

2020.
XXV. évfolyam
9. szám



Háziorvos Továbbképző Szemle



Látogasson el a www.orvositudasbazis.hu honlapunkra!

PSZICHIÁTRIA

GYERMEKGYÓGYÁSZAT

KARDIOLOGIA

HIPERTÓNIA 1. 690 - 692
2. 673 - 697

ESETISMERTETÉS

GYERMEK-ÉRTLENOLÓGIA



Szerkesztőbizottság

Professzor Dr. med. habil.
Ábrahám György PhD
Belgyógyászat

>

Professzor Dr.
Altorjay István PhD DSc
Gasztroenterológia

>

Professzor Dr. Bártfai Zoltán
Pulmonológia

>

Professzor Dr.
Berecki Dániel PhD DSc
Neurológia

>

Professzor Dr. Édes István
Kardiológia

>

Professzor Dr. Géher Pál PhD
Reumatológia

>

Professzor Dr. Kemény Lajos
Bőrgyógyászat

>

Professzor Dr. Hirschberg Andor
c. egyetemi tanár
Fül-orr-gégegyógyászat

>

Professzor Dr. Ilyés István
egyetemi tanár
Endokrinológia

>

Professzor Dr. Jermendy György
c. egyetemi tanár,
az orvostudomány doktora
Diabetológia

>

Professzor Dr. Kásler Miklós
Onkológia

>

Professzor Dr. Kempler Péter,
az MTA doktora
Diabetológia

>

Dr. med. habil. Márk László PhD
Lipidológia

>

Dr. Németh Attila PhD
Pszichiátria

>

Professzor Dr. med. habil.
Németh János
Szemészet

Háziorvos Továbbképző Szemle**> PSZICHIÁTRIA**

Egy „civilizált” főemlős tépelődései 648

FRECSKA EDE DR.

A szorongásos zavarok és kezelésük 649

KOVÁCS ATTILA ISTVÁN DR.

A depresszió kialakulása és komplex kezelése bio-pszicho-szociális megközelítésben 654

ÉGERHÁZI ANIKÓ DR.

A figyelemhiányos hiperaktivitás zavar felnőttkorban 659

PULAY ATTILA JÓZSEF DR., SZUROMI BÁLINT DR.

Alvászavarok diagnosztikája és kezelése 663

ANDRÁSSY GÁBOR DR.

A kiegészítés 667

MORVAI SZABOLCS DR.

> GYERMEKGYÓGYÁSZAT

Változások az asztma kezelésében a GINA 2019 ajánlása szerint 670

GÁCS ÉVA DR.

A közösségben szerzett pneumóniákról 673

TÓTH G. ÁGNES DR.

Csecsemőkori gyakoribb, nem fertőző bőrbetegségek 678

VÁRVÖLGYI TÜNDE DR., SZEGEDI ANDREA DR.

> KARDIOLÓGIA

A kardiometabolikus rizikóállapotok gondozása a KV-rizikó-csökkentés eszköze a háziorvos gyakorlatában 684

ILYÉS ISTVÁN DR.

> HIPERTÓNIA

A fix gyógyszer-kombinációk jelentősége a magasvérnyomás-betegség korszerű kezelésében 690

FEJES IMOLA DR., LÉGRÁDY PÉTER DR., ÁBRAHÁM GYÖRGY DR.

A vérnyomáscsökkentésen túl 693

ÁBRAHÁM GYÖRGY DR.

A hipertónia kezelésének hatékony módja 698

JÁRAI ZOLTÁN DR.

A Nemzetközi Hypertonia Társaság (ISH) szakmai irányelve a magyar ajánlások tükrében 704

SIMON ATTILA DR.

A vérnyomáscsökkentő-kezelés speciális szempontjai szívatültetés után 708

BALOGH ORSÓLYA DR.

> HÁZIORVOS TOVÁBBRENDEL

A tüdődaganat ellátása a COVID-19-pandémia alatt és azon túl 701

OSTOROS GYULA DR.

A FIX GYÓGYSZER-KOMBINÁCIÓK JELENTŐSÉGE A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG KORSZERŰ KEZELÉSÉBEN

Fejes Imola dr., Légrády Péter dr.,
Ábrahám György dr.

Szegedi Tudományegyetem AOK,
I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Nephrologia-Hypertonia Centrum,
Szeged



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

A célérték feletti vérnyomásérték és a vérnyomás-célértékek késői elérése is jelentősen növeli a hipertóniás betegek halálozását. Ha a célértéket 8 hónap után érik el, akkor a rizikónövekedés 24% is lehet. A hipertóniás betegek nagyon kis hányadában – kb. 4-5%-ában – elegendő a monoterápia a vérnyomáskontrollhoz. Az érvényben levő ajánlások szerint amennyiben indokolt gyógyszeres vérnyomáscsökkentő terápia bevezetése, azt célszerű mindig kettős kombinációval – ha lehet, akkor fix kombináció formájában – elkezdeni. A fix gyógyszer-kombinációk hatékonyak, növelik a betegek együttműködését, az adherenciát és a perzisztenciát.

Egy jól felépített vérnyomáscsökkentő-kezeléssel – azon túl, hogy számszerűen csökkentjük a vérnyomásértéket – nemcsak a hipertónia (HT) szövődésményeit előzhetjük meg, hanem a betegek életminőségét is javíthatjuk, valamint akár a betegek élettartama is nőhet. A célérték feletti vérnyomás jelentősen növeli a HT-betegek halálozását. Ha a beteg vérnyomása 10-19 Hgmm-rel meghaladja a célvérnyomást, akkor a halálozás kockázata 12%-kal növekszik, ha a többletvérnyomás 20-29 Hgmm, akkor ez a kockázatonövekedés 31%. 30-39 Hgmm-nél már 58%, 40-49 Hgmm esetén akár 98% is lehet (1). Ugyanebben a munkában azt is bemutatták, hogy az halálozást a vérnyomáscélértékek késői elérése is jelentősen növeli a HT-betegek körében. A kockázat növekedése 0% volt akkor, ha a terápiaindítást követően 1,4 hónapon belül sikerült a célvérnyomást elérni; 11% volt, ha 1,4-4,7 hónapra volt szükség, és 24%, ha ez az idő 8,7 hónap volt.

A HT-betegek nagyon kis hányadában elegendő csak a monoterápia, a hatékony kezeléshez több vérnyomáscsökkentő kombinálására van szükség. Egy 2017-ben publikált felmérésben a 3-nál több vérnyomáscsökkentőt szedő betegek aránya 83% volt, a betegek 56%-a pedig 4 vagy több vérnyomáscsökkentőt használt, és csak 4,8% volt monoterápiával céltartományban (2). Az összes beteg

7%-a pedig jól kontrollált céltartományban levő volt, éppen 3 különböző vérnyomáscsökkentővel.

Azt is jól tudjuk, hogy kombinációs kezeléssel gyorsabb terápiás válasz érhető el, mint a monoterápiára épített, ún. „add-on” terápiával. *Gradman és munkatársai* 2013-ban publikáltak, hogy kombinált vérnyomáscsökkentő-kezeléssel indított terápia esetén akár 20%-kal rövidebb idő alatt elérhető a célvérnyomás (9,7 vs. 11,9 hónap) (3).

A kardiovaszkuláris (KV) kockázatcsökkenés is jelentős az azonnal kombinációs kezeléssel indított vérnyomáscsökkentő-kezeléssel a monoterápiára épített „add-on” terápiahoz képest. Ugyanebben a közleményben a halálozás és a KV események relatív kockázata 34%-kal, a stroke kockázata 21%-kal, a szívelégtelenség miatti hospitalizációé 46%-kal, az akut szívinfarktuszé pedig 81%-kal csökkent első lépésben kombinált vérnyomáscsökkentő-kezelés indításával (3).

A hatékony vérnyomáscsökkentéshez megfelelő beteg-együttműködés, valamint terápia-adherencia és -perzisztencia is szükséges. Egy Magyarországon 2007 és 2011 között végzett felmérésben a betegek 40%-a már a 2. hónaptól nem szedte a vérnyomáscsökkentőit (4). A rezisztensnek tartott HT-betegek között a betegek 30%-a egyáltalán nem szedi a felírt vérnyomáscsökkentőit, 17,5% kb. a 25%-át

szedi, a felírt gyógyszerek felét szedi be a betegek 40%-a, és csupán csak 5%-a szedi a felírt szerek több mint ¾-ét (5). Az USA-ban a felírt gyógyszerek kb. 88%-át váltják ki legalább egyszer, kb. 76%-át veszik be legalább egyszer, és csak 47% a gyógyszert folyamatosan szedők aránya (6). A rossz terápiahűség következményei az USA-ban: 125 000 halálozás/év, 33-69% kórházi felvétel, valamint évente 300 milliárd dollár többletköltség; az Európai Unióban 194 500 halálozás/év és 125 milliárd euró többletköltség évente (6).

De miért is fontos ez? Azért, mert a beteg-együttműködés, a terápiaadherencia és -perzisztencia növelésének egyik lehetősége, ha a betegnek – darabszámra – kevesebb gyógyszert kell bevennie. Hogyan lehet a gyógyszerek darabszámát úgy csökkenteni, hogy a hatékonyság ne romoljék? Úgy, hogy a különböző hatóanyagokat egy tablettába vagy kapszulába teszik, azaz fix dózisos kombinációkat állítanak elő. Ennek alapján terjedt el az utóbbi időben a nemzetközi és – nem utolsósorban – a hazai szakmai irodalomban az SPC rövidítés: „single pill combination”.

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) és az Európai Hypertonia Társaság (ESH) 2013. évi közös ajánlásával összhangban a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) már a 2015. évi ajánlásában megfogalmazta, hogy a legtöbb HT-betegnél ≥ 2 gyógyszer kombinációja szükséges a vérnyomáskontroll eléréséhez, lehetőleg fix kombináció formájában (7, 8).

Ezeknek a társaságoknak a 2018. évi, megújult ajánlásai már precízebben fogalmaztak, azaz amennyiben indokolt gyógyszeres terápia bevezetése, azt célszerű mindig kettős kombinációval, ha lehet, akkor fix kombináció – SPC – formájában kezdeni (9, 10). Nem komplikált HT esetén a kezdő lépés egy angiotenzinkonvertálóenzim-gátlót (ACEi) vagy egy angiotenzin II-receptor-blokkolót (ARB) kombinálva egy kalciumantagonistával (CA) vagy egy diuretikummal. A CA-k közül a nem dihidropiridin formák a preferáltak, a vízhajtók közül pedig a tiazid vagy a tiazidszerűek. ACEi és ARB együttes adása kontraindikált, mert abból vérnyomáscsökkentő előny nem származik, viszont nagyobb a kockázata egy vesefunkció-romlásnak és/vagy hyperkalaemia kialakulásának (9, 10). Koronáriabetegséggel szövődött HT esetén az első lépés lehet ACEi vagy ARB kombinálva béta-blokkolóval (BB) vagy CA-val, vagy pedig CA kombinálása BB-vel vagy vízhajtóval. Csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtel-

lenséggel és/vagy krónikus pitvarfibrillációval szövődött HT esetén a terápiát elsősorban a kardiális betegség határozza meg, de általánosságban elmondható, hogy az első lépésben mindig szerepel a kombinációban BB (9, 10). Krónikus vesebetegséggel szövődött HT esetén az első lépések ugyanazok, mint nem komplikált HT-ben (9, 10). A 2. lépés – azaz az első lépéssel nem sikerült elérni a célvérnyomást – a legtöbb esetben az első lépésben szóba jövő szerekből álló 3-as kombináció alkalmazása. A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben a 2. lépésben már kombinált vízhajtóval történő kezelés szükséges, egy mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) hozzáadásával, mint pl. a spironolakton. Ezt egyébként más esetekben az ajánlások a 3. lépésben, 4. szerként javasolják. Nem javasolt egy BB és egy nem dihidropiridin típusú CA rutinszerű kombinálása a bradikardizálódás nagyobb kockázata miatt. Krónikus vesebetegségben is lehet adni 3. lépésben MRA-t a szérum káliumszintjének rendszeres ellenőrzése mellett (9, 10). Még a hyperkalaemia sem abszolút indokolja az MRA leállítását, ha a kockázatot-előnyt mérlegelve szükség van rá: ilyenkor a terápiát kationcserélő gyantával kell kiegészíteni. Ezzel egyre gyakrabban lehet találkozni a napi gyakorlatban, hiszen a szívelégtelen – idősebb – betegek egy részének beszűkült a vesefunkciója is, a klinikai képet a kardiorenális szindróma valamelyik formája uralja. Azt is fontos megjegyezni, hogy nem komplikált HT esetén is szükség lehet BB-terápiára a kezelés bármely szintjén, ha egy kardiális jellegű társbetegség ezt indokolja. Cukorbetegséggel társuló HT esetén is a terápia megkezdése egy ACEi-t vagy ARB-t kombinálva egy CA-val vagy egy tiazid/tiazidszerű diuretikummal javasolt (9, 10).

Miért éppen az ACEi vagy az ARB, a CA és a vízhajtó azok a szerek, amelyeket elsőként javasolt kombinálni? Azért, mert a HT kialakulásában szerepet játszó patomechanizmusok is három nagy csoportot alkotnak: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer fokozott aktivitása, a megnövekedett keringő volumen a szervezetben és a fokozott teljes perifériás érellenállás (11). Ha lehetőség van rá, akkor az új, 2018. évi ajánlások tükrében az ACEi/ARB + CA + vízhajtó kombinációt is SPC formában alkalmazzuk. Ezek a mind szélesebb körben terjedő, ún. hármas fix kombinációs készítmények csoportjába tartoznak.

A vérnyomáscsökkentő készítmények palettáján számos olyan kettős vagy hármás SPC is létezik, amelyben egy vérnyomáscsökkentőt egy nem vérnyomáscsökkentővel kombinálnak, vagy a 3 hatóanyag közül az egyik nem vérnyomáscsökkentő. A leggyakoribb nem vérnyomáscsökkentő komponens egy statin szokott lenni.

Bár sokat tudunk az SPC-kezelésekről, a mai napig állandóan újabb és újabb publikációk/eredmények jelennek meg velük kapcsolatban. A PubMed adatbázisban (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) a 2019. január 1. és 2020. szeptember 30. közötti időszakra 2020. október 15-én az „SPC” és az „arterial hypertension” keresés összesen 315 találatot adott, ugyanerre az időszakra a „fixed” és „combination” és „arterial hypertension” keresésre 7772 találat volt. De ezek elsősorban a már ismert evidenciákon alapuló és azokat erősítő változó esetszámú közlések, továbbá egy részük összefoglaló/áttekintés vagy kü-

lönböző országok nemzeti társaságainak az ajánlásai, amelyek szintén a meglevő evidenciákon alapulnak.

Összefoglalva a fix gyógyszer-kombinációról elmondható, hogy hatékonyabbak, mint a monoterápia, és hatékonyabbak, mint ugyanazok a hatóanyagok ugyanabban a dózisban szabadon kombinálva; a célvérnyomás sokkal hamarabb elérhető; a kezelést leegyszerűsítik; a mellékhatások száma és súlyossága is kisebb; a hatóanyagok jobban tolerálhatók; a készítmények hatása egyenletesebb; a betegek terápiahűsége, adherenciája és perzisztenciája jobb. Ugyanakkor nem szabad elfelejteni, hogy minden esetben – annak ellenére, hogy a szakmai ajánlások tükrözik a tudomány naprakész aktualitásait – az adott készítmény hivatalos alkalmazási előiratában foglaltakat kell követni a felírásakor. Erre fokozottan javasolt ügyelni friss vérnyomáscsökkentő terápia indításakor.

IRODALOM

1. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h158. doi: 10.1136/bmj.h158
2. Fejes I, Ábrahám Gy, Légrády P. The prevalence of resistant and undercontrolled hypertension among patients of a Hypertension Outpatient Clinic. *Arterial Hypertens.* 2017; 21: 69–72.
3. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61(2): 309–318.
4. Szegedi J, Kékes E, Kiss I. Beteg-orvos együttműködés – gyógyszer adherencia-perzisztencia a CONADPER-HU vizsgálatban. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(2): 23–29.
5. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013; 31: 766–774.
6. Simonyi G, Alföldi S, Barna I. A beteg-együttműködés jelentősége hipertóniában. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(2): 8–10.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
8. MHT Szakmai Irányelv 10. Kiadás *Hypertonia és Nephrologia* 2015; 19(1): 1–38.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36(12): 2284–2309.
10. A hypertóniabetegség ellátásának irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(55): 1–36.
11. Tóth K. (A PIANIST vizsgálói nevében.) A perindopril-arginin, indapamid és amlodipin kombinált alkalmazásával elért vérnyomáscsökkentés – A hazai PIANIST-vizsgálat eredményei. *Cardiologia Hungarica* 2015; 45: 246–252.