

Az új Európai és a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása – Angiotenzinreceptor-blokkolók bővülő szerepköre

Barna István

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (S3):161–163.

Az Európai Hypertonia Társaság 2007. évi, Milánóban tartott kongresszusán került bemutatásra az eddigi nagy nemzetközi lezárult vizsgálatok alapján módosított Szakmai Irányelv (1, 2). 2007 decemberében Budapesten a Magyar Hypertonia Társaság Kongresszusán, a hazai társaság is megfogalmazta és a lezárult vizsgálatok ismeretében megújította ajánlását a magasvérnyomás-betegség diagnosztikája és kezelése területén (3).

A magasvérnyomás-betegség kezelésében az elsődleges cél a maximális cardiovascularis rizikócsökkenés elérése. A vérnyomást legalább 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni, de diabetesben és nagy, illetve nagyon nagy kockázatú betegekben (stroke, coro-

nariabetegség, szívelégtelenség, fehérjeürítéssel járó vesebetegség) a célérték 130/80 Hgmm. A terápiás stratégia első lépése az életmód-változtatás, melybe a dohányzás abbahagyása, az alkoholfogyasztás csökkentése, a nátriumbevitel optimalizálása mellett a testsúlycsökkentés és az elért súly megtartása, valamint a dinamikus aerob fizikai aktivitásnövelés tartozik. A nem gyógyszeres kezelés a terápia alapja, ezért fenntartása a gyógyszeres kezelés mellett is meghatározó jelentőségű. Az antihypertensív terápia fő haszna a gyógyszeresen befolyásolható legfőbb kockázat mérséklése, és ez a vérnyomás csökkentése. Az antihypertensív gyógyszerek 5 fő osztálya (thiazid diuretikumok, kalciumantagonis-

ták, ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-antagonisták és béta-blokkolók) egyaránt alkalmas a kezelés megkezdésére és fenntartására, önmagukban vagy kombinációban egyaránt. A béta-blokkolók azonban – különösen thiazid diuretikummal kombinálva nem javasoltak metabolikus szindróma, 2-es típusú diabetes mellitus esetén. A gyakran alkalmazott kombináció miatt az elsőként választott készítményre nem érdemes túlzott hangsúlyt fektetni, mindemellett sok esetben evidenciák szólnak egyes gyógyszerek más gyógyszerekkel szembeni alkalmazása mellett. Az irányelv külön-külön foglalkozik az egyes hypertoniához társuló szervi károsodások (balkamra-hypertrophia, tünetmentes

1. táblázat. ARB-vel végzett vizsgálatok

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Szívelégtelenség			ELITE II									
			Val-HeFT									
			CHARM									
						I-Preserve						
Post MI			OPTIMAAL									
				VALIANT								
Hypertonia/ vascularis betegség			LIFE									
			SCOPE									
			VALUE									
				ONTARGET								
				TRANSCEND								
Vese		IDNT										
		RENAAL										
			IRMA									
			MARVAL									

atherosclerosis, microalbuminuria, vesérintettség), az egyes társbetegségek (korábbi stroke, szívinfarctus, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, vesé-
elégtelenség, perifériás érbetegség) célzott kezelésével és az egyes speciális állapotok (időskor, metabolikus szindróma, diabetes mellitus, terhesség) optimális kezelésével. A különböző gyógyszer-csoportok felől is elemzi az egyes állapotokban javasolt szereket, majd külön elemzi a terápiás lehetőségek során észlelhető mellékhatásokat is.

A legnagyobb változás a korábbi évekhez képest, hogy az angiotenzin-receptor-blokkolókkal (ARB) lezárt nagy nemzetközi vizsgálatok eredményei az ajánlásban is megjelentek. Az ARB-k alkalmazásának köre jelentősen bővült a korábbi évekhez képest (1. táblázat).

A több mint 9000 beteg adatát feldolgozó LIFE vizsgálatban a hipertóniához társult balkamra-hypertrophiát EKG-val igazolták. A béta-blokkolóval vagy losartannal kezelt csoportban hasonló vérnyomáscsökkenés mellett a cardiovascularis események 13%-kal voltak kedvezőbbek az ARB-val kezelt körében (4).

Idős betegek körében nem halálos stroke-ban a SCOPE-studyban, ahol a betegeket ugyancsak ARB-adással (candesartannal) kezelték, egyértelmű kedvező hatást észleltek (5).

A VALUE vizsgálatban több mint 15 000 hipertóniás beteget kezeltek valsartannal vagy amlodipinnel. Az 5 éves vizsgálati periódus végén a valsartan kapók körében a diabetes, az amlodipinnel kezelték közt a szívinfarctus jelentkezett ritkábban. A két csoport közt az elsődleges végpont tekintetében (szív eredetű mortalitás, morbiditás) nem volt különbség, jóllehet a szívelégtelenség a valsartannal kezelt körében ritkábban fordult elő a monoterapiát kapó alcsoportban (6).

Azt a feltételezést, hogy az ARB-k kevésbé védenek a szívinfarctus kialakulásától (7) cáfolta a közelmúltban publikált ONTARGET vizsgálat, amely szerint a telmisartan azonos védő hatást gyakorol a szívinfarctus kialakulásával szemben, mint az ACE-gátló ramipril (8)

2. táblázat. Szervkárosodások során ajánlott antihypertensív kezelés

Balkamra-hypertrophia	ACE-gátlók, CaA, ARB
Microalbuminuria	ACE-gátlók, ARB
Renalis diszfunkció	ACE-gátlók, ARB
Korábbi stroke	bármely vérnyomáscsökkentő hatóanyag
Korábbi szívinfarctus	Bbl, ACE-gátló, ARB
Szívelégtelenség	DIU, Bbl, ACE-gátló, ARB, aldosteron-antagonista
Pitvarfibrilláció ismétlődő folyamatos	ACE-gátlók, ARB Bbl, NDHP-CaA
Vesebetegség/proteinuria	ACE-gátlók, ARB, kacsDIU
Metabolikus szindróma	ACE-gátlók, ARB, CaA
Diabetes mellitus	ACE-gátlók, ARB

A balkamra-hypertrophia szignifikáns csökkenését eredményező LIFE vizsgálat során a losartannal kezelt körében a súlyos cardiovascularis események száma, a stroke és az összehalálozás is csökkent (10, 11).

A LIFE vizsgálatban a pitvarfibrilláció incidenciájának csökkenése szoros összefüggésben volt a balkamra-hypertrophia csökkenésének mértékével (12).

Irbesartan vs. placebo amiodaronhoz történő kiegészítő alkalmazása során ugyancsak az ARB kedvező hatásáról számoltak be a pitvarfibrilláció visszatérése tekintetében (13).

A vesefunkció megőrzését irbesartan- (IDNT, PRIME) és valsartan- (MARVAL) vizsgálatok igazolták. A nemrég befejeződött COOPERATE vizsgálatban nem diabeteses nephropathia esetén ACE-gátló és ARB együttes alkalmazásával nagyobb mértékű proteinuria csökkentő hatást lehetett elérni, mint a két szer külön-külön alkalmazása során (14, 15).

A hipertonia következtében kialakuló szervkárosodások esetén az aján-

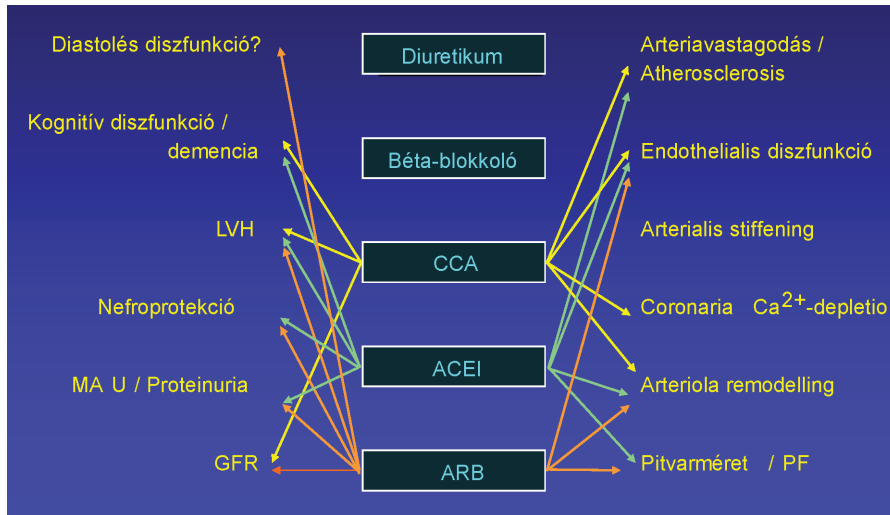
lásokban balkamra-hypertrophia, microalbuminuria, különböző vesebetegségek esetén, korábbi szívinfarctust követően, szívelégtelenségben, ismétlődő pitvarfibrillációban, valamint metabolikus szindróma, diabetes esetén az ARB-k alkalmazása bevonult a választható kezelések sorába (2. táblázat).

Ha a hazai, illetve a nemzetközi ajánlásnak megfelelően alkalmazzuk az ARB-ket, akkor szívelégtelenségben, szívinfarctust követően, diabeteses nephropathiában, proteinuria/microalbuminuria esetén, balkamra-hypertrophia, pitvarfibrilláció, metabolikus szindróma esetén javasolt alkalmazásuk. Természetesen minden olyan esetben is érdemes adni, amikor ACE-gátló okozta mellékhatás, pl. köhögés teszi indokolttá adásukat. Terhességben, kétoldali arteria renalis szűkület esetén, valamint hyperkalcaemiában – csakúgy, mint az ACE-gátlóknak – ellenjavallt alkalmazásuk.

Az ARB-k ideálisan kombinálhatók, thiazid diuretikummal, kalciumanta-

3. táblázat. ARB-k preventív és terápiás javallatai az ajánlások tükrében (összefoglalás ARB, 2007)

Terápia
• Vérnyomás-csökkentés ISH, Hypertonia + glaucoma, ED
• Proteinuria-csökkentés
Prevenció
• Vaszkuloprotekció
• Kardioprotekció (BKH, pitvarfibrilláció, ritmuszavar, hirtelen halál, ISZB, szívelégtelenség)
• Renoprotekció
• Cerebroprotekció (stroke)
• Diabetes mellitus prevenció



1. ábra. ARB-k preventív és terápiás javallatai az ajánlások tükrében. Az egyes vérnyomáscsökkentők védő hatása

gonistával additív szinergizmussal csökkentik a vérnyomást.

Végül összefoglalva elmondhatjuk, hogy az ARB-k napjainkban egyértelműen a prevenció és a célszervvédelem területén hasonlóan alkalmazható, alkalmazandó készítmények, mint a többi vérnyomáscsökkentő (3. táblázat., 1. ábra). Azok a lezárt vizsgálatok, melyek alapján az ajánlások módosultak, egyértelmű bizonyítékként szolgálnak a mindennapi orvosi gyakorlat számára.

IRODALOM

1. www.eshonline.org,
2. Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187.
3. www.hypertension.hu
4. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995–1003
5. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21:875–886
6. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363:2022–2031.
7. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. Br Med J 2004; 329:1248–1249
8. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
9. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292:2350–2356.
10. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation 2004; 110:1456–1462.
11. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. JAMA 2006; 296:1242–1248.
12. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. Circulation 2002; 106:331–336
13. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 117–124.)
14. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. Am J Kidney Dis 2006; 48:8–20.