



SEMMELWEIS EGYETEM I. BELKLINIKA

A FIX KOMBINÁCIÓJÚ ANTIHIPERTENZÍV KEZELÉS JELENTŐSÉGE: FÓKUSZBAN A DIABÉTESZHEZ TÁRSULÓ HYPERTONIA KEZELÉSE

DR. ALFÖLDI SÁNDOR

Miért fontos a kombinált antihipertenzív kezelés?

Bizonyított tény, hogy a hipertonia jelenlegi kezelése nem képes a hipertóniások cardiovascularis kockázatát az azonos korcsoportú és nemű normotenzív egyének szintjére csökkenteni (1). Ennek legfontosabb oka az elégtelen vérnyomáskontroll, azaz a közismert tény, hogy a kezelt hipertóniások vérnyomása még a legfejlettebb ipari országokban is az esetek túlnyomó többségében magasabb a normotenzív egyénekénél és a 140/90 Hgmm alatti célértéket csak a betegek maximum 24%-ában sikerül elérni (2). Az amerikai NHANES III felmérés szerint diabetes mellitus-hoz társuló hipertonia esetén a szigorúbb célértéket (<130/80 Hgmm) mintegy 10–11%-ban érik el (3). A kontrollált klinikai vizsgálatok, köztük elsőként a HOT-tanulmány (2), egyértelműen bizonyították, hogy kombinált antihipertenzív kezelés megfelelő titrálásával jobb vérnyomáskontroll és fokozottabb cardiovascularis védelem a betegek lényegesen nagyobb hányadában érhető el, mint monoterápiával. Az újabb klinikai vizsgálatokban a diasztolés célértéket az esetek több mint 90%-ában, szisztolés célértéket pedig 60%-ában sikerült elérni. Ehhez azonban kombinált kezelés és nem ritkán hármas kombináció volt szükséges.

Az ajánlások szerint kombinált kezelés választandó, ha a megfelelő antihipertenzív monoterápia dózisának emelésével a célérték nem érhető el. Esetenként más családból származó gyógyszer cseréje is fokozhatja a hatékonyságot, azonban ez a stratégia idővesztéssel jár és csökkenti a betegek terápiás együttműködését. Bizonyos gyógyszer-családok, mint pl. a kalciumantagonisták esetében a dózis növelésével a vérnyomáscsökkentő hatékonyság egy határig arányosan növekszik, de a mellékhatások kockázatának növekedése árán. Más készítmények, pl. a tiazid diuretikumok esetében a dózis növelésével csak a mellékhatások növekednek, mivel a dózis-hatás görbe korai plateau-t mutat az

antihipertenzív hatékonyság tekintetében. Ezen szabály alól az ACE-gátlók és az angiotenzin receptor blokkolók kivételt képeznek, mivel gyakorlatilag nincsenek dózisfüggő mellékhatásaik. A terápia dózisának növelése tehát csak korlátozottan ajánlható a megfelelő vérnyomáskontroll eléréséhez.

Milyen az optimális kombinált kezelés

Az optimális kombinált antihipertenzív gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos elvárások a következők:

- a kombinációban szereplő gyógyszerek hatásmechanizmusa eltérő, de egymást kiegészítő legyen
- együttes antihipertenzív hatékonyságuk lehetőleg haladja meg a készítmények egyedi hatékonyságát
- célszervvédő (cardialis, vascularis vagy nephroprotectiv) hatékonyságuk lehetőleg ugyancsak haladja meg a készítmények egyedi hatékonyságát
- egymás mellékhatásait lehetőleg mérsékeljék

A fix kombinációk hipertóniában

A fix kombinációk alkalmazásának számos előnye van. Növelik a készítményre jól reagálók arányát, kevesebb napi tablettaszámmal teszik lehetővé a megfelelő vérnyomáskontroll elérését és egyszerűsítik és lerövidítik a gyógyszerek titrálását. Ezáltal az elégtelen vérnyomáskontroll legfőbb akadálya, azaz a betegek nem kielégítő hosszú távú terápiás együttműködése jelentősen javítható. Bizonyított, hogy az antihipertenzív kezelés komplexitása rontja a betegek compliance-ét, ami progresszíven csökken az adagolás gyakoriságának növelésével. További előnye a fix kombinációknak, hogy a terápiás költség is általában csökken és ezért is javul a compliance.

- A fix kombinációkkal szembeni követelmények (4):
- A komponensek jól tolerálhatók legyenek és mindegyiknek legyen vérnyomás csökkentő hatása
 - A dózisokat úgy kell megválasztani, hogy legalább 24 órás antihipertenzív hatás legyen
 - A monoterápiáról a kombinációra való áttéréskor ne következzen be hirtelen nagy vérnyomás esés
 - A kombináció a betegek széles körében alkalmazható legyen

A fix dózisú kombinált kezelés, mint elsőként választandó antihipertenzív terápia

Az amerikai JNC ajánlás javasolta először a kombinált kezelést az elsőként választandó antihipertenzív terápia között (5), amihez csatlakozott a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása is (6). Ennek hátterében azok az újabb bizonyítékok álltak, amelyek alapján a hypertonia bizonyos társbetegségei, így diabetes mellitus, nephropathia vagy szívelégtelenség esetén a vérnyomást agresszívebben, 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni. Az elérendő célvérnyomás ezekben a kórképekben 130/80 Hgmm, jelentős proteinuria megjelenésekor pedig 120/75 Hgmm (5). Ezen ambíciózus célok elérése szinte kizárólag kombinált kezeléssel lehetséges. Kombinált kezeléssel célszerű kezdeni akkor is, ha a hypertonia súlyos (>180/120 Hgmm) és fokozott a beteg cardiovascularis kockázata, valamint bizonyítottan rossz compliance esetén. Kis dózis alkalmazása esetén a kombinált kezelés tolerabilitása is lényegesen jobb, ezért elsőként választott fix kombináció alkalmazásakor ezt ajánljuk a betegek terápiai együttműködésének javítása érdekében.

Közülük az ACE-gátló és dihidropiridin kalciumantagonista kombinációt emelném ki, hogy a legújabban bevezetett, ramipril és tartós hatású felodipint tartalmazó fix kombinációs antihipertenzív készítmény helyét meghatározhatjuk a gyógyszerpalettán.

Az ACE-gátlók helye a hypertonia kezelésében

Az irányelvek szerint az ACE-gátlók a hypertonia kezelésben különösen ajánlottak fokozott kockázatú betegekben, mivel az ACE-gátlóknak a vérnyomás csökkentése mellett számos további előnyös tulajdonságaik is vannak.

- Igen hatékonyan csökkentik a balkamra hypertrophiát és remodelációt
- Antiischaemiás hatásuk is van
- Visszafejleszthetik a kialakult kisérvárosodásokat (microvascularis hypertrophiát és átépülést)
- Javíthatják a nagy artériák tágulékonyágát

- Szívelégtelenség megelőzésére, illetve kezelésére kitűnően alkalmasak
- Nagy cardiovascularis kockázatú betegekben a vérnyomás csökkentését meghaladó módon csökkentik a cardiovascularis események előfordulását

A HOPE vizsgálatban (7) igazolódott elsőként, hogy az ACE-gátló ramipril kezelés, a vérnyomáscsökkentéstől függetlenül, jelentős addicionális preventív hatást eredményez a manifeszt vascularis betegségben (coronaria szívbetegség, stroke-on átesett, perifériás érbetegség) vagy fokozott kockázatú 2-es típusú diabeteszes, de bal kamrai szisztolés dysfunkcióban vagy szívelégtelenségben nem szenvedő betegek körében. A 10 mg céldózisú ramipril kezelés konzisztensen, szignifikáns mértékben, 22%-al csökkentette az összevont (myocardialis infarctus, stroke, cardiovascularis halál), valamint az egyedi elsődleges és másodlagos végpontként tanulmányozott cardiovascularis eseményeket a placebo kezeléssel szemben.

ACE-gátlók elsőként választandók akkor, ha a hypertoniához szívelégtelenség, vagy bal kamrai szisztolés diszfunkció, szívinfarktus utáni állapot, koszorúérbetegség, ateroszklerotikus vascularis betegségek, diabeteszes és nem-diabeteszes nephropathia társul.

Diabeteszhez társuló hypertonia esetén különösen előnyösek, mivel:

- Hatékony nephroprotectív hatásuk is van mind 1-es, mind 2-es típusú diabeteszes, mind hypertoniás nephropathiában
- Diabeteszes nephropathiában az ACE-gátlók az efferens arteriolák dilatálásával csökkentik az intraglomeruláris nyomást, ezáltal mérséklék a hypertonia okozta microalbuminuriát, ami egy vizsgálat szerint a vérnyomáscsökkentő hatást meghaladóan is igazolható
- Csökkenthetik az esszenciális hypertoniában gyakori inzulinrezisztenciát és az új diabetes kialakulását (eltérően a béta-blokkolóktól és a diuretikumoktól)
- Neutrális anyagcsere hatásai vannak a lipid és húgysav anyagcsere tekintetében (eltérően a béta-blokkolóktól és a diuretikumoktól)

A HOPE vizsgálat *MICRO-HOPE alvizsgálatában* (8) az alaptanulmányba bevont betegek közül a diabeteszesben szenvedők (n=3577) adatait előre elhatározott módon külön elemezték. A vizsgálat eredménye szerint a ramipril diabeteszesben hasonló preventív és protektív cardiovascularis hatásokat mutatott, mint a nem diabeteszes, bizonyított vascularis betegekben, valamint csökkentette a manifeszt diabeteszes nephropathia kialakulásának kockázatát (24%-kal) is.

Diabeteszes nephropathiában az agresszív antihipertenzív kezelés renoprotectiv, azaz gátolja a betegség progresszióját, csökkenti a proteinuriát és a veseelégtelenséget.

telenség kialakulását. Az ACE-gátlók nephropathiában bizonyítottan csökkentik a vesepótló kezelés szükségességét és a halálozást. Preventív hatékonyságuk nemcsak a manifeszt nephropathia, hanem már a microalbuminuria stádiumában is bizonyított (MICRO-HOPE tanulmány).

A dihidropiridin kalcium-antagonisták helye a hipertonia kezelésében

A dihidropiridin kalcium antagonisták csökkentik a vérnyomást a leghatékonyabban az antihipertenzív készítményeink közül. A legújabb szakmai irányelvek szerint különösen ajánlottak, ha a hipertonia idős kori, izolált szisztolés, vagy koszorúérbetegséghez, perifériás érbetegséghez társul. Emellett számos in vitro, valamint állatkísérletes adat szerint a kalcium antagonisták képesek az atherosclerotikus folyamat gátlására: védik az érfalat a kalcium túlterhelés ellen. A *HOT-tanulmány* diabéteszes alcsoportjában igazolódott először, hogy a tartós hatású *felodipinen* alapuló, ACE-inhibitort is tartalmazó kombinált antihipertenzív kezeléssel elért szigorú vérnyomás beállítás hatékonyabb volt az ischaemiás szívbetegség prevenciójában és a cardiovascularis mortalitás csökkentésében, mint a kevésbé szigorú beállítás. Az eddigi legnagyobb antihipertenzív vizsgálatban az *ALLHAT tanulmányban* (9) egyértelműen igazolódott a tartós hatású dihidropiridin kalcium-antagonista amlodipin koszorúérbetegség elleni védő hatása és biztonságossága hipertóniában, beleértve a diabéteszhez társuló kórformát.

Az ACE-gátló és dihidropiridin kalciumantagonista kombináció előnye diabéteszhez társuló hipertóniában:

Igen hatékony antihipertenzív kombináció, teoretikusan a legkifejezettebb szervprotektív hatással, ami nagyon fontos a diabéteszhez társuló hipertóniában szükséges szigorú célérték eléréséhez és a szövődmények megelőzéséhez. Additív az antihipertenzív hatás, mivel a kalciumantagonistáknak van bizonyos diuretikus hatásuk, ami fokozhatja az ACE-gátló hatékonyságát.

Különösen hatékonyak lehetnek a nephroprotektív és a balkamra hypertrophia elleni védelemben, valamint kísérő ischaemiás szívbetegség esetén mivel mindkét szer ezen hatásai kifejezettek. Preferálandók proteinúriával járó nephropathia esetén is, ahol a célértékek még szigorúbbak (ACE-gátló komponens miatti protektív hatás és a kalciumantagonista miatti kifejezett antihipertenzív hatás).

A randomizált, kettős-vak, keresztezett NEPHROS vizsgálat (10) bizonyította, hogy a ramipril és a felodipin

ER kombinált adásának antihipertenzív hatékonysága jelentősen meghaladta az egyes készítményekét a megfelelő vérnyomáskontrollt elérők arányszáma tekintetében hipertóniás nephropathiás betegekben. Fontos eredmény, hogy a GFR csökkenésének progressziója is mérséklődött a kombinált kezelés hatására az egyes monoterápiákhoz képest.

Emellett az ACE-gátlók mérsékelhetik a kalcium-antagonisták mikrocirkulációs mechanizmusú lábszár-ödémát előidéző mellékhatását, ami a praecapilláris arteriolákra gyakorolt fokozott dilatatív hatásukkal kapcsolatos. Ezt ellensúlyozzák ACE-gátlók, mivel főként a postcapilláris venulákat dilatálják. Mindezek alapján az új, ramipril és felodipin ER-t tartalmazó fix kombinációs készítmény megfelel az optimális fix kombináció fentiekben megfogalmazott kritériumainak és a diabéteszhez társuló hipertonia kezelési irányelveinek egyaránt.

IRODALOM

1. Isles CG, Walker LM, Beevers GD et al.: Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertension*, 1986; 4:141-156. – 2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG. et al.: Effects of intensive blood pressure lowering and dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998;351:1755-1762. – 3. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L, Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971-2000 *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):531-9. – 4. Mancia G, Failla M, Grappiolo A. et al.: Present and future role of combination treatment in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 3(Suppl. 2) S41-S44, 1997. – 5. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46. – 6. A hipertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. Az Országos Belgyógyászati Intézet, a Belgyógyász Szakmai Kollégium és a Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. *Hypertonia és Nephrologia*, 2001; S2: 25-48. – 7. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153. – 8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet*. 2000;255:253-259. – 9. Herlitz H, Harris K, Risler T, The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16: 2158-2165. – 10. The ALLHAT Officers and Coordinators for 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*. 2002;288:2981-2997