

A Tarka® helye a terápiában

Ahogy a hypertonológus látja

Dr. Barna István

Korszerű antihypertensív terápia – a fix kombináció helye

A hypertonia gyakori betegség, hisz az egész lakosság több mint 25%-át érinti. Jelentőségét azonban az adja, hogy a betegség következtében kialakuló elváltozások az egész világon a harmadik leggyakoribb halálok. A célvérnyomásérték elérése minden hypertoniás beteg esetén a prevenció leghatékonyabb eszköze.

A hypertoniás beteg terápiájának elsődleges célja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatának maximális csökkentése. Ez megköveteli az olyan összes felismert rizikófaktor elleni küzdelmet, mint a dohányzás, diabetes mellitus vagy az emelkedett koleszterinszint, valamint a célszervkárosodások és a társbetegségek gyógyítását is. A hypertonia nem gyógyszeres kezelésének megfelelő életmód-változtatás javasolt mindenkinek, ami a gyógyszeres antihypertensív kezelésre szoruló betegek további terápiájában is alapvető fontosságú. A nem gyógyszeres terápia közül a testsúly csökkentése, az alkoholfogyasztás mérséklése és a sóbevitel korlátozása, a dohányzás felfüggesztése és a fokozott testmozgás bizonyítottan hatékony a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkentésében.

A Magyar Hypertonia Társaság megfogalmazta a gyógyszeres terápia alapelveit, melyben a nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve első ízben jelent meg, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás elérése, valamint a mellékhatások csökkentése érdekében a *gyógyszer-kombinációk* alkalmazása ajánlott⁽¹⁻³⁾. Két gyógyszer kis dózisban történő alkalmazása csökkentheti a mellékhatások gyakoriságát és előnyösebb a betegek együttműködésének (compliance) javítása miatt. Ha a hypertonia mellett olyan társbetegség (diabetes mellitus) vagy állapot (metabolikus szindróma) állapítható meg, melyben a vérnyomás normalizálásához valószínűleg több gyógyszer alkalmazása válik szükségessé, indokolt lehet gyógyszer-kombinációval kezdeni a kezelést⁽⁴⁾. Ha a hypertoniának sem szövődménye, sem társbetegsége nincs, és speciális állapot (gyermekkor, terhesség, időskor) sem áll fenn, akkor bármelyik szer alkalmazható, beleértve az alacsony dózisú fix kombinációkat is.

Ismert, hogy a hypertoniás betegek monoterápiával csak kis százalékban tehetők normotoniássá, csak 30-40%-ban sikeres a célvérnyomásérték

elérése. Az MRCII, SHEP, STOP vizsgálatokban a kezdetben monoterápiával kezelt betegek 40-70%-a a vizsgálat befejezésekor kombinációs kezelésben részesült a célvérnyomás elérése reményében, érdekében⁽⁵⁾.

ACE-gátló és kalcium-antagonista fix kombinációja

Az **angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók** a számos randomizált, kontrollált vizsgálat alapján „A” evidenciaszinten bizonyítottan ajánlott szerek. Elsőként választhatók monoterápiában hypertoniás betegek kezelésére szövődésménymentes esetekben. Társuló balkamra-hypertrophia, balkamra-diszfunkció, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, atrioventricularis vezetési zavar, akut szívinfarktust követően, stroke utáni állapotban, enyhe, középsúlyos és súlyos krónikus veseelégtelenség, vesepótló kezelés, perifériás verőérbetegség, aortaaneurysma, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, elhízás, dyslipidaemia, alkoholizmus, szorongás, depresszió, időskori hypertonia esetén is igazolt hatékonyságuk. Az ACE-gátlók fő indikációja a hypertonia mellett a szívelégtelenség, balkamra-diszfunkció, szívinfarktust utáni állapot és az 1-es típusú diabeteshez társuló nephropathia. Az ACE-gátlók az ösztromortalitást, a cardiovascularis mortalitást, a revaszkularizációt, a neuropathiát és retinopathiát, a veseelégtelenség progresszióját, valamint a szívelégtelenséget és a hirtelen halál kialakulását egyaránt csökkentették 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben. Terhesség, kétoldali arteria renalis stenosis, valamint hyperkalaemia a legfontosabb ellenjavallata alkalmazásuknak.

Kalcium-antagonisták alkalmazása ajánlott hypertoniabetegségben balkamra-hypertrophia, balkamra-diszfunkció, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, atrioventricularis vezetési zavar, AMI utáni állapot, stroke utáni állapot, enyhe, középsúlyos és súlyos krónikus veseelégtelenség, vesepótló kezelés, perifériás verőérbetegség, aortaaneurysma, dyslipidaemia, hyperurikaemia, hyperthyreosis, alkoholizmus, depresszió, izolált systolés hypertonia, időskori hypertonia esetén és a terhességben a második trimesztertől kezdődően. Az atherogenezist gátolják (INTACT, PREVENT, VHAS, INSIGHT, ELSA), emellett fokozzák a nitrogén-monoxid képződést. Számos adat igazolta a kalcium-antagonisták alkalmazásának kedvező hatását diabeteses betegek körében.

A két szer együttes alkalmazása során szinergizmus révén antiproteinuriás hatások, renoprotektív hatásuk, és antihypertensív hatásuk kedvezően összegződnek. A cardiovascularis rizikócsökkenés mellett mind magas, mind alacsony reninszint esetén kiválóan alkalmazható készítmények. Együttes alkalmazásuk során valamennyi vizsgált paraméter kedvezőbb volt, mint a két szer külön alkalmazása esetén. Az ACE-gátló/kalcium-antagonista kombináció a vérnyomás csökkentésében szereplő mechanizmusok révén egymást potenciózzák, így hatásuk összegződik⁽⁶⁾.

A TARKA® antihypertensív hatása, alkalmazása a bizonyítékokon alapuló orvostudomány tükrében (Az NDHP verapamil és ACE-gátló trandolapril kombináció jellemzői)

A **verapamil** több mint 20 éve használt vérnyomáscsökkentő szer, melynek antihypertensív hatékonysága megegyezik a többi kalcium-antagonistáéval (VHAS, VERDI). A verapamil negatív inotrop és kronotrop hatása kedvező előnyt jelent ischaemiás szívbetegségben (APSIS), különösen szívinfartust követően. A DAVIT II vizsgálatban a verapamillal kezelt betegekben szignifikánsan csökkent a reinfarctus gyakorisága a placebóval kezelt csoporthoz (és valamennyi non-dihydropyridin kalciumcsatorna-blokolóhoz) képest.

A **trandolapril** hosszú hatástartamú ACE-gátló, mely az összes hasonló hatású vérnyomáscsökkentővel megegyező módon csökkenti a vérnyomást. A trandolapril a TRACE vizsgálatban – melynek már a 10 éves követésének eredménye is ismert – infarctust követően alkalmazva a reinfarctust, a hirtelen halál gyakoriságát, és egyben a cardiovascularis morbiditást és mortalitást egyaránt csökkentette.

A **Tarka®** a verapamil SR 180 mg és a trandolapril 2 mg fix dózisú kombinációja, mely kombináció antihypertensív hatékonysága nagyobb mértékű, mint bármelyik szeré külön alkalmazva⁽⁷⁾.

A két szer együttes alkalmazása további előnyöket jelentett szívinfartust követően⁽⁸⁾, és diabeteses nephropathiában egyaránt⁽⁹⁾.

A vérnyomáscsökkentő hatás mértékét az **EDICTA** vizsgálatban 715 hypertóniás 2-es típusú diabeteses beteg adata alapján elemezték. A monoterápiához képest szignifikánsan nagyobb mértékű vérnyomáscsökkentő hatékonyságot találtak (-2,7 Hgmm vs. -5,7 Hgmm) a nyolcadik hét végén, és ezzel egyidőben a betegek nagyobb arányban érték el a kitűzött célvérnyomásértéket⁽¹⁰⁾.

A **TRAVEND** vizsgálatban az enalapril/hydrochlorothiazid (20 mg/12,5 mg) és a verapamil SR/trandolapril (180 mg/2 mg) kezelés hatékonyságát hasonlították össze hathónapos kezelést követően 103 hypertóniás, albuminuriás 2-es típusú diabeteses betegben. Mindkét csoportban hasonló mértékű vérnyomás- és albuminuria-csökkenés volt megfigyelhető. A HbA_{1c} értéke a vizsgálat végén a verapamil/trandolapril csoportban nem változott, az enalapril/ hydrochlorothiaziddal kezelt csoportban emelkedett⁽¹¹⁾. A **PROCOPA** vizsgálatban nem diabeteses nephropathiás hypertóniás betegek kezelése során a fix kombinációban adott verapamil SR/trandolapril kezelés (n=119) hasonló vérnyomáscsökkentő hatás mellett szignifikánsan jobban csökkentette a proteinuria mértékét, mint bármelyik szer önállóan alkalmazva.

Az **INVEST** vizsgálatban 22 576 hypertóniás, bizonyítottan koszorúérbeteg kezeltek. A betegek közel 3 évig tartó kezelése során a verapamil és

az atenolol alapú (trandolaprillal és hydrochlorothiaziddal bővíthető) kezelés végén az össz mortalitás, a nem halálos stroke és nem halálos szívinfartus gyakorisága a két csoportban nem különbözött. A verapamil alapú csoportban a frissen kialakult diabetes aránya kisebb volt, az életminőség jellemzők kedvezőbbek voltak, mint az atenolollal kezelt betegekben⁽¹²⁾.

A napjában egy ízben adott Tarka® alkalmazása során mind a nappali, mind az éjszakai vérnyomáscsökkenés mértéke jelezte a szer 24 órát meghaladó hatását⁽¹³⁾. A maradék és csúcshatás (M/Cs) arány (70%) a reggeli vérnyomáskiugrás elmaradása fix kombinációs kezelés esetén kedvezőbb volt, mint bármelyik szer önálló adása esetén⁽¹⁴⁾. Az időskorú hypertoniás betegek hosszú távú fix kombinációs antihypertensív terápiaja Tarka®-val megerősítette a szer biztonságos alkalmazásának lehetőségét⁽¹⁵⁾.

Az a tény, hogy a fix kombinációs antihypertensív készítmény nincs negatív hatással az anyagcserére, ideálissá tette alkalmazását diabetesben, obesitásban, hyperurikaemiával, illetve hyperlipidaemiával társuló állapotokban is⁽¹⁶⁾. Most már a **BENEDICT** vizsgálat eredményeinek ismeretében elmondhatjuk, hogy a Tarka® az egyetlen olyan fix kombinációs vérnyomáscsökkentő gyógyszer, mely bizonyítottan késlelteti a microalbuminuria megjelenését, vagyis kifejezett vesevédő hatása van.

A legújabb irányelvekben megfogalmazott alapelvek alapján a fix dózisú kombinációs kezelés első választásként szövődménymentes hypertoniás betegekben javasolt. Azokban az indikációkban, mikor a hosszú hatású ACE-gátló és NDHP kalcium-antagonista szerek adása javasolt, – akár társbetegség, illetve célszervkárosodás megjelenésekor – a fix dózisú trandolapril/verapamil SR (Tarka®) az igen nagyszámú vizsgálatban bizonyította hatékonyságát.

Irodalom

1. Kiss I. (szerk): Hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei. MHT állásfoglalása. *Hypertonia és Nephrológia* 2004, 8: S2 13-52.
2. Guidelines Committee: 2003 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003, 21: 1011-1053.
3. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The JNC7 Report *JAMA* 2003, 289: 2560-2572.
4. Bama I.: A fix kombinációk helye a hipertónia korszerű kezelésében. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2004, 9: 426-429.
5. Mancia G., Failla M., Grappiolo A. et al.: Present and future role of combination treatment in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 31: 41-44.
6. Farsang Cs.: A gyógyszer-kombinációk jelentősége a hipertonia betegség gyógykezelésében. *Gyógyszereink* 53, 4: 99-104.
7. Viskoper R.: Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination in moderate essential hypertension: a multicenter, double-masked study. *Current Ther. Res.* 1997, 58: 331-342.
8. Hansen J. F., Tingsted L., Rasmussen et al.: Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 1996, 77: 16-21.
9. Bakris G. L., Weir M. R., de Quattro V. et al.: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998, 54: 1283-1289.
10. de la Figuera M. et al.: A prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetics uncontrolled with monotherapy. The EDICTA study. *J. Hypertension* 1999, 17: (S3) S203.
11. Fernandez R., Puig J. G., Rodríguez-Pérez J. C. et al. on behalf of the TRAVEND Study Group: Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type 2-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J. Hum. Hypertens.* 2001, 15: 849-856.
12. Pepine C. J., Thurmond E. H., Marks R. G. et al.: Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 32: 1228-1237.
13. Viskoper R. J., Compagnone D., Dies R. et al.: Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination on 24-hour ambulatory blood pressure profiles of patients with moderate essential hypertension. *Curr. Ther. Res.* 1997, 58: 343-351.
14. Zannad et al.: Trough/peak ratio of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9: 633-643.
15. Holzgreve H. et al.: VerapamilSR/trandolapril combination therapy for the elderly hypertensive patient. *J. Hum. Hypertens.* 1999, 13: 61-67.
16. Schneider M., Lerch M., Papiri M. et al.: Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes. *J. of Hypertens.* 1996, 14: 669-677.