

# Miért ne indapamid, ha diuretikum? – Avagy hatékony és anyagcsere-semleges vérnyomáscsökkentés

## Móczár Csaba

Háziorvosi Rendelő, Kecskemét

Levelezési cím:

Dr. Móczár Csaba

6000 Kecskemét, Irinyi út 22.

E-mail: moczarcs@fibermail.hu

### **Kulcsszavak:**

hipertóniabetegség,  
szénhidrátanyagcsere-zavar,  
diuretikumok, indapamid,  
anyagcsere-semlegesség

### **Keywords:**

hypertension, diabetes mellitus,  
diuretics, indapamide,  
neutral metabolic feature

*A hipertóniabetegség társulása anyagcserezavarral, különösen a szénhidrát-anyagcsere zavarával gyakori a klinikai gyakorlatban. Az ateroszklerózis megelőzésének holisztikus szemlélete, a rizikófaktorok felmérése és egyidejű kezelése alapelv. Az antihipertenzív terápiának meg kell felelnie ennek az alapelvnek, amelyet nehezít a kombinációs kezelés szükségessége. A diuretikumok erőteljes és olcsó vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, kihagyhatatlanok a mindennapi gyógyszeres palettából. A fenti elveket szem előtt tartva fontos, hogy az anyagcsere szempontjából semleges képviselőjüket, az indapamidot helyezzük előtérbe. A szerző a cikkben górcső alá veszi a diuretikumok csoportját a jelenleg rendelkezésre álló tanulmányok alapján, különösen kiemelve a gyógyszercsoport főbb képviselőinek anyagcserehatásait.*

### **When a diuretic is needed, choose indapamide for the sake of effective and metabolically inert lowering of blood pressure!**

*The association of hypertension with metabolic imbalance, especially of carbohydrate metabolism, is common in clinical practice. The prevention of atherosclerosis, driven by the holistic approach, as well as the appraisal and simultaneous management of risk factors are fundamental requirements. Antihypertensive treatment should comply with the latter, but this often proves difficult owing to the need for combination therapy. Diuretics, these potent though inexpensive blood pressure lowering drugs are integral to the set of routinely used medicinal products. In observance of the foregoing, it is prudent to prefer their metabolically inert representative, indapamide. Based on relevant studies available currently, the author elaborates on the class of diuretics, with special emphasis on the metabolic effects of the prominent members of this group.*

## Cukorbeteg antihipertenzív kezelése

Az epidemiológiai vizsgálatok az mutatják, hogy a magasvérnyomás-betegség gyakran társul diabetes mellitusszal. A hipertóniás betegekben a diabetes gyakoribb, mint az átlag népességben: a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter adatai szerint a diabetes prevalenciája a hazai hipertóniás betegekben 2007-ben 22% volt. A diabetes és hipertónia együttes előfordulása a globális kardiovaszkuláris többletkockázat növekedésével jár. Magas-normális vérnyomástartományban és a hipertónia I-II. stádiumában nagymértékű kardiovaszkuláris többletkockázattal kell számolni, a hipertónia III. stádiumában pedig nagyon nagymértékű

kardiovaszkuláris többletkockázat igazolható. Ebből adódóan diabetes és magas-normális vérnyomás, illetve a hipertónia együttes jelenléte esetén gyógyszeres antihipertenzív kezelés indokolt, a III. stádiumban azonnali jelleggel. A gyógyszeres antihipertenzív kezelés mellett azonban nem nélkülözhető az életmódbeli tanácsok adása sem (1).

2-es típusú diabetesben hipertónia gyakrabban, a betegek kb. 80%-ában (a 130/80 Hgmm-es célértéket figyelembe véve az esetek 90%-ában) alakul ki, s jelenléte már a diabetes diagnózisának időpontjában számíthatunk. E diabetes típusban a hipertónia kialakulását a metabolikus szindróma koncepciója alapján értelmezzük. A metabolikus szindróma alapkoncepciója szerint az inzulinrezisztenciát kompenzatórikus hiper-

inzulinémia kíséri, ez utóbbi a szimpatikus idegrendszer aktivitásának fokozódását váltja ki. A fokozott szimpatikus aktivitás egy idő után hipertóniához vezet, miután fokozódik a vesék nátrium-reabszorpciója, növekszik a perctérfogat, s a periférián az erek vazokonstrikciója jön létre.

Számos adat támasztja alá, hogy hipertóniában szenvedő cukorbetegnek vérnyomás-célértékeit monoterápiával nem lehet elérni, ez az állítás különösen a metabolikus szindrómában jelentkező vagy vesebetegségekhez társuló hipertónia II-III. stádiumára érvényes. Ez utóbbi esetekben a betegek jelentős hányadában kettős, olykor hármas vagy többszörös kombináció alkalmazása válik szükségessé. A kombinált antihipertenzív kezelésnek ilyen esetekben az antihipertenzív terápia megkezdésekor is helye van.

Az érvényben lévő ajánlások alapján már bevezető terápiként kombinációban alkalmazhatóak az antihipertenzívumok. A kombináció megválasztásánál lényeges szempont, hogy a hatóanyagok szinergista hatást váltanak ki, együttesen hatékonyabbak legyenek, mint az összetevők önmagukban, továbbá a mellékhatásaik ne adódjanak össze, hanem lehetőleg mérsékeljék azokat. A beteg compliance szempontjából előnyös, ha egy készítményben lehet adagolni a kombináció hatóanyagait.

Metabolikus hatásaikat vizsgálva az angiotenzin-receptor-blokkolók (ARB), angiotenzin konvertáz enzim gátlók (ACEI) (pl. perindopril), kalciumcsatorna-blokkolók (CCB) szénhidrát- és lipidanyagcsere szempontjából semlegesnek bizonyultak. Több tanulmány bizonyította, hogy a fenti szerek alkalmazása mellett az új diabétesz kialakulása lényegesen kisebb mértékben fordult elő.

Egy nemrég megjelent közlemény áttekinti a nagy tanulmányokat és elemzi a hipertónia betegségben a diuretikum terápia hatását a kardiovaszkuláris prognózis szempontjából (2). A diuretikumok egy része igen olcsó és hatékony molekula, ezért mind az európai, mind az amerikai ajánlásokban az elsőként választandó szerek között van. (Az Egyesült Államokban, ahol köztudottan igen sok embernek nincs egészségbiztosítása, az egyik legkönnyebben elérhető antihipertenzív gyógyszer a maga 4 dolláros havi költségével.)

### **A hydrochlorothiazid: ellentmondásos eredmények**

A vízajtók legnagyobb csoportja a thiazid diuretikumok, amelyek két csoportra oszthatók: a thiazid-derivátumok (hydrochlorothiazid – HCT – és chlorothiazid) és a thiazid-szerű vegyületek (chlortalidon, indapamid és metolazon). A vese disztális kanyarulatot csatornáin hatnak, ahol a nátrium-klór kotranszportert gátolják.

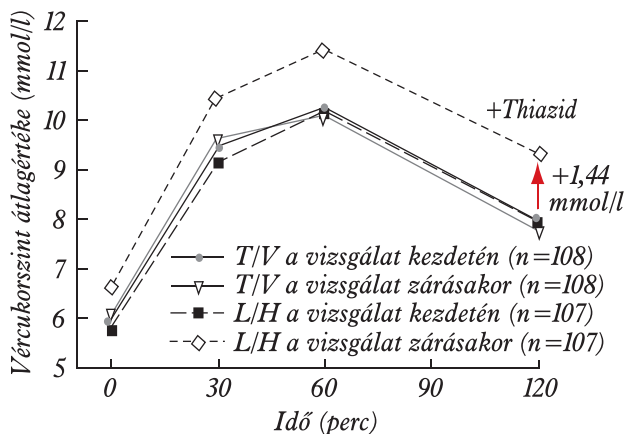
A két leggyakrabban alkalmazott képviselőjük a HCT és chlortalidon. A chlortalidon hosszabb felezési idejű és 1,5-2-szer hatékonyabb, mint a HCT. A tanulmányok chlortalidon-nal 17%-os összes halálozásbeli, 36%-os stroke, 33%-os teljes kardiovaszkuláris esemény és 41%-os halálos és nem-halálos szívelégtelenség csökkenést mutattak. Az ALLHAT a lisinoprillel és az amlodipinnel azonos hatékonyságúnak mutatta a halálos és nem-halálos kardiovaszkuláris események megelőzésében, illetve a másik két szernél hatékonyabban előzte meg a szívelégtelenség kialakulását. Mindezek alapján a thiazidok az amerikai ajánlásba (JNC 2003.) az első választandó szerként kerültek be.

A HCT-vel kapcsolatos tanulmányok ellentmondások. A HCT triamterennel és amiloriddal kombinálva kedvező eredményeket mutatott: triamterennel placebohoz viszonyítva 38%-os kardiovaszkuláris mortalitás csökkenést eredményezett 60 év feletti magas vérnyomásban szenvedő betegeken. A HCT+amilorid kombináció lényegesen hatékonyabban csökkentette a stroke az összes kardiovaszkuláris esemény és az összes halálozást, mint az atenolol+placebo. Ugyanez a kombináció az INSIGHT-tanulmányban azonos módon csökkentette a halálos és nem-halálos kardiovaszkuláris események számát, mint a retardizált nifedipin. Ugyanakkor az Oslo-tanulmányban a HCT önmagában nem javította az összes halálozást és az összes kardiovaszkuláris eseményt. További tanulmányokban a HCT az enalaprilhoz, illetve egy másik vizsgálatban benazeprilhez, illetve amlodipinhez képest jóval elmaradt a kardiovaszkuláris rizikócsökkentésben. Bár a tanulmányokban 25 mg-nál kisebb napi dózisokat alkalmaztak, elméletileg magasabb dózissal hasonló eredményeket lehetne elérni, mint az összehasonlításokban szereplő egyéni gyógyszerek. Azonban magas dózissoknál (>50 mg/nap) a súlyos hipokalémia veszélye lényegesen megemelkedik.

A HCT-t és chlortalidont közvetlenül összehasonlító vizsgálatok nincsenek és nem is várhatóak.

### **A STAR-, illetve STAR-LET-vizsgálat tanulságai**

A thiazid diuretikumok metabolikus hatásai kifejezetten hátrányosak: diabetogén, hiperurikémiát okozó mellékhatásaik jól ismertek és a lipidprofilt is rontják. A STAR-tanulmányban (Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance) olyan hipertóniás betegeket vizsgáltak, akiknél csökkent glükóztoleranciát (IGT) is ki lehetett mutatni (3). Elsődleges végpontként az OGTT 2 órás értékét vizsgálták egyéves nyomon követés után. Másodlagos végpontként az újonnan jelentkező diabetes mellitust, a lipidprofilt és a gyulladássos paraméterek alakulását vizsgálták. Két ágon folyt a tanulmány: az egyik csoport trandolapril/verapamil kombinációt, a másik csoport losartan/HCT kombinációt.



**1. ábra.** Az orális glükósterhelés változása thiazid tartalmú kombináció hatására összehasonlítva thiazidot nem tartalmazó kombinációval a STAR-tanulmány eredményei alapján

ciót kapott. Az egyéves nyomon követés után az OGTT 2 órás értéke a losartan/HCT-ágon az átlagosan 1,44 mmol/l-rel emelkedett, amíg a trandolapril/verapamil ágon 0,21 mmol/l-rel csökkent. A losartan/HCT-kombináció mellett 2-3-szor volt gyakoribb az új cukorbetegség kialakulása (trandolapril/verapamil 11,0% vs. losartan/HCT 26,6%,  $p=0,002$ ) (1. ábra).

Az eredményeket látva a STAR-vizsgálatot kiterjesztették további 6 hónappal. A kérdés az volt, hogy a losartan/HCT kombinációról trandolapril/verapamil kombinációra váltva változik-e a betegek OGTT 2 órás értéke (STAR-Long-Term Extension Study; STAR-LET) (4). Két csoportot képeztek a STAR-vizsgálatban részt vett betegek közül, az egyik csoportnál folytatták a trandolapril/verapamil kezelést ( $n=60$ ) (kontrollcsoport) a másik ágon a korábban losartan/HCT-kezelést trandolapril/verapamil kombinációra cserélték ( $n=63$ ). A kontrollcsoportban az OGTT 2 órás értéke lényegesen nem változott (7,7 mmol/l vs. 8,1 mmol/l  $p=0,18$ ), azonban a másik ágon 8,5 mmol/l-ről 7,2 mmol/l-re csökkent ( $p=0,001$ ). A szerzők ezt úgy értelmezték, hogy renin-angiotenzin-rendszerre ható gyógyszerrel kombinált diuretikum elhagyása javította a szénhidrát-anyagcserét.

## Az indapamid klinikai evidenciái

Az általában a thiazid diuretikumok között tárgyalt, azonban a thiazidokéhoz képest kémiai szerkezetében is számos eltérést mutató indapamid metabolikus szempontból semleges tulajdonságokat mutat. Ugyanakkor hatékony vérnyomáscsökkentő, mivel nemcsak a Na-ürítés és a diurézis fokozásával hat, hanem az erek simaizomzatának Ca-csatornáin keresztül a perifériás rezisztenciát is csökkenti. Néhány tanulmányban megfigyelték, hogy az indapamid szignifikánsan emeli

a HDL-koleszterin és az apoprotein-A1, -A2 és -E szintjét.

Több tanulmányban vizsgálták az indapamid hatékonyságát különböző végpontokon. A LIVE-vizsgálatban az indapamid jelentősebben csökkentette a bal kamra tömegét és balkamra-hipertrofiát enalaprilhoz hasonlítva, hasonló eredményt mutatott a REASON-vizsgálat, amelyben atenolollal vetették össze. A mikroalbumin-ürítésre ugyanolyan hatással volt a NESTOR-tanulmányban, mint az enalapril (2).

Három mérőföldkövizsgálatban bizonyította a helyét perindoprillal kombinálva a hipertóniabetegség kezelésében. A PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) vizsgálatban 6,105 stroke-on vagy tranzienis iszkémiás attackon átesett beteget kezeltek perindoprillal és/vagy indapamiddal, és placebohoz hasonlították a halálos és nem-halálos stroke, valamint a major kardiovaszkuláris események előfordulását. A kombinált kezelésben részesülő betegeknél jelentős kockázatsökkenés következett be mindkét végpontra (28%-kal csökkentek a recidív stroke-ok és 26%-kal a kardiovaszkuláris események). A vizsgálat tanulsága az volt, hogy az ACEI vérnyomáscsökkentő és rizikócsökkentő hatását a hozzáadott indapamid jelentősen fokozta. Sajnos a PROGRESS-tanulmányban nem volt indapamid monoterápiás ág, amely a gyógyszer közvetlen hatását bizonyította volna a fenti végpontokon.

Az ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) tanulmányban fix dóziszú indapamid/perindopril kombináció hatékonyságát vizsgálták a cukorbeteg mikro- és makrovaszkuláris szövődményeinek megelőzésére. A végpontok, amelyekkel a szövődményeket vizsgálták: kardiovaszkuláris halálozás, nem-halálos AMI, új vagy rosszabbodó vesebetegség (mikroalbuminuria, a szérum kreatininszint megkettőződése, vesepótló-kezelés szükségessége vagy vesebetegség miatti halálozás). 11.140 hipertóniás diabéteszes beteget követtek átlagosan 4,3 éven keresztül. Az újonnan jelentkező mikroalbuminuria 21%-kal csökkent a placebocsoporthoz képest, az összes kardiovaszkuláris esemény száma 14%-kal volt kevesebb. Az összes halálozás is lényegesen javult, főként azért mert a kardiovaszkuláris eredetű halálozás 18%-kal csökkent.

A hipertóniabetegség kezelésének idősekre vonatkozó ajánlásait lényegesen befolyásolta a szintén perindopril/indapamid kombinációval végzett HYVET-vizsgálat (1. táblázat). A tanulmány elsődleges célja az volt, hogy felmérje, hogy a nagyon idős, 80 év feletti hipertóniás betegek esetén a kezelés hatására hogyan alakul a stroke előfordulása. Bár a stroke kockázata jelentősen nem csökkent, de a másodlagos végpontokon kialakult jelentős rizikócsökkenés miatt a tanulmányt idő előtt leállították. A két gyógyszer együttesen adva 21%-kal csökkentette az összes halálozást ( $p=0,02$ ), a halálos stroke előfordulása 39%-kal javult ( $p=0,046$ ),

**1. táblázat. A HYVET-vizsgálat eredményei az elsődleges végpontok elemzése alapján (5)**

	Kockázat változása	p
Összes stroke	-34%	0,025
Összes halálozás	-21%	0,02
Halálos stroke	-39%	0,046
Szív-érrendszeri halálozás	-27%	0,029
Szívelégtelenség	-64%	<0,001
Kardiovaszkuláris események	-37%	<0,001

illetve a szívelégtelenség előfordulásának valószínűsége is 64%-kal csökkent ( $p < 0,001$ ). Tekintettel arra, hogy a betegek ¼-e kapott csak indapamid monoterápiát, a fenti jelentős javulás elsősorban az indapamid/ACEI-kombinációnak volt köszönhető.

A PREMIER- és PICXEL-tanulmányokban a perindopril/indapamid magasabb dózis kombinációt is vizsgálták, és azt találták, hogy amellett, hogy a vérnyomáscsökkentő hatékonyság tovább növekedett, a betegek jól tolerálták ezeket a dózisokat.

**Következtetések**

A hipertóniabetegség jelentős arányban társul a szénhidrátanyagcsere-zavarával. A legjobb életkilátás és a célszervkárosodás megelőzését a célértékek elérése jelenti. Fontos, hogy ezt úgy érjük el, hogy a beteg anyagcsere-állapota ne romoljon. A fenti szempontokat szem előtt tartva az ACEI perindopril és az anyagcsere szempontjából semleges, kevésbé hipokalémizáló indapamid kombinációja ideális. Az elméleti megfontolásokat a fenti tanulmányok eredményei támasztják alá. A kombináció többféle dózisban hozzáférhető, ezért az egyénre szabott, ideális terápia jól beállítható.

**Irodalom**

1. A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása, 2009. Hypertonia és Nephrologia 13 (S2), 81-168, 2009.
2. Al Badarin FJ, Abuannadi MA, Lavie: CJ et al.:Evidence-Based Diuretic Therapy for Improving Cardiovascular Prognosis in Systemic Hypertension, Am J Cardiol 2011.
3. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA 242, 2562-2571, 1979.
4. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 265, 3255-3264, 1991.
5. The ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288, 2981-2997, 2002
6. Amery A, Birkenhager W, Brucko P, Pulpitt C et al.: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1, 1349-1354, 1985.
7. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ; 304: 405-412, 1992.
8. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW et al.: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 356, 366-372, 2000.
9. Leren P, Helgeland A: Coronary heart disease and treatment of hypertension. Some Oslo Study data. Am J Med 80, 3- 6, 1986.
10. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA et al.: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 348, 583-592, 2003.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 359, 2417-2428, 2008.
12. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P et al.:Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. Diabetes Care :29 (12), 2592-97, 2006.
13. Bakris G, Molitch M, Zholi Q, Sarafidis P et al.: Reversal of Diuretic-Associated Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes: results of the STAR-LET Study. Am J Cardiol 2008.
14. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O et al.:Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. Journal of Hypertension 18, 1465-1475, 2000.
15. de Luca N, Mallion jm, O'Rourke MF, O'Brien E et al.: Regression of Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients Treated With Perindopril/Indapamide as a First-Line Combination. AJH 17, 660-667, 2004.
16. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M et al.: Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. Journal of Hypertension 22, 1613-1622, 2004.
17. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358, 1033-41, 2001.
18. ADVANCE Collaborative Group: 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 370, 829-40, 2007.
19. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen ja et al.: Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 358, 1887-98, 2008.
20. Mourad JJ, Le Jeune S: Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. Curr Med Res Opinion 25 (9), 2271-2280, 2009.