

A hipertónia mint kardiovaszkuláris kockázati tényező

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház



A hipertónia betegség a vezető halál-oki tényező világszerte. Prevalenciája a fejlett országok felnőtt lakossága körében 35-55%. A megfelelő vérnyomás kontroll ugyanakkor még a fejlett országokban is mindössze 40-65%. Mivel a hipertóniás betegek túlnyomó többségének további kardiovaszkuláris rizikófaktorai is vannak,

ezért hipertóniásokban nemcsak a vérnyomást, hanem az összes befolyásolható kardiovaszkuláris rizikófaktorot kell egyidejűleg, lehetőleg fix-kombinációs készítményekkel kezelni, azaz előtérbe került egy új polypill stratégia.

Hypertension is the leading cause of global cardiovascular morbidity and mortality. The prevalence of high blood pressure is 35-55% in the adult population of developed countries and the proportion of well controlled hypertensive patients is not more than 40-65%. As the majority of individuals with hypertension tend to have more than one additional cardiovascular risk factor, not only the blood pressure, but every modifiable cardiovascular risk factor should also be simultaneously treated, possibly by fixed combination of drugs: a new polypill strategy is in focus.

A HIPERTÓNIA EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATA

Számos obszervációs vizsgálat igazolta, hogy a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás folyamatos kapcsolatban van mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomással [1, 2]. A koronária eseményekkel való összefüggés kevésbé bizonyult szorosnak, mint a stroke-kal, melyet így a legfontosabb „hipertóniával kapcsolatos” szövődménynek tekintenek [1]. Európa több, bár nem mindegyik régiójában azonban az emelkedett vérnyomás miatti járulékos halálozás a koszorúér események esetében nagyobb, mint a stroke esetében, mivel ezekben a régiókban a szívbetegség maradt a leggyakoribb kardiovaszkuláris betegség [3]. Továbbá mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás folytonos lineáris, és független összefüggést mutat a szívelégtelenség, a perifériás artériás betegséggel, a végstádiumú vesebetegséggel és a vaszkuláris demenciával, azaz a szellemi leépüléssel [4]. Következésképpen a hipertónia számos kardiovaszkuláris betegség valamint a kardiovaszkuláris halálozás jelentős kockázati tényezője. Ez és a magas vérnyo-

más rendkívül magas populációs prevalenciája (világszerte a felnőtt lakosság 30-55%-át érinti) [5, 6] magyarázza azt, hogy egy WHO közlemény a hipertóniát 26 rizikófaktor közül az összhálozás első számú okának tekinti mind a fejlett, mind a fejlődő régiókban [7].

A hipertónia prevalenciája az életkor előrehaladásával párhuzamosan növekszik és éles emelkedés tapasztalható a 60. életévet követően. Az életkor előrehaladásával növekvő hipertónia prevalencia jó része a szisztolés vérnyomás életkorral összefüggő növekedésével magyarázható, ugyanakkor a diasztolés vérnyomás már az 50-es évektől kezdve azonos szinten marad vagy csökken [8].

Egy több mint 310 000 fiatal és középkorú egyénben történt megfigyelés vizsgálat szerint a szisztolés vérnyomás meredekebb kockázatgrádienszt jelent minden egyes diasztolés vérnyomás kategóriában. A szisztolés vérnyomás minden korcsoportban jobban jelzi előre a koszorúér-betegségből eredő megbetegedést és halálozást, mint a diasztolés vérnyomás [9].

A legutóbbi években a kardiovaszkuláris kockázat és a szisztolés és a diasztolés vérnyomás közötti közvetlen kapcsolat bonyolultabbá vált, mivel az újabb obszervációs vizsgálatok metaanalízise szerint középkorú és idős egyéneknél a kockázat egyenesen arányos a szisztolés vérnyomással, ugyanakkor bármely adott szisztolés érték esetében a kimenetel fordítottan arányos a diasztolés vérnyomással [10], valamint a pulzusnyomással (szisztolés és diasztolés nyomás különbsége), amely különösen erős prediktív értékű [11]. A pulzusnyomás kockázati értéke a betegek klinikai jellemzőinek függvényében változhat. A napjainkban elérhető legnagyobb obszervációs vizsgálatokból származó metaanalízis [12] (61 vizsgálat közel egymillió, kardiovaszkuláris betegség nélküli egyénben, akiknek 70%-a európai) szerint mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás függetlenül és hasonló mértékben prediktív a stroke-ra és a koronária mortalitásra is, míg a pulzusnyomás hozzájárulása ahhoz kicsi, különösen az 55 évnél fiatalabb egyéneknél. Ezzel ellentétben a középkorú és az idősebb hipertóniás, kardiovaszkuláris kockázati tényezővel vagy társuló klinikai betegségekkel rendelkező egyéneknél a pulzusnyomás jelentős prediktív értékű a kardiovaszkuláris események tekintetében.

A vérnyomás az egyéb kockázati tényezőktől független folytonos lineáris kapcsolatban áll 40-89 év közötti valamennyi életkori csoportban mind a koszorúér betegség, mind a stroke kockázatával egészen a 115 Hgmm szisztolés és 75 Hgmm diasztolés értékektől [1, 12]. Ezen határértékektől kezdve minden 20/10 Hgmm vérnyomás növekedés megduplázza mindkét kardiovaszkuláris betegség koc-

kázatát. Ezek a tények a hipertónia definícióját önkényessé teszik. Ezért a hipertónia küszöbértékét (és a kezelés megkezdésének kezdőértékét) flexibilisnek kell tartani az egyén teljes kardiovaszkuláris kockázati szintje és kockázati profiljától függően [13]. Például adott vérnyomásérték elfogadhatatlanul magasnak és kezelést igénylőnek számíthat nagy kockázatú betegekben, de még elfogadható lehet kis kockázatú betegek esetében.

A hipertónia irányelvek hosszú időn át csak a vérnyomásra, mint a kezelés szükségességét és módját egyedül meghatározó tényezőre koncentráltak. A hipertónia diagnózisa és kezelése az újabb irányelvek szerint [13, 14] a teljes kardiovaszkuláris kockázattól függ. Ennek hátterében az áll, hogy a hipertóniás populáció kis hányadának van izolált vérnyomás-emelkedése, míg a nagy többségnek további kockázati tényezői is vannak [15, 17]. Fontos kapcsolat van a vérnyomás-emelkedés súlyossága, valamint a cukor- és zsírsanyagcsere károsodása (metabolikus rizikófaktorok) között. Ráadásul, amikor együttesen vannak jelen, a vérnyomás és a metabolikus kockázati tényezők egymást potenciózzák, az egyes összetevők összegénél nagyobb teljes kardiovaszkuláris kockázathoz vezetve [15,18]. Végül bizonyíték van arra is, hogy a nagy kardiovaszkuláris kockázatú egyéneknek az antihipertenzív kezelés határértékei és céljai szigorúbbak kell, hogy legyenek azoknál, melyeket a kisebb kockázat esetén használunk [13].

A VÉRNYOMÁS CSÖKKENTÉSE ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT

A prospektív obszervációs vizsgálatok metaanalízise szerint 10 Hgmm szisztolés vérnyomáscsökkentés a stroke mortalitás 40%-os és a koszorúér mortalitás 30%-os csökkenésével jár együtt [12].

A hagyományos, tiazid diuretikummal és béta-blokkolóval végzett randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok metaanalízise során azt találták, hogy (10-12/5-6 Hgmm-es szisztolés/diasztolés nyomás csökkentés a becsült értéknek megfelelően 38%-kal mérsékelte a stroke, ám attól eltérően mindössze 16%-kal a koszorúér betegség kockázatát [1].

Ezekkel a hagyományos antihipertenzív szerekkel kezelt hipertóniás egyének kardiovaszkuláris kockázata ugyancsak lényegesen meghaladta a kor és nem szerint illesztett normotenzív populációját [19]. Ezt a különbséget, amit Glasgow-paradoxonnak is neveznek, számos tényező magyarázhatja. Közülük talán a legfontosabb, hogy az egybehangzó felmérések szerint a napi gyakorlatban a <140/90 Hgmm-es vérnyomás célértékét a kezelt hipertóniások körében mindössze átlagosan 35-60%-ban sikerül elérni, azaz a kezelt hipertóniások legalább felének vérnyomása a kezelés ellenére magas [20].

Megfelelően titrált kombinációs kezeléssel a nagy klinikai vizsgálatokban a <140/90 Hgmm célérték esetén a diasztolés vérnyomást a betegek több mint 90%-ában, a szisztolést pedig több mint 60%-ban sikerült elérni [13]. Eh-

hez az esetek többségében kettős, de nem ritkán hármas, vagy még többes kombináció volt szükséges.

Emellett vannak meggyőző adatok arra nézve is [21], hogy fokozott kardiovaszkuláris kockázatú hipertóniásokban nemcsak a vérnyomás célértékének elérése alapvető a kockázat megfelelő csökkentése érdekében, hanem annak gyorsasága is (előnyösebb néhány hónapon belül).

HAGYOMÁNYOS VERSUS ÚJABB ANTIHIPERTENZÍV SZEREK

A hagyományos béta-blokkoló vagy tiazid diuretikus antihipertenzív kezelés és különösen ezek kombinációja az újkeletű 2-es típusú diabétesz kockázatát szignifikánsan fokozta a kezeletlen hipertóniásokhoz képest [22]. A hipertóniás betegekben végzett nagy, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok is egybehangzóan azt mutatták, hogy a béta-blokkoló vagy diuretikum kezelés néhány év alatt jelentősen növelte az inzulin rezisztenciát és a másodlagos végpontként vizsgált újkeletű 2-es típusú diabétesz kockázatát az újabb antihipertenzív szerekhez képest [23-25].

Számos bizonyíték van arra, hogy a renin-angiotenzin rendszer blokkolói ugyanakkor gátolják az inzulin rezisztenciát és megakadályozzák, vagy késleltetik a másodlagos végpontként vizsgált 2-es típusú diabétesz kialakulását hipertóniában.

Az eddigi bizonyítékok [26, 29] erősen arra utalnak, hogy a gyógyszer-indukálta diabétesz nem ártalmatlan jelenség, hanem hasonlóan fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot, mint az egyéb eredetű 2-es típusú diabétesz, de ennek minden kétséget kizáró bizonyítékai azonban még hiányoznak.

A béta-blokkolóknak és a tiazid diuretikumoknak további kedvezőtlen metabolikus hatásai is ismeretesek, úgymint: a HDL-koleszterin szint csökkentése, valamint a triglicerid- és húgysavszint emelése.

A népesség elöregedésével, a mozgásszegény életmód és az elhízás robbanásszerű terjedésével a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabétesz új globális epidémia képét ölti. Az is ismeretes, hogy a 2-es típusú diabétesz kardiovaszkuláris kockázata megközelíti a lezajlott szívinfarktuszét, tehát logikus, hogy az inzulin rezisztencia mérséklése rendkívül fontos tényező a hosszú távú kardiovaszkuláris kockázat csökkentése szempontjából. Tekintettel a metabolikus szindróma részjelenségeként megjelenő hipertónia gyakoriságára (a felnőtt populáció mintegy 20-30%-a), a hipertónia megfelelő gyógyszeres kezelése különös hangsúlyt kap.

Egy nagy randomizált klinikai vizsgálat kimutatta, hogy az újabb típusú antihipertenzív kombináció, azaz a tartós hatású kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinen alapuló és az ACE-gátló perindoprillel kiegészített kezelés sokkal hatékonyabban csökkentette számos kardiovaszkuláris végpont alakulását, mint a hagyományos, béta-blokkoló atenololon alapuló és tiazid diuretikummal kiegészített kombinációs kezelés [30].

A legújabban publikált nagy randomizált klinikai tanulmány az ACE-gátló + kalcium antagonistá fix kombinációnak az ACE-gátló + tiazid diuretikum fix kombinációval szembeni előnyeit igazolta a kardiovaszkuláris események és halálozás csökkentése tekintetében [31]. Ennek a vizsgálatnak további igen jelentős eredménye volt, hogy a nagy tanulmányok történetében először a hipertóniások 78%-ában sikerült elérni a <140/90 Hgmm-es vérnyomás célértéket. A vizsgálat továbbá erős evidenciát szolgáltatott a hipertónia beállítása során a fix kombinációs kezdőterápia alkalmazása mellett.

EGYIDEJŰ MULTIPLEX KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓCSÖKKENTÉS

A hipertóniás populáció kis hányadának van izoláltan csak vérnyomás-emelkedése, míg a nagy többségnek további kockázati tényezői is vannak (diabétesz, diszlipidémia, korai családi kardiovaszkuláris esemény stb). A megfigyeléses vizsgálatok szerint a szakorvoshoz forduló hipertóniások több mint 80%-ának további 3 kockázati tényezője volt [32]. Egy másik nagy, globális megfigyeléses tanulmány szerint amennyiben a hipertónia mellett további 3 rizikófaktor is jelen volt, akkor 20-szor nagyobb volt a valószínűsége a szívinfarktusz bekövetkezésének [33].

Paradigmaváltást jelentett a hipertónia kezelésében egy korábban már ismertett nagy randomizált klinikai vizsgálat

alvizsgálata [34], amely szerint jelentős további kardiovaszkuláris kockázatcsökkentés érhető el az újabb vérnyomáscsökkentő kombináció + atorvastatin együttes adásával olyan hipertóniás betegekben, akiknek egyébként nincsen kezelést igénylő hiperkoleszterinémiajuk. Az újabb antihipertenzív kombinációs kezelés + atorvastatin a kardiovaszkuláris események (mind a stroke, mind a koszorúér események) kockázatát 50%-kal csökkentette 3.5 év alatt a hagyományos antihipertenzív kezeléshez képest.

Ennek alapján leszögezhető, hogy hipertóniás egyéneknél nemcsak a vérnyomást, hanem a összes befolyásolható kardiovaszkuláris rizikófaktort kell egyidejűleg, lehetőleg fix-kombinációs készítményekkel kezelni, azaz célkeresztbe került egy új polypill stratégia.

Kategória	Szisztolés		Diasztolés
Optimális	<120	és	<80
Normális	120-129	és/vagy	80-84
Magas normális	130-139	és/vagy	85-89
1. fokú hipertónia	140-159	és/vagy	90-99
2. fokú hipertónia	160-179	és/vagy	100-109
3. fokú hipertónia	≥180	és/vagy	≥110

1. táblázat
A vérnyomásértékek definíciója és osztályozása (Hgmm)

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
- [2] Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- [3] European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac/UKbhfprg.
- [4] Kannel WB.: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576.
- [5] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J.: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223.;
- [6] Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F.: Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363-2369.
- [7] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347-1360.
- [8] Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D.: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315.
- [9] Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev Med* 1986; 15: 254-273.
- [10] Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH.: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.

- [11] Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20:145-151.
- [12] Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
- [13] The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and of the ESC. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25:1105-1187.
- [14] A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Szerk: Kiss I, Hypertonia és Nephrologia 2008, 12: (Suppl 2): 85-154.
- [15] Kannel WB.: Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1):S3-S10.
- [16] Assmann G, Schulte H.: The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116:1713-1724.
- [17] Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R.: Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45:1072-1077.
- [18] Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986; 15: 254-273.
- [19] Isles CG, Walker LM, Beevers GD et al.: Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertension*, 1986; 4: 141-156.
- [20] Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*. 2007; 167:141-147.
- [21] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al.: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet*, 2004, 363: 2022-31.
- [22] Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342:905-912.
- [23] Opie LH, Schall R.: Old antihypertensive and new diabetes. *J Hypertens*, 2004; 22:1453-1458.
- [24] Messerli FH, Grossman E, Leonetti G.: Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1845-1847.
- [25] Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO: Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala, *BMJ*. 1991;303(6805):755-60.
- [26] Dunder K, Lind L, Zethelius B, et al.: Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ*. 2003;326(7391):681.
- [27] Davey Smith G, Bracha Y, Svendsen KH, Neaton JD, Haffner SM, Kuller LH.: Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:313-322.
- [28] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al.: Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963-969.
- [29] Zanchetti A, Ruilope LM.: Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099-2110.
- [30] Dahlöf B on behalf of the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding endroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- [31] Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- [32] Mancia G.: Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian hypertensive patients under specialist care. *J Hypertens* 2004;22:51(57).
- [33] Yusuf S, Hawken S, Ounpuus S et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004;364:937-952.
- [34] Sever, P, Dahlöf B, Poulter N on behalf of the ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart J*, 2006; 27:2982-2988.