

ROVATCÍM

dolása is a kombinációs kezelést sugallja számunkra. Az adott beteg primer hipertóniájának a kialakulásában – az esetek túlnyomó többségében – szerepet játszik a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer fokozott működése, a perifériás rezisztencia megnövekedése, illetve a szimpatikus aktivitás és a volumentöbblet (8). Természetesen egy-egy betegnél ezen tényezők más és más súllyal felelősek az emelkedett vérnyomásértékért. A probléma összetettsége rámutat a megoldás többértékűségére is. A monoterápia dózisének növelésével elsősorban a mellékhatások gyakoribbá válását tudjuk elérni úgy, hogy a vérnyomáscsökkentő hatékonyság csak kb. 20-25%-kal fokozódik (9). Eltérő támadáspontú készítmények egyidejű blokkolásával jelentősen lehet növelni a tenzió-csökkentés mértékét, amely kedvező esetben egyidejűleg a mellékhatások számának és mértékének a mérséklését is eredményezheti. A legújabb ajánlás egyértelműen állást foglal, hogy a hipertónia kezelése során már a gyógyszeres kezelés megkezdésekor javasolt két gyógyszer kisadagú kombinációjának az alkalmazása (5, 6). Ez különösen akkor ajánlott, ha a beteg vérnyomásemelkedése jelentős, amennyiben nagy vagy nagyon-nagy a kardiovaszkuláris kockázat, illetve ha a célvérnyomás-érték 130/80 Hgmm. A terápia megkezdésére alkalmazott kombinációs kezelés lehet két vérnyomáscsökkentő gyógyszer szabad, vagy fix dózisé kombinációja. Az utóbbi években észlelhető a fix dózisé kombinációk öröndetes elterjedése, amely az egyszerűbb adagolás mellett a betegek jobb együttműködési készségével társul. Az elmúlt években a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer (RAAS) gátlói – ACE-gátló vagy angiotenzin-receptor-blokkoló (ARB) – és a kis adag thiazid fix dózisé kombinációi mellett az ACE-gátló és a dihidropiridin kalciumcsatorna-antagonista (CCA) is elérhetővé vált a mindennapi betegellátás számára. Hiánypótló kezdeményezés a közelmúltban megjelent ARB és CCA fix dózisé kombiná-

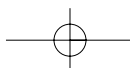
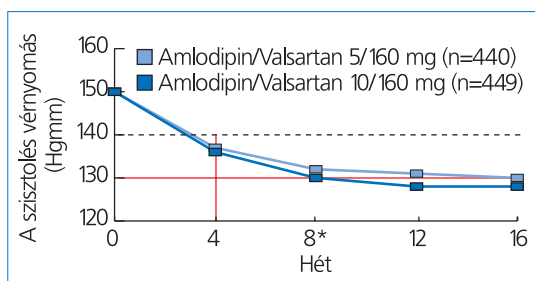
ciója, amely a valsartan és az amlodipin együttes alkalmazásával jelent meg. A két hatástani csoport együttese az aktuális ajánlások értelmében logikus kombinációnak tekinthető. Egyrészt az eltérő támadáspontok miatt a két szer esetén nagyobb vérnyomáscsökkenés várható, mint monoterápia esetén, másrészt a szubklinikus célszervkárosodások kedvező befolyásolása szempontjából is számos evidenciával rendelkezik mind a két csoport (pl. balkamra-hipertrofia, panaszmentes ateroszklerózis, mikroalbuminuria, nefropátia). Kalciumcsatorna-antagonistákkal kapcsolatosan a legtöbb bizonyíték a 36 órás felezési idejű amlodipinnel kapcsolatosan áll rendelkezésre. A tartós és egyenletes vérnyomáscsökkentő hatás mellett az utóbbi években a kedvező antiiszkémiás és antiateroszklerotikus hatás is igazolást nyert (10–13). Számos bizonyíték támasztja alá a valsartan hatékony és biztonságos vérnyomáscsökkentő tulajdonsága mellett a rizikófaktorok és a célszervkárosodások szempontjából kifejtett kedvező hatását (14–18).

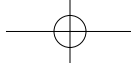
Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy az amlodipin és a valsartan fix dózisé kombinációja hatékonyan és szignifikánsan csökkenti a vérnyomást a hipertónia valamennyi súlyossági formája esetén és a vérnyomáscsökkentés mértéke a súlyosabb formák esetén kifejezettebb (19, 20). Egy másik korábbi vizsgálat bizonyította, hogy az amlodipin monoterápia szignifikáns vérnyomáscsökkentő hatásához képest az amlodipin/valsartan fix dózisé kombináció egyértelműen nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést eredményez (21). Arra is van adat, hogy a kalciumcsatorna-antagonista amlodipin leggyakoribb mellékhatása, az alszáródéma gyakorisága és súlyossága mérsékeltebb valsartan együttes alkalmazása esetén (21). Fenti jelenség oka az, hogy az amlodipin által okozott artériás vazodilatációt a valsartan által eredményezett mind az artériás, mind a vénás oldalt érintő vazodilatáció részben ellensúlyozni tudja (22).

A korábban megjelent eredmények alapján nagy érdeklődésre tartott számot az a kérdés, hogy a korábban kezelt, de nem kontrollált betegeknél alkalmazott amlodipin/valsartan fix dózisé kombináció vajon képes-e számottevő többlet vérnyomáscsökkenést elérni.

Fenti kérdésekre részben az EX-FAST (Exforge in Failure After Single Therapy) randomizált, kettős vak tanulmány adott választ, amelyben 8 ország 132 vizsgáló centruma vett részt (23). A vizsgálatba olyan korábban

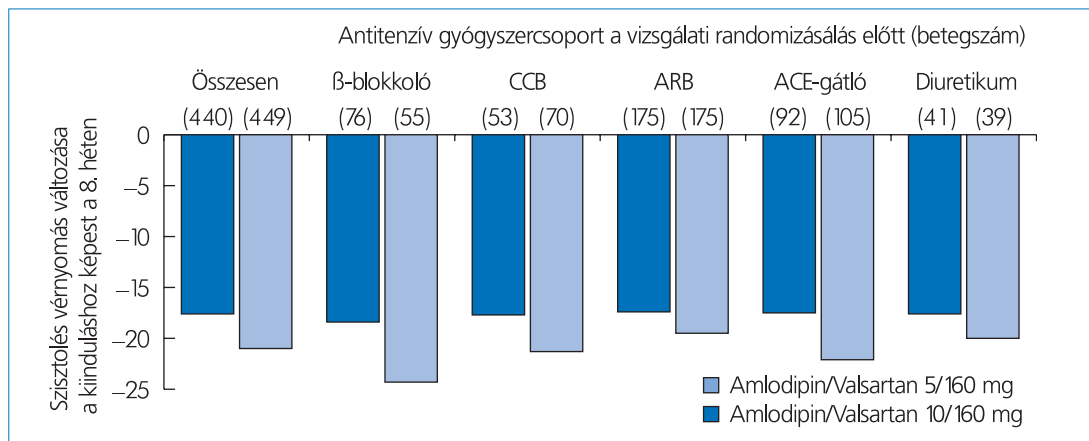
1. ábra:
EX-FAST-vizsgálat:
az amlodipin/
valsartan kombináció hatása a szisztolés vérnyomásra





ROVATCÍM

2. ábra:
EX-FAST-vizsgálat:
a 16 hetes amlodipin/
valsartan kezelés ha-
tékonyossága hasonló,
bármilyen korábbi
monoterápia esetén



monoterápiában részesülő (ACE-gátló, béta-blokkoló, kalciumcsatorna-blokkoló, diuretikum vagy angiotenzin-receptor-blokkoló) primer hipertóniás betegeket vontak be, akik legalább 2 hónapja már részesültek vérnyomáscsökkentő kezelésben, de az alkalmazott terápia ellenére szisztolés vérnyomásuk 140-180 Hgmm, míg a diasztolés érték 90-110 Hgmm között volt (1. ábra).

A 16 hetes vizsgálat végére – a korábban sikertelen monoterápiát követően – a betegek 76,4%-ánál, illetve 79,6%-ánál sikerült a szisztolés célvérnyomás-értéket elérni az 5-10/160 mg amlodipin/valsartan alapú terápia esetén. A diasztolés vérnyomás vonatkozásában a célértéket elérő betegek aránya 85,7%, illetve 87,3% volt. Az addicionális vérnyomás-csökkentés mértéke az 5 mg amlodipin/160 mg valsartan esetén 17,5/10,4 Hgmm volt, míg a nagyobb amlodipin tartalmú fix dózisú kombináció esetén 20/11,6 Hgmm (2. ábra). A különbség mind a szisztolés, mind a diasztolés érték szempontjából szignifikánsnak bizonyult ($p=0,0003$, illetve $p=0,0046$). Az al csoport elemzések során megállapítható volt, hogy az amlodipin/valsartan fix dózisú kombináció által eredményezett vérnyomáscsökkentés mértéke, illetve a kontrollált hipertóniájú betegek aránya független volt a korábban alkalmazott monoterápia milyenségétől. Fontos hangsúlyozni,

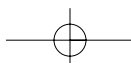
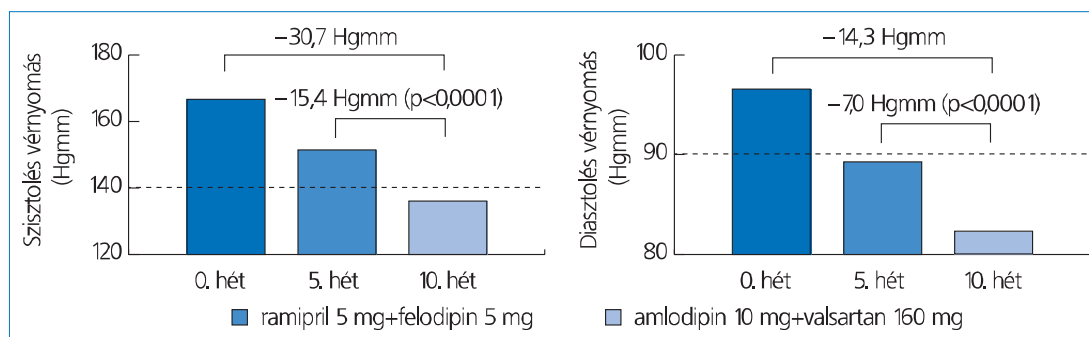
hogy korábbi CCA vagy ARB terápia esetén is kifejezett további vérnyomáscsökkenést lehetett megfigyelni.

Egy másik, közelmúltban bemutatott tanulmányban (EXPRESS-C) a korábbi kombinációs kezelésre (5 mg ramipril+5 mg felodipin) nem megfelelően reagáló betegeknek adtak 10 mg amlodipint és 160 mg valsartant tartalmazó fix dózisú kombinációt (24). A vizsgálatba bevont 133 beteg vérnyomása 166,7/96,6 Hgmm-ről 151,4/89,3 Hgmm-re csökkent a ramipril/felodipin terápia hatására (3. ábra). Azon 106 betegnél, akiknél az 5 hetes ramipril/felodipin 5/5 mg kezeléssel nem sikerült elérni a célértéket, terápia váltás történt. A 10 mg amlodipin és 160 mg valsartan együttes alkalmazása további 15,4/7 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést eredményezett ($p<0,0001$). A 10 hetes vizsgálat végén a populáció tenziója 136/82,3 Hgmm volt.

ÖSSZEFOGLALÁS

A hipertónia kezelésével kapcsolatos legújabb irányelvek alapján a célvérnyomás-érték számos al csoportban egyre szigorúbbá vált, amelynek elérése szinte minden esetben kombinációs kezelést tesz szükségessé. A fix dózisú kombinációk – egyszerű alkalmazhatóságuk révén – további előnyöket jelenthet-

3. ábra:
EXPRESS-C-vizsgálat:
az amlodipin/valsartan vérnyomáscsökkentő hatása felodipin/ramipril terápiaát követően





nek, amelyek közül az elmúlt években számos készítményt alkalmazhattunk sikerrel. A közelmúltban jelent meg a kalciumcsatorna-antagonista amlodipin, és az angiotenzin-receptor-blokkoló valsartan fix dózisú kombinációja, ami az eltérő hatásmechanizmus révén fokozott vérnyomáscsökkenést eredményez. Az EX-FAST-vizsgálat bizonyította, hogy korábban alkalmazott bármilyen monoterápiához képest további jelentős vérnyomáscsökkentő hatás érhető el akár 5/160 mg, akár 10/160 mg amlodipin/valsartan kombi-

nációval. Az EXPRESS-C-tanulmányból megismerhettük, hogy – egy szintén korszerű kombináció – a ramipril/felodipin 5/5 mg sikertelensége esetén további jelentős vérnyomáscsökkenés várható a 10/160 mg-os amlodipin/valsartan kombinációtól.

A célértékek pontos elérése a célszervkárosodások kialakulásának gátlásához, vagy azok progressziójának mérséklődéséhez vezet. Ez elősegítheti legfontosabb terápiás irányelvünk megvalósulását, a szív- és érrendszeri kockázat maximális csökkentését.

IRODALOM

1. Wolf-Mayer 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. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365 (9455): 217–223.
3. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, et al. Kardiavaszkuláris rizikó a magyarországi hipertóniás betegekben. A MHT „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalomának első eredményei. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11: 27–33.
4. Kékes E, Schanberg Zs, Kiss I. Hogyan értékeljük társadalmi szinten a magas vérnyomás kezelését az „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalom keretében? *Hypertonia és Nephrologia* 2007; 11 (5): 232–236.
5. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–1187
6. Magyar Hypertonia Társaság (ed. Kiss I.). A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Kardiológiai Útmutató* 2008; 2: 108–205.
7. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
8. Kaplan NM. Diagnostics and techniques. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3 (6): 627–628.
9. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1427.
10. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102 (13): 1503–1510.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–2225.
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
13. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006; 48 (3): 374–384.
14. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667–1675.
15. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349 (20): 1893–1906.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2022–2031.
17. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149 (3): 548–557.
18. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al. Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369 (9571): 1431–1439.
19. Smith TR, Philipp T, Vaisse B, et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (5): 355–364.
20. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007; 29 (2): 279–289.
21. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (3): 220–224.
22. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001; 14 (9): 978–979.
23. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure After Single Therapy (EX-FAST) Study. *J Clin Hypertens* 2008; 10 (3): 185–194.
24. Trenkwalder P, Schaeztl R, Borbas E, et al. Efficacy and safety of the combination of amlodipine 10/ valsartan 160 in hypertensive patients not controlled by the combination of ramipril 5/felodipine 5 – EXPRESS-C Trial. *J Hypertens* 2007; 25 (Suppl 2): S228.