

## A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG KORSZERŰ KOMBINÁCIÓS KEZELÉSE

**Páll Dénes dr.,  
Barta Kitti dr.,  
Paragh György dr.,  
Katona Éva dr.**

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

A magasvérnyomás-betegség kezelésével kapcsolatos legújabb hazai és nemzetközi ajánlás számos esetben a korábbinál szigorúbb célértéket fogalmaz meg, amelynek elérése – az esetek túlnyomó többségében – csak kombinációs kezeléssel lehetséges. Mivel a vérnyomáscsökkentés mellett a szív- és érrendszeri rizikócsökkentés is kiemelt jelentőséggel bír, ezért előnyt élveznek azok a készítmények, amelyek kedvező járulékos hatással is rendelkeznek. A korszerű vérnyomáscsökkentők (kalciumcsatorna-blokkoló, angiotenzin- konvertáló-enzim-gátló, angiotenzin-receptor-blokkoló) ilyen irányú több-lethatása bizonyított. A leggyakrabban alkalmazott kalciumcsatorna-blokkoló – az amlodipine – kifejezett vérnyomáscsökkentő hatása mellett antiiszkémiás és antiateroszklerotikus tulajdonsággal is rendelkezik. A perindopril a hatékony tenziómérséklés mellett nemcsak a szívelégtelenség kezelésében, hanem a fokozott kardiovaszkuláris rizikó csökkentésében és a célszervkárosodások befolyásolása szempontjából is kedvező. A fix dózisú kombinációk alkalmazása az együttműködési képesség további javulását eredményezi.

A hipertónia rendkívül jelentős népegészségügyi probléma, hiszen egy néhány éve napvilágot látott nyugat-európai felmérés szerint a felnőtt lakosság 44%-a érintett (1). A tartósan fennálló emelkedett vérnyomásérték a szív- és érrendszeri megbetegedések, és a halálzás jelentős növekedéséhez vezet (2). Ugyanakkor a tenzió hatékony csökkentésével a célszervkárosodások kialakulása megelőzhető vagy késleltethető, és az életet megrövidítő súlyos történések valószínűsége mérsékelhető (3). A hipertónia diagnosztizálása egyszerű, fájdalomtalan vérnyomásmérésekkel költséghatékony módon végezhető. Bár számos kiváló vérnyomáscsökkentő áll rendelkezésünkre, az Egyesült Államokban is csak a betegek harmadánál sikerült a vérnyomás hatékony kontrollja, vagyis a célérték elérése (4).

Egy-két évtizeddel ezelőtt a kérdés az volt, hogy a magasvérnyomás-betegség kezelése során a monoterápiát vagy a kombinációs ke-

zelést részesítsük-e előnyben. Az elmúlt évtizedben a vita egyértelműen eldőlt: a kombináció favorizálása szükséges. Az utóbbi években továbblépés történt e vonatkozásban. Az Európai és a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása értelmében, számos esetben már a terápia megkezdésekor kombinációs kezelést indokolt (5, 6). A legújabb útmutatók alapján monoterápia csak akkor javasolt, ha a kiindulási vérnyomás nem nagyon magas, és a hagyományos 140/90 Hgmm elérése a cél, illetve ha a beteg kardiovaszkuláris rizikója nem túl nagy. Minden olyan esetben, amikor a diagnózis felállításakor észlelt vérnyomás legalább 20/10 Hgmm-rel meghaladja a célértéket, vagy a szigorúbb 130/80 Hgmm-es érték elérése a cél (pl. cukorbetegség, vesebetegség, manifest érbetegség, metabolikus szindróma), vagy a szív- és érrendszeri rizikó nagy vagy nagyon nagy, a vérnyomáscsökkentő terápiát kombinációval szükséges indítani. A primer hipertónia összetett patomechaniz-



musából mindez logikusan következik. Egy adott beteg magasvérnyomás-betegségének hátterében – természetesen egyénenként különböző mértékben – több tényező együttese áll. Fontos összetevő a hipervolémia és a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása, de mindezek mellett a perifériás érellenállás növekedése, valamint a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer (RAAS) hiperaktivitása is jelentős. A több ponton észlelt eltérés hatékony kezelése nem képzelhető el egyetlen kiváltó ok megszüntetésével, vagyis az összetett probléma komplex megoldást kíván.

## A KEZELÉS CÉLJA

A magasvérnyomás-betegség kezelésének célja az utóbbi évtizedben megváltozott: a vérnyomáscsökkentés mellett a globális kardiovaszkuláris (CV) rizikó maximális mérséklésére kell törekedni, ami a vérnyomás agresszív csökkentése mellett az egyéb rizikófaktorok, társbetegségek és célszerv-károsodások hatékony kezelését is jelenti. A Magyar és az Európai Hipertónia Társaság egyértelműen állást foglalt az elsőként választható vérnyomáscsökkentők, illetve az ajánlott kombinációk kérdésében (5, 6). A különböző hatástani csoportok készítményei – populáció szinten – nem a vérnyomáscsökkentés mértékében, hanem a rizikófaktorok, társbetegségek és célszervkárosodások befolyásolásában mutatnak különbséget. A legújabb ajánlásban előtérbe kerültek a korszerű vérnyomáscsökkentők, a kalciumcsatorna-blokkolók (CCB) és a RAAS-t befolyásoló készítmények, az angiotenzin-konvertáló-enzim-gátlók (ACE-i) és az angiotenzin-receptor-blokkolók (ARB) (5, 6). A hagyományos vérnyomáscsökkentők (tiazid diuretikumok, béta-blokkolók) közül az újabb készítmények favorizálása javasolt (indapamid, illetve carvedilol és nebivolol). Mindkét fenti ajánlás értelmében a CCB-k és az ACE-gátlók is elsőként választható vérnyomáscsökkentők, és a két szer együttes alkalmazása ajánlott, logikus kombináció.

## AMLODIPIN

A kalciumcsatorna-blokkolók magasvérnyomás-betegségben széles körben alkalmazhatók. Az ajánlás külön felhívja jelentőségüket az izolált szisztolés hipertónia kezelése so-

rán, időskorban, illetve koronáriabetegség, valamint carotis ateroszklerózis esetén és balkamra-hipertrófia jelenlétében (5, 6).

A 3. generációs dihidropiridin típusú CCB-k leggyakrabban alkalmazott képviselője az amlodipin. A 36 órás felezési idő napi egyszeri alkalmazást tesz lehetővé. Az elmúlt 10 évben bizonyítást nyert, hogy a tartós és egyenletes vérnyomáscsökkentő hatáson túl számos egyéb, kedvező tulajdonsággal is rendelkezik. Stabil angina pectoris kezelése során is kedvező: az ér simaizomzatában gátolja a kalcium sejtbe történő bejutását, amely értágulatot eredményez. Az elmúlt években az amlodipin antiateroszklerotikus hatása is bizonyítást nyert. A PREVENT-vizsgálatban normotóniás koronáriabetegek standard terápiáját 3 éven keresztül amlodipinnel egészítették ki. Az artéria carotis intima-media vastagság változatlanóságát észlelték, szemben az amlodipin terápiában nem részesült betegeknél megfigyelt kedvezőtlen további megvastagodással. Az amlodipint is kapó betegeknél 31%-kal csökkent a szív- és érrendszeri események incidenciája, míg a revaszkularizáció szükségessége 43%-kal mérséklődött (7). A CAMELOT-tanulmányban szintén normotóniás koronáriabetegeket vizsgáltak. A közel 2000 beteg 2 éves utánkövetése során az amlodipint is kapó betegeknél a kardiovaszkuláris események 31%-kal ( $p=0,003$ ), a revaszkularizáció gyakorisága 27%-kal ( $p=0,03$ ), míg az angina miatti hospitalizáció 42%-kal ( $p=0,002$ ) csökkent (8). A NORMALISE-tanulmány intravaszkuláris ultrahanggal bizonyította, hogy az amlodipin képes az ateroszklerotikus plakkok progressziójának a mérséklésére (8).

## PERINDOPRIL

Az ACE-gátlók képesek a célszervkárosodások kedvező befolyásolására. A CCB-khoz hasonlóan a primer hipertónia szinte valamennyi esetében ajánlottak, de különösen kedvező hatásúak szívelégtelenségben, balkamra-diszfunkcióban, balkamra-hipertrófiában, szívinfarktus után, diabéteszes és nem-diabéteszes nefropátiában, mikroalbuminuria és proteinuria jelenlétében, illetve cukorbetegségben, metabolikus szindrómában valamint a pitvarfibrilláció ismétlődésének megelőzésében (5, 6).

A legtöbb evidenciával rendelkező ACE-gátlók egyike a perindopril, amelynek kedvező



ző vérnyomáscsökkentő hatása hosszú évek óta jól ismert. A 2003-ban napvilágot látott EUROPA-vizsgálat több mint 12000 beteg, több mint 4 éves után követése során igazolta, hogy stabil koronáriabetegeknél a standard terápiához „preventív” céllal adott perindopril kedvező hatású. A vizsgálatban az összetett kardiovaszkuláris végpont (CV halál, szívinfarktus, hirtelen szívhalál) 20%-kal csökkent (9). A további elemzések bizonyították, hogy a kedvező eredmények a különböző vizsgálati alcsoportokban is megfigyelhetők. Külön hangsúlyozandó, hogy a kemény végpontok mérséklődése nem csak a hipertóniás, hanem a normotóniás betegeknél is észlelhető. A pozitív hatás független volt a kiindulási vérnyomástól. A PROGRESS-vizsgálatban részt vett több mint 6000 hipertóniás vagy normotóniás beteg fele – a standard kezelés mellett – perindopril alapú, indapamiddal kiegészített terápiában részesült. A 4 éves utánkövetés során az ismételt stroke valószínűsége 28%-kal csökkent (10). Az ADVANCE-vizsgálat több mint 11000, 2-es típusú diabéteszes, fokozott vaszkuláris rizikójú, hipertóniás vagy normotóniás betegénél a perindopril/indapamid fix kombinációs kezelés az összhalálást 14%-kal csökkentette, amely eredmény szintén független volt a kiindulási vérnyomástól (11).

### A CCB ÉS AZ ACE-GÁTLÓ KOMBINÁCIÓJA

Két hatástani csoport optimális együtt alkalmazása esetén nagyobb hatékonyságot és kevesebb mellékhatást észlelünk. A nagyobb hatékonyság részben a kiegészítő hatásmechanizmusnak, másrészt az ellenreguláció gátlásának vagy semlegesítésének köszönhető. A kombinációs terápia során a komponensek kisebb dózisaikban is mérséklék a mellékhatások számát, illetve azok súlyosságát. Szerencsés esetben az egyik szer képes lehet – legalábbis részben – antagonizálni a másik nemkívánatos hatását.

A CCB-k és az ACE-gátlók együttes alkalmazása nagyobb mértékű vérnyomáscsökkentés mellett a célszerv-károsodások kivédése, a progresszió gátlása szempontjából is kedvező. Mindkét csoport esetén bizonyított az endothel-diszfunkció kedvező befolyásolása és az oxidatív stressz csökkentése (12, 13). A kalciumcsatorna-blokkolók – elsősorban nagyobb dózis esetén – kellemetlen mel-

lékhatása az alszárödéma, amiért az artériás oldalon bekövetkező vazodilatáció a felelős. Az ACE-gátlók elsősorban a vénás oldalon okoznak értágulatot, így ez képes lehet a bokaduzzanat mérséklésére (14).

Két hatástani csoport szabad kombinációban történő alkalmazásával szemben a fix dózisé készítmények esetén kedvezőbb a betegek együttműködési készsége, 20-25%-kal nő a compliance. Ez a hatékonyabb vérnyomáskontroll és a jobb prognózis fontos letéteményese (15). A jelenleg elérhető fix kombinációkat összehasonlítva hasonló vérnyomáscsökkentő képesség mellett a rizikóstatusz befolyásolása szempontjából a legtöbb járulékos előnnyel a RAAS-gátló (ACE-I vagy ARB) és a CCB együttes alkalmazása jár.

### AMLODIPIN ÉS PERINDOPRIL EGYÜTTES ALKALMAZÁSA

Az ASCOT-tanulmányban a korszerű vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlították össze a hagyományos terápiával (16). A vizsgálat közel 20000 hipertóniás betegre vagy CCB alapú ACE-gátlóval kiegészített terápiában részesült, vagy béta-blokkoló indítását követően tiazid típusú diuretikumot kapott. A korszerű kezelést amlodipinnel indították, és perindoprillel egészítették ki, szemben az atenolol alapú tiaziddal bővített terápiával. A tervezett 5 éves követési idővel szemben a vizsgálatot etikai okokból 1,5 évvel hamarabb leállították. A két csoportban az össz- és a kardiovaszkuláris halálozás szignifikánsan különbözött, az amlodipin alapú, perindoprillel kiegészített kezelés mellett kevesebb volt ( $p=0,0247$ , illetve  $0,001$ ). A korszerű terápia esetén számottevően kevesebb volt az összes koronária végpont ( $-13\%$ ,  $p=0,007$ ), az összes stroke ( $-23\%$ ,  $p=0,0003$ ), az összes CV-esemény és intervenció ( $-16\%$ ,  $p<0,001$ ) és az újonnan kialakult 2-es típusú diabétesz gyakorisága ( $-30\%$ ,  $p<0,001$ ). A primer végpont különbsége ( $-10\%$ ,  $p=0,1$ ) nem érte el a szignifikancia határát, amelynek oka minden bizonnyal – az idő előtti leállítás kapcsán – a rövidebb követési idő miatti kevesebb eseményben keresendő. Bár a CCB és az ACE-gátló által eredményezett vérnyomáscsökkentés kismértékben meghaladta a másik csoportét, ez önmagában nem magyarázta a végpontokban észlelt különbséget. A vizsgálatban részt vett betegek fele – az antihipertenzív kezelés mellett – 10 mg atorvastatin



terápiában is részesült. Fontos eredmény, hogy a lipidcsökkentő terápia hatása eltérő a két vérnyomáscsökkentő rezsim alkalmazása esetén (17). Az atorvastatin kezelésben részesült betegeknél a primer végpont előfordulási gyakorisága hagyományos kezelés esetén 16%-kal csökkent ( $p=0,3$ ), míg az amlodipin alapú, perindoprillel kiegészített kezelés során ez lényegesen több, 53% volt ( $p<0,001$ ). Fenti eredmények alapján az EUROPA-vizsgálat további elemzését is elvégezték. Megállapították, hogy azon koronáriabetegek, akik CCB mellett perindoprilt is kaptak – szemben azokkal, akik CCB mellett placebót kaptak – össz-mortalitása 46%-kal alacsonyabb ( $p=0,0095$ ), míg a primer végpont 35%-kal ritkábban fordult elő (18). A közelmúltban megjelent ACCOMPLISH-vizsgálat a különböző fix dózisú kombinációk között próbált különbséget tenni (19). A benazepril-amlodipin gyakorlatilag ugyanolyan mértékű vérnyomáscsökkenést eredménye-

zett, mint a benazepril és tiazid alapú kezelés. Ugyanakkor a primer végpont, a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás 20%-kal ritkábban fordult elő az amlodipin és az ACE-gátló alkalmazása esetén, mint a tiazid tartalmú kombináció mellett.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Összességében megállapítható, hogy az amlodipin és a perindopril a bizonyítottan erőteljes vérnyomáscsökkentés mellett, további kedvező hatást fejt ki a szív- és érrendszeri rizikó mérséklése, valamint a célszerv-károsodások progressziója szempontjából. Figyelembe véve a fix dózisú kombinációk compliance-javító hatását és az ACCOMPLISH-vizsgálat (19) eredményeit, az amlodipin és a perindopril együttes alkalmazása az egyik legkedvezőbb terápiás lehetőségnek tekinthető a magasvérnyomás-betegség gyógyszeres terápiájában.

## 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. 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.
3. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213 (7): 1143–52.
4. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49 (1): 69–75.
5. 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.
6. Magyar Hypertonia Társaság (ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Kardiológiai Útmutató* 2008; 108–205.
7. 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.
8. Brener SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J* 2006; 152 (6): 1059–63.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Bellosa S, Bernini F. Lipophilic calcium antagonists in anti-atherosclerotic therapy. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2 (1): 76–81.
13. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, et al. Anti-atherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15 (3): 327–31.
14. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001; 14 (9): 978–9.
15. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–719.
16. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
17. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, et al. ASCOT trial investigators. Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost effective compared with an atenolol-based regimen. *Heart* 2008; 94 (2): e4.
18. Bertrand M, Sever P. EUROPA Clinical Trial Update II, Session number: 3267–3268, ESC 2008.
19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.