

IDŐSEBB HIPERTÓNIÁS BETEGEK ÉS A CÉLSZERVVÉDELEM: FÓKUSZBAN A STROKE

Páll Dénes dr.,
Szántó Ildikó dr.,
Paragh György dr.,
Katona Éva dr.

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



A cikk online változata
megtekinthető a
www.olo.hu weboldalon.

A társadalom idősebbé válásával a hipertóniás betegek aránya tovább növekszik. Az időskorra különösen jellemző izolált szisztolés hipertónia az előrehaladott érlelmeszesedéssel kapcsolatos. Bizonyított, hogy a tartósan emelkedett vérnyomás jelentősen növeli a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást, ugyanakkor a hipertónia célértékre történő kezelésével a rizikó jelentősen csökkenthető. A stroke primer prevenciója szempontjából a hatékony kombinált vérnyomáscsökkentő terápia kiemelkedő jelentőséggel bír. A legújabb ajánlások értelmében általában RAAS alapú kezeléssel, illetve annak kombinációjával célszerű indítani. A perindopril az egyik legtöbb evidenciával rendelkező ACE-gátló, míg az indapamid a célszervkárosodások szempontjából is kedvező hatású tiazid-szerű diuretikum. Kombinált alkalmazásuk előnyét számos mérföldkő vizsgálat bizonyította. A diabéteszeseknél az ADVANCE, míg a 80 év feletti betegek esetén a HYVET-tanulmány igazolta a kombináció kedvező hatását: a vérnyomáscsökkentés mellett a kardiovaszkuláris végpontok, így a stroke gyakorisága is csökkent. A PROGRESS-tanulmányban a perindopril/indapamid kombináció a stroke szekunder prevenciója szempontjából volt kedvező. A legújabb metaanalízis igazolta, hogy a különböző vizsgálatok eredményei konzisztensek a perindopril (és annak indapamiddal történt kombinációja) kedvező hatásai szempontjából.

A HIPERTÓNIA EPIDEMIOLÓGIÁJA

A magasvérnyomás-betegség igazi népbetegségnek tekinthető, hiszen a felnőtt lakosság 35-40%-a érintett (1). Jól ismert tény, hogy az életkor előrehaladtával a vérnyomás emelkedik. Tekintettel arra, hogy a normális és a kóros vérnyomás közötti határérték felnőttkorban életkortól független, ezért az évek múlásával a hipertónia előfordulási gyakorisága is egyre magasabb. Míg a 20-34 év közötti korosztályban férfiak esetén 11%, nőknél 5,8% a gyakorisága, addig a nemek közötti különbség a 45-54 éves életkori csoportban, a menopauzával kapcsolatosan megszűnik, mindkét nem esetén 34% a prevalencia (2). A 65 év feletti

egyének kétharmada, míg a 75 év feletti háromnegyede szenved magasvérnyomás-betegségben. A legújabb epidemiológiai adatok alapján 70-80 éves életkorban a hipertónia előfordulási gyakorisága 60-72%, míg 80 év felett 72,8%-a (3). A társadalom egyre idősebbé válásával a hipertónia prevalencia további növekedésével kell számolnunk.

AZ IDŐS KOR JELLEMZŐ HIPERTÓNIA FORMÁJA: ISOLÁLT SZISZTOLÉS HIPERTÓNIA

Az idős korban előforduló hipertónia az esetek jelentős hányadában ún. izolált szisz-

tolás hipertónia, vagyis az emelkedett szisztolés vérnyomásértékhez normális, vagy akár alacsony diasztolés tenzió társul (4, 5). A jelenség háttérében az előrehaladott érmezesedés (akcelerált ateroszklerózis) áll. A szív kontrakcióját követően a pulzushullám az elmeszesedett, fokozott rigiditású erekről gyorsabban verődik vissza mint ahogy ez normális rugalmasságú vaszkulátúra esetén történne (6). Ennek köszönhetően a visszaverődött pulzushullám még a szisztolé alatt „visszaérkezik”, növelve a szisztolés nyomás mértékét. Ennek a „korai visszaverődésnek” köszönhető a diasztolés vérnyomás alacsony volta is. A folyamat több szempontból is kedvezőtlen. Egyrészt a megnövekedett szisztolés érték jelentősen növeli a stroke rizikóját, másrészt az alacsony diasztolés tenzió következtében romlik a koronáriák perfúziója. Bizonyított, hogy a kardiovaszkuláris rizikó mértéke leginkább a pulzusnyomással (a szisztolés és a diasztolés vérnyomás különbsége) korrelál (7). Fentiek alapján évtizedek óta kétségtelen, hogy az izolált szisztolés hipertónia kóros jelenség és a nem gyógyszeres terápia mellett hatékony gyógyszeres kezelés is szükséges (8).

A HIPERTÓNIA ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK KAPCSOLATA

A Framingham study kezdeti adatai óta tudjuk, hogy hipertónia esetén a szív- és érrendszeri megbetegedések gyakorisága többszörösére nő (9). Néhány évvel később arról is megbizonyosodhattunk, hogy a tenzió mérséklésével mind a halálos, mind a nem-halálos végpontok jelentősen csökkenthetők (10). A MRFIT-vizsgálat közel 350.000 férfi betegnek eredményei igazolták, hogy a szisztolés vérnyomás növekedésével mind a koronária-betegség, mind a stroke által okozott mortalitás drámai módon, exponenciálisan növekszik (11). Különösen egyértelmű és szoros a vérnyomás és a szélütés közötti összefüggés. A XX. század végén, mikor a diasztolés vérnyomás jelentőségét hangsúlyozták *MacMahon* metaanalízise bizonyította, hogy a diasztolés vérnyomás tartós, 5 éven keresztül 5-6 Hgmm-rel történő csökkentése a stroke gyakoriságát 38%-kal, a koronária esemény prevalenciáját 16%-kal, míg a kardiovaszkuláris mortalitást 21%-kal csökkenti (12). Az utóbbi

évtizedekben egyértelművé vált, hogy a szisztolés vérnyomás jelentősége nagyobb, szorosabb összefüggést mutat az életet megrövidítő kemény végpontokkal. Hatvanegy prospektív, megfigyeléses vizsgálat eredményei alapján – amely összesen egymillió felnőtt adatait dolgozta fel – megállapították, hogy a szisztolés vérnyomás 2 Hgmm-rel történő csökkentése a stroke mortalitását 10%-kal, a koronária-betegség mortalitását 7%-kal csökkenti (13).

A STROKE MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

A tartósan fennálló kezeletlen vagy nem megfelelően kontrollált hipertónia esetén drámai módon nő a szív- és érrendszeri események gyakorisága. Időskorban a magasvérnyomás-betegség prevalenciája extrém nagy. Figyelembe véve a lakosság egyre idősödő életkorát, a kérdés népegészségügyi és társadalmi szempontból is kiemelkedő jelentőségű.

Időskorban konzekvensen emelkedett vérnyomás észlelése esetén – hasonlóan a fiatalabb korhoz – szív- és érrendszeri rizikófelmére szükséges a komplex megközelítés céljából (4, 5). Annak érdekében, hogy ne csak önmagában a hipertóniát, hanem a hipertóniás beteg tudjuk kezelni, célunk a többlet kardiovaszkuláris rizikó meghatározása, majd annak maximális csökkentése. Fontos a társuló rizikófaktorok felmérése (elhízás, dohányzás, hypercholesterinaemia, diabétesz stb.), a társbetegségek és a célszervkárosodások felismerése.

A stroke szempontjából minden kétséget kizáróan az emelkedett vérnyomás szerepe a legnagyobb, így a célértékre történő tenziócsökkentés kiemelkedő jelentőségű. Bár az utóbbi években örömdetesesen növekedett az akut stroke kezelése során a vérrögoldó (trombolitikus) kezelés gyakorisága, azonban ez csak a stroke-ot elszenvedett betegek kis hányadánál jelent kedvező megoldást. A primer prevenció rendkívüli fontosságát támasztja alá az a tény is, hogy a stroke elszenvedését követően számos alkalommal marandó egészségkárosodással kell számolnunk, ami mind az egyén, mind a család, mind a társadalom számára jelentős terhet ró. Amennyiben a beteg már elszenvedett egy stroke-ot, a komplex rehabilitáció mellett a szív- és érrendszeri rizikócsökkentés jelentősége változatlan, amelyben a vérnyomás normalizálása kiemelkedő jelentőségű (4, 5).



A STROKE PRIMER PREVENCIÓJA: VÉRNYOMÁSKONTROLL

Mivel a vérnyomás – különösen annak szisztolés értéke – és a stroke valószínűsége közötti összefüggés rendkívül szoros, ezért a stroke primer prevenciója szempontjából legtöbbször a vérnyomáscsökkentéssel tehetünk (4, 5). Mint korábban már hangsúlyoztuk, egymillió betegen szerzett tapasztalatok alapján kijelenthető, hogy 2 Hgmm szisztolés vérnyomáscsökkentés a stroke mortalitás rizikóját 10%-kal mérsékli (13). Az elsőként választható szerek irányából történő megközelítés kissé túlhaladott. A legújabb ajánlások értelmében az esetek többségében a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) gátlása kerül a középpontba, akár ACE-gátlóval, akár angiotenzinreceptor-blokkolóval (ARB) (14). Az ACE-gátlók közül a legtöbb evidencia a perindoprillal és a ramiprillal kapcsolatos. A perindopril 24 órás hatással rendelkező, pro-drug típusú vérnyomáscsökkentő. Szignifikáns angiotenzin-II szint csökkentő és bradikinin szint növelő hatása 1 éves kezelés után is kimutatható (15). A szisztémás ACE-gátlás mellett a lipofil tulajdonságú molekula bizonyítottan nagy szöveti affinitással rendelkezik (16), ami a célszervkárosodások kialakulásának gátlása, illetve progressziójának mérséklése szempontjából kiemelkedő jelentőségű. Az ACE-gátlók közül a bradikinin kötőhely iránti szelektivitása a perindopril esetén a legnagyobb (17).

A LIFE-vizsgálatban a losartan alkalmazása mellett azt észlelték, hogy az atenolollal azonos vérnyomáscsökkentő hatás mellett a stroke gyakorisága 25%-kal alacsonyabb volt (18). Más vizsgálatok is arra a következtetésre jutottak, hogy a hagyományos béta-blokkolók alkalmazása esetén a stroke rizikója kisebb mértékben csökkent, mint ami a vérnyomás-változás számszerű értékéből következett volna (19). A hipertónia kezelése az esetek túlnyomó többségében kombinált kezelést jelent. RAAS-gátló együttes alkalmazása akár kalciumantagonistával, akár tiazid-típusú diuretikummal hatékony kombináció (4, 5, 14). Kalciumantagonista (CA) esetén a harmadik generációs dihidropiridinek előnyben részesítése ajánlott, míg a diuretikumok alkalmazása esetén fontos annak a hangsúlyozása, hogy – szemben a kedvezőtlen metabolikus hatású készítményekkel – modern szer is elérhető. A tiazid-szerű indapamid azon túl, hogy nincs

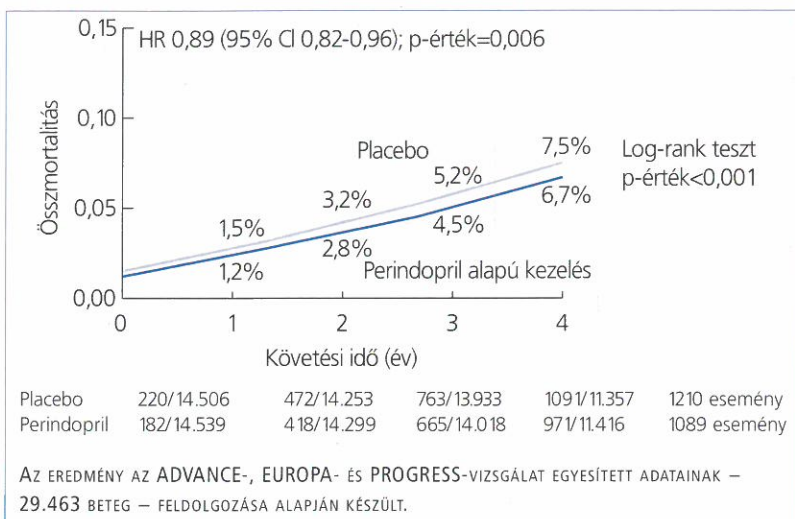
kedvezőtlen metabolikus mellékhatása, a célszervkárosodások kedvező befolyásolása révén is előnyt jelent (20). Bizonyított, hogy a szubklinikus célszervkárosodások közül mind a balkamra-hipertrofia (21), mind a mikroalbuminuria szempontjából kedvező (22). Különösen kardiológiai társbetegségek esetén a korszerű béta-blokkolók alkalmazása is nélkülözhetetlen (4, 5, 14). A fix dózisú kombinációk (RAAS-gátló és CA, illetve tiazid) alkalmazása csökkenti a beteg által szedett tabletták számát, ami az együttműködési készség javulásához vezet. Ugyanakkor fontos annak a hangsúlyozása, hogy RAAS-gátlók egymással történő kombinációja (ACE-gátló és ARB együttes alkalmazása) nem kívánatos: az Ontarget-vizsgálatban – többlet kedvező eredmény nélkül – növelte a hyperkalæmia és a romló vesefunkció gyakoriságát (23).

A PERINDOPRIL/INDAPAMID KOMBINÁCIÓ SZEREPE A STROKE PRIMER PREVENCIÓJÁBAN

A stroke primer prevenciója szempontjából a legnagyobb jelentősége a vérnyomáscsökkentésnek van (4, 5, 14). A kombinált kezelési lehetőségek közül a perindopril/indapamid fix dózisú kombináció az egyik leghatékonyabb és legtöbb evidenciával bíró lehetőség (24). Az elmúlt években két mérföldkő vizsgálat bizonyította kedvező tulajdonságait a primer prevenció szempontjából, amelyek során cukorbetegeket, illetve 80 év felettieket tanulmányoztak.

Az ADVANCE-vizsgálatban 11.140 – 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő hipertóniás vagy normotóniás – beteg vett részt (25). A több mint 4 év átlagos követési idejű tanulmány betegeinek a felénél a standard terápiát perindopril/indapamid fix dózisú kombinációjával egészítették ki. A perindopril/indapamid terápia mellett a vérnyomás 5,6/2,2 Hgmm-rel, 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 összes cerebrovaszkuláris esemény 6%-kal csökkent, amely különbség nem volt szignifikáns. Az összhála-lozás 14%-os mérséklődése független volt a kiindulási vérnyomástól ($p=0,025$).

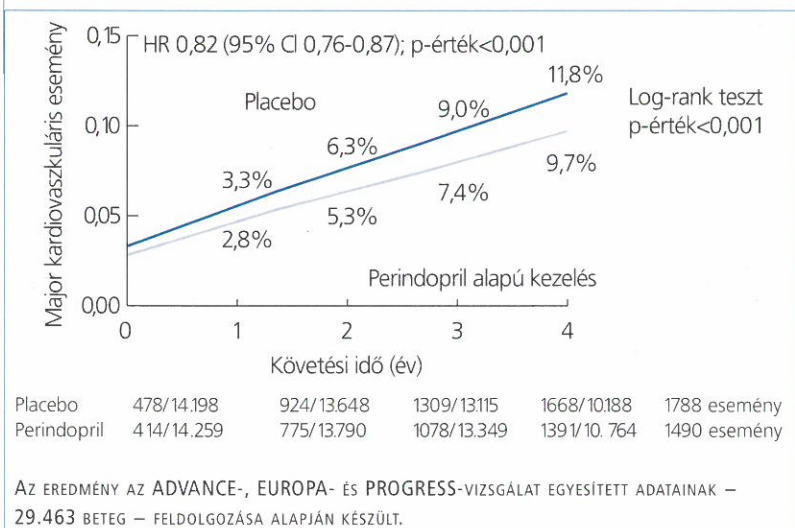
A közelmúltban napvilágot látott HYVET-vizsgálat (Hypertension in the Very Elderly



1. ábra:
Az összmortalitás kumulatív incidenciájának Kaplan-Meier-görbéje a perindopril alapú kezelés esetén placebohoz képest

Trial) arra a kérdésre kereste a választ, hogy a 80 év feletti hipertóniásoknak is származik-e előnye a vérnyomás csökkentéséből. A vizsgálatba bevont 3845 beteg szisztolés vérnyomása meghaladta a 160 Hgmm-t, akik egyik fele indapamid alapú, szükség esetén perindopril 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 kontrolcsoporttal összehasonlítva. Az aktív kezelés hatására az összmortalitás 21%-kal ($p=0,02$), 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 a szívelégtelenség gyakoriságának 64%-os csökkenése (26).

2. ábra:
A major kardiovaszkuláris események (kardiovaszkuláris mortalitás, miokardiális infarktus, stroke) kumulatív incidenciájának Kaplan-Meier-görbéje a perindopril alapú kezelés esetén.



A PERINDOPRIL/INDAPAMID KOMBINÁCIÓ SZEREPE A STROKE SZEKUNDER PREVENCIÓJÁBAN

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, szignifikáns módon csökkent. A stroke incidenciájának a mérséklődése nemcsak a hipertóniás, hanem a normotóniás betegek körében is megfigyelhető volt (27).

A PERINDOPRIL ALAPÚ KEZELÉS HATÁSA MAGAS RIZIKÓJÚ BETEGEK ESETÉN

Brugts és munkatársai a közelmúltban három perindopril alapú vizsgálat (ADVANCE, EUROPA, PROGRESS) együttes elemzését végezték el, annak tisztázására, hogy a különböző vizsgálatokban észlelt kedvező perindopril hatás konzisztens-e. Összesen 29.463 beteg átlagosan 4 éves követése során az összmortalitást és a kardiovaszkuláris eseményeket tanulmányozták. A perindopril alapú kezelés (amely az ADVANCE- és a PROGRESS-vizsgálatban indapamiddal történt kiegészítést jelentett) esetén szignifikánsan, 11%-kal csökkent az összmortalitás (CI: 0,82-0,96; $p<0,001$) (1. ábra), és 15%-kal a kardiovaszkuláris mortalitás (CI: 0,76-0,95; $p=0,004$). A major kardiovaszkuláris eseményeket illetően 18%-os csökkenés figyelhető meg (2. ábra). A stroke gyakorisága 18%-kal (CI: 0,74-0,92; $p=0,002$), a nem-fatális szívinfarktus gyakorisága 20%-kal (CI: 0,71-0,90; $p<0,001$), a szívelégtelenség pedig 16%-kal (CI: 0,72-0,96; $p=0,015$) mérséklődött (28). Fentiek megerősítik a perindopril/indapamid kombináció kedvező tulajdonságait: a hatékony vérnyomáscsökkentés mellett mind a stroke gyakoriságában, mind a kardiovaszkuláris halálozás mérséklésében is megnyilvánul. Ezen eredményekhez a HYVET-tanulmány adatait is megfontolva egyértelmű, hogy a perindopril/indapamid kombináció az idősebb betegek kezelése során is további előnyöket jelent.



IRODALOM

1. 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; 289 (18): 2363–2369.
2. Muntner P, DeSalvo KB, Wildman RP, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular disease risk factors among noninstitutionalized patients with a history of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol* 2006; 163 (10): 913–920.
3. Aguado A, López F, Miravet S, et al. Hypertension in the very old; prevalence, awareness, treatment and control: a cross-sectional population-based study in a Spanish municipality. *BMC Geriatr* 2009; 9: 1–6.
4. 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.
5. Magyar Hypertonia Társaság (ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Kardiológiai Útmutató 2008. 108–205.
6. Páll D, Komonyi É, Lengyel S, et al. Az antihypertenzív szerek hatása a centrális vérnyomásra. *Hypertonia és Nephrologia* 2011; 15 (1): 5–10.
7. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12 (3): 293–297.
8. Rurik I. Nutritional differences between elderly men and women. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 45–50.
9. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33–50.
10. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213 (7): 1143–1152.
11. Neaton JD, Broste S, Cohen L, et al. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). VII. A comparison of risk factor changes between the two study groups. *Prev Med* 1981; 10 (4): 519–543.
12. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl* 1994; 12 (10): S5–14.
13. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903–1913.
14. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27 (11): 2121–2158.
15. 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.
16. 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: 634–8.
17. 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.
18. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.
19. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9496): 1545–1553.
20. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug Safety* 2001; 24 (15): 1155–1165.
21. 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.
22. 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.
23. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–1559.
24. Páll D, Juhász M, Paragh G, et al. Bizonyítékokon alapuló kombináció a hipertónia kezelésében. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14 (4): 219–222.
25. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Patel A, 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.
26. 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.
27. 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.
28. Bruggs JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J* 2009; 30 (11): 1385–1394.