

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2008; 12 (4):111–162.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancina (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum
1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549

Mobil: (+36) 30 992-8538

E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Szerkesztő: Vincze Judit, rajz: Ángyán Gergő

Borítótér: Gál Tibor

Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.

1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239-5319 Fax: 340-1788

Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (4):111–162.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- A célérték elérésének nehézségei hypertoniabetegségben. Új kezelési stratégia
Difficulties in reaching blood pressure goals. New therapeutic strategies
Kékes Ede, Kiss István 113
- Az erythropoesist stimuláló szerek szerkezete és biológiai hatása I.
Structure and biological effects of erythropoiesis stimulating agents I.
Reusz György, Kis Éva, Szabó J Attila 123
- Hyponatraemia és volumenreguláció
Hyponatremia and volume regulation
Sulyok Endre, Dóczy Tamás. 133

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- 11-16 éves serdülők vérnyomás- és BMI-értékeinek nemzetközi összehasonlítása
International comparison of blood pressure and BMI values in schoolchildren aged 11-16 years
Baráth Ákos, Boda Krisztina, Tichy Marietta, Károly Éva, Túri Sándor 139

KONGRESSZUSI HÍREK

- Beszámoló az Európai Gyermekkorai Klinikai Kutatások Társasága
(*European Society of Pediatric Clinical Research*) 17. kongresszusáról
Reusz György 146

TÁRSASÁGI HÍREK. 158

A célérték elérésének nehézségei hypertoniabetegségben. Új kezelési stratégia

Difficulties in reaching blood pressure goals. New therapeutic strategies

Kékes Ede¹, Kiss István²

¹ IMS Kardiológia-Hypertonia Szakrendelés

² Főv. Önk. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil, B.Braun Avitum Hungaria Zrt. 1. sz. Dialízisközpont és Semmelweis Egyetem, ÁOK, Geriátriai Tanszéki Csoport

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (4):113-122.

ÖSSZEFOGLALÁS Magas vérnyomás betegségben a célvérnyomás elérése az egyik legfontosabb feladat, mert ezzel lehet a szervi szövődmények kialakulását megakadályozni. Amerikában és Európában egyaránt nem kielégítő – bár növekvő – mértékben érik el a betegek a célvérnyomást. A cukorbeteg hypertoniás egyénekénél – mivel itt a cél <130/80 Hgmm – még nehezebb a megvalósítás. A célérték eléréséhez ma már több szer együttes adására van szükség. A másik fontos célkitűzés a komplex kezelés elindítása. Ma már magas normális vérnyomás esetében is indikált lehet a gyógyszeres kezelés, ha szövődmény, vagy társbetegség áll fenn. A fenti célok elérése új stratégiát igényel, melyen belül a polypill terápia egyre nagyobb helyet foglal el.

Kulcsszavak: hypertonia, hypertonia cukorbetegséggel, vérnyomás-célérték, magas normális vérnyomás, polypill kezelési forma

SUMMARY One of the most important tasks in the hypertensive population is to reach the blood pressure target, because it gives a possibility for preventing the hypertensive complications. In USA and Europe as well the proportion of patients reaching the <140/90 mmHg goal in the general hypertensive population is not satisfactory, but an increasing tendency is existing. In hypertensive patients with diabetes the situation is worse because of the lower target (<130/80 mmHg). For reaching the target blood pressure it is necessary to give more than one drug. Today, in the case of high normal blood pressure starting of a complex therapy including drugs is indicated, especially if organ damages or associated other cardiovascular diseases are present. The new therapeutic strategy requires complex solutions including the polypill treatment.

Key words: hypertension, hypertension with diabetes, target blood pressure, high normal blood pressure, polypill treatment

Levelezési cím:

Prof. Dr. Kékes Ede
IMS Kardiológia Budapest
1035 Vihar u. 29.
E-mail: ede.kekes@imskft.hu

RÖVID TARTALOM

1. A hypertonia kontrollja – a célérték elérése Európában és az USA-ban
2. A célérték elérése diabeteses hypertoniás betegekben
3. A magas normális vérnyomás jelentősége
4. Aktuális kérdések az antihypertensív gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban
 - 4.1 Az antihypertensív gyógyszerek és az új 2-es típusú diabetes mellitus kockázata
 - 4.2 A béta-blokkolók helye és szerepe az antihypertensív kezelésben
 - 4.3 Fix vagy nem-fix gyógyszerkombinációk
 - 4.4 A polypill stratégia

1 A HYPERTONIA KONTROLLJA – A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE EURÓPÁBAN ÉS AZ USA-BAN

A hypertonia megfelelő beállításának sikere rendkívül fontos tényező, hiszen ez szabja meg, hogy az elkövetkező években kialakulnak-e cardiovascularis szövődmények vagy szervi elváltozások a betegekben. Az erre vonatkozó egyik legsikeresebb felmérés Londonból indult, amelyet a TNS Healthcare elsősorban piackutatói célból készített 1980-ban.

2004-ben Európa öt országában és az Egyesült Államokban (USA) 990 háziorvostól, 291 kardiológustól és 294 belgyógyásztól kértek adatokat speciális kérdőíves módszerrel, hogy megítéljék a hypertoniás betegek kezelésének módját, a gyógyszeres terápia formáit és a sikeres kezelés (célvérnyomás elérésének) arányát (1). A keresztmetszeti felmérés során (Cardiomonitor rendszer) Franciaországból, Angliából, Olaszországból, Spanyolországból és Németországból, illetve

az USA-ból kaptak megbízható adatokat. A felmérésben részt vevő orvosokat szigorúan minősítették és csak azok vehettek részt a vizsgálatban, akiknél hetente a megfelelő számú beteg fordult meg. A felmérésben összesen 21 053 hypertoniás beteg adatait rögzítették (2). Az ellenőrzés megbízhatóságát az is jellemezte, hogy a bevont hypertoniás betegek megoszlása kor és nem szempontjából szinte teljesen egyforma volt az egyes országokban [65 ± 20 év (átlag $\pm$ SD)]. A két

1. táblázat. A vizsgálatban résztvevő országokban a betegek korának átlaga, a nemek aránya, valamint a koszorúér és a perifériás érbetegség előfordulási százaléka

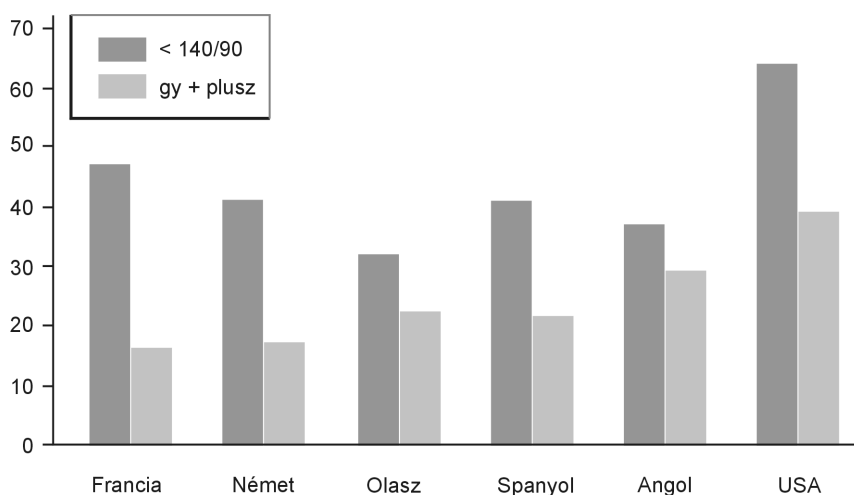
Jellemzők	Franciaország	Spanyolország	Németország	Anglia	Olaszország	USA
Kor (év)	66	65	65	64	66	63
Férfi (%)	51	58	54	52	51	53
IHD (%)	17	44	21	20	30	36
PAD (%)	9	10	6	9	4	8

2. táblázat. A kezelés előtti kiindulási vérnyomásérték [systolés (SBP-e), illetve diastolés (DBP-e) és a felmérésben szereplő hypertoniás betegek legutolsó mérési adatai (SBP-u, illetve DBP-u)

Vérnyomás	Franciaország	Spanyolország	Németország	Anglia	Olaszország	USA
SBP e	170	170	167	168	173	161
DBP e	96	96	96	97	99	94
SBP u	139	141	143	141	144	134
DBP u	80	83	84	83	82	79

3. táblázat. A gyógyszeres kezelés formái és szokásai az egyes országokban

Gyógyszerek	Franciaország	Spanyolország	Németország	Anglia	Olaszország	USA
Thiazid diuretikumok	30	29	28	30	29	30
Béta-blokkolók	30	48	22	20	42	43
Kalciumantagonisták	30	20	30	15	30	28
ACE-gátlók	26	45	50	35	36	42
ARB-k	32	22	20	28	18	23
Kombinált kezelés	55	58	56	40	58	62



1. ábra. Az egyes országokban a célértéket elért betegek aránya százalékban (<140/90). A „gy+plusz” oszlop jelzi azon betegek arányát százalékban, akiknél a nem megfelelő vérnyomás kontroll miatt az orvosok emelték a gyógyszerek számát (2)

leggyakoribb társbetegség az ischaemiás szívbetegség (IHD) és a perifériás érbetegség (PAD) volt (1. táblázat).

A gyógyszeres kezelés indítása előtti vérnyomásérték arra is utal, hogy milyen mértékben sikerült populációs szinten befolyásolni a vérnyomást. Ebben a tekintetben az amerikai adatok voltak a legjobbak, mert ott volt a legalacsonyabb a kiindulási átlag (161/94 Hgmm). A felmérésben szereplő legutolsó mért vérnyomásértékekkel minden országban elérték a diastolés célértéket (90 Hgmm alatt), azonban csak két országban került a systolés átlag 140 Hgmm alá (2. táblázat). A legalacsonyabb átlagot az USA-ban érték el (134 Hgmm).

A gyógyszeres kezelésben észrevehető változás alakult ki az előző évtizedekhez képest. Ez elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) gátlószerek dominanciáját jelenti, ahol az angiotenzin konvertáló enzimgátlók (ACE-gátlók) mellett az angiotenzin-II 1-es típusú receptor-blokkolók (ARB) is egyre nagyobb helyet kaptak. A legnagyobb változás azonban az, hogy az összes vizsgált országban a kombinált kezelésben részesülők aránya elérheti akár a 60%-ot is (3. táblázat). A kombinált kezelésben részesülők aránya az USA-ban volt a legnagyobb (62%).

Az egyes országokban megvizsgálták a célértéket elérő (140/90 Hgmm alatt) hypertoniás betegek arányát is. A régebbi felmérésekhez viszonyítva a célértéket elérők száma szignifikánsan emelkedett; Európában elérte, sőt több országban meghaladta a 40%-ot is, az USA-ban pedig kimagaslóan magas értéket értek el 2000 után; ebben a vizsgálatban ez 63% volt. Az is megfigyelhető volt, hogy egyre több kezelőorvos – a nem sikeres kezelés esetében – a hypertonia megfelelő kontrollálása érdekében növeli az alkalmazott gyógyszerek számát (1. ábra). Ezt nagyon fontosnak tartjuk, mert az USA-ban a NHANES felmérésnél (3) a legutolsó elemzés során (2000-ben) a kontrollált betegek száma csak 31% volt. Mancini és Grassi 2002–2004-ben készült (4,5) európai feldolgozása pedig jelezte, hogy Európában ez a szám 16–35% közöttire te-

4. táblázat. Európai felmérés: a 140/90 Hgmm alatti értéket kezeléssel elért hypertoniás betegek aránya (4, 5)

	%
Franciaország	32
Skócia	17,5
Belgium	25
Olaszország	21
Magyarország	27,8
Finnország	20,5
Spanyolország	16,3

hető, országonként jelentős eltéréssel (4. táblázat).

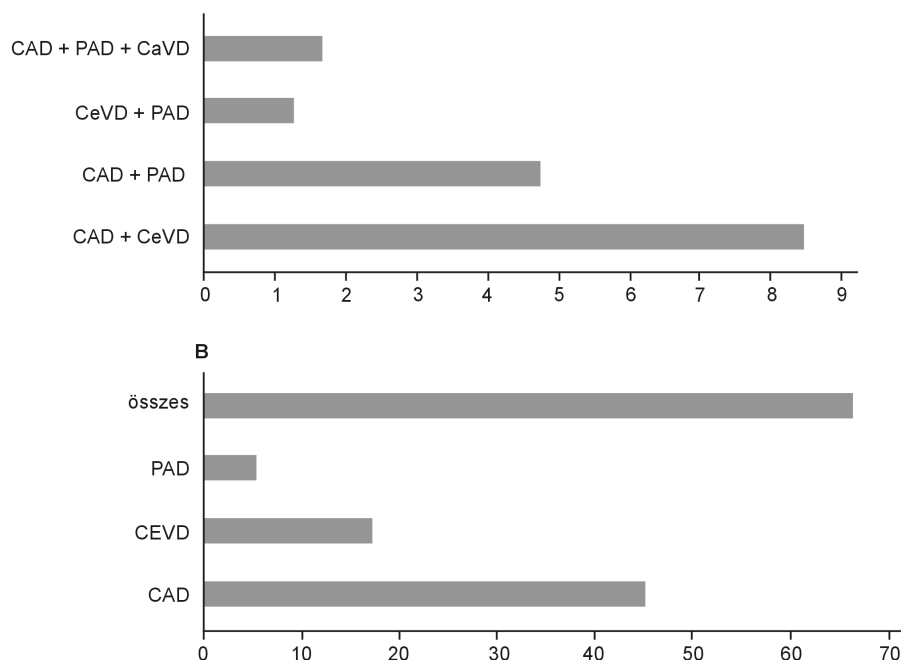
A megfelelően kontrollált hypertoniás betegek arányára Magyarországon 2000–2004 között a Mancini és Grassi által jelzett 27,8% volt jellemző. A hazai részletes felmérések arra utaltak, hogy az arány 20–35% közöttire tehető, és régióként jelentős eltérést mutat (6-9). A Magyar Hypertonia Regiszter első feldolgozása csaknem 40 000 hypertoniás beteg adatait ölelte fel. Az eredmények arra utaltak, hogy 2002–2005 között szemléletváltozás történt hazánkban és ezzel összefüggésben a célértéket elérők száma 38,8%-ra emelkedett (10).

2006–2007 között pedig újabb, csaknem 20 000 beteg adatainak felhasználásával igazolható volt, hogy ez az arány tovább növekedett (11). A diastolés vérnyomás tekintetében, hazánkban is nagy volt a célértéket elérők arányszáma, míg a systolés célérték elérése 2007-re a betegek közel 44%-ában sikerült (5. táblázat).

Teljes egyetértés alakult ki abban, hogy cardiovascularis kockázat csökkentéséhez a célérték elérésének arányát maximálisan növelni kell és ez csak úgy érhető el, ha megfelelő

5. táblázat. A Magyar Hypertonia Regiszter 2005. és 2007. évi feldolgozásának eredménye

	2005	2007
<140 Hgmm SBP	42,5	47,6
<90 Hgmm DBP	64,6%	68,7%
<140/90 Hgmm	38,8%	43,9%
	n= 38 349	n= 18 113



2. ábra. A Reach regiszter adatai (2006) alapján készült felmérés 44 országban (12)

A: a kombinált – több érszakaszra kiterjedő cardiovascularis események populáció szintű prevalenciája.

B: az egy érszakaszra kiterjedő betegségek előfordulása.

Az x tengelyen a populáció szintű előfordulás látható százalékban.

Rövidítések: CeVD= agyi vaszkuláris esemény, CAD= koszorúér esemény, PAD= perifériás vaszkuláris esemény

gyógyszer-kombinációkat alkalmazunk és a hypertoniabetegséget kellően agresszív módon kezeljük (2). Csak ezzel a módszerrel lehet megváltoztatnunk a jelenlegi kedvezőtlen globális cardiovascularis helyzetet, amelyet legjobban a Reach Regiszter adataival lehet jellemezni. Ezt 44 országban gyűjtötték össze, 69 055 résztvevővel (2. ábra) és az eredmények azt mutatják, hogy az athero-thrombotikus folyamatokból eredő klinikai események igen nagy számban fordulnak elő a populációkban, sőt egyre gyakoribb a több érszakaszra lokalizálódott érstruktúra károsodásból eredő esemény (12).

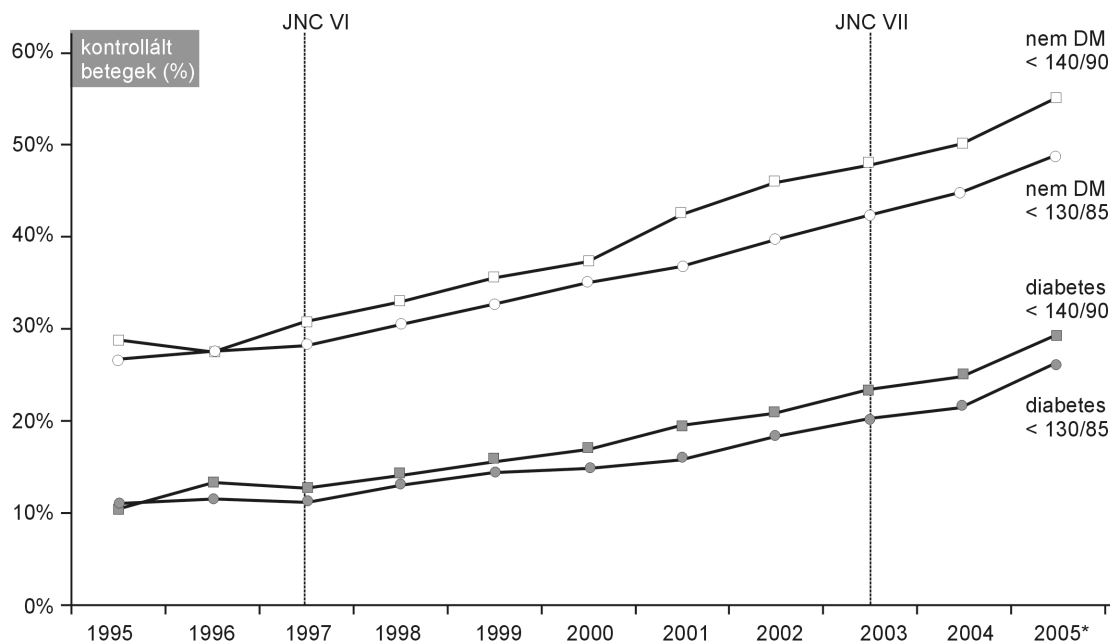
A nagy, randomizált klinikai vizsgálatokban a vérnyomás célértékének eléréséhez legalább két szer kombinált adására volt szükség, de rendszerint ennél többet is adtak (6. táblázat).

Összességében azt mondhatjuk, hogy az utóbbi években nagy erőfeszítések történtek a hypertoniabetegség ellátására vonatkozó szakmai irányel-

vek megfogalmazásában és a terápiás gyakorlatban is, annak érdekében, hogy minél több hypertoniás beteg érje el a célvérnyomásértéket. A 2000. évtől kezdve az egész világon egyre nagyobb a célértéket elérők betegek szám-

6. táblázat. Az antihypertenzív terápiás tanulmányokban a célérték eléréséhez alkalmazott gyógyszerek száma

Vizsgálat	Systolés vérnyomás (Hgmm)	Gyógyszerek száma (darab)
INVEST	136	3,5
ACCOMPLISH	132	2,3
CONVINCE	137	3,1
ALLHAT	138	2,1
IDNT	138	2,8
RENAAL	141	2,9
UKPDS	144	2,8
HOT	138	3,2
AASK	128	2,9



3. ábra. A célvérnyomást elérő hypertónás diabeteses és nem-diabeteses betegek százaléka az Egyesült Államokban 1995–2005 között (2)

□ = nem diabeteses betegek célvérnyomás elérése (%) (<140/90 Hgmm)
 ○ = nem diabeteses betegek célvérnyomás elérése (%) (<130/85 Hgmm)
 ■ = diabeteses betegek célvérnyomás elérése (%) (<140/90 Hgmm)
 ● = diabeteses betegek célvérnyomás elérése (%) (<130/85 Hgmm)

aránya, de még messze nem kielégítő. A legutolsó felmérések alapján az arányszám a legmagasabb az USA-ban, ahol a hypertonia agresszívebb kezelési módját indították el, beleértve a fix és nem-fix gyógyszer-kombinációk kiterjedtebb alkalmazását.

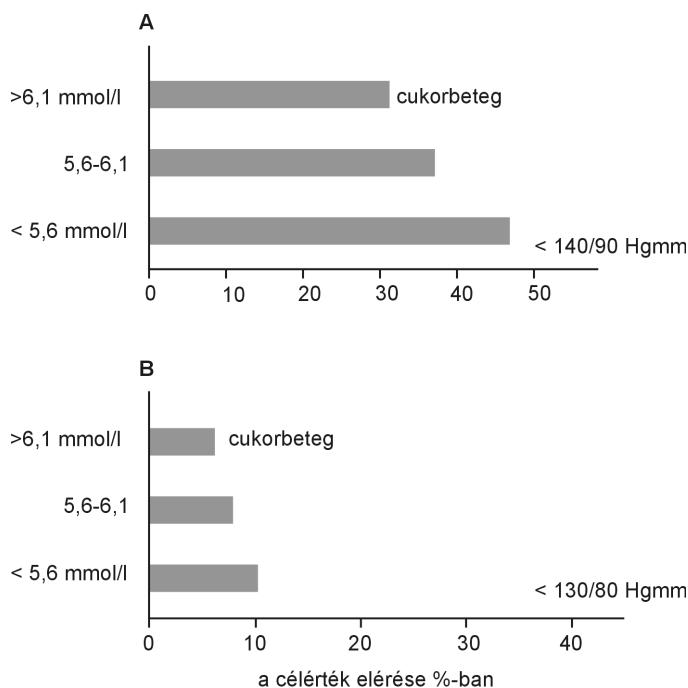
2. A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE DIABETESES HYPERTONIÁS BETEGEKBEN

A 2-es típusú diabetes mellitusban az esetek 90%-ában inzulinrezisztencia van és a betegséghez centrális obesitas, hypertonia, dyslipidaemia, prothromboticus állapot, valamint endothel-diszfunkció társul háttérben a progresszív atheroscleroticus folyamattal (13). Ma már tudjuk, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusban a szövődmények kialakulását csak kombinált gyógyszeres kezeléssel tudjuk uralni (UKPDS, STENO-2, DREAM vizsgálatok; 14, 15, 16) és ez akkor különösen igaz, ha a diabeteshez hypertoniabetegség is társul. Ebben az esetben még intenzívebb kezelést kell alkalmazni. Saydah 2004-ben (17) számolt be arról a NHANES 1999-

2000 években készült felmérése alapján, hogy a 2-es típusú diabeteses betegek mindössze 35%-a érte el az irányelvekben igényelt 130/80 Hgmm alatti célvérnyomás értéket. Az intenzív, agresszív kezelés fontosságát erősíti a STENO-2 vizsgálat (15), melyben albuminuriával járó 2-es típusú diabeteses betegeket kombinált antilipidaemiás, antihypertensív és antiglykaemiás terápiában részesítettek egyszerre és átlagosan 7,8 évig ellenőrizték a nem végzetes myocardialis infarctus, stroke, súlyos perifériás artériás szűkület, valamint a beavatkozások intenzitása szempontjából. Az intenzív kezelés összességében is eredményes volt, a hypertonia kontrollja további kedvező eredményt hozott. Ezzel a hagyományos kezeléshez képest a systolés és diastolés vérnyomás csökkentésének mértékét rendre –3/–8 Hgmm-ről –14/–12 Hgmm-re tudták növelni.

Wang és mtsai 2007-ben közzétett elemzésükben (18) egy olyan amerikai adatbázist dolgoztak fel, amelyben reprezentatív felmérés alapján 19 606 diabeteses és 162 672 nemdiabeteses hypertoniás beteg adata szerepelt. Ez

populációs szinten 76 millió cukorbeteg és 638 millió nem cukorbeteg jelentett. A megfigyelés 1995–2005 közötti időszakra terjedt ki, mely időszakban kétszer változott a cukorbetegre vonatkozó hypertoniás célérték (1997-ben 130/85 Hgmm és 2003-ban pedig 130/80 Hgmm alatti érték). A 20 éves megfigyelési időszak alatt mindkét csoportban emelkedett a célértéket elérők száma, azonban a diabeteses betegeknek ez arány szignifikánsan alacsonyabb volt (3. ábra). Amikor a regressziós számításokat végezték, azt tapasztalták, hogy diabeteses hypertoniások esetében a célérték szigorítása (<130/80 Hgmm) nem hozta meg a várt javulást, sőt a nem-diabeteses és diabeteses hypertoniásoknál a két terápiás célérték, görbe inkább távolodott egymástól. A nem kielégítő eredménynek több oka volt: a betegek nem megfelelő felvilágosítása, a kezelőorvosok nem alkalmazták a javasolt agresszív kezelést, vagy nem vették figyelembe az alacsonyabbra változott célértéket. Másrésről a biztosítók költségnövekedése is befolyásolhatta az eredményeket (19).



4. ábra. A 140/90 Hgmm alatti, illetve 130/80 Hgmm alatti célérték elérése az éhomi vércukor érték függvényében. A nem diabeteses hypertóniásoknál a célérték 140/90 Hgmm alatti, ezt a betegek 45,2%-ánál sikerült elérni. A diabeteses hypertóniás betegeknek a célérték 130/80 Hgmm alatti, ezt csak 6,8%-ban sikerült elérni. A metabolikus szindróma is rontja a célérték elérhetőségének arányát (mindkét ábrarészben a középső oszlopok) (11)

A magyarországi helyzet hasonló képet mutatott ebből a szempontból. Ha a Magyar Hypertonia Regiszter adataiban (11) a vérnyomás értékeket az éhomi vércukorszint függvényében vizsgáljuk, azt tapasztaltuk, hogy

- minél magasabb volt a vércukor érték, annál kevesebben érték el a 140/90 Hgmm-s célértéket
- még a nemdiabeteses hypertóniások esetében is csak a betegek 9,7%-ában sikerült a 130/80 Hgmm alatti értéket elérni
- manifest diabetes mellitusban szenvedő hypertóniásoknál (vércukor 6,1 mmol/l felett) csak a betegek 6,8%-ánál sikerült a célértéket elérni
- a metabolikus szindrómás hypertóniás betegeknek köztes eredményt találtunk (4. ábra).

Jermendy is jelezte közleményében (20), hogy a diabeteses hypertóniás betegeknek más speciális megfontolások is szükségesek annak érdekében,

hogy a kívánt célértéket el tudjuk érni. A Magyar Hypertonia Társaság „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalmának adatai alapján magunk is leírtuk, hogy a következő években kiemelten kell foglalkozni a diabeteses hypertóniás betegekkel, már a praediabetes állapotában (11).

3. A MAGAS NORMÁLIS VÉRNYOMÁS JELENTŐSÉGE

A NHANES III adatainak feldolgozása során Knight munkacsoportja (21) 9462 normotenzív egyént válasz-

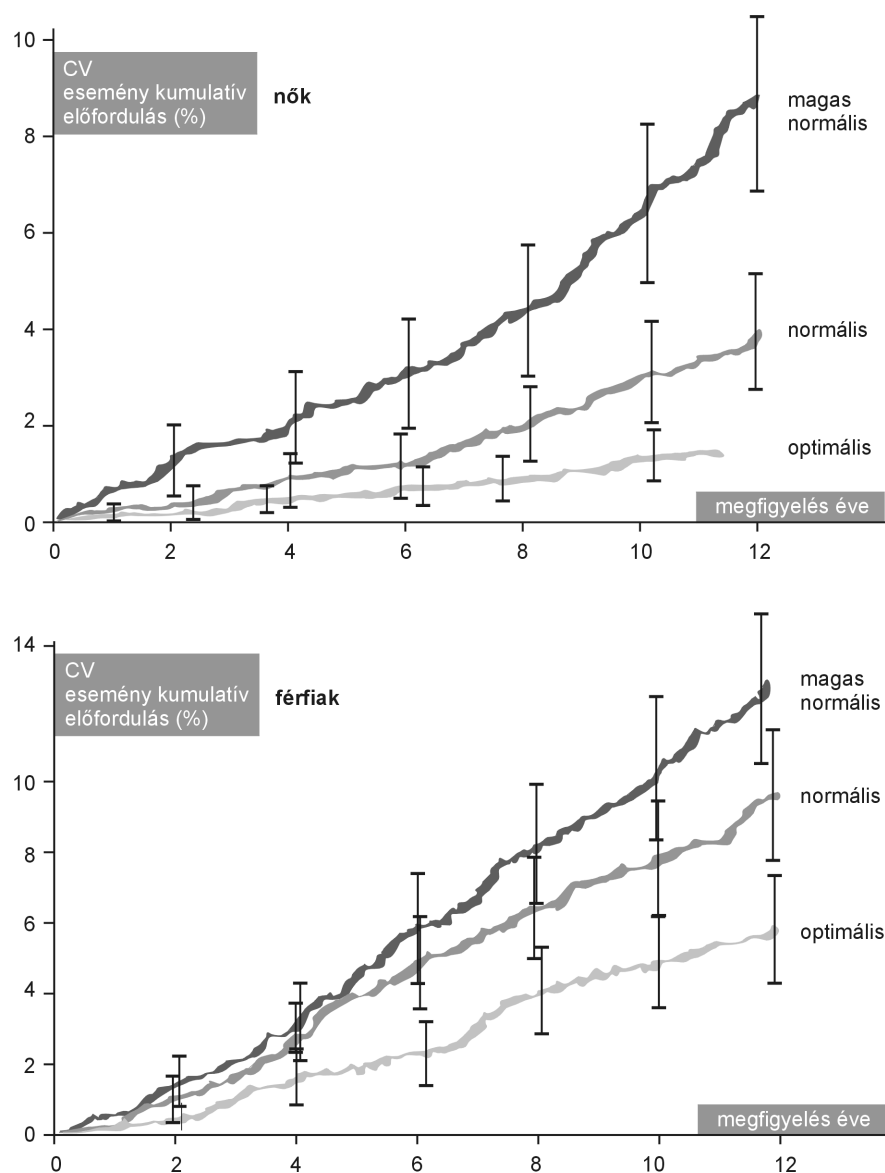
tott ki, akiknél sem diabetes, sem hypertonia előtörténet nem szerepelt, de a vérnyomásuk a magas normális kategóriába tartozott (a systolés vérnyomás 130–139 Hgmm között, a diastolés vérnyomás 85–89 Hgmm között). Egy másik csoportot is választottak, akiknél a vérnyomás optimális volt (120/80 Hgmm alatt). A két csoport összehasonlítása során azt tapasztalták, hogy a magas normális vérnyomásúaknál a microalbuminuria (mint a cardiovascularis károsodás előrejelzője) esélyhányados (Odds ratio, OR) értéke 2,13 volt, összehasonlítva az optimális vérnyomású csoporttal, azaz több mint kétszeres valószínűséggel fordult elő.

A másik meggyőző bizonyíték Vasan és munkatársai (22) nevéhez fűződik, akik a Framingham vizsgálatban részt vevő egyének közül 6859 főt (35-90 évest) figyeltek meg több mint egy évtizeden keresztül az optimális, normális és magas normális vérnyomás prognosztikai jelentősége szempontjából (5. ábra). A három csoport átlagos kiindulási vérnyomása szignifikánsan különbözött (7. táblázat). A cardiovascularis események előfordulása szempontjából különbség volt a három csoport között, ugyanis szignifikánsan nagyobb volt a cardiovascularis esemény előfordulás azoknál, akiknél a megfigyelési időszak kezdetekor már magas normális volt a vérnyomásuk. A férfiaknál pedig minden csoportban nagyobb volt az események megjelenési aránya. A relatív kockázat értéke (az optimális értékhez viszonyítva) nőknél 2,5, férfiaknál pedig 1,6 volt.

Nem véletlen, hogy a napjainkban megjelent és megújított kanadai (Canadian Hypertension Education program; CHEP) oktatási program-

7. táblázat. A 10 éves cardiovascularis esemény (Cve) előfordulása százalékban férfiaknál és nőknél, a kiindulási vérnyomás függvényében

Vérnyomás-kategória	NŐK		FÉRFIAK	
	Átlagos kiindulási vérnyomás (Hgmm)	10 éves Cve kumulatív előfordulása (%)	Átlagos kiindulási vérnyomás (Hgmm)	10 éves Cve kumulatív előfordulása (%)
Optimális	108/70	1,9	111/71	5,8
Normális	121/77	2,8	122/78	7,6
Magas normális	132/81	4,4	133/83	10,1



5. ábra. Az optimális, normális és a magas normális vérnyomás értékkel rendelkezők esetében különböző a kardiovaszkuláris események kumulatív előfordulása (22)

ban és a közösségi ajánlásban (23) kiemelten foglalkoznak a magas normális vérnyomással és javasolják az életvitel átalakítást, az alábbiaknak megfelelően:

- 30-60 perces fizikai aktivitás a hét minél több napján,
- a több zöldség gyümölcs, alacsony zsírtartalmú ételek fogyasztása,
- csak mérsékelt alkohol fogyasztás,

- a sófogyasztás csökkentése,
- a dohányzás eltiltása,
- túlsúly esetén legalább 5 kg testsúlycsökkentés.

Ennek a stratégiának megfelelően az Európai Hypertonia Társaság és a MHT kezelési irányelveiben (8. táblázat) is új értelmezést jelent, hogy a cardiovascularis kockázat mértéke a szervi manifesztációk, és/vagy a társbetegségek függvényében már a magas normális vérnyomás esetében is indokolt lehet a gyógyszeres kezelés elindítása (24-25).

4 AKTUÁLIS KÉRDÉSEK AZ ANTIHYPERTENSIV GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

4.1 Az antihypertensiv gyógyszerek és az új 2-es típusú diabetes mellitus kockázata

Az utóbbi évtizedben ismételten előkerült a diuretikumok adásának problémája, elsősorban a hypertoniás betegnél kialakuló új diabetes kialakulása miatt. A kérdés komolyságát növelve, hogy önmagában és a kombinációkban is nem ritkán napi 25-50 mg thiazid diuretikum szerepelt (26).

Felvetették azt a kérdést is, mi rosszabb a beteg számára: a kialakuló cukorbetegség vagy a magas vérnyomás fennmaradása (27). Abban egyetértés van, hogy az ACE-gátlók, az angiotenzin receptor blokkolók, sőt valószínűleg a kalciumantagonisták adagolása mellett kevesebb az új diabetes kialakulása (a HOPE, ALLHAT, VALUE vizsgálatok alapján).

Elliot és Meyer (26) egy speciális metaanalízis segítségével 1966–2006 között időszakban 143 153 beteg esetében elemezték a hosszú ideig tartó klinikai vizsgálatokat annak érdeké-

8. táblázat. A Magyar Hypertonia Társaság 2008. évi kezelési irányelve a magas normális vérnyomás esetében

	Nincs CV rizikó faktor	1-2 CV rizikó faktor	3 vagy több CV rizikófaktor, vagy metabolikus szindróma, vagy szervkárosodás	DM vagy vesebetegség	Igazolt CV vagy vesebetegség
Magas normális vérnyomás 130-139 / 85-89 Hgmm	Megfigyelés	Életmód-változtatás	Életmód-változtatás és a gyógyszeres kezelés megfontolása	Életmód-változtatás + gyógyszeres kezelés	Életmód változtatás + gyógyszeres kezelés

ben, hogy kiderítsék az egyes gyógyszer-családok hatását az új diabetes kialakulására. A metaanalízis egy speciális technikán, a „network meta-analízisen” alapul (27), mely lehetővé teszi, hogy két kezelés hatásosságát indirekt módon hasonlítsák össze. Ilyen típusú összehasonlítás az eddigi randomizált vizsgálatokban nem történt. Az elemzésbe bevont 22 vizsgálatból 17 hypertóniás betegekben történt, továbbá 3 nagy rizikójú betegcsoportban a magas vérnyomás is szerepelt adatként, ezért ugyancsak megfelelő elemzést lehetett végezni. A kiválasztásánál csak azon klinikai vizsgálatok szerepeltek, ahol az indításkor a betegeknek cukorbetegség nem állt fenn.

Amennyiben a diuretikumot vették indító gyógyszernek az összehasonlításnál a többi szer tekintetében az új diabetes megjelenésének esélyhányadosa a diuretikumhoz viszonyítva lényegesen kevesebb volt (9. táblázat). Ebből egyértelműen arra lehetett következtetni, hogy a thiazid diuretikumok tartós kezelés során elősegíthetik az új diabetes mellitus kialakulását.

9. táblázat. Az antihypertensív gyógyszerek új diabest okozó hatása a diuretikumokhoz viszonyítva (27)

Gyógyszer-család	Esélyhányados
ARB	0,57
ACEI	0,67
Kalciumantagonista	0,75
Placebo	0,77
Béta-blokkoló	0,90

4.2 A béta-blokkolók helye és szerepe az antihypertensív kezelésben

2003-ban a 29 randomizált vizsgálatot egyesítő elemzésnél (162 341 hypertóniás beteg adatai alapján) az ACE-gátló, ARB és kalciumantagonista antihypertensív kezelés és a régi szerek (béta-blokkoló és diuretikum) összehasonlítása során még egyértelmű volt, hogy, közöttük a cardiovascularis prevenció tekintetében értékelhető különbség nincs (36). A nagy cardiovascularis események, a cardiovascularis halálozás és az összes halálo-

zás tekintetében értékelhető differencia nem volt az új és a hagyományos kezelés között (relatív rizikó 0,99 és 1,03 között mozgott), sőt a stroke tekintetében az újabb gyógyszerek még kedvezőbb eredményt mutattak. A teljesség kedvéért hangsúlyozzuk, hogy a legtöbb vizsgálatban kombinált, béta-blokkoló + (általában thiazid) diuretikus kezelés szerepelt a hagyományos terápiában.

Az első „áttörő” értékű metaanalízist 2005-ben *Lindholm, Carlberg és Samuelsson* mutatták be a *Lancet* hasábjain (37). Ezt az elemzést a „Cochran Library” és „PubMed” adataiból végezték. A céljuk az volt, hogy elemezzék a béta-blokkolók hatását a cardiovascularis események megelőzése szempontjából. Az első értékelésben a béta-blokkoló kezelést az egyéb antihypertensív kezelésekkel hasonlították össze hypertóniás betegekben, 13 randomizált vizsgálatra alapozva (10 5951 beteg). A második elemzésben 27 433 hypertóniás betegben a béta-blokkoló terápiát placebo kezeléssel hasonlították össze. A béta-blokkoló és más antihypertensív szer összehasonlításakor a béta-blokkoló kezelés a stroke előfordulását 16%-kal, a teljes mortalitást 3%-kal emelte, míg a myocardialis infarctus tekintetében a más gyógyszerekhez képest nem volt kockázati különbség. Ha a béta-blokkolók közül az atenolol hatását külön vizsgálták, ebben az esetben a stroke előfordulási gyakorisága 26%-kal több volt. Kombinált béta-blokkoló és diuretikus kezelés esetében a stroke rizikó növekedése 9%-os volt. A béta-blokkoló placebóval történő összehasonlításakor a béta-blokkoló csoportban a stroke gyakoriság 19%-al csökkent és mérsékelt volt a változás a myocardialis infarctus és az össz-mortalitás tekintetében. Ez esetben is az atenolollal végzett kezelés kedvezőtlenebb eredményt adott.

Szerzők az eredményeket úgy értelmezték, hogy a béta-blokkolót nem indokolt hypertonia betegség esetében az első vonalbeli szerek közé sorolni. Ez természetesen nem vonatkozik a béta-blokkolók egyéb, cardialis indikációs területeire. Egyúttal javasolták, hogy a nagy tanulmányokban a béta-blokkoló ne legyen a továbbiakban

referenciaszer. Az értékelésnek számos hibája is van, egyrészt a választott vizsgálatoknál dominánsan csak a régebbi béta-blokkolókat, kiemelten az atenololt alkalmazták, másrészt sok esetben a kevés vizsgálati esetszám befolyásolta a statisztikai értékelést.

A harmadik nagy metaanalízist *Khan és McAlister* mutatták be 2006-ban (38). 21 antihypertensív terápiás vizsgálatot elemeztek 145 811 beteg adatainak felhasználásával annak megítélése érdekében, hogy a béta-blokkolók milyen prevenció értékűek (elsődleges végpont a stroke, a myocardialis infarctus és a halálozás voltak). Amikor placebokontrollos vizsgálatokat elemeztek, akkor a 60 év alatti egyéneknél a béta-blokkolók csökkentették az események előfordulását és a relatív rizikó 0,86 volt. 60 év feletti egyéneknél nem kaptak kedvező választ. Amikor a béta-blokkolókat más antihypertensív szerrel hasonlították össze, akkor fiatalabb egyéneknél a két szer hatása között nem volt különbség, 60 év felettiekénél azonban a relatív rizikó növekedett (1,06 volt). A szerzők úgy értékelték elemzésüket, hogy idősebb egyéneknél nem javasolják első vonalbeli szernek a béta-blokkolókat, fiatalabb hypertóniások esetében azonban képesek a cardiovascularis események megjelenésének kockázatát csökkenteni.

2006-ban és 2007-ben e tárgykörben két jelentős publikáció jelent meg (39-40). Ezekben 13 randomizált vizsgálatot elemeztek 91 561 hypertóniás beteg adatainak felhasználásával. A célt világosan megfogalmazták, a béta-blokkolók hatékonyságát vizsgálták 18 év feletti férfiakban és nem terhes nőkben a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentése tekintetében. Olyan vizsgálatokat elemeztek, ahol a béta-blokkolókat placebóval, vagy kezelés nélküli állapottal (4 vizsgálat), diuretikummal (5 vizsgálat), kalciumantagonistával (4 vizsgálat) és RAS-gátlóval (3 vizsgálat) hasonlították össze. A placebóval történő összehasonlítás eredménye az volt, hogy a teljes halálozás tekintetében a béta-blokkoló és a placebo között nincs különbség (relatív rizikó 1,07). A cardiovascularis mortalitás kockázatát (ezen belül kiemelten a

stroke-ot) a béta blokkoló csökkentette (relatív rizikó 0,88, illetve a stroke esetében 0,80). A kalciumantagonistákkal történő összehasonlításnál a CV események megjelenése terén azonban kedvezőtlen a béta-blokkoló adása elsősorban azért, mert a stroke kockázatát növelte: a stroke tekintetében a relatív rizikó 1,24. Még nagyobb különbséget figyeltek meg a RAS- gátló kezeléssel történő összehasonlításakor. A szerzők állásfoglalása korrekt. Kétségtelen, hogy a béta-blokkoló adása a stroke tekintetében mindenképpen kedvezőtlen, de nem tudnak különbséget tenni az egyes béta-blokkoló között (a vizsgálatok 75%-ban atenololt adtak). A helyes állásfoglaláshoz további új vizsgálatokra van szükség. Véleményünk szerint is a béta-blokkoló tekintetében a helyzet nem egyértelmű és még nem dőlt el, hiszen az új kedvező farmakológiai tulajdonsággal rendelkező béta-blokkolókkal eddig hosszantartó, randomizált vizsgálatokat még nem végeztek.

4.3 Fix vagy nem-fix gyógyszerkombinációk

A megfelelő célértékek elérése érdekében egyre kevésbé használjuk a monoterápiás megoldást. Helyette a kezelési „sémákban” a kombinációs terápia különböző formái – beleértve az egyre hasznosabb és gyakrabban alkal-

mazott fix kombinációkat – kerülnek előtérbe. A nagyobb randomizált antihypertensív terápiás tanulmányok összegyűjtése során bizonyossá vált, hogy a 140/90 Hgmm, illetve a 130/80 Hgmm alatti célértéket stabilan csak legalább 2, vagy 3 gyógyszer együttes adásával lehet elérni (41-43).

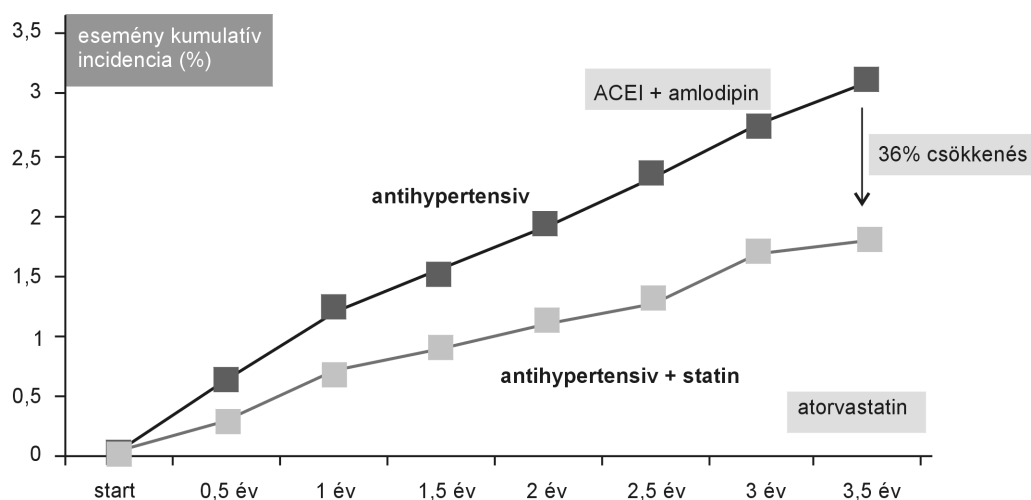
A siker érdekében az első jelentős törekvés az ACE-gátlók, vagy ARB-khez adott thiazid diuretikum készítmények voltak. Újabban előtérbe kerültek a dihydropyridin kalciumantagonistával (elsősorban amlodipinnel) történő ACE-gátló/ARB kombinációk. Jó példa az ACCOMPLISH vizsgálat (44), ahol a 42 hónapos kezelési időszak alatt az ACE-gátló + kalciumantagonista kombinációval ugyanolyan mértékű vérnyomáscsökkenést lehetett elérni, mint az ACE-gátló + thiazid diuretikum kezeléssel. Ugyanakkor azonban az előbbi kombinációnál a cardiovascularis esemény előfordulása szignifikánsan, 20%-kal kisebb méretű volt. Másrészt azt is ki kell emelnünk, hogy a célvérnyomást elérték száma igen magas, 60% feletti volt. Az ebben a vizsgálatban is alkalmazott amlodipin nagyon hasznos kapcsolódást jelentett, mert minden hypertonia formában, idős egyéneknél, izolált systolés hypertoniában és diabeteses hypertóniásoknál is sikerrel használják a különböző kombinációk tagjaként (45-46).

Kitűnő bizonyítékot szolgáltatott erre az ASCOT (BPLA) vizsgálat is (47), ahol a betegek 78%-a több mint két antihypertensív szert (amlodipin + ACE inhibitor) kapott. Az 5,5 éves megfigyelési időszak végére a nem diabeteses egyének 60%-a elérte a 140/90 Hgmm alatti, a diabeteses egyének 32%-a pedig a 130/80 Hgmm alatti célértéket. Hasonló sikert jelentett egy másik vizsgálatban az ARB (valsartan) kombinációja az amlodipinnel (48).

4.4 A polypill stratégia

Yusuf 2002-ben már kifejtette véleményét – az akkor ismert nagy nemzetközi tanulmányok elemzése után – hogy a szekunder prevenció esetében a béta-blokkoló 25%-kal, az aszpirin 25%-kal, az ACE-gátlók 25%-kal és a lipidcsökkentő statinok pedig 30%-kal képesek a cardiovascularis események relatív rizikóját csökkenteni (49). Wald és Low 2003-ban (50) felvetették, hogy a szekunder prevenció érdekében olyan tablettát kellene összeállítani, amelyben egy statin, egy ACE-gátló (antihypertensív gyógyszer) és antithrombocytá-szer együttesen van jelen. Ezt a felvetést a mára megvalósult polypill kezelési stratégia igazi kezdetének tekinthetjük.

Az utóbbi 1-2 évben már elkezdődött a fix kombinációjú antihyper-



6. ábra. Az antihypertensív kezeléshez hozzáadott statin nagyobb mértékben tudta kivédeni a cardiovascularis események megjelenését (36%-os csökkenés), mint az önmagában adott fix kombinációs antihypertensív terápia [Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al; ASCOT investigators. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361:1149-1158.]

tensiv szerek mellett olyan készítmények gyártása, amelyben egy antihypertensiv szert lipidcsökkentő készítménnyel kombináltak, és e készítményekkel megkezdődtek a klinikai vizsgálatok is. A kombinált lipidcsökkentő és antihypertensiv kezelés hatékonyságának meggyőző bizonyítékát adta az ASCOT LLA vizsgálat (51). A vizsgálatban az amlodipin + ACE-gátló kombinációhoz adott atorvastatin 36%-kal nagyobb mértékű csökkenést eredményezett a végzetes cardiovascularis eseményekben, összehasonlítva a „csak” antihypertensiv terápiával (6. ábra). Ugyanilyen eredményesnek könyvelhető el a GEMINI vizsgálat is (atorvastatin + amlodipin kombináció), amelyben

1220 dyslipidaemiás hypertóniás betegben a kombinált kezeléssel a betegek 51,9%-ában mind a vérnyomás, mind a lipidszint (LDL-koleszterin) esetében elérték a célértéket (52). Ezért ma már úgy vetődik fel a kérdés, hogy a gondos odafigyelés, vagy intervenció kapcsán milyen mértékben lehet egyidejűleg csökkenteni a vérnyomást és az LDL-koleszterin értékeket. A kettős célérték egyidejű elérésére törekvés a hagyományos kezelési formánál 14,1%-ról, míg a kiemelt odafigyelés az intervenciók eljárásoknál 25,4%-ra emelhető. Ezzel párhuzamosan szignifikánsan csökkenhet a CV események előfordulása (53). Mindezek alapján a World Heart Federation 2008-as állásfoglalásában

már rögzíti, hogy a polypill stratégia elérte a klinikai tesztelés fázisát (54).

Véleményünk szerint a magyarországi terápiás gyakorlat egyre inkább tükrözi a nemzetközi törekvéseket, illetve a Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelveiben foglaltakat. A Magyar Hypertonia Regiszter legutóbbi felmérése (2007) alapján a kezelt hypertóniás betegeknek csak 21%-a részesült monoterápiában, 31%-uk két gyógyszert és 15%-uknál 4, vagy több gyógyszert alkalmaztak a kezelőorvosok (11). Ez megfelel a magyar hypertóniás populáció nagy, illetve nagyon nagy cardiovascularis kockázatának, azzal, hogy az alkalmazott kombinációk összetételén még van további javítanivaló.

Irodalom

1. Taylor Nelson Sofres (TNS) Healthcare. CardioMonitor Methodology, Up to and Including 2004, Version 2. London, England: TNS Healthcare; April 2006.
2. 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.
3. Osthege Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Older U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. J Am Geriatr Soc. 2007; 55:1056-1065.
4. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. J Hypertens 2002; 20: 1461-1464.
5. Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G. Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. J Hypertens 2004; 22: 2387-96.
6. Kékes E, Balogh S, Császár A. A kardiovaszkuláris rizikóbecslés, mint a prevenció első lépcsője a háziorvosi praxisokban indított program. Metabolizmus 2004; Suppl/2: 1-5.
7. Kiss I, Jánosi I, Kékes E. Mi jellemzi a hypertóniás betegeket Magyarországon? Adatok a Magyar Hypertonia Regiszter vizsgálatából. I. rész Háziorvosi Továbbképző Szemle 2003, 8: 772-775
8. Kékes E. Nagy sziv- és érrendszeri kockázattal rendelkező hipertóniás betegek és kezelésük Metabolizmus 2006 IV 18-26
9. Tislér A, Kerkovits L, Farsang C, Kiss I. The GAP Project of Hungarian Society of Hypertension: Why do the family practitioners not reach the target blood pressure. 19th Scientific Meeting of the ISH – 12th European Meeting on Hypertension: ESH, 2002. június 23-27. Prága
10. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, de Châtel R, Farsang Cs, Kiss I. Kardiovaszkuláris rizikó a Magyarországon hipertóniás betegekben. A Magyar Hypertonia Társaság Éljen 140/90 Hgmm alatt mozgalom első eredményei. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2006; 11: 27-33.
11. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, Kiss I. a MHT munkacsoportja nevében Az Éljen 140/90 Hgmm ltt mozgalom két éve eredményekben I. rész. A célérték elérése a hypertóniás populációban Háziorvosi Továbbképző Szemle. 2008, 13: 73-78
12. Bhatt DL, Steg GS, Ohman EM, et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With atherothrombosis JAMA. 2006; 295:180-189.
13. Campbell IW, Purcell H. The silent sextet. Br J Diabetes Vasc Dis 2001; 1:3-6.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes. UKPDS. BMJ 1998; 317:720-6.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. STENO-2 N Engl J Med 2003; 348:383-93.
16. DREAM trial investigators: Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications Diabetes 2004 : 47, 1519-1527
17. Saydah SH, Radkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previous diagnosed diabetes JAMA 2004 291 335-342
18. Wang YR. Lack of effect of guideline changes on hypertension control for patients with diabetes in the US, 1995-2005. Diabetes C. are. 2007; 30:49-52
19. Blonde L. Current challenges in diabetes management. Clin Cornerstone 7 Suppl. 3:6-17, 2005
20. Jermendy Gy: Milyen körülményekre kell tekintettel lenni az antihypertensiv terápia megkezdésekor diabetes mellitusban? Orv Hetil 145: 949-956, 2004.
21. Knight EI, High-Normal Blood Pressure May Predict Cardiovascular Risk Am J Kidney Dis. 2003; 41:588-595
22. Vasan AS, Larson MG, Leip RP. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345: 1291-1297

23. Blood Pressure Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada, Canadian Hypertension Education Program (CHEP), Canadian Hypertension Society. Hypertension: 2007 public recommendations. <http://www.hypertension.ca/chep/docs/chep2007-recommendations-english.pdf> and <http://www2.heartandstroke.ca/images/english/CHEP-EN-2007.pdf>. Accessed February 21, 2007.
24. Mancia G, De Backer G, et al. ESH Guidelines Committee. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
25. A hypertóniabetegség kezelésének szakmai irányelvei – A Magyar Hypertónia Társaság állásfoglalása. Kiss I (szerk.). *Hypertonia és Nephrologia* 2008; 12 (S2):85–154.
26. Moser M. Diuretics and new onset diabetes. Is it a problem? *J. Hypertens.* 2005; 23:666–668
27. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al; ASCOT investigators. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1149–1158.
28. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363:2032.
29. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288:1981–1997
30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342:145–153.
31. Kuti EL; Baker WL; White CM The development of new-onset type 2 diabetes associated with choosing a calcium channel blocker compared to a diuretic or beta-blocker. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(6):1239–44
32. Barzilay JI, Pressel S, Davis BR, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Risk and impact of incident glucose disorders in hypertensive older adults treated with an ACE inhibitor, a diuretic, or a calcium channel blocker: a report from the ALLHAT trial. *Am J Hypertens.* 2004; 17(5, part 2 of 2):
33. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369:201–207.
34. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002; 21:2313–2324.
35. Progress Collaborative Group Effects of perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur. Heart J* 2003, 24: 475–484
36. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials *Lancet* 2003; 362: 1527–35
37. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A metaanalysis. *Lancet*. 2005; 366:1545–1553.
38. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006; 174:1737–1742.
39. Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2006; 24:2131–2141.
40. Wysong CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1):CD002003.
41. Struijker-Boudier HAJ, Ambrosioni E, Holzgreve H és mtsai The Need for Combination Antihypertensive Therapy to Reach Target Blood Pressures: What Has Been Learned From Clinical Practice and Morbidity-Mortality Trials? *Int J Clin Pract.* 2007; 61(9):1592–1602
42. Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G. Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. *J Hypertens* 2004; 22: 2387–96.
43. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004; 22: 2379–86.
44. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology 57th Annual Scientific Session; March 31, 2008; Chicago, USA.
45. Davidovich IM; Petrichko TA Combined therapy with amlodipin and lisinopril in arterial hypertension: efficacy of a low-dose combination. *Ter Arkh.* 2006; 78(5):65–8
46. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007 29: 563–580
47. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide 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.
48. Poldermans D, Gamboa R, Fomina I, et al. Comparative safety and blood pressure (BP)-lowering efficacy of a combination of amlodipine + valsartan and lisinopril + hydrochlorothiazide in patients with stage 2 hypertension. Program and abstracts of ASH 2006: 21st Annual Scientific Meeting; May 16–20, 2006; New York, NY. Abstract
49. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002, 360: 2–3
50. Wald NJ and Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
51. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–1158.
52. Neutel J, LaSalle J, Berman L, et al. Dual goal attainment with amlodipine/atorvastatin single pill in a broad range of patients: results from the GEMINI study. *Am J Hypertens.* 2004; 17: Suppl. A:184–188.
53. Benner JS, Cherry SB, Erhardt L, et al. A program to evaluate and communicate 10-yr risk of CHD reduces predicted risk versus usual care: The Risk Evaluation and Communication Health Outcomes and Utilization Trial (REACH OUT). *Eur Heart J.* 2007; 28:264.
54. World Heart Federation. Polypill reaches clinical testing phase [press release]. May 19, 2008. <http://www.worldheart.org/press/press-releases/news-details/article/polypill-reaches-clinical-testing-phase-1/>

Az erythropoesist stimuláló szerek szerkezete és biológiai hatása I.

Structure and biological effects of erythropoiesis stimulating agents I.

Reusz György, Kis Éva, Szabó J Attila

I. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (4):123-132.

ÖSSZEFOGLALÁS A uraemiás anaemia kezelésének alappillére az erythropoietin (EPO) szubsztitúció. A gyakorlat túllépett az EPO hiány egyszerű, mechanikus pótlásán. A fejlődés újabb szakasza arra irányul, hogy a hormon adagolását ritkítani, illetve, hogy a hemoglobin szintben észlelhető ingadozásokat csökkenteni lehessen.

Az új erythropoesist stimuláló szerek (ESS) megjelenése új távlatokat nyitott az anaemia kezelésében. Kiderült, hogy erythropoesist stimuláló hatás nemcsak és nem elsősorban az EPO receptorhoz való affinitástól függ, hanem attól, hogy az adott ESS mennyi ideig tartózkodik a keringésben, képes stimulálni a receptort, illetve gátolni a neocytolysist.

A hagyományos EPO-k esetében a subcutan adagolásra való áttérés lehetővé tette a dózis-intervallum növelését. További fejlődést hozott az EPO molekula módosítása. Az új, korszerű készítmények esetében a dózis-intervallum további jelentős akár négy hétre való nyújtását is lehetővé teszik azonos intravénás és subcutan hatékonyság mellett.

Kulcsszavak: erythropoietin, erythropoiesis, anaemia, uraemia

SUMMARY The treatment of uremic anaemia is based on erythropoietin (EPO) substitution. Recent efforts to improve the practice of EPO administration are aimed to allow the extension of the dose-interval and to reduce simultaneously the fluctuations of the haemoglobin level.

The introduction of the new erythropoiesis stimulating agents (ESA) opened new perspectives in the treatment of renal anemia. Stimulation of erythropoiesis depends not only from the affinity of the ESA to the EPO receptor but also from its half-life in the circulation, its capacity to stimulate the EPO receptor and its ability to reduce the phenomenon of neocytolysis.

The transition from intravenous to subcutaneous administration already allowed some increase of the dosage interval in the case of the conventional EPO-s. Further substantial increase could be achieved by the modification of the EPO molecule allowing up to four weeks maintenance dose interval with equally effective intravenous or subcutaneous administration.

Key words: erythropoietin, erythropoiesis, anemia, uremia

Levelezési cím:

Prof. Dr. Reusz György
I. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem
1083 Budapest, Bókay u. 53.
Tel.: 36-1-3343186
Fax: 36-1-3138212
E-mail: reusz@gyer1.sote.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés, történeti háttér
Az EPO-képzés szabályozása
A vörösvérsejt-képzés szabályozása
Az EPO sejtszintű hatásai.
Receptorstimulálás
Az EPO receptor szerkezete.
Subcelluláris mechanizmusok
Az EPO szerkezete és
a receptorhoz való affinitása
Terápiásan alkalmazott ESS-ek
szerkezete, receptor affinitása,
biológiai hatása
További ESS szerkezeti lehetőségek
Az EPO sorsa a szervezetben
Tartós hatású erythropoesis
stimulálás
Klinikai következmények
Konklúzió

BEVEZETÉS, TÖRTÉNETI HÁTTÉR

A veseelégtelenség egyik súlyos következménye a krónikus anaemia, amelynek meghatározó faktora a vese által termelt erythropoietin (EPO) hiánya. A dialíziskezelés hőskorában az anaemiát rendszeres transzfúziókkal korrigáltuk, kitéve betegeinket az in-

fekciók és a vasterhelés veszélyeinek. Emellett a szubsztitúciós terápia messze nem volt optimális, a betegek folyamatosan a krónikus vérszegénység állapotában voltak, ennek minden káros következményével. E tekintetben döntő áttörést jelentett a rekombináns humán erythropoietin előállítás-

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA-T071730 és az ETT 435/2006 pályázatok támogatásával készült.

sa. Az ide vezető út azonban nem volt nehézségektől mentes. Az erythropoetin szerkezetének felismeréséhez *Miyake és munkatársai* úttörő munkája vezetett, akik az aplasztikus anaemiában szenvedő betegek mintegy 25 hektoliternyi vizeletét gyűjtötték össze, hogy kinyerjék belőle az EPO-t (1). Ez megnyitotta az utat az EPO aminosav-, majd génsekvenciájának megismeréséhez, ezt követően pedig kidolgozták a hormon biológiai rendszerekben való előállításának ipari technológiáját (2, 3). Ezen intenzív technikai fejlődés eredményeképpen ma az uraemiás anaemia kezelésének alappillére az EPO-szubsztitúció.

A kezdeti sikereket követően és az évtizedes tapasztalatgyűjtés során a gyakorlat túllépett az EPO-hiány egyszerű, mechanikus pótlásán. Kiderült, hogy az uraemiás anaemia önálló cardiovascularis rizikófaktor (4), illetve vizsgálatok történtek majd ajánlások születtek az optimális hemoglobinszintre vonatkozóan (5).

Az anaemia megfelelő ellátása önmagában is javítja a betegek életminőségét, csökkenti a fáradékonyságot, növeli a terhelhetőséget, javítja a kognitív funkciókat (6). A fejlődés újabb szakasza arra irányult, hogy a hormon adagolását ritkítani, illetve, hogy a Hb-szintben észlelhető ingadozásokat csökkenteni lehessen. Az első generációs EPO-k subcutan adása közben megfigyelték, hogy nemcsak az összdózisigény csökken mintegy 20–25%-kal az intravénás adáskor megállapítottához képest, hanem az adagolási intervallumot is növelni lehetett. Míg intravénásan csak heti három, subcutan adáskor a heti egy alkalommal történő adagolás is elegendőnek bizonyult, illetve válogatott esetekben a kéthetenkénti sc. adagolás is lehetségessé vált (7–10).

Mindezen pozitív tapasztalatok mellett a nagy epidemiológiai felmérések azt mutatták, hogy a predializált és dializált betegek nem elhanyagolható százalékának Hb-szintje nincs a célként kijelölt tartományban (11). Ennek hátterében egyebek mellett a vashiány, krónikus gyulladás, csontanyagcsere-zavar, továbbá az első generációs EPO-készítmények viszonylag rövid hatástartama áll. A továbbblé-

pést az erythropoetin szerkezete és hatása közötti összefüggés mélyebb megismerése, és a módosított szerkezetű erythropoesist stimuláló szerek (ESS) létrehozása jelentette. Cikkünk az ESS-k élettani hatásának és klinikai alkalmazásuk áttekintésének első fejezete.

E részben először az EPO-elválasztás élettani szabályozását tekintjük át, majd ismertetjük a vörösvérsejt-képzés sejtszintű és szubcelluláris mechanizmusait. Ezután tárgyaljuk az EPO szerkezete és biológiai hatásai közötti összefüggéseket, valamint az EPO eliminálásának útját, végül pedig azokat az elméleti lehetőségeket, melyek az ESS-k alkalmazásának optimalizálását célozhatják.

A második részben (melyet következő számunkban publikálunk) a különböző ESS-ekkel kapcsolatos klinikai adatokat tekintjük át, kiemelt figyelemmel a terápia közben kialakuló hemoglobinszint stabilitására és a hemoglobinszint ingadozására (ciklicitására), mely a leírt szerkezeti és farmakológiai tulajdonságokból ered.

AZ EPO-KÉPZÉS SZABÁLYOZÁSA

Az EPO-képzés a születést követően zömmel a vese kéregállományában, peritubularisan elhelyezkedő, fibroblastszerű sejtekben történik (12). Ez tekinthető az endokrin hatású EPO forrásának. Kis mennyiségű EPO kimutatható még az agyban, ahol feltételezik az EPO parakrin, neuroprotektív és neurotrop hatását is. Kis koncentrációban EPO mRNS található továbbá a májban, tüdőben, herében is (13).

Az EPO elválasztásának legfőbb ingere a szöveti hypoxia. Normális vese működés esetén a szérumban EPO-szint hypoxia hatására exponenciálisan emelkedik, akár 10000 U/l értéket is elérve a normális, nyugalmi mintegy 10–15 U/l-hez viszonyítva. Az elválasztás ingere lehet a csökkenő oxigén parciális nyomás (pl. nagy magasságba utazáskor), vagy a vér alacsony oxigénszállító kapacitása. Az EPO elválasztás napszaki ritmust követ, éjszaka mintegy 40%-kal meghaladva a nappali értékeket (14). A hypoxia hatásának átültetésében az EPO gén közelé-

ben elhelyezkedő hypoxiára érzékeny génszakasz (hypoxia responsible element, HRE) játszik kulcsszerepet. E génszakaszhoz kötődnek a hypoxia indukálta transzkripciók faktorok (HIF). Ezek közül legjobban az 1-alfa- és 1-béta-alegység szerepe ismert. Míg az 1-béta-alegység állandóan jelen van, az 1-alfa-alegység normoxia esetén enzimatiszűs úton folyamatosan lebomlik. A lebontás kulcsenzime az oxigénszenzor szereppel bíró propil-hidroxiáz. Amennyiben a sejt környezetében hypoxia alakul ki, ez gátolja a propil-hidroxiáz működését, a felszaporodó HIF-1-alfa összekapcsolódik a HIF-1-bétával, majd a HRE-hez kötődve fokozza az EPO génexpresszióját (1. ábra).

A HIF lebomlásának veleszületett zavara az ún. Csuvas (angolszász irodalomban: Chuvash) polycythemia, melynek hátterében az EPO gén fokozott átírása áll (15). A HIF lebomlásának mesterséges gátlása az anaemia terápiájának új útját nyithatja meg, ennek tárgyalása azonban meghaladja a közlemény kereteit.

A VÖRÖSVÉRSEJT-KÉPZÉS SZABÁLYOZÁSA

A vörösvérsejt-képzés szabályozásában az erythropoetin kulcsszerepet játszik. A hatás a meghatározott sejteken található erythropoetin receptor stimulálásán keresztül történik. Először a sejtszintű, majd a szubcelluláris szabályozást tekintjük át.

AZ EPO SEJTSZINTŰ HATÁSAI. RECEPTORSTIMULÁLÁS

Az EPO hatását részben az erythroid progenitor sejtek proliferációjának szabályozásán keresztül, részben a fiatal vörösvérsejtek túlélésének biztosításával fejti ki. Emellett számos szervben, illetve szövetben – így az agyban, vesében, szívben, endotheliumban – igazolták az EPO ún. pleiotrop hatását, mely hypoxia elleni védelmet és a regenerációs készség növelését jelenti (16).

Az erythropoetin, az eredeti elképzelés szerint, a hatását a csontvelő erythroid progenitor sejtjeinek erythropoetinreceptorain keresztül fejti ki.

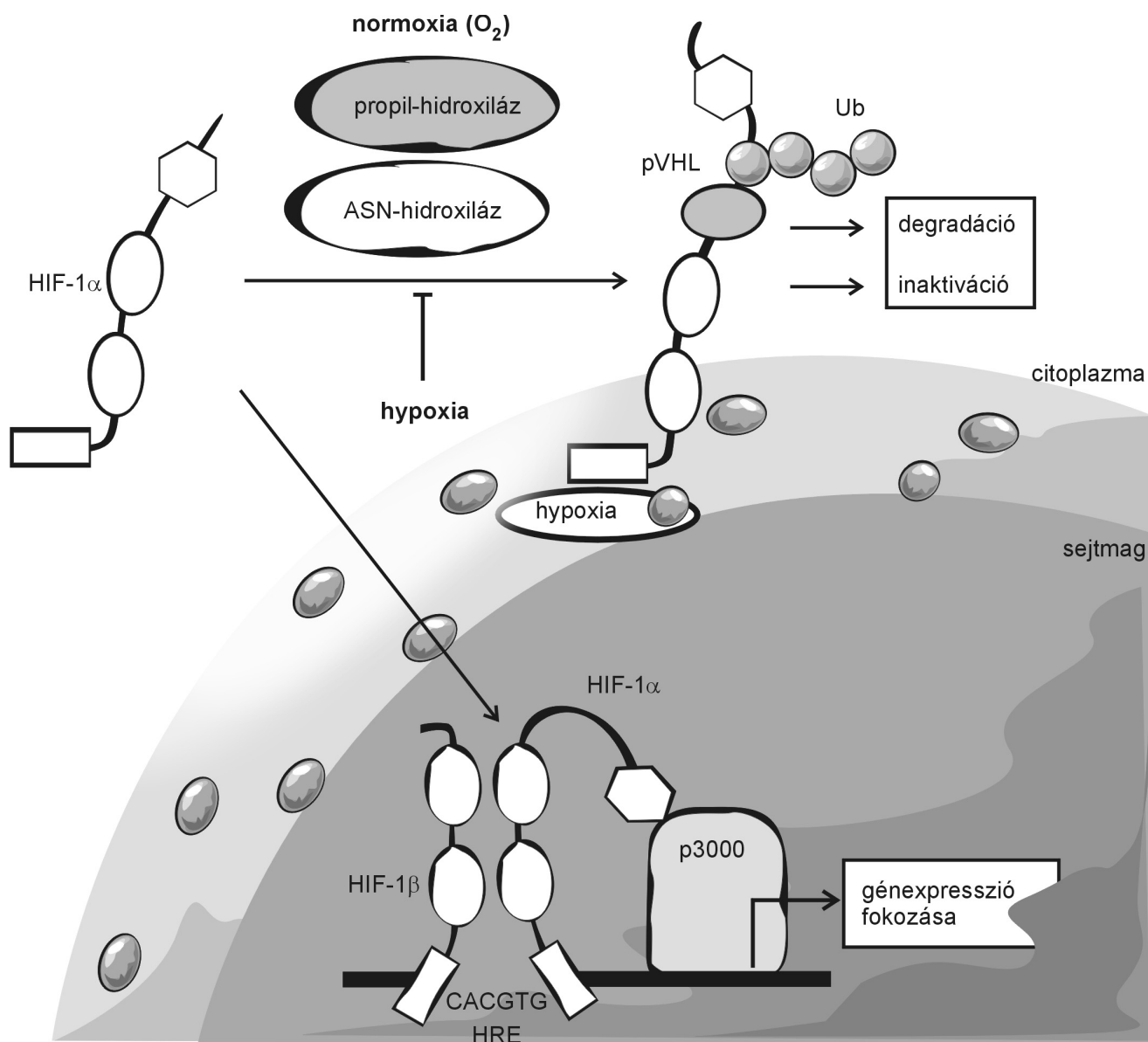
Itt az apoptózis gátlását, a sejt differenciálódását és proliferációját segíti elő. Az EPO beadását követően 5-7 nappal jelentős reticulocytosis alakul ki (2. ábra).

A fenti, klasszikus hatásmechanizmus mellett újabban ismertté vált, hogy az EPO nélkülözhetetlen a keringésbe került fiatal vörösvérsejtek (neocyták) túléléséhez is. A neocyták érése a reticuloendothelialis rendszerrel (RES) szoros kapcsolatba kerülve fejeződik be. EPO hiányában a RES e fiatal vörösvérsejteket kiszűri és eliminálja. Ezt a jelenséget neocytolysisnek nevezzük. A folyamatban feltehetően

a neocyták sejtmembránján expresszált adhéziós molekuláknak van szerepe. Az idősebb sejtek felületén e molekulák már nem találhatók meg. A fent ismertetett mechanizmus a vörösvérsejt-tömeg finom beállításának eszköze (17-19). Fiziológias körülmények között olyan állapotokban alakul ki, ahol az EPO-elválasztást stimuláló szöveti hypoxia megszűnik, és ezáltal az EPO-szint radikálisan lecsökken, pl. nagy tengerszint feletti magassághoz való alkalmazkodás után, a leereszkedést követően. Ez a gyors adaptáció eszköze arra az esetre, ha a vörösvérsejt-tömeg túl nagy az új kör-

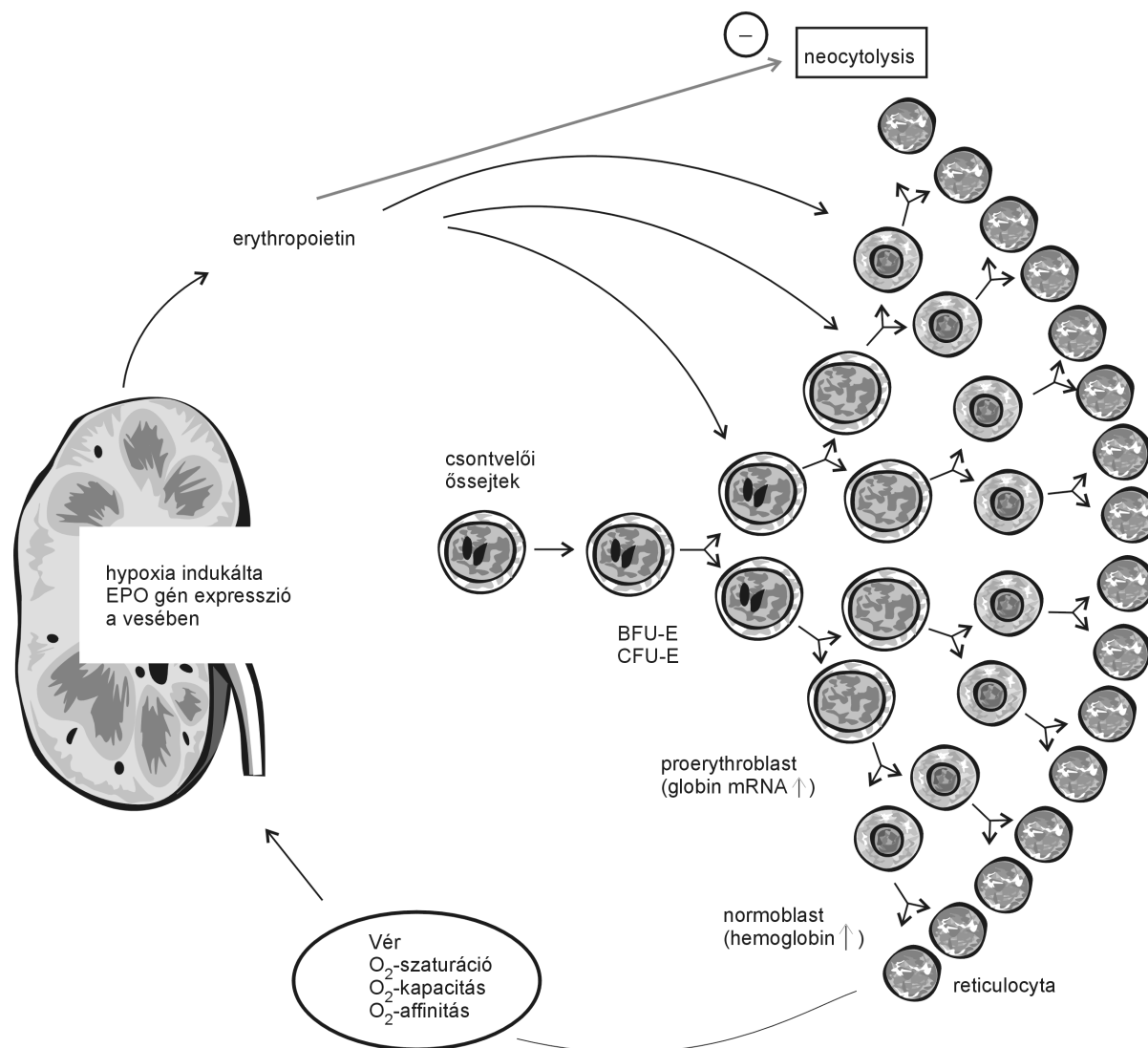
nyezet igényeihez képest. A sejtpusztulás megelőzhető kis dózisu exogén EPO adásával (20-30 mU/ml szérum-szint elérésével).

A folyamat mindennapi klinikai és gyakorlati jelentősége azonban ennél sokkal nagyobb. Ma a krónikus veseelégtelenségben szenvedő, anaemiás EPO hiányos betegeket rekombináns EPO-val kezeljük. A kezelés során beadott EPO kezdetben igen magas koncentrációban van jelen, maximális ingert jelentve a csontvelő számára, majd az EPO-szint lecsökken, és adagolástól is függően olyan periódusok alakulhatnak ki, melyekben az EPO-



1. ábra. Az EPO termelés szabályozása (14. alapján)

Ábramagyarázat: HIF-1alfa: hypoxia inducible factor-1 alfa alegysége; HIF-1béta: hypoxia inducible factor-1 béta alegysége; pVHL: Von Hippel-Lindau protein; HRE: hypoxia responsible element; Ub: ubiquitin



2. ábra. Az erythropoiesis szabályozásának mechanizmusa

Ábramagyarázat: BFU-E: burst forming unit – erythroid; CFU-E: colony forming unit – erythroid

szint a neocytolysis még kívédő szint alá csökken.

AZ EPO RECEPTOR SZERKEZETE. SZUBCELLULÁRIS MECHANIZMUSOK

Az erythropoietin hatását az erythroid progenitor sejtek felszínén található EPO-receptorokon keresztül fejt ki. Az EPO kötődéséhez a receptornak dimerizálnia kell, majd a kötődést követően a receptor foszforilálódik, amelynek következtében egy összetett jelátviteli kaszkád indul meg, melyek egyes elemei, illetve azok szerepe még nem teljesen ismert. A foszforilálásban a JAK2-kináz játszik kulcsszerepet, a transzkripció szabályozásában pedig a STAT5, illetve a MAP-kináz. Végző

eredményként az erythropoieticus progenitor sejtek apoptózisa gátolódik, proliferáció és differenciálódás indul meg (3. ábra).

Az EPO indukálta jelátvitel 30-60 perc után a kiindulási értékre tér vissza. A folyamat leállításában a hemopoetikus sejt foszfatáz (HCP) játszik szerepet.

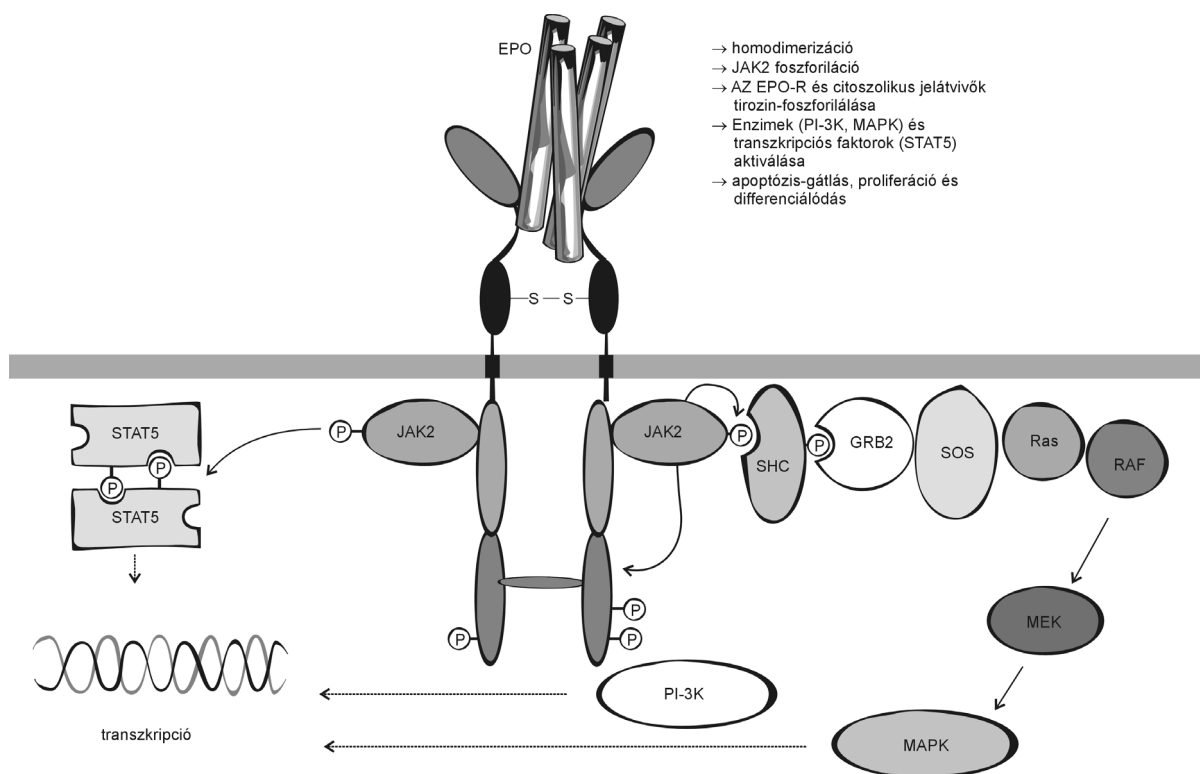
A receptor defoszforilációját követően az EPO-EPO-receptor komplex bekerül a sejtbe (internalizálódik). A receptor komplex egy része sejtben belül lebomlik, másik része ismét kikerülhet a sejt felszínre. E folyamatot a 4. ábra szemlélteti.

Ezen internalizációs mechanizmus – mai tudásunk szerint – jelentős szerepet játszik az EPO-molekulák lebom-

lásában. A folyamat lényegének megértéséhez azonban előbb át kell tekintenünk az erythropoietin és vele párhuzamosan a többi ESS struktúráját, a receptor affinitásukat és szerkezeten belüli sorsukat (20).

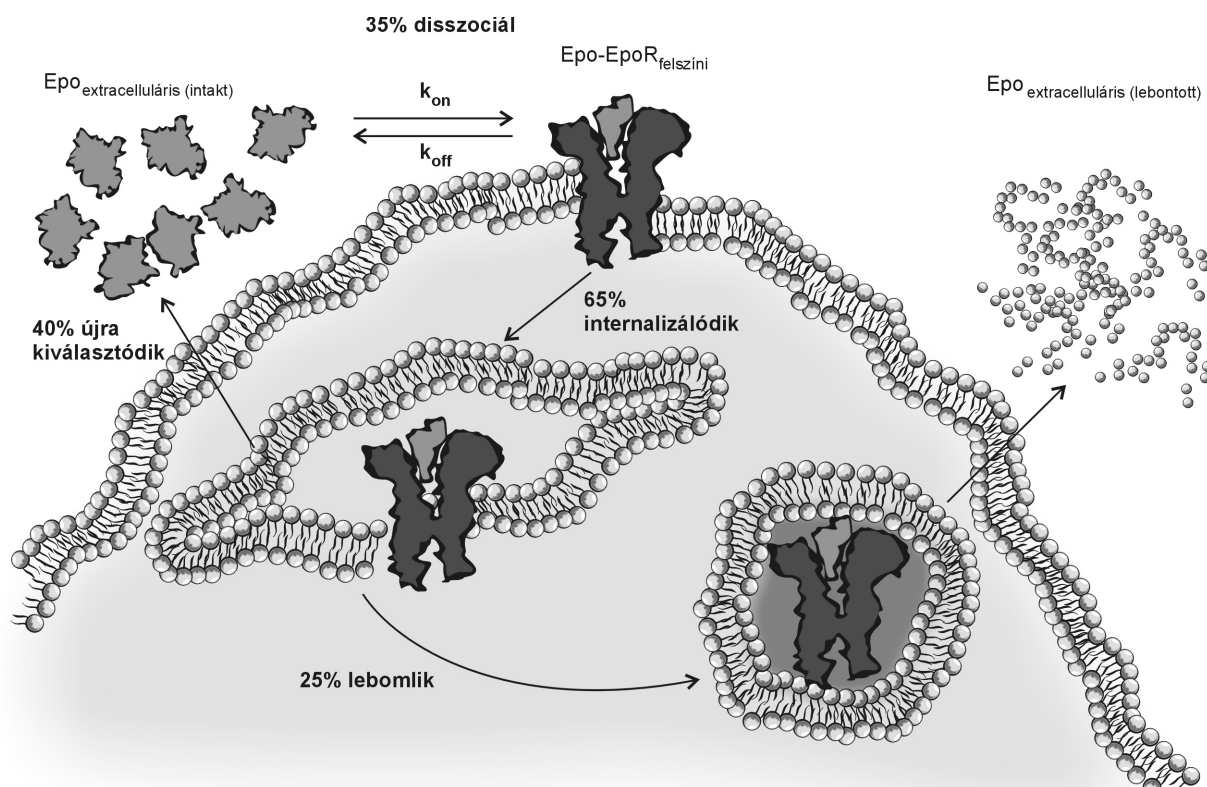
AZ EPO SZERKEZETE ÉS A RECEPTORHOZ VALÓ AFFINITÁSA

Az EPO glikoprotein, amelyet egy 165 aminosavból álló peptid lánc és a hozzá N-, illetve O-glikozidos kötéssel kapcsolódó, szilíciumban végződő oligoszacharid láncok alkotnak. A szénhidrátok az összmolekula-tömeg akár 40%-át is kitehetik. A szénhidrát láncok a sejtek Golgi-apparátusában kapcsolódnak a 165 aminosavból álló mo-

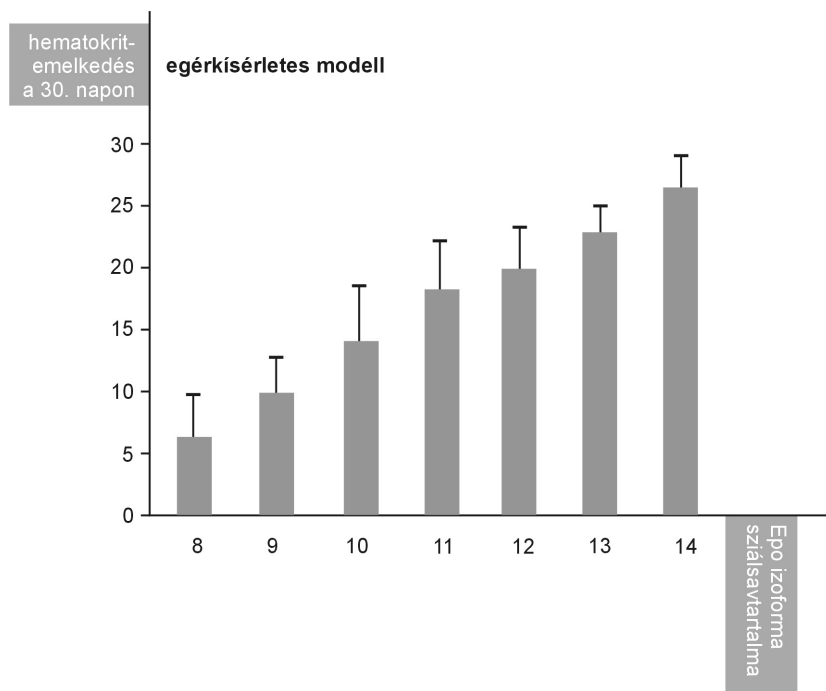


3. ábra. **Az EPO / EPO-R jelátviteli út** (20. nyomán)

Ábramagyarázat: JAK 2: Janus kináz 2; SHC: SHC (Src homology 2 domain-containing) transforming protein-1; GRB2: growth factor receptor bound protein 2; SOS: son of sevenless, drosophylla homolog; RAS: rat sarcoma viral oncogene homolog; RAF: murine sarcoma viral (v-raf) oncogene homolog; PI: glutathione S-transferase PI pseudogene included; MEK: MAP/ERK kinase kinase; STAT5: signal transducer and activator of transcription 5



4. ábra. **Az EPO / EPO-R komplex internalizációja és degradációja** (20. alapján)



5. ábra. Különböző szíalsav tartalmú erythropoietin izoformák által kiváltott hemoglobin emelkedés mértéke (14, 27 nyomán)

lekulatörzshöz. A szénhidrátláncok különbségéből adódóan fiziológiásan akár több száz endogén EPO izoforma is létezhet (21). Ennek jelentőségét az adja, hogy minél alacsonyabb egy EPO izoforma szíalsavtartalma, annál nagyobb a receptor affinitása, ugyanakkor azonban csökken a keringésben töltött féléletideje. A biológiai hatás végső soron e tényezők egyensúlyától függ (5. ábra).

Fiziológiás körülmények között az EPO az oxigénellátottság által meghatározott ütemben termelődik, ennek megfelelően ingerli az EPO-receptorokat, tartja fenn az erythropoesist, metabolizálódik, illetve folyamatos szintje biztosítja, hogy az erythropoesis ne legyen ineffektív, azaz az újonnan képződött vörösvérsejtek ne pusztuljanak el időnek előtte.

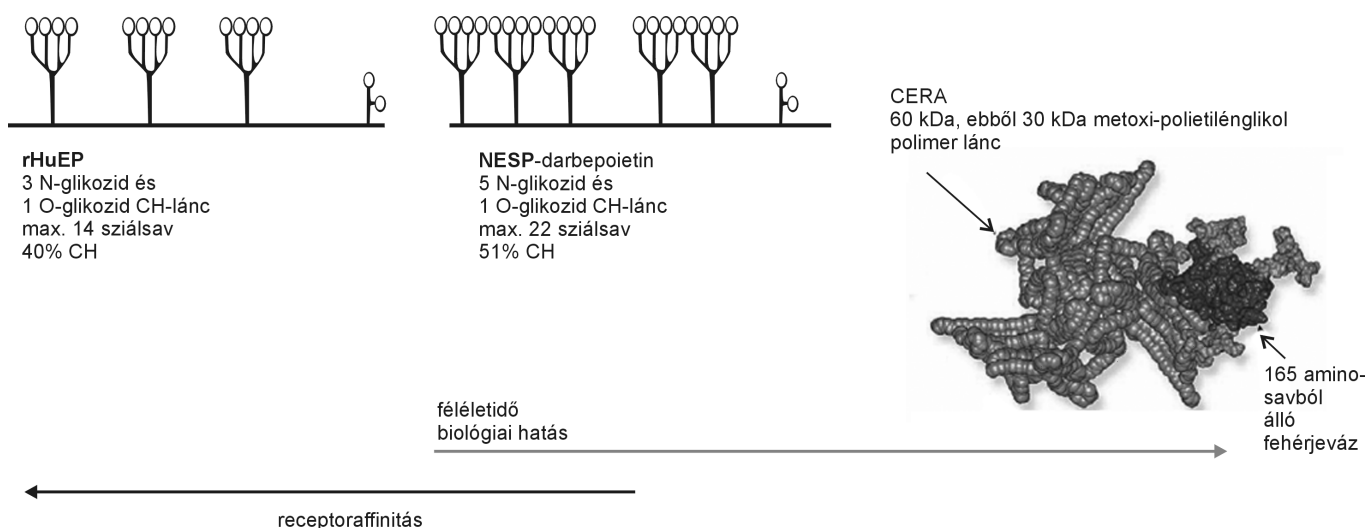
TERÁPIÁSAN ALKALMAZOTT ESS-EK SZERKEZETE, RECEPTOR AFFINITÁSA, BIOLÓGIAI HATÁSA

Epoetin-alfa és -béta (rekombináns erythropoietin) esetén a fehérjemolekula optimális esetben 14 szíalsavmolekulát hordozhat. Az aminosavmolekula módosításával további, az erythropoesist stimuláló szereket (ESS) hoztak létre. A második generációs NESP (Novel Erythropoiesis Stimulating Protein, darbepoetin) esetében az aminosav-szekvencia kisebb módosításával a kapcsolódó szénhidráttartalmat 52%-ra sikerült növelni, ami maximálisan 22 szíalsav hordozását jelenti. A harmadik generációs ESS, a CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) esetében pedig a szíalsav helyett nagyméretű polietilén-glikol-molekula biztosítja a lassú eliminálódást a keringésből.

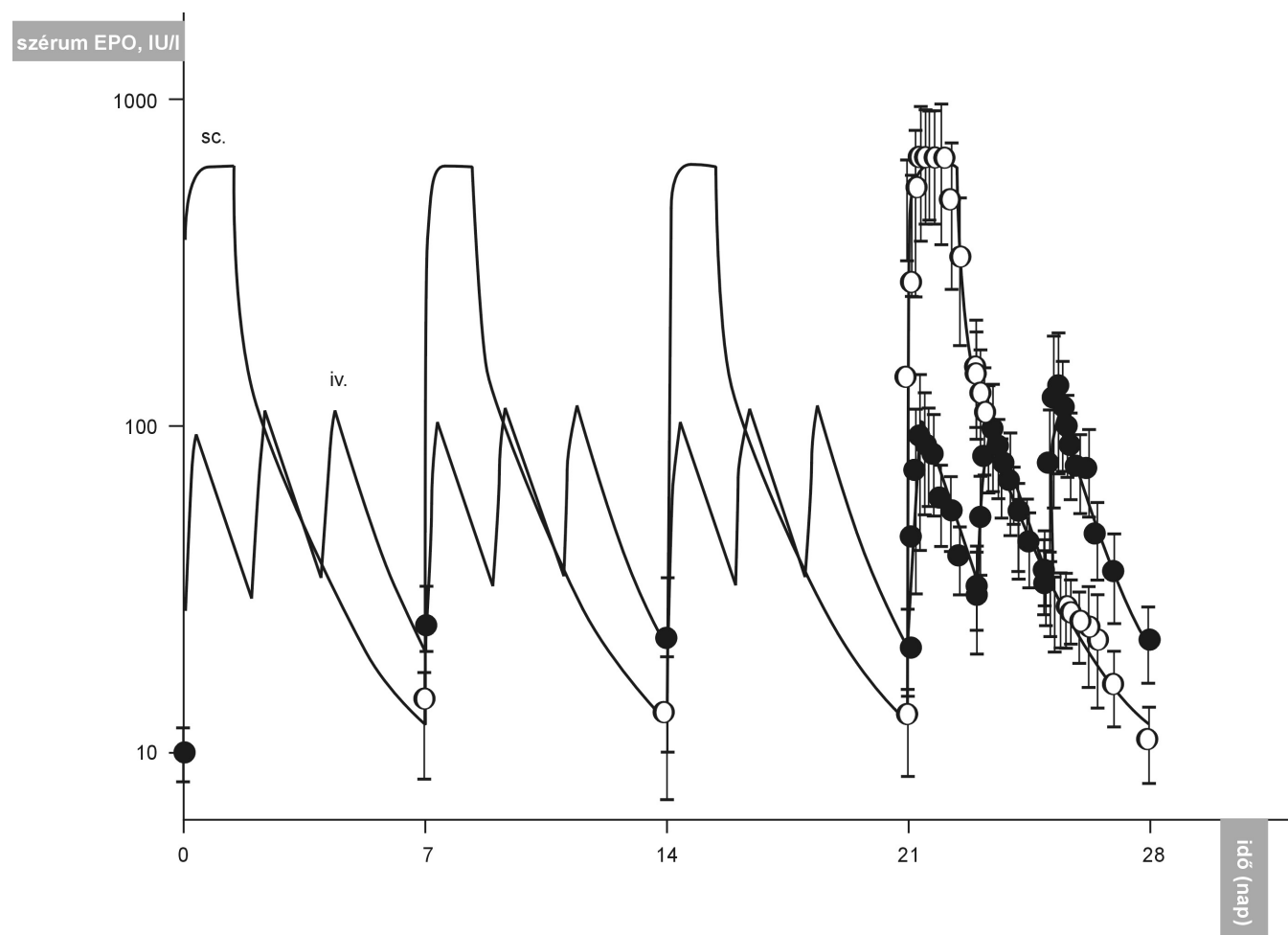
A molekulaszerkezet fenti sajátosságait a 6. ábrán mutatjuk be (22, 23).

TOVÁBBI ESS SZERKEZETI LEHETŐSÉGEK

Megjegyzendő azonban, hogy, további lehetőségek is ismertek az erythropoieticus aktivitás tartamának fokozására. Így pl. jelentősen növelhető az EPO féléletideje, ha az eredeti fehérjéhez peptid molekulákat kapcsolunk (24). Kifejlesztettek továbbá az EPO peptidláncától különböző, de a



6. ábra. Erythropoesist stimuláló szerek (ESS-ek) sémás szerkezete és ennek hatástani következményei (22., 23. nyomán)

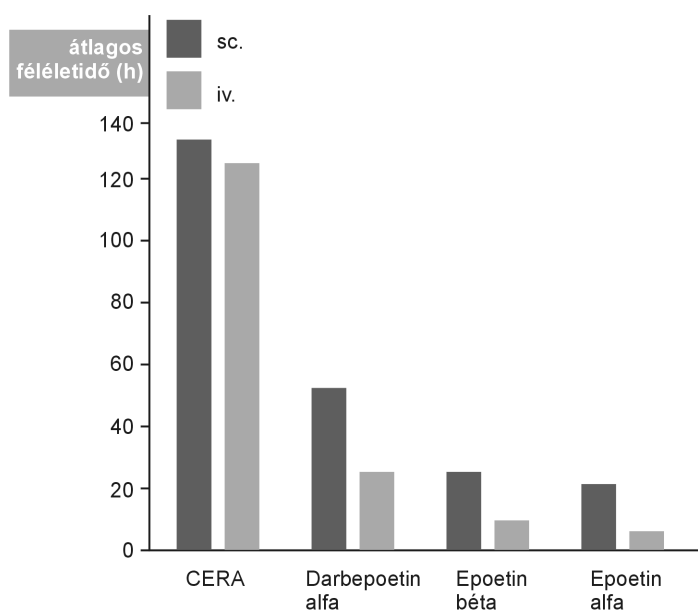


7. ábra. Erythropoetin szérumszint alakulása heti egyszeri subcutan (üres körök), illetve heti háromszori intravénás (kitöltött körök) adagolás esetén (8. alapján)

receptorhoz kapcsolódni képes peptidmolekulákat, melyeket polietilén-glikol-lánchoz kapcsolva tartós hatású ESS tulajdonsággal bírnak (25). További struktúramódosítás lehetővé tette a citoprotektív hatás és csontvelő-stimuláló hatás elválasztását. Ennek részletezése azonban meghaladná ezen áttekintés határait (26).

AZ EPO SORSA A SZERVEZETBEN

Amint azt korábban említettük, az ESS erythropoeticus hatása a receptoraffinitás és az ESS elimináció idejétől függ. Az ESS receptoraffinitását a fehérjelánc, míg keringésben való időzésének tartamát a szénhidráttartalom, CERA esetében a polietilén-glikol-oldallánc (PEG) határozza meg. Az alacsonyabb receptoraffinitás elle-



8. ábra. Az erythropoiesist stimuláló szerek féleletideje. A subcutan és intravénás hatástartam aránya (29., 30., 31., 32., 33. alapján)

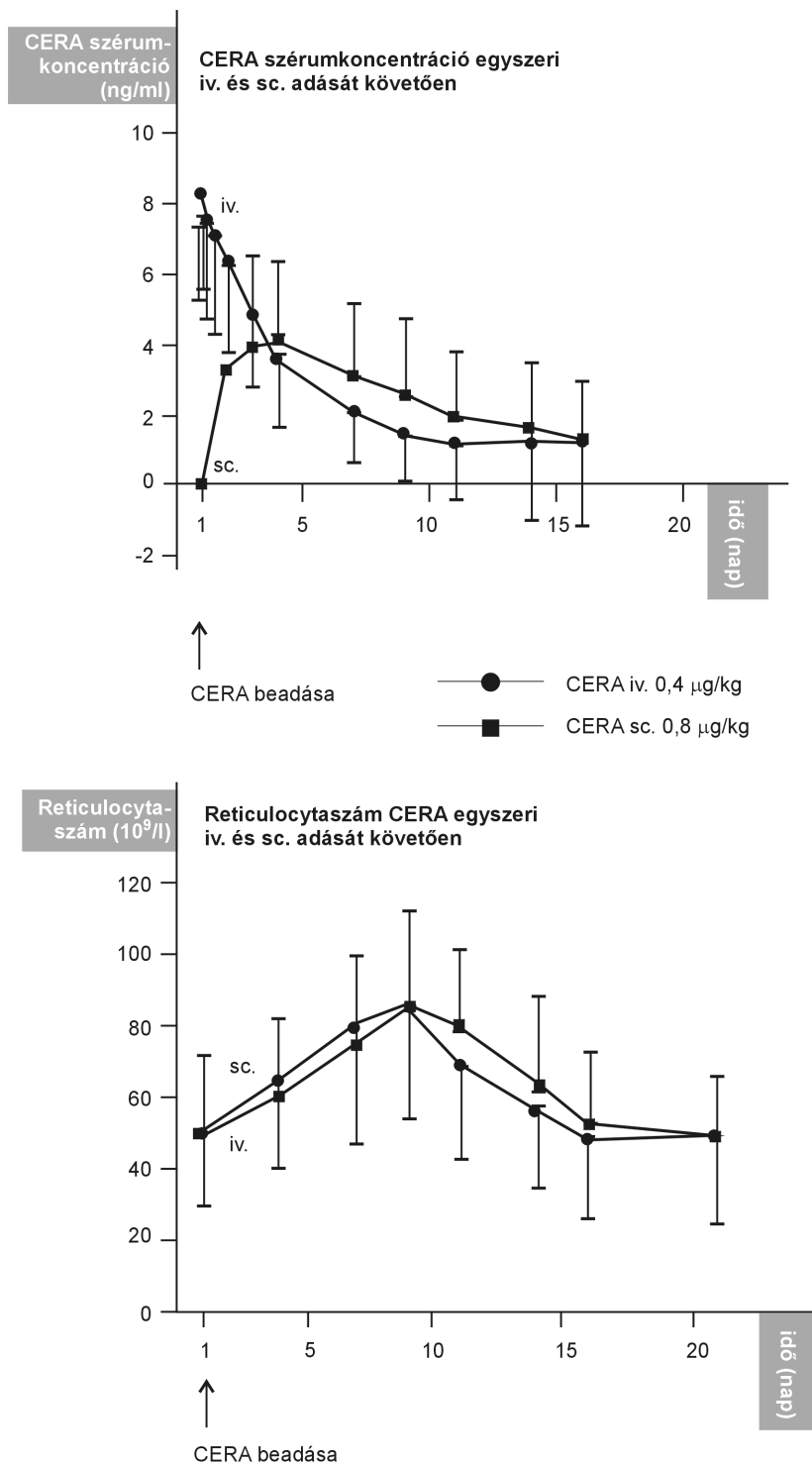
nére a hosszabb féléletidővel rendelkező készítmények biológiai hatása kifejezettebb. Az 5. ábra a különböző szíalsavtartalmú EPO izoformák által kiváltott hemoglobin emelkedés mértékét mutatja. Az alacsonyabb szíalsav-tartalomhoz erősebb receptor affinitás tartozik, ennek ellenére a rosszabbul kötődő, de hosszabb féléletidejű izoformák biológiai hatása kifejezettebb (14, 22, 27).

Sokáig nem volt tisztázott az EPO szervezetből való eliminálásának útja. Ma feltételezzük, hogy a hepaticus, illetve a renalis elimináció nem játszik lényeges szerepet, és az EPO lebontása döntően a receptorhoz való kötődést követően a sejtbe való endocytosis útján történő internalizációt követő degradáció útján következik be (28). Bár a magasabb szíalsav-tartalom, illetve a PEG csökkenti a molekula receptor-affinitását, az erythropoesisre kifejtett hatás és annak tartama in vivo döntően az EPO-molekulák keringésben eltöltött idejétől függ, tehát attól, mennyi ideig képesek a progenitor sejteket stimulálni, illetve a neocytolysist gátolni.

TARTÓS HATÁSÚ ERYTHROPOESIS STIMULÁLÁS

Az EPO-kezelés gyakorlata során egyre inkább felmerült az igény a tartósabb hatású, ritkább adagolást igénylő készítmények iránt. A rövid hatású EPO-k szérumszintje ugyanis a beadást követően gyorsan csökken. Azaz az erythropoesis stimulálása szakaszos.

Ezt támasztja alá az a megfigyelés, hogy a rövid hatású szerek dózisának emelésével nem nyújtható arányosan az adagolási intervallum. Ugyancsak ez magyarázza, hogy intravénásan bevitt, heti háromszori EPO-ból mintegy 20–25%-kal többet kell adnunk, mintha azonos hatást heti egyszer adott subcutan EPO-val akarnánk elérni annak ellenére, hogy a subcutan adott EPO biohasznosulása (az erythropoetinszint görbéje alatti terület) csak mintegy 23–42%-os az intravénás adáshoz képest. Az intravénásan bevitt hagyományos EPO ugyanis az egyszeri magas csúcs gyors elérését követően gyorsan kiürül az érpályából,



9. ábra. A CERA farmakokinetikája subcutan és intravénás alkalmazás során (32. nyomán)

míg subcutan adva a maximális csúcs ugyan sokkal alacsonyabb, de az EPO hosszabban jelen van a keringésben, biztosítva ezzel a neocyták túlélését. A subcutan adás előnyét számos klinikai vizsgálat igazolta (7, 8). A hagyomá-

nyos EPO-k esetében tehát a subcutan adagolásra való áttérés is lehetővé tett bizonyos dózis-intervallum-nyújtást, amennyiben a heti egyszeri, illetve válogatott esetekben a kéthetenkénti adagolás is lehetővé vált (10).

Az intravénás és subcutan adagolás farmakokinetikáját a 7. ábra mutatja (8).

További fejlődés azonban az EPO-molekula módosítása nélkül nem volt lehetséges. A strukturális módosítások a dózis-intervallum további jelentős nyújtását tették lehetővé, a legújabb készítmény, a CERA pedig már azonos hatásfokkal adható akár subcutan akár intravénásan, mivel a két alkalmazás közötti különbség is eltűnt. Az egyes készítmények féléletidejét subcutan és intravénás alkalmazáskor a 8. ábra mutatja (29-34), a 9. ábra pedig a CERA farmakokinetikáját mutatja subcutan és intravénás alkalmazás során (31).

Azt mondhatjuk tehát, hogy minél tartósabb hatású egy ESS-készítmény, annál inkább modellezi a fiziológias EPO-hatást, azaz folyamatos, kilengésektől mentes vörösvérsejt-képzést biztosít.

KLINIKAI KÖVETKEZMÉNYEK

Az EPO készítményekkel összegyűjtött évtizedes tapasztalat és az új ESS-ek megjelenése új távlatokat nyitott az anaemia kezelésében. A készítmények receptorkötődésének, in vivo biológiai hatásának, farmakokinetikájának és farmakodinámiájának elemzése eszköz és lehetőség az optimális kezelés megtervezéséhez. A nagyszámú beteg bevonásával végzett keresztmetzeti és követéses vizsgálatok adhatnak azonban csak választ arra, hogy az egyes kezelési módok mennyiben javítják a betegek túlélését, mennyire védik ki az anaemia okozta szervkárosodást, mennyiben javítják az életminőséget és mindezen túl vajon van-e az új kezelési sémáknak gazdaságossági vonzata?

E vizsgálatok részben megtörténtek, részben folyamatban vannak. Az eredményekről következő számunkban, külön közleményben számolunk be.

KONKLÚZIÓ

Dolgozatunkban röviden áttekintettük az ESS-ek struktúrája és biológiai hatásossága közötti összefüggéseket és megállapítottuk, hogy a rendelkezésre álló vizsgálatok alapján az erythropoesist stimuláló hatás nemcsak és nem elsősorban az EPO-receptorhoz való affinitástól függ, hanem attól, hogy az adott ESS mennyi ideig tartózkodik a keringésben, képes stimulálni a receptort, illetve gátolni a neocytolysist. Az első és második generációs ESS esetében a subcutan adagolás tartósabb hatást és ezáltal dózis-intervallum nyújtást tesz lehetővé. A legújabb ESS, a CERA farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságai alapján akár 4 hetes fenntartó dózis-intervallum is lehetővé válik oly módon, hogy nincs különbség az intravénás, illetve subcutan adagolás hatékonysága között.

IRODALOM

1. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. J Biol Chem 1977; 252:5558-5564.
2. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985; 313:806-810.
3. Inoue N, Takeuchi M, Ohashi H, Suzuki T. The production of recombinant human erythropoietin. Biotechnol Annu Rev 1995; 1:297-313.
4. Appel LJ. Beyond (or back to) traditional risk factors: preventing cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004; 140:60-61.
5. Szegedi J. Az erythropoietin-terápia aktuális kérdései – új lehetőségek a renalis anaemia kezelésében. Hypertonia és Nephrologia 2005; 9:181-188.
6. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. Semin Dial. 2006; 19:210-216.
7. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40:439-446.
8. Krzyzanski W, Jusko WJ, Wacholtz MC, Minton N, Cheung WK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after multiple subcutaneous doses in healthy subjects. Eur J Pharm Sci 2005; 26:295-306.
9. Kiss I, Kulcsár I, Akócsi K et al. A szubkután és intravénás erythropoietin-kezelés hatásának összehasonlítása krónikusan hemodializált vesebetegekben (Magyarországi SCIV EPO vizsgálat). Hypertonia és Nephrologia 2004; 8:171-179.
10. Mircescu G, Gârneată L, Ciocâlteu A et al. Once-every-2-weeks and once-weekly epoetin beta regimens: equivalency in hemodialyzed patients. Am J Kidney Dis. 2006; 48:445-455.
11. Mátyus J. Az anaemia korrekciója predialízisben, az irányelvek és a jelenlegi gyakorlat összevetése, az anaemia szerepe a veseelégtelenség progressziójában. Hypertonia és Nephrologia 2002; 6(S3):67-77.
12. Maxwell PH, Ferguson DJ, Nicholls LG et al. Sites of erythropoietin production. Kidney Int 1997; 51:393-401.
13. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin in vascular and neuronal cells. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2003; 3:141-154.
14. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. Intern Med 2004; 43:649-659.
15. Ang SO, Chen H, Hirota K et al. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. Nat Genet 2002; 32:614-621.
16. Pfeilschifter J, Huwiler A. Erythropoietin is more than just a promoter of erythropoiesis. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2240-2241.
17. Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, Whitley CE, Hachey DL, Suki W. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. Am J Kidney Dis 1999; 33:59-62.
18. Alfrey CP, Rice L, Udden MM, Driscoll TB. Neocytolysis: physiological down-regulator of red-cell mass. Lancet 1997; 349:1389-1390.
19. Trial J, Rice L. Erythropoietin withdrawal leads to the destruction of young red cells at the endothelial-macrophage interface. Curr Pharm Des 2004; 10:183-190.
20. Gross AW, Lodish HF. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). J Biol Chem 2006; 281:2024-2032.

21. Storry PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, Rafferty B, Mistry YG. Lectin-binding assays for the isoforms of human erythropoietin: comparison of urinary and four recombinant erythropoietins. *J Endocrinol* 1996; 150:401–412.
 22. Egrie JC, Strickland TW, Lane J et al. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986; 172:213–224.
 23. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006; 368:947–953.
 24. Lee DE, Son W, Ha BJ, Oh MS, Yoo OJ. The prolonged half-lives of new erythropoietin derivatives via peptide addition. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339:380–385.
 25. Jelkmann W. Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. *Br J Haematol* 2008; 141:287–297.
 26. Coleman TR, Westenfelder C, Tögel FE et al. Cytoprotective doses of erythropoietin or carbamylated erythropoietin have markedly different procoagulant and vasoactive activities. *Proc Natl Acad USA* 2006; 103:5965–5970.
 27. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001; 84(S1):3–10.
 28. Jelkmann W. The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (Epo) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rhEpo and NESP. *Eur J Haematol* 2002; 69: 265–274.
 29. Halstenson CE, Macres M, Katz SA et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:702–712.
 30. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2392–2395.
 31. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005; 4:436–440.
 32. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1211–1215.
 33. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(S4):iv2–iv9.
 34. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000; 20:345–349.
-