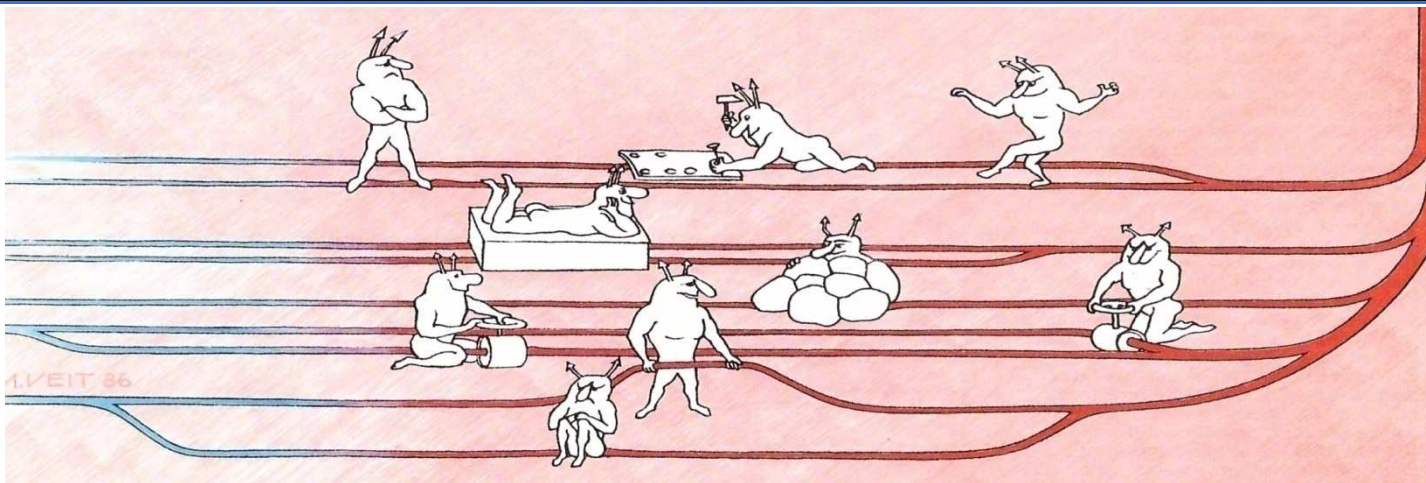


# A HYPERTÓNIA TERÁPIÁJA

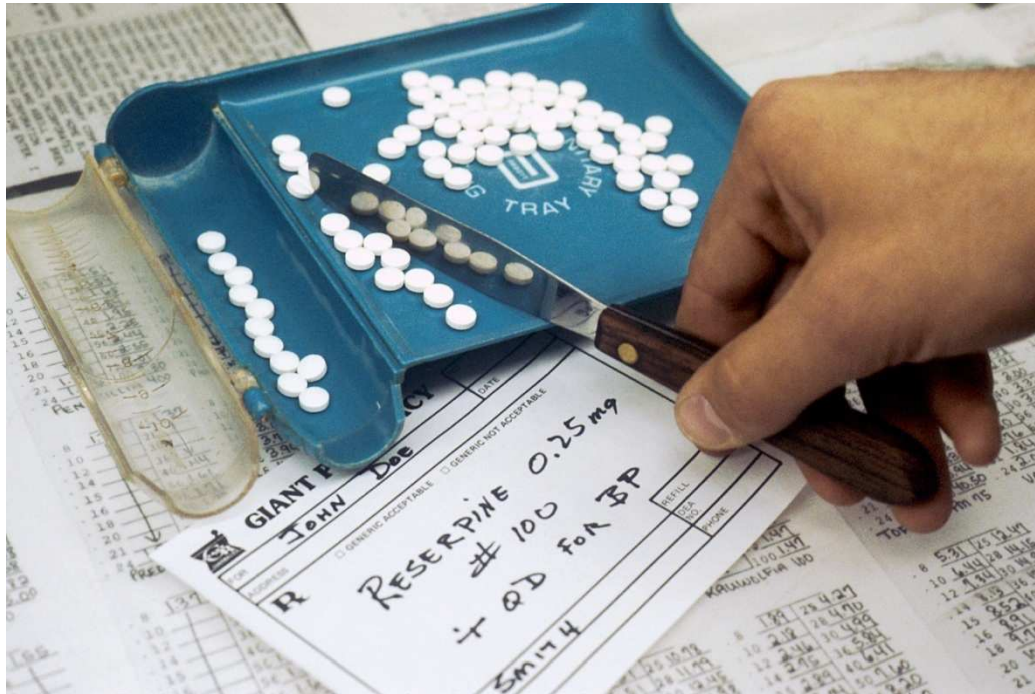
**DR. SZENTMIKLÓSI JÓZSEF**  
**DR. CSEPPENTŐ ÁGNES**

DEBRECENI EGYETEM. FARMAKOLÓGIAI ÉS  
FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET









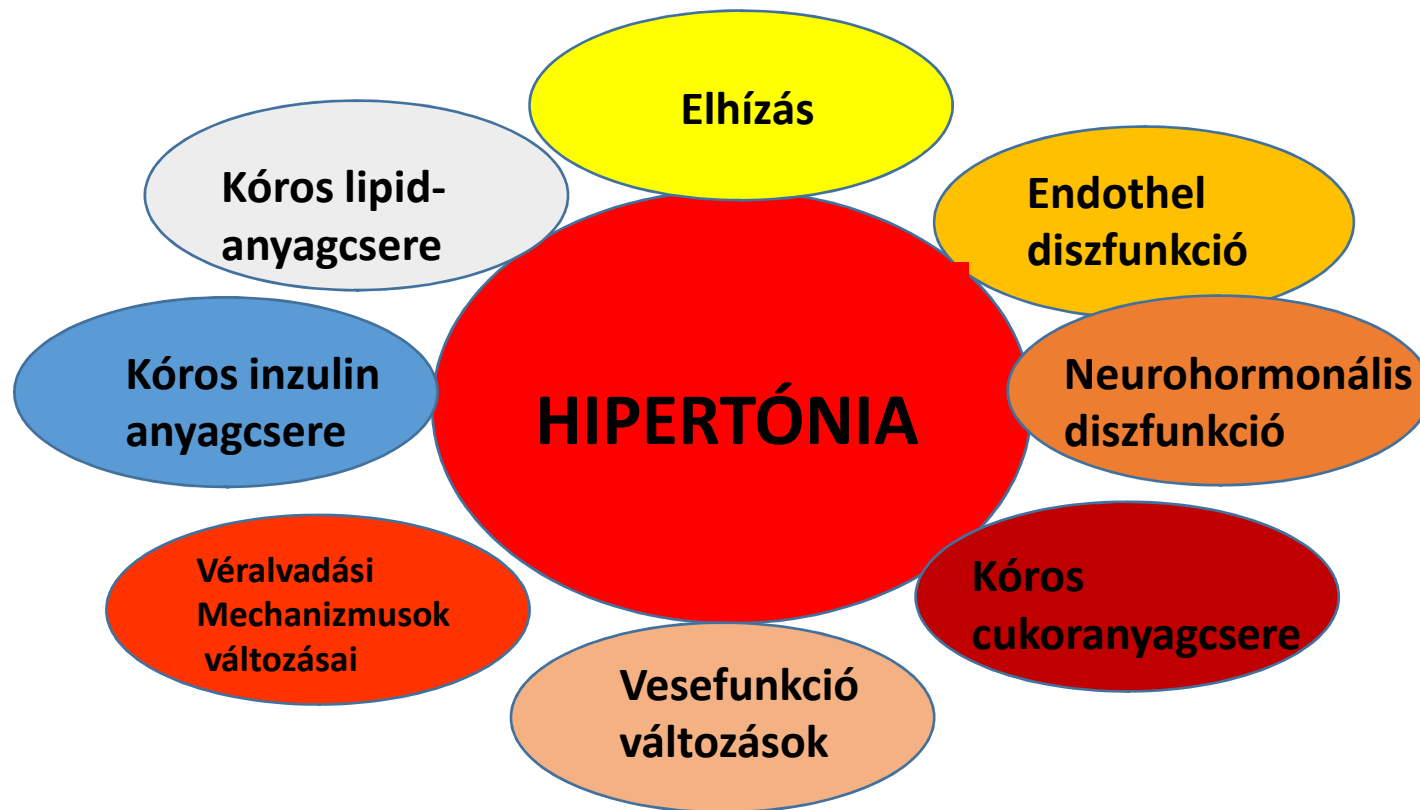
# HIPERTÓNIA

- **Mit tekintünk hipertóniának?** Általában a 140/90 feletti vérnyomást.
- **A hipertónia gyakorisága:** kb. a felnőtt lakosság 1/3-a
- Az előrejelzések szerint 2025-re 60%-al nő a világon a hipertóniások száma (kb. 1,6 milliárd ember!)
- **A hipertónia legfontosabb következményei:** érkárosodások
  - **Szívben: myocardialis infarctus**
    - **Agyban: stroke**
  - **Vesében: veseelégtelenség**
  - **Szemben: retinopathia**

# Kardiovaszkuláris rizikófaktorok

RIZIKÓFAKTOR	SZÍV	AGY	VÉGTAGOK
Hiperlipoproteinemia	+++	-	+
Dohányzás	++	+	+++
Hipertónia	+	+++	+

# Multimetabolikus X-szindróma



# Antihipertenzív kezelés

- Az antihipertenzív kezelés fő célja: az emelkedett vérnyomás csökkentése, mert
- A vérnyomás 2 Hgmm-el történt csökkentése :
- 7%-al csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást
- 10%-al csökkenti a stroke incidenciáját

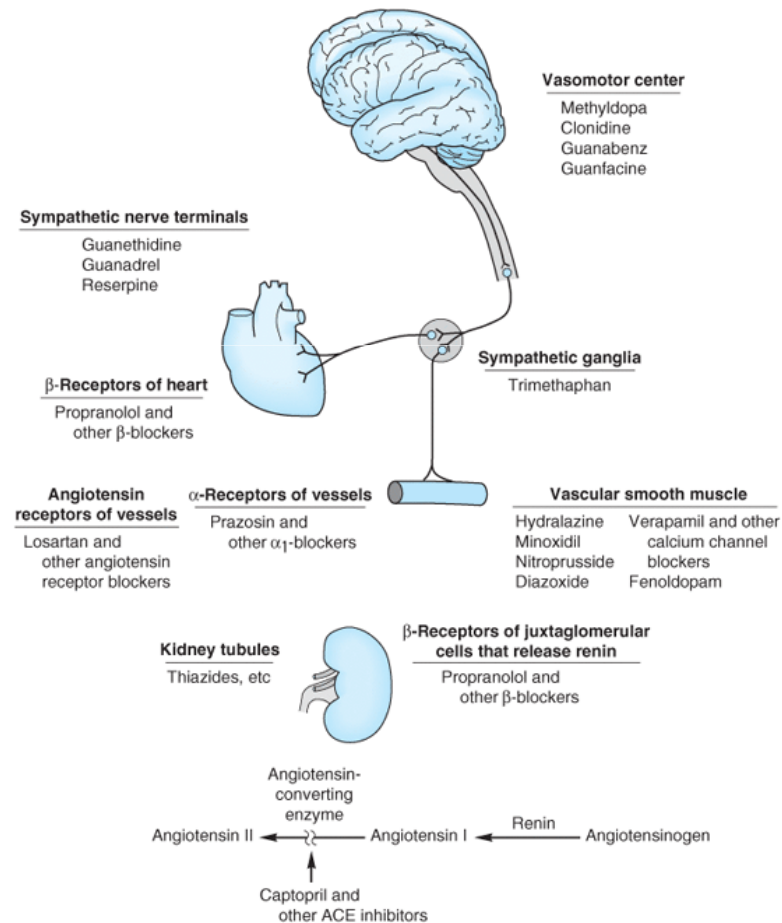
# A VÉRNYOMÁST MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK

- $\text{VÉRNYOMÁS} = \text{PERCTÉRFOGAT} \times \text{PERIFÉRIÁS ELLENÁLLÁS}$





# Vérnyomáscsökkentők lehetséges támadáspontjai



# Hipertóniában elsőként választandó szerek

- 1. DIURETIKUMOK
- 2. BÉTA-ADRENERG RECEPTOR BLOKKOLÓK
- 3. KÁLCIUM CSATORNA GÁTLÓK
- 4. ACE GÁTLÓK
- 5. ANGIOTENZIN II REC. BLOKKOLÓK

# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek









- 1. CENTRÁLIS TÁMADÁSPONTÚ SZIMPATOLITIKUMOK
- 2. ADRENERG NEURON BLOKKOLÓK
- 3. ALFA1-ADRENERG RECEPTOR GÁTLÓK
- 4. KÖZVETLEN HATÁSÚ VAZODILATÁTOROK

## Hipertóniában elsőként választandó szerek : 1. Diuretikumok

- Az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszer-csoport a hipertónia kezelésére.
- Prototípusai:
- Hydrochlorothiazid (tiazid)
- Furosemid (kacsdiuretikum)
- Indapamid (non-tiazid)

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 1. Diuretikumok

- THIAZIDOK (pl. hydrochlorothiazid)
- Hemodinamikai hatások

FÁZISOK	Vérnyomás	Szívfrekvencia	Perctérfogat	Perifériás rezisztencia
Akut fázis (kb. az első hónap)				
Krónikus fázis				



# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 1. Diuretikumok

- **THIAZID TIPUSÚ DIURETIKUMOK HATÁSMECHANIZMUSA**

1. Diuresis fokozása. Keringő vérmennyiség csökkenése. Preload csökkenés. Perctérfogat csökkenés.
2. Vazokonstriktorokkal szembeni érzékenység csökkenése az érrendszerben.
3. Fokozott kallikrein termelődés (kininogén-kallikrein-bradikinin)
4. Az erek compliance-nek fokozódása (erek oedemájának csökkenése)

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 1. Diuretikumok

- Diuretikumok szükségessége: tartós vazodilatátor kezelés – víz- és Na retenció – rezisztencia az antihipertenzív terápiával szemben. Megoldás: diuretikumok adása
- Mellékhatások:
  - 1. Kálium deplécio
  - 2. Vércukor szint emelkedése, diabetogén hajlam
  - 3. Hiperlipidemia kialakulása (átmeneti)
  - 4. Húgysavszint emelkedése (rizikófaktor)

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 1. Diuretikumok

- Kedvező hatás és mellékhatásprofillal rendelkező non-thiazid diuretikum: **indapamid**

**Indapamid** farmakológiai és klinikai előnyei:

1. Kisebb a hipokalemia veszélye
2. Vazodilatátor:
  - 2.1. PG szintézist fokozza
  - 2.2. Intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$  antagonist (calmodulin komplex)
3. Ritkán alakul ki inzulin rezisztencia
4. Nem változtatja meg a glükóz és lipid anyagcserét
5. A húgysavszintet jelentéktelen mértékben fokozza

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 2. Béta-receptor blokkolók

- **BÉTA-ADRENERG RECEPTOR BLOKKOLÓK**
- **1. generáció (nem-szelektív szerek)**

Nemzetközi név	Membr.stab. hatás	ISA	Lipidold.
Pindolol	+	+ + +	+
Timolol	-	+ -	+
Sotalol	-	-	+
Propranolol	+ +	-	+ +
Oxprenolol	+	+	+ +

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 2. Béta-receptor blokkolók

- 2. generáció (béta1 szelektív szerek)

Nemzetközi név	Membr.stab. hatás	ISA	Lipidoldékonyság
<b>Metoprolol</b>	+ -	-	+ +
<b>Atenolol</b>	-	-	-
<b>Esmolol</b>	-	-	+ -
<b>Bisoprolol</b>	-	-	+ -



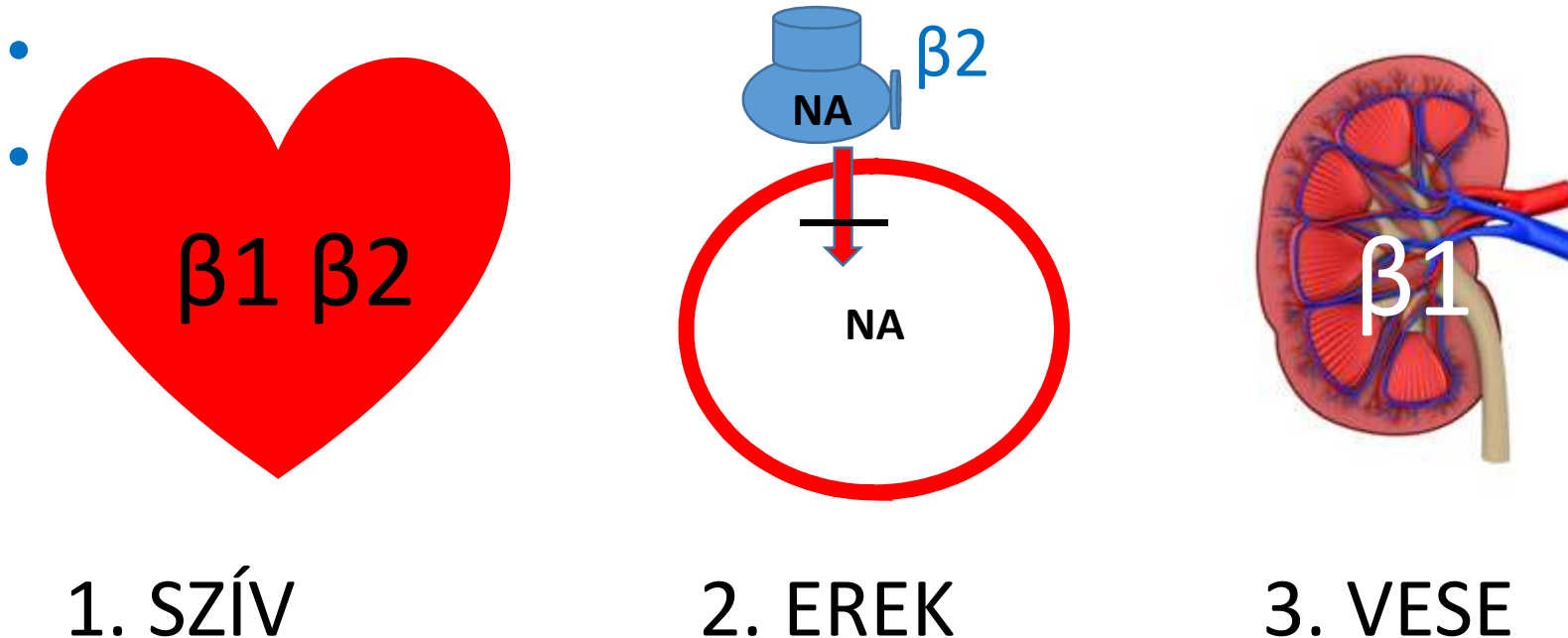
## Hipertóniában elsőként választandó szerek : 2. Béta-receptor blokkolók

- 3. generáció (vazodilatátor béta blokkolók)

Nemzetközi név	Lipidoldékonyság	Vazodilatáció mechanizmusa
Labetalol	+ + +	Alfa-receptor blokádn
Carvedilol	+	Alfa-receptor blokádn
Nebivolol	+ -	NO produkció

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 2. Béta-receptor blokkolók

- Béta-adrenerg receptor blokkolók antihipertenzív hatásának mechanizmusa:



# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 2. Béta-receptor blokkolók

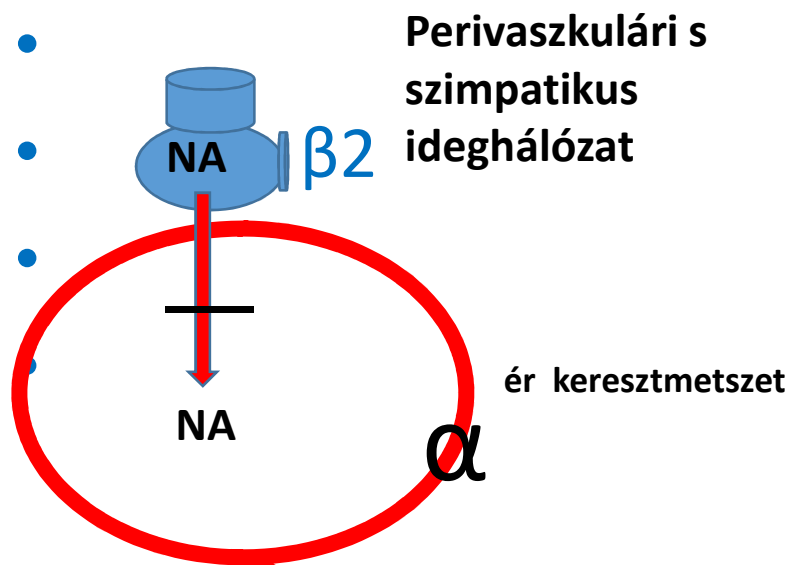
- 1. SZÍV



- Béta1 és béta2 adrenerg receptorok:
- Pacemaker aktivitás
- Myocardiális kontraktilitás
- A receptorok gátlása után csökkent perctérfogat →
- Vérnyomás csökkenése

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 2. Béta-receptor blokkolók

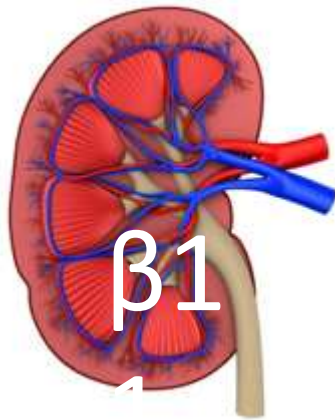
## 2. EREK



- A béta-receptor blokkolók akut hatása: vazokonstriktio
- Tartós adagolás mellett: preszinaptikus béta2 receptorok blokkolása – noradrenalin felszabadulás gátlása - vazodilatáció

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 2. Béta-receptor blokkolók

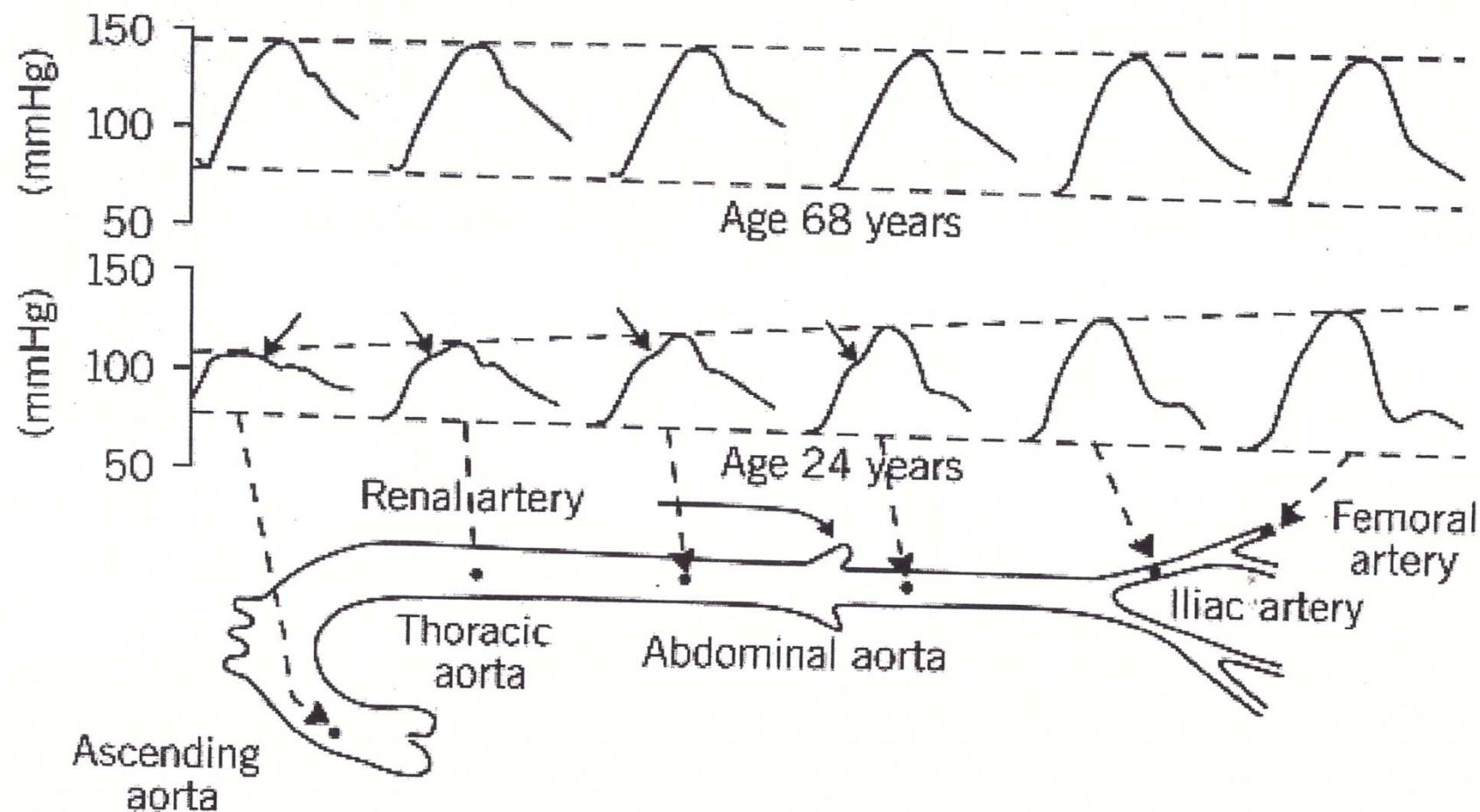
## 3. VESE



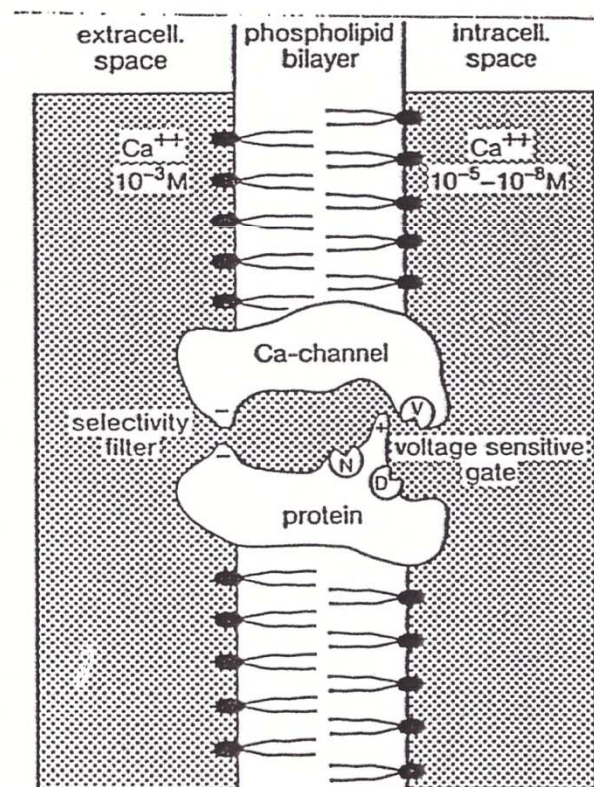
- A vesében a juxtaglomeruláris apparátusban béta1 adrenerg receptorok felelősek a renin termelődésért (ANG I –
- - renin – ANG II)
- Béta blokád után a renin által indukált ANG II produkció csökken.



# Béta blokkolók és stroke



# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 3. Kalcium csatorna blokkolók



V : Verapamil receptor  
D : Diltiazem receptor  
N : Nifedipin receptor

## Hipertóniában elsőként választandó szerek : 3. Kalcium csatorna blokkolók

### ELSŐ GENERÁCIÓS SZEREK

VERAPAMIL (fenilalkilamin)

NIFEDIPIN (dihidropiridin)

DILTIAZEM (benzotiazepin)

## **Hipertóniában elsőként választandó szerek : 3. Kalcium csatorna blokkolók**

### **MÁSODIK GENERÁCIÓS SZEREK**

**FELODIPIN**

**ISRADIPIN**

**NIMODIPIN**

**NITRENDIPIN**

**NISOLDIPIN**

## **Hipertóniában elsőként választandó szerek : 3. Kalcium csatorna blokkolók**

### **HARMADIK GENERÁCIÓS SZEREK**

**AMLODIPIN**

**LACIDIPIN**

**LERCANIDIPIN**



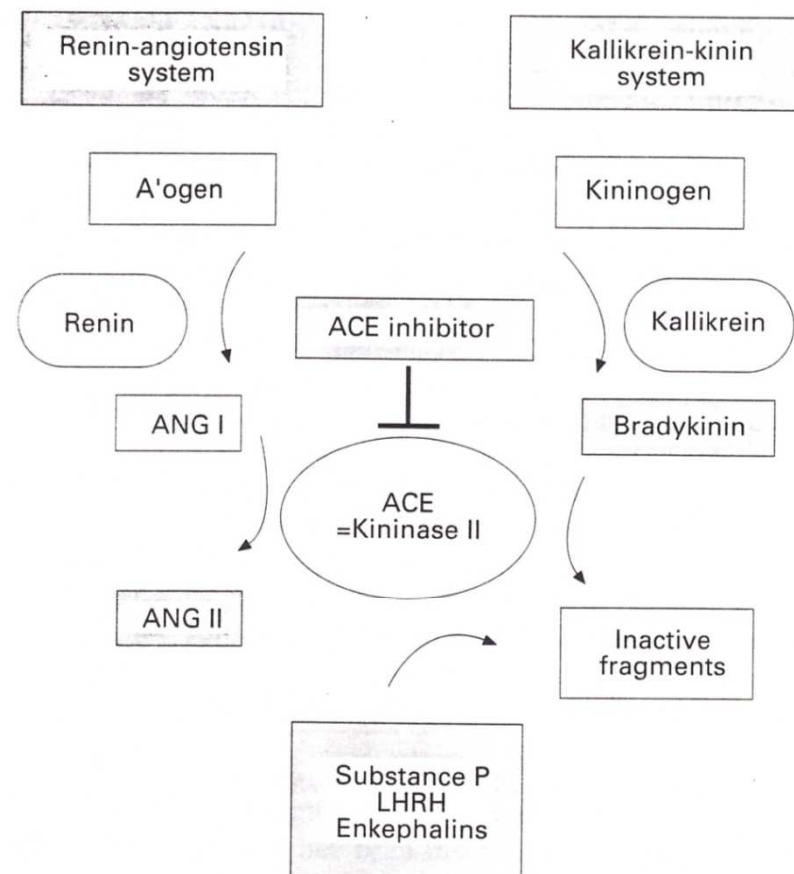
## Hipertóniában elsőként választandó szerek : 3. Kalcium csatorna blokkolók

- **1. generációs szerek:** rövid hatásúak
- Verapamil és diltiazem: sinus és AV csomó specifikus antiarrhythmias szerek
- Nifedipin: ér simaizom-specifikus: antianginás és antihipertenzív szerek
- **2. generációs szerek:** tartós hatásúak és szövetspecifikusak (pl. nimodipin: agyi érspecificitás)
- **3. generációs szerek:** erősen lipofilek, tartós értágító hatás, antiatherosclerotikus effektus

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 3. Kalcium csatorna blokkolók

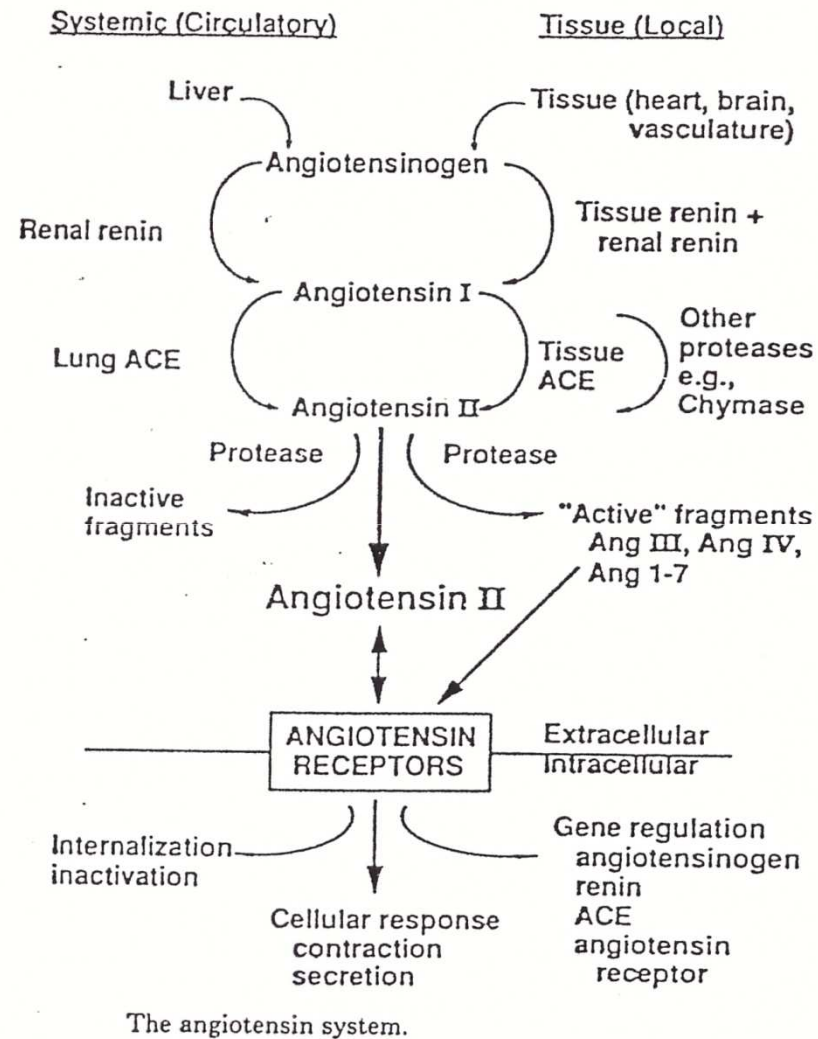
- Antihipertenzív hatás mechanizmusa:
- **Artériákat, vénákat, prekapilláris arteriolákat tágítja** – csökkent preload és afterload, fokozott mikrocirkuláció.
- **Endotheliális diszfunkció javítása: caveolin mechanizmus**
- Mellékhatások:
- Bokaoedema (N)
- Tachycardia, palpitáció (N)
- Obstipáció (V és D)
- Bradycardia (V és D)
- AV block (V és D)
- AMI 60%-os fokozódása (rövid hatású nifedipin)

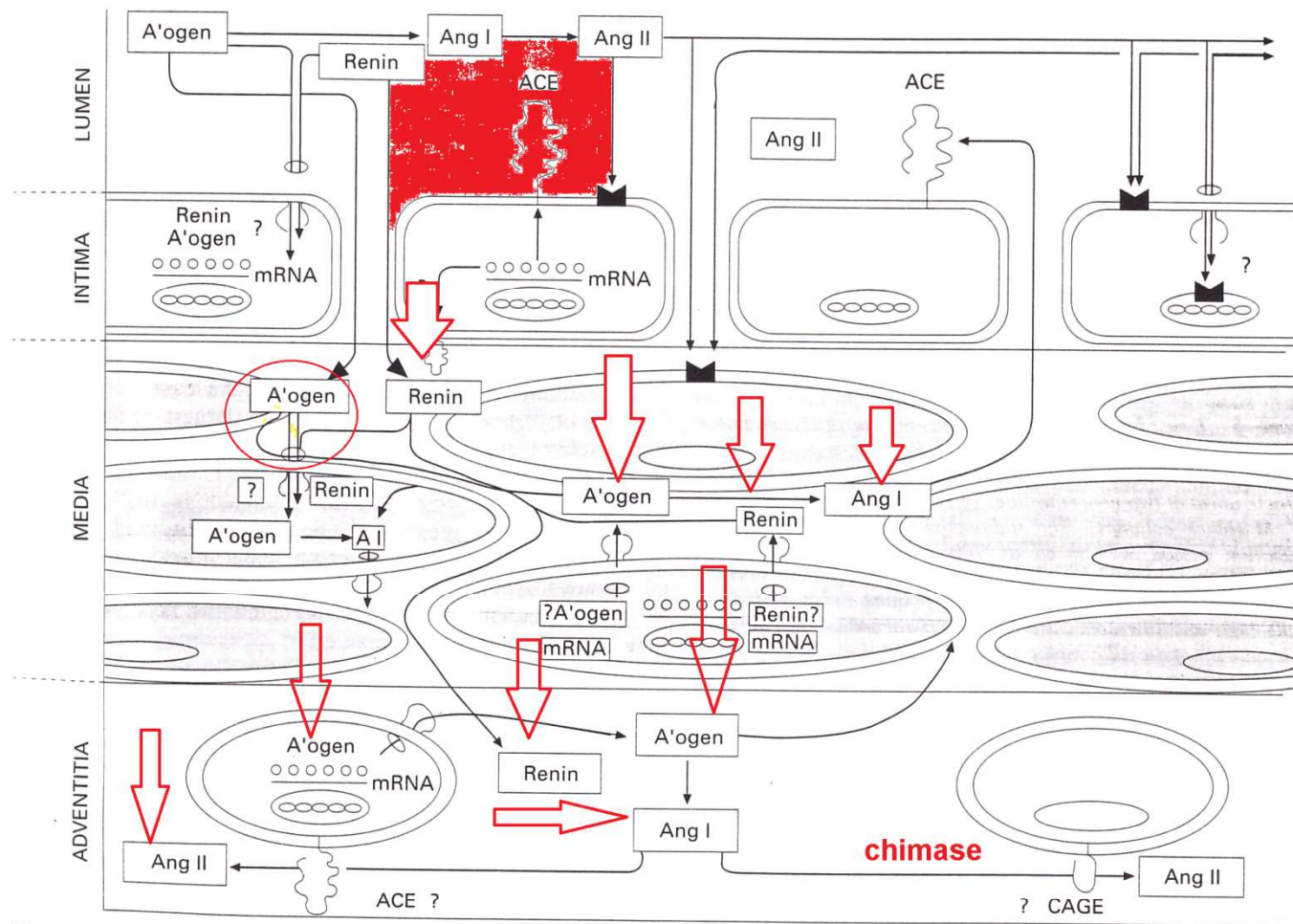
# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 4. ACE gátlók



**Figure 1** Schematic representation of the role of angiotensin converting enzyme (ACE) in the renin-angiotensin and kallikrein-kinin system and peptide metabolism. A'ogen = angiotensinogen; ANG I = angiotensin I, ANG II = angiotensin II; LHRH = luteinising hormone releasing hormone.

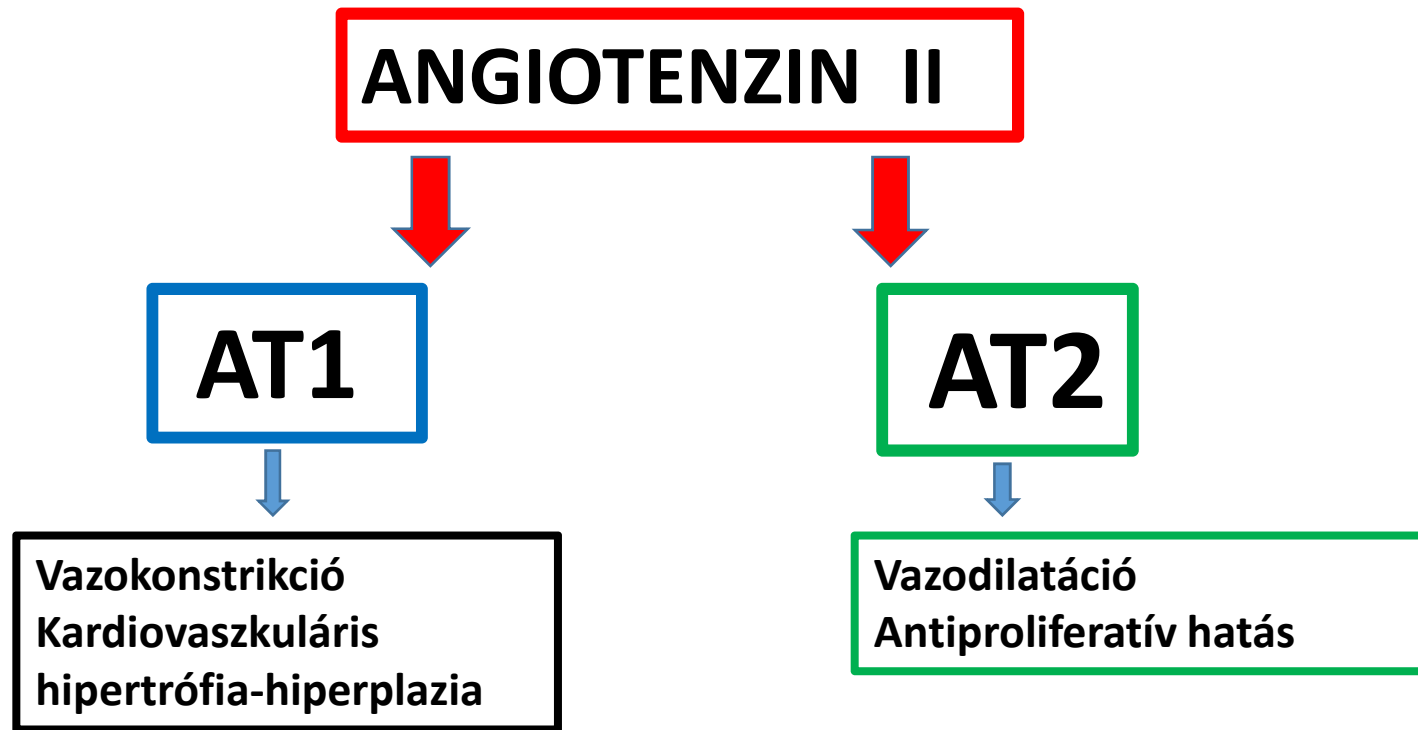
# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 4. ACE gátlók



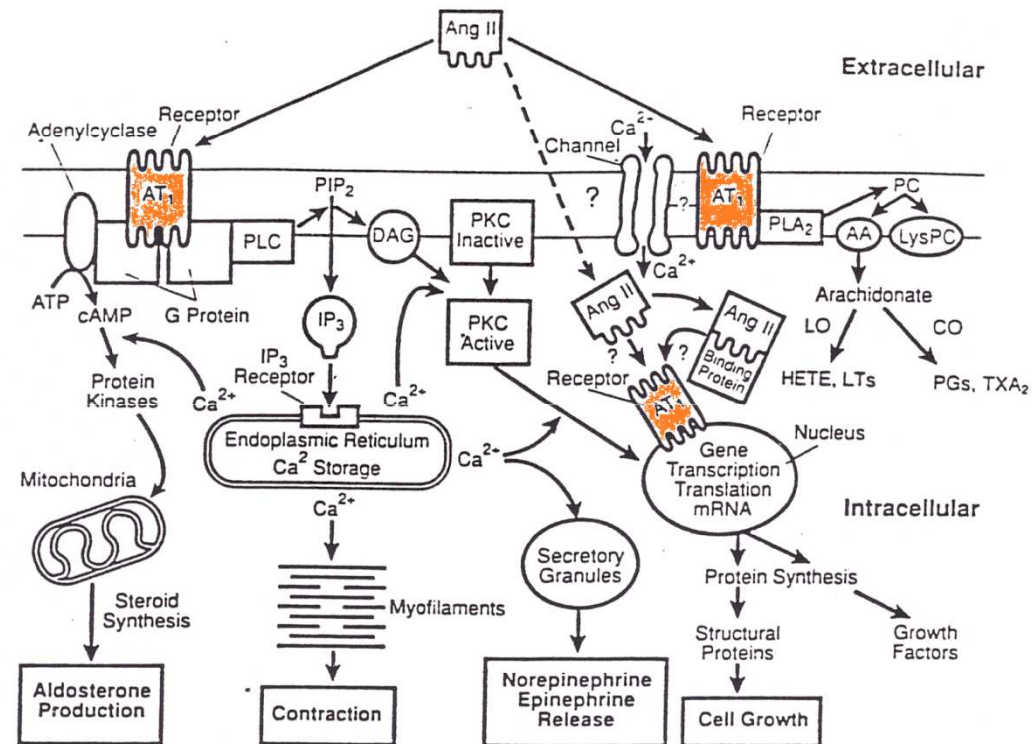


**Figure 7** Model of local angiotensin II (ANG II) generation in the vascular wall. Renin can be taken up from the circulating blood whereas local synthesis of renin in the intimal, medial, or adventitial layer of the vascular wall is still controversial. Angiotensinogen (A'ogen) can be taken up from the circulating blood and be synthesised in the adventitial layer while synthesis in the intimal and medial layer has not yet been unequivocally demonstrated. Angiotensin I (ANG I), the direct precursor for ANG II, can be synthesised locally in the vascular wall and has to be secreted from intracellular tissue compartments to be activated by extracellular angiotensin converting enzyme (ACE). ANG II can become part of the circulating renin-angiotensin system (endocrine) or bind to receptors on the same cell (autocrine) or an adjacent cell (paracrine). Note that most of the ANG II molecules are generated by ACE localised at the luminal site of the endothelial cells. However, there might be alternative pathways as shown for the adventitial layer. The adventitial layer consists of a number of different cell types including endothelial cells (vaso vasorum), fibroblasts, neuronal cells, or smooth muscle cells. However, which of these cells express the components of the renin-angiotensin system is currently unknown. CAGE = chymostatin sensitive angiotensin II generating enzyme.

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 4. ACE gátlók

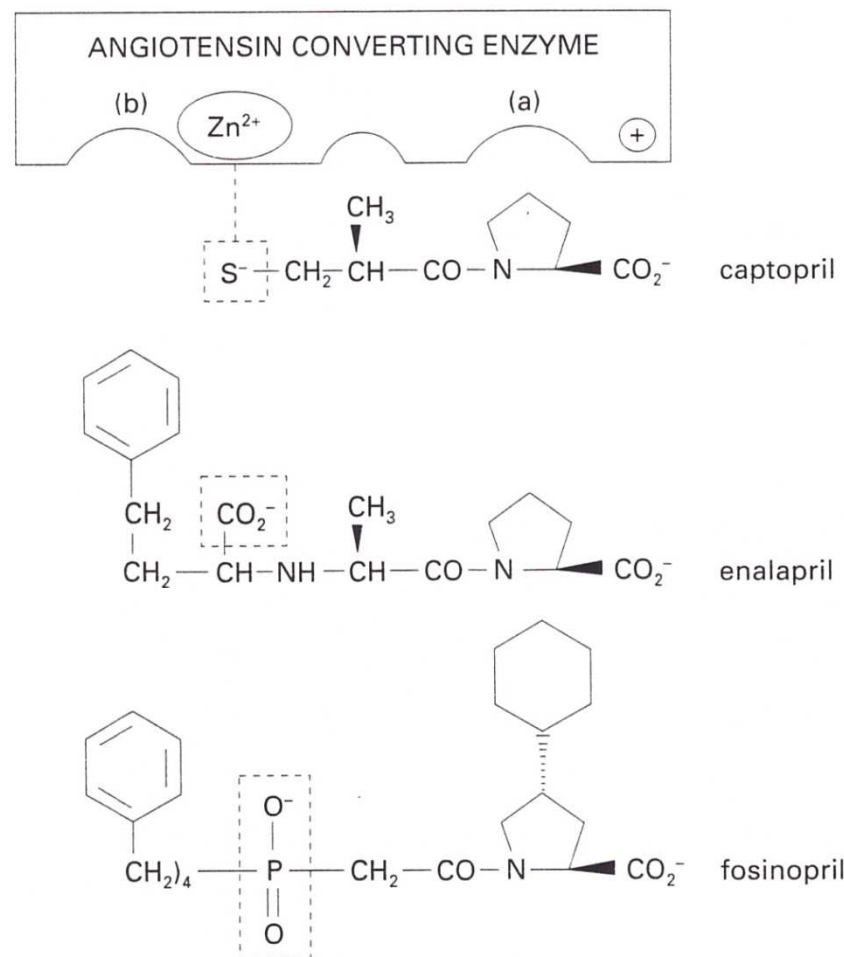


## ANGIOTENSIN II RECEPTORS AND RECEPTOR ANTAGONISTS



Ang II receptor-cellular response coupling. PLC, phospholipase C; DAG, diacylglycerol; IP<sub>3</sub>, inositol triphosphate; G protein, guanosine triphosphate-binding protein; PKC, protein kinase C; AA, arachidonic acid; PC, phosphatidylcholine; LysPC, lysophosphatidylcholine; LO, lipoxygenase; CO, cyclooxygenase; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; TXA<sub>2</sub>, thromboxane A<sub>2</sub>; PGs, prostaglandins (e.g., prostaglandin E<sub>2</sub>); Channel; calcium channel; PIP<sub>2</sub>, phosphatidylinositol diphosphate; LTs, leukotrienes.





**Figure 6** Hypothetical model of the active site of ACE and the interaction of three classes of ACE inhibitors with the zinc ion, a positively charged group, a hydrophobic pocket (a), and auxiliary binding sites (b) of the enzyme (adapted from Ondetti<sup>33</sup>).

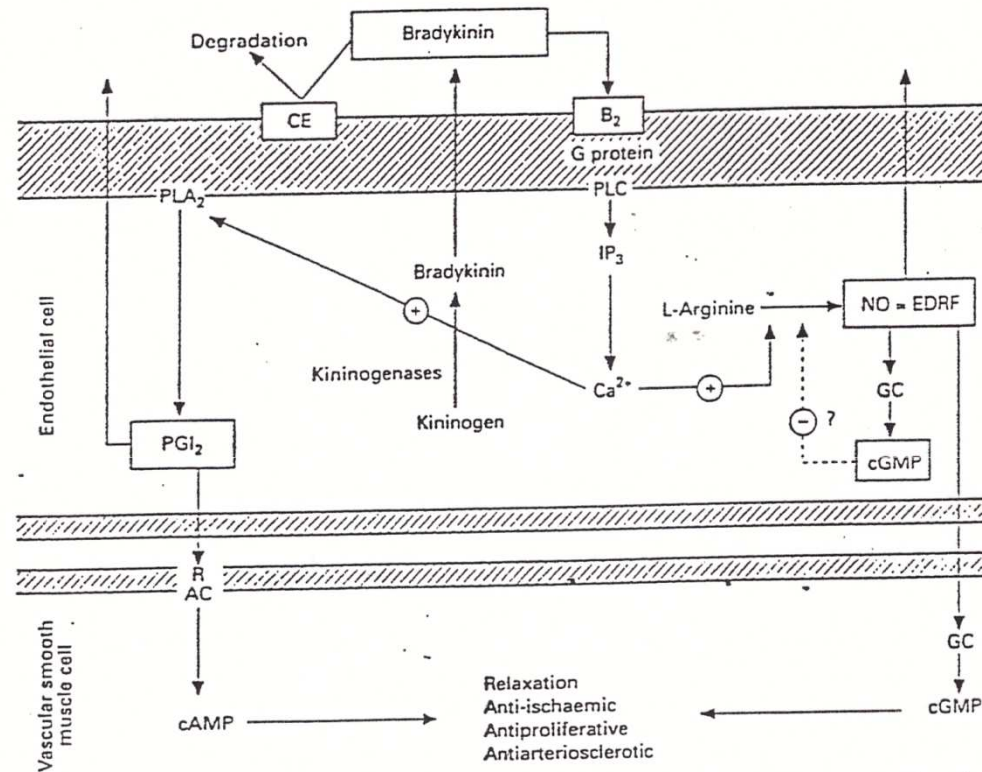


## Hipertóniában elsőként választandó szerek : 4. ACE gátlók

Nemzetközi név	Prodrug	Aktív vegyület	Szöveti ACE gátlás
<b>Enalapril</b>	+	-	-
<b>Ramipril</b>	+	-	+
<b>Perindopril</b>	+	-	+
<b>Quinapril</b>	+	-	+
<b>Cilazapril</b>	+	-	-
<b>Lisinopril</b>	-	+	-
<b>Trandorapril</b>	+	-	++

## Hipertóniában elsőként választandó szerek : 4. ACE gátlók

- AZ ACE GÁTLÓK ANTIHIPERTENZÍV HATÁSA
- 1. Gátlódik az Ang II direkt vazokonstriktor hatása
- **VAZODILATÁCIÓ**
- 2. Az Ang II által indukált aldosteron szekréció gátlódik
- **CSÖKKENT VÉRTÉRFOGAT (Na ürítés fokozódása)**
- 3. A szöveti bradikinin koncentráció fokozódik
- 3.1. Fokozott PG szintézis **VAZODILATÁCIÓ**
- 3.2. Fokozott NO produkció **VAZODILATÁCIÓ**
- 4. A preszinaptikus Ang II hatás gátlása **NA FELSZABADULÁS GÁTLÁSA**



**Figure 5** Model of the endothelial cell to explain the mechanism by which converting enzyme inhibitors stimulate the production of nitric oxide and prostacyclin. CE = converting enzyme; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; B<sub>2</sub> = B<sub>2</sub> kinin receptor; PLC = phospholipase; IP<sub>3</sub> = inositoltriphosphate; NO = nitric oxide (EDRF); GC = guanylyl cyclase; PLA<sub>2</sub> = phospholipase A<sub>2</sub>; AC = adenylyl cyclase; PGI<sub>2</sub> = prostacyclin. (See text for further explanation.)

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 4. ACE gátlók


- AZ ACE GÁTLÓK PLEIOTROP HATÁSAI:
- 1. Kognitív funkciók javulása (elsősorban ún. centrálisan ható ACE gátlóknál: captopril, fosinopril, lisinopril, perindopril, trandorapril. Nem centrálisan ható szereknél a hatás elhanyagolható: enalapril, quinapril)
- 2. Hangulatjavító hatás
- 3. A szöveti inzulin érzékenység fokozódása (kálium koncentráció fokozódása)

# Hipertóniában elsőként választandó szerek : 4. ACE gátlók

- ACE GÁTLÓK MELLÉKHATÁSAI
- 1. Száraz köhögés (3-30 %)
- 2. Ízérzési zavarok (dysgeusia)
- 3. Allergiás bőrreakciók, angioneurotikus oedema
- 4. Fejfájás, szédülés, gyengeség
- 5. Hiperkalémia

## Hipertóniában elsőként választandó szerek

### 5. Angiotenzin receptor blokkolók

- Az AT1 receptorok gátlói. Hatásuk hasonló az ACE gátlókéhoz, de kedvezőbb a mellékhatásprofiljuk (pl. a száraz köhögés nem jellemző).
- Az ACE gátlóknál a vér Ang II koncentrációja csökken, míg az AT1 gátlóknál (ARB) fokozódik.
- Hatásmechanizmus: Az AT1 receptorok aktivációja csökken, míg a jótékony hatású AT2 receptorok aktivációja nő (ld. Következő ábra) 

# Hipertóniában elsőként választandó szerek

## 5. Angiotenzin receptor blokkolók

ARB

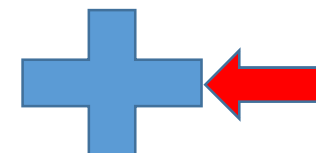
**ANGIOTENZIN II**

**AT1**

Vazokonstriktio  
Kardiovaszkuláris  
hipertrofia-hiperplazia

**AT2**

Vazodilatáció  
Antiproliferatív hatás



**ARB: A fenti hatások mérséklődnek**

**A fenti hatások fokozódnak**

# Hipertóniában elsőként választandó szerek

## 5. Angiotenzin receptor blokkolók

- **LEGGYAKRABBAN ALKALMAZOTT ANGIOTENZIN RECEPTOR BLOKKOLÓK:**
- LOSARTAN
- VALSARTAN
- CANDESARTAN
- IRBESARTAN
- EPROSARTAN
- TELMISARTAN



# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek

- 1. CENTRÁLIS TÁMADÁSPONTÚ SZIMPATOLITIKUMOK
- 2. ADRENERG NEURON BLOKKOLÓK
- 3. ALFA1-ADRENERG RECEPTOR GÁTLÓK
- 4. KÖZVETLEN HATÁSÚ VAZODILATÁTOROK

# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek

## 1. Centrális hatású szimpatolitikumok

### CENTRALLY ACTING SYMPATHOLYTIC DRUGS

#### 1st GENERATION : ALPHA2 ADRENERGIC ACTIVATORS

CLONIDINE

GUANFACINE

ALPHA-METHYLDOPA

#### 2nd GENERATION: IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS

MOXONIDINE (CYNT)

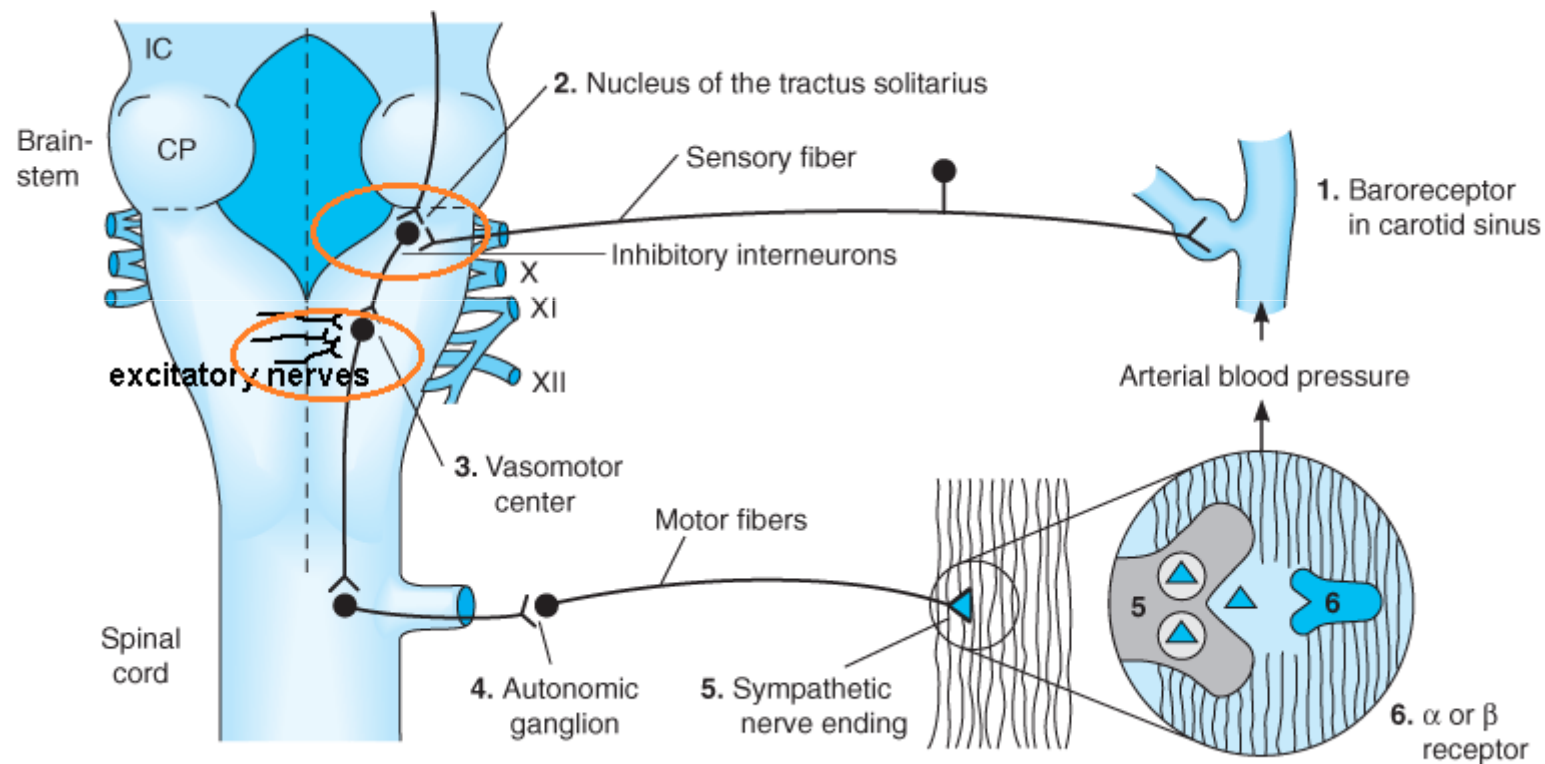
RILMENIDINE (TENAXUM)

(Endogenous ligand: agmatine

Antagonist: efaroxan)

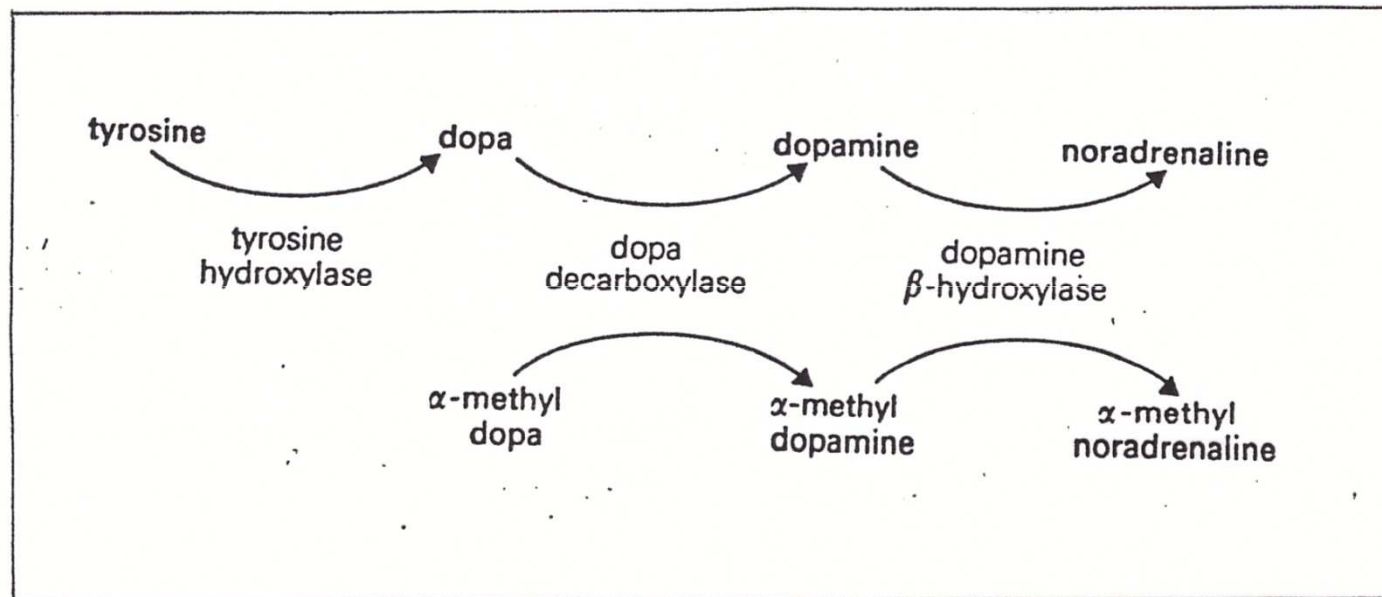
# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:

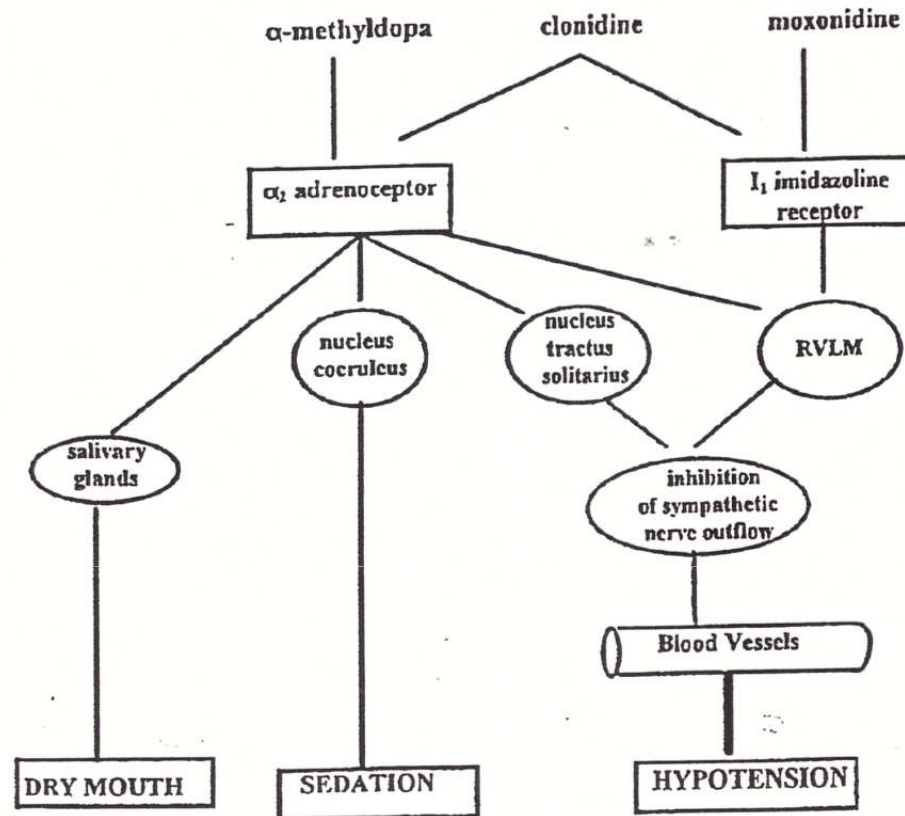
## 1. Centrális hatású szimpatolitikumok



# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:

## 1. Centrális hatású szimpatolitikumok





**Figure 2** Illustrates that hypotensive effect of moxonidine is mediated via I<sub>1</sub> imidazoline receptors, while sedation and dry mouth (commonly seen with α-methyldopa and clonidine) are mediated via α<sub>2</sub> adrenoreceptors. (Adapted from reference 57).

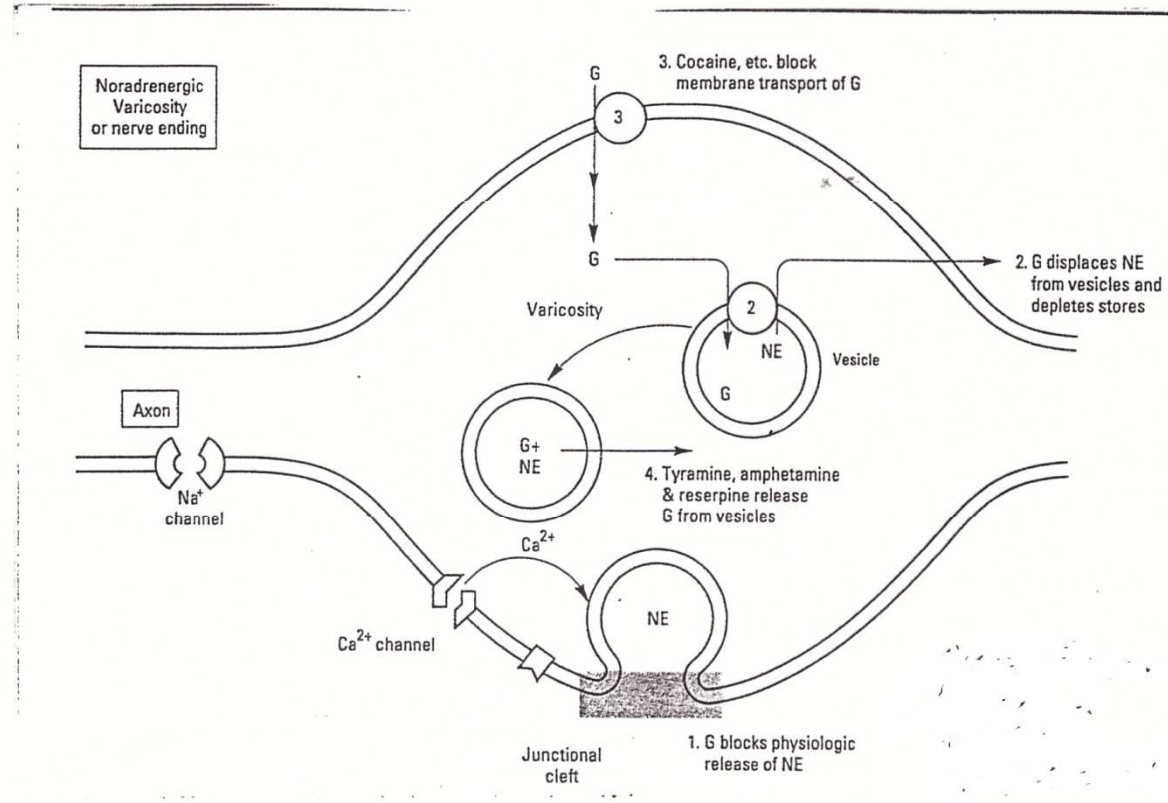
# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:

## 2. Adrenerg neuron blokkolók

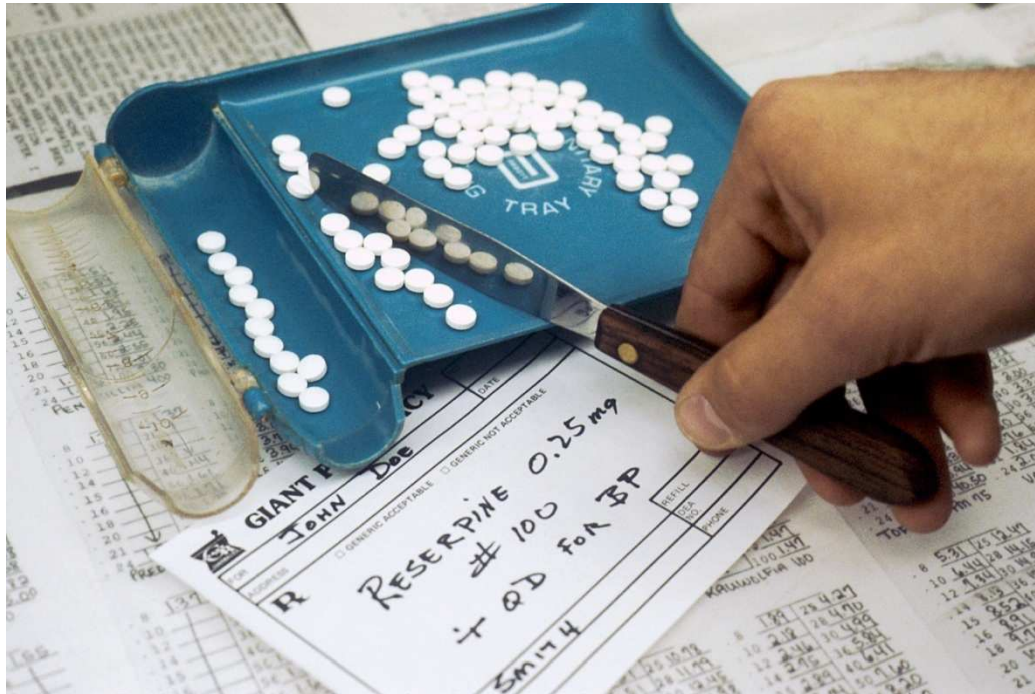
GANGLION BLOCKING AGENTS: TRIMETHAPHAN

ADRENERGIC NEURON BLOCKING DRUGS

GUANETHIDINE



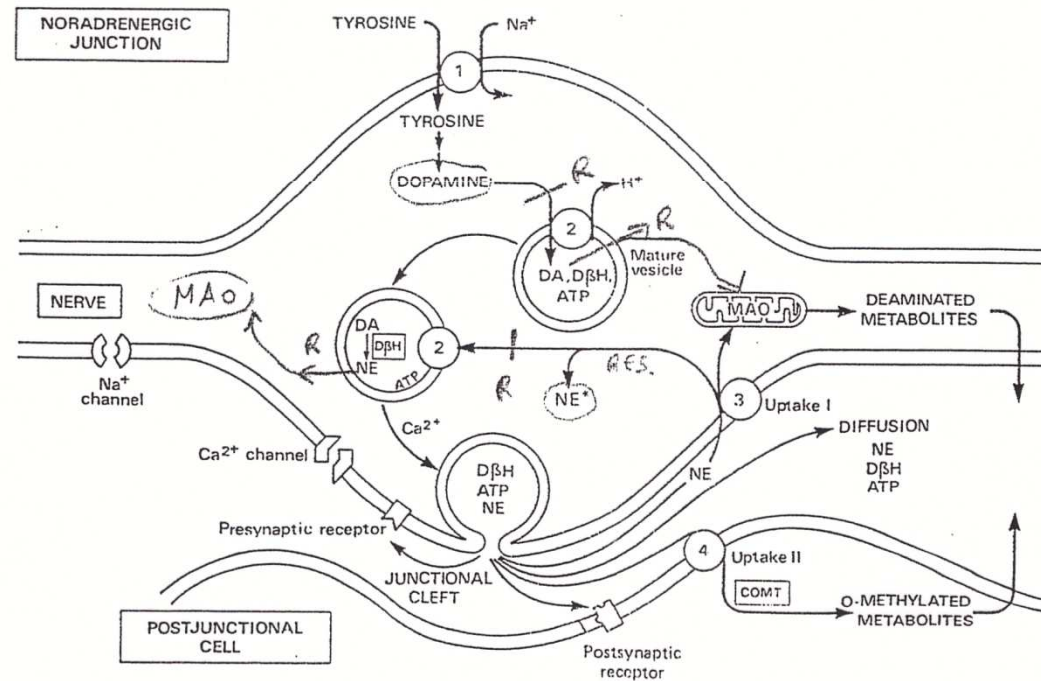




# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:

## 2. Adrenerg neuron blokkolók

### RESERPINE

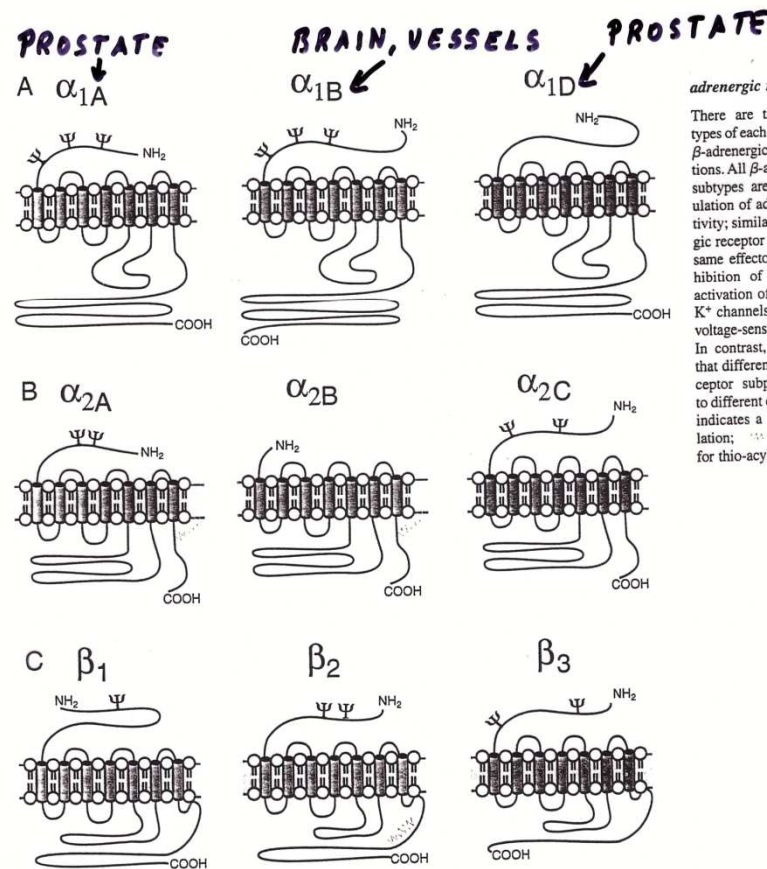




# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:

## 3. alfa1 adrenerg receptor blokkolók

SUBTYPES OF ADRENERGIC RECEPTORS



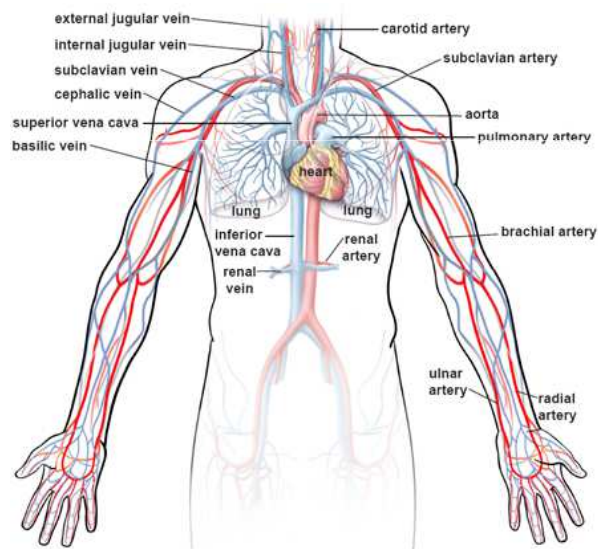
Subtypes of adrenergic receptors.

There are three known subtypes of each of the  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -, and  $\beta$ -adrenergic receptor populations. All  $\beta$ -adrenergic receptor subtypes are coupled to stimulation of adenylyl cyclase activity; similarly, all  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes affect the same effector systems, i.e., inhibition of adenylyl cyclase, activation of receptor-operated K<sup>+</sup> channels, and inhibition of voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channels. In contrast, there is evidence that different  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subpopulations couple to different effector systems. Ψ indicates a site for N-glycosylation; ΨΨ indicates a site for thio-acylation.

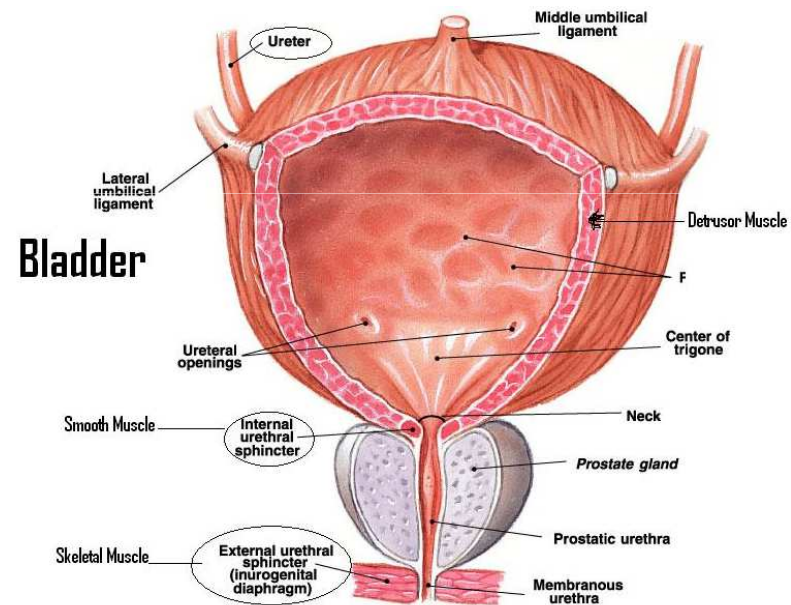
# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:

## 3. alfa1 adrenerg receptor blokkolók

**alfa1B**



**alfa1A    alfa1D**



# Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:

## 3. alfa1 adrenerg receptor blokkolók

### ALPHA-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

#### Non-specific

Phentolamine

#### Alpha1-specific

Phenoxybenzamine (irreversible)

Prazosin (HT)

Doxazosin (HT + PH)

Terazosin (HT + PH)

Alfuzosin (PH)

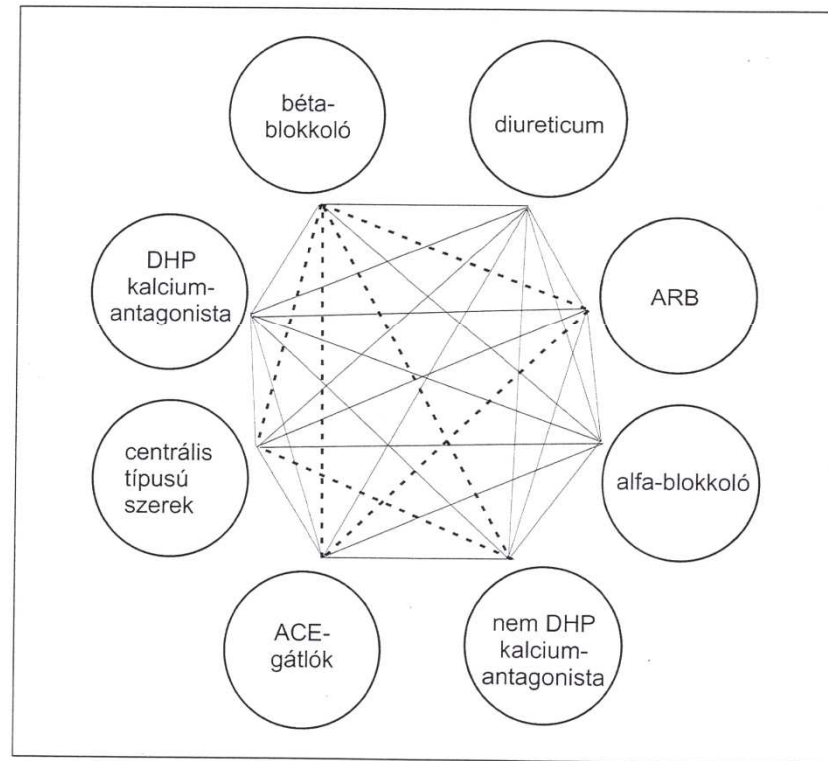
Tamsulosin (PH)  $\alpha_{1A}$

## **Hipertóniában másodlagosan választandó szerek:**

### **4. Közvetlenül ható vazodilatátorok**

- 1. Hydralazin
- 2. Minoxidil
- 3.  $\text{Ca}^{2+}$  csatorna blokkolók
- 4. Nitroprussid nátrium
- 5. Diazoxid

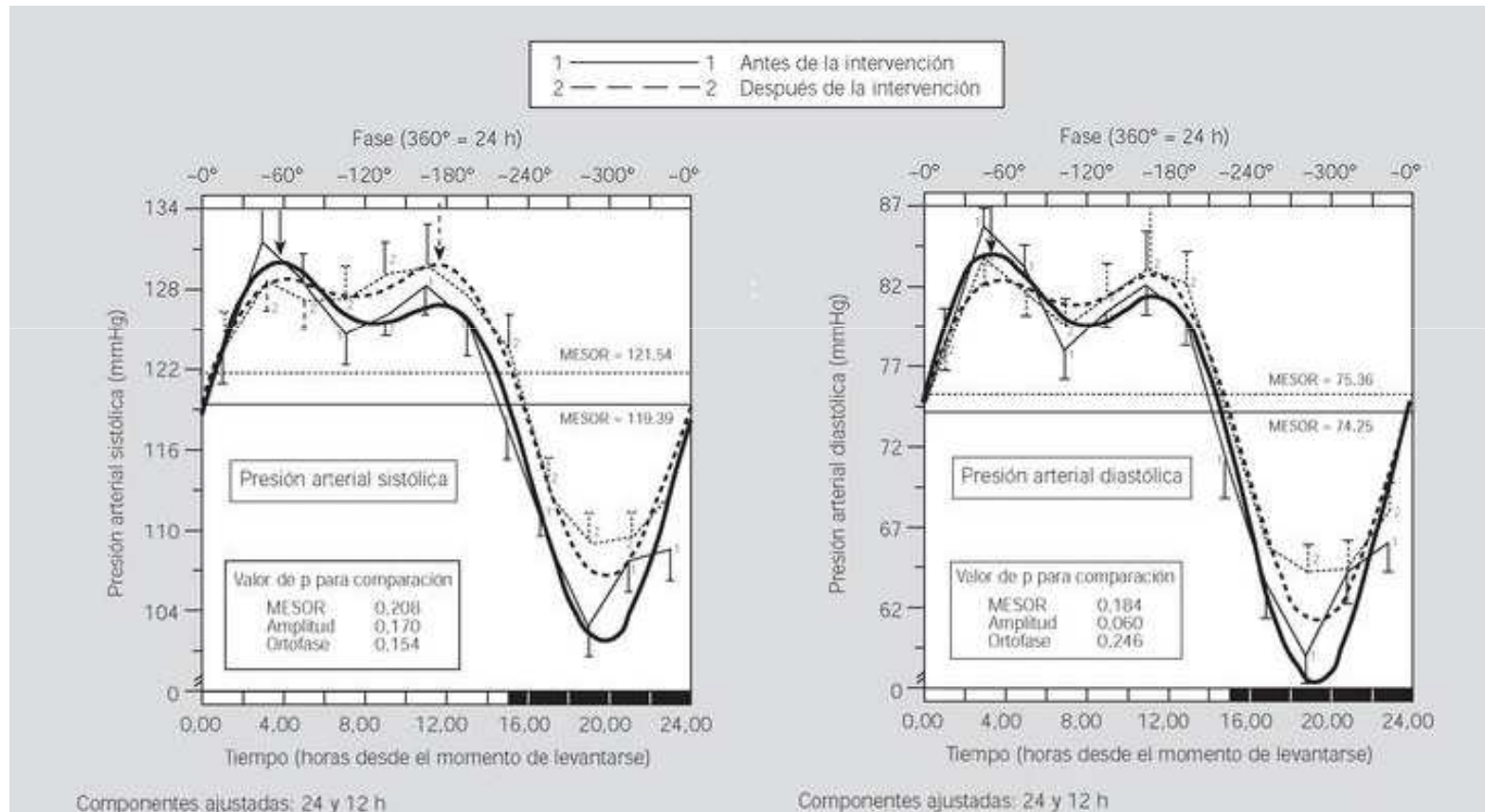
# Az antihipertenzívumok kölcsönhatásai



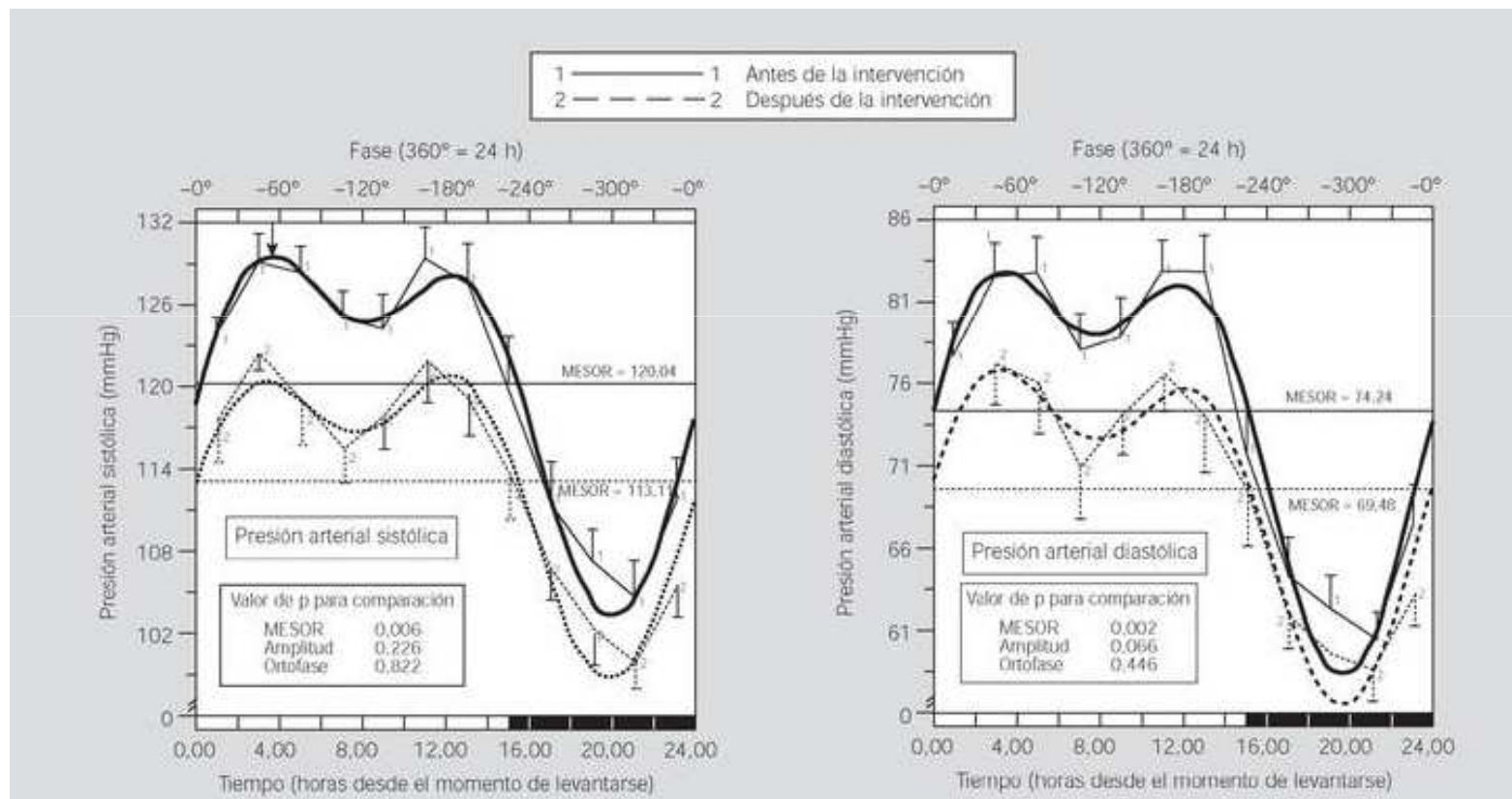
2. ábra. Antihipertenzív gyógyszer-kombinációk

A szaggatott vonallal összekötött gyógyszercsoportok kombinálása az antihipertenzív hatékonyság szempontjából nem előnyös. DHP= dihydropyridin, ARB = angiotenzin II 1-es típusú receptorblokkoló

# Dipperek Kronofarmakológia.Aspirin mint vérnyomáscsökkentő



# Aspirin diurnális antihypertenzív hatása: esti bevétel





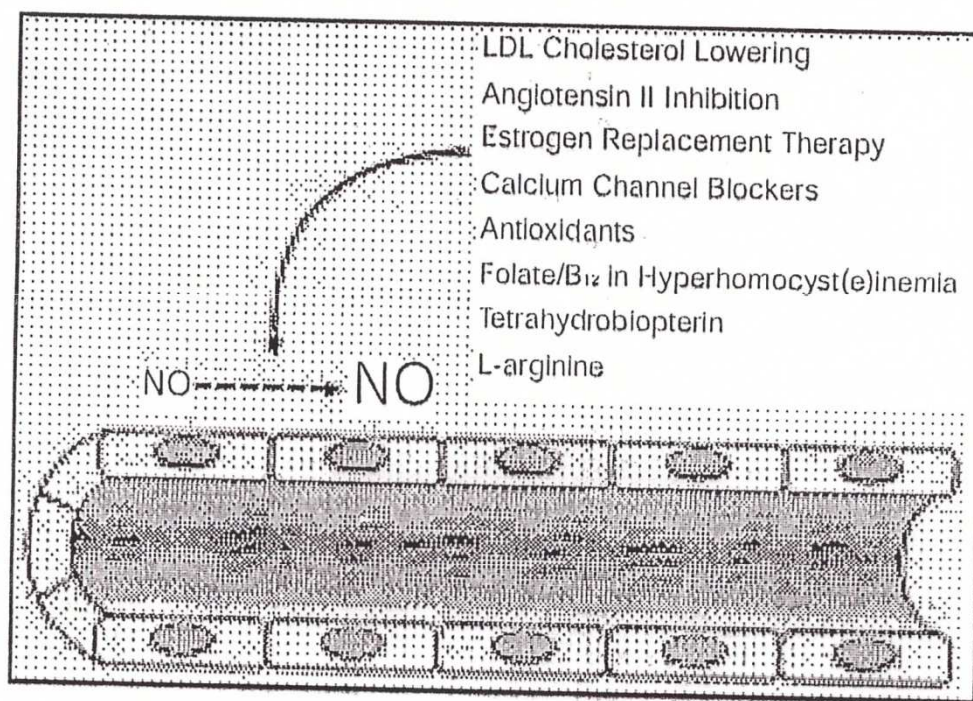
# Kronofarmakológiai szempontok

Gyógyszer	Cmax (ng/ml)		P
	Reggel	Este	
Propranolol 80 mg	38,6	26,2	> 0,05
Nifedipine 10 mg	82,0	45,7	> 0,05

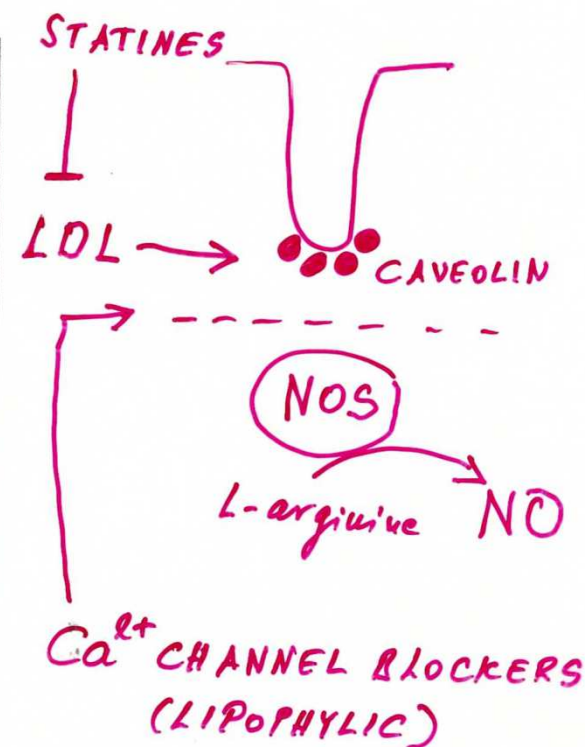
Lemmer B.: Pharmacol Res 33:107115, 1996



# Endotheliális diszfunkció javítása



**FIG. 3.** Available treatments of endothelial vasodilator dysfunction.



# RECOMMENDED ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN VARIOUS CONDITIONS

CONDITION	Diuretic	Beta blocker	Alpha blocker	Ca2+ant.	ACE inhibitor	ANG.rec blocker
ELDERLY AGE	++	+/-	+	+	+	+
BLACK PEOPLE	++	+/-	+	+	+/-	+/-
ANGINA	+/-	++	+	++	+	+
HEART FAILURE	++	-	+	+/-	+	+
DIABETES	-	-	++	+	++	+
HYPERLIPIDEMIA	-	-	++	+	+	+
PROST. HYPERPL.			++			