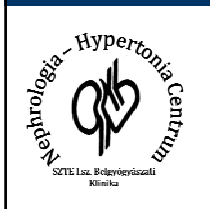




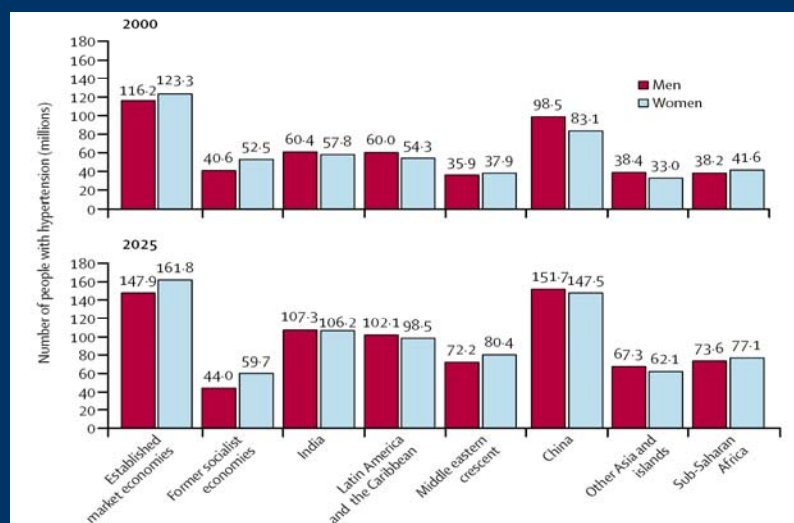
Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA gyógyszeres terápia

dr. Légrády Péter



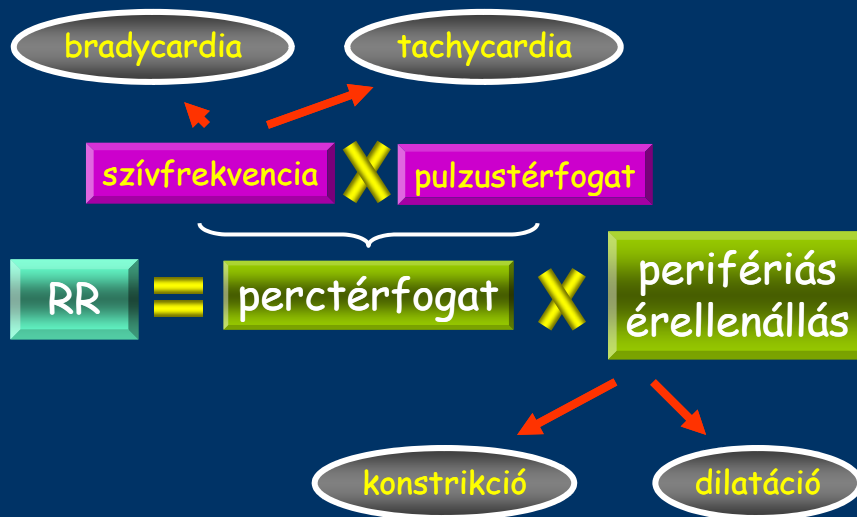
Globális probléma



Lancet 2005;365:217-23



A vérnyomás



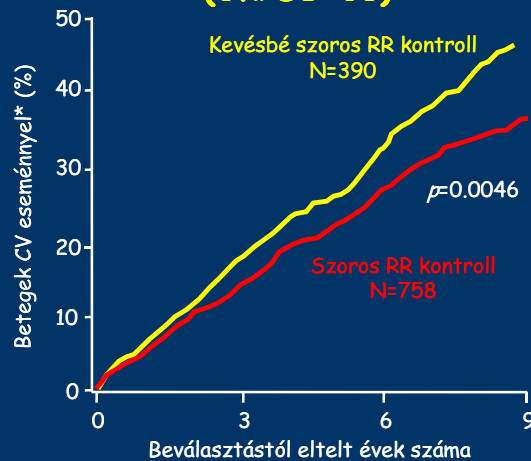
A vérnyomás osztályozása

Kategória	Systolés vérnyomás (Hgmm)		Diastolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	<120	és	<80
Normális vérnyomás	120–129	és	80–84
Emelkedett-normális vérnyomás	130–139	és/vagy	85–89
Kóros vérnyomás – hypertonia			
I. fokozat	140–159	és/vagy	90–99
II. fokozat	160–179	és/vagy	100–109
III. fokozat	>180	és/vagy	>110
Izolált diastolés hypertonia	<140		>89
Izolált systolés hypertonia	≥140		<90

A systolés és a diastolés vérnyomás eltérő csoportba tartozása esetén a hypertonia fennállását és a súlyosság fokát a magasabb érték dönti el.

A szoros RR kontroll hatása a CV események gyakoriságára

(UKPDS-38)



*Myocardialis infarctus, card. decomp., angina, hirtelen halál, stroke, amputatio, renalis insuff.,

UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317: 703-713.



Mit kell tudjon az antihypertenzív gyógyszer ?

- Kis dózisban is kifejezett és tartós vérnyomáscsökkentő hatás
- Cardio-vasculo-renalis rizikócsökkentő hatás
- Specifikus szervvédelem
- Jó kombinálhatóság
- Kevés mellékhatás, kedvező compliance
- Anyagcsere semleges
- Elérhetőség



A kezelés céljai

- Hypertóniás betegekben a kezelés elsődleges célja a cardiovascularis betegségek hosszú távú kockázatának maximális csökkentése.
- Ehhez magának az emelkedett vérnyomásértéknek a kezelése mellett szükséges a társult reverzibilis kockázati tényezők kezelése is.

Table 19 Summary of office blood pressure thresholds for treatment

Age group	Office SBP treatment threshold (mmHg)					Office DBP treatment threshold (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA	
18 - 65 years	≥140	≥140	≥140	≥140*	≥140*	≥90
65 - 79 years	≥140	≥140	≥140	≥140*	≥140*	≥90
≥80 years	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Office DBP treatment threshold (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.

*Treatment may be considered in these very high-risk patients with high-normal SBP (i.e. SBP 130–140 mmHg).

2018 ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2018;36(12):2284-2309.

A vérnyomáscsökkentő terápia megkezdése

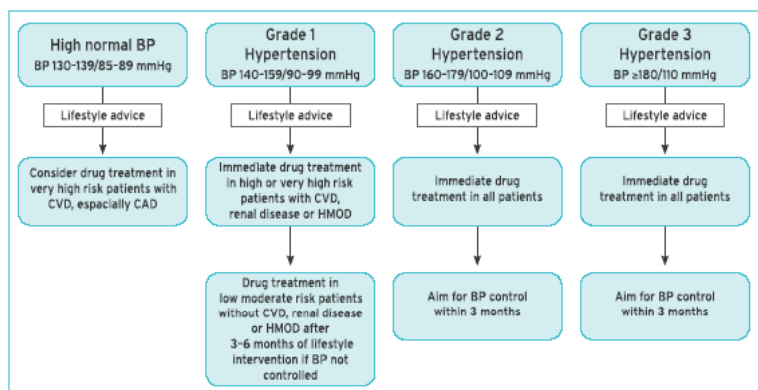


Figure 3 Initiation of blood pressure-lowering treatment (lifestyle changes and medication) at different initial office blood pressure levels. BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CVD = cardiovascular disease; HMOD = hypertension-mediated organ damage.

2018 ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2018;36(12):2284-2309.

Terápiás célértékek

Table 23 Office blood pressure treatment target range

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					Office DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke ^a /TIA	
18-65 years	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to <140 to 130 if tolerated	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	70-79
65-79 years ^b	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
≥80 years ^b	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
Office DBP treatment target range (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

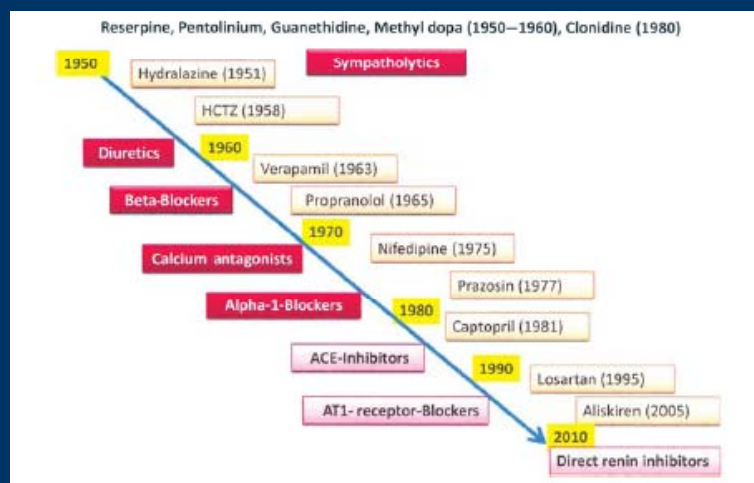
CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease (includes diabetic and non-diabetic CKD); DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.

^aRefers to patients with previous stroke and does not refer to blood pressure targets immediately after acute stroke.

^bTreatment decisions and blood pressure targets may need to be modified in older patients who are frail and independent.

2018 ESH/ESC Guidelines, J Hypertens 2018;36(12):2284-2309.

A vérnyomáscsökkentők története



European Heart Journal (2011) 32, 2499-2506.

Az antihypertensiv szer kiválasztása

A nagy vérnyomáscsökkentő osztályok - **ACEI, CA, ARB, DIU, BBL** - nem különböznek szignifikánsan a vérnyomás csökkentő képességükben.¹

A nagy vérnyomáscsökkentő osztályok - **ACEI, CA, ARB, DIU, BBL** - szignifikánsan különböznek CV kockázat és esemény prevenció tekintetében.¹

A gyógyszer **mellékhatásaira** figyelni kell, mert azok a non-compliance legfontosabb okai. Mellékhatások tekintetében a gyógyszerek nem ekvivalensek.

A nagy vérnyomáscsökkentő osztályok - **ACEI, CA, ARB, DIU, BBL** - *alkalmasak a vérnyomáscsökkentő kezelés bevezetésére és fenntartására.*¹

A gyógyszerek kiválasztásánál minden esetben gondos mérlegelés szükséges, a szövődmenyes vagy társbetegségek rontó, illetve a speciális állapotban felléphető mellékhatások figyelembevételével.²

Az antihypertensiv gyógyszerek kiválasztásakor szempont lehet a vérnyomáscsökkentő hatáson kívüli fő és lehetséges indikációjuk, illetve kontraindikációik.²

Előnyben részesülnek azok a gyógyszerek, amelyek 24 órás hatással és **napi 1x adagolással** bírnak, mert az egyszerűbb kezelés jobb compliance-t eredményez.

¹Mancia et al. Journal of Hypertension 2009; 27: 923-934.

²Hypertonia és Nephrologia 2009; 13(S2): 81-168.



Vízajtók és hypertonia

Vérnyomáscsökkentő hatással minden vízajtó rendelkezik!

Általános mechanizmus

PRO

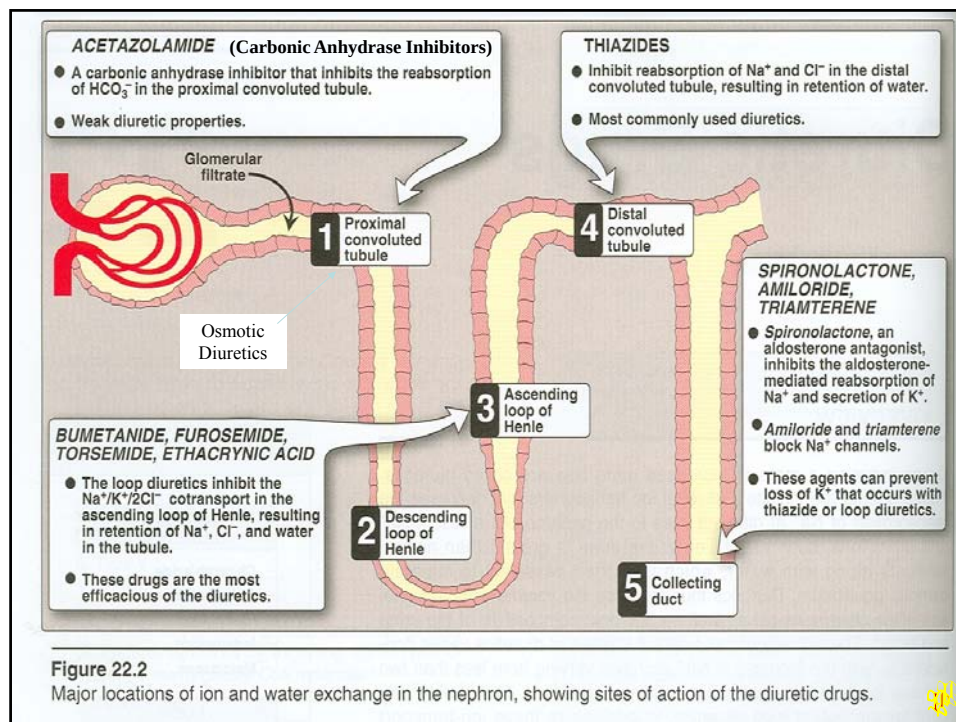
- még mindig nem teljesen ismert
- lényeg a nátriumháztartás befolyásolása
- legalább 1.5 literrel kell csökkenteni a szervezet teljes volumenét
- legalább 1 hét kell a vérnyomáscsökkentő hatás fokozatos kifejlődéséhez

KONTRA

- volumencsökkenés RAAS aktivitást fokoz
- perifériás rezisztencia kompenzatórikusan fokozódik

Ábrahám Gy., Cardiologia Hungarica, 2012;42:B1-B5.
Clin. Pharmacol. Ther. 1980;27:328-336.





Diuretics that Inhibit Transport in the Distal Convoluted Tubule

Salidiuretics (saluretics)

Thiazides

- Chlorothiazide 1958 USA
- Hydrochlorothiazide
- Cyclopenthiazide
- Bendroflumethiazide

Thiazide analogues

- Clopamide
- Chlorthalidone

Vasodilators with antihypertensive effect

- Indapamide (stimulates synthesis of renal PGs with vasodilating action)

Thiazid diuretikumok

Hatás

- csökkentik a keringő vértérfogatot, preloadot és a perctérfogatot, natriuresis
- krónikus terápia csökkenti a perifériás rezisztenciát
- időskori hypertonia
- 1-2 órán belül hat és 24-48 óráig tart
- AngII-re és NA-ra adott pressor válasz csökken
- alacsony induló dózis

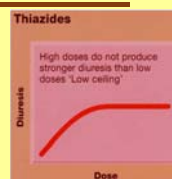
Mellékhatás

- hypokalaemia
- hyponatraemia
- hyperlipidaemia
- hyperuricaemia
- hyperglycaemia
- hypercalcaemia
- nem biztonságos vese- és májelégtelenségben
- idiosyncrasia - fotoszenzitiv lehet
- plasma renin $\uparrow$



Thiazidok és hypertonia

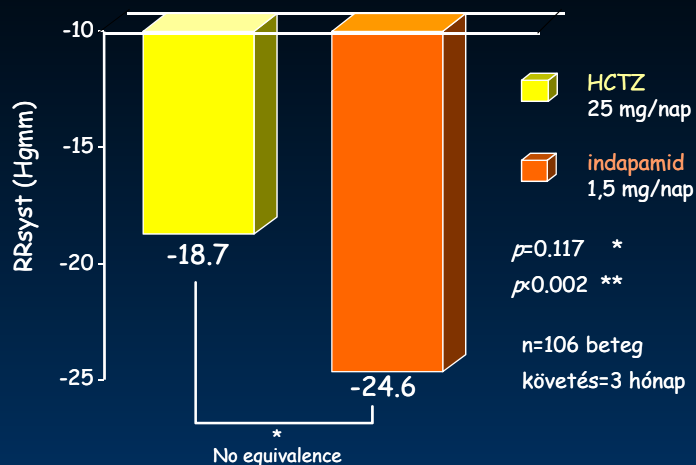
- Az alacsonyabb thiazid dózisok vérnyomáscsökkentő hatása nem különbözik szignifikánsan a magasabb adagokétól, emiatt nem szükséges dózisémelés. ⁽¹⁾
- Az alacsony dózisú (< 50 mg) HCTZ kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentő hatása kevésbé alátámasztott, mivel a nagyobb vizsgálatokban (HDFP, MRFIT, SHEP, ALLHAT) a chlorthalidont használták. ⁽²⁾
 - A thiazidok nem egyenértékűek a thiazid-szerű vízhajtókkal, mert kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentő képességük azokétól elmarad.



1., 2. Ábrahám Gy., Cardiologia Hungarica, 2012;42:B1-B5.
1. BMJ 1990;300:975-978
2. Hypertension 2011;57:689-694.



Az indapamid hatékonyabb vérnyomáscsökkentő



Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO et al. *J Hypertens*. 2001; 19:343-350.



Kacsdiauretikumok

Hatás

- veseelégtelen (moderált vagy súlyos) hypertoniások
- szívelégtelen hypertoniások
- relatív rövid hatástartam (kb. óra hatás - kivétel toresamid kb. 12 óra)
- ha a thiatid kezelés inadekvált
- pulmonálsi vasodilatator hatás

Mellékhatás

- hypokalaemiás metabol. acidosis
- hyponatraemia
- ototoxicitás (dózis dep., rev.)
- plasma Mg^{2+} ↓
- hypocalcaemia
- hyperuricaemia
- sulfonamid allergia
- dehydratio kockázata
- a Na^+ reabsorptio csökkenés Li^+ reabsorptio növekedéshez vezet



Kacsdiauretikumok és hypertonia

- Nem ideálisak

- Rövid hatás (furosemid és bumetanid < 6 óra) – torsemid jobb (kb. 12 óra)
- Vesetubulusok gyorsan adaptálódnak
- Kezdeti intenzív folyadékvesztés -> kifejezett RAAS válasz -> szekunder nátrium retenció
- Vizelet Ca ↑ -> csonttrikuláció ↑ hosszabb távon

- Javasoltak

- Veseelégtelenségben (folyadékretenció)
- Amikor GFR < 30 ml/min, akkor kifejezettebben, mint a thiazidok



Ábrahám Gy., Cardiológia Hungarica, 2012;42:B1-B5.



A diuretikus kezelés maximális hatékonysága ugyanakkor csak a sóbevitel korlátozása mellett várható (napi 2,5 g Na⁺ illetve 6 g Na⁺Cl⁻).



Diuretics that inhibit transport in the Cortical Collecting Tubule (e.g. potassium sparing diuretics).

• Classification of Potassium Sparing Diuretics:

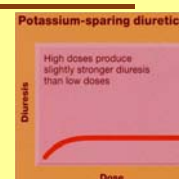
A) Direct competitive antagonist of mineralocorticoid receptors (Aldosterone Antagonists e.g. spironolactone, eplerenone) **or**

B) Indirect via inhibition of Na^+ influx in the luminal membrane (e.g. amiloride, triamterene)



Káliumspóroló vízhajtók és hypertonia

- Minimális vérnyomáscsökkentő hatás
 - amilorid, triamteren
- Markánsabb vérnyomáscsökkentő hatás
 - spironolacton, eplerenon
- Mellékhatások
 - hyperkalaemia hajlam !!
- Spironolactont mikor?
 - Terápia rezisztens hypertonia diff. diagnosztikájában
 - Primer hyperaldoszteronizmus diff. diagnosztikájában



Amilorid kérdése

**Ma Magyarországon nincs forgalomban
tisztá amilorid!**

5 mg amilorid + **50 mg** HCTZ



Mi a helyzet a spironolactonnal?

- A number of small, uncontrolled trials showed the positive effect of small doses of spironolactone in lowering BP in patients with resistant arterial hypertension.¹
- Serum K szint - ACEi / ARB!
- Gynecomastia! (tesztoszteron-ösztrogén egyensúly felborul)
- Eplerenon - nincs gynecomastia (**jó**), csak kardiológus (**nem jó**)!

¹ J Hypertens, 2007;25:891-894.



Béta-receptor-blokkolók

ISA -	ISA +	Értágító
Nem szelektív		
Propranolol*	Alprenolol*	Bucindolol
Sotalol	Bopindolol*	Carvedilol
Timolol	Oxprenolol*	Labetalol*
	Pindolol	
β_1- szelektív		
Atenolol	Acebutolol*	Celiprolol
Bisoprolol	Esmolol	Nebivolol
Metoprolol*		

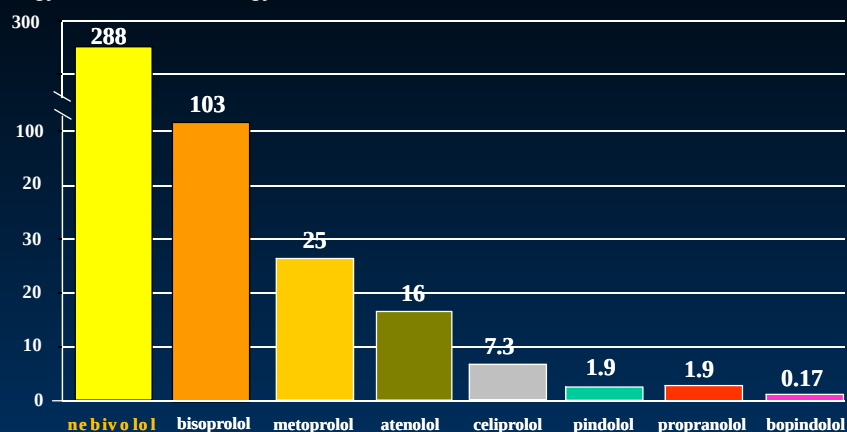
* Membrán stabilizáló hatás



Béta-1 kardioszelektivitás

A β_1 -receptor szelektivitást a β_2/β_1 hányados jellemzi (szelektivitási index).

A nagyobb számérték nagyobb β_1 -szelektivitásra utal.



Cleophas TJ. 1998 J.Clin.Med.; 2:2-8



Béta-receptor-blokkolók

Hatás

- ISA aktivitás nélkül jobb CV protekció
- perctérfogat csökken
- magas renin szintű hypertóniában előnyös
- renin kiáramlás csökken
- CNS: sympathicus kiáramlás csökken
- NA felszabadulás csökken

Mellékhatás

- bradycardia
- AV-blokk
- szívelégtelenség
- bronchospasmus
- hűvös végtag
- impotencia
- CNS hatások
- metabolikus hatások: hypoglycaemia



	Hagyományos BB-k	NEBIVOLOL
Lipid-szintek	Emeli	Neutrális/Csökkenti
Vércukor	Emeli	Neutrális/Csökkenti
Légzésfunkció	Rontja	Alig változik
Erektilis funkció	Rontja	Nem rontja
Perctérfogat	Csökkenti	Növeli
Fizikai teljesítmény	Csökkenti	Nem
Perifériás erek	Szűkíti	Tágítja



Alfa-receptor-blokkolók

kompetitív:

a. rövid hatású:

- α_1 blokkolók + ISA - *ergot alkaloidok*
- α_1 nem szelektív - *phentolamin, tolazolin*
- α_1 szelektív - *prazosin, urapidil*

b. hosszú hatású:

- α_1 antagonisták - *doxazosin, terazosin*

nem kompetitív hosszú hatású, nem szelektív - *phenoxybenzamin*

- vasodilatatio

- antagonizálja a tónusos NA hatást az α_1 receptorokon
(vascularis simaizomzat)



Alfa-receptor-blokkolók

Alkalmazás

- nem szelektív (α_1 és α_2 blokkolók: hypertensív crisis kezelése pheochromocytoma esetén
- szelektív (α_1) blokkolók
 - monoterápia
 - adjuváns terápia
- alacsony kezdő dózis
- speciális indikáció: prostata hypertrophia
- lipid profil javul

Mellékhatás

- „first dose” effektus: posturalis hypotensio
- tachycardia
- GI hatások (ritkán)
- folyadék retentio



Doxazosin kérdése

- Idős kor - orthostaticus hypotonia
- Szövődményes cukorbetegség - orthostaticus hypotonia
- Vasodilatatio
- **Normotensiós prostata hypertrophiás férfiak - „józan ész” vs. FDA**



A dihydropyridin Ca-antagonisták csoportosítása

Farmakokinetikai és farmakodinámiás jellemzők alapján

I.	IIa./II.b	III.
• rövid hatástartam • naponta 3x - 4x • szimpatikus aktiváció • gyakori vasodilatatio függő mellékhatások • fokozott cardiovascularis és tumor kockázat • nifedipin, (nicardipin)	• fluktuáló, 24 órás antihypertensiv hatás • intermittáló szimpatikus aktiváció • naponta 1x -2x (biohasznosulási eltérések) • felodipin ER, isradipin, nitrendipin, nifedipin GITS, nisoldipin	• hosszú hatástartam (>24 h) • naponta 1x • optimalizált 24 órás RR kontroll • ritka, enyhe mellékhatások • amlodipin, lacidipin, lercanidipin



DHP Ca-antagonisták

Alkalmazás

- enyhe - közép súlyos hypertoniában első szerként
- az összes CCB egyformán effektív 1-es stádiumú hypertoniában monoterápiában
- a verapamil és a diltiazem vasodilatator hatásúak, de nem okoznak reflex tachycardiát a cardialis automáciát direkt gátló hatásuk miatt
- alacsony renin hypertoniában kifejezetten előnyösk: fekeke populáció és idősek
- nem okoznak folyadék retentiót

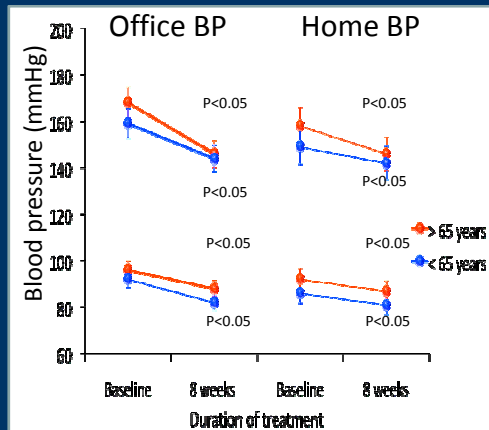


Amlodipin

- DHP típusú kalciumcsatorna-blokkoló (L-típusú Ca-csatorna gátló)
- Vazodilatáció - perifériás értágító
 - dózisfüggő (!)
- Tartós, akár 24 órás antihipertenzív hatás
- Koronaria dilatáció → koronaria áramlás
- Antiischaemiás hatás
- Praecapillaris arteriolák vazodilatációja → mellékhatás ebből fakad!



Lercanidipin

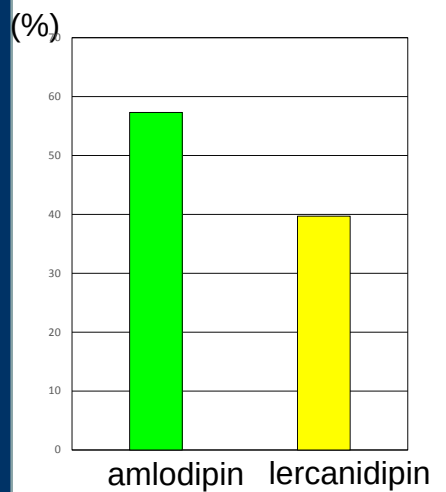
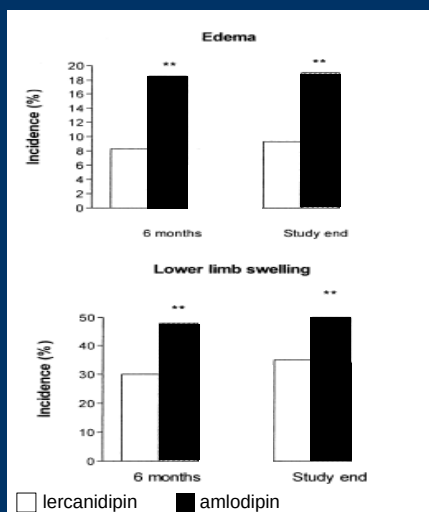


- ☑ Elevated lipophilicity (15 times vs. amlodipine)
- ☑ High affinity for vascular membrane
 - Short plasma half-life $\Rightarrow$ Prolonged tissue half-life
- ☑ High selectivity for vascular tissue
 - Lack of negative inotropic effect
 - Increased vascular protection
- ☑ Pharmacokinetic properties not affected by age
- ☑ Double route of excretion (renal and hepatic)
- ☑ No major drug-to-drug interaction

Ribstein J et al, J Hypertens 2002



Bokaödéma

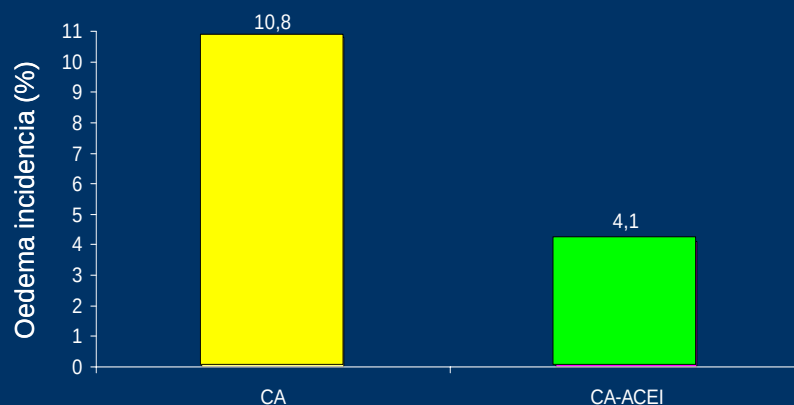


AJH 2002;15:932-940.

Barrios V et al. Cardiovasc Ther. 2008 Spring;26(1):2-8



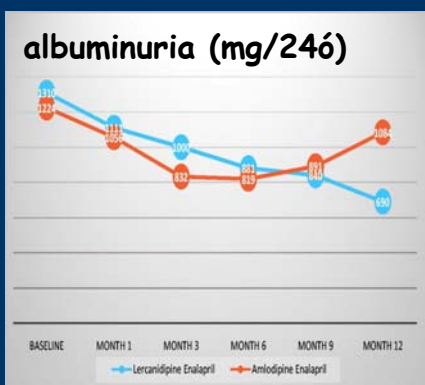
Kalcium-antagonista okozta ödéma alakulása ACEI kiegészítés mellett



Am. J. Cardiol 1997; 79:431-435.



További lercanidipin előnyök



Robles NR et al. Current Medical Research & Opinion, 2016; 32(52):29-34.

- Lercanidipin dilatálja az afferens és efferens arteriolákat!

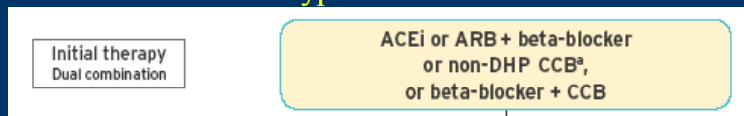
Hayashi K et al. J Pharmacol Sci 2005; 99: 221.
Robles NR et al. Hypertension Research 2017;40: 21-28.
Burnier M. Current Medical Research & Opinion 2013;29(12):1727-1735.



Nem DHP Ca-antagonisták

	kontraindikáció	mellékhatás
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	- Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block - Severe LV dysfunction (LV ejection fraction <40%) - Bradycardia (heart rate <60 beats per min)	Constipation

Hypertonia + PF



Verapamil – szignifikáns proteinuria csökkentő hatás

nem DHP-CCB + béta-blokkol – nem ajánlott

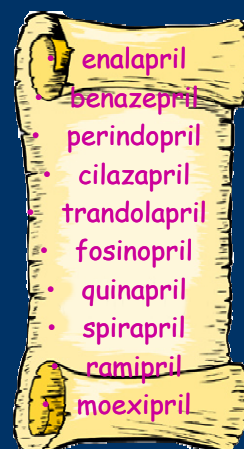


ACE-gátlók

Aktív vegyület



Prodrug



ACE-gátlók kiválasztása

Kettős kiválasztás

- spirapril
- fosinopril
- ramipril

Renalis

- enalapril
- benazepril
- perindopril
- cilazapril
- trandolapril
- lisinopril
- quinapril
- captopril
- moexipril

ACE-gátlók

Mechanizmus

- **angiotensin II** ↓
- **vasoactiv peptidek** (bradykinin) ↑

- arteriola dilatatio → perifériás resistencia csökken
- vese Na⁺ kiválasztás ↑ és K⁺ kiválasztás ↓
- NA kiáramlás ↓ → sympatheticus aktivitás csökken (nincs reflex tachycardia)
- aldosteron secretio csökken a zona glomerulósából
- arteriola és bal kamra remodelling csökken (essentialis hypertonia, post-infarctusos állapot !!)
- glomerularis afferens és efferens arteriolákat dilatálja

Mellékhatások

- „first dose” hypotensio
- száraz köhögés (sulindac - prostaglandin szintézis ↓)
- hyperkalemia (aldosteron secretio ↓, thiazidok! és kálium spóroló diureticumok!)
- hyperreninemia
- urticaria
- angioneuroticus oedema (kinin ↑)
- funkcionális renalis insuff.
- kiütés
- proteinuria
- neutropenia
- fetalis károsodás (oligohydramnion, craniofacialis malformatio)

AT1-receptor-blokkolók

AT1-receptorok - a szervezet számos pontján nagy mennyiségben (tüdők, endothel sejtek felszíne, szív, vesék, vázizom, agy)

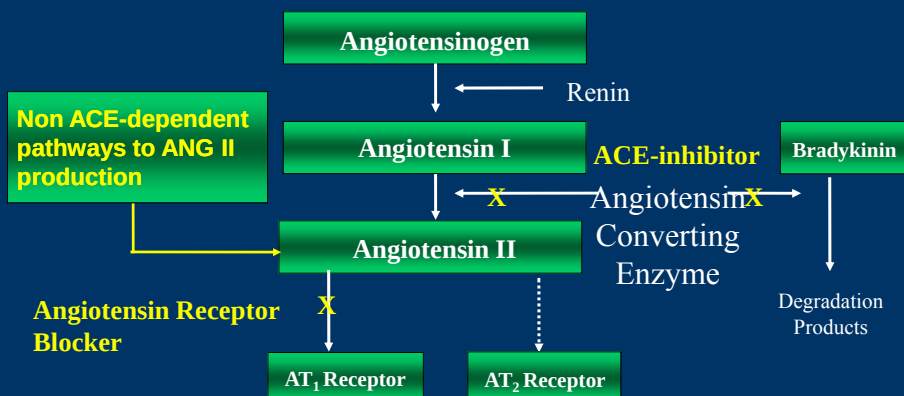
- competitíven gátolják az ANG II és ANG III kötődését az AT₁-receptorokhoz
- antihypertensív hatások: tartós vérnyomás csökkenés 2-4 hetes kezelés után
- cardio- és nephroprotectio
- sejt növekedési hatások
- "bradykinin" hatás hiánya - mellékhatások alacsony előfordulási gyakorisága
- specifikusabb RAS modifikáció: a szövetekben az ANG II szintézis nem csak a renin szinttől, hanem a szerin-proteáz szinttől is függ (cardialis remodelling!)

Gyakoribb mellékhatások:

- fetalis renalis toxicitás (mint ACE-gátlók)
- hyperkalaemia



Az ARB-k megakadályozzák az Ang II escape-t



A RAS-gátlók választása

Dr. Bajnok L, Metabolizmus • 2014. március • XII. évfolyam • Supplementum E alapján

A kombinált RAS-gátlás ellenjavallata alapján nyilvánvaló, hogy választani kell a RAS-gátló csoportok között.

Egyik nemzetközi hipertónia irányelv sem preferálja az ACE-gátlókat vagy az ARB-ket egymással szemben, mivel hatékonyságuk és preventív hatásuk hasonló.

Az Amerikai és Nemzetközi Hipertónia Társaság (ASH/ISH) közös irányelve az ACE-gátlók és ARB-k közötti választás szempontjai között kiemeli, hogy **egyenértékű** a két gyógyszercsoport kardiovaszkuláris és nefroprotektív **hatékonysága**, de az **ACE-gátlók okozta köhögés miatt az ARB-k előnyben részesítendők**. Ha anyagi szempontok ezt nem befolyásolják ellentétesen.



A RAS-gátlók választása

Dr. Bajnok L, Metabolizmus • 2014. március • XII. évfolyam • Supplementum E alapján

Az európai ajánlás szerint a fő különbség az **ACE-gátlók** és **ARB-k** között az **angioödéma**, mint potenciális veszély és ellenjavallat tekintetében van, a többi - várandósság, hyperkalaemia, kétoldali arteria renalis sztenózis - egyébként mindkét gyógyszercsalád esetében azonos.

Az európai irányelv szerint az ARB-k nem karcinogének.

Az első, gyanút keltő közlést (1) egy sokkal kiterjedtebb, semleges eredményű követte (2) és a patomechanizmusból sem következik ilyesfajta mellékhatás.

1. The Lancet Oncology 2010; 11: 627-636.
2. J Hypertens 2011; 29: 623-635.



ACEI / ARB kontraindikáció

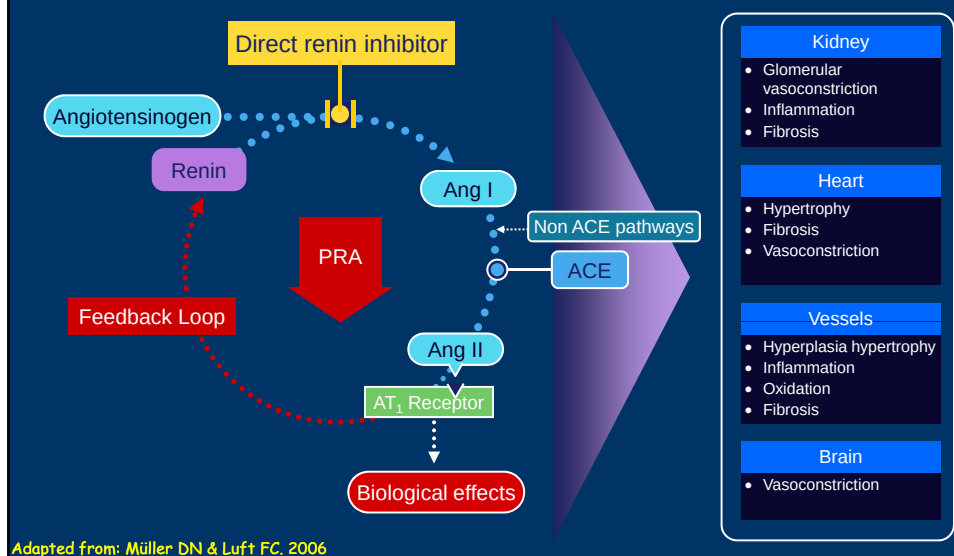
- kétoldali artéria renális szűkület
- egy működő vese és artéria renális szűkület
- terhesség

Hyperkalaemia önmagában nem abszolút kontraindikáció, gyógyszeresen uralható, ha a kockázat-előny megkívánja.

Csak tanács a mindennapi gyakorlat számára, hogy 30 ml/min/1.73 m² GFR alatt ne alkalmazzuk őket, de nem kontraindikált, csak dózis redukció szükséges előírat szerint.



Direkt renin inhibitor (rasilez)



RAAS rendszer és támadáspontjai

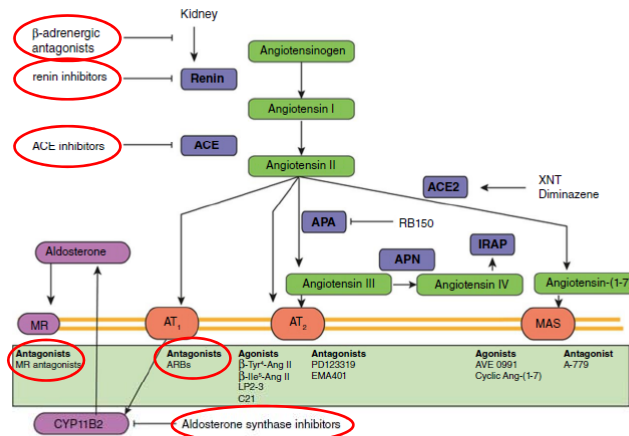


Figure 1. New and existing drugs interfering with the renin-angiotensin (Ang) system cascade. Classically, interference occurs at the level of renin, angiotensin-converting enzyme (ACE), the Ang II type 1 (AT₁) receptor (R), or the mineralocorticoid receptor (MR), with renin inhibitors, ACE inhibitors, AT₁ receptor blockers (ARBs), or MR antagonists. Novel enzyme inhibitors now target aminopeptidase A (APA), which generates Ang III (=Ang-[1-7]) from Ang II (=Ang-[1-8]), or aldosterone synthase (CYP11B2). Activators of ACE2 (XNT and diminazene), which generates Ang-(1-7) from Ang II, were recently found to act equally well in ACE2 knockout animals, thus questioning their mechanism of action. Numerous agonists for both the AT₁ receptor and Mas receptor are being developed. Aminopeptidase N (APN) degrades Ang III to Ang IV (=Ang-[3-8]), which may act on the AT₁ receptor, also known as insulin-regulated aminopeptidase (IRAP). Figure reprinted with permission of the American Heart Association¹⁰.

Ghazvi et al.; F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):297 Last updated: 21 MAR 2017

Schneider Károly előadás, MHT 2018. Siófok

Urapidil

- szelektív α_1 -receptor blokkoló a periférián
- praesynapticus α_2 -receptor agonista centrálisan
- 5HT_{1A}-receptor blokkoló centrálisan

Alkalmazás

- súlyos, terápia rezisztens hypertonia p.o. vagy iv.
- hypertensiv sürgősségi állapotokban iv. (akár terhességben is)

Mellékhatás

- mint a szelektív α_1 -receptor-blokkolók



Centrális szerek

- clonidin (α_2 praesynapticus agonista)
 - guanfacin (α_2 praesynapticus agonista)
 - guanabenz (α_2 praesynapticus agonista)
 - **alpha-methyldopa** (fals metabolit, → α -methylnorepinephrine [α_2 praesynapticus agonista])
 - moxonidin, rilmenidin (I_1 praesynapticus agonista)
- } **direkt hatás**



Centrális α_2 -agonisták

- **Centrális hatás:** agytörzs → sympathetic tónus ↓ → vasodilatatio és szívfrekvencia ↓
- **Prejunctionalis hatás:** perifériás neuronok → NA felszabadulás ↓
- **Vascularis simaizom:** Ca^{2+} csatorna nyitott → vasoconstrictio

Enyhe és közép súlyos hypertóniában **monoterápiában nem** használatos.

- **methyldopa** - terhesség
- **clonidin** - phaeochromocytoma diagnózishoz



Az I₁ imidazolin-receptor agonisták hatásai

Kardiovaszkuláris

- Vérnyomás csökken
- Szívfrekvencia nem változik
- Bal kamra hipertrófia csökken

Renális

- Ozmotikus clearance nő
- Natriuresis, diuresis fokozódik
- Mikroalbuminuria csökken

Hormonális

- PRA csökken
- NA szint csökken
- ANP szint nő

Metabolikus

- Inszulin szekréció fokozódik
- Glukóztolerancia javul
- Zsírsanyagcserére neutrális
- Táplálékfelvétel csökkenés?
- Testsúly növekedés gátlás?



Vazodilatátor hatásúak

- a vasculatura simaizom sejtjein hatva értágulatot okoznak

- *nem szelektív alfa-adrenerg receptor blokádnak* (fentolamin)
- *nitrogén-monoxid felszabadulás* (hydralazin, nebivolol)
- *kalium-csatorna nyitás* (minoxidil, diazoxid, pinacidil)
- *calcium-csatorna blokkoló* (nifedipin, felodipin, lacidipin, amlodipin, lercanidipin, stb...)



A vérnyomáscsökkentők alkalmazásának javaslata különböző klinikai állapotokban

ÁLLAPOT	GYÓGYSZER
Tünetmentes szervkárosodás	
L VH	ACE-gátló, kalciumantagonista, ARB, I-1 agonista
Tünetmentes atherosclerosis	Kalciumantagonista, ACE-inhibitor
Microalbuminuria	ACE-gátló, ARB
Veseműködési zavar	ACE-gátló, ARB
Klinikai CV esemény	
Előző stroke	Bármely hatóanyag, mely hatékonyan csökkenti a BP-t
Előző szívinfarktus	BB, ACE-gátló, ARB
Angina pectoris	BB, kalciumantagonista
Szívelégtelenség	Diuretikum, BB, ACE-gátló, ARB, mineralokortikoidreceptor-antagonisták
Aortaaneurysma	BB, nem dihidropiridin kalciumantagonista
Pitvarfibrilláció, prevenció	ARB, ACE-gátló, BB vagy mineralokortikoidreceptor-antagonista megfontolandó
Pitvarfibrilláció, kamrai frekvencia kontrollja	BB, nem dihidropiridin kalciumantagonista
ESRD/proteinuria	ACE-gátló, ARB
Perifériás artériás betegség	ACE-gátló, kalciumantagonista
Egyéb	
ISH (időskori)	Diuretikum, kalciumantagonista, ACE-gátló, ARB
Metabolikus szindróma	ACE-gátló, ARB, kalciumantagonista, I-1 agonista, indapamid
Diabetes mellitus	ACE-gátló, ARB, kalciumantagonista, indapamid
Terhesség	Methyldopa, kalciumantagonista, (BB)
Fekete bőrűek	Diuretikum, kalciumantagonista
Fokozott szimpatikotónia	I-1 agonista, BB
Hypericaemia	Losartan, dihidropiridin kalciumantagonista
COPD	Kalciumantagonista, indapamid, ARB, ACE-gátló

ACE: angiotenzin-konvertáló enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; BB: β -blokkoló; BP: vérnyomás; CV: cardiovascularis; ESRD: végstádiumú vesebetegség; ISH: izolált szisztolés hipertenzió; LVH: balkamra-hypertrophia; I-1 agonista: imidazol-1 receptor agonista; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

MHT Szakmai Irányelv 10. Kiadás Hypertonia és Nephrologia 2015;19(Suppl. 1):1-38.



Miért hatnak kevésbé az antihypertensivumok?

Gyógyszer	Csökkentett válasz oka
diuretikumok	• excesszív só bevitel • túlzott diuresis RAAS-t aktivál • nem megfelelő dózis
Gyógyszer	Csökkentett válasz oka
direkt vasodilatator	• só- és vízretenció • reflexes sympathicus aktiváció • hyperreninaemia
Gyógyszer	Csökkentett válasz oka
ACEI	• só- és vízretenció • hyperreninaemia → Ang II termelés növekszik



Antihypertenzív terápia stratégiai

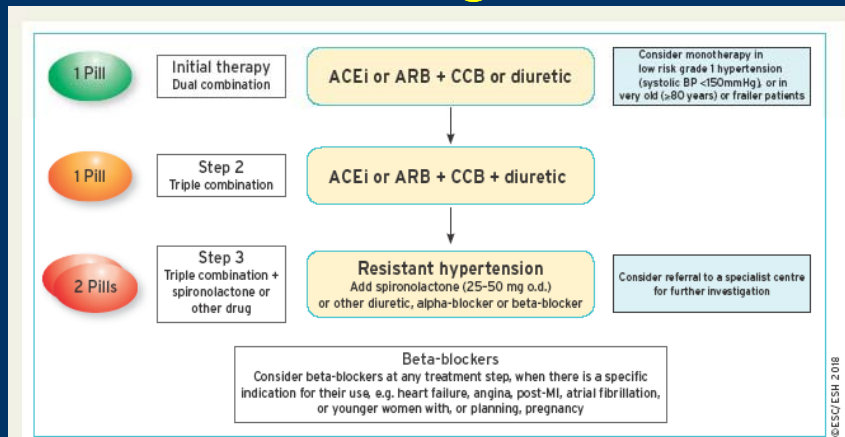
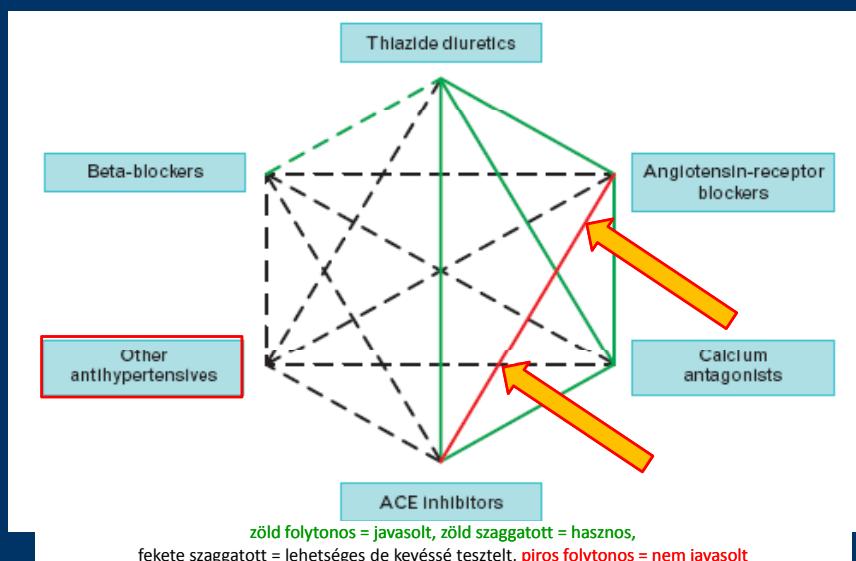


Figure 4 Core drug treatment strategy for uncomplicated hypertension. The core algorithm is also appropriate for most patients with HMOD, cerebrovascular disease, diabetes, or PAD. ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CCB = calcium channel blocker; HMOD = hypertension-mediated organ damage; MI = myocardial infarction; o.d. = omni die (every day); PAD = peripheral artery disease.

2018 ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2018;36(12):2284-2309.

2013 – lehetséges kombinációk



ESH-ESC Guidelines. J Hypertens 2013;31:1281-1357.

Terápiás stratégia 2018

Drug treatment strategy for hypertension

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Among all antihypertensive drugs, ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers, CCBs, and diuretics (thiazides and thiazide-like drugs such as chlorthalidone and indapamide) have demonstrated effective reduction of BP and CV events in RCTs, and thus are indicated as the basis of antihypertensive treatment strategies. ²	I	A
Combination treatment is recommended for most hypertensive patients as initial therapy. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACE inhibitor or an ARB) with a CCB or diuretic. Other combinations of the five major classes can be used. ^{233,318,327,329,341-345}	I	A
It is recommended that beta-blockers are combined with any of the other major drug classes when there are specific clinical situations, e.g. angina, post-myocardial infarction, heart failure, or heart rate control. ^{300,341}	I	A
It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in an SPC. Exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is <150 mmHg). ^{342,346,351}	I	B
It is recommended that if BP is not controlled ^c with a two-drug combination, treatment should be increased to a three-drug combination, usually a RAS blocker with a CCB and a thiazide/thiazide-like diuretic, preferably as an SPC. ^{349,350}	I	A
It is recommended that if BP is not controlled ^c with a three-drug combination, treatment should be increased by the addition of spironolactone or, if not tolerated, other diuretics such as amiloride or higher doses of other diuretics, a beta-blocker, or an alpha-blocker. ³¹⁰	I	B
The combination of two RAS blockers is not recommended. ^{291,298,299}	III	A

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; CV = cardiovascular; RAS = renin-angiotensin system; RCT = randomized controlled trial; SBP = systolic blood pressure; SPC = single-pill combination.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cAdherence should be checked.

ESH/ESC 2018

2018 ESH/ESC Guidelines, J Hypertens 2018;36(12):2284-2309.



A leggyakrabban alkalmazott vérnyomáscsökkentők terhességben

ANTIHYPERTENZÍV SZER	DÓZIS	
Sürgősségi vérnyomáscsökkentés céljából		
Methyldopa	500-3000 mg/nap	
Nifedipin retard	30-120 mg/nap	
Metoprolol	25-50 mg/nap	
Labetalol*	200-2400 mg/nap	
Sürgősségi vérnyomáscsökkentés céljából		
ANTIHYPERTENZÍV SZER	DÓZIS	VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS KEZDETE
Nifedipin	10 mg sublingualisan, sz.e. 30 perc múlva ismételhető	10-15 perc
Hydralazin	5 mg iv. vagy im., szükség esetén 20 percenként ismételhető 20 mg összdózsig, infúzióban 0,5-10 mg/óra	iv. 10 perc, im. 20-30 perc
Urapidil	10-50 mg iv. (lassan), szükség esetén ismételhető, infúzióban 9 mg/óra fenntartó dózis	5 perc
Labetalol*	20 mg iv., szükség esetén 20-30 percenként ismételhető 20-80 mg dózisokban 300 mg összdózsig, infúzióban	5-10 perc

*Hazánkban a szülészeti gyakorlatban nem terjedt el a használata.

MHT Szakmai Irányelv 10. Kiadás Hypertonia és Nephrologia 2015;19(Suppl. 1):1-38.



Kronoterápia

1.

- betegek cirkadián vérnyomásprofiljának figyelembevételével beállított gyógyszeres kezelés
- jelentős különbségek vannak ugyanis a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek **kronokinetikájában és kronofarmakodinámiájában** (pl. „morning surge” megelőzés, vasodilatator hatásúakat inkább éjjel, stb.)
- DE! Ennek egyik nem típusos formája, az *alkalmazási előírástól eltérő alkalmazás* pl. naponta 2x adagolni hosszú hatásúnak tartott szert - **EGYÉNRE SZABNI!**

¹ Szauder I, Ujhelyi G. Hypertonia és Nephrologia 2012;16(1):10-15.

