

## A hypertonia-betegség modern kezelése

Írta: **Kenedi István** dr. orvcsalezredes, az orvostudományok kandidátusa

A hypertonia-probléma jelentőségét az előfordulás gyakorisága, az essentialis és tüneti hypertonia, továbbá a benignus és malignus lefolyású esetek megoszlása és a betegség tartamának adatai világítják meg.

Hetényi számítása szerint Magyarországon a lakosság 50 év feletti részének mintegy felében áll fenn — javarészt tünetmentes — hypertonia és egy negyedében ez a halálok. 1949-ben az USA-ban 4,5 millió beteget kezeltek, vagy ellenőriztek magas vérnyomás miatt. Ebben az időben az USA halálozási statisztikájában a hypertonia közel 30%-os aránnyal szerepelt. A Szovjetunióban *Mjasznyikov* adatai szerint az egész népességben a hypertonia mintegy 5% gyakoriságú, de 40—49 év között 9%, 50—70 év között 26% az előfordulási aránya. *Perera* a 40 évnél idősebbek 25%-ára becsüli a magas vérnyomás előfordulását. 1954/55-ben a fiatalkori hypertoniával foglalkozva munkatársaimmal 15 000 mérés alapján megállapítottuk, hogy a 20 éves férfilakosságban 3,57%-ban fordult elő az egyszeri mérés hibahatárán felüli, 150/90 Hgmm, vagy ennél magasabb vérnyomás.

*Losse* és *Hinsen* minden korcsoportot magában foglaló hypertoniában 19,7% tüneti hypertoniát (ebből legnagyobb részt, 14,07%-ot a vese-eredet tett ki), és 80,3% essentialis hypertoniát talált. *Bechgaard* szerint a magas vérnyomás 0,5%-ában fejlődik ki malignus hypertonia, amely az esetek felében négy évnél hosszabb, tehát benignus kezdetű. A benignus hypertonia spontán lefolyásának megítélésében *Perera* adataira támaszkodhatunk, aki 1950-ben 200 hypertoniás sorsát ismertette a betegség kezdetétől a halálig. A felvétel idején a hypertoniások életkora átlag 32 év volt (15—46 évig), a halál idején az átlagkor 51 év volt (27—77 év között). Az átlagos betegsértartam tehát 19 év.

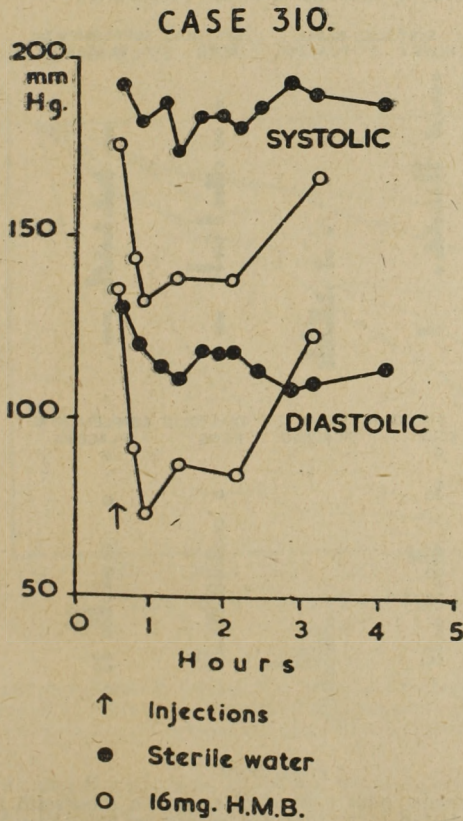
A hypertonia-kezelés megítélésében a következő tényezőkkel kell számolnunk:

1. A hypertonia-betegség *progresszív elváltozás*, amelyet az 1951-ben Leningrádban tartott hypertonia-konferencia külön bizottsága, *Mjasznyikov* vezetése mellett 3 stádiumra osztott fel. Ha ezt a stádiumfelosztást ismerjük, akkor világos, hogy bármely kezelés megítélése csak akkor reális, ha azonos összetételű, azonos stádiumban és fázisban levő betegek gyógyítási eredményeit hasonlítjuk össze. Különösen nehéz a terapia megítélése a korai szakban (I A és B, II A), mert a vérnyomás spontán is ingadozik és könnyen lehet, hogy az ellenőrzés időszakában nem gyógyszerhatásra, hanem a betegség spontán remissiójára következett be kedvező változás

2. Minden aktuálisan mért vérnyomás egy állandó *alapvérnyomásból* (*Ad-dis*, 1922) és egy, a körülményektől függő, változó, ún. *kiegészítő vérnyomásból* áll. Az alapvérnyomás meghatározására ismételt reggeli, éhgyomorral, szóval alapanyagcsere-viszonyok közt történő vérnyommérés alkalmas zajtalan, izo-



lált teremben, ahol az orvos nem foglalkoztatja a beteget mérés közben és félpercenként 20 percig jegyzi a vérnyomás változását. A két legegyszerűbb vérnyomás átlaga az alapvérnyomás. Ezt fizikai megterhelés, szellemi tevékenység, az anyagcserében résztvevő szervek működése, psychés hatás stb. egy változó vérnyomástöbblettel egészíti ki. Az aktuálisan mért vérnyomás tehát alig alkalmas a gyógyszerhatás megítélésére. Nem foglalkozunk azzal, hogy az alapvérnyomást az életkor, nem, elhízás, testmagasság, örökletes tényezők, életkörülmények stb. mennyire változtatják meg.



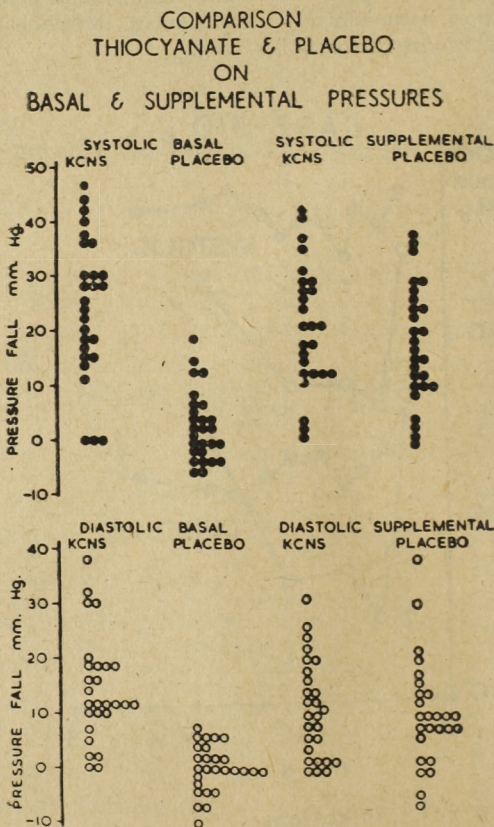
1. sz. ábra

A systolés és diastolés vérnyomás csökkenése hyperteniában hexamethon (fehér pontok) és placebo (fekete pontok) injekcióra

3. A betegség lefolyását *psychésen*, például ismételt orvosi ellenőrzéssel igen jól befolyásolhatjuk. Lemérték, hogy milyen vérnyomáscsökkenést lehet elérni *placebóval*. Ez a systolés vérnyomás csökkenésében maximálisan 40, a diastolés nyomás csökkenésében 20 Hgmm-t tehet ki. Valószínű gyógyszerhatásnak tehát az ennél nagyobb vérnyomáscsökkenést kell elfogadni (1. ábra). Megtörténhet, hogy egyébként hatásos vérnyomáscsökkentő gyógyszert igen kis

adagban írunk fel és akkor placebóként csökkenti a vérnyomást. A placebo főleg a kiegészítő vérnyomást (neurogen komponens) befolyásolja (2. ábra).

4. A *kettős vak kísérlet*, mikor sem a kezelőorvos, sem a beteg nem tudja, hogy mikor kap hatásos gyógyszert és mikor placebót, az antihypertoniás hatás le mérésére csak igen hosszú ideig tartó ellenőrzéssel alkalmas. Ambuláns bete-



2. sz. ábra

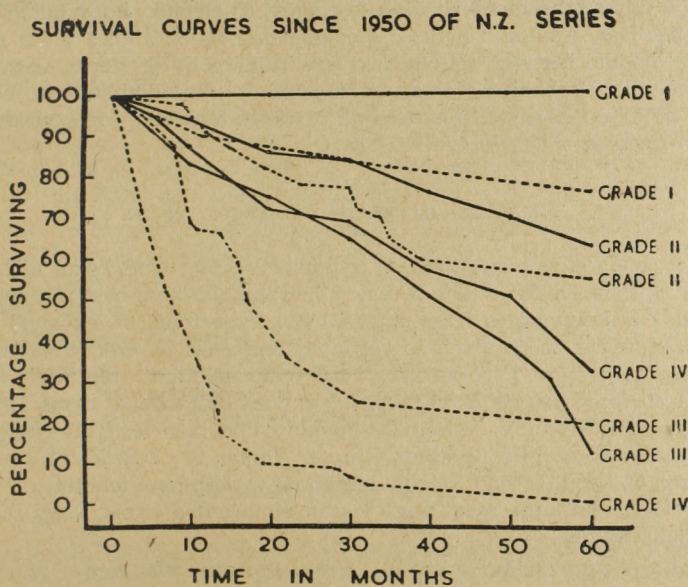
A placebo az alapvérnyomást nem befolyásolja, csak a kiegészítő vérnyomást csökkenti. (Az ábra Alstad K. S. 1949-ben megjelent közleményéből van.)

gen ugyanis a gyógyszerhatáson kívül igen sok tényező: életkörülmények, táplálkozás, környezeti behatás stb. változtathatja meg plusz vagy mínusz irányban a vérnyomást. Kettős vak kísérlet hypertóniában csak néhány éves intervallumban ítéltető meg.

5. A *malignus hypertonia* alkalmas valamely új gyógyszer hatásosságának mérésére. A malignus hypertóniának alapvető meghatározása a papilla-oedema, amit legtöbbször lágy és kemény retinális izzadmány és retinavérzés kísér. Igaza van Smirknek, hogy egyedül a szemfenéki lelet a malignus fázis krité-



riuma. Ha ugyanis hozzávesszük a magas diastolés nyomást, a fehérjevizelést, a mikroszkópos haematuriát, a veseelégtelenségi tüneteket és az encephalopathiát, tehát idesorolunk minden várhatóan rossz prognózisú hypertoniát, akkor a fogalom teljesen szétesik és nem kezelhető egységként. Az esetek többségében a papilla-oedemát több fent felsorolt tünet kíséri. Ebben a malignus fázisban a hatások gyógyszer egyetlen injekciója csökkenteni képes a vérnyomást és sorozatos adása még előrehaladott, súlyos szövödmények esetében is legtöbbször megfékezi, megfordítja a betegség képét. Illusztrálja ezt a 3. ábra, amelyen *Keith—Wagener—Barker* 1939-ben a szemfenéki kép súlyossága alapján észlelt hypertonia lefolyásához viszonyítja a hatásos ganglionbénítőkkel elért eredményeket.



3. sz. ábra

*Smirk* adatai a ganglionbénítők hatására a szemfenéki kép súlyossága alapján. Az ábra a túlélés százalékát mutatja 60 hónap alatt (szaggatott vonal) *Keith* és munkatársai nem kezelt betegeihez viszonyítva (kihúzott vonal)

A vérnyomás szabályozását az agykéreg végzi az aorta és a sinus caroticus baroreceptorainak jelzésére. Megváltozhat a szív verőterfogata, a visszafolyás a szívbe és a perifériás resistentia, amely ellen a szív működik. A perifériás resistentia változtatásában legfőbb szerepe a sympathicus idegrendszernek van. A sympathicus határkötegből eredő postganglionaris pályák szabályozzák a vérnyomást a szükségletnek megfelelően. A testhelyzet, főleg az állóhelyzet, a munkavégzés, a szervezet minden feladatának ellátásához szükséges vérnyomás-adaptációt a sympathicus biztosítja. A feladatok közül minőségi újat jelent emberen az álló testhelyzet, ahol az idegrendszernek a hidrosztatikus nyomásdifferenciát kell kiegyenlítenie. Éppen ezen feladat miatt az ember sympathicus idegrendszere lényegesen fejlettebb, mint az állatvilág bármely tagjéé.



A vegyiparnak és ezen belül a gyógyszeriparnak olyan gyors a fejlődése, hogy sok, néhány év előtt még igen elterjedt és divatos gyógyszer ma már csak történelmi érdekességű. Hangsúlyozni kell, hogy a hypertonia-beteg sorsa nem egyedül a gyógyszerektől függ. Szabályozni kell az életmódot, a munkavégzést, az otthoni életet, a táplálkozást, ezen belül küzdeni kell az elhízás ellen és minden esetben megfelelő szedatív szerekkel kell a központi idegrendszert megnyugtatni. Bármilyen legyen is a magas vérnyomás oka, essentialis, vagy tüneti hypertóniáról van szó, szükségszerűen bizonyos idő után jellegzetes klinikai és kórboncolati elváltozásokat okoz a szíven, az agyi, szemfenéki erekben és a vesében. Éppen ezért a hatásos vérnyomáscsökkentő szerek, amelyek az excessív vérnyomástöbbletet eliminálják, alapvető jelentőségűek. Bizonyos stádiumban már nem lehet gyógyítani a hypertonia-betegséget, ezért objektív javulást csak akkor érhetünk el, ha tartósan, megszakitás nélkül alkalmazzuk az antihypertoniás gyógyszert. Ezzel tehermentesítjük a keringést és elérjük, hogy betegünk aktív, munkaképes lesz. Analóg a helyzet a cukorbetegséggel, ahol a diéta rendezésével, az életmóddal kedvező feltételeket teremtünk a gyógyszeres, vagy a substitúciós kezelésre. Újabban egyes klinikák éppúgy, mint diabetesben, előnyösnek tartják a beteg önállóságát, megtanítják a súlyos hypertóniást a vérnyomásmérésre és a gyógyszer helyes beállítására.

#### *Kishatású vérnyomáscsökkentő szerek.*

*Veratrum-alkaloidák.* A hatásos hypotenzív adag igen közel áll a hányást okozó vérszinthez. Direkt érhatása csak a terápiában nem használt nagy adagra következik be. *Meelman* és *Krayer* (1952) 284 hypertóniáson egyszeri iv. protoveratrinnal hányás nélkül jelentős vérnyomáscsökkenést ért el, ezért *alkalmas hypertóniás krízis kezelésére*. Peroralisan a vérnyomáscsökkenés minimális és hányinger, nagyfokú bradycardia és rhythmuszavar akadályozza a tartós alkalmazást. Súlyos hypertóniában iv. kezeléssel néhány hónapos vérnyomáscsökkenést ért el *Barrow* és *Sike* 25 eset közül ötben, *Gray* és *Hamer* 17 beteg közül 3-ban, *Smirk* és *Chapman* 36 közül 10-ben. Három hónapnál tovább nem lehetett még kedvező hatású esetben sem adni, mert vagy lassan elmaradt a hatás, vagy súlyos mellékhatás jelentkezett.

*Hydralazin* (Apresolin, Nepresol). *Gross* és *mtsai* 1950-ben a phtalazinszázarmazékok közt ennek hypotenzív hatását észlelték. Ez több tényezőtől tevődik össze (idegrendszeri hatás, perifer érdilatatio, pressoranyag-antagonismus stb.). Egyetlen szerünk, ami akut kísérletben a vese és az agy átáramlását fokozza, de a veseműködés romlását tartósan nem akadályozza meg. Megszokás miatt a kezdeti 3x10 mg adagot napi 200—800 mg-ra kell emelni. A kedvező hatás csak 10 napos szedés után észlelhető (*Page*). E szerző 70 betege közül 33-ban látott 20 Hgmm-es diastolés vérnyomáscsökkenést és a súlyos fejfájás, szédülés, retina-vérzés csökkenését. A szív verőtér fogatát emeli, ezért coronariasclerosisban nem ajánlatos adni. Mellékhatásai közt az orrdugulás, könnyezés, ritkán hányingerhasmenés mellett pszichés zavart, izületi fájdalmakat és igen ritkán lupus erythem. diss.-ra emlékeztető bőrelváltozást írtak le. Szkeptikus klinikus (*Smirk*) szerint, ha nincs mellékhatása, akkor az adag küszöbalatti, tehát placebo-hatás. Enyhe, vagy középsúlyos esetben lehet adni jó szív- és veseműködés mellett, amíg a további progressio tünetei intenzív hatású szereket nem tesznek szükségessé. Kombinációja ganglionbénítőkkel, vagy sympathicolytikus szerekkel előnyös.



A *dihydroergotamin*-készítményekkel főleg svájci kutatók foglalkoztak. A Hyderginben három vegyület van: dihydroergo-cristin, kryptin és cornin. Iv. negyed-fél mg 20—40 Hgmm systolés és 10—15 diastolés nyomáscsökkenést okoz, kivételesen ennél nagyobb vérnyomásesést is. Peroralisan azonban *McGregor-Zion* és *Bathwell* (1954) utánvizsgálata szerint nem hat jobban, mint a placebo, csakhogy mellékhatásai is jelentkeznek és a ganglionbénítők hatását sem adjuválja.

A *nitritek* és a sokkal hatásosabb szerves nitrátok közvetlenül az ütőerek simaizomzatára hatnak. Vérnyomáscsökkentő hatásuk mulékony.

A *Dibenamin* vegyi rokonságban van a nitrogénmustárral, erős lokális izgóató hatása miatt peroralisan nem is adható. Adrenolytikus hatása mellett vétkelkedik is az adrenalinnal és a noradrenalinnal. Az injekció 2—3 óra alatt éri el a maximális hatást, amely 24 óra alatt szűnik meg teljesen. Toxikus mellékhatásai miatt nem adható tartósan.

A *Regitin* orthostatikus hypotoniás hatása adrenolytikus effektuson alapul. Ezt használjuk fel a phaeochromocytoma elkülönítő kóriszméjében. Mint ismeretes, 35 systolés, 25 Hgmm diastolés nyomáscsökkenés néhány perccel 5 mg iv. beadása után phaeochromocytoma mellett szól. Más eredetű hypertoniában jóval kisebb a hatása. Tartós szedését a toxikus mellékhatás és a hozzászokás miatt a szer hatástalanná válása meghiúsítja.

A *monoaminoxidase-bénítők* hypotenzív hatásához *Maxwell* és munkatársai nagy reményt fűztek 1960-ban. Egy évvel később svéd és angol szerzők ket-tős vakkísérletben bebizonyították, hogy nem térnek el a placebótól, viszont májkárosító hatásuk van.

A *tartós altatásos kezelést Andrejev* vezette be 1946-ban, de a sablonos alkalmazás lejáratatta. Alvási gátlásra hajlamosakon a hypertonia korai szakában hatásos, viszont eredménytelen, sőt káros lehet ingerlési túlsúlyban, a vegetatív idegrendszer izgalmában, szélsőséges, labilis kedélyű betegeken.

### A hypertonia-betegség sebészi kezelése

*Rowntree* és *Adson* kezdték először a sympathicus határköteg átmetszését az L<sub>II-IV</sub> szakaszon 1925-ben, a hypertonia súlyos formájának kezelésére. Tíz évvel később *Peet* az alsó thoracalis szakaszon végezte kétoldalt a sympathicus ganglionok resectióját. 1940-ben *Smithwick* a ganglion átmetszését mindkét, tehát az alsó thoracalis és a lumbalis szakaszra is kiterjesztette. A „furor chirurgicus” vezette *Grimson* egy évvel később, amikor a teljes sympathicus kiirtásának háromszakaszos műtétét leírta. Mi tette szükségessé az egyre radikálisabb sympathicus-műtéteket? Ugyanaz, ami később a vegyi sympathektomia, a ganglion-bénítők alkalmazásakor az adagok egyre emelkedő nagyságát is szükségessé tette. A túlélőkön (a súlyos műtétek mortalitása 100% volt) egy hónap múlva az idegi vérnyomásshabályozás bizonyos fokig már helyre állt. A sympathicus-műtétek korszaka mégis egy lépést jelentett előre, a legreménytelenebb betegek sorsát javította és megnyitotta az utat a ganglionbénító gyógyszerek kutatása felé. *White* 1956-os cikke kimutatta, hogy a *Smithwick*-műtéten átesettek fele megérte a 10 évet, míg ugyanolyan súlyos hypertoniások közül 10 év után műtét nélkül csak 40% volt életben. *Evelyn* 5 éves utánvizsgálata 100 *Smithwick*-műtét után képet ad arról, hogy milyen állapotban voltak a túlélők. Öt év múlva 8 betegen volt normális a vérnyomás, további 13 betegen



erősen csökkent. A többi 79-ből meghalt addig 27 és kedvezőtlenül magas, a műtét előtti szint körül volt 52 beteg vérnyomása. Csonkító sympathicus-műtétet ma már talán csak az USA-ban végeznek. A kétoldali mellékvesekirítást, amit *Green* 1950-ben javasolt, és a múló hatású *Durante*-műtétet (a mellékvesék velőállományának kikinalazása), vagy a súlyos személyiségváltozással járó leukotomiát törölték a hypertonia elleni fegyvertárból.

### A *Rauwolfia*-alkaloidák

A XVI. század végén *L. Rauwolf* német botanikus ázsiai útján a gyógynövényeket tanulmányozta és többek közt ezt a speciest is leírta. *Seu* és *Bose* 1931-es közleménye a *Rauwolfia*-gyökér vérnyomáscsökkentő hatásáról feledésbe merült. 1949-ben *Vakil* cikke után azonban ismertté vált és egész Európában elterjedt. Az alkaloidái közül *Müller* és munkatársai 1952-ben izolálták a Reserpint, amelynek centrális (sedatív hatás és a legmagasabb sympathicus központok gátlása) és perifériás (értágító) hatása van. Iv. prompt vérnyomásesés után 1—3 óra alatt lassan még tovább csökken a vérnyomás. Tartós használatra alkalmas, hatása évek alatt sem csökken. Egyéb alkaloidái közül a Rescinamin és Canescin hatása hasonló, de 2—2,5-szer nagyobb adag kell azonos effektushoz. Az újabban előállított Syrosingopin (*Lucas*, 1959) azonos hypotenzív hatás mellett minimális, kb. tizedannyi sedatív hatást fejt ki. Ennek előnyét a nappali gyógyszerzedésben nem kell hangsúlyozni.

A Reserpin rosszul oldódik, de a bélből teljesen felszívódik. Nagy, napi 1—1,5 mg adagban egy hét alatt csökkenti a vérnyomást, s az eredmény a szer elhagyása után hetekig megmarad (kumulálódik). Csak enormis nagy adagban (5—10 mg) okoz orthostatikus kollapszust. Sajnos, elég gyakori mellékhatása hosszabb kezelés után a psychés depressio (így *Fife* 71 kezelt esetéből 15 beteg fejlődött ki). Ezért tértek át a kis adagokra (napi 0,25—0,5 mg), amelynek teljes hatása lassabban, kb. hat hét alatt fejlődik ki. Súlyos hypertoniában még nagy adag is ritkán hatásos. Az utóbbi években azonban felismerték, hogy ganglionbénítókkel, vagy sympathicolitikus szerekkel kombinálva ezek hatását potenciálja és egyenletessé teszi, ezáltal e veszélyes szerek adagja jelentősen csökkenthető.

Az agyi és a veseátáramlás Reserpinre nem változik. Az idegrendszeri hatása nem feltétlenül álmosító, de csökkenti a szorongást. Nagy adagban az iniciatíva csökkenését észlelték, ezért felelősségteljes vezető állásban, ahol egyébként a hypertonia gyakori, nappal nagy adagban nem adható. A testsúlygyarapodást részben hypothalmus-hatás, részben kífokú natrium- és vízvisszatartás magyarázza. Sok beteg rosszul tűri a sympathicus-gátlás miatti orrdugulást és a hideg iránti érzékenységet. A Rescinamin és Canescin a hypotenzív hatáshoz szükséges magasabb adagban is ritkábban okoz depressiót. A Rescinamin és Canescin a hypotenzív hatáshoz szükséges magasabb adagban is ritkábban okoz depressiót. A Reserpin fő indikációja a labilis és a mérsékelten magas vérnyomás. Tartós kis adagban 1—6 hét alatt érhetjük el a kívánt vérnyomáscsökkentést az esetek mintegy felében (*Livesay*, 1954, *Kučera*, *Kert* stb.). *Hayden* szerint a súlyos, progressív hypertóniások közül csak 5%-ban mutatkozik hatás, ezért nem érdemes az intenzív kezelés megkezdését a hypertóniás krízis és a gyors progressio veszélye miatt Reserpinnel való próbálkozással kitölteni. *Doyle* és munkatársai 40 nagyfokú hypertóniából csak 10-ben tudták a vérnyomást normálisra csökkenteni olyan nagy adagokkal, amelyek tartósan nem adhatók. Natrium-hajtókkal kombinálva (pl. naponta, vagy másodnaponként 50 mg Hypothiazid) a mérsékelt hypertonia-esetek (200/110 Hgmm-ig)



többségében sikerül a kívánt vérnyomáscsökkenést elérni. A Reserpinkezelés előnye, hogy nem igényel nagyon gyakori orvosi ellenőrzést. Elég eleinte hetenként egyszeri, majd a fenntartó adag beállítása után havonta egyszeri ellenőrzés.

#### *A sóelvonás, illetve a natriumhajtó gyógyszerek hatása.*

Ambard és Beaujard már 1904-ben javasolták a sómegszorítást a magas vérnyomás kezelésére. Laufer (1904), Allen (1920), Volhard (1931) érték el eredményt a táplálék konyhasó-tartalmának erős megszorításával. Számos utánvizsgáló azonban a rövid észlelési idő és a hiányos ellenőrzés miatt nem látott vérnyomáscsökkenést. Kempner rizsdiétája (1944), amely lényegében majdnem teljes nátriummentesség mellett minimális fehérjét és napi 5 gr zsírt tartalmaz, ismét divattá tette a sómegvonást a hypertonia kezelésében. Ezt az étrendet azonban tartósan csak nagyon kevés ember tudja elviselni. Hatch 1954-ben kimutatta, hogy a szervezet tartalék sókészletéből elég nagy veszteség ellenére a serum-natriumszint alig változik. Ilyenkor a vesetubulusok a nátriumot jobban visszaszívják, mint rendes sótartalmú étkezéskor. A szervezet adaptációs képessége olyan nagy, hogy a nátrium-egyensúly napi 1 gr-nál kisebb konyhasóbevitellel is fenntartható. Az angol orvosi kutatótanács 33 hypertoniás beteg közül maximális sómegszorítással 70%-ban észlelt csekély vérnyomáscsökkenést és felhívta a figyelmet a nagyfokú sómegvonás veszélyére veseelégtelenségben.

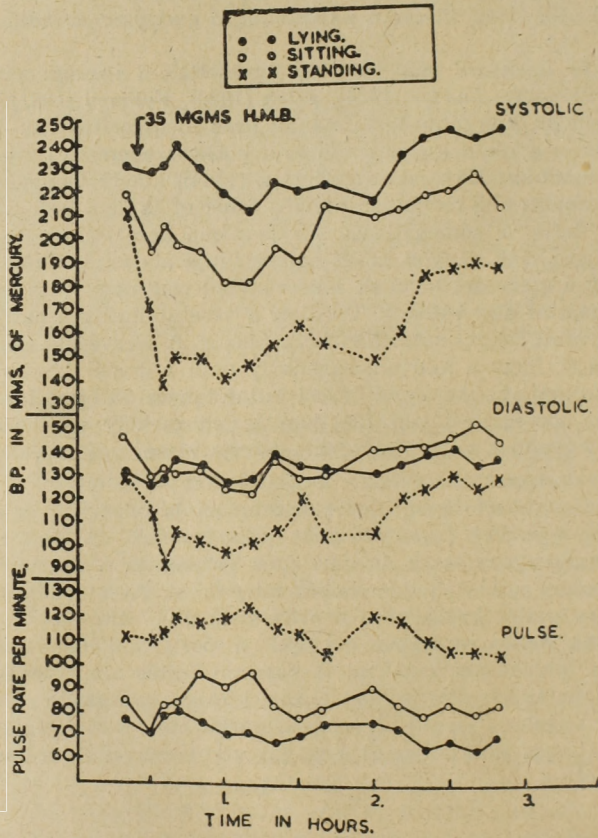
Grollman és munkatársainak vizsgálatai alapján a mérsékeltén sószegény étrend és a natriumhajtó gyógyszerek kombinációja bizonyult az *intenzív anti-hypertoniás gyógyszerek leghatásosabb adjuvánsának*. A legtöbb élelmiszer relatíve nátriumszegény, csak az elkészítés gazdagítja a nátriumtartalmat. A sószegény étrendet aránylag nem nehéz megszokni. A saluretikus kezelés hatásmódja Freis szerint kettős. Részből az elektrolyt-változás, a nátrium csökkenése az erek simaizomzatában mérsékli a perifériás ellenállást, részben az extracellularis folyadékteret csökken. A nátrium-hajtás alapelveinek helyességét a magas vérnyomás kezelésében nemcsak a klinikai tapasztalatok erősítik meg, hanem Dahl vizsgálatai is, aki elég szoros párhuzamot észlelt egyes népek táplálkozásának átlagos sótartalma és a magas vérnyomás előfordulási arányának nagysága között.

#### *A ganglionbénító szerek*

A quaterner ammoniumbázisokat Crum-Brown és Fraser 1868-ban kezdte hatástaniul vizsgálni. Elektromos töltésük segítségével áthatolnak a vér-agy barriéren és eljutnak a spinalis ganglionokba is. A tetramethylammonium először serkenti, majd gátolja az idegimpulzusok kapcsolását a ganglionban, az aethyl-származék azonnal gátol (Burn és Dale, 1915). Az emberi terapiába Acheson-Moe és Pereira vezették be 1946-ban. Hatásmódját a vegyi struktúra magyarázza: szerkezete rokon az acetylcholinval, amely a praeganglionaris rost ingerület-átadását végzi, és ezt kiszorítja. Paton kimutatta, hogy a postganglionaris rostokra nem hat, a pressor-anyagokat nem semlegesíti. Az injekcióban adható pentamethon- és hexamethon-vegyületekkel (öt és hat CH<sub>2</sub>) tanulmányozták részleteiben a súlyos hypertoniában beálló gyógyszerhatásokat. Minél magasabb a kezdeti vérnyomás, annál nagyobb a ganglionbénítóval elérhető



vérnyomásesés. Álló helyzetben a sympathicus idegrendszer biztosítja a vérnyomás idegi szabályozását, érthető hogy a ganglionbénító szerek hatása legnagyobb álló helyzetben, kisebb ülő állapotban és legkisebb a beteg fekvésekor (4. ábra). Ha a keringő vérmennyiség csökken (pl. vérvétel, vérzés), a sym-



4. sz. ábra

Ganglionbénító hatása a systolés, diastolés vérnyomásra és a pulzusfrekvenciára fekvő (● ●), ülő (○ ○) és álló (\* \*) helyzetben

pathicus idegrendszer a ganglionbénítás miatt nem tud kompenzálni és súlyos kollapszus keletkezhet. Munkavégzés viszont a verőtérfogat növelése miatt emeli a vérnyomást, kisebbíti a ganglionbénító hypotenzív hatását. A munka megszűnéskor álló helyzetben viszont annál nagyobb az idegi kompenzálás kiesése és ilyenkor szédülés, kollapszus léphet fel. A ganglionbénítók hatását fokozza a táplálkozás utáni splanchnikus-tágulat, a higanyos vízhatás, vagy érelyes hashajtás is. A glomerulus-filtratio és a veseátáramlás eleinte csökken az alacsony vérnyomás miatt, de tartós gyógyszereszedéskor lényeges vesekiválasztási zavart nem észleltek. A parasympathicus ganglionok bénulása főleg az



emésztésre káros. A gyomornedv elválasztása és a gyomormotilitas csökken. A szexuális életben is zavart okoz a parasymphathicus kiesése.

A hexamethonnal végzett első therapiás kísérletek sikere után egész sor quaterner vegyületet állítottak elő. Nem törekszem teljességre, csak megemlítem a Pentoliniumot (Libman, 1952), amely ötször hatásosabb a hexamethonnál, hatástartama is hosszabb, a Chlorisondamint (1955), amely szintén elhúzóbb hatású. E szerek legnagyobb hátránya, hogy igen rosszul szívódnak fel, mintegy 9/10 részük változatlanul ürül ki a székettel és mivel a ganglionbénítók állandó mellékhatása az obstipatio, a naponta felszívódó mennyiség nem számítható ki és emiatt változik a gyógyszer hatása is. Hosszú éveikig a bizonytalan felszívódás miatt a ganglionbénító gyógyszereket naponta többször saját

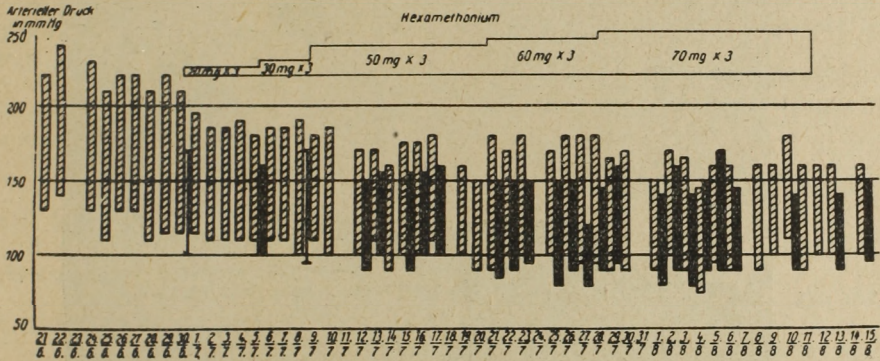


Abb. 115. Behandlung der Hypertoniekrankheit (Stadium III A, Kardiosklerose) mit Hexamethonium (Pat. Ch-n, 52 Jahre alt)

5. sz. ábra

Mjasznyikov grafikonja a hexamethon adagjának emelését mutatja azonos vérnyomás-csökkenés elérésére

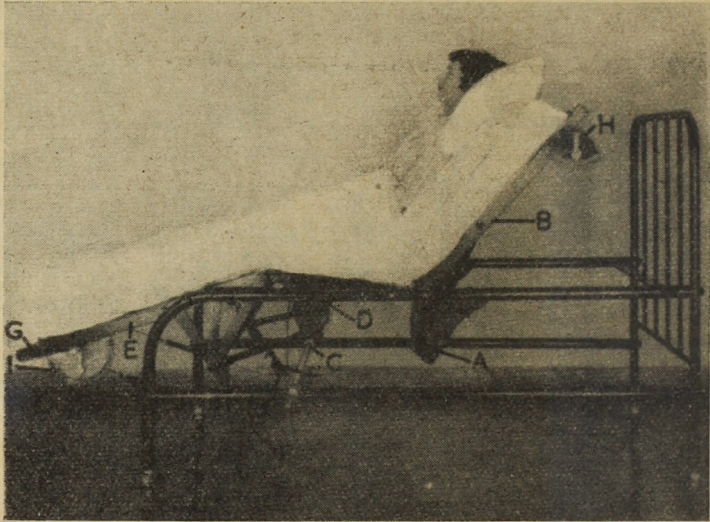
maguknak fecskendezték be a betegek, mint a cukorbetegség az insulint. Fordulatot jelentett a Mecamylamin (gyári nevén Inversin) felfedezése, amelynek a felszívódása a bélcsatornából teljes és a subcutan és szájon át való adagja közel egyenlő. További haladást jelentett a Pempidin előállítás (ennek felel meg a magyar Synapleg 5 mg-os tablettája), mert ennek nemcsak a felszívódása, hanem kiürülése is teljes és egyenletes.

A másik nehezen leküzdhető nehézséget jelentette a kezelésben a szervezet kompenzáló mechanizmusa, a gyorsan fokozódó megszokás. Különösen hexamethonnál a gyógyszer adagját olyan tempóban kellett növelni azonos hatás elérésére, hogy a kezelést az infláció alatti élethez hasonlíthatjuk (5. ábra). A kezelést nehezíti a kereszt-tolerancia, ami alatt azt értjük, hogy ha a sorozat újabb gyógyszerére váltunk át, nagyobb kezdő adag szükséges, mintha addig ganglionbénítóval nem kezelt betegen kezdjük a szert. A problémát növeli, hogy a therapiásan hatásos és a toxikus adag közt igen kicsiny a különbség. Ezért felbecsülhetetlen a Reserpinnel, vagy natriumhajtókkal való kombináció előnye, mert az adagot felére csökkenthetjük és a hatás egyenletesebbé válik.

A ganglionbénítók gyakori mellékhatásainak leküzdése nagy szakértelmet követel. A legtöbb panaszt okozza és a rosszul felszívódó gyógyszereknél ve-



szélyt is jelent az obstipatio, amely subileusig fokozódhat. A pupillatágulat miatti fényérzékenység és látászavar fényvédő üveggel ellensúlyozható. Kellemtelen a bőr, főleg az arc szárazsága, amit zsíros krém javít meg. Részletesen kell foglalkoznunk a néha váratlan orthostatikus kollapszussal. A kezelés célja a teljesen normális vérnyomás helyreállítása, nem elég a nagyfokú hypertonia mérséklése, módosítása. Ezt a ganglionbénítók adásakor a neurogen vérnyomáskomponens kikapcsolásával érjük el. Megfelelő adagolással ülő és még inkább álló helyzetben 150 Hgmm systolés és 90 diastolés nyomásra, vagy ezen érték alá csökkenthető a vérnyomás. Ehhez a beteget *fokozatosan kell hozzá-*



6. sz. ábra.

*A gyógyszeres sympathicus bénítással elért hypotonia kihasználását biztosítja a Smirk-klinika fenti szívbeteg ágya*

szoktatnunk és a kezelés elején nem szabad maximális hatásra törekedni. A beállítás elején néha még a normális vérnyomás elérése előtt, pl. már 170/120 Hgmm-nél hypotoniás panaszok jelentkezhetnek. Egy idő után a betegek mozdulatlan állóhelyzetben is elviselik a 120 Hgmm-es systolés nyomást is. Nagyfokú óvatosság szükséges a koszorúerek és agyerek meszesedése esetén, mert a hirtelen vérnyomásesés angina pectoris rohamot, vagy súlyos szédülést, fejfájást okozhat. A beteg vízszintes lefektetése a hypotenzív hatás kikapcsolásával az orthostatikus panaszokat prompt szünteti. Lényegében a ganglionbénítő szerekkel elért orthostatikus vérnyomáscsökkenés jelenti a therapia eredményét, ezért az álló helyzetre kell a gyógyszerhatást beállítani. Az elért eredmény kihasználására a beteg éjszakai pihenője is ülő helyzetben történik. A 6. ábra 45°-os ülő helyzetre beállított kórházi ágyat mutat modern hypertoniaosztályon. Amint látjuk, a ganglionbénítő gyógyszeres kezelés, ha a veszélye kisebb is, mint a radikális sebészi beavatkozása, a betegnek speciális életmódot, a fekvő helyzettől való megválást jelenti, és számos mellékhatása miatt állandó orvosi ellenőrzést tesz szükségessé. Ezért beszélünk kell javallatáról és ellenjavallatairól.



## A ganglionbénító kezelés indikációja és ellenjavallatai

A legtöbb szerző indikációs javaslatát alig tér el Smirk 4 pontban összefoglalt indikációjától, ezért ezt ismertetjük:

1. Malignus hypertonia, ha uraemia még nem fejlődött ki.
2. Hypertoniás eredetű keringési elégtelenség (asthma cardiale rohamok). Legkedvezőbb az eredmény, ha beteg 55 évnél fiatalabb és a vérnyomás extrém magas.
3. 200/100 Hgmm feletti vérnyomás súlyos objektív manifesztációkkal (encephalopathiás tünetek, kisebb agyi insultus, ismétlődő tüdőoedema, kifejezett munkadyspnoe, gyakori orrvérzés stb.).
4. 250/140 Hgmm-es vérnyomás tünetmentes betegen, függetlenül az aetiológiától. E betegek rendszerint szívnagyobbodást, kóros Ekg-t, retinaelváltozást találunk.

Általában minél magasabb és fixáltabb a vérnyomás, annál inkább javolt a ganglionbénító gyógyszeres kezelés. Sokszor észlelünk drámai javulást, ha a beteg fenti tünetekkel még aránylag fiatal.

Ellenjavallja a ganglionbénító kezelést:

1. Friss szívinfartus, amely egyébként is legtöbbször tartósan lecsökkeneti a hypertoniát;
2. Gyakori angina pectoris roham, mert a vérnyomáscsökkenés szívinfartust válthat ki;
3. Psychotikus, vagy nehezen kooperáló beteg, ami a szükséges gyakori ellenőrzést megakadályozza;
4. Nagyfokban leromlott veseműködés, uraemia veszélye, amikor a vérnyomás csökkentése a vesefunkció további romlását okozhatja;
5. Ismétlődő kisebb, vagy egy súlyosabb agyi vérzés, amellyel a beteg az agyi vérátáramlás még átmeneti csökkenését sem viseli el.

## A ganglionbénítók hatásának ellenőrzése

A ganglionbénító gyógyszeres kezelés, még a modern, jól felszívódó és egyenletesen ürülő készítményekkel is, csak kórházban állítható be részletes kivizsgálás, a hypertonia-betegség egyes szervi manifesztációinak megállapítása után. A beállítást kis adaggal kezdjük és a hatást 3—6 óránként álló, ülő és fekvő helyzetben ellenőrizve 7—10 nap alatt érjük el a normális vérnyomást álló helyzetben. Megállapíthatjuk a hatás tetőfokát, amely gyógyszerenként és adagonként is különböző, és a hatás tartamát. Ha a hatás tetőfokán egyperces mozdulatlan állás nem vált ki enyhe ájulásérzést, valószínű, hogy nem elégséges a gyógyszeradag. Ilyenkor 2—3 naponkénti gyógyszeradag-emeléssel eddig a tünetig megyünk. Az optimális adag kissé ez alatt van. (Álláspróba). Az éjjel és nappal orthostatikus helyzetben élő beteg legtöbb, hypertoniából származó panasz megszűnik. Az első hetek megszokása után ülő helyzetben, nyugodt, nem túl gyors mozgásnál és rövid tartamú mozdulatlan állásakor is a beteg az alacsony vérnyomást panaszmentesen viseli. A beteget a gyógyszer hatásmódjáról és az esetleges mellékhatásokról, ezek elhárításának vagy csökkentésének módjairól fel kell világosítani. Helyes, ha Reserpinnel, vagy saluretikumokkal kombináljuk a ganglionbénító gyógyszert, mert így kisebb adaggal érünk el eredményt, a hatás egyenletesebb és kevesebb ellenőrzés szükséges.



## A ganglionbénító kezelés eredményei

Kétségtelen, hogy a gyógyszeres ganglionbénítás sem ideális terapia: a beteg egész életmódját át kell állítani, legtöbbször kellemetlen mellékhatások jelentkeznek, de a statisztikai adatok azt bizonyítják, hogy a legsúlyosabb hypertoniában is eredményes a kezelés és jobb megszorításokkal élni, mint sehogy. Az elérhető eredményeket a következő adatok világítják meg:

**Mortalitás.** *Schroeder* és *Perry* 369 hidralazin és ganglionbénító kombinációjával kezelt hypertoniás sorsáról számolt be. Kontrollnak vette azt a 62 beteget, akinél a kezelés valamely okból megszakadt. Eseteinek fele malignus hypertonia volt. Ezek közül azotaemiás volt a kezelés megindításakor 78 beteg. A kezelték közt 4 éven túl életben volt még 14,9%, míg 14 beteg közül, ahol a kezelés valamely okból megszakadt, 8 fél éven, 6 egy éven belül meghalt. Az azotaemia nélküli malignus hypertoniában a kezelt 72 beteg közül 58 életben van (20 beteg 4—7 éve, 30 beteg 7—9 éve) és a malignitás jelei visszaféjlődtek. E kategóriában a nem kezelt 18 beteg közül 1—4 éves túlélési periódusban csak két beteg maradt életben (11,1%). Igen érdekes a szerzők egyedülálló közlése, hogy a globálisan 369 beteg közül 29 olyan észlelésük van, ahol átlag 3 éves kezelés után a normotonia megmaradt a fokozatos gyógyszeradag-csökkentés ellenére is, és jelenleg már 3—7 éve minden gyógyszer nélkül normális vérnyomással élnek.

A ganglionbénítókkal a malignus hypertonia kezelésében elért fordulatot mutatja, hogy *Moser* betegeinek 70%-a két évnél tovább élt, és ha a kezelés beindításakor a clearance 45 ml/perc felett volt, az 5 éves túlélés 40%-os (*Sokolow, Mohler*). *Smirk* 47 malignus hypertoniás betege közül 4 éven túl még 56% volt életben. *Keringési elégtelenség* volt a súlyos hypertoniások 45%-ában a halál oka az intenzív antihypertoniás korszak előtt. A szívelégtelenség tüneteinek kezdetétől számítva 1—2 éven belül meghalt a beteg. A hatásos vérnyomás-csökkentés a balszív tehermentesítését eredményezte, és jelenleg a kezelték 9—10%-a hal meg keringési elégtelenségben. Az *agyi insultus* okozta mortalitás még a ganglionbénítók alkalmazásának kezdeti éveikhez képest is jelentősen csökkent a jól felszívódó gyógyszerek és a Reserpinnel kombinált kezelés hatására. Ezt szemlélteti *Smirk* táblázata:

Az agyi insultus-halálozás (%-ban) és a szemfenéki kép súlyosságának összefüggése ganglionbénítókkal kezeltéken

kezelési periódus	betegek száma	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>
1950/51	139	7,5	14,0	6,8
1954/55	347	1,9	2,0	4,5

Amint a táblázatból leolvasható, szignifikánsan csökkent az agyi insultusból származó halálozás a jobb kezelési mód eredményeképpen az F<sub>2</sub> és F<sub>3</sub> súlyosságú retinaelváltozásban, míg lényegében alig változott az F<sub>4</sub> súlyossági fokban.



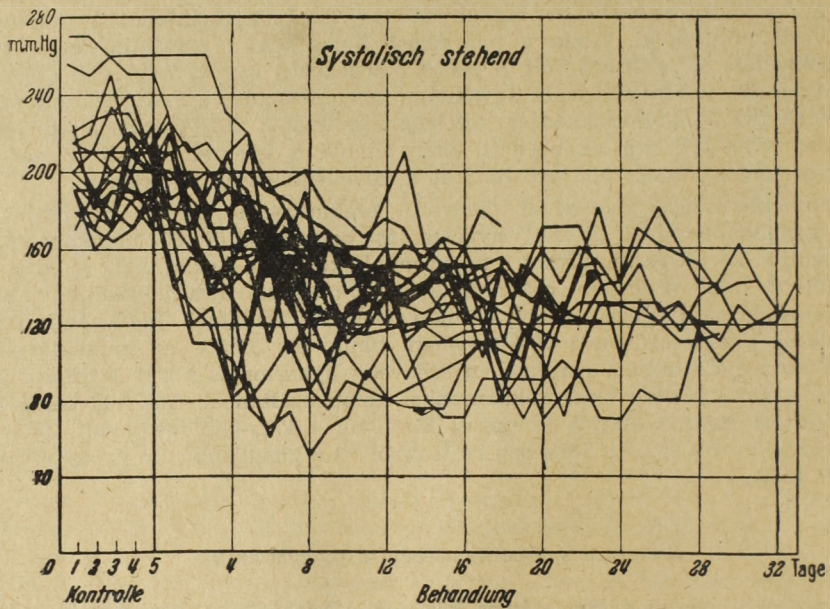
A veseműködés átlagsökkenését vizsgálta Reubi súlyos hypertoniában, ahol a diastolés nyomás 130 Hgmm felett volt és a szemfenéken fundus III—IV-et mutattak ki. Amíg a nem kezelt betegeken a kreatinin-clearance évi csökkenése átlag 28,6% volt, a kezelt betegeken a romlás 7,4% volt átlagban. Az antihypertoniás kezelés ugyanilyen kedvező hatását a PAH-clearancere, amelynek évi átlagos csökkenése kezeletlen betegeken 36,5%, s ez a kezelés hatására átlag 2,7%-ra kisebbedett. Ezen adatok is bizonyítják az intenzív antihypertoniás kezelés kedvező hatását a veseelégtelenség feltartására.

*Munkaképesség.* Rendkívül kedvező eredményről számol be Smirk. 100, ganglionbénítóval kezelt hypertoniás betege közül 80 munkaképes, 5 nyugdíjba került és mindössze 5 beteg munkaképtelen. Sokan, akik a betegségi tünetek miatt véglegesen rokkantnak hitték magukat, újra dolgozni tudnak. A kezelés hatására a legsúlyosabb klinikai jelek is eltűnhetnek. Így a malignus hypertonia papilla-oedemája 50—60%-ban tűnik el. Smirk és munkatársai adatai szerint 72 asthma cardialéban szenvedő hypertoniás közül 52 digitalis nélkül, egyedül a vérnyomáscsökkentőkkel kompenzáltan él. Hay 143 betegéből 2—6 évi észlelés alatt a kifejezett Ekg-eltérés 47%-ban megjavult, 35%-ban nem változott és csak 18%-ban rosszabbodott a ganglionbénító gyógyszeres kezelés alatt.

#### Szelektív sympathicus-bénító gyógyszerek

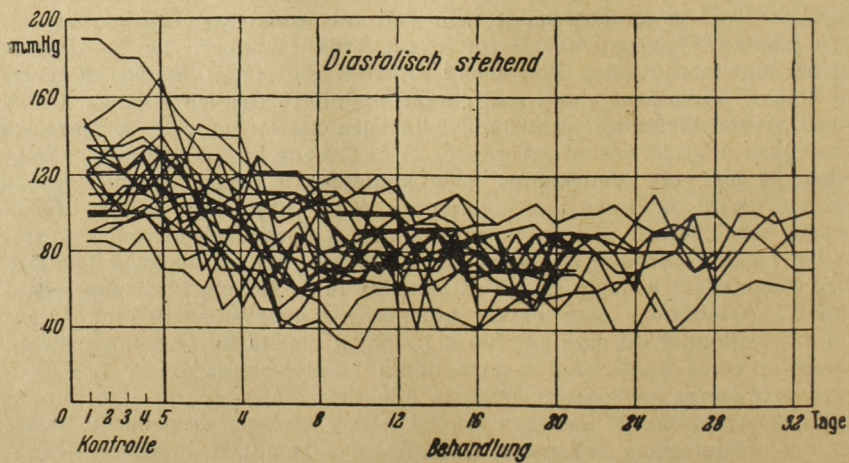
Az utóbbi három évben számos közlemény jelent meg két vegyületről, amelyek a sympathicus ganglionokban és az adrenerg idegrostokban halmozódnak fel és gátolják a sympathicus ingerület átkapcsolását. Hatásuk lassan áll be és tartós. A noradrenalin pressor-hatását nem védik ki. A parasymphaticus idegrendszerre semmi befolyásuk sincs. A Breylium tosilate (gyári néven Darenthin) igen rossz felszívódása, számos mellékhatása és a sokszor kifejlődő megszokás miatt nem vált be. Annál kedvezőbb a tapasztalat a guanethidin-vegyületekről (Maxwell, Mull, Plummer, 1959), amelyek közül az Ismelinről néhány beszámolóit érdemes ismertetni. Hilden 22 betege közül 4 a mellékhatások miatt nem tudta szedni, 16 esetben sikerült a vérnyomást megfelelő szintre leszorítani, 2 betegen hatástalan volt. A fenntartó adagban igen nagy az egyéni különbség, 25 és 225 mg között változott, középértékben 90 mg volt. Mellékhatás főleg kezdetben a reggeli szédülés, gyengeségérzés (enyhe orthostatikus kollapszus) és a hasmenés hajlam. Eagen 38 betege közül 33-ban volt enyhe mellékhatás a normális vérnyomást biztosító adag mellett. Arnold 30 beteg közül 26-ban ért el végleges javulást. Dollery 80 betege 9 hónapig szedte az Ismelint 10 és 750 mg közti napi adagban (ebből is látható a nagy egyéni különbség a gyógyszerhatásban). Leishman a saluretikumokkal való kombináció előnyét emelte ki. Igen meggyőzőek Bartorelli grafikus ábrázolásai a guanethidin kezelés-hatásáról. A 7. ábra a systolés vérnyomás csökkenését mutatja álló helyzetben mérve, a 8. ábra a diastolés vérnyomását. 50 esetében kivétel nélkül kielégítő hypotenzív hatást ért el. Az orthostatikus kollapszus elkerülésére a beállítást emelkedő adagolással határozza meg (l. 9. ábra), majd a fenntartó adagot saluretikummal és Reserpinnel együttes adagolással állapítja meg. E módszerrel lényegesen kevesebb guanethidinre van szükség, így a mellékhatások is jelentéktelenek. Maxwell szerint a szer elhagyása után a kumuláció miatt az elért alacsony vérnyomás 5—20 napig megmarad.





7. sz. ábra

Bartorelli ábrája a guanethidin systolés nyomást csökkentő hatásáról

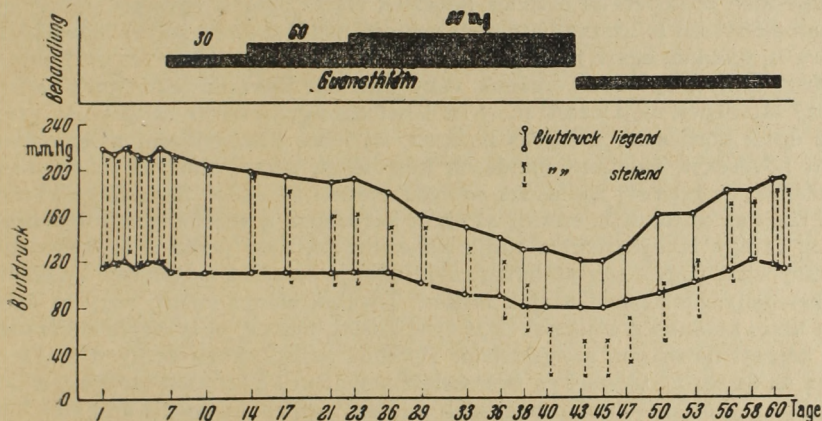


8. sz. ábra

Bartorelli ábrája a guanethidin diastolés nyomást csökkentő hatásáról



Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az enyhe és mérsékelt hypertóniában Rauwolfia-alkaloidákkal, illetve ezeknek natriumhajtókkal való kombinációjával, esetleg egyéb kishatású vérnyomásszerrel biztosíthatjuk a normális vérnyomást. Súlyos hypertóniát objektív szervi manifesztációkkal, vagy anélkül csak részletes kórházi kivizsgálás után szabad kezelésbe venni. Egyre többen számolnak be a renovascularis eredetű és műtéttel gyógyítható hypertóniáról. Több mint egy évtizedes tapasztalattal rendelkezünk a súlyos, illetve



9. sz. ábra

Bartorelli példája a guanethidin beállítására emelkedő adagokkal

a malignus lefolyású hypertóniák kezeléséről ganglionbénítő gyógyszerekkel. Ezeknek a terapiába való bevezetése rosszul felszívódó és ürülő készítményekkel heroikus korszak volt, áldozatot kívánt orvostól, betegtől egyaránt. Könnyebb a helyzet ma, jól felszívódó és egyenletesen ürülő gyógyszerekkel és a saluretikumokkal, Reserpinnel való kombináció igen nagy előnyeinek ismeretében. Úgy látszik, hogy a szelektív sympathicus-bénítők, főleg a guanethidin-vegyületek aránylag kisebb mellékhatásuk miatt, főleg ugyancsak kombinált kezeléssel alkalmasak az intenzív terapia indikációjának kiterjesztésére. A statisztikai adatok azt bizonyítják, hogy a modern antihypertoniás kezelés alapvetően megváltoztatta a hypertonia-betegek sorsát és olyan fordulatot jelent a hypertonia betegség történetében, mint az infekciók elleni küzdelemben az antibiotikumok, vagy a szívinfarctus kezelésében az alvadástgátlók alkalmazása.

Az irodalom jegyzékét a szerző az érdeklődőknek megküldi.

Подполковник м/сл д-р И. Кенеди:

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Dr. I. Kenedi, Oberstl. d. Med. D., Kandidat d. Med. Wissenschaften:

MODERNE BEHANDLUNG DER HYPERTONIEKRANKHEIT