

# A perindopril-indapamid fix kombinációs terápia előnyei

NAGY Viktor

Áttekintve az elmúlt évtizedek szenzációs orvosi felfedezéseit, egyre nehezebben érthető meg az, hogy ha rendelkezésre állnak a megfelelő gyógyszerek, akkor miért nem optimális bizonyos gyógyítható betegségek kezelése.

Az eddig megfogalmazott hypertoniaajánlások szerint a vérnyomáscsökkentő kezelés célja általában az, hogy a vérnyomást 140/90 Hgmm alá csökkentsük. Nagy cardiovascularis kockázat esetén, például diabetes mellitusban, szívinfarktus után vagy parenchymás vesebetegségben ennél alacsonyabb tenziót kellene elérni (RR<130/80 Hgmm). A statisztikai adatok szerint a célértékeket még az Amerikai Egyesült Államokban is csak a hypertóniások mintegy 40%-a éri el, ám a többi országban ennél lényegesen rosszabb az arány (1).

Az elégtelenül csökkentett vérnyomás hátterében a beteg-orvos-gyógyszer egymással bonyolult kapcsolatot alkotó háromszöge áll. Ezen belül a gyógyszer kulcsfontosságú, az orvosok és a betegek oktatása mindig kedvező hatású. A betegek gyakran azért hűtlenek a megkezdett kezeléshez, mert az rövid időn belül nem csökkenti kellően a vérnyomásukat, sok mellékhatást okoz, vagy éppen nagyszámú az előírt tablettá.

## Tények az indapamidról és a perindoprilról

Az indapamid vasodilatator tulajdonságokkal rendelkező enyhe diuretikum, amely kémiaiilag lényegesen különbözik a thiazidoktól. A molekula erősen zsírolékony, ezért kiválóan akkumulálódik a vascularis simaizomzatban. Csökkenti a kalcium- és a nátriumionok áramlását a sejt belsejébe, fokozza a prosztaciklin szintézisét, végső soron tehát vasodilatator hatású. A vese kéregállományában, a distalis tubulusokban gátolja a Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> kotranszportert. Viszonylag kis dózis alkalmazása mellett natriureticus hatása már megfelelő, de a hypokalaemia kockázata még elhanyagolható.

Véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatok metaanalízisében igazoltuk, hogy az indapamid-mono-terápia a placebohoz képest a kiindulási vérnyomástól és az alkalmazott dózistól függően átlagosan 15,7/8,9 Hgmm-rel csökkenti a vérnyomást, a kezelés megszakítását indokoló mellékhatások gyakorisága megegyezik a placeboéval.

A hydrochlorothiazid ismert metabolikus mellékha-

tásaival (vércukor- és lipidprofil rontása) szemben az indapamid csaknem anyagcsere-semleges. Az indapamid káliumürítő és húgysavszintemelő hatása lényegesen kisebb mértékű, mint a hagyományos thiazidoké, nem növeli a plazma koleszterin- és trigliceridszintjét, nem befolyásolja az éhgyomri vércukrot és az inzulinérzékenységet. A Magyar Hypertonia Társaság (2008) és a Magyar Diabetes Társaság (2009) kezelési ajánlásában egyaránt szerepel, hogy az indapamid a közel neutrális anyagcserehatása miatt előnyösebben alkalmazható egyéb thiazid diuretikumoknál hypertoniabetegség, diabetes mellitus és/vagy metabolikus szindróma egyidejű fennállása esetén (2, 3).

Más vérnyomáscsökkentőkkel, ezen belül candesartannal és amlodipinnel külön-külön is összevetve pedig azt találtuk, hogy izolált szisztolés hypertóniában azért különösen kedvező az alkalmazása, mert a pulzusnyomást erőteljesebben, az alacsony diasztolés nyomást pedig kevésbé csökkenti (4).

Az antihypertenzív hatás mellett nagyon fontos szempont, hogy az indapamid szervvédő hatása is, vagyis erőteljesen mérsékli a balkamra-hypertrophiát, a proteinurát, csökkenti a stroke gyakoriságát is (4).

A perindopril az angiotenzinkonvertáló enzim szintjén gátolja (ACE-gátló) a renin-angiotenzin rendszer (RAS) működését. Ennek eredménye a vérnyomáscsökkentésen túl az abból már nem következő antiremodellig (átépülést gátló) hatás, amely a cardialis (balkamra-hypertrophia) és a vascularis (hypertrophia és sclerosis) károsodás mérséklésében áll. A perindopril maradék/csúcshatásának az aránya a bevétel időpontjától függően a terápiás választ adó betegek esetében 80-100%. Szívelégtelenségben szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban a perindopril csökkentette mindkét kamra töltőnyomását, a teljes vascularis rezisztenciát, növelte a perctérfogatot, a vázizomzat regionális vérellátását, valamint javította a betegek fizikai terhelhetőségét.

A PROGRESS vizsgálatban szélütést már elszenvedett betegek esetében a perindoprilalapú kezelés csökkentette a második stroke fellépésének kockázatát, és sikeresen mérsékelt a vascularis dementiát is. Az EUROPA vizsgálatban szívelégtelenség jeleit nem mutató, igazolt coronariabetegségben szenvedők esetében a perindoprillal kibővített gyógyszeres kezelés csökkentette a cardiovascularis halálozásból, a nem fatális szívinfarktusból és/vagy a hirtelen szívhalál miatti sikeres újraélesztésből álló primer végpontot (5).

Levelezési cím: dr. NAGY Viktor, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika; 1088 Budapest, Szt. Károlyi utca 46. E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

## A hipertonia fix kombinációs kezeléséről

A hipertoniás betegek gyógyszeres kezelését egyértelműen a legkisebb hatékony dózis vagy kis dózisu fix kombináció adásával kell megkezdeni. Ez esetben a csekély mellékhatás jó beteg-együttműködési készséget biztosít. A vérnyomáscsökkentőket értékelő klaszterikus vizsgálatok, például a HOT, UKPDS, ALLHAT szerint azonban minél erélyesebb vérnyomáscsökkentést kellett elérni, annál nagyobb gyakorisággal (>70%) kaptak a betegek egyre nagyobb dózist tartalmazó gyógyszer-kombinációt (1).

A még csak kongresszusi előadásokban bemutatott európai hipertonia-ajánlástervezet egyszerű megoldást kínál az optimális gyógyszer-kombinációk megtervezéséhez. Két csomópontot tartalmaz (diuretikum, illetve kalciumcsatorna-blokkoló), és mindkettőhöz kombinációként vagy ACE-gátló, vagy angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) szert javasol első lépésként. A tervezet az elmúlt három évben befejezett vizsgálatokon alapul: ADVANCE, HYVET, ACCOMPLISH, ASCOT, ONTARGET. Ezek közül az első kettőben nagyszámú beteget kezeltek sikeresen perindopril-indapamid kombinációval.

Az ACE-gátló plusz diuretikum kombináció logikus választás, mert a szervezetnek az egyik szerre adott kompenzáló mechanizmusa blokkolható. Arról van szó, hogy a diuretikumok csökkentik a plazmavolumen. A szervezet válasza a RAS, valamint a szimpatikus rendszer aktivációja. Ez igen hatékonyan csökkenthető ACE-gátló, ARB vagy éppen béta-blokkoló hozzáadásával. A diuretikum okozta hypokalaemia ugyancsak ACE-gátlóval, illetve ARB-vel szüntethető meg.

## A perindopril-indapamid fix kombináció jelentősége

Már a PROGRESS vizsgálatban is felfigyeltek arra, hogy a legkedvezőbb szekunder stroke-prevenció akkor érhető el, ha perindoprilhoz indapamidot adtak. A PREMIER vizsgálatban hipertoniás, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében a perindopril/indapamid fix kombináció szignifikánsan erőteljesebben csökkentette mind a vérnyomást, mind a microalbuminuriát, mint az enalapril. A vesevédelem nagyrészt független volt a vérnyomáscsökkentő hatástól.

Az elmúlt két év legfontosabb befejezett vizsgálatai

### IRODALOM

1. Mancia G, de Backer G. Az artériás hipertonia kezelésének irányelvei, 2007. (ESH/ESC 2007.) *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(S1):1-84.
2. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága: A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(S2):85-156.
3. Magyar Diabetes Társaság vezetősége: Hypertonia diabetes mellitusban (ed. Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2003;11:67-77.
4. Brodzky V, Nagy V, Farsang Cs, Kárpáti K, Gulácsi L. Az indapamid hatásosságának elemzése különböző cardiovascularis végpontok szerint. Metaanalízis. *Orvosi Hetilap* 2007;148:1203-11.
5. Brugs JJ, Ninomiya T, Boersma E, Remme WJ, Bertrand M, Ferrari R, 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;30:1385-94.
6. 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 Opin.* 2009;25:2271-80.

közé tartozik az ADVANCE és a HYVET. A kutatók egyrészt hipertoniás cukorbeteg, másrészt pedig nagyon idős hipertoniás betegek vérnyomását csökkentették erőteljesen perindopril-indapamid kombinációjával. Az ADVANCE-ben szignifikáns mértékben csökkent a fő macro- és microvascularis események kockázata, valamint a cardiovascularis és összhálalozás, az elért vérnyomás 134/74 Hgmm volt. A kezelés eredményessége egyértelműen alátámasztja az ajánlásokban megfogalmazottakat, vagyis a cardiovascularis kockázat jelentős növekedésekor (például diabetes és hipertonia együttes fennállásakor) a hatékony kombinált kezelést kell előnyben részesíteni.

A HYVET-ben az aktív kezelés 15/6 Hgmm-es vérnyomáscsökkenés mellett erőteljesen csökkentette az össz-, a cardiovascularis és a szélütéssel összefüggő hálalozást, a stroke, a cardiovascularis események és a szívelégtelenség kockázatát a placebohoz képest. Az eredmények igazolták, hogy igen idős korban is érdemes antihipertenzív kezelést alkalmazni. Nemcsak eredményes vérnyomáscsökkenést lehet elérni, hanem korszerű kombinációs terápiával a cardiovascularis események kockázatát is kedvezően tudjuk befolyásolni.

A perindopril és indapamidot tartalmazó fix kombináció a bizonyítékok tükrében mindenestre sztárkombinációvá lépett elő. A PREMIER és a PICXEL vizsgálatokban lehetőség nyílt a közepes, illetve nagyobb dózisok tesztelésére is: perindopril-indapamid 2/0,625, 4/1,25, 8/2,5 mg, miközben összehasonlításként 10, 20 és 40 mg enalapril alkalmaztak. A vérnyomás az alkalmazott dózisok nagyságától függően rendre hatékonyabban csökkent a perindopril-indapamid kombináció alkalmazása mellett. A nagyobb dózisokat biztonságosan, kevés mellékhatás mellett alkalmazták (6).

## Következtetések

A hipertoniás betegek számára a célvérnyomás elérése biztosítja a legjobb életkilátást és legkisebb szervkárosodást. A kezeléshez a beteg bizalma, majd később a terápia iránti hűsége akkor nyerhető el, ha hatékony, kevés mellékhatást okozó készítményt kap, lehetőség szerint naponta csak egy alkalommal. A perindopril-anginint és indapamidot különféle dózisban tartalmazó gyógyszer-család ilyen, hiszen enyhe hipertoniában a kisebb (5/1,25 mg), míg közepesen súlyos esetekben a nagyobb (10/2,5 mg) fix dózisok biztosítanak megfelelő vérnyomáscsökkentést és szervvédelmet jó tolerálhatóság mellett.