

# Egyedi előnyök indapamidkezelés során

Nagy Viktor

A vérnyomáscsökkentésnek a nagy cardiovascularis betegségek kockázatára kifejtett haszna egyértelműen tisztázott. A thiazidok a vérnyomáscsökkentő kezelés első vonalbeli szereik. Az indapamid thiazidszerű és vasodilatator hatásokkal egyaránt rendelkezik. A randomizált, kontrollált tanulmányok igazolták, hogy a 1,5 mg tartalmú, lassú felszívódású indapamid hatékonyan csökkenti a vérnyomást és a különféle cardiovascularis események (balkamra-hypertrophia, székunder stroke, nephropathia progressziója stb.) kockázatát. A csökkentett dózis következtében a szer még jobban tolerálható. A lassú felszívódású indapamid ezért ideális választás a vérnyomáscsökkentő monoterápia megkezdéséhez, illetve alapja a vérnyomáscsökkentő kombinációknak.

**lassú felszívódású indapamid,  
hypertonia, célszervkárosodás**

## UNIQUE BENEFITS OF INDAPAMIDE TREATMENT

The benefit of blood pressure lowering to high risk cardiovascular patients is proven. Thiazides are first line agents of blood pressure lowering treatment. Indapamide has both thiazide-like and vasodilator effects. Randomized controlled trials have shown that slow release indapamide of 1.5 mg efficiently lowers blood pressure, as well as the risk of various cardiovascular events (left ventricular hypertrophy, secondary stroke, progression of nephropathy etc.). Due to the low dose, the drug is well tolerated. Slow release indapamide is therefore an ideal choice as monotherapy for the beginning of blood pressure lowering treatment, and it is also a base drug of combination treatments.

**slow release indapamide,  
hypertension, target organ damage**

dr. Nagy Viktor (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,  
2nd Department of Internal Medicine;  
1088 Budapest, Szentkirályi utca 46. E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

Érkezett: 2007. február 21. Elfogadva: 2007. március 20.

Az INTERHEART felmérés szerint a hypertonia világszerte a cardiovascularis betegségek egyik vezető kockázati tényezője (1), ráadásul széles körben elterjedt, hiszen Észak-Amerikában a felnőtt lakosság mintegy 25%-át (3), Európában pedig – egy reprezentatív felmérés alapján – 44%-át (4) érinti. Közben a magas vérnyomás betegség kezelése nem azonosítható pusztán a célvérnyomás elérésével, már az is nagy eredmény volna, ha a legfejlettebb egészségügygel rendelkező országokban a hypertoniás populáció több mint negyedének 140/90 Hgmm alá tudnák csökkenteni a vérnyomását (2). Ráadásul a diabetes mellitusban, nephropathiában, metabolikus szindrómában ajánlott

alacsonyabb szintről (<130/80 Hgmm) meglehetősen hiányosak a statisztikai ismereteink (3). Amennyiben pedig végre következetes és kitartó munkával elérhető a célvérnyomás, akkor még egyáltalán nem biztos az, hogy a globális cardiovascularis kockázat, a célszervkárosodások, a szövődmények és a társbetegségek szempontjából ideális az alkalmazott kezelés, a betegek terápiahűsége pedig végképp kérdéses.

A thiazid típusú diuretikumok a hypertonia kezelésére elsőként választható szerek közé tartoznak, kis dózisuk jól tolerálható, a tartós hatástartamú gyógyszerformulázás pedig javítja a compliance-t, könnyebben elérhetővé teszi a célvérnyomást és csökkenti a

cardiovascularis események számát. Egyik képviselőjüket, a vasodilatator aktivitást is mutató indapamidot sokan már korábban is referenciadiuretikumnak tekintették, mások az összetett hatásmechanizmus okán nem is sorolták a vízhajtók közé. Amióta megoldották a vivőanyagból való lassú felszívódást és bizonyították a kisebb dózisok vérnyomáscsökkentő erejét, az indapamiddal végzett kezelés a reneszánszát éli.

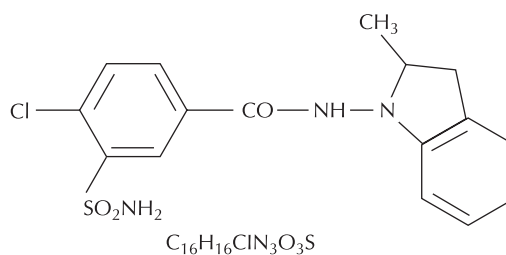
## Farmakológia, farmakokinetika

Az indapamid a klorosulfonamid-indol derivátuma. Kémiai neve: 4-chloro-N-(2-methyl-1-indolinyl)-3-sulfamoyl-benzamid. Kémiailag abban különbözik a thiazidoktól – s ez nem is kevés –, hogy csak egy sulfonamidcsoportot tartalmaz és nincs benne thiazidgyűrű (5). A szerkezeti képletet az 1. ábra mutatja. Jól látható, hogy van benne viszont egy 2-metil-indolin gyűrű, ennek következtében a molekula erőteljesen – más thiazidokhoz képest 5–80-szor nagyobb mértékben – zsírolékony. Az indapamid ezért kiválóan akkumulálódik a vascularis simaizomzatba, ott pedig egybek mellett csökkenti a kalcium és a nátrium intracelluláris irányú ionáramlását, fokozza a prosztaciklin szintézisét, végső soron tehát vasodilatator hatású (6). A vese kéregállományában a distalis tubulusokban gátolja a  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  kotranszportert. Maximális natriureticus hatása már a kaliureticus dózis elérése előtt kialakul, ezért könnyen megmagyarázható az a klinikai megfigyelés, miszerint viszonylag kis dózis alkalmazása mellett a natriuresis már megfelelő, de a hypokalaemia kockázata még elhanyagolható (7).

Történelmi érdekesség, hogy eleinte az indapamid 2,5 mg-os variánsát forgalmazták; ez a gyors felszívódás következtében mintegy 50 perc alatt elérte a maximális plazmakoncentrációját, majd lassan metabolizálódva felezési ideje 18 órára volt tehető (8). A bevitt mennyiség 8%-a ürül csupán változatlan formában a vizelettel, ezért 36 ml/perc kreatininclearance felett nincs különbség az egészséges és a vesebeteg szérumban mérhető indapamid szint között (9). Klinikai szempontból ez azt jelenti, hogy csak előrehaladott veseelégtelenségben kell csökkenteni a bevitt dózist. Hazánkban már csak az 1,5 mg-os dózist, hidrofil mátrixba burkolt, elhúzódó felszívódású (SR) változat került forgalomba. A fokozatos felszívódás elkerülhetővé tette a kiugró plazmaszinteket, s a kisebb dózis is ugyanolyan mérvű vérnyomáscsökkentő hatékonyságot biztosított, mint a 2,5 mg. Az elhúzódó felszívódású indapamid maximális plazmakoncentrációját 10 óra alatt éri el, felezési ideje azonban csak két órával növekszik (körülbelül 20 óra). A maximális plazmakoncentráció csaknem a gyors hatáskezdetű készítményének a felére csökkent (8). Ezek a változások kedvezőek a gyógyszer-koncentráció alakulása szempontjából, mert megszűnt a gyógyszerbevitelt követő gyors és nagymérvű plazmakoncentráció-növekedés, ezért a napi egyszeri bevétel nem okoz túlzott vérnyomás-variabilitást, szervezeti ellenregulációt, a mellékhatások is csökkentek. A biohasznosulást az étkezés csupán kissé befolyásolja, a plazmában a fehérjékhez való kötődés minimális, ezért csekély a gyógyszer-interakciók esélye.

### 1. ÁBRA

Az indapamid szerkezeti képlete



tást, szervezeti ellenregulációt, a mellékhatások is csökkentek. A biohasznosulást az étkezés csupán kissé befolyásolja, a plazmában a fehérjékhez való kötődés minimális, ezért csekély a gyógyszer-interakciók esélye.

## Vérnyomáscsökkentő hatása

Számos randomizált, kontrollált vizsgálatban ellenőrizték az indapamid vérnyomáscsökkentő hatását. E tanulmányokban az összehasonlítást részben placebóval, részben más vérnyomáscsökkentőkkel végezték. A vérnyomás vizsgálatán kívül több esetben is ellenőrizték egyéb végpontok változását (bal kamrai izomtömeg, albuminuria, stroke fellépése stb.). A tanulmányokat az 1. táblázatban foglaltam össze (10–22).

Ambrosioni és munkatársai (10) két randomizált, kontrollált tanulmány eredményét ismertették (1. táblázat). Az egyik tipikus dóziskereső, a másik pedig összehasonlító vizsgálat volt. Egyik vizsgálatban sem változtathattak a gyógyszerek dózisa, és más gyógyszert sem vonhattak be. Mindkét vizsgálatban elsődleges végpontként a diasztolés vérnyomás változását nézték a kiindulási időponthoz képest. A vizsgálatok másodlagos végpontja a 90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomásértéket vagy 10 Hgmm-es diasztolés vérnyomáscsökkenést elérő betegek aránya volt, és a szisztolés vérnyomáscsökkenés. A dóziskereső vizsgálatban 285 beteg kapott két hónapon keresztül azonos arányban, véletlenszerűen placebót (n=58), 2,5 mg indapamidot (n=59), 1,5 mg elhúzódó felszívódású indapamidot (n=57), 2,0 mg elhúzódó felszívódású indapamidot (n=55) vagy 2,5 mg elhúzódó felszívódású indapamidot (n=56). A legkisebb (1,5 mg) dózisú elhúzódó felszívódású indapamid is szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a diasztolés vérnyomást, mint a placebo, de az indapamidkezelési csoportok között a vérnyomáscsökkentést illetően nem volt további, értékelhető különbség. A kezelésre szignifikánsan nagyobb arányban reagáltak az 1,5 mg elhúzódó felszívódású indapamidot szedő csoportban (61%), mint a placebocsoportban (33%).

Az összehasonlító vizsgálatban 405 beteg közül 200-an 1,5 mg elhúzódó felszívódású indapamidot, 205-en

1. TÁBLÁZAT

Az indapamid vérnyomáscsökkentő hatását vizsgáló összes randomizált kontrollált tanulmány (10–22)

Tanulmány	Követési idő	Kezelés	Betegek	Eredmény
<i>Ambrosioni (10)</i>	két és három hónap	indapamid 1,5 mg indapamid 2,0 mg indapamid 2,5 mg placebo	N=690	indapamid SR 1,5 mg: –18,6/–11,0 Hgmm placebo: –9,2/–5,3 Hgmm indapamid SR 1,5 mg: –15,4/–10,7 Hgmm indapamid IR 2,5 mg: –17,8/–11,1 Hgmm
<i>Fiddes (11)</i>	nyolc hét	indapamid 1,25 mg placebo	N=204	indapamid: –10,5/–8,2 Hgmm placebo: –3,2/–4,5 Hgmm
<i>Emeriau (12)</i>	három hónap	indapamid SR 1,5 mg amlodipin 5 mg hydrochlorothiazid 25 mg	N=524	indapamid: –22,7/–11,8 Hgmm amlodipin: –22,2/–10,7 Hgmm hydrochlorothiazid: –19,4/–10,8 Hgmm
NESTOR (13)	52 hét	indapamid SR 1,5 mg enalapril 10 mg	N=570	indapamid: –23,8/–13,0 Hgmm enalapril: –21,0/–12,1 Hgmm
X-CELLENT (14)	52 hét	indapamid 1,5 mg amlodipin 5 mg candesartan 8 mg placebo	N=1758	indapamid: –16,7/–7,4 Hgmm candesartan: –15,9/–8,3 Hgmm amlodipin: –16,2/–8,9 Hgmm placebo: –7,3/–3,5 Hgmm
LIVE (15)	48 hét	indapamid SR 1,5 mg enalapril 20 mg	N=411	indapamid: –25,2/–12,8 Hgmm enalapril: –24,5/–12,4 Hgmm
PATS (16)	két év	indapamid 2,5 mg placebo	N=5665	indapamid: –11,4/–7,3 Hgmm placebo: –4,7/–4 Hgmm
<i>Kuo (17)</i>	három hónap	indapamid SR 1,5 mg placebo	N=64	indapamid: –20,30/–12,0 Hgmm placebo: –1,8/–2,0 Hgmm
<i>Madkour (18)</i>	két év	indapamid 2,5 mg hydrochlorothiazid 50 mg	N=28	nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között
<i>Weidler (19)</i>	nyolc hét	indapamid 1,25 mg placebo	N=222	indapamid: –9,7/–7,9 Hgmm placebo: –3,0/–4,1 Hgmm
<i>Martins (20)</i>		indapamid 2,5 mg hydrochlorothiazid 50 mg	N=12	nem volt szignifikáns különbség a két vizsgálati csoport között
<i>Donnelly (21)</i>	12 hét	indapamid 2,5 mg captopril 37,5 mg	N=26	indapamid: –7,0/–5,0 Hgmm captopril: –1,0/–4,0 Hgmm
<i>Rakic (22)</i>	hat hónap	indapamid 1×2,5 mg nicardipin 3×20 mg propranolol 3×40 mg chlortalidon 1×25 mg	N=64	indapamid: –21,5/–10,1 Hgmm nicardipin: –22,3/–10,0 Hgmm propranolol: –28,8/–14,1 Hgmm chlortalidon: –24,6/–13,6 Hgmm

*NESTOR: Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria study; X-CELLENT: The Natrilix SR versus CandE Sartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study; LIVE: Left ventricular hypertrophy regression, Indapamide Versus Enalapril; PATS: Post-stroke antihypertensive treatment study; SR: elhúzódó felszívódású*

pedig 2,5 mg gyors felszívódású indapamidot kaptak. A végpontokat a hatodik hét végén mérték. Mindkét kezelési csoportban egymástól nem különböző, szignifikáns vérnyomáscsökkenést mértek. A két csoport között nem mutatkozott különbség sem a kezelésre reagáló arányában, sem a szisztolés vérnyomás csökkenésének mértékében.

Egy nyolc hétig tartó, randomizált, kettős vak, kontrollált, multicentrikus tanulmányban 279 idős (életkor ≥65 év) hypertóniás betegen vizsgálták az indapamid placebohoz viszonyított vérnyomáscsökkentő hatását

(11). A betegeket véletlenszerűen és egyenlő arányban osztották a két kezelési csoportba. Százhárom beteg kapott 1,25 mg/nap indapamidot és 101 beteg placebót. A vizsgálat időtartama alatt sem dózisemelést, sem kiegészítő kezelést nem engedtek. Elsődleges végpontként az egyes kezelési csoportokban fellépő diasztolés vérnyomás csökkenését jelölték meg. E vizsgálat másodlagos végpontja is a 90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés értéket vagy 10 Hgmm-es diasztolés vérnyomáscsökkenést elérő betegek aránya volt, továbbá a szisztolés vérnyomáscsökkenés. Az indapamiddal ke-

zettek között a diasztolés, de a szisztolés vérnyomás csökkenése is szignifikánsan nagyobbak bizonyult, mint a placebo csoportban (1. táblázat). A kezelésre reagálók aránya pedig szignifikánsan nagyobb volt az indapamid csoportban (55%), mint a placebo csoportban (37%).

Egy 12 hétig tartó, kettős vak, kontrollált, multicentrikus tanulmányban 524 idős (életkor  $\geq 65$  év) hypertóniás betegen vizsgálták az elhúzódó felszívódású indapamid, az amlodipin és a hydrochlorothiazid vérnyomáscsökkentő hatását (12). A betegeket véletlenszerűen és azonos arányban választották be a három kezelési csoportba. Százhetvennyolc beteg kapott naponta 1,5 mg elhúzódó felszívódású indapamidot, 175 fő 5 mg amlodipint, 171 személy 25 mg hydrochlorothiazidot. A vizsgálat alatt sem dózisémelést, sem kiegészítő kezelést nem engedélyeztek; ez a követelmény azért volt nagyon fontos, mert elsődleges végpontként az egyes kezelési csoportokban fellépő szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenését határozták meg. Másodlagos végpontok: a vérnyomás értékének normalizálódása, amit 90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomásként határoztak meg a vizsgálatban részt vevő összes betegnél, az izolált szisztolés hypertóniás betegeknél pedig 160 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomásként. A vérnyomáscsökkentő hatás mértéke a három kezelési csoportban hasonló volt (1. táblázat). A vérnyomás a legnagyobb arányban az indapamid csoportban normalizálódott, itt 134 beteg (75,3%) érte el a normális értéket, míg az amlodipin csoportban 117 beteg (66,9%), a hydrochlorothiazid csoportban pedig 115 beteg (67,3%).

A későbbiekben tárgyalandó NESTOR tanulmányban a betegek naponta 1,5 mg elhúzódó felszívódású indapamidot és 10 mg enalapril kaptak (13). A vizsgálat másodlagos végpontja a vérnyomás csökkenése volt. Az artériás középnyomás változása a két betegcsoportban nem tért el szignifikáns mértékben (elhúzódó felszívódású indapamid:  $-16,6$  Hgmm, enalapril:  $-15$  Hgmm), és nem különbözött a diasztolés vérnyomás csökkenése sem (elhúzódó felszívódású indapamid:  $-13$  Hgmm, enalapril:  $-12,1$  Hgmm), a szisztolés vérnyomást azonban az indapamid erőteljesebben csökkentette (elhúzódó felszívódású indapamid:  $-23,8$  Hgmm, enalapril:  $-21$  Hgmm).

Az X-CELLENT tanulmány eredményei fontos következtetésekre kínálnak lehetőséget (14). Egyrészt a szisztolés és a diasztolés vérnyomás csökkenése a három aktív kezelési karon nem különbözött egymástól és szignifikáns mértékben nagyobb volt, mint a placeboé, vagyis az indapamid hatékonysága nem tér el az amlodipintől és a candesartantól. A tanulmányban egy előre meghatározott alcsoportelemzést is végeztek, mégpedig elkülönítetten vizsgáltak 388 izolált szisztolés hypertóniás beteget. A három gyógyszer csoport a kauzális módon mért szisztolés vérnyomást azonos mértékben csökkentette, de a diasztolés vérnyomás változásában már szignifikáns különbség adódott (candesartan:  $-3$  Hgmm, amlodipin:  $-3$  Hgmm, indapamid:  $+1$  Hgmm). A klinikai gyakorlatban ez azt jelenti,

hogy izolált szisztolés hypertóniában az indapamid az amúgy is alacsony diasztolés vérnyomást nem csökkenti fölöslegesen. Az X-CELLENT tanulmány másik érdekessége az volt, hogy nagy számban ( $n=576$ ) történt ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM vizsgálat) is. A 24 órás vérnyomásátlag csökkenése a négy kezelési karon a következő lett: indapamid:  $-8/-4$ , candesartan:  $-9/-6$ , amlodipin:  $-8/-5$ , placebo  $0/0$  Hgmm.

A hypertonia kezelése fix dózisú kombinációs készítményekkel az 1960-as évek elején kezdődött. Először a thiazidokhoz választottak mindig valamilyen kiegészítő szert: például reserpint, hydralazint, alfa-metildopát vagy éppen káliumspóroló diuretikumot. Ezt követte a hosszú évekig egyeduralgó diuretikum+beta-blokkoló kombináció, majd a diuretikum+ACE-gátló, kalciumantagonista+ACE-gátló, diuretikum+angiotenzinreceptor-blokkoló fix kombinálása. Az indapamid és az ACE-gátló kombinációja kedvező, hiszen az indapamid csökkenti a plazmavolumen, a szervezet erre a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációjával reagál. Ez utóbbit hatékonyan fogja vissza az ACE-gátló hozzáadása. A vérnyomás csökkentésén túl fontos szempont a cardiovascularis rizikó mérséklése. A balkamra-hypertrophia vagy a proteinuria erőteljesen fokozza a cardiovascularis kockázatot. Az indapamid és ACE-gátló kombináció azért is ideális, mert mindkét összetevője jól csökkenti a balkamra-hypertrophia és a proteinuriát.

A PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) vizsgálat az ACE-gátló perindopril+diuretikum (indapamid) kombináció jelentőségét támasztotta alá. Kétségtelen tény, hogy az indapamid segítségével a vérnyomás a monoterápiához képest erőteljesebben csökkent, és ennek a szekunder stroke-prevenció szempontjából különösen a hypertóniás populációban mutatkoztak előnyei (23).

A PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression) vizsgálatban hypertóniás, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeken a perindopril-indapamid fix kombinációk mind a vérnyomást, mind a microalbuminuriát szignifikánsan jobban csökkentették, mint az enalapril (24). A renoprotekció nagyrészt független volt a vérnyomáscsökkentő hatástól. A vérnyomástól független hatás pedig növelheti a kezelés renoprotektív hatékonyságát.

A PRIMUS tanulmányban azt igazolták, hogy a  $0,625-1,5$  mg indapamid és a hozzáadott  $2-4$  mg perindopril fix kombinációja biztonságosan és jól tolerálhatóan (mellékhatás  $<1\%$ ) csökkentette a betegek vérnyomását, az átlagos vérnyomáscsökkenés  $27,9/13,7$  Hgmm volt, s így a bevont 8023 beteg 50%-a elérte a célvérnyomást, 96%-uk tartozott az úgynevezett gyógyszerre reagálók csoportjába (25).

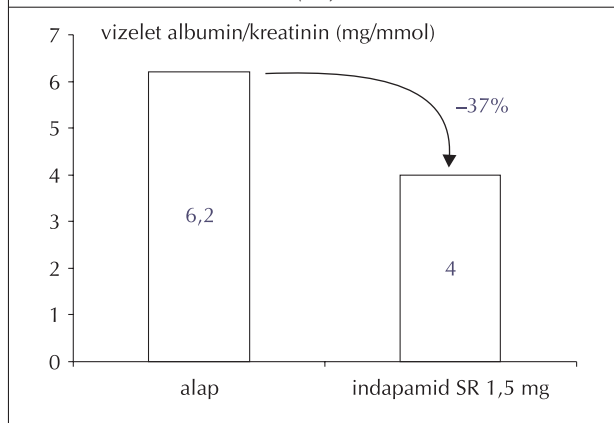
---

Az antitenzív hatás mellett fontos szempont a cardiovascularis rizikó mérséklése is. Az indapamid a balkamra-hypertrophia és a proteinuriát egyaránt mérsékli.

---

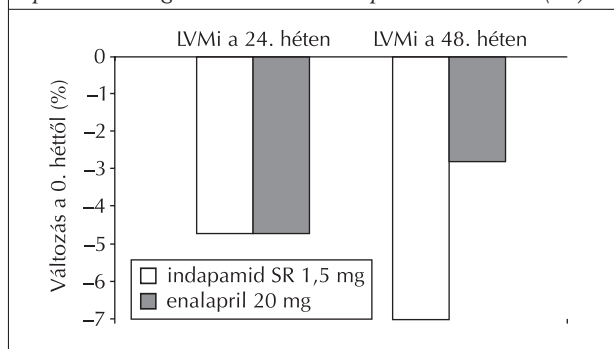
2. ÁBRA

Az albuminuria vizsgálata a NESTOR tanulmányban. Az elhúzódo felszívódású indapamid (indapamid SR) a kiinduláshoz képest szignifikáns mértékben csökkentette az albuminuriát (13)



3. ÁBRA

A bal kamrai tömeg index (LVMI) változása a LIVE tanulmányban, 48 hetes, elhúzódo felszívódású indapamiddal végzett kezelés és enalapril adása során (15)



## Célszervek védelme

A multicentrikus, kettős vak elrendezésű, randomizált NESTOR tanulmányban 18 ország 231 centruma vett részt (13). Ötszázhetven hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegen vizsgálták az indapamid és az enalapril microalbuminuriára kifejtett hatását. Kétszáznyolcvannégy beteg kapott napi 1,5 mg elhúzódo felszívódású indapamidot, 286 beteg pedig napi 10 mg enalapril. A tanulmány egy évig tartott; a betegek a hatodik hét után kaphattak kiegészítő vérnyomáscsökkentő kezelésként amlodipint és/vagy atenololt. A vizsgálat elsődleges végpontja a microalbuminuria változása volt a kiindulási állapothoz képest. A microalbuminuriát a vizelet albumin/kreatinin arány, albuminkiválasztási ráta és az albumin-clearance segítségével mérték. Az indapamid 35%-kal (2. ábra), az enalapril 39%-kal csökkentette a vizelet albumin/kreatinin hányadost, a csökkenés mindkét esetben szignifikánsnak bizonyult és nem különbözött egy-

mástól. Az 52. hétre az indapamidcsoportban 112 beteg (40%) állapota javult, az albuminuria mértéke normális tartományba került; az enalaprilcsoportban 120 beteg (42%) mutatott hasonló javulást. (A vérnyomásváltozást már ismertettem.)

A LIVE kettős vak, randomizált, kontrollált, multicentrikus tanulmány volt, nyolc ország 93 centruma vett részt benne (15). Ötszázöt, balkamra-hypertrophias, hypertóniás betegen vizsgálták az elhúzódo felszívódású indapamid és az enalapril hatását a bal kamrai hypertrophia-ra. Bár korábban már számos esetben ellenőrizték különféle vérnyomáscsökkentők balkamra-hypertrophia-ra kifejtett hatását, a LIVE mégis jelentős mértékben különbözik ezektől. A különbség nem pusztán abban rejlik, hogy párhuzamosan két gyógyszert teszteltek, hanem az echokardiográfia eredményének minőségbiztosításában. Az echokardiográfiai képeket ugyanis nem a vizsgálok, hanem külön szakértők elemezték, randomizáltan. Kétszázötvenöt beteg kapott napi 1,5 mg elhúzódo felszívódású indapamidot, és 250 beteg napi 20 mg enalapril. A vizsgálat időtartama 48 hét volt, a betegek a 12. hét után kiegészítő vérnyomáscsökkentő kezelést kaphattak. A vizsgálat elsődleges végpontja a bal kamrai izomtömeg indexnek (LVMI) a kiindulási értékhez képest a 48. hétre bekövetkező megváltozása volt. Másodlagos végpontok: bal kamra tömege, bal kamra diasztolés átmérője, bal kamrai interventricularis septum vastagsága diasztolében, bal kamrai hátsó fal vastagsága diasztolében, szisztolés és diasztolés vérnyomás. Az 1,5 mg elhúzódo felszívódású indapamid szignifikánsan nagyobb mértékben (-7,3 g/m<sup>2</sup>) csökkentette az LVMI-t, mint a 20 mg enalapril (-4,0 g/m<sup>2</sup>). A vérnyomáscsökkenés mértékében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, vagyis az indapamid a vérnyomás csökkentésétől függetlenül mérsékelte a bal kamra tömegét (3. ábra).

A PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) randomizált, kettős vak, placeboval kontrollált, multicentrikus tanulmányt Kínában, 44 centrumban végezték (16). Ötezer-hatszázhatvanöt, stroke-on átesett betegen vizsgálták az indapamid hatását a placebohoz viszonyítva. A betegek közül 2824 kapott 2,5 mg/nap indapamidot, 2841 pedig placebo-t. A vizsgálat két évig folyt. Elsődleges végpont: a halálos és nem halálos stroke előfordulása a két kezelési csoportban; másodlagos végpontok: összes halálozás, a stroke miatti halálozás, halálos és nem halálos szívinfarktus, nem cardiovascularis halálozás. A kétéves követés után az indapamiddal kezelt csoportban az elsődleges végpont, a stroke 159-szer fordult elő, míg a placebo csoportban 217-szer, a különbség szignifikáns. Az indapamid a placebohoz képest 28%-kal csökkentette a stroke ismétlődésének relatív kockázatát. Szignifikáns mértékben csökkent az összes cardiovascularis esemény kockázata is. Bár a cardiovascularis halálozás is kevesebb volt az indapamiddal kezelt csoport között, de a kockázatcsökkenés nem volt szignifikáns. A tanulmányba sok normális vérnyomású beteget is bevontak. Miközben a vizsgálat végére a vérnyomás csökkent, megállapították, hogy a

normális kiindulási vérnyomást az indapamid kevésbé csökkenti, mint a hipertóniás értékeket.

## Biztonságosság

Az indapamidkezelés toleranciáját illetően a legpontosabb következtetések más vérnyomáscsökkentőkkel végzett összehasonlításból vonhatók le, amelynek bizonyító erejét a tanulmányok kettős vak elrendezése növeli.

Az X-CELLENT tanulmányban az indapamidot, a candesartant és az amlodipint egyformán jól tolerálták a betegek, bár az amlodipincsoportban gyakrabban jelentkezett végtagoedema és hõhullám. Egyik kezelési csoportban sem észleltek biokémiai vagy hematológiai mellékhatást. Az indapamidcsoportban a káliumkoncentráció a kiindulási 4,29 mmol/l-rõl 4,08 mmol/l-re csökkent, de csak 16 esetben észleltek hypokalaemiát (3,0–3,4 mmol/l). Egyik gyógyszer sem befolyásolta a máj- vagy vesefunkciót, és nem találtak különbséget a vércukor-, összcholeszterin-, HDL-choleszterin-, LDL-choleszterin-, trigliceridszintben sem (14).

Egy három hónapig tartó, kettős vak, randomizált, placebóval kontrollált tanulmányban 64 hipertóniás, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedõ személyen vizsgálták az indapamid vérnyomásra és szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatását (17). A vizsgálatban mért végpontok: szisztolés és diasztolés vérnyomás, vércukorszint, plazmainzulinszint, HbA<sub>1c</sub>-szint, gyors inzulinválasz. Miközben az indapamid a vérnyomást jóval erõtjeljesebben csökkentette, mint a placebo, a glükózanyagcserét leíró laboratóriumi értékek között a két csoportban nem volt szignifikáns különbség.

Egy két évig tartó tanulmányban azt ellenõrizték, hogy 28, beszûkült vesefunkciójú hipertóniás beteg kreatininclearance-e hogyan alakul az indapamid- (2,5 mg) és a hydrochlorothiazid- (50 mg) kezelés során (18). A kreatininclearance az indapamiddal kezelt csoportban emelkedett (+28,5%), míg a hydrochlorothiazidcsoportban csökkent (–17%). A különbség szignifikáns, miközben a vérnyomáscsökkentés mértéke egyezett. Az eredmény azt sugallja, hogy az indapamid nephropathiában protektív hatású a vesemûködésre.

## Összegzés

A hypertoniaajánlások hangsúlyozzák, hogy a kis hatáserejû, sok mellékhatást okozó, napi többszöri bevételt igénylõ vérnyomáscsökkentõk olyan rossz terápiahûségeet okoznak, hogy egy év kezelés után a betegek 20-30%-a szedi csupán a gyógyszert. A thiazidok a vérnyomás csökkentésére elsõként választhatók, mert a cardiovascularis mortalitást és morbiditást ugyancsak kedvezõen mérséklék. A vasodilatator tulajdonságokkal is rendelkező indapamid kis dózisé, lassú felszívódású variánsának kifejlesztése optimálisá tette a szer hatékonyság/biztonságosság arányát. Világos, hogy az új kiszerezési forma alkalmas a vérnyomás 24 órás, egyenletes csökkentésére, klinikai hatékonysága pedig megegyezik bármely egyéb modern vérnyomáscsökkentõével. A nagy tanulmányok bizonyítékai alapján az indapamidnak az antihipertenzív hatásától függetlenül járulékos hatásaira is fény derült, amelyek nyilvánvalóan tovább javítják a hipertóniás betegek életkilátásait.

## IRODALOM

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
3. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49:69-75.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2362-42.
5. Campbell DB, Phillips EM. Short term effects and urinary excretion of the new diuretic, indapamide, in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7:407-14.
6. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988;84(1B):10-14.
7. Schaeffer P, Vigne P, Frelin C, Lazdunski M. Identification and pharmacological properties of binding sites for the atypical thiazide diuretic, indapamide. *Eur J Pharmacol* 1990;182:503-8.
8. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14:139-46.
9. Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J* 1983;106:237-44.
10. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, Malin PL, MacMahon M, Pujol DR, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens* 1998;16:1677-84.
11. Fiddes R, Blumenthal J, Dawson JE, Dyckman E, St John Hammond PG, Harris S, et al. Evaluation of indapamide 1.25 mg once daily in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:239-44.
12. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C; European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomised double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001;19:343-50.
13. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22:1613-22.
14. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006;19:113-21.
15. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, 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;18:1465-75.

16. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-17.
17. Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2003;16:623-8.
18. Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. *Am J Nephrol* 1995;15:251-5.
19. Weidler D, Jallad NS, Curry C, Ferdinand K, Jain AK, Schnaper HW, et al. Efficacious response with lower dose indapamide therapy in the treatment of elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995;35:45-51.
20. Martins MC, Meyers AM, Whalley NA, Margolius LP, Buys ME. Indapamide (Natrlix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1996;78:176-10.
21. Donnelly R, Molyneaux LM, Willey KA, Yue DK. Comparative effects of indapamide and captopril on blood pressure and albumin excretion rate in diabetic microalbuminuria. *Am J Cardiol* 1996;77:26B-30B.
22. Rakic D, Rumboldt Z, Bagatin J, Polic S. Effects of four anti-hypertensive monotherapies on cardiac mass and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: randomised prospective study. *Croat Med J* 2002;43:672-9.
23. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
24. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM; Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063-71.
25. Holzgreve H, Risler T, Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: the PRIMUS study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1849-58.