



IMS SZAKRENDELŐ, KARDIOLÓGIA, BUDAPEST

## A HYPERTONIA KEZELÉSÉNEK MODERN SZEMLÉLETE

DR. KÉKES EDE

A magas vérnyomás kezelése ma már nem egyszerűen a vérnyomás megfelelő szintre csökkentése, mely megszabott számú és dózisu gyógyszerrel megoldható. Az újabb nemzetközi és hazai kezelési irányelvek eléggé szabatosan megfogalmazzák számunkra a komplex feladatot, mely az alábbi komponensekből áll:

1. A rizikófaktorok elleni küzdelem.
2. A megfelelően beállított célvérnyomás elérése.
3. A szövődmények kialakulásának megakadályozása.
4. A kialakult szövődmények befolyásolása.
5. Az endoteliális diszfunkció elleni küzdelem.
6. A vascularis remodelling kezelése.
7. A folyamatos és rendszeres vérnyomás ellenőrzés.
8. A hipertónia kezelésének irányelvei.
9. A nem gyógyszeres kezelés.
10. A magas vérnyomás gyógyszeres kezelése.

### 1. A rizikófaktorok elleni küzdelem

Itt a kérdés kétféleképpen vetődik fel:

- Önmagában a hipertónia is cardiovascularis rizikófaktor,
- A magas vérnyomás betegséghez társuló egyéb cardiovascularis rizikófaktorok

A hipertónia szoros kapcsolata atherosclerosis-hoz jól ismert, leginkább a koszorúerek és az agyi erek szintjén. A magasvérnyomás betegség az *ischaemiás szívbetegség legismertebb rizikófaktor*a. A mai napig legnagyobb méretű populációvizsgálat, a „Framingham study” igazolta, hogy a szisztolés vérnyomás érték emelkedése függvényében férfiaknál és nőknél egyaránt nő a cardiovascularis események megjelenése (1) (1. ábra).

Ismert metaanalysisben (9 tanulmány összegzése 420 000 beteg adatai alapján) igazolták, hogy a diaszto-

lés értékek folyamatos növekedése szignifikánsan korrelál a coronaria betegség és a stroke relatív rizikó-értékeivel (2. ábra) (2).

### A cardiovascularis események előfordulása magas vérnyomás betegségben a szisztolés vérnyomás tükrében Framingham tanulmány 2004.

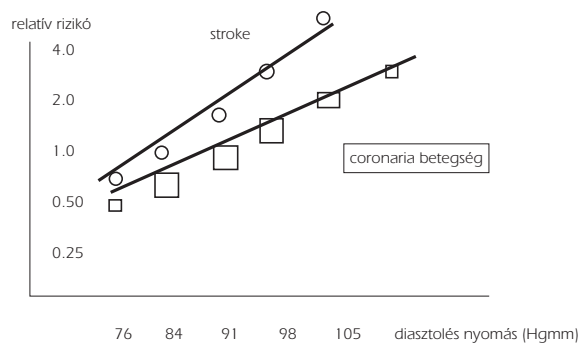
Éves előfordulás/1000 egyénre vonatkoztatott értékek

Systolés BP	férfiak			nők		
	45–54	55–64	65–74	45–54	55–64	65–74 év
74–119	8	16	16	3	6	12
120–139	11	18	23	5	9	17
140–149	19	31	37	9	16	22
160–179	29	43	52	9	24	20
180–300	35	62	78	16	36	45

1. ábra

### A diasztolés vérnyomás emelkedése és a vascularis szövődmények (coronaria esemény és stroke) előfordulása közötti összefüggés a Framingham tanulmány adatai alapján.

Az előfordulást a megjelenés relatív rizikóértékében fejezték ki



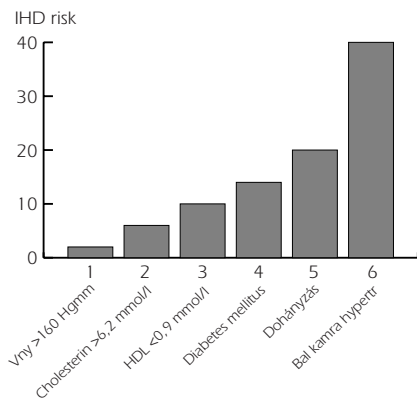
2. ábra

Ma már egyértelmű, hogy a hipertóniában szenvedő egyéneknél a szisztolés és diasztolés értékek egyaránt szerepe van az ischaemiás szívbetegeggel összefüggő mortalitás kialakításában, sőt idős korban a normális diasztolés érték melletti emelkedett szisztolés érték (izolált szisztolés hipertónia) kiemelt klinikai jelentőséggel bír.

A Framingham tanulmány másik fontos következtetése az volt, hogy a **vérnyomás emelkedése önmagában is cardiovascularis veszélyforrás, de ez különösen felértékelődik, ha egyéb rizikófaktorokkal társul.** Minél több rizikófaktor van jelen adott vérnyomásérték mellett a vizsgált egyénnél, annál nagyobb méretű a kardiovaszkuláris rizikó (3. ábra). Ezek a faktorok, mint *dohányzás, össz-choleszterin szint, vércukoremelkedés, bal kamra hipertrófia jelentősen növelik a rizikó mértékét* (3).

A coronaria betegség rizikófaktorai vonatkozásában számos vizsgálatot végeztek a klasszikus Framingham tanulmányon kívül. Gyakran idézik a PROCAM-t

**Azonos szisztolés vérnyomás érték (160 Hgmm) mellett a társuló cardiovascularis rizikófaktorok befolyásolják a coronaria betegség rizikóját (IHD risk) Framingham tanulmány**



3. ábra

(Münster vizsgálat), melynek egyik multifaktoriális elemzését érdemes megnéznünk, hiszen 4501 beteg statisztikai feldolgozása révén tisztázza, hogy melyek ma a legjelentősebb független kardiovaszkuláris rizikófaktorok. Ez azért is fontos volt, mert ebben a tanulmányban hangsúlyozták először, hogy a szérumban triglicerid szint, valamint a testtömeg index is önálló cardiovascularis rizikófaktor. Ez már egyenesen a metabolikus szindrómához vezet bennünket, ahol bizonyított, hogy a magas triglicerid szint, az alacsony HDL koleszterin, a glukoz intolerancia (vagy 2. típusú diabetes), hipertónia, valamint a visceralis obesitás (hasi zsírszövet kóros növekedése) óriási mértékben emelheti a coronaria rizikót, illetve a dysbasiás panaszok megjelenését (1. táblázat) (4).

**Mit jelent mindez számunkra?**

**Azt jelenti, hogy a magas vérnyomás betegségben az összes cardiovascularis rizikófaktorot fel kell derítenünk és kezelnünk.**

A vérnyomáscsökkentő kezelési stratégia alapuljon a rizikófelmére, melyet minden esetben el kell végezni. Ez biztosítja a tennivalók helyes elvégzését és jelenti azt is, hogy milyen aktívan, vagy éppen agresszívan kell kezelnünk a beteget. Ma két rizikóbecslést ismernek: A Framingham tanulmányra alapozott pontrendszert (5) és 10 éves cardiovascularis esemény valószínűségét, valamint a SCORE tanulmányra (6) alapozott európai becslést, mely a 10 éves végzetes cardiovascularis esemény valószínűségét adja. Mindkét esetben kis, közepes és nagy rizikójú csoportot különítünk el, melynek értékeit a 2. táblázatban jelezzük. Szeretnénk utalni arra, hogy a rizikóbecslést csak akkor kell elvégezni, ha nincs olyan bizonyíték, olyan állapot, vagy betegség jelenlétére

1 táblázat

**A világon végzett két legjelentősebb cardiovascularis rizikó felmérés eredménye (multivariációs coefficiensekben) oki megközelítéssel a Framingham és a PROCAM vizsgálat adatai alapján.**

**A trigliceridnél logaritmikus összefüggést találtak. A bal kamra hipertrófia eredeti értékei alacsonyok voltak, mert csak az EKG-ra alapozták a véleményt. Utólag echocardiográfiás kiegészítés is történt, melynél az összefüggés sokkal erősebb**

Rizikófaktorok	Szív- és érbetegség		Szív- és érbetegség
	férfiak	nők	Mindkét nem
	Framingham	Framingham	PROCAM
Kor	0,4	0,5	0,1
Cigaretta	0,24	0,13	0,9
Szisztolés nyomás	0,27	0,41	0,18
teljes Koleszterin	0,3	0,21	0,01
Triglicerid	–	–	0,33 (log)
magas vércukor, DM	0,2	0,14	0,4
Testsúly (BMI)			0,56
Bal kamra hipertrófia	0,14 (0,34)	0,17 (0,36)	

mely eleve már nagy rizikójú esetnek számít (coronaria betegség, stroke, diabetes mellitus, 180/110 Hgmm értékű vérnyomás, 8 mmol/l feletti teljes koleszterin, perifériás érbetegség).

2 táblázat

### A cardiovascularis (CV) rizikóbecslésre használt két módszer értékelése

Rizikóbecslési értékek	kis rizikó	közepes rizikó	nagy rizikó
Framingham pontrendszer (10 éves CV esemény rizikója)	<10%	10–20%	20%<
SCORE pontrendszer (10 éves végzetes CV esemény rizikója)	<4%	4–5%	5%<

## 2. Az előírt célvérnyomás elérése

A vérnyomás beállítása (célvérnyomás) nem egyszerű feladat. A mai napig még mindig sokan azt gondolják, hogy a rendelőben megjelenő beteg alkalmoszerű mérése (hiszen sokszor a rendelési idő is eltérő) ad támpontot adott betegnél elért terápiás siker bizonyítására. Ez téves álláspont. Ha a kérdést komolyan akarjuk megfogalmazni akkor jó néhány dologra ki kell térnünk:

### 2.1. A vérnyomás mérése

Ebben az utóbbi időben igen nagy méretű káosz uralkodik, mert egymásután bevezetésre kerültek olyan mérőeszközök, melyek mérési pontossága erősen vitatható. Az angol Hipertónia Társaság (8) nemrégien lesújtó közleményben szögezte le, hogy a nemzetközileg előírt standard követelményeknek csak nagyon kevés vérnyomásmérő eszköz felel meg. Ez különösen azóta érvényes, mióta a hagyományos higanyos manométerek helyett számos más típusú mérési rendszert vezettek be. Ennek ellenére a nagymértékben terjedő elektromos mérőeszközök hasznosak elsősorban az otthoni önmérésre, főleg a kar mandzsettával rendelkezők. Az otthoni mérésnél előnyt élveznek azon készülékek, melyek nagyszámú mérés tárolására, vagy computer transzferálásra alkalmasak. Az újra helyezett mérőeszközök megbízhatatlanok (9, 10).

A mérés másik problémája a karvastagság, mely pozitív és negatív értelemben 5–15 Hgmm-s szórásokat okoz, vagy – elsősorban elhízott egyéneknél – teljesen eltorzítja a mérést. A karvastagság nagysága csak különböző méretű mandzsetták bevezetésével oldható

meg, melyek rendelkezésre állnak, csak éppen a rendelők nem használják, illetve nem veszik meg.

**A vérnyomás mérésére a rendelői, az otthoni mérés, valamint a 24 órás vérnyomás monitorozás alkalmas.**

### 2.2. A vérnyomás (és szívfrekvencia) napi ingadozásából adódó klinikai következmények (vérnyomás monitorozás) és a szükséges korrigálások elindítása.

A nagy klinikai és epidemiológiai tanulmányok alapján jól ismert, hogy a betegségek aktivitásának kialakulása bizonyos napi, havi vagy szezonális megjelenésekhez kötött. A napi diurnális megoszlás különösen jellemző a cardiovascularis megbetegedésekre, kiemelten a magas vérnyomásra, stroke-ra, valamint az ischaemiás szívbetegség egyes manifesztációira (hirtelen halál, ischaemiás epizódok, myocardialis infarctus). Már a régebbi közlemények is utaltak arra, hogy a veszélyes kamrai aritmiák (kamrai tachycardia, kamrafibrilláció) többsége rendszerint kora reggel lép fel. Az újabb pontosabb – részletes Holter monitorozásra alapozott – vizsgálatok jelezték, hogy a veszélyes kamrai aritmiák, illetve a hirtelen halál előfordulásának csúcsa reggel 6 és 12 óra közé tehető.

Az ischaemiás epizódok napi ritmusát is régóta elemzik. Klasszikus vizsgálatok igazolták, hogy a fájdalommal járó és a fájdalom nélküli (néma ischaemia) ischaemiás jelenségek leggyakrabban kora reggel halmozódnak, de megfigyelhető egy másik késő délutáni csúcserték is.

A prognózis szempontjából igen fontos volt a cerebrovascularis események diurnális elemzése. Marler és mtsai nagy tanulmányukban (1167 beteg) kimutatták, hogy reggel 10–12 óra között mindig több stroke fordul elő, mint a nap bármely más két órás időközében (11). Gallerani és mtsai (12) szerint nincs különbség az agyi esemény különböző formái (vérzés, TIA, emollitio) között.

A vérnyomás, szívfrekvencia, valamint a klinikai események (infarctus, angina, ritmuszavar, stroke) napi ingadozása két csúcspanban összefoglalva: a reggeli órákban sokkal gyakoribb a cardiovascularis szövődmények (események) megjelenése, másrészt egy második késő délutáni esemény hullámhegyet is megfigyelhetünk. (13).

A vérnyomás és a szívfrekvencia napi ingadozása igen jellemző és alapvetően a szimpatikus/paraszimpatikus aktivitás aktuális egyensúlyi helyzetét tükrözi. Egészséges egyének túlnyomó többségében a nappali és éjjeli vérnyomás, illetve szívfrekvencia értékek között legalább 10%-os különbség áll fenn, mert éjjel – normális paraszimpatikus aktivitás mellett – az átlagértékek alacsonyabbak. Hipertónia betegségben a 24 órás vérnyomás monitorozás igazolta, hogy négy vérnyomásprofil típust lehet elkülöníteni egymástól: *extrém dipper, dipper és nem dipper és az inverz dipper típusokat*. A nappali és éjjeli vérnyomás differencia legnagyobb extrém dipper esetében (20% felett), dippernél 10–20%

között van, míg nem dipper típusnál 10% alatti a különbség, vagy egyáltalán nem különülnek el az átlagértékek, sőt lehetséges, hogy éjjel magasabb értékeket kapunk (inverz típus). Az extrém dipper és a dipper típusnál látjuk, hogy a vérnyomás napi ingadozása ugyanolyan változásokat mutat, mint a klinikai események hullámszerűsége, a nem dipper és az inverz típusnál a vérnyomás állandóan magas. A fentiekben túl még két fontos jelenség van, nevezetesen az extrém dipper esetében igen alacsony értékek fordulhatnak elő az éjjeli órákban, másrészt nem dipper típusnál gyakoriak a vérnyomás kiugrások, azaz nagy a napi vérnyomás variabilitás (14).

Az életet veszélyeztető cardiovascularis események hátterében az esetek túlnyomó többségében időszakosan kialakuló *szimpatikus aktivitás fokozódás* és következményes *vérnyomás és szívfrekvencia emelkedés* áll. Az emelkedés nagyobb mértékű és veszélyesebb hipertónia betegségben, különösen, akinek társuló coronaria betegség is fennáll, hiszen ilyenkor az ischaemiás epizódok (angina, silent ischemia, hirtelen halál) párhuzamos megjelenését figyelhetjük meg a szívfrekvencia és vérnyomás emelkedéssel. A kora reggeli órákban a vérnyomás emelkedésen túl leírták a catecholamin szint, cortisol szint emelkedését a thrombocytá aggregáció fokozódását és az endogén fibrinolysis csökkenését is.

Az extrém dipper típusnál jelentős gondot jelent az éjjeli nagymértékű vérnyomás esés (esetleg társuló frekvencia csökkenéssel), mely kedvezőtlenül befolyásolja az agyi vérellátást, akár tünet nélküli (silent) agyi schemiás epizódok is kialakulhatnak (15, 16).

**A vérnyomáscsökkentés során törekedni kell arra, hogy normális legyen a nappali és éjjeli vérnyomás aránya, a diurenalis index 10–20% közötti értéke az optimális.**

### 3. Célvérnyomás – optimális vérnyomás

Ma már nem fogadhatjuk el azt a nézőpontot, hogy – egyszerűsítéssel – megoldjuk a magas vérnyomást, egyszerűen 140/90 Hgmm elérését tűzzük ki célul. Az egyik fő gond, hogy a 140/90 Hgmm-t nem olyan egyszerű elérni. A világstatisztikai felmérések alapján

az USA-ban 31%, Franciaországban 26%, míg más országokban ennél jóval alacsonyabb a megfelelően kezelték (tehát elérték a 140/90 Hgmm-s értéket) arányszáma. Másrészt kérdés, hogy mikor mérték ezen értéket és elegendő-e csak egy mérés?

#### 3.1. Mit kell tennünk a vérnyomáscsökkentésnél azon túlmenően, hogy a célvérnyomás elérésére törekszünk?

a) *a vérnyomáscsökkentő hatás egész nap egyenletes mértékű legyen.* Ennek kifejezője a maradék/csúcshatás aránya. Ez minimálisan 50%, de egy sikeres kezelés esetében 70–80%-os arányt illik elérni. Ez azt jelenti, hogy másnap reggel – az aznapi dózis bevétele előtt – a vérnyomáscsökkentő hatás az előző napi csúcshatás jelentős mértékét eléri.

b) *A reggeli órákban ne alakuljon ki szívfrekvencia és/vagy vérnyomás emelkedés,* mert ezen időszak abból a szempontból veszélyes, hogy ekkor alakul ki a leggyakrabban anginás attack, szívinfartus, stroke, vagy akár hirtelen halál. Ez természetesen összefügg azzal is, hogy milyen a szer eliminációs félideje, mennyire magas a maradék/csúcshatás aránya, napi egyszeri, vagy többszöri bevételre van szükség?

c) *Az ideális nappali/éjjeli vérnyomás arány kialakítása.* Ezt természetesen pontosan csak a 24 órás vérnyomás monitorozás adatai alapján, vagy otthoni önméréssel tudjuk megállapítani. Ideálisnak azt tartjuk, a diurnalis index 10–20% között van, és éjjel a vérnyomás nem esik túlságosan alacsony szintre.

**Összeségében hangoztatjuk, hogy a rendelői vérnyomás tekintetében a 140/90 Hgmm-os vérnyomás elérésére törekszünk.** Ez az érték diabetes mellitusban, vagy nephropathiában 130/80 Hgmm.

**A vérnyomás monitorozásnál is arra kell törekednünk., hogy a vérnyomás biztosan a normális tartományba kerüljön.** Az irányelvek szerint a ez a 24 órás átlag tekintetében azt jelenti, hogy *125/80 Hgmm alá kell vinnünk a vérnyomást.*

**Otthoni vérnyomásmérésnél a 135/85 Hgmm-os érték elérése a cél.**

Régóta bizonyított tény, hogy a magas vérnyomáshoz társult **szövődmények, vagy társbetegségek módosítják a célvérnyomás nagyságát.** Külö-

3. táblázat

#### Diabetes mellitussal társult hipertóniában az agresszívabb vérnyomás csökkentés jelentős előnyökkel jár: csökken a szervi szövődmények kialakulása

HOT vizsgálat 1501 beteg	UKPDS vizsgálat 1148 beteg
<i>Erőteljes vérnyomás csökkentés DVny 80 Hgmm–90 Hgmm</i>	<i>Erőteljes vérnyomás csökkentés 144/82 Hgmm — 154/87 Hgmm</i>
– 51% cardiovascularis esemény	– 32% diabeteses halálozás
– 48% myocardialis infarctus	– 44% agyi esemény
– 30% agyi esemény	– 34% retinopathia progressziója
	– 37% mikrovascularis esemény

nösen a cukorbetegség és a vesekárosodás igényli az átlagnál is nagyobb méretű vérnyomáscsökkentést. A sikert igazolták a HOT (17) és az UKPDS (18) vizsgálat eredményei, mely szerint a diabeteses hipertóniás betegekben az átlagosnál erőteljesebb vérnyomáscsökkentés nemcsak a betegek általános állapotát javította, de szignifikánsan csökkentette a szövődmények megjelenését is (3. táblázat). A kisebb és nagyobb méretű vérnyomás csökkentést elért hipertóniás betegcsoportok összehasonlítása során a szövődmények szignifikánsan kisebb mértékben fordultak elő a megfigyelési időszak alatt az erőteljes vérnyomás csökkentésű csoportban. A HOT vizsgálat eredményei igazolták, hogy akiknél 90 Hgmm helyett 80 Hgmm-re sikerült a vérnyomást levinni, ott az életkilátások jobbak voltak, kevesebb szervi szövődménnyel.

Bizonyítást nyert, hogy a szervi manifesztációk kialakulása és a vérnyomás monitorozásnál mért 24 óras átlag vérnyomás között szoros összefüggés van. Ez azt jelenti, hogy minél magasabb az átlagérték, annál nagyobb a valószínűsége valamely célszerv károsodás kialakulására. Meredith és mtsai (15) a 130/85 Hgmm határértéket (vérnyomás monitorozás) adják meg, mint optimális mércét, ezt 2003-ban 125/80 Hgmm-re csökkentették.

**Az ESH (19) és a MHT irányelveiben az alábbi célvérnyomás értékeket kell elérnünk (rendelői mérésnél) a kezeléssel:**

Essentiális hipertónia	<140/90 Hgmm
Hipertónia + Diabetes	<130/80 Hgmm
Diabeteses nephropathia	<130/80, illetve 125/75 Hgmm
Izolált systolés hipertónia	<140/90 Hgmm
Krónikus veseelégtelenség +proteinuria	<130/80 Hgmm, illetve 125/75 Hgmm

**3.3. Mit jelent az idős betegnél kialakuló izolált systolés vérnyomás kezelése a vérnyomás csökkentés terén?**

Az utóbbi évtizedekben az érdeklődés jelentős mértékben eltolódott az időskorban kialakuló sajátos magas vérnyomás felé, mert a 60 év feletti korcsoportokban egyre nagyobb százalékban fordul elő olyan magas vérnyomás, melynek minimum a fele az izolált szisztolés hipertónia kritériumának felel meg, azaz 140 Hgmm feletti szisztolés és 90 Hgmm alatti diasztolés vérnyomás bizonyított. Az érdeklődés valódi háttere az, hogy bebizonyosodott az izolált magas szisztolés érték jelentős szerepe a cardiovascularis szövődmények, elsősorban a coronaria események, valamint a stroke kialakulásában. Számos nagy esetszámmal végzett vizsgálat igazolta, hogy nemcsak a bétablokkolók és diuretikumok, hanem a calcium antagonisták és az ACE inhibitorok is képesek az idős embereknél sikeresen csökkenteni az

izolált szisztolés hipertóniát és kivédeni a szövődményeket. (Syst Eur, SHEP, HOPE, PROGRESS) (20).

Fentiek figyelembevételével **az idős embereknél a vérnyomáscsökkentés módszere kissé eltér a fiatalabb korosztályétól:**

Célszerű a vérnyomást lassan csökkenteni amellett, hogy fenntartjuk célkitűzésnek a célvérnyomás érték (140/90 Hgmm alá) elérését. Ha 180 Hgmm felett van a szisztolés érték, akkor először vigyük 160–180 Hgmm közötti értékre, majd további lassú ütemben érjük el a szükséges célértéket. Ha a vérnyomás 160–180 Hgmm között van, akkor még lassabban vigyük le a vérnyomást a célértékig.

A másik irányelv, hogy a **vérnyomás csökkentést lehetőleg kis dózissal** indítsuk el. Ez minden antihipertenzív szerre érvényes szabály, de különösen sikerrel alkalmazzák a calciumantagonisták esetében. Irodalmi adatok szerint az amlodipin vagy felodipin esetében az idős hipertóniások kb. felében sikerül a vérnyomást megfelelő szintre csökkenteni napi 2,5 mg hatóanyaggal. Tapasztalat szerint időskori izolált szisztolés hipertóniában a calciumantagonisták a diuretikumokkal egyenértékű, vagy nagyobb méretű szisztolés vérnyomás csökkenést képesek elérni. Amennyiben a monoterápiával nem sikerül kielégítő választ elérni, a két szer kombinációja (calcium antagonist + diuretikum) igen hasznos lehet. Hasonlóképpen kedvező hatást kapunk az ACE inhibitor + diuretikum vagy a bétablokkoló+diuretikum kombinációval is.

*Izolált szisztolés hipertóniában 10 Hgmm-os vérnyomásesés a stroke előfordulását 30%-kal, a szívizom-infarctusét 23%-kal csökkenti. Diasztolés hipertóniában 5–6 Hgmm-os diasztolés vérnyomásesés a stroke előfordulását 38%-kal, az infarctus előfordulását 16%-kal csökkenti (20, 21, 22).*

**4. A szervkárosodások kialakulásának megakadályozása, illetve a már kialakult célszerv károsodások befolyásolása**

Az **optimális vérnyomáscsökkentés** azt fejezi ki, hogy ezzel a beállítással

- amennyiben még szervkárosodás nem alakult ki, akkor meggátolja a szövődmények kialakulását,
- amennyiben már kialakult szervkárosodás, úgy lehetséges a károsodások visszafordítása.

Hipertónia betegség legalapvetőbb elváltozása az erek struktúrájának átalakulása, a **vascularis remodelling** és az ezzel szorosan összefüggő endothelialis diszfunkció, mely a különböző szervekben funkciózavart és ezzel összefüggésben klinikai tüneteket okoz.

**4.1. Vascularis remodelling és endothelialis diszfunkció és befolyásolása**

Az endothelium az érlumen és az ér simaizomzata között elhelyezkedő egysejtű réteg, melyet újabban

teljes joggal endocrin szervnek neveznek, hiszen az itt termelődő anyagok (hormonok, vasoaktív anyagok) révén ez szervezetünk egyik fő szabályozó központja. Ez a bonyolult rendszer sajátos szabályozó mechanizmust alkot, melynek elemei modulálják a vascularis tonust, a thrombocytá funkcióit (adhezió, aggregáció), alvadási mechanizmust, fibrinolizist és a gyulladásos komponenseket, intima proliferációt, simaizom migrációt stb.

**Hipertónia betegségben** a erekben kialakult nagy mechanikai nyomás miatt nagyon korán sérül ez az érzékeny szerv és ezzel egyidőben a vasoconstrictor elemek termelése kerül túlsúlyba. Az egyensúlyi állapot megbomlik és kialakul egy **endoteliális diszfunkciónak nevezett állapot, melyre jellemező**

- a fokozott értonus
- thrombocytá aggregáció hajlam
- thrombolytikus folyamatok gátlása
- valamint az erek simaizomzatának proliferációja, (megvastagodása)

*Az endoteliális diszfunkció egyik igen jellemző sajátossága, hogy az erek acetylcholinra vazodilatációval reagálnak, kóros körülmények között ez a jelenség megfordul és paradox módon vazokonstriktív alakul ki. Így a változás egyszerű módszerrel bizonyítható.*

Az erek strukturális átalakulása – a **vascularis remodelling** – alapvetően két formában jelenik meg hipertónia betegségben:

- Jelentős méretű media hipertrófia alakul ki (vastagodik az érfal) (pozitív remodelling).
- Elsősorban a kollagén elemek felszaporodása révén merev fibrotikus csővé alakul az ér, így elveszti rugalmasságát. Itt nem következik be media hipertrófia (negatív remodelling).

**A mai modern antihipertenzív kezelés** lényege ezen strukturális elváltozások visszafejlesztése, akár normalizálása. Csak abban az esetben beszélhetünk sikeres kezeléstről, ha a megfelelő méretű vérnyomáscsökkentés mellett

- a gyógyszerek képesek a vascularis remodelling „megfordítására”
- a gyógyszerek képesek kedvezően befolyásolni az endoteliális diszfunkciót.

*Az egyes gyógyszerek közül ACE inhibitorok és AT-1 receptor antagonisták képesek az endothel funkció kedvező befolyásolására. A quinalapril kedvező hatását igazolták a TREND (Trial on reversing endothelial dysfunction) vizsgálatban, ahol kettős vak-placebo kontroll vizsgálatban napi 40 mg quinalapril hatását vizsgálták az endothel funkcióra 6 hónapos kezelés alatt. Az acetylcholin okozta vazokonstriktív (coronaria diameter mérés) szignifikánsan kisebb volt quinalapril mellett, mint placebo esetén, sőt vazodilatáció alakult ki. A quinalapril képes kivédeni a diszfunkció kedvezőtlen hatásait. Mivel az ACE inhibitor tartósítja a bradykinin effektust (és ennek révén elősegíti a NO kiáramlás)*

felmerülhet, hogy ezen szer adása kedvezőbb, mint a receptor blokkolóké. A SECURE vizsgálatban igazolták, hogy a ramipril kedvezően befolyásolja az endothel diszfunkciót, lassítja az érstruktúra átalakulás folyamatát. Az AT-1 receptor blokkolók ugyancsak képesek a vascularis remodelling befolyásolására.

A bétablokkoló szerekről általában nem ismertek az endothel funkció javító hatások, de a nebulol (szelektív béta-1 blokkoló) képes az NO szintézist növelni. A carvedilol (béta és alfa-1 receptor blokkoló) sajátos hatása speciális effektusával függ össze.

A calcium antagonistákról újabban derült ki, hogy antiatherosclerotikus hatásuk kifejezett és ez részben összefügg, hogy a károsodott endothel funkció egyes komponenseire hatást gyakorolnak (simaizom sejt migráció, NO kiáramlás, antioxidáns hatás stb.). Kedvező megfigyeléseket írtak le a nifedipin, nitrendipin, amlodipin és a felodipin esetében.

#### 4.2. A szervi szövődmények kialakulásának kivédése

A már évtizedekre visszanyúló multicentrikus vizsgálatok lehetőséget adtak, hogy az egyes gyógyszer-csoportok valódi értékét felmérjük és tanulmányozzuk a szerek hatását a túlélés, a mortalitás és morbiditás, valamint a várható cardiovascularis szövődmények kialakulása szempontjából. Most csak a legkiemelkedőbb értékű tanulmányok azon csoportját vizsgáljuk, ahol a „bázis-szerek”, az öt fő gyógyszer-csoport (bétablokkoló-diuretikum-calcium antagonistá, ACE inhibitor és AT-1 receptor blokkoló) valamelyike volt. Az összegzés a Neal által közölt közleményre (23) alapul. Az összeállítás azért fontos, mert mindegyik vizsgálat kissé más célkitűzés alapján folyt le. A SYST EUR és a SHEP izolált szisztolés hipertóniában szenvedő betegek kezelési eredményességét elemezte, a PREVENT a koszorúérbetegségre koncentrált. A HOT – bár a terápia felodipin domináns volt – elsősorban az erőteljes vérnyomáscsökkentés eredményességét vizsgálta. A STOP 2 tanulmány volt az első, mely az újabb antihipertenzív szerek (ACEI/CAA) hatását a bétablokkoló-diuretikus kezeléssel hasonlította össze. Az INSIGHT azt vizsgálta, hogy az új lassú kiáramlású nifedipin képes felvenni a versenyt a többi CAA-al. A STOP és az MRC a klasszikus bétablokkoló-diuretikum kezelés hatékonyságát elemezte. Amikor a CAA-kat placeboval hasonlítjuk össze, akkor a stroke, szívelégtelenség, a cardiovascularis (CV) nagy események és a CV halál vonatkozásában e szerek 30–40% rizikócsökkenést eredményeznek. Ha az összehasonlítás a CAA-k illetve ACEI-k illetve a bétablokkoló+diuretikum között történt, akkor a stroke esetében a CAA-k eredményesebbek voltak, a többi esemény tekintetében eltérés a két csoport között nem volt. Ha az ACEI és CAA került összehasonlításra, akkor az ischaemiás szívbetegség vonatkozásában az ACEI-k jeleztek kedvezőbb relatív rizikót, a többi esemény vonatkozásában szignifikáns eltérést nem lehetett igazolni. A felodipinre alap-

zott HOT vizsgálat megerősítette azt a ma már általánosan elfogadott nézetet, mely szerint a hipertónia betegség kezelésében törekedni kell az optimális vérnyomásszint elérésére, hiszen csak így lehet minimalizálni a szövödményeket. Ez különösen igaz akkor, ha a magas vérnyomás diabetes mellitus-szal szövődik vagy metabolikus szindróma van jelen, erre már az előzőkben is utaltunk. A HOPE tanulmány (26) kiemelkedő bizonyítékokat adott abban a vonatkozásban, hogy súlyos, magas rizikójú esetekben (így hipertóniásokban is) képes a szervi (szív, vese, agyi) szövödmények kialakulását kivédeni.

Az AT-1 receptor blokkolókat a diabetes mellitus-szal szövődött, vagy anélkül kialakult nephropathia, vesekárosodás esetében érdemes adnunk, mert számos vizsgálat (IRMA-2, RENAAL, VALUE, DETAIL) igazolta a diabetes kialakulásának gátlását, a szövödmények megjelenésének kivédését, vagy a mikroalbumunira kialakulásának megakadályozását (23, 24, 25).

*Mindezen vizsgálatok jelzik, hogy bármelyik fő csoportot választjuk indításnak (első szer) az eredmény a mortalitás és a cardiovascularis események vonatkozásában akkor kielégítő, ha kombinált kezelést alkalmazunk, de a kezelés egyik szereplője ACE inhibitor, vagy AT-1 receptor blokkoló. A kombinált kezelésnél igen komolyan kell számolni a calcium antagonisták kedvező hatásával is.*

#### 4.3. A kialakult elváltozások visszafordításának lehetősége

Ezen a téren már nagyobb különbségek adódnak az egyes szerek között, illetve nem is tudunk mindenre

kielégítően válaszolni. A probléma magyarázatára két példát hozok fel:

- Ma már elvárhatjuk, hogy a magas vérnyomás, illetve az emelkedett perifériás vascularis rezisztencia emelkedéséből adódó bal kamra hipertrófiát a szerek egyértelműen tudják befolyásolni. A 90-es évek elejéig Danlőf és Schneider összefoglalója tartotta magát, mely szerint az ACE inhibitorok messze a legnagyobb mértékben képesek a szívizommassza csökkentésére, ezt követik a calcium antagonisták, majd a bétablokkolók és a diuretikumok talán nem is alkalmasak erre. Egy évtizeddel később tudjuk, hogy a calcium-antagonisták is rendelkeznek antiproliferatív hatással, sőt az ACE inhibitorokkal egyenlő mértékben képesek a bal kamrai tömeget normalizálni. Az új típusú diuretikumok, valamint a vazodilatátor hatású bétablokkolók ugyancsak kedvező effektussal rendelkeznek. Az is biztos, hogy az újabb ajánlások tükrében, ha a szokványos kezeléssel nem tudjuk a kamra hipertrófiát befolyásolni, akkor AT-1 receptor blokkoló lesz erre a legalkalmasabb.
- A vesefunkció befolyásolása céljából az ACE inhibitor + calcium antagonisták kombinációt javasolják, mert a glomerulus efferens és afferens arteriolájának együttes tágításával a legkedvezőbb hatást lehet elérni. Az AT-1 receptor blokkolók (lasartan, valsartan, irbesartan, telmisartan) képesek a veseelégtelenség progressziójának lassítására, vagy éppen megállítására.

A 4. táblázatban bemutatjuk azt az általánosan elfogadott elvet, melynek alapján bizonyos társbetegségek megjelenésekor, vagy szövödmények kialakulása

4. táblázat

#### A hipertóniában kialakuló szövödmények, illetve társbetegségek esetében javasolt gyógyszerek

Jelenség	BB	CAA	ACEI	Diu	Angiotensin-II receptorbókkoló	Alfa-1 blokkolók	Imidazolin. agonisták
Coronaria betegség	X	X	X				
Diabetes			X	X	X	X	X
Metabolikus. szindróma	carved bisopr X		X		X	X	X
Érbetegség		X				x	
Bal kamra hipertrófia		X	X	inda X	X	X	
Izolált szisztolés hipertónia		X		X			
Decomp			X	X	X		
BPH						x	
Terhesség	X	X				alfa-methyl- dopa	
Nephropathia			X		X		
Veseinsuff.		X	X	X			

során milyen választási lehetőségünk van. Ez egy egyszerűsített tábla a MHT protokollja alapján készült.

**Mindenképpen tudnunk kell, hogy komolyabb méretű hipertóniában, vagy szövődmények fennállása esetén a kombinált kezelést kell előtérbe helyezni.**

## 5. A káros mellékhatások (anyagcsere zavarok) elkerülése

A hipertóniában alkalmazott gyógyszeres családok között, sőt a gyógyszeres családokon belül is olyan nagy méretű különbségek állnak fenn, melyek nem kerülhetik el az orvos figyelmét. Ezek a különbségek a gyógyszerkinetikából, az eltérő farmakológiai hatásból, a különböző gyógyszerinterakciókból és a mellékhatásokból adódnak. Ezek mindegyikére kitérni nem lehetséges, de ez adja az individuális kezelés egy másik megfogalmazását. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy az orvosnak pontosan kell ismerni azon gyógyszerek alaptulajdonságait, melyekkel mindennap kapcsolatba kerül. A közlemény keretében két kérdést kell felvetni.

### 5.1. A szervezet anyagcseréjére gyakorolt hatás

Ennek fontosságát az adja, hogy magyarországi felméréseink alapján is tudjuk, a hipertóniás populáció kb 80%-ában testsúlytöbblettel rendelkezik, kb. 1/3-ban diszlipidemia, 1/5-ében szénhidrát anyagcsere zavar tételezhető fel. A metabolikus szindróma kialakulása komoly veszélyt jelent a hipertóniás beteg számára, mert ilyen esetekben a szövődmények gyakorisága szignifikánsan megemelkedik.

Az adott situációban ezért azt is meg kell vizsgálnunk a gyógyszeres kezelés indítása előtt, hogy az alkalmazásra kerülő szer – az adott dózisban – milyen mértékben befolyásolja vagy sem, a szervezet fő anyagcsere komponenseit. A klasszikus diuretikumok és a bétablokkolók esetében kell elsősorban erre a kérdésre figyelni, bár amióta a diuretikum napi dózist behatárolták (thiazidból napi 12,5–25 mg) illetve új típusú diuretikumok (indapamid) jelentek meg, kevesebb elektrolit és anyagcsere veszély jelentkezik. Változást jelentett a vasodilatátor hatású bétablokkolók (carve-dilol) elterjedése is. A calciumantagonisták (CAA) az anyagcsere „közömbös” családba tartoznak, az ACE inhibitorok és az AT–1 receptor blokkolók a „pozitív” családot képviselik.

## 6. A kezelési stratégia

A kezelési stratégia alapelemeit az ESH és a MHT irányelveiben megfogalmaztuk. Ennek lényege a

1. A beteg rizikó státuszának meghatározása.

2. A rizikófaktorok elleni küzdelem.
3. Az életmód átalakítása.
4. A nem gyógyszeres kezelés irányelveinek betartása.
5. A kezelési menetrend kialakítása.
6. A gyógyszeres kezelés alapelveinek betartása, a monoterápia és a kombinációs kezelések helyes alkalmazása.
7. Célvérnyomások.

Elsődleges cél	<140/90 Hgmm A szint bizonyíték
Cukorbetegségnél	<130/80 Hgmm A szint bizonyíték
Diabetikus nephropathia	<130/80 Hgmm
ISH	<140/90 Hgmm
Veseelégtelenség	<130/80 Hgmm
<b>Elérési szint Rendelői</b>	<b>&lt;140/90 vagy 130/80 Hgmm</b>
<b>24h monitor</b>	<b>&lt;125/80 Hgmm vérnyomás monitorozás</b>
<b>Otthoni</b>	<b>&lt;135/85 Hgmm otthoni vérnyomás mérés</b>

## 7. A rizikófaktorok társbetegségek, szövődmények ismertetése

### 7.1. A legfontosabb rizikófaktorok

1. A szisztolés és diasztolés vérnyomás értéke
2. Az életkor ( férfiaknál > 55 év, nőknél >65 év)
3. A dohányzás
4. A diszlipidemia (összkoleszterin >6,5 mmol/l, LDL koleszterin >4 mmol/l HDL koleszterin férfi <1,0 mmol/l, nő <1,2 mmol/l)
5. Korai kardiovaszkuláris esemény a családban ( férfi <55 év, nő < 65 év)
6. Viscerális obesitás (veszélyérték férfi >102 cm, nő >88 cm)
7. C reaktív protein >1 mg/dl
8. Triglicerid szint >1,7mmol/l
9. Mikroalbuminuria,
10. Homocystein
11. Fizikai inaktivitás

### 7.2. A legjelentősebb szervi szövődmények

1. Echoval igazolt bal kamra hipertrófia (LVMI férfinnál >125 gm<sup>2</sup>, nőnél >110 gm<sup>2</sup>) EKG is (Sokolow >38 mm)
2. Vesefunkció romlás (férfi 115–133 creatinin, nő 107–124 umol/l )
3. Mikroalbuminuria (30–300 mg/24 óra )
4. Atheromás plakk igazolása vagy (IMT >0,9 mm) Doppler technikával a carotis rendszerben.



### 7.3. Társbetegségek

1. Diabetes mellitus, különösen kiemelt a 2. típus
2. Metabolikus szindróma
3. Cerebrovascularis esemény (stroke, TIA, vérzés)
4. Szívesemény (infarktus, angina, revascularizáció, szívelégtelenség)
5. Vesebetegség (diabéteszes nephropathia), vesekárosodás (creatinin férfi >133, nő >124  $\mu\text{mol/l}$  proteinuria (>300 mg/24 óra)
6. Perifériás érbetegség
7. Súlyos retinopathia

### 8. A nem gyógyszeres kezelés alapelvei

A nem gyógyszeres kezelés minden esetben nélkülözhetetlen része a terápiának. Jelentőségét emeli, hogy hazánkban is a hipertóniás betegek három rákfenéje a jelentős testsúlytöbblet, a magas sófogyasztás, és a fizikai inaktivitás.

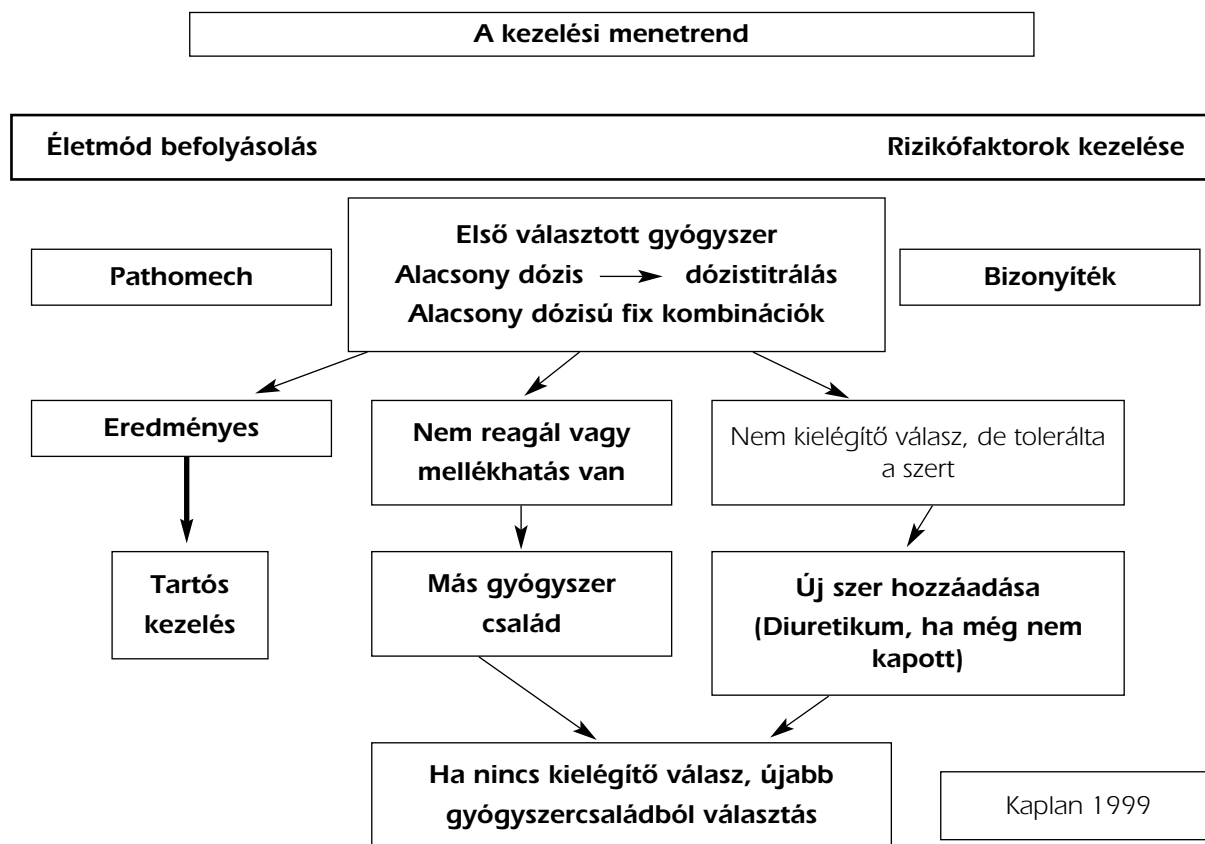
A testsúlycsökkentéssel (BMI 25  $\text{kgm}^2$  alá vitele) 2–10 Hgmm/10kg vérnyomás csökkenést lehet elérni. A fő komponens ebben a mediterrán étkezési mód és a testmozgás (30 perc a hét minden napján). A sóbevitel napi 6 g alá kell vinnünk. Tudnunk kell, hogy a kenyér-

ben és az előkészített (félkész) ételekben igen sok só van. Az ételek külön sózása tilos.

### 9. Kezelési menetrend

A kezelési menetrendet a 4. ábrában tüntettem fel. Ennek lényege, hogy a patomechanizmus vagy az evidenciák alapján válasszunk első szert, de lehetséges már a első lépcsőben fix kombinációt választani. Ha diabetes mellitushoz társult hipertóniával állunk szemben akkor mindenképpen az ACE/diuretikum, vagy AT1/diuretikum lehet a kombináció első lépcsője. Amennyiben az első választott szer bevált, akkor maradjunk annál. Ha nem, akkor lehet a kombinációs kezeléseket lépcsőit választani. Ha az első szert a beteg nem tolerálta, akkor természetesen már főcsaládot kell választani. Sokan állítják, hogy a második lépcsőben mindenképpen hasznos a diuretikumok beiktatása, mert a többi szerek hatását fokozza. A jelenleg érvényben lévő irányelvek alapján 5 fő családot tartunk számon: bétablokkolók, diuretikumok, calcium antagonisták, ACE inhibitorok és AT-1 receptor blokkolók. Alfa blokkolót és imidazolin I agonistákat csak kombinációban szabad alkalmazni.

Az adott vérnyomásérték, valamint a rizikófaktorok, a szövődmények és a társbetegségek jelenléte szabja meg a hipertóniás beteg rizikóstatuszát és a gyógyszeres kezelés elindításának szükségességét (5. ábra).



4. ábra

## A HIPERTÓNIÁS BETEG RIZIKÓ STÁTUSZÁT MEGHATÁROZÓ TÁBLÁZAT

A hipertóniás beteg prognosztikai rizikó-besorolása az átlagos rizikóhoz képest, a rizikófaktorok és a vérnyomás kategóriák klasszifikációja alapján

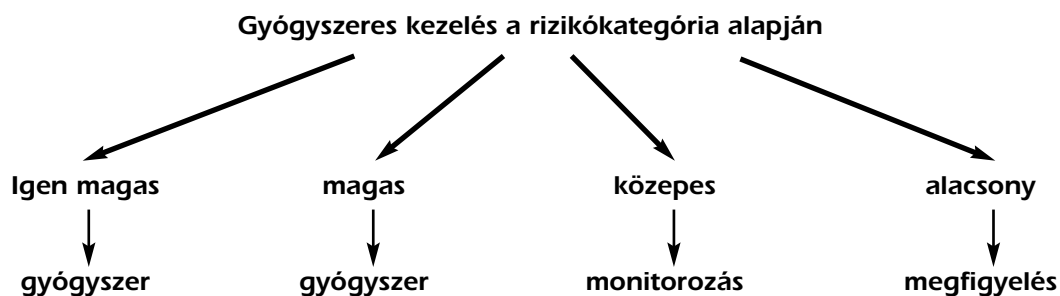
Állapotok/vérnyomás	Szisztolés/diasztolés vérnyomás (Hgmm)				
	120–129	130–139	140–159	160–179	>180
	80–84	85–89	90–99	100–109	>110
	Normális vérnyomás	Emelkedett – normális vérnyomás	Hipertónia 1. stádium	Hipertónia 2. stádium	Hipertónia 3. stádium
Nincs rizikófaktor	Átlagos rizikó	Átlagos rizikó	Kis mértékű többlet rizikó	Közepes mértékű többlet rizikó	Nagy mértékű többlet rizikó
1–2 rizikófaktor	Kis mértékű többlet rizikó	Kis mértékű többlet rizikó	Közepes mértékű többlet rizikó	Közepes többlet rizikó	Nagyon nagy mértékű többlet rizikó
Több mint két rizikófaktor, célszervkárosodás, diabétesz mellitusz, metabolikus szindróma	Közepes mértékű többlet rizikó	Nagy mértékű többlet rizikó	Nagy mértékű többlet rizikó	Nagy mértékű többlet rizikó	Nagyon nagy mértékű többlet rizikó
Társbetegség	Nagy mértékű többlet rizikó	Nagyon nagy mértékű többlet rizikó	Nagyon nagy mértékű többlet rizikó	Nagyon nagy mértékű többlet rizikó	Nagyon nagy mértékű többlet rizikó

5. ábra

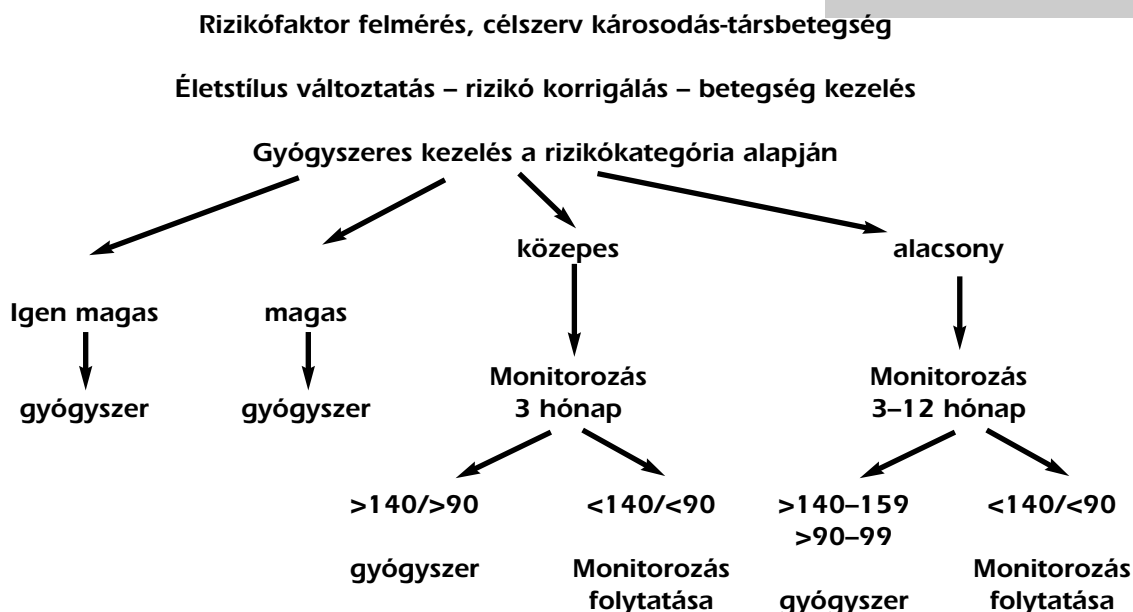
Ennek megfelelően magas normális vérnyomás esetében a teendő

### Rizikófaktor felmérés, célszerv-társbetegség

#### Életstílusváltoztatás – rizikó korrigálás – betegség kezelés



A hipertónia betegség 1. és 2. stádiumában a teendő



A hipertónia betegség 3. stádiumában, 180/110 Hgmm felett, a kezelés azonnal el kell indítani

## 10. A vérnyomás ellenőrzése

vérnyomás	szisztolés	diasztolés	kontroll idő	forma
Normális	<130	<85	két évente	rendelői
Magas normális	130–139	85–89	fél évente	rendelői
Határérték hyp.	140–149	90–94	3 havonta	rendelői, önmérés
Hipertónia st 1.	150–159	95–99	hetente	rendelői, önmérés abpm (min. 3)
Hipertónia st 2.	160–179	100–109	hetente napi önmérés	abpm (min. 3) önmérés, rendelői
Hipertónia st 3.	>180	>110	szakbeállítás	abpm, önmérés
Izolált határérték szisztolés hipertónia	140–149	<90	megfigyelés 3 havonta	rendelői
Izolált szisztolés hipertónia	<140	<90	2 havonta	rendelői, abpm

### IRODALOM

1. Kannel WB. Hypertensive risk assessment: Cardiovascular risk factors and hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6: 393-399.

2. Collins RT, 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, 330: 827-838.

3. Kannel WB. Epidemiology of essential hypertension: the Framingham experience. *Proc R.Coll.Physiol.* 1991, 21:272-287.

4. Assmann G, Cullen P, Chulte H. The Münster Heart study (PROCAM). *Eur. Heart J.* 1998, 19, S/A 2-11.

5. Grundy SM. Primary Prevention of Coronary Heart Disease Integrating Risk Assessment with Intervention. *Circulation.* 1999;100:988-998.

6. Conroy RM., Pyörälä K., Fitzgerald AP. Et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003, 24: 987-1003.

7. Guideliens Committee.: Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003, 21. 1011-1053.

8. O'Brian E., Waeber B., Parati G. et al. Blood pressure

measuring devices: recommendations of ESH. Brit. Med. J. 2001, 322: 531-538.

9. / Kékes E. A vérnyomás mérés módszerei. Hipertónia 2000. (Szerk. Székács B. ) Promenade Publ. House. Budapest 1997. pp. 27-37.

10. Kjøl A. Johnson, Pharm.D., Deborah J. Partsch, Pharm. D., Patrick Gleason, Pharm.D., and Kelly Makay, B.S.Pharm., M.B.A. Comparison of Two Home Blood Pressure Monitors with a Mercury Sphygmomanometer in an Ambulatory Population Pharmacotherapy 1999, 19(3):333-339.

11. Marler JR., Price TR., Clark GL. et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke 1989, 20: 473-476.

12. Gallerani M., Manfredini R., Ricci L. et al. Chronobiological aspect of acute cerebrovascula diseases Acta Neurol. Scand. 1993, 87: 482-487.

13. Kékes E. A diurnális vérnyomás-ingadozás és kardiovaszkuláris következményei. Házi orvosi továbbképző Szemle 2002, 7:341-345.

14. Kékes E. Szívfrekvencia variabilitás dipper és nem dipper típusú essentiális hipertóniában. Hipertónia és Nephrológia 2001, 5: 85-90.

15. Meredith PA., Perloff D., Mancia G., Pickering T. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. Blood Pressure 1995, 4: 5-11.

16. Mancia G., Ferrari A., Gregorini L., Parati G. et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ. Res. 1983, 53:96-104.

17. Hansson L. Zanchetti A., Currethers SG. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of HOT randomised trial. Lancet 1998, 351: 1755-1762.

18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ. 1998, 317: 703-713.

19. Guideline Committee: Guidelines for the management of arterial hypertension J. Hypertension 2003, 21: 1011-1053.

20. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension JAMA. 1991, 266: 3255-3264.

21. Staessen J. Fagard R. Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension Syst EUR Lancet 1997, 350: 757-764.

22. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865-72.

23. Neal B. et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials Lancet 2000, 355: 1956-1964.

24. Oliverio MI and Coffman TM. Angiotensin-II receptors: new targets for antihypertensive therapy. Clin Cardiol 1997;20:3-6.

25. Zanchetti A. Cardiovascular consequences of hypertension: Therapeutical effects on organ damage and on cardiovascular events Blood Pressure 1994, 3/S1 1-5.

26. The heart outcomes prevention evaluation study investigators :Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients (HOPE) N. Engl. J. Med. 2000, 342: 145-152.

Vas megyében Gersekarát központtal, 3 településből álló vegyes házi orvosi praxis működtetési joga eladó.

**Érdeklődni lehet: 06-30 9016-883**

A település Körmentől és Zalaegerszegtől is 16 km-re van.

Az önkormányzat szolgálati lakást (családi ház) biztosít. Hétközi és hétvégi OMSZ működtette központi ügyelet van.

Köszönettel: dr. Varga László (psz.: 41789)  
Gerse-Med Házi orvosi Bt.  
Körment, Vasútmellék. u. 7.