

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este?

A hypertonia kronofarmakoterápiája a gyakorlatban

SZAUDEK Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A vérnyomás cirkadián (24 órás) variabilitását állandó és változó (külső és belső) tényezők befolyásolják. Ezeknek és 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) meghatározott hypertonia-fenotípusnak az ismeretében lehet az individuális kronofarmakológiai szempontú kezelést (a magas vérnyomás kronofarmakoterápiáját) megtervezni. Jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronokinetikájában. Terápiás tartományuk, hatékonyságuk jelentősen függ a cirkadián időpontbeli adagolásuktól. Bár a legtöbb korszerű antihipertenzívum 24 órás hatású, de mégsem képesek minden időpontban a vérnyomást azonos mértékben csökkenteni. Az ACE-gátlók, az ARB-k és az alfa-receptor-blokkolók reggeli bevételük elsősorban a délutáni, kora esti emelkedést befolyásolják, az esti bevétel az éjjeli, hajnali emelkedéseket csökkenti. A kalciumcsatorna-blokkolók, a béta-receptor-blokkolók (kivéve carvedilol és labetalol) nem hatnak a cirkadián vérnyomásprofilra. Ezért nondipper hypertoniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri: reggeli és esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál (általában este kisebb dózis elegendő). Az éjszakai vagy hajnali vérnyomás-emelkedések megfelelő kontrollját az este bevett gyógyszerrel lehet elérni. Releváns tanulmányok szerint jelenleg nincsenek egyértelmű evidenciák arra vonatkozóan, hogy az esti bevétel révén megelőzhető a szervkárosodások vagy csökkenthető a cardiovascularis események, ezért nem ajánlható a kizárólagos esti bevétel. Ez különösen igaz idős pácienseknél, mert olyan mértékű lehet az éjszakai vérnyomásesés, amely növelheti a néma cerebrális infarctusnak a kockázatát és coronariabetegeknél a myocardiumischaemia rizikóját.

Kulcsszavak: vérnyomáscsökkentők esti adása, kronofarmakoterápia, cirkadián vérnyomásprofil

When should antihypertensive be taken: in the morning and/or evening?
Chronopharmacotherapy of hypertension in practice
Szauder I.

Summary – The circadian (24-hour) variability of blood pressure (BP) is influenced by constant and variable (external and internal) factors. With this in mind and by determining the type of hypertension with a 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), individual chronopharmacological (chronopharmacotherapy) treatment can be planned. There are significant differences in the chronokinetics of antihypertensive drugs administered at different times. Their therapeutic range and efficacy depend significantly on their circadian timing. Although the most modern antihypertensives have a 24-hour effect, they are not able to lower blood pressure at all times. Morning intake of ACE inhibitors, ARB-s, alpha-blockers mainly affect the afternoon and early evening rise, while evening intake reduces nocturnal and morning rise. Calcium channel blockers, beta-blockers (except carvedilol and labetalol), do not affect the circadian blood pressure profile. Therefore, in nondipper hypertension or in the case of morning rise, the twice daily morning and evening administration is more effective than the single morning administration. (Usually a lower dose is sufficient in the evening.) Adequate control of nocturnal or morning blood pressure elevations can be achieved with medication taken in the evening. According to the relevant studies the conclusion is that there is no convincing evidence that the administration of BP-lowering drugs in the evening provides any significant advantage in terms of quality of BP control, prevention of target organ damage or reduction of cardiovascular events, so evening intake only is not recommended. In particular the administration of antihypertensive drugs at bedtime, especially in the case of elderly patients may cause excessive BP fall at night with increased risk of silent cerebral infarct and the myocardial ischemia in patients with coronary heart disease.

Keywords: antihypertensive medication at bedtime, chronopharmacotherapy, circadian blood pressure profile

Levelezési cím:

Dr. Szauder Ipoly,
Kardiológiai Diagnosztikai
és Hypertonia Központ;
1015 Budapest, Ostrom u. 27.

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.006>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(2):62-8.

Bevezetés

A hypertonia kezelésének fő célja az ajánlott célértékek elérése révén a cardiovascularis szövődmények, a célszervkárosodások megelőzése, a mortalitás csökkentése az életminőség javításával. Bár a legtöbb korszerű antihipertenzívum 24 órás hatású, de mégsem képesek minden időpontban a vérnyomás csökkentésére. Jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronokinetikájában. Kronofarmakológiai tanulmányok szerint a terápiás tartományuk, a hatékonyságuk jelentősen függ a cirkadián időpontbeli adagolásuktól. Nondipper hypertóniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri: reggeli és esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál (este a reggelineél kisebb, azonos vagy nagyobb dózis).

Ezzel a bizonyított és általánosan elfogadott állásponttal szemben *Hermida* és munkatársai *The Hygia Chronotherapy Trial* című tanulmányuk szerint, ha a hypertóniás betegek a teljes napi vérnyomáscsökkentő mennyiséget (egy vagy több gyógyszer) kizárólag este veszik be, ellentétben a szokásos reggeli vagy kétszeri alkalmazással, nemcsak az éjszakai alvási és az ébredéskori vérnyomáseredmények javulnak jelentősen, hanem szignifikánsan csökken a cardiovascularis mortalitás és morbiditás is. Véleményük szerint az esti bevétel, a reggelivel összevetve, a káros hatások növekedése nélkül szignifikánsan javítja a vérnyomást (1). Megvizsgálva azonban ezt a kizárólag esti bevételt ajánló tanulmányt, ennek relevanciája számos kérdést-kételet vetett fel: protokoll, beteg beválasztás-kizárás, a véletlenszerű betegbesorolás szempontjai, a 48 órás ABPM értékelése, a monitorozás és ennek a dokumentációja, az elutasított végpontok száma, a vizsgálatból kimaradt betegek aránytalanul kicsiny száma, a nemkívánatos esemény észlelésének és jelentésének problémái tekintetében (2, 3).

Releváns tanulmányok szerint jelenleg nincsenek egyértelmű evidenciák arra vonatkozóan, hogy az esti bevétel révén megelőzhető a szervkárosodások vagy csökkenthető a cardiovascularis események, ezért nem ajánlható a kizárólag esti bevétel. Idős személyeknél ez különösen nem ajánlható, mert olyan mértékű éjszakai vérnyomásesést okozhat (extrem dipping: >20%-os éjszakai vérnyomásesés), amely növeli a myocardiumischaemia rizikóját coronariabetegeknél (4), a néma cerebralis infarctusok kockázatát (5), valamint az éjjeli elesések számát (6), glaucomában pedig látásvesztést okozhat (7).

Általában sem ajánlható tehát a kizárólagos esti gyógyszerbevétel. Az egyszeri reggeli bevétel mellett viszont nondipper hypertóniában – kronofarmakológiai megfontolásból – a reggeli és esti bevétel is ajánlott – mint ezt több korábbi külföldi és hazai tanulmány is megerősíti (8–16).

A kronofarmakológiai aspektusú antihipertenzív kezelés, tapasztalatunk szerint, a gyakorló orvosok számára még mindig nem kellőképpen ismeretes, ezért érdemes a jelen álláspontot összefoglalni.

Kronofarmakológia

A kronofarmakokinetika a különféle hatóanyagok felszívódását, megoszlását, metabolizmusát, eliminációját jellemző farmakokinetikai paramétereknek egy meghatározott időtartam alatt bekövetkező változását tanulmányozza fiziológiai körülmények és a napszaki ingadozások között, a napszaki ingadozásokkal összefüggésben.

A kronofarmakodinámia a gyógyszerhatással összefüggő fiziológiai és biokémiai változásokat az élettani folyamatoknak az időbeli ingadozásaival való összefüggéseivel kutatja. Egy adott napszakban a fiziológiai paraméterek ingadozása következtében megnövekedett terápiás hatóanyag-koncentráció iránti igényt a terápiás hatóanyag-koncentráció megváltoztatása tudja kielégíteni. Választható módszer a szakaszos hatóanyag-beadás, ezáltal a hatóanyag-koncentráció oszcillációt mutat a vérben, így alkalmas lehet a fiziológiai körülmények utánzására is. Az oszcilláló vagy más néven pulzáló hatóanyagleadás iránti igény jelentős a kardiológiában és a hypertonia kezelésében is (6, 8, 12, 13, 15–17).

Az antihipertenzív kezelést befolyásoló farmakokinetikai tényezők

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felszívódásának időbeli különbségeiben számos tényező játszhat szerepet, például: a gyomor-pH-nak, az epefunkciónak, az epekeringésnek, a gastrointestinalis motilitásnak, a májenzim-aktivitásnak, a duodenum-vérátáramlásnak a cirkadián ritmussal összefüggő változásai, de figyelembe kell venni a vese és más szervek funkciójának a cirkadián ingadozását is, amelyek együttesen mutatnak rá a korszerű antihipertenzív kezelés összetettségére. Ugyanakkor az is jól ismert, hogy az azonos gyógyszeradagok hatását, a mellékhatásokat is befolyásolhatja az adagolás időpontja. Mindezek figyelembevételével kidolgozhatók olyan eljárások, amelyek alapján a gyógyszer kronofarmakokinetikája úgy változik, hogy gyógyszermentes időszakok is vannak, és ezáltal a gyógyszerhatás megfelelően alkalmazkodik a cirkadián ritmushoz. Az antihipertenzív hatású gyógyszercsoportok, gyógyszerek farmakodinamiai hatását később a kronofarmakológiai részben ismertetjük (15, 16).

Individuális antihipertenzív kezelés – kronofarmakológiai szempontok alapján

Az egyénre szabott kezelés hypertóniában is a legeredményesebb kezelési mód. A vérnyomás cirkadián változásainak, valamint a 24 órás vérnyomás-monitorozással (ABPM) meghatározott hypertóniaprofilnak megfelelően – délelőtti vagy délutáni, hajnali vagy éjszakai emelkedett értékek – lehet az individuális kronofarmakológiai szempontú kezelést megtervezni (individualizált kronofarmakoterápia). Jelentős különbségek vannak a különböző időpontokban adagolt antihipertenzív gyógyszerek kronofarmakokinetikájában. A terápiás tartományuk, hatékonyságuk jelentősen függ ezek cirkadián időpontbeli adagolásától. Bár a legtöbb korszerű antihipertenzívum 24 órás hatású, de mégsem képesek minden időpontban a vérnyomás azonos mértékű csökkentésére. Ezért, különösen nondipper hypertóniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri, a reggeli és az esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál. (Este a reggelineél kisebb, azonos vagy nagyobb dózis.)

Az éjszakai vagy hajnali vérnyomás-emelkedéseknek prognosztikai jelentősége van a mortalitás, a cardiovascularis és a cerebrovascularis történések szempontjából. Ezeknek a vérnyomás-emelkedéseknek a megfelelő kontrollját az este bevett gyógyszerrel lehet elérni, de jelenleg nincsenek egyértelmű evidenciák arra vonatkozóan, hogy ezzel megelőzhető a

szervkárosodások vagy csökkenthetők a cardiovascularis események. Ezért sem ajánlható a csak esti bevétel, mint ezt a bevezetésben ismertettük (5, 6, 8–16, 18–25).

Az alábbiakban rövid elméleti bevezetés után a kronofarmakoterápia gyakorlati, eredményes alkalmazását ismertetjük.

A vérnyomás és a cirkadián ritmus

A vérnyomás cirkadián variációját különböző tényezők befolyásolják.

Állandók (nem változók): etnikai, nembeli tényezők.

Változó tényezők:

- Belső: Normotenzív és hypertoniás egyéneknél a vérnyomás és a szívfrekvencia ingadozik, változik a mentális és fizikai aktivitás szintjétől függően; alváskor és ébredéskor a szimpatikus idegrendszer tónusváltozásai: éjszaka csökken a szimpatikus aktivitás, amely összefügg az alvás közbeni alacsonyabb adrenalin- és noradrenalin kibocsátással, ami az ébredéskor, illetve álló testhelyzetben emelkedik; vazóaktív hormonok, haemorrheológiai tényezők, a veseműködés hatásai.
- Külsők: Biometeorológiai, időjárási tényezők: a frontátsíkokon túl (hőmérséklet, légnyomás, nedvesség) idetartozik a napfolttevékenység, az ionizáló sugárzás, a Földmágnesség változásai; a szimpatikus idegrendszerre ható (izgató) szerek, mint például: alkohol, koffein, tein, drogok, az ébrenlét-alvás periódusai, az ételfogyasztás időpontjai (12, 17, 25–28).

A hypertonia indukálta szívizom-ischaemia cirkadián variabilitása

Nondipper típusú hypertoniában, aminek a jellemzője, hogy a nappali emelkedések mellett az éjszakai vérnyomás 10-20%-kal meghaladja a 120/70 Hgmm-es értéket (ezt az ABPM-en a diurnális index [DI] 10% alatti értéke mutatja), a cardialis történések száma háromszorosa a dipper típusúhoz képest, ahol nappali emelkedett értékek mellett az éjszakaiak normálisak. Nagyobb mortalitást észleltek azoknál a nondipper típusú hypertoniás ischaemiás szívbetegknél, akik nem kaptak esti vérnyomáscsökkentő gyógyszert is a reggeli kiegészítésére. További szövődmények: agyi vascularis károsodás, stroke, vesekárosodások alakulhatnak ki.

A vérnyomás változékonysága és az ezzel összefüggésbe hozható szívizom-ischaemia tehát igen jelentős cirkadiánritmusfüggőséget mutat, ezért az antihypertenzív gyógyszeres kezelést a cirkadián ritmusnak megfelelően kell beállítani. Ezt nevezzük kronofarmakoterápiának.

Ismerve a gyógyszer farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, ezt oly módon kell a kronoterápiába illeszteni, hogy a vérnyomás-emelkedés megfelelő mértékű csökkenése legyen elérhető, mind a nappali, mind pedig az éjszakai emelkedett (nondipping) periódusban. Ezáltal részben megelőzhető a hypertoniás szívbetegséggel kapcsolatos myocardiumischaemia, a hypertonia indukálta angina- és a coronariabetegség más formái, az agyi érbetegség, a vesekárosodás.

A kronoterápiás gyógyszer-formuláció során olyan egyedi technológiákat alkalmaznak, amelynek révén a dózis részlegesen oldódik ki, illetve szívódik fel a nap folyamán, ami biztosítja a cirkadián ritmusnak megfelelően a vérnyomás csökkentését (5, 18–24, 26, 27).

Gyakorlati tanácsok

Vérnyomás mérése

Otthoni mérések

- Legalább két napszakban: reggel felébredés után – ez jelezheti a hajnali emelkedést – és este. Minden esetben három mérés és az utolsó két mérés átlaga írandó fel.
- Fontos lehet, hogy az adott gyógyszer(ek) várható csúcshatásának az időpontjában is megmérje a páciens a vérnyomását, mert ez segíti a túlzott vérnyomáscsökkenési időszakok felfedezését.
- Éjszakai felébredéskor, különösen, ha panasz (palpitatio, szapora vagy szabálytalan szívverés, nehézlégzés, melegség, izzadás, szédülés, fejfájás) van.
- Stresszhelyzetben, erősebb fizikai terhelés, sport előtt és után.

A 24 órás vérnyomás-monitorozás eredményének az értékelése

Éjszakai emelkedésnél, ha a készülék mérései éjjel zavarták az alvást, akkor az éjszakai mérések nem értékelhetők nondipper típusnak (ébrenlétet tükröznek), a diurnális index sem lesz valós, ezért nem vehetők figyelembe, kitörlelendők a statisztikai számításokból.

Egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitorozás (Cardiotens vagy CardXplore készülékkel)

Javasolt: Ha palpitatio vagy ritmuszavar (például extrasystolia) is fennáll, annak felismerésére, hogy a vérnyomás-emelkedés váltja-e ki a palpitatiót vagy extrasystoliát. Hypertoniás, anginás típusú mellkasi panaszoknál a hypertonia ischaemiát (anginát vagy silent ischaemiát) vagy extrasystoliát indukáló szerepe felismerhető a vérnyomásméréssel egyidejű EKG-felvétel eltérései alapján (28–31).

Gyógyszer adagolása

Első lépés: A hypertonia súlyosságának és típusának megállapítása (fehér köpeny, maszkírozott, szisztolés, diasztolés, szisztolodiasztolés, dipper, nondipper) otthoni mérések, illetve ABPM segítségével.

Fontos – gyakran elmaradó – figyelembe veendő tényezők: Testsúly, foglalkozás (munkarend), életmód (szenvedélybetegségek: dohányzás, drog, alkoholfogyasztás), fizikai tevékenység, élethelyzetek, életkor (időskor), társbetegségek és az egyéb gyógyszerek vérnyomást befolyásoló (kölcson)hatásai.

Általános szempontok: Nondipper hypertoniában, illetve hajnali emelkedéseknél a kétszeri, a reggeli és az esti adás hatékonyabb a reggeli egyszeri adásnál. (Általában este kisebb dózis elegendő.) Bizonyos esetben elegendő lehet a reggeli adag megfelelő emelése is. Az éjszakai vagy hajnali vérnyomás-emelkedések megfelelő kontrollját az este bevett gyógyszerrel lehet elérni (este a reggelineél kisebb, azonos vagy nagyobb dózis), de mivel nincsenek egyértelmű evidenciák a szervkárosodások, a cardiovascularis események megelőzésére vagy csökkentésére, ezért nem ajánlható csak az egyedüli esti bevétel. Különös tekintettel arra, hogy főleg időseknél olyan mértékű éjszakai vérnyomásesést okozhatnak, amely növeli a myocardium-ischaemia rizikóját corona-

riabetegeknél (4), a néma cerebralis infarctusok kockázatát (5), valamint az éjjeli elesések számát (6), glaucomában pedig látásvesztést okozhat (7).

Legjobb hatású „első vonalbeli” kombinációk, egyetértésben a hazai és európai ajánlásokkal, gyakorlati tapasztalatunk szerint is: ACE-gátló vagy ARB+kalciumcsatorna-blokkoló+anyagcsere-semleges diuretikum (a lassú kioldódású indapamid). Ezek kiegészíthetők alfa-receptor-blokkolókkal, béta-receptor-blokkolókkal, centrális hatású antihipertenzív szerekkel (28–31).

A különböző hatóanyagú gyógyszerek kronofarmakológiai szempontú adagolása a kronofarmakodinámiai hatásuk alapján

Kalciumcsatorna-blokkolók

Elegendő naponta egyszer reggel adni a dihidropiridinszármazékokat (amlodipin, lercanidipin, lacidipin, nizoldipin), mivel egyenesen csökkentik a nappali és éjjeli vérnyomást, függetlenül a bevétel időpontjától – a nifedipinnél és a felodipinnél ez a tartós hatóanyag-kibocsátásúakra vonatkozik. Gyakori mellékhatásuk a lábakon kialakult perifériás oedema megelőzésére ajánlott az esti bevétel, nem a kronofarmakológiai hatás miatt. (De megfelelő lehet a napi adag kétszerre történő elosztása az egyszeri nagyobb adag csúcshatása idején jelentkező vasodilatatio elkerülésére.) A benzotiazepin diltiazem és a fenilalkilamin verapamil hatása éjszaka kisebb, nappal pedig nagyobb mértékű (kivéve a retard készítményeket), negatív inotrop hatásuk miatt szívelégtelenségben nem ajánlottak. Általában elegendő reggel adni, azonban vérnyomáscsökkentő hatásuk kisebb, mint a dihidropiridinszármazékoké (32, 37, 52, 53).

ACE-gátlók

Számos tanulmány bizonyította az enalapril, perindopril, benazepril, quinapril, ramipril és a trandolapril esetében az esti és reggeli adagolás kapcsán, hogy amennyiben este (is) vették be ezeket a gyógyszereket, kifejezettebben hatottak az éjszakai vérnyomásra és jobban befolyásolták a cirkadián ritmust is (1. és 2. ábra). A RAAS fokozott éjszakai aktivitásának megfelelően – a hipertonia cirkadián ritmusának felmérése után – a legtöbb esetben reggel és este egyenlő, de bizonyos esetekben reggel kisebb, este nagyobb adagú ACE-gátló javasolható.

A spirapril a bevétel idejétől független hatással rendelkezik. Leghatékonyabb vérnyomáscsökkentő a perindopril, ramipril és a trandorapril. Enalapril esetében gyakori az aludozórozás, ugyanis 20 és 40 mg egyszeri napi adag mellett érvényesül a teljes vérnyomáscsökkentő hatás (14, 23, 37–41).

Alfa-adrenoceptor-antagonisták

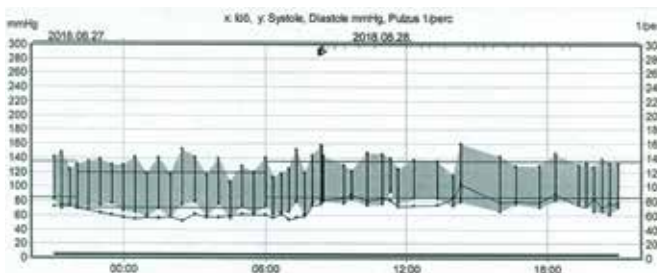
A doxazozin és a prazozin a szisztolés és a diasztolés vérnyomást nappal és éjjel egyaránt jól csökkentik, reggel és/vagy este adhatók, az egyenletes hatáshoz a retard formák adása előnyösebb lehet (42, 43).

Béta-receptor-blokkolók

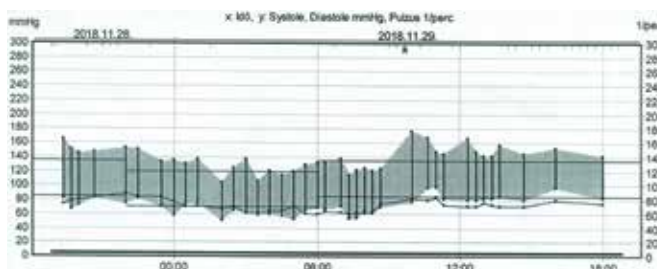
Hatóanyaguktól függően befolyásolják a cirkadián ritmust. Az atenolol, nebivolol, bisoprolol jelentősebb hatású a nappali, mint az éjszakai periódusra. A karvedilol és a labetalol esti adása kedvező lehet a hajnali vérnyomás-emelkedésre, ezért ezeket célszerű kétszer, reggel és este is adni. Első választandó-

ként és monoterápiában nem ajánlottak csekély vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt. Javasoltak rezisztens hypertoniában és coronariabetegségnél, ritmuszavarokban, szívelégtelenségben. A legkedvezőbb antihipertenzív hatásúak a nebivolol és a karvedilol (42–47).

1. ábra. Nondipper hypertonia ABPM-felvétele, reggel 4 mg perindopril, 5 mg amlodipin adásával. Éjjeli átlagvérnyomás: 130/72, diurnális index: 3/9



2. ábra. Az 1. ábrán látható beteg gyógyszerelésének kronofarmakoterápiás módosítása: a reggeli 5 mg amlodipin mellett reggel és este 4-4 mg perindopril. Jól látható az éjjeli emelkedés megszűnése: éjszakai átlagvérnyomás: 120/65, diurnális index: 13/17



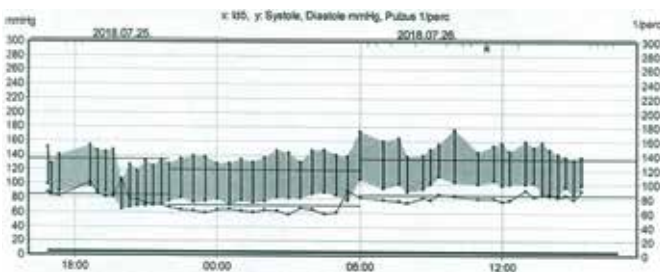
ARB-k

Lozartán, valzartán, olmezartán, telmizartán, irbezartán reggeli és esti adása után kedvezőbb hatást észleltek a nappali és éjszakai vérnyomás arányában, ezért a cirkadián ritmus és a dózis összefüggésének figyelembevételével a dipper státusz jelentősen javítható volt a cardiovascularis rizikó csökkentésével. A RAAS fokozott éjszakai aktivitásának megfelelően – a hipertonia cirkadián ritmusának felmérése után – a legtöbb esetben reggel és este egyenlő, de bizonyos esetekben reggel kisebb, este nagyobb adagú ARB javasolható (3–6. ábra). Idős betegeknél is az éjszakai vérnyomás-emelkedés mérsékelten csökkent, a valzartán és lozartán este adott hatása kedvezőbb volt a reggel adotttnál. A nondipper betegek 75%-a dipper státuszba került át – amire saját megfigyelésünk is utal (41), és csökkent a vizeletalbuminuria is (36, 38, 41, 48–53).

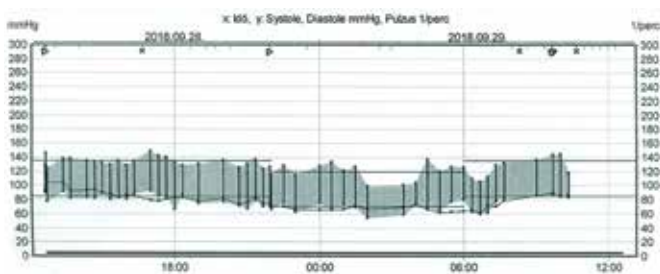
Fontos megjegyezni, hogy az értágító hatású vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (például ACE-gátlók, ARB-k, kalciumcsatorna-gátlók, alfa-adrenerg-gátlók), különösen egymással

kombinálva, a túlzott mértékű vasodilatatio, a kompenzáló folyadékretenció miatt a pulzusszám emelkedését okozhatják (éjszakai palpitatio formájában is jelentkezhet), ami főleg ischaemiás szívbetegségben, a tachycardia proischaemiás hatása miatt kedvezőtlen lehet. Ilyenkor a vérnyomás megfelelő csökkentésére nem ezeknek a gyógyszereknek az adagját kell emelni vagy béta-blokkolót adni, hanem megfelelő hatástartamú diuretikummal (például lassú kioldódású indapamiddal) kell a kezelést kiegészíteni.

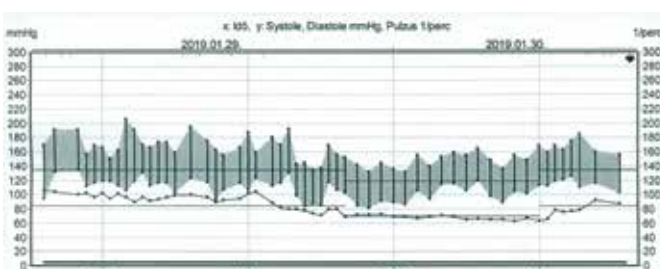
3. ábra. Nondipper hipertonia ABPM-felvétele. Reggel 50 mg lozartán, 5 mg amlodipin. Éjjeli átlagvérnyomás: 138/80, diurnális index: 6/13



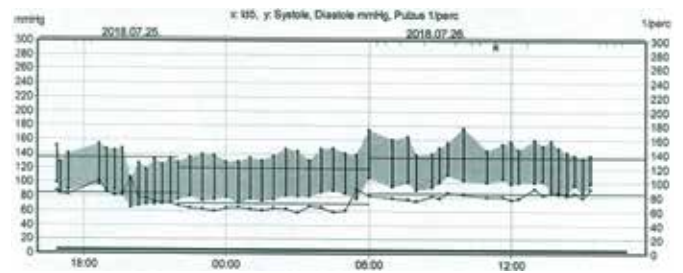
4. ábra. A 3. ábrán látható beteg gyógyszerelésének kronofarmakoterápiás módosítása: a reggeli 5 mg amlodipin mellett reggel és este 50-50 mg lozartán. Jól látható az éjjeli emelkedés megszűnése: éjszakai átlagvérnyomás: 118/68, diurnális index: 11/15



5. ábra. Nondipper hipertonia ABPM-felvétele, reggel 10 mg perindopril és 10 mg amlodipin fix kombináció. Nappali átlagvérnyomás: 162/109. Éjjeli átlagvérnyomás: 148/100, diurnális index 9/8, éjjeli pulzusátlag: 68/min



6. ábra. Az 5. ábrán látható beteg gyógyszerelésének kronofarmakoterápiás módosítása: reggel 50, este 75 mg lozartán, reggel 5 mg amlodipin, 1,5 mg indapamid retard. Nappali átlagvérnyomás: 132/85. Éjjeli átlagvérnyomás: 120/72, diurnális index: 13/12, éjjeli pulzusátlag 59/min. Az éjjeli pulzusszám jelentős csökkenése mutatja, hogy a kisebb adagú kalciumcsatorna-blokkoló és diuretikum hatására az előző gyógyszereléskor kialakulhatott „kimerített” vasodilatációs kapacitás kompenzálására létrejött folyadékretenció megszűnt



Aszpirin

Nondipper hipertóniásoknál esti bevételnél az éjszakai szisztolés vérnyomáscsökkenés 11 Hgmm, a diasztolés 7 Hgmm volt. Mindezek alapján, ha ismerjük a magas vérnyomás típusát és aszpirinprofilaxist igényel a beteg, akkor ennek megfelelően célszerű adagolni (54).

Fix és nem fix kombinációk

A magyar és az európai irányelvek (28, 29) javasolják a kettős vagy hármas fix kombinációkat, napi egyszeri, reggeli bevétellel. Nem hangsúlyozzák azonban a hipertonia cirkadián ritmusának felismerésén alapuló kronofarmakológiai szempontú személyre szabott kezelést. A fix kombinációk reggeli bevétellel leghatásosabban a nondipper típusú hipertonia kezelésére alkalmasak. A kronofarmakológiai szempontú individualizálásban gyakran csak a fix kombináció egyik összetevőjének és/vagy a fix kombinációban nem elérhető adagú, mg-os nagyságrendben való csökkentésére vagy emelésére van szükség. Erre pedig a kettős vagy hármas fix kombinációk felezése vagy kettőzése nem megfelelő.

A felezés vagy duplázás káros is lehet (nem effektív vagy túlkontrollálja a hipertóniát, a mellékhatás fokozódhat), így nincs szükség mindkét-minhárom hatóanyag duplázására vagy felezésére. Ha a fix kombináció nem válik be, ez nem jelenti feltétlenül azt, hogy a hatóanyag(ok) kevésbé hatásosak. Külön adva ezeket és a dózist emelve, elérhető a megfelelő hatás. Nondipper hipertóniában, a hajnali, reggeli emelkedésnél azonban ezt ki kell egészíteni a fix kombináció megfelelő hatású esti adagjával (ACE-gátló vagy ARB, diuretikum) vagy más bizonyítottan hatásos szerrel: alfa-receptor-blokkolók, például doxozozin, prazosin, urapidil.

Megfelelő betegedukációval – a betegeket partnereknek tekintve –, a megfelelő kommunikációkontroll révén lehet a megfelelő compliance-t, adherenciát elérnünk. Az esti bevétel elfelejtése ellen pedig javasolhatók a mobiltelefonos applikációk, amelyek a vérnyomás monitorozásán, önellenőrzésén túlmenően a gyógyszerek megfelelő időpontú bevitelére is figyelmeztetnek, és a mért adatok átküldhetők a kezelőorvosnak. Az orvos telemedicinális javaslatai alapján pedig – a vérnyomásértékek ismeretében – lehet optimalizálni a kezelést, csökkenteni vagy növelni a dózist (15, 16, 28, 29).

Irodalom

1. *Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, et al.* Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
2. *Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, et al.* Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *Journal of Hypertension* 2020;38:1396-406. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002532>
3. *Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, et al.* Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press* 2020;29(3):135-6. <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1747696>
4. *Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, et al.* Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1627-34. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00163-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00163-6)
5. *Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-7. <https://doi.org/10.1161/hy1001.092640>
6. *Klein D, Nagel G, Kleiner A, et al.* Blood pressure and falls in community-dwelling people aged 60 years and older in the VHM&PP cohort. *BMC Geriatr* 2013;13:50. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-50>
7. *Bowe A, Grunig M, Schubert J, et al.* Circadian variation in arterial blood pressure and glaucomatous optic neuropathy – a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1077-82. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv016>
8. *Smolensky MH, Haus E.* Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(9Pt2):2805-2905. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02175-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02175-6)
9. *Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al.* Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *Am J Hypertens* 2011;24:383-91. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.217>
10. *Huangfu W, Duan P, Gao R.* Administration time-dependent effects of combination therapy on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):19156-61.
11. *Magdás A, Podoleanu C, Tusa AB, et al.* Time-dependent drug administration in hypertension and its effect on blood pressure variability. *Journal of Interdisciplinary Medicine* 2017;2 (2):132-5. <https://doi.org/10.1515/jim-2017-0043>
12. *Ohdo S.* Chronopharmacology and chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2010. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.01.006>
13. *Smolensky MH, Pappas NA.* Chronobiology, drug delivery and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:828-51. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.07.001>
14. *Kiss I, Kékes E.* Reggel vagy este érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentő szereket? *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(1).
15. *Szaunder I, Ujhelyi G.* A hypertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Hypertonia és Nephrologia* 2012;16:10-15.
16. *Szaunder I.* A hipertónia kronofarmakoterápiája. Egyénre szabott kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Magyar Belorv Arch* 2019;72:263-71.
17. *Hermida RC, Ayala DE, Calvo C.* Chronotherapy of hypertension: Administration-time dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Rev* 2007;59:923-39. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.021>
18. *Quyyumi AA, Panza JA, DiDati JG.* Circadian variation in ischemic threshold. A mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 1992;86:22-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.22>
19. *Cohen MC, Rohle KM, Lavery JE.* Metaanalysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512-6. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00181-1)
20. *Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA>
21. *Portaluppi F, Lemmer B.* Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Adv Drug Rev* 2007;59:952-65. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.029>
22. *Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al.* Sleep-time blood pressure: unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev* 2017;33:17-27. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.04.001>
23. *Morgan TO.* Should blood pressure medication be taken in the morning or evening? *J Hypertens* 2015;33(2):263-5. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000471>
24. *Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, et al.* Circadian blood pressure changes and cardiovascular risk in elderly treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2016;39:805-11. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.74>
25. *Vályi P.* Tiazid vagy tiazidszerű diuretikumot adjunk-e a magas vérnyomásban szenvedő emberek kezelésekor? A magyarországi helyzet sajátosságai. *LAM* 2019;29(10):443-54. <https://doi.org/10.33616/lam.29.043>
26. *Lemmer B.* The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. *Pharmacol and Ther* 2006;111:629-51. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.11.008>
27. *Wirtwein M, Sobiczewski W, Gruchala M, et al.* Chronopharmacotherapy of hypertension is crucial in mortality in patients with coronary heart disease. *European Heart Journal* 2014;35(Abstr Suppl):880.
28. *Farsang Cs, Járói Z, Ábrahám Gy.* A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. 11. módosított kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl5):S1-S36.
29. *Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
30. *Szaunder I.* Kardiológia és hipertoniológia gyakorló orvosoknak. *Gyakorló Orvos Könyvtára.* Budapest: Medicina; 2017. p. 471-8.
31. *Szaunder I.* Hypertonia és szövődményei a napi gyakorlatban. Budapest: Medicina; 2018. p. 77-82.
32. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE.* Administration time-dependent effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypert* 2005;5(Pt2):1861. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.03.167>
33. *Kohno I, Iwasaki H, Okutami M.* Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patient. *Chronobiol Int* 1997;14:71-84. <https://doi.org/10.3109/07420529709040543>
34. *White WB, Mehrotra DV, Black TD.* Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus non-dippers) COER-Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80:469-74. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00397-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00397-4)
35. *Lemmer B, Nold G, Behne S.* Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. *Chronobiol Int* 1991;8:485-94. <https://doi.org/10.3109/07420529109059184>
36. *Fujiwara T, Hoshida S, Yano Y, Kanegae H, Kario K.* Comparison of morning vs bedtime administration of the combination of valsartan/amlodipine on nocturnal brachial and central blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:1319-26. <https://doi.org/10.1111/jch.13128>
37. *Asmar R, Gosse P, Quere S, Achouba A.* Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. *Blood Press Monit* 2011;16:80-6. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e328344c6db>
38. *Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Major A, Fernandez JR.* Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int* 2010;27:1287-303. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.489167>
39. *Kuroda T, Kario K, Hoshida H.* Effects of bedtime vs. morning administration of the long acting lipophilic angiotensin – converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patient. *Hypertens Res* 2004;27:2715-20. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.15>
40. *Palatini P.* Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hour. *Am Heart J* 1992;123:1421-5. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)91064-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)91064-8)
41. *Szaunder I, Csajági E, Major Z, Pavlik G, Ujhelyi G.* Treatment of hypertension: favourable effect of the twice-daily compared to the once-daily (evening) administration of perindopril and losartan. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:374-85. <https://doi.org/10.1159/000368513>
42. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE.* Administration-time dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004;21:277-96. <https://doi.org/10.1081/CBI-120037772>
43. *Kario K, Schwartz JE, Pickering TG.* Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertension* 2000;35(3):787-94. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.787>
44. *Cohn PF, Lawson WE.* Effects of long acting propranolol on AM and PM peaks in silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1989;63:872-3. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90061-1)

45. DeQuattro V, Lee DD, Allen J, et al. Labetalol blunts morning pressor surge in systolic hypertension. *Hypertension* 1988;11:198-201. https://doi.org/10.1161/01.HYP.11.2_Pt_2.1198
46. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Administration time dependent effects of nebivolol of the diurnal nocturnal blood pressure ratio in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24(Suppl4):S89.
47. Koga H, Hayashi J, Yamamoto M, et al. Prevention of morning surge of hypertension by the evening administration of carvedilol. *JMAJ* 2005;48(8):398-403.
48. Shiga T, Fujimura A, Tateishi T. Differences of chronopharmacokinetic profiles between propranolol and atenolol in hypertensive subjects. *J Clin Pharmacol* 1993;33:756-61. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1993.tb05620.x>
49. Szauder I. Adjunk-e béta-receptor-blokkolót hipertóniában? Az irányelvek és a gyakorlat ellentmondása. *Magyar Belorv Arch* 2016;4:204-11.
50. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42:283-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA>
51. Zappe DH, Crikelair N, Kandra A, et al. Time of administration important? Morning versus evening dosing of valsartan. *J Hypertens* 2015;33:385-92. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000397>
52. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42:283-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA>
53. Kario K, Hoshida S, Shimizu M, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (JTOP) study. *J Hypertens* 2010;28:1574-83. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283395267>
54. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:975-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.071>

HELYREIGAZÍTÁS

Előző lapszámunk 43. oldalán, Kékes Ede: Hirtelen halál – EKG-jellemzők – hipertónia cikkének 12. ábrája téves szövegezéssel jelent meg.

A szerzőtől ezúton is elnézést kérünk!

Az ábra helyesen:

12. ábra. Különböző szérumszervium- és -kalciumszint mellett észlelt EKG-képek (16)

