

# BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ KOMBINÁCIÓ A HIPERTÓNIA KEZELÉSÉBEN

**Páll Dénes dr.,  
Juhász Mária dr.,  
Paragh György dr.,  
Katona Éva dr.**

*Debreceni Egyetem OEC,  
I. sz. Belgyógyászati Klinika,  
Debrecen*

A hipertóniás betegek kezelése során az egyre szigorodó célvérnyomás-értékek elérése az esetek döntő többségében kombinált gyógyszeres kezelést igényel. A hazai és a nemzetközi ajánlások mind az angiotenzin konvertáló enzim gátlókat, mind a thiazid típusú diuretikumokat elsőként választható készítményként javasolják, és az együttes alkalmazást pedig logikus kombinációnak tartják a vérnyomás-csökkentés szempontjából. Az egyik – legtöbb evidenciával rendelkező – ACE-gátló a perindopril, amelynek számos vérnyomás-csökkentésen túlmutató kedvező tulajdonsága ismert. A modern thiazidszerű diuretikum az indapamid – szemben a többi thiaziddal – képes a célszervkárosodások kedvező befolyásolására. A perindopril és az indapamid együttes alkalmazása során szerzett kedvező tapasztalatokról három mérőföldkő vizsgálat látott napvilágot. A PROGRESS-tanulmány több mint 6000 stroke-on átesett beteget, az ADVANCE-vizsgálat több mint 11.000, 2-es típusú cukorbetegét vizsgált. A legújabb, 2008-ban megjelent HYVET-study a 80 év feletti időseken bizonyította a perindopril/indapamid kombináció előnyeit.

A felnőtt lakosság körében 35-40%-os előfordulási gyakoriságú (1), valódi népbetegségnek számító primer hipertónia patomechanizmusa összetett, a betegek túlnyomó többségénél számos tényező együttese áll a kórosan emelkedett vérnyomásérték hátterében. A fokozott szimpatikus aktivitás és a megnövekedett perifériás vaszkuláris rezisztencia mellett kiemelt jelentőséggel bír a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) fokozott aktivitása és a volumentöbblet. A magasvérnyomás-betegség hatékony kezelése az esetek túlnyomó többségében – a nem-farmacológiai kezelés mellett – kombinációs gyógyszeres terápiát jelent. A jelenleg élő hazai és nemzetközi ajánlás már a kezelés elindításakor két szer együttes alkalmazását javasolja minden olyan esetben, mikor az aktuális tenzió legalább 20/10 Hgmm-rel meghaladja a célértéket, vagy nagy, illetve nagyon nagy kardiovaszkuláris kockázat észlelhető, illetve amennyiben a 130/80 Hgmm-es vérnyomás

elérése a cél (2, 3). Az ajánlás egyértelműen fogalmaz annak vonatkozásában is, hogy melyek a vérnyomáscsökkentés szempontjából a logikus kombinációk. A RAAS gátlóknak és a kis dózisú thiazid típusú diuretikumoknak együttes alkalmazása minden kétséget kizáróan ilyen párosítás (3, 4). Irodalmi adatok alapján az is egyértelmű, hogy a fix dózisú kombinációk alkalmazása tovább javítja a beteg együttműködését: a kisebb számú tablettá bevétele jobb hatásfokkal valósul meg, amely végül eredményesebb vérnyomáscsökkentést, hatékonyabb kontrollt eredményez. Jelen összefoglaló az egyik legtöbb evidenciával rendelkező ACE-gátló a perindopril és a thiazid diuretikum csoportba sorolt modern készítmény, az indapamid bizonyítékait igyekszik összegezni.

A két hatóanyaggal napvilágot látott evidenciák áttekintése után az együttes alkalmazás kapcsán megismert bizonyítékok összefoglalása a cél.



## A RAAS BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ GÁTLÁSA: PERINDOPRIL

Jól ismert tény, hogy az angiotenzin-II. (At-II.) a szervezet egyik legerősebb vazokonstriktor anyaga, a fokozott keringő At-II-aktivitás jelentősen emeli a vérnyomást. Szintén bizonyított, hogy a megnövekedett szöveti At-II-szint célszervkárosodások kialakulásához vezet, amelyek mind a szív, az agy, a ve-se és az erek szintjén is kimutathatóak. Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók részben az At-II. keletkezésének gátlásával, másrészt a vazodilatatív hatással bíró bradikinin lebomlásának akadályozásával csökkentik a vérnyomást. A szöveti ACE-gátlás eredményeképpen mérséklődhet a célszervkárosodások mértéke, illetve azok progressziója. A közel 30 éve megismert ACE-gátlók jelenleg a legszélesebb körben alkalmazott vérnyomáscsökkentők. A vérnyomás hatékony csökkentése mellett bizonyított kedvező hatásuk szívelégtelenségben, balkamra-diszfunkció esetén, szívizominfarktust követően, balkamra-hipertrofia jelenlétében, diabéteszes és nemdiabéteszes nefropátiában, mikroalbumin- és proteinuria esetén. A legújabb ajánlás mind metabolikus szindrómában, mind a recidív pitvarfibrilláció megelőzése céljából is javasolja alkalmazását (2, 3).

Több mint egy évtizede ismert, hogy a perindopril 24 órás hatással rendelkező, pro-drug típusú vérnyomáscsökkentő. Szignifikáns At-II-szint csökkentő és bradikinin szint növelő hatása 1 éves kezelés után is kimutatható (4). A szisztémás ACE-gátlás mellett a lipofil tulajdonságú molekula bizonyítottan nagy szöveti affinitással rendelkezik (5), amely a célszervkárosodások kialakulásának gátlása, illetve progressziójának mérséklése szempontjából kiemelkedő jelentőségű. Az ACE-gátlók közül a bradikinin kötőhely iránti szelektivitása a perindopril esetén a legnagyobb (6). A 2003-ban napvilágot látott EUROPA-vizsgálat a koronáriabetegek optimális kardiovaszkuláris prevenciójához szolgáltatott fontos adatokat. Több mint 12.000 beteg, több mint 4 éves követése igazolta, hogy stabil koronáriabetegeknél a standard terápiához „preventív” céllal adott perindopril kedvező hatású. A vizsgálatban az összetett kardiovaszkuláris végpont (szív- és érrendszeri halál, szívinfarktus, hirtelen szívhalál) 20%-kal csökkent ( $p=0,0003$ ), míg a szívinfarktusok

száma 24%-kal, a szívelégtelenség 39%-kal lett kevesebb (7). A további elemzések bizonyították, hogy a kedvező eredmények a különböző vizsgálati alcsoportokban is megfigyelhetők. Külön hangsúlyozandó, hogy a kemény végpontok mérséklődése nemcsak a hipertóniás, hanem a normotóniás betegeknél is észlelhető. A pozitív hatás független volt a kiindulási vérnyomástól.

A perindopril érfalra gyakorolt kedvező hatását számos vizsgálat bizonyította. Az EUROPA-tanulmány PERFECT-álvizsgálatában a perindopril az áramlásmediált vazodilatáció mértékét 37%-kal növelte (8). A PERTINENT-substudy-ban kifejezett endothel-protéktív hatásra derült fény (4). Az igazolást nyert, hogy az ACE-gátlók közül a perindopril csökkentette legnagyobb mértékben az endotheliális apoptózist (9). A további kedvező hatások közül kiemelendő az érfali merevséget csökkentő effektus, amelyet a pulzushullám terjedési sebességének mérséklődése jellemez (10). Újabb vizsgálatok 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkön is bizonyították az artériás stiffness-t csökkentő hatást (11). A perindopril képes az artéria média/lumen arány kedvező befolyásolására, vagyis a kis rezisztenciaerek kardiovaszkuláris remodelling-jének javítására (12). Megállapítható, hogy mind a nagyartériákon az endothel-diszfunkció, illetve az artériás stiffness csökkentésével, illetve a rezisztenciaereken is képes a célszervkárosodások kedvező befolyásolására, amelyek a vérnyomáscsökkentéssel túlmutatott kedvező hatásokat jelentenek.

## KORSZERŰ THIAZIDSZERŰ DIURETIKUM: INDAPAMID

A hipertóniás betegek kezelése során több mint 50 éve használják sikerrel a diuretikumokat, amely az esetek túlnyomó többségében thiazid típusú készítményt jelent. A nagyobb dózisok kedvezőtlen metabolikus mellékhatásai a jelenleg rutinszerűen alkalmazott kisebb adagok esetén nem jellemzőek, ugyanakkor tény, hogy a thiazidok a célszervkárosodások befolyásolása szempontjából nem rendelkeznek igazán kedvező hatásokkal.

Az indapamid kémiaiilag különbözik a thiazid diuretikumoktól. Hatása egyrészt a jól ismert thiazidhatás: a disztális tubulus kortikális szegmensében gátolja a nátrium visszaszívódását. Ugyanakkor a vérnyomáscsökkentő hatás jelentős része vazorelaxációval magyarázható,



amely a hipertóniások vaszkuláris hiperreaktivitásának, fokozott vazokonstriktív hatásának a korrekcióját jelenti. A direkt vaszkuláris támaszpont egyéb komponensei is jelentősek: kalciumcsatorna-gátlás, angiotenzin-II., katekolamin, illetve TxA<sub>2</sub> és PGF<sub>2</sub> reaktivitás csökkentése. A vaszkuláris hatás sokkal kifejezettebb, mint a thiazid vagy más vízhajtók esetén és az indapamid lipofilitásával kapcsolatos szelektív kötődéssel magyarázható. Az indapamid a szokásosnál kifejezettebb vérnyomáscsökkentő hatásával kapcsolatos első eredmény a LIVE-study-ban jelent meg, mikor is az egyéves utánkötés során a mindvégig 1,5 mg indapamid SR monoterápiában részesülő betegeknek 31,6/16,2 Hgmm-es tenziócsökkenést észleltek (13). *Emeriau és munkatársai* 2001-ben 12 hetes 1,5 mg indapamid SR monoterápia mellett 22,7/11,8 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést észleltek, amely az amlodipin hatékonyságával volt egyenértékű (14).

A LIVE-vizsgálat 505 balkamra-hipertrofiás, magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegét 1 éven keresztül 1,5 mg indapamid SR vagy 20 mg enalapril kezelésben részesítettek (13). A 2000-ben publikált vizsgálat a thiazid diuretikumokkal várt eredménnyel ellentétben az indapamid alkalmazása esetén is szignifikáns bal kamrai izomtömeg regressziót észlelt, amelynek mértéke szignifikánsan meghaladta a 20 mg enalapril által okozott kedvező hatást.

A NESTOR-tanulmány a nefroprotektív szempontjából hozott új eredményeket (15). A vizsgálatban 570, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, primer hipertóniás, mikroalbuminuriás beteg vagy 1,5 mg indapamid SR vagy 10 mg enalaprilon alapuló terápiában részesült. A korábbi vizsgálatokban észlelt thiazid diuretikum hatással szemben az indapamid hatékonyan csökkentette-e magas rizikójú betegcsoport mikroalbumin ürítését, amelynek mértéke megegyezett az enalapril effektivitásával.

A hagyományos thiazidokkal szemben, a vazodilatátor hatással is rendelkező indapamid – a kedvező vérnyomáscsökkentő hatás mellett – metabolikusan semleges (16).

## A PERINDOPRIL ÉS AZ INDAPAMID EGYÜTTES EVIDENCIÁI

A kombinációs kezelés során a perindopril leggyakrabban indapamiddal együtt alkalmazták. Az ajánlásokból ismert, hogy a két hatás-

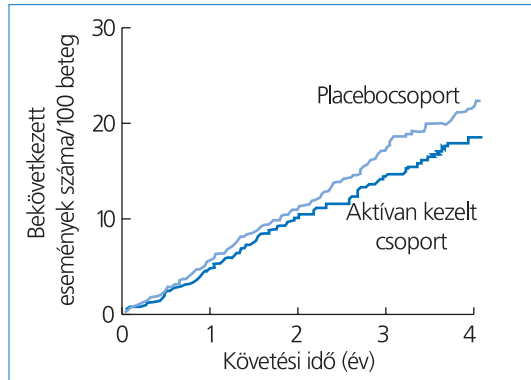
tani csoport (ACE-gátló, illetve thiazid vagy thiazidszerű diuretikum) együttes alkalmazása logikus választás (3, 4). A fent részletezett eredmények alapján a két molekula kombinálása is ígéretesnek és ésszerűnek tűnt. Jelenleg három mérföldkő vizsgálat eredményei is alátámasztják ezt a feltételezést.

A PROGRESS-vizsgálatba 6105, stroke-on átesett hipertóniás vagy normotóniás beteget vontak be. A randomizációt követően a betegek egyik része perindopril+indapamid terápiában részesült. A több mint 4 éves követés során a kombinációs kezelés hatására a vérnyomás 12/5 Hgmm-rel mérséklődött, míg az ismételt stroke 43%-kal csökkent. A stroke incidenciájának a mérséklődése nemcsak a hipertóniás, hanem a normotóniás betegek körében is megfigyelhető volt (17). Az ADVANCE-tanulmányban 11.140, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő hipertóniás vagy normotóniás beteg vett részt (18). A 4,3 év hosszúságú vizsgálat betegei perindopril és indapamid fix dózisú kombinációját kapták, míg a kontrollcsoport a standard terápia mellett placebót kapott. A vizsgálat befejezésekor a makro- és mikrovaszkuláris események száma szignifikánsan, 9%-kal csökkent ( $p=0,04$ ), míg a kardiovaszkuláris eredetű halálozás 18%-kal mérséklődött ( $p=0,03$ ) a kontrollcsoporttal szemben. Az összhálozás 14%-os csökkentése szintén független volt a kiindulási vérnyomástól ( $p=0,025$ ).

A közelmúltban napvilágot látott HYVET- (Hypertension in the Very Elderly Trial) vizsgálat arra a kérdésre kereste a választ, hogy a 80 év feletti hipertóniás populációnak vajon származik-e előnye a vérnyomáscsökkentésből. A vizsgálatba bevont 3845 beteg szisztolés vérnyomása meghaladta a 160 Hgmm-t, akik egyik fele indapamid alapú, szükség esetén perindoprillel kiegészített terápiában részesült. A vizsgálat befejezésekor a betegek 73,4%-a kombinációs kezelésben részesült, így az eredmények jó közelítéssel a többes vérnyomáscsökkentő hatékonyságát jellemzik. A közel 2 éves követés végén az indapamid alapú, aktív terápiában részesült betegek vérnyomása 15/6 Hgmm-rel volt alacsonyabb a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Az aktív kezelés hatására az összmortalitás 21%-kal ( $p=0,02$ ) (1. ábra), a kardiovaszkuláris mortalitás 23%-kal ( $p=0,06$ ) csökkent. A vérnyomáscsökkentés megkérdőjelezhetetlen hasznosságát bizonyította a stroke gyakoriságának 30%-os, a stroke eredetű halálozás 39%-os, a kardiovaszkuláris események 23%-os és



1. ábra:  
Az össz mortalityás  
21%-kal csökkent  
az indapamid/  
perindopril kezelés  
hatására ( $p=0,02$ )



a szívelégtelenség gyakoriságának 64%-os csökkenése (19).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A hipertónia kezelésének az elsődleges célja nemcsak a vérnyomás, hanem a globális kardiovaszkuláris rizikó maximális csökkentése, ezért előnyt élveznek azon hatóanyagok, illetve azok kombinációi, amelyek a vérnyomás-csökkentésén túl is képesek a rizikó mérsék-

lésére. A RAAS-gátlók leggyakrabban alkalmazott képviselői az ACE-gátlók képesek a célszervkárosodások, társbetegségek kedvező befolyásolására, bizonyított a vérnyomás-csökkentésen túlmutató hatásuk. A thiazid diuretikumok csoportjából a célszervkárosodások kedvező befolyásolása, illetve a metabolikus neutralitás alapján kiemelkedik az indapamid. A perindopril és az indapamid együttes alkalmazásának kedvező hatását számos mérföldkő vizsgálat bizonyítja. A PROGRESS-tanulmány stroke-on átesett, az ADVANCE 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegeken bizonyította kedvező hatását, míg a közelmúltban napvilágot látott HYVET-tanulmány igazolta, hogy idős 80 év feletti betegeken is hatékony és biztonságos az alkalmazása. A perindopril és az indapamid fix dózisz kombinációban történő alkalmazása további együttműködésbeli javulást eredményezhet. Fentiek alapján a perindopril/indapamid fix dózisz kombinációja a korszerű hipertónia-gondozás egyik korszerű, evidenciákon alapuló lehetősége.

## IRODALOM

- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 4 (18): 2363–2369.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–1187.
- Magyar Hypertonia Társaság (ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Kardiológiai Útmutató* 2008. p. 108–205.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. PERTINENT Investigators. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovascular Research* 2007; 73: 237–246.
- Zhuo JL, Mendelsohn FA, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension* 2002; 39: 634–638.
- Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*, 2007; 22 (577): 1–6.
- Fox KM, EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–788.
- Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. EUROPA-PERFECT Investigators. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (4): 269–279.
- Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (6): 423–9.
- Asmar RG, Pannier B, Santoni JP, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78 (4): 941–950.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48 (1): 80–6.
- Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25 (4): 474–481.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18 (10): 1465–1475.
- Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 343–350.
- Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22 (8): 1613–1622.
- Weidmann P. The metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug Safety* 2001; 24 (15): 1155–1165.
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–1041.
- Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–840.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.