



ORSZÁGOS ALAPELLÁTÁSI INTÉZET, BUDAPEST

## FIX KOMBINÁCIÓK SZEREPE A HYPERTONIA KEZELÉSÉBEN

DR. BALOGH SÁNDOR

### Szokásos dózis, vérnyomáscsökkenés

Nagy esetszámú populációk körében tett megfigyelések átlagértékei jó viszonyítási pontokat jelenthetnek összetett folyamatokra gyakorolt hatások globális becslésében. A magasvérnyomás betegség és annak kezelése jellemzően ilyen folyamat és körülmény.

Széleskörű és részletes, korrekt egészségügyi technológiai elemzések, pl. nagy segítséget nyújthatnak ezen a téren, ha rendelkezésre állnak. Alig egy éve publikáltak egy ilyen analízist (1). A szerzők egyrészt jól ismertek és összeszokott munkacsoportot alkotnak, hiszen az ő nevükhöz fűződik a komplex cardiovascularis prevenció úgynevezett „Polypill” koncepciójának epidemiológiai háttérelmzése (2) is. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek szokásos dózisban történő alkalmazásáról tehát nagy általánosságban elmondható, hogy:

- 9,0/5,5 Hgmm az átlagos vérnyomáscsökkenés placebohoz képest
- ezen hatás mértékét illetően nincsen lényeges különbség az egyes gyógyszerek között
- 4,8/5,0 Hgmm vérnyomáscsökkenés a placebo-hatás a kiindulási értékhez viszonyítva, ami tehát

csaknem a fele az átlagos antihypertenzív gyógyszerhatásnak.

- Lineáris összefüggés van a placebo-korrigált vérnyomáscsökkenés és a különböző kiindulási vérnyomás értékek között (10 Hgmm-enként 1,0/1,1 Hgmm-rel fokozódik a vérnyomás csökkenése).

### Vérnyomáscsökkenés, kockázatcsökkenés, kisdózisú fix kombináció

A vérnyomáscsökkentők kombinálására, továbbá a vérnyomás, mint rizikófaktor csökkentése révén bekövetkező cardiovascularis kockázatcsökkenésre általánosságban (1) az alábbiak tekinthetők igaznak:

- A kombinált hatás az esetek többségében additív (1. táblázat)
- A gyógyszerek kombinálása a kezelés intenzitásának a növelését jelenti, ezért minél több gyógyszert kombinálunk, annál nagyobb mértékű a vérnyomás és a vascularis események csökkenése (1. táblázat, 2. táblázat).

Az már a 90-es évek közepére egyértelműen meg-

1. táblázat

#### A kombinált kezelés és a vérnyomáscsökkenés összefüggése

Szokásos adag	Egy gyógyszer	Két gyógyszer	Három gyógyszer
<b>Vérnyomás csökkenés</b> (Hgmm) átlagosan 150/90 Hgmm kezdeti vérnyomás és 50–69 éves életkor mellett, infarktust vagy stroke-ot elszenvedett betegek körében			
Szisztolés	9,0	17,2	24,7
Diasztolés	4,7	8,9	12,6

2. táblázat

#### A kombinált kezelés és a kockázatcsökkenés összefüggése

Szokásos adag	Egy gyógyszer	Két gyógyszer	Három gyógyszer
<b>Következményes relatív kockázatcsökkenés (%)</b>			
Stroke	32	52	65
Ischaemiás koszorúér esemény	20	34	45

állapítást nyert megbízható evidenciák (független randomizált kontrollált vizsgálatok szisztematikus áttekintései, metaanalízisei) szerint (3, 4, 5), hogy 10–12/5–6 Hgmm vérnyomáscsökkenés (6) hatására:

1. a stroke kockázata ~38%-kal
2. a koszorúérbetegség kockázata pedig ~16%-kal csökken.

Ezek az adatok ráadásul összhangban álltak nagylétszámú és hosszútávú megfigyeléses vizsgálatok (7, 8, 9) is.

A *kisdózisú kombinációk* vérnyomáscsökkentő hatására vonatkozóan a szokásos adag felével, illetve a fél adagok különböző kombinációival készült vizsgálatok metaanalízisei szintén jó közelítéssel szolgáltatnak átlagadatokat számunkra: Általánosságban elmondható, hogy két vérnyomáscsökkentő szer szokásos dózisának felét egymással kombinálva kb. az átlagos dózisú monoterápia vérnyomáscsökkentő hatását kapjuk, ami összhangban áll az átlagosan érvényes additív hatással. (2) (3. táblázat).

### Célvérnyomás

A vérnyomáscsökkentő kezelés célja a szív- és érrendszeri szövődmények, vagyis az abszolút cardiovascularis kockázat csökkentése. Ehhez egyrészt ismerni kell a beteg abszolút cardiovascularis kockázati szintjét, társbetegségeit, másrészt az ajánlásokban rögzített célvérnyomást (4. táblázat), amit az adott betegnél el kell érni.

Kevésbé közismert, noha a fenti, erős érvényességű, validitású adatokból nyilvánvaló, hogy egyetlen vérnyo-

máscsökkentő szer standard dózisának alkalmazásával még enyhe-közepes hypertonia esetén sem érhető el a célvérnyomás pl. *diabetesez betegek*nél (<130/80 Hgmm). Mind az európai (11), mind az amerikai (JNC7 [12]) ajánlás szerint a kiindulási vérnyomásérték ismeretében mérlegelendő a kezelést eleve kisdózisú kombinációval kezdeni. Utóbbi konkrétan kiemeli, hogy a célvérnyomást 20/10 Hgmm-rel meghaladó kiindulási érték esetén mindenképpen célszerű eleve kombinációval kezdeni a kezelést. A célértéket jóval meghaladó, *izolált szisztolés hypertonia* pedig minden statisztika (13) szerint a hypertóniások legnagyobb hányadát kitevő idős emberek körében gyakori különösen.

### Mellékhatás, compliance

A magyar ajánlás (10) a dózisemelés következtében növekvő mellékhatásokra és compliance csökkenésre helyezi a hangsúlyt a kisdózisú kombinációs kezeléssel melletti érvelés során a monoterápia dózisának az emelésével szemben.

A mellékhatások és a különböző monoterápiás adagok közötti összefüggése is megbízható és nagyjából standard (5. táblázat).

Érdekes, és nem széles körben ismert adat, hogy ACE-gátló mellett a köhögés széles dózistartományban általánosan 3–4%, viszont diuretikum vagy Ca-antagonista nagy dózisainak alkalmazása esetén a mellékhatások gyakorisága meredeken emelkedik.

A gyógyszereszedési hajlandóság (compliance) egyrészt messze nem megfelelő mértékű, másrészt az évek folyamán csökkenni látszik (6. táblázat), sőt, a közel-

3. táblázat

### A vérnyomás átlagos csökkenése a fél dózisú monoterápia és egyes illetve kettős kombináció mellett

Szokásos adag fele	Egy gyógyszer	Két gyógyszer	Három gyógyszer
<b>Vérnyomás csökkenés</b> (Hgmm) átlagosan 150/90 Hgmm kezdeti vérnyomás és 50–69 éves életkor mellett, infarktust vagy stroke-ot elszenvedett betegek körében			
Szisztolés	6,7	13,3	19,9
Diasztolés	3,7	7,3	10,7

4. táblázat

### Az ajánlott célvérnyomásértékek hypertóniás betegek, társult betegségek esetén (MHT ajánlás) (10)

Társbetegség	Célvérnyomásérték (Hgmm)
Hypertonia (ajánlási szint: A)	<140/90
Hypertonia és diabetes (ajánlási szint: A)	<130/80
Diabetesez nephropathia	<130/80
Hypertensiv nephropathia	<130/80
Időskor, izolált szisztolés hypertonia	<140/90
Krónikus veseelégtelenség vagy vesetranszplantáció utáni állapot	<130/80
Vesepótló (dialízis-) kezelés	<140/90

**Az egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszercsoportok különböző monoterápiás adagja mellett jelentkező jellegzetes mellékhatások placeboval korrigált gyakorisága (2)**

Antihypertensív gyógyszercsoportok	RCT vizsgálatok száma	Fél standard dózis	Standard dózis	Kétszeres standard dózis
Monoterápia		A panaszokat okozó mellékhatások† placeboval korrigált %-os gyakorisága (95% CI)		
Thiazidok	59	2.0 (-2.2 és 6.3)	9.9 (6.6 és 13.2)	17.8 (11.5 és 24.2)
Beta-blokkolók	62	5.5 (0.3 és 10.7)	7.5 (4.0 és 10.9)	9.4 (3.6 és 15.2)
ACE-gátlók	96	3.9 (-3.7 és 11.6)	3.9 (-0.5 és 8.3)	3.9 (-0.2 és 8.0)
Angiotensin II receptor antagonisták	44	-1.8 (-10.2 és 6.5)	0 (-5.4 és 5.4)	1.9 (-5.6 és 9.3)
Ca-csatorna blokkolók	96	1.6 (-3.5 és 6.7)	8.3 (4.8 és 11.8)	14.9 (9.8 és 20.1)

† thiazidok – szédülés, impotencia, hányinger, izomgörcs; beta-blokkolók – hideg végtag, fáradtság, nausea; ACE gátlók – köhögés; Ca-csatorna blokkolók – kipirulás, lábszár oedema, szédülés

múltban már többen hagyták abba a kezelést, mint akik folytatták.

A betegek szélesebb köre érheti el tehát az állapotában indokolt célvérnyomást kombinált kezelés mellett, mint monoterápiával. A dóziszfüggő mellékhatások kisebb dózisok alkalmazása mellett pedig nyilvánvalóan ritkábbak, és ez a tény jótékonyan befolyásolja a betegek igen kedvezőtlen gyógyszeresedési hajlandóságát, számos egyéb szempont (ár, tudatosság stb.) mellett.

**Teljeskörű kockázatcsökkentés: célérték, céldózis**

A magas vérnyomás a súlyos, életveszélyes, akut ischaemiás atherothrombotikus eseményekkel rizikófaktor. Ezzati (16) igen alapos statisztikai számításai szerint az ischaemiás szívbetegekéért 50–60%-ban, a stroke kialakulásáért pedig 70–75%-ban tehető felelőssé (7. táblázat).

Szükség van minden egyes beteg minden egyes

rizikófaktorának teljeskörű menedzselésére, vagyis a vérnyomás, vérsír és vércukor megfelelő mértékű, tehát a beteg kockázati szintje által meghatározott célértékre való csökkentésére, minthogy az egyes rizikófaktorok csak kisebb vagy nagyobb részben tehető felelőssé a végső súlyos kimenetelért. Amennyiben ez maradéktalanul megtörténik, a korai vasculáris szövödmények kezdeti nagy kockázata 70–90%-kal csökkenthető mind a morbiditás mind a mortalitás vonatkozásában (16).

A vérnyomás megfelelő mértékű csökkentése tehát szükséges, de a szív- és érrendszeri kockázat akár egy adott beteg, akár pedig a népesség szintjén történő maximális mértékű csökkentésének nem elégséges feltétele. A teljeskörű kockázatcsökkentésnek egyik fontos eszköze a fix dózisu vérnyomáscsökkentők alkalmazása, mert elősegítik az indokolt célvérnyomás elérését és megtartását.

Jelentősen fokozott kockázati szint esetén viszont ezen felül is indokolt lehet bizonyos betegeknél további, evidenciákkal bizonyított gyógyszeres prevenció stratégiák céldózisban történő alkalmazása is. Ezzel járú-

6. táblázat

**A betegcompliance alakulása nagy esetszámú elemzések szerint 1998-ban (14) és 2004-ben (15)**

		Kezelés folytatása		Átállítás más szerre		Kezelés megszakítása	
Diuretikum	1998	38		6		56	
	2000		26		7		67
Beta rec.bl.	1998	43		7		50	
	2000		37		6		57
Ca-csat. bl.	1998	50		9		41	
	2000		27		9		65
ACE-gátló	1998	58		9		33	
	2000		32		11		58
At II rec.bl.	1998	64		7		29	
	2000		42		13		45
Összes	2000		31		9		60

**Az egyes rizikófaktorok jelentősége a végső vascularis esemény kialakulásában**

Rizikófaktor	A rizikófaktor kóroki jelentőségének mértéke a végső vascularis kimenetelre vonatkozóan (%)	
	Ischaemiás szívbetegség	Stroke
Hypertonia	58	72
Magas koleszterinszint	63	27
Túlsúly	33	23
Diétahiba	28	12
Dohányzás	22	22
Kevés mozgás	22	9

lékos, mértékét tekintve további 20–30%-os relatív kockázatsökkenést lehet elérni (17). A rizikófaktorok kezelésére szolgáló vérnyomás- és vérzsírcsökkentő gyógyszerek közül néhány egyben preventív gyógyszerként (metoprolol, ramipril, simvastatin) is alkalmazható, és nagy kockázat esetén feltétlenül alkalmazandó. A rizikófaktor célértékének elérésén túl ebben az esetben indokolt lehet a preventív gyógyszer céldózisig történő titrálása is.

**ÖSSZEFOGLALÁS**

- A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek szokásos adagjai mellett átlagosan 9,0/5,5 Hgmm vérnyomáscsökkenés várható a placebohoz képest.
- A placebohatás átlagosan 4,8/5,0 Hgmm vérnyomáscsökkenés.
- A vérnyomáscsökkentő hatás mértékét illetően nincsen lényeges különbség az egyes gyógyszerek között.
- Egyetlen vérnyomáscsökkentő szer szokásos dózisának alkalmazásával még enyhe-közepes hypertonia esetén sem érhető el a célvérnyomás pl. diabeteses betegeknél.
- A betegek szélesebb tömegében érhető el az állapotában indokolt célvérnyomás kombinált kezelés mellett, mint monoterápiával.
- A gyógyszerek kombinálásával egyre nagyobb mértékű mind a vérnyomás mind a vascularis események csökkenése.
- Az egyes gyógyszerek kombinált hatása jórészt additív.
- A dóziszfüggő mellékhatások kisebb dózisok alkalmazása mellett ritkábbak, ami javíthatja a betegek igen kedvezőtlen gyógyszeresedési hajlandóságát.
- A vérnyomás megfelelő mértékű csökkentése szükséges, de nem elégséges feltétele a szív- és érrendszeri kockázat maximális mértékű csökkentésének mind egy adott beteg, mind pedig a népesség szintjén.
- A kockázatsökkentésnek egyik kézenfekvő eszköze a fix dózisu vérnyomáscsökkentők alkalmazása, mert elősegítik az indokolt célvérnyomás elérését és megtartását.
- Jelentősen fokozott kockázati szint esetén ezen felül még evidenciákkal bizonyított gyógyszeres prevenció stratégiák céldózisban történő alkalmazása is indokolt lehet bizonyos betegeknél.
- A vérnyomás- és vérzsírcsökkentő gyógyszerek közül néhány egyben preventív gyógyszerként (metoprolol, ramipril, simvastatin) is alkalmazandó. Ilyenkor a rizikó-

faktor célértékének elérésén túl a preventív gyógyszer céldózisig történő titrálása is megszabja a kezelés irányát.

**IRODALOM**

1. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assessment* 2003; 7(31)
2. Law M, Wald N, Morris J, Jordan E: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427–31
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335: 827–39.
4. Collins R, MacMahon S: Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–298.
5. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP: INDANA: a meta-analysis on individual patient data in hypertension. *Protocol and preliminary results. Therapie* 1995; 50: 353–362.
6. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:967–978. M
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
8. Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653.
9. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group: Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801–1807.
10. Kiss I. A hipertónia betegség kezelésének szakmai irányelvei – A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. 6. módosított és kiegészített kiadás. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2004;9:288–318.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society Cardiology guidelines hypertension. *Journal of Hypertension* 2003, 21:1011–1053
12. Chobanian V. et al. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289: 2560–2572
13. Franklin SS et al. Predominance of Isolated Systolic Hypertension Among Middle-Aged and Elderly US Hypertensives

Analysis Based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Hypertension. 2001; 37:869-874.

14. Bloom BS: Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. Clin Ther 1998, 20: 671-681.

15. Espost LD et al. Pharmacoeconomics of Antihypertensive Drug Treatment: An Analysis of How Long Patients Remain on Various Antihypertensive Therapies. J Clin

Hypertens 6(2):76-82, 2004. <http://www.medscape.com/viewarticle/468140>

16. Ezzati M et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. Lancet 2003; 362: 271-80.

17. Yusuf. Two decades of progress in preventing vascular disease. Commentary. Lancet 2002July6;360.

**NAGYKANIZSÁN 2300 KÁRTYÁVAL RENDELKEZŐ FELNŐTT HÁZIORVOSI  
PRAXISJOG SÜRGŐSEN ELADÓ.**

Érdeklődni lehet:

**Dr. Kremzner István**  
**8800 Nagykanizsa, Platán sor 5/A**  
**Telefon: 06/30-2473368**

Egészségügyi Alapellátási Intézmény  
8800 Nagykanizsa, Eötvös tér 16.  
Telefon: 93/500-823/ 93/500-824  
Mobil: 06/30-2683271  
E-mail: [alapellatas@nagykanizsa.hu](mailto:alapellatas@nagykanizsa.hu)