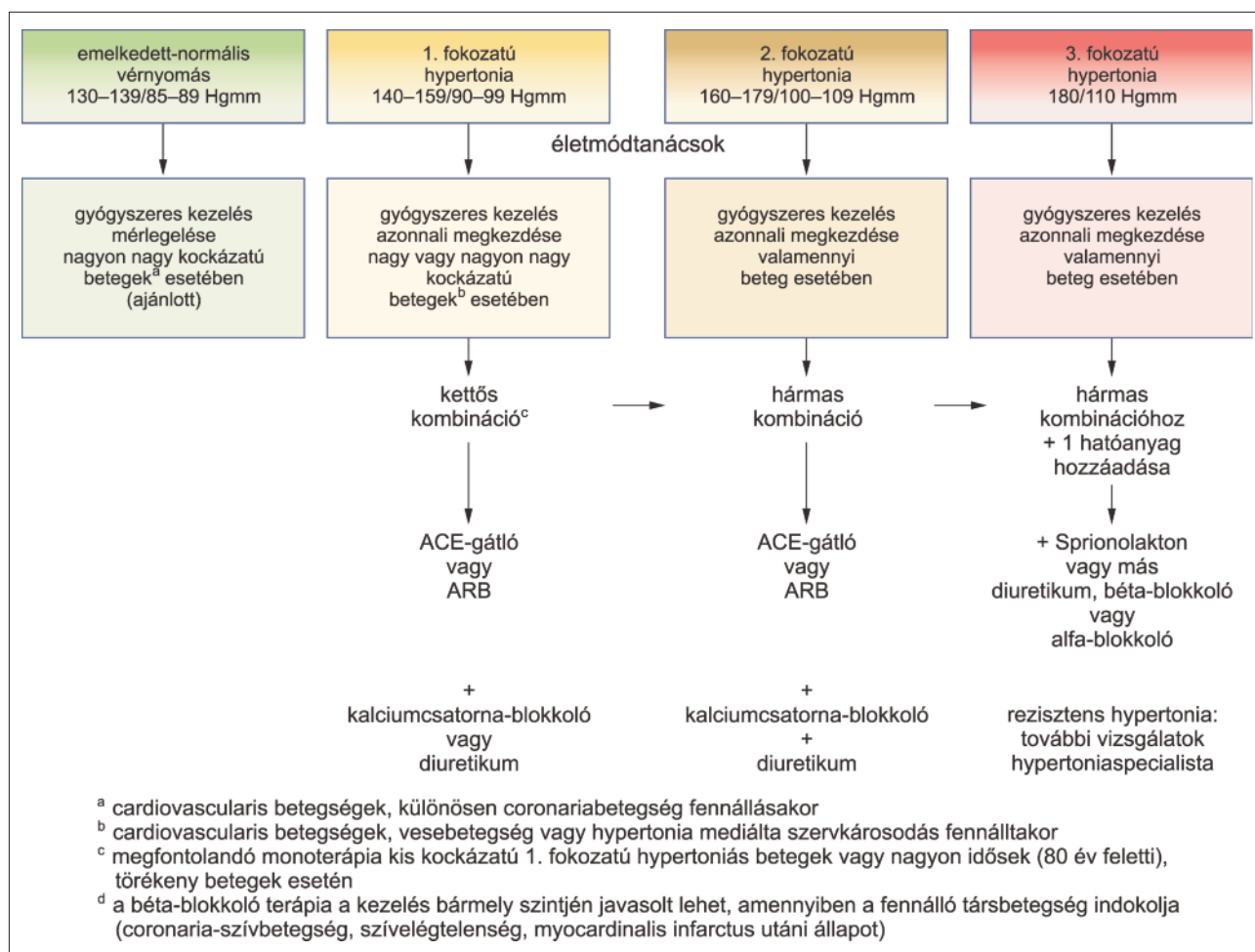
Leghatékonyabb kezelés gyógyszerkombinációkkal

A vérnyomáscsökkentő hatékonyságban és a mortalitás csökkentésében nincs lényeges különbség az egyes antihipertenzív gyógyszercsoportok között.

Az ajánlások és a gyakorlat szerint is az alapvető, leghatékonyabb kombináció: ARB vagy ACE-gátló + dihidropiridin Ca-csatorna-blokkoló + diuretikum. Az ARB-k és ACE-gátlók egyformán hatékony antihipertenzív hatásban és a szövődésmények megelőzésében. Az ARB-k választása mellett szól a kevesebb mellékhatás (nincs köhögés és angioedema, mint az ACE-gátlóknál), ezért a betegek terápián maradása, adherenciája jobb.

Ha maximális adagban sem hatékonyak, akkor kiégésítés javasolt az egyéb szempontok, társbetegségek figyelembevételével: imidazolin I-1 agonista, alfa₁-receptor-blokkoló, béta-blokkoló, direkt vazodilatátor (lásd később).

Minden hipertóniában (mely gyakran járhat egyénilig különböző módon tolerált és tüneteket okozó vérnyomáskiugrásokkal is) ne feledjük el captopril (Tensio-min) 50 mg-mal is ellátni a beteget, a vérnyomáskiugrások kezelésére (addig is, amíg a kombináció hatása (több nap alatt) beáll. NB: többnyire 50 mg a hatásos adag, a 12,5 vagy 25 mg a testsúlytól és a vérnyomás értékektől függően nem elegendő!), míg a gyors



1. ábra. Súlyossági fokozatok szerinti antihipertenzív kezelés szövődménymentes hipertóniában Magyar Hypertonia Társaság ajánlása¹ alapján, módosítva

hatású nifedipin csak bizonyítottan nem koszorúérbe-tegeknél ajánlott, mert tachycardizál, ezáltal proischaemiás hatású, anginát okozhat.

Nem ajánlott kombinációk

- ACE-gátlók és ARB (nem adódik össze sem antihipertenzív hatásuk, sem egyéb előnyös hatásuk).
- Kétféle thiazid diuretikum, mert az antihipertenzív hatás nem növekszik lineárisan, a mellékhatások viszont igen, pl. a hypokalaemia, hyponatraemia kockázata.

Mikor adjunk monoterápiát?

Ha az aktuális vérnyomás nem magasabb 20/10 Hgmm-rel a célvérnyomásnál (a maximális érték nem haladta meg a 160/100 Hgmm-t), valamint, ha a nem gyógyszeres kezelés eredménytelen volt, és nincsenek kockázati tényezők.

Mikor ne adjunk monoterápiát, mikor adjunk kettős vagy hármas (fix) kombinációt?

Ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, vagy, ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-nél nem magasabb a célértéknél, de nagy vagy igen nagy kockázat áll fenn, akkor azonnal javasolt 160/100 felett kettős kombináció, 180/110 felett hármas kombináció, hyperlipidaemiában sztatinnal kombináltat.

Mit adjunk és kinek monoterápiában?

- Bármely korban: ARB, ACE-gátló, Ca-blokkoló (várandósokat kivéve).
- Diabetésben: az irbesartan a nephropathiát csökkentő hatása miatt előnyös.
- Hyperthyreosisban: béta-blokkoló.
- Szimpatikus túlsúly okozta palpitiatio: fiatal, obes nöbetegeknél béta-blokkoló, kardiotréning.
- Mitralis prolapsus szindróma: amennyiben van hyperkinesis extrasystolékkal: cardioszelektív

béta-blokkoló. Ez rutinszerűen nem javasolt, helyette kardiotréning alkalmas a sympaticotonia-hyperkinesis csökkentésére.

Leghatásosabb monoterápia

A gyógyszerek alkalmazásának gyakorisága, hatékonyságukat is tükröző sorrendben: legelől a leggyakrabban alkalmazottak, a leghatékonyabbak:

ARB-k: losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan, candesartan.

ACE-gátlók: perindopril, ramipril, monopril, tran-dorapril, quinapril, fosinopril, enalapril, benazepril, cilazapril, captopril.

Béta-blokkolók: nebivolol, carvedilol, bisoprolol, metoprolol.

Ca-csatorna-blokkolók: amlodipin, lercanidipin, lacidipil, felodipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil, diltiazem.

Mit ne adjunk monoterápiában?

- *Béta-blokkolót:* csekély antihipertenzív hatású, rossz adherencia a számos kellemetlen mellékhatás miatt (férfiaknál ED, nőknél hideg végtagok, rémálmok), kivéve fiatal, obes, sympaticotoniás nöbetegeket vagy hyperthyreosist.
- *Hypertonia kiváltotta papitatio, extrasystole kezelésére béta-blokkolót,* ugyanis a palpitáció, és extrasystole szövődménymentes hypertoniában legtöbbször a hypertonia okozta szívterhelés következménye. Ezt megszüntetni hatásos vérnyomáscsökkentéssel lehet, a béta-blokkoló pedig nem eléggé hatásos antihipertenzívum (ezt részletesebben lásd a béta-blokkolóknál).
- *Diuretikumot:* hydrochlorothiazidot (25 mg és nagyobb adag bizonyítottan emeli vércukor- és a koleszterinszintet, fiatal férfiaknál ED-t okozhat), spironolactont, furosemidet.

A második-harmadik szer kiválasztásának szempontjai betegségük szerint

Ha maximális adagban sem hatékony a monoterápia ARB vagy ACE-gátló, vagy Ca-antagonista adásával, akkor a monoterápiában adott szer mellé a második-harmadik kiválasztása elsősorban a fenti maradék kettő közül javasolt. A kiválasztás szempontjai: az általános irányelveken túlmenően (a vérnyomáscsökkentő hatáson kívüli fő és lehetséges indikációjuk, illetve kontraindikációk, az első szerre adott hemodinamikai válasz értékelése) a társbetegségek figyelembevétele. Az alábbiakban ismertetjük a második-harmadik szer kiválasztásának szempontjai az egyidejűleg fennálló társbetegségek szerint.

Cerebrovascularis recidiva megelőzése: Elsősorban, diuretikum, ACE-gátlók, ARB-k, másodsorban dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók.

ISZB, angina pectoris: Elsősorban non ISA béta-blokkoló, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkoló, ACE-gátló, ARB-k, másodsorban dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók.

Szívelégtelenség: Csökkent ejekciós frakcióval (HF_rEF): cardioszelektív nonISA béta-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók, diuretikumok, amlodipin, felodipin. Megtartott ejekciós frakcióval (HF_pEF- diastolés szívelégtelenség): nem dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkolók.

Myocardialis infarctus után: elsősorban non ISA béta-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók.

AV vezetési zavar: ACE-gátlók, ARB-k, dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók, alfa-1-adrenerg blokkolók, diuretikumok.

Pitvarfibrilláció: elsősorban non-ISA béta-blokkolók, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók, másodsorban ACE-gátlók, ARB-k.

Balkamra-hypertrophia: diuretikumok, ARB-k, ACE-gátlók.

Metabolikus szindróma, praediabetes, diabetes: imidazolin I-1 receptor agonisták, Ca-csatorna-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók, alfa-1-adrenerg blokkolók.

Diabetikus nephropathia: ARB-k.

Hyperurikaemia: losartan (antiurikaemiás hatása miatt), Ca-csatorna-blokkolók.

Hyperthyreosis: non-ISA béta-blokkolók, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók, imidazolin I-1 receptor-agonisták, alfa-2-receptor-agonisták.

Izolált systolés, időskori hypertonia: diuretikumok, béta-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkoló.

Várandós állapot: centrális alfa-2-receptor agonisták, 2-3. trimeszterben kis adagú dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkolók, béta-blokkolók, diuretikumok.

Prostata hyperplasia: alfa-1-adrenerg blokkolók.

Perifériás érbetegség: dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkolók, ACE-gátlók, ARB-k.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

A gyógyszerelváltás kérdése azonos hatástani csoportokban

Béta-blokkolók váltása: Amennyiben ISA tulajdonságú, non-ISA-ra, a nem cardioszelektív, cardioszelektív, vagy alfa-blokkolóra, vagy vazodilatátor típusúra érdemes cserélni. Azonos típusúakat egymás között cserélni a hatékonysági arány, hatástartam különbsége miatt célszerű. A béta-receptor-blokkolók hatékonysági aránya: atenololhoz viszonyítva, amelynek értéke 1, a metoprolol 1, a bisoprolol, carvedilol, nebivolol 10, azaz tízszeres.

ACE-gátlók váltása: A mellékhatások ACE-gátlónként különböző gyakorisággal jelentkeznek, főként a köhögés, ezért a cserének lehet haszna. Gyakorlati tapasztalatok szerint azonos hatóanyag-tartalmú ACE-gátlókra – lásd originális-generikus c. részt – különbözőképpen reagálhatnak (vérnyomáscsökkenés, mellékhatások) a betegek.

Ca-csatorna-blokkolók váltása: Az első generációs, rövid hatású dihidropiridin-származékok jelenleg már a sürgősségi hipertonia ellátására sem ajánlottak, krónikus antihipertenzív terápiaira egyáltalán nem. Ezek átcserelése második vagy harmadik generációs származékokra feltétlenül indokolt. A második vagy harmadik generációs dihidropiridin-származékok egymás közötti cseréje mellékhatás esetén (leggyakoribb a láb-*dagadás*) indokolt.

Centrálisan ható antihipertenzívumok váltása: A más hatásmechanizmus miatti imidazolinreceptor-agonista és az adrenoreceptor-blokkolók egymás közötti cseréje indokolt lehet.

A szerző gyakorlatából: Bizonyos esetekben bizonyos generikus szerek kevésbé hatásosak az originálisnál: pl. amlodipin, enalapril, losartan, carvedilol, vagy több mellékhatásuk van, például amlodipinnél *láb-
dagadás*, enalaprilnál *köhögés*.

Betegek terápián maradása, adherencia, a terápiától való elmaradása

Az antihipertenzív gyógyszerek alkalmazásakor igen jelentős százalékban maradtak el a betegek a terápiától. Így például az ARB-t szedő betegek terápián maradása 64%, ACE-gátlóknál 60%, Ca-csatorna-blokkolóknál 50%, bétareceptor-blokkolóknál 40%, diuretikumoknál 35%. 12 hónap után ez már átlagosan 30% körüli mértékre csökkent, a diuretikumok esetében 15%-ra. Az újonnan felfedezett hipertóniás betegek együttműködése kisebb mértékű, mint a régóta hipertóniás betegeké. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 19, 20, 21, 22, 23}

Az antihipertenzív kezelés gyógyszercsoportonkénti individualizálása a gyakorlatban. A leggyakoribb hibák és elhárításuk

Béta-receptor-blokkolók

Hatékonysági arányuk: atenololhoz viszonyítva, melynek értéke 1, a metoprolol 1, a bisoprolol, carvedilol, nebivolol 10, azaz tízszeres. Ezért is utóbbiak a leginkább ajánlottak az antihipertenzív terápia kiegészítőjeként, valamint azért is, mivel a carvedilol alfa-blokkoló, a nebivolol vazodilatatív hatása miatt hatékonyabb vérnyomáscsökkentők.

A béta-receptor-blokkoló kezelés leggyakoribb hibái (szakirodalmi adatok alapján, kiegészítve a szerző gyakorlatából)

- Hipertonia kezelése monoterápiában béta-blokkolóval. Kevésbé hatékony antihipertenzív hatásúak. Ennek oka, hogy hemodinamikailag a szövődménymentes hipertóniában szabályos vagy csökkent a perctérfogat és emelkedett a perifériás ellenállás. Ennek – és a vérnyomás – csök-

kentésére a „*hagyományos*” béta-blokkoló csak részben alkalmas, mivel negatív kronotróp hatása következtében csökkenti a perctérfogatot, valamint növeli a perifériás ellenállást. Bizonyos mértékben növeli a verőtérfogatot, amely a pulzusnyomás emelkedéséhez vagy kevésbé csökkenéséhez vezet, ezek magyarázzák kevésbé hatásos antihipertenzív mivoltát. Ezek a kedvezőtlen hemodinamikai hatások kevésbé jelentkeznek a vazodilatátor típusú béta-blokkolóknál. Másrészt a „*magasan szelektív*” azaz csak a béta-1 receptorra hatók ellentétben a nem szelektívekkel, nem blokkolják a béta-2 receptorokat, ezáltal nem gátolják a reninfelszabadulást, (ezért értelemszerűen kisebb a vérnyomáscsökkentő hatásuk), hatásuk elsősorban a szívizomra korlátozódik.

- Magas pulzusszám kezelése béta-blokkoló monoterápiával, a pulzusszám emelkedés oki tisztázása (és oki kezelése) helyett.
- Hipertonia okozta palpitatio, szapora pulzus béta-blokkoló monoterápiával történő kezelése a hipertonia megfelelő kezelése helyett. Fiatal, obes sympaticotoniás nőbetegeknél átmeneti béta-blokkoló kezelés hasznos lehet, amíg a dinamikus-kardiotréning hatása be nem áll.
- Rossz adherencia, mellékhatások: fiatal férfiaknál ED, fizikai erő csökkenés, végtaghidegség, nőknél rémálmok, bizonyos béta-blokkolóknál HbA1c-szint emelkedése. Elsősorban a propranolol, atenolol, de a többi non-ISA, kardioszelektív béta-blokkoló: metoprolol, bisoprolol, betaxolol adásakor, kevésbé a carvedilol vagy a nebivolol esetében.
- Hipertonia kezelésére adott igen kicsi, hatástalan kezdőadagok (pl metoprolol 5–10 mg vagy bisoprolol 1,25 mg).
- Beteg testsúlyát nem veszik figyelembe az adagolás során (a gyógyszerek hatékony dózisa testsúlyfüggők: például 10 mg metoprolol vagy 1,25 mg bisoprolol 40–50 kg-os testsúlynál hatékony, 90 kg felett kvázi placebo hatású).
- A gyógyszer evidencián alapuló célértékének elérése nem történik meg
- Beteg vagy kezelőorvosa megijedve a bradycardiától ezt mellékhatásnak véelve leállítja a kezelést (46/perc alatti bradycardia számít a határnak).
- Béta-blokkoló egyszerre történő elhagyása rebound effektus révén vérnyomásemelkedést, kiugrást okozhat, ennek révén ischaemiás szívbetegségben angina pectorist. Ezért a béta-blokkoló fokozatos elhagyása, gyakoribb vérnyomásmérések szükségesek, esetleg a kombinált szerek adagját emelni vagy egyéb antihipertenzívum hozzáadása javasolt.
- Béta-blokkolóról béta-blokkolóra történő váltáskor, amennyiben az új szer dózisa vagy hatás-

erőssége kisebb a réginél, vérnyomásemelkedés léphet fel (ekvivalens dózisok figyelembevétele szükséges).

- Időseknek monoterápiában adott non-ISA béta-blokkoló nem hatékony (béta-receptor alulreguláltság miatt).
- Béta-blokkoló előkezelés után adott ACE-gátló kisebb antihipertenzív hatást mutathat.
- Az originális szerzről a kezelőorvos által még nem ismert hatású generikumra történő váltás után nem megfelelő antihipertenzív hatás lehetséges, mert bizonyos esetekben a generikum antihipertenzív hatása nem éri el az originálisét.

Mellékhatások figyelmen kívül hagyása

- Erectilis diszfunkció leggyakoribb: propranolol, metoprolol, bisoprolol.
- Végtaghidegség: propranolol, pindolol, metoprolol.
- Hörgőspasmus: propranolol, metoprolol (100 mg felett), bisoprolol (10 mg felett).
- Rémálom: metoprolol.
- Szedatív hatás: propranolol.
- Fáradékonyság: propranolol, metoprolol.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 19, 20, 21, 22, 23}

Angiotenzin II receptor-blokkolók

Az antihipertenzív hatáson túli egyéb kedvező hatások

Losartan: csökkenti az erectilis diszfunkciót, valamint a kognitív diszfunkció romlását. Uricosuriás hatású. Gátolja a diabeteses nephropathia progresszióját. Stroke prevenciója. Izolált systolés hipertóniában a myocardialis infarctus, stroke okozta halálozás csökkentése.

Valsartan: csökkenti az erectilis diszfunkciót.

Irbesartan: diabeteses nephropathiában progresszió gátlása.

Eprosartan: igen jelentősen csökkenti a szimpatikus tónust.

Telmisartan: inzulinérzékenység fokozása, hosszú hatástartam.

Candesartan igen hosszú hatás. Csökkenti a kognitív diszfunkció romlását.

A szerző gyakorlatából:

- Az ARB-k és ACE-gátlók egyformán jók antihipertenzív hatásban és a szövődmények megelőzésében. Az ARB-k választása mellett szól a kevesebb mellékhatás (nincs köhögés és angioedema, mint az ACE-gátlóknál), ezért a betegek terápián maradása, adherenciája jobb.
- A vérnyomáscsökkentő teljes hatás kibontakozásához minimum egy, de gyakran két hét is szükséges, ezért nem szabad elfogadni 1-2 hét után a beteg kezelést hatástalannak nyilvánító véleményét („nem csökken, sőt emelkedett a vérnyomásom”) és ennek alapján más szerre átváltani.

- Losartan és Valsartan – megfelelő dózisban – egyformán hatékony (az originálisak hatékonyabbak, mint a generikusak).
- 4 mg perindoprilhoz vagy 20 mg enalaprilhoz hasonló hatékonyságú: 50 mg losartan, vagy 80 mg valsartan, vagy 150 mg irbesartan, vagy 40 mg telmisartan.
- Kronofarmakoterápiás adagolása nondipper típusú hipertóniában (reggel és este) hatékonyabb, mint a napi egyszeri reggeli adag. Általában, a vérnyomás súlyosságától, típusától függően, reggel nagyobb este kisebb adag: losartan reggel 50 vagy 100 mg, este 25 mg vagy 50 mg, Valsartan reggel 80 mg, vagy 160 mg, este 40 mg vagy 80 mg.
- Aluldozírozottság: általában Losartan 25–50 mg nem elegendő, leggyakrabban 100–150 mg szükséges, igen obes betegeknél 2x100 mg is adható Valsartanból 40–80 mg nem elegendő, 160–320 mg szükséges, adható. Nem észlelünk érdemi mellékhatást.
- Irbesartan, telmisartan, candesartan maximális adagja kevésbé hatékonyak tűnik fentieknél, különösen bizonyos generikumaiak.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17, 18}

ACE-gátlók

Captoprilhoz viszonyítva:

Enalapril azonos hatékonyságú a captopril 1/5 adagjában.

Enalapril és ramipril: egyformán hatásos.

Perindopril hatékonyabb a captopril 1/10 adagjában.

Ramipril és lisinopril: ramipril hatékonyabb a lisinopril 1/4 adagjában.

ACE-gátlók: alkalmazásának gyakorisága (mely részben hatékonyságukat is tükrözi) szerinti, csökkenő sorrendben), legelő a leggyakrabban alkalmazottak, a leghatékonyabbak: perindopril, ramipril, monopril, trandorapril, enalapril, quinapril, fosinopril, benazepril, cilazapril, captopril.

Ca-csatorna-blokkolókhöz viszonyítva: azonos hatékonyság, de a Ca-antagonistáknál a dózis-hatás összefüggés lineáris.

Thiazid diuretikumokhoz viszonyítva: az ACE-gátlók kis mértékben hatékonyabbak.

A szerző gyakorlati megfigyelései

- Az ACE-gátlóknak (különösen a generikusoknak) több a mellékhatásuk (köhögés, angioedema) ezért a betegek terápián maradása, adherenciája rosszabb, mint az ARB-k esetében (amelyek antihipertenzív hatásban és a szövődmények megelőzésében ugyanolyan hatékonyak).
- Kronofarmakoterápiás adagolás szerint, nondipper típusú hipertóniában az ACE-gátlók kétszer adva (reggel és este, vagy csak este) normalizálja a nondipper hipertóniát.

- Az esti adagot a reggeli bevétel után 12 órával javasolt bevenni, nem pedig lefekvéskor.
- A generikus perindopril-arginin és a perindopril-tozilát kevésbé hatékony, mint az originális perindopril-terc-butil-amin.
- Enalapril hatékony, de általában, aluldozírozott, 5–10 mg nem elegendő, napi akár 40–60 mg-ig érdemes emelni.
- Lisinopril és spirapril nem olyan hatékony, mint a perindopril vagy az enalapril és a ramipril.
- Ramipril 2,5 mg kevésbé hatékony, 5–7,5 mg szükséges.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17, 18}

Diuretikumok

Szemponatok a thiazidok és a thiazidszerű diuretikumok alkalmazásához a legújabb irodalmi adatok alapján

- A hydrochlorothiazid nagyobb adagban (25 mg és felette) emeli a vércukor és koleszterinszintet. Ilyen adagban első szerként történő adása vagy kombináció tagjaként nem ajánlható biztonsági és hatékonysági szempontok alapján (elektrolitzavarok és metabolikus eltérések, ED).
- A thiazidszerűek közül a legkedvezőbb az indapamid: a retard készítményei egyenletes, tartós hatást adnak (nincs gyakori vizeletelés inger), mellékhatásprofilja a legkedvezőbb, anyagcsere-sémleges (nem emeli a szérumkoleszterint és a vércukrot), vazodilatátor hatású.
- Hypertóniás betegek cardiovascularis szövődményeinek, a mortalitásnak a csökkentésére a thiazidszerű diuretikumok (indapamid, chlorthalidon) eredményesebbek, mint a thiazidok, különösen a hydrochlorothiazid.

A szerző gyakorlatából

- Fialat férfibetegek ED-ja háttérben gyakran a thiazid vagy a spironolacton áll.
- Idős betegeknél a fix kombinációjú készítményeket emelve (megduplázva) a diuretikus ösz-szetevő emelése következtében leggyakrabban hypónatraemia, esetleg hypokalaemia-hypomagnesemia léphet fel. Hypokalaemiára az EKG-n a frekvenciával korrigált, relatív QT-megnyúlás utalhat – ami jobban utal az intracelluláris szívizom káliumszintjére, mint a laboratóriumi szérumkáliumszint –, és gyakran kamrai ES jelentkezhet, melynek „gyógyítása” a diuretikum csökkentése, illetve elhagyása mellett a kálium, magnézium pótlása.
- Idős betegeknél a káliumspóroló diuretikum és a csökkent veseműködés relatív hyperkalaemiát okoz.
- Idősekben gyakran elmarad a diuretikus kezelés melletti elektrolit (Mg is!) és vesefunkció kontroll.
- Az Amilorid comp és Amilozid B kombinációkban az amiloridon kívül jelentős (50 mg) hydrochlorothiazid is van, kedvezőtlen metabolikus

mellékhatásokkal, ezért ezek nem javasoltak a hypertonia kezelésére.

- Gyakori a többfajta diuretikum (thiazid, hydrochlorothiazid, thiazidszerű-indapamid) és kacsdiuretikum (például furosemid) együttes adása hypertóniában. Amennyiben a betegnek nincs szívelégtelenségre utaló tünete, klinikai jele, echokardiográfiával jó systolés balkamra-funkciója van, nem indokolt a furosemid-kezelés. Ugyanakkor közismert, hogy a furosemid antihipertenzív szerként rövid hatású, melynek adása hypertóniás krízisben ajánlott.
- Gyakori a helytelenül, monoterápiában adott aldosteron-antagonista.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

Alfa₁-adrenerg receptor-blokkolók

Legjelentősebb interakciói:

sildenafil, vardenafil, tadalafil: potenciálódó hypotenzív hatások.

A szerző gyakorlatából:

- Monoterápiában nem mindig kellően hatékonyak.
- Időseknél gyakoribb az orthostaticus hypotonia.
- Leghatékonyabb és legjobban tolerálható a doxozosin GITS.
- Doxozosin 2× adva (reggel és este) hatékony
- Bizonyos prazosin készítmények hatása pár hónap múlva csökken.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

Ca-csatorna-blokkolók

Általános ajánlás a Ca-csatorna-blokkolók alkalmazására hypertóniában

Dihidropiridin (DHP) típusúak:

- Az 1. generációból a rövid hatásúak (nifedipin) sürgősségi ellátásra coronaria betegekben nem javasoltak (tachycardizáló, proischaemiás hatásuk miatt).
- A 2. generációból az elnyújtott hatásúak javasoltak: felodipin, isradipin SRO, nisoldipin, nitrendipin.
- A 3. generációsok teljes hatásának beállta 7–10 nap: amlodipin, lacidipin, nifedipin GITS.
- Pangásos szívelégtelenségben, NYHA III., IV. fokozatban csak amlodipin vagy lercanidipin vagy felodipin adható.

Fenilalkilamin típusúak:

- *Verapamil:* ischaemiás szívbetegséggel társult hypertóniában (angina pectoris, Prinzmetal-angina, pitvari és kamrai ritmuszavarok-kivéve szívelégtelenség), béta-blokkoló ellenjavallatakor, postinfarctusos szakban ajánlott.
- *Benzotiazepin típusú.*
- *Diltiazem:* ischaemiás szívbetegségben, pitvari ritmuszavarokban javasolt.

A szerző gyakorlatából

- Gyakran alkalmaznak a hipertonia tartós kezelésére I. generációs nifedipin készítményeket, ami ma már nem indokolt, kivéve a terhességet és a primer pulmonalis hipertoniát.
- Nifedipin (spray formában) hipertenzív krízisben hatékony, de – ellentétben a captoprillal – ischaemiát provokálható hatása miatt csak akkor adható, ha nincs coronariabetegség.
- Leghatékonyabb antihipertenzív hatású az amlodipin, ma már főként ez javasolt, ezután a lercanidipin, a felodipin és a lacidipin. Kevésbé hatásos antihipertenzívum az isradipin, verapamil, diltiazem.
- Gyakori a célértéken túli adag (pl. amlodipin 2×10 mg). Hatékonysága nem nő, viszont gyakoribb lesz mellékhatása, a lábdagadás.
- Kronofarmakoterápiás elvek alapján (egyenletes 24 órás hatás) nincs haszna a Ca-antagonisták kétszeri (reggel és esti) adásának, reggel adandóak. Az esti adása bizonyos esetben csökkentheti a lábdagadás mellékhatást.
- Verapamil nagy dózisa monoterápiában (240–360 mg/nap) a hatékony antihipertenzív hatású, de a mellékhatások (székrekedés, szívelégtelenség, AV vezetési zavar) gyakoribbak.
- A fix kombinációkat emelve megnövekedik a mellékhatások gyakorisága, különösen amlodipin esetében a lábdagadás.
- A lábdagadás mellékhatás terápiaja nem a diuretikum, hanem a szer elhagyása vagy csökkentése, vagy másra váltása: pl. amlodipinről felodipinre vagy lercanidipinre.
- Bizonyos amlodipin generikumok mellékhatása (lábdagadás) gyakoribb, mint az originálisé.
- Lercanidipin lábdagadást okozó mellékhatása csekélyebb az amlodipinénél, de antihipertenzív hatása is az.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17}

Direkt vazodilatátorok a hipertonia kezelésében

Elsősorban sürgősségi állapotban indikáltak (diazoxid, dihidralazin), illetve más terápiára nem reagáló hipertóniában, megfelelő monitorozás és kontroll mellett. Kizárandók az abszolút kontraindikációk: phaeochromocytoma, aortastenosis, mitralis stenosis.

Centrális támadáspontú antihipertenzív szerek

Imidazolin I-1 receptor-agonista

Rilmenidin javallata a diabetes mellitus, metabolikus szindróma. Fő kontraindikációja a II-III. fokú AV-blokk.

Centrális alfa₂-receptor-agonisták:

Metildopa, guanfacin, moxonidin: Indikáltak enyhe hipertóniában monoterápiaként. Közepesen súlyos hipertóniában kombináció tagjaiként. Kontraindikáltak II-III. fokú AV-blokk, depresszió, májbetegség fennál-

lása eseteiben. Kedvezőtlen interakció van a MAO-bénítőkkel: hipertenzív krízis. Haloperidollal: centrális toxikus hatás (dementia, parkinsonismus). Különösen előnyösek obesitas, diabetes mellitus esetében: nincs kedvezőtlen anyagcserehatásuk, a fizikai teljesítőképességet sem befolyásolják. A metildopa terhességben adható (más indikációban a mellékhatások miatt nem javasolt): 500–1500 mg/nap.

A szerző gyakorlatából

- Monoterápiában kevésbé hatásosak, kombinációként előnyösek.
- Rilmenidin – kombináció tagjaként – különösen előnyös, esti adásban is.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

Terápiarezisztens hipertonia

Terápiarezisztencia meghatározása

Valódi elsődleges terápiarezisztens hipertóniáról beszélünk, ha legalább hármas gyógyszer-kombináció (közülük egyik diuretikum) megfelelő ideig, megfelelő mennyiségben adva sem eredményez célértéket.

Látszólagos (pseudo) a rezisztencia fehérvérnyelenség és hipertonia esetén, vagy akkor, ha a beteg együttműködése rossz, illetve a gyógyszeradagolás nem megfelelő.

Másodlagos terápiarezisztenciáról beszélünk, ha a terápiarezisztencia egy másik tényezőtől függően jön létre: szekunder hipertóniák: renalis, endokrin stb.

A hipertóniát kísérő állapotok, társbetegségek: alkoholfogyasztás, alvási apnoe szindróma, dohányzás, obesitas, krónikus ízületi fájdalmak, depresszió, pánikbetegség.

A valódi terápiarezisztencia kezelése

- A kezelés optimalizálása, különböző hatásmechanizmusú készítmények kombinálása.
- Hypervolaemiával járó állapotokban: túlzott folyadék-NaCl-bevitel csökkentése. Thiazid diuretikumok, ha nem hatékonyak akkor csúcsdiuretikum (furosemid) naponta többször adva.
- Aldoszteronantagonisták kiegészítő adása.
- Direkt vazodilatátorok, centrális hatású szerek.
- Kronofarmakoterápia: reggeli és esti adagolás az egyszeri helyett.

Nem gyógyszeres eljárások

Renalis szimpatikus idegek ablatiója percutan katéteres módszerrel. Carotis sinus elektromos stimulációja.

A látszólagos (pseudo) terápiarezisztencia kezelése

Betegtájékoztató, oktatás, nevelés

A gyógyszerek fő hatásának és mellékhatásainak ismertetése, a kezelés önkényes elhagyásának veszélyei-

re való felhívás. Életmódbeli változtatások szükségessége, az életminőséggel kapcsolatos kilátások vázlatos ismertetése.

Másodlagos terápia rezisztencia kezelése

A terápia rezisztenciát okozó tényezők megszüntetése, a szekunder hipertóniát okozó betegség oki kezelése szükséges.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24, 25}

Irodalom

1. **Farsang Cs, Járjai Z (szerk.):** A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. Hypertonia és nephrologia 2018; **22(Suppl. 5):** S1-S36.
2. **Williams B, Mancía G, Spiering W és mtsai:** ESC Scientific Document Group: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J 2018; **39:** 3021-3104.
3. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS és mtsai:** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/nMA/pCnA Guideline for the prevention, detection, Evaluation, and Management of High Blood pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Clinical practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; **71:** 2199-2269.
4. **Unger T, Borghi C, Charchar F és mtsai:** 2020 International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020; **75:** 1334-1357.
5. **Farsang Cs (szerk.):** Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve. Budapest, Medintel, 2013.
6. **Szauder I:** Kardiológia és hipertológia gyakorló orvosoknak. Gyakorló Orvos Könyvtára. Budapest, Medicina, 2017.
7. **Szauder I:** Hypertonia. Diagnosztika és terápia tömören. Budapest, Medicina, 2021.
8. **Aszalós Z, Barsi P, Vitrai M és mtsai:** Hypertension and clusters of risk factors in different stroke subtypes (an analysis of Hungarian patients via Budapest Stroke Data Bank). J Hum Hypertens 2002; **16:** 495-500.
9. **Kiss I, Paksy A, Kékes E, Kerkovits L:** A hypertóniás betegek cardiovasculariskockázat-függő hatékony terápiaja a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján. Hypertonia és Nephrologia 2017; **21(Suppl. 1)** S11-18.
10. **Shimbo D, Bowling CB, Levitan EB és mtsai:** Short-Term Risk of Serious Fall Injuries in Older Adults Initiating and Intensifying Treatment With Antihypertensive Medication. Circ Cardiovasc Qual Outcomes.2016; **9(3):** 222-9.
11. **Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M és mtsai:** Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J. 2020; **41:** 4565-4576.
12. **Burnier, M, Kreutz, R, Narkiewicz, K és mtsai:** Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? Journal of Hypertension 2020; **38:** 1396-1406
13. **Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M és mtsai:** Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. Blood Press 2020; **29:** 135-136.
14. **Szauder I:** A hipertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. Hypert és Nephrol 2012; **16:** 10-15.
15. **Szauder I, Csajági E, Major Z, Pavlik G:** Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily (Evening) Administration of Perindopril and Losartan. Kidney Blood Press Res 2015; **40:** 374-385.
16. **Szauder I:** A hipertónia kronofarmakoterápiája. Egyénre szabott kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. Magyar Belorv Arch 2019; **72:** 263-271.
17. **Szauder I:** Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este? Hypert és Nephrol 2021; **25:** 62-68.
18. **Légrády P:** Egytablettás fix kombinációk napi kétszeri alkalmazása a hipertonia kezelésében. Hypert és Nephrol 2022; **26(03.)** doi. org/10.33668/HN.26.018.
19. **De Caterina AR, Leone AM:** The role of beta-blockers as first-line therapy in hypertension. Curr Atheroscler Rep 2011; **13:** 147-53.
20. **DiNicolantonio JJ, Fares HF, Asfandiyar K, és mtsai:** β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. Open Heart 2015; **2:** e000230.
21. **Kumar J:** Therapeutic Role of Betablockers in Hypertension. A Pragmatic Reappraisal. Hypertens J 2016; **2:** 80-85.
22. **Szauder I:** A béta-receptor-blokkoló monoterápia hatékonysága hipertóniában. A gyakorlat és az irányelvek ellentmondása. Magyar Belorv Arch 2017; **70:** 311-318.
23. **Szauder I:** Mikor ne adjunk béta-blokkolót hipertóniában? Card Hung 2016; **46:** 64-65.
24. **Fejes I, Ábrahám Gy, Légrády P:** Terápia rezisztens hipertónia a klinikai gyakorlatban. Hypert és Nephrol 2016; **20:** 160-163.
25. **Szauder I:** Miért van annyi alulkontrollált hipertónia? Terápia rezisztencia? Okok és megoldások. Magyar Belorv Arch 2017; **2:** 92-97.

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly
Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ
1015 Budapest, Ostrom u. 27.
e-mail: drszauderipoly@gmail.com