

## KOMBINÁLT VÉRNYOMÁSCSÜKKENTŐ KEZELÉS HATÁSA AZ IZOMETRIÁS TERHELÉS SORÁN ÉSZLELHETŐ HEMODYNAMIKAI VÁLTOZÁSOKRA ESSZENCIÁLIS HIPERTÓNIÁBAN

Koválszki P., Fórika Gy., Brassai Z., Kikeli P., Süller Zita, Hintea A.

A beta-receptorbénító — perifériás értágító — diuretikus antihipertenzív társítást Gilmore és mtsai (4) 1970-ben vezették be. Ezen kezelésmód klinikai és hemodinamikai hatásainak vizsgálatával számos közlemény foglalkozott (3, 5, 6, 7, 17, 21). Az általunk tanulmányozott szakirodalomban nem talákoztunk a szóban forgó kezelés izometriás terhelés során jelentkező hemodinamikai hatásainak vizsgálatával.

### Beteganyag és módszer

A kísérleti csoport 12, az esszenciális hipertónia második, illetve harmadik stádiumában szenvedő és kombinált antihipertenzív kezelésben részesülő betegből áll. A kezelés beállítása előtt a betegeket a hipertónia etiológiájának és súlyosságának megállapítása céljából az érvényben levő WHO ajánlatok alkalmazásával (22) vizsgáltuk. Ugyanakkor elvégeztük a submaximális cicloergometriás, illetve izometriás terhelést is.

A kombinált beta-receptorbénító — perifériás értágító — diuretikus kezelés Propranololból, Hipopresolból (dihidrazinophtalazin) és Nefrixből (hydrochlorothiazid) állt.

A kezelést szimultán állítottuk be mindhárom készítménnyel, a hemodinamikai hatásokat a 4. hét végén ellenőriztük.

A beteganyag jellemzőit és az alkalmazott társított kezelésre vonatkozó adatokat az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

A kezelt betegcsoport és a kombinált antihipertenzív kezelés jellemzői

Betegek száma	Életkor	Nem		Stádium			Kezelésmód (adag mg nap)		
		F	N	II.	III.	Propranolol	Hipopresol	Nefrix	
N=12	33—54 év között	7	5	10	2	60—240	50—150	12,5—25	
	$\bar{x}$ 43,6 év					$\bar{x}$ 128,3	72,9	19,8	

Az izometriás (statikus, anaerob) terhelést Vlachakis és mtsai (20) által javasolt kézszorításos próba formájában, ülő helyzetben, 5 perces pihenés után végeztettük el. Előzetesen meghatároztuk a jobbkez maximális akaratlagos összehúzóási erejét (MVC). E célra teljesen zárt higanyos vérnyomásmérő felgöngyölt és részlegesen felűjt mandzsettáját használtuk. Ezután felhelyeztük vérnyomásmérés céljából a balkarra egy másik higanyos vérnyomásmérő mandzsettáját, 5 percnyi pihenő után mértük a nyugalmi szisztolés vérnyomást, illetve elkezdtük a terhelést az MVC 30<sup>0</sup>-os szintjén. A terhelés 2 perce során 30 mp-ként követtük a szisztolés és diasztolés vérnyomást hallgatózási módszerrel a balkaron, valamint a szívfrekvenciát EKG-regisztrális segítségével, 3 csatornás NEK-3 készülékkel, monitor-elvezetésben.

Az ilymódon nyert vérnyomásmértékek és a szívfrekvencia alapján kiszámítottuk a maximális vérnyomásemelkedést (szisztolés és diasztolés pressor-választ), a maximális szívfrekvencia szaporulatot (cardioaccelerátor-választ), a pulzusnyomást (szisztolés és diasztolés vérnyomás különbsége Hgmm-ben), illetve a miocardium oxigénfogyasztására jellemző kettős szorzatot (TTI=szisztolés vérnyomás x szívfrekvencia) (12).

A hemodinamikai változások statisztikai értékelésére kiszámítottuk a középértékeket, a standard deviációkat, valamint a változások szignifikanciáját az önkontrollós kétdimenziós t-próba (Student) segítségével.

### Eredmények

Eredményeinket a 2., 3. és 4. táblázatokban foglaltuk össze. A 2. táblázat tartalmazza a szívfrekvencia, szisztolés és diasztolés vérnyomás értékeit kezelés előtt, a kombinált antihipertenzív kezelés 4 hetének végén terhelés előtt, terhelés alatt és terhelés után.

2. táblázat

A vérnyomás és szívfrekvencia alakulása kombinált vérnyomáscsökkentő kezelés során

		Nyugalom	T (2')	Tu (2')
Kezelés előtt	RRS	170,6 ± 18,5	206,7 ± 30,3	169,7 ± 20,2
	RRD	102,8 ± 9,1	124,7 ± 14,4	101,2 ± 4,9
	FR	101,7 ± 13,4	126,5 ± 20,0	99,1 ± 15,0
Kezelés alatt	RRS	154,8 ± 18,5***	176,5 ± 22,9***	149,9 ± 18,2***
	RRD	93,8 ± 6,1***	106,3 ± 10,2***	93,4 ± 7,8***
	FR	83,3 ± 8,7***	101,0 ± 10,0***	82,0 ± 10,0**

Preterápiás értékekhez viszonyítva:

\*\*\* — p < 0,001

\*\* — p < 0, 01

RRS=szisztolés vérnyomás, RRD=diasztolés vérnyomás, FR=szívfrekvencia, T (2')=terhelés 2 perce, Tu (2')=terhelés utáni 2 perc

3. táblázat

A szisztolés és diasztolés presszor-válasz és a cardio-accelerator válasz kezelés előtt és kezelés során

	RRS	RRD	FR
Kezelés előtt	36,0±17,5	22,13±13,0	25,5±9,0
Kezelés alatt	22,2±8,0**	12,5±7,8NS	18,5±8,4*

Preterápiás értékekhez viszonyítva:

\*\* —  $p < 0,01$ \* —  $p < 0,05$ NS —  $p < 0,1$ 

RRS=szisztolés presszor-válasz, RRD=diasztolés presszor-válasz, FR=cardioaccelerator-válasz

4. táblázat

A kettős sorozat és a pulzusnyomás alakulása kombinált vérnyomáscsökkentő kezelés során

	Kezelés előtt		Kezelés alatt	
	TTI	PRR	TTI	PRR
Nyugalom	13,3±0,2	67,8±9,4	12,9±0,1***	61,0±12,1NS
T (2')	26,1±0,6	82,4±14,0	17,8±0,2***	70,2±12,0*

Preterápiás értékekhez viszonyítva:

\*\*\* —  $p < 0,001$ \*\* —  $p < 0,05$ \* —  $p < 0,1$ NS —  $p < 0,1$ TTI=Hgmm×szívfrekvencia×10<sup>-3</sup>, PRR=Hgmm

### Megbeszélés

A kezelés hatására a vérnyomás értékeinek szignifikáns csökkenését észleltük. A szisztolés és a diasztolés vérnyomás csökkenése nyugalomban általában biztosítja az izotermiás terhelés alatt mért vérnyomás maximális értékeinek arányos csökkenését. Hasonló változásokkal járt a szívfrekvencia viselkedése is: mind nyugalomban, mind terhelésre szignifikáns csökkenése volt észlelhető.

A cardio-vascularis reaktivitás megítélése céljából igen fontos a szisztolés, diasztolés presszor-válaszok, illetve a cardio-accelerator válasz követése. A körös presszor-válasznak fontos prognosztikai jelentősége van, nagy mértékben befolyásolja a szubendocardialis területek vérellátását, az érelmeszesedés egyik fontos kockázati tényezőjének tekintendő (16).

Eredményeink alapján nyilvánvalóvá vált a kombinált antihipertenzív kezelésének presszor-választ csökkentő hatása (3. táblázat).

A különféle vérnyomáscsökkentő készítmények eltérő módon befolyásolják az izotermiás terhelés által kiváltott presszor-választ. Bebizonyosodott, hogy a nem szelektív beta-receptorbénító szerek presszor-választ növelő hatásúak (9, 13), míg a szelektív beta-receptorbénítók a diasztolés presszor-választ jelentősen csökkentik. Mások megfigyelése szerint a fentolaminnak Propranolollal való társítása a szisztolés presszor-válasz csökkenéséhez vezet (9), egy alfa- és beta-receptort egyaránt bénító ké-

szítmény — a labetalol — valamint a konvertáló enzim-bénítő captopril (2) is szisztolés és diasztolés pressor-választ csökkentő hatásúnak bizonyultak (14).

Valószínűnek tűnik, hogy izometriás terhelés alatt az alfa-adrenerg receptorok határozzák meg a pressor-választ, főleg a diasztolés pressor-válasz mértékét (9). Másrészt a prazosin—postszimpatikus alfa-adrenerg bénítő bevezetése a kezelésbe sem monoterápia formájában (3), sem pedig beta bénítőkkel való társítás során (1), nem vezetett a pressor-válasz csökkenéséhez. Centrális hatású szimpatolitikumok — clonidin és alfa-metildopa — izometriás terhelés alatt növelik a pressor-választ, a guanetidin és a tiazid-csoportba tartozó diuretikumok viszont nem befolyásolják (10). A direkt értágító hatású szerek közül a nitroglicerinnak van szisztolés pressor-választ csökkentő hatása (15).

A cardio-vascularis rendszer alkalmazkodó képességének kombinált kezelés hatására észlelt módosulásai, melyek eltérnek a beta-receptorbénítő szerekkel végzett monoterápia során észlelt változásoktól — azt bizonyítják, hogy az adott gyógyszer-társítás hatását nem kizárólag a beta-receptorbénítő Propranolol határozza meg.

Az alkalmazott kombinált antihipertenzív kezelés kedvezően befolyásolja a pulzusnyomás izometriás terhelésre bekövetkező változásait is (4. táblázat). A kezelés nyomán észlelt pulzusnyomás csökkenés előnyös, hiszen a pulzushullámok amplitudójának növekedései eredményeznek súlyos érfalkárosodást és nem a magasabb középvérnyomás (16).

Vizsgálataink szerint a kettős szorzat (TTI) szignifikáns csökkenését találtuk kezelés hatására mind nyugalomban, mind izometriás terhelés során. A szívizom oxigénfogyasztásának csökkenése — melyet a kettős szorzat csökkenése tükröz — szintén előnyös lehet a gyógyszer-társításnak coronáriás betegnél való alkalmazásakor (12).

Úgy véljük, hogy a nyert hemodinamikus adatok értékes bizonyítékot szolgáltatnak az általunk is alkalmazott gyógyszer-társítás hatásszághára vonatkozóan, főleg hipertóniás cardiopátia esetén. E gyógyszer-társítás — a parietális tenzió, az aorta impedancia és a balkamra szisztolés terhelésének csökkentése által — a hipertóniához társuló szekunder cardiális hipertrófia regresszióját biztosíthatja (18).

### *Következtetések*

A kombinált beta-receptorbénítő — perifériás értágító — húgvhajtó kezelés hatását vizsgáltuk. A nyugalmi vérnyomásértékek szignifikáns csökkenése mellett a terhelésre jelentkező szisztolés pressor-válasz és a szívfrekvencia szaporult is mérséklődött. Csökkent a pulzusnyomás növekedésének mértéke is a terhelés során, ami az érfalkárosító hemodinamikai hatások enyhülését eredményezte, de a szívizom oxigén szükségletét tükröző kettős szorzat (TTI) is csökkent.

Az izometriás terhelés során nyert adatok kiegészítik a kombinált antihipertenzív kezelésmód hemodinamikai hatásaira vonatkozó ismereteinket és megerősítik az egyéb kivizsgálási módszerek eredményei alapján kialakult véleményt, miszerint a beta-receptorbénítő — perifériás értágító — húgvhajtó kezelés a vérnyomás csökkenése mellett javítja a szívrendszer alkalmazkodó képességét is. Ennek alapján javasoljuk az említett társítás gyakoribb alkalmazását a hipertónia kezelésében.

1. *Äärönen M., Mäkelä M., Hämeenaho P., Mattila M. J.*: Annals of Clinical Research (1981), 13, 71; 2. *Blaufox D. M., Vexler J. P., Sherman R. A., Scharf S. C., Strom J. A., Sonnenblick E. H., Lee H. B.*: Nephron (1981), 28, 112; 3. *Falch D. K., Odegaard A. E., Norman N.*: Scand. J. Clin. Lab. Invest. (1978), 38, 143; 4. *Gilmore E., Weil J., Chidsey C.*: N. Engl. J. Med. (1970), 282, 521; 5. *Gottlieb T. B., Chidsey C.*: Geriatrics (1976), 31, 99; 6. *Koch G.*: Br. Heart J. (1976), 38, 1240; 7. *Koválszki P., Főrika Gy., Horváth E., Brassai Z.*: Publ. Third Congress of the Hungarian Pharmacological Society, Budapest, Abstr. Vol. 50, 1979; 8. *Mancia G., Ferrari A., Gregorini L., Bianchini C., Terzoli L., Leonetti G., Zaichetti A.*: European Prazosin Symposium, Wien, 1978, 15; 9. *McAllister R. G.*: Pharmacol. (1979), 1, 253; 10. *McAllister R. G.*: Circulation (1977), 4, 30; 11. *Moyer P., Pittman W., Belasco R., Woods J.*: Circulation (1977), 4, 29; 12. *Nelson R., Gobel F., Jorgensen C., Wang K., Wang Y, Taylor H.*: Circulation (1974), 50, 1179; 13. *Nyberg G.*: Curr. Ther. Res. (1974), 6, 828; 14. *Nyberg G.*: Curr. Ther. Res. (1978), 3, 306; 15. *Nyberg G.*: Curr. Ther. Res. (1979), 3, 400; 16. *O'Rourke M. F.*: Aust. N. Z. J. Med. (1976), 2, 40; 17. *Sannerstedt R., Stenberg J., Vedin A., Wilhelmsson G., Verko L.*: Am. J. of Cardiol. (1972), 29, 718; 18. *Strauer B. E.*: Triangle (1981), 4, 107; 19. *Taylor S. K.*: Phentolamine in heart failure and ather cardia disorders. H. Huber Publ. Bern, 1976, 2; 20. *Vlachachis N. D.*: J. Clin. Pharmacol (1979), 19, 458; 21. *Zacest R., Gilmore E., Koch-Weser J.*: N. Engl. J. Med. (1972), 286: 617; 22. \*\*\* Arterial hypertension. Report of a WHO expert Committee WHO Tech. Rep. Ser. (1978), 628.

A szerkesztőségbe érkezett: 1982. október 27.

P. Koválszki, Gy. Főrika, Z. Brassai, P. Kikeli, Zita Süller, A. Hintea

#### EFFECTS OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON HAEMODYNAMIC RESPONSES DURING ISOMETRIC EXERCISE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Twelve hypertensive (WHO II—III) outpatients receiving combined antihypertensive therapy with propranolol, dihydralazin and hydrochlorothiazide were studied at rest and during sustained isometric exercise (handgrip) at 30% of maximal voluntary contraction in the sitting position. Blood pressure and heart rate were measured, pulse pressure and tension-time index (as double product) were calculated before and during handgrip without treatment and after four weeks' treatment with the above-mentioned antihypertensive combination.

Significant blood pressure and heart rate reductions were observed at rest and during sustained handgrip as well. The systolic pressor response was lowered from  $36.0 \pm 17.5$  mmHg to  $22.2 \pm 8.0$  mmHg ( $p < 0.001$ ), and the cardioaccelerator response was reduced from  $25.5 \pm 9.0$  beats min. to  $18.5 \pm 8.4$  beats min. ( $p < 0.05$ ). The pulse pressure was reduced significantly only during isometric exercise, and the tension-time index, which correlates with the myocardial oxygen consumption, was lowered both at rest and during exercise.

These haemodynamic effects confirm the improved cardiovascular adaptability to exercise in hypertensive patients undergone this treatment, and they constitute a strong argument for the wider application of the combined antihypertensive therapy in patients with associated ischaemic heart disease.