



**Egészség-gazdaságtani és
Technológiaelemzési
Munkacsoport**

Közszolgálati Tanszék

1093 Budapest, Fővám tér 8.

Tel: +36-1-482-5147

Fax: +36-1-482-5033

hecon.uni-corvinus.hu

HunHTA az  tagja
INAHTA

Az indapamid klinikai hatásosságának és eredményességének bemutatása

Irodalmi áttekintés

Budapest
2006. február 20.

szerzők:

dr. Brodszky Valentin

Kárpáti Krisztián

dr. Gulácsi László

szakmai konzulens

Prof. dr. Farsang Csaba

dr. Nagy Viktor

Az indapamid klinikai hatásosságának és eredményességének bemutatása

Irodalmi áttekintés, technológiaelemzési jelentés

2006. február 20.

**Budapesti Corvinus Egyetem, Közzolgálati Tanszék
Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport**

Szerzők:

dr. Brodszky Valentin – Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem, Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája, PhD hallgató

Kárpáti Krisztián – Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem, Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája, PhD hallgató

dr. Gulácsi László – egyetemi docens, Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Szakmai konzulensek:

Prof. dr. Farsang Csaba – tanszékvezető egyetemi tanár, I. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

dr. Nagy Viktor, osztályvezető tudományos munkatárs, II. Belgyógyászati Klinika

dr. Bártfai Ildikó, kardiológus főorvos, Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat

A tanulmány az EGIS Gyógyszergyár Rt. felkérésére készült.

Vezetői összefoglaló

Összefoglaló vélemény az indapamid randomizált kontrollált vizsgálatainak eredményei alapján a következő megállapításokat tehetjük a kardiovaszkuláris események, vérnyomáscsökkentés és célszervkárosodásokkal kapcsolatban.

- Az indapamid hatásosságát több, nagy esetszámú randomizált kontrollált vizsgálat bizonyítja (Emeriau 2001, Marre 2004, Kuo 2003, Rakić 2002, Gosse 2000, Ambrosini 1998, Fiddes 1997, Weidler 1995, PATS 1995, London 2006).
- A stroke és a kardiovaszkuláris események előfordulását csökkenti (PATS 1995).
- Az első vonalbeli vérnyomáscsökkentő szerekkel - amlodipin, candesartan, enalapril - összehasonlítva az indapamid megegyező mértékben csökkenti mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást (Emeriau 2001, Gosse 2000, Marre 2004, Rakić 2002, London 2006).
- A thiazid diuretikumokkal – hydrochlorothiazid, chlortalidon - összehasonlítva a szisztolés vérnyomást kedvezőbben befolyásolja ((Emeriau 2001, Rakić 2002).
- A bal kamra hypertrophiát enalaprilhoz képest jobban mérsékli. A diuretikumok közül csak az indapamid esetében állnak rendelkezésre adatok a balkamra hypertrophia csökkentéséről. Az indapamid vérnyomáscsökkentéstől függetlenül mérsékli a balkamra hypertrophiát (Gosse 2000, Rakić 2002).
- A mikroalbuminuriát enalaprillal megegyező mértékben csökkenti (Marre 2004).
- Az időskorban a fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelentő pulzus nyomást az indapamid jobban csökkenti, mint az amlodipin, és hasonló mértékben mint a candesartan (London 2006).
- Izolált szisztolés hypertonia esetében kedvező az indapamid alkalmazása, mert vérnyomáscsökkentő hatása függ a kiindulási vérnyomás nagyságától, ezért nem csökkenti az egyébként nem emelkedett diasztolés vérnyomást (PATS 1995, Ambrosini 1998, Fiddes 1997, Weidler 1995).
- Mellékhatás profilja szignifikánsan nem különbözik a placebótól (PATS 1995, Ambrosini 1998, Fiddes 1997, Weidler 1995).
- Közel neutrális anyagcsere hatása miatt cukorbetegség és metabolikus szindróma esetén alkalmazása előnyösebb egyéb thiazid diuretikumoknál (MHT 2005).

Háttér

Elemzésünk célja a thiazidszerű diuretikum, az indapamid hatásosságának vizsgálata. A hatásosság megítéléséhez az elmúlt tíz év randomizált kontrollált vizsgálatait tekintettük át és elemeztük. Célunk az indapamid önálló hatásnak vizsgálata, ezért a részletes elemzésbe a kombinációval történt vizsgálatokat nem vonjuk be, azonban a megfelelő kép kialakítása érdekében röviden áttekintjük a kombinációs vizsgálatokat is.

A thiazidok a vérnyomáscsökkentő kezelés első vonalbeli szereik. Hatékonyságuk kiváló, a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást erőteljesen csökkentik. A JNC 7 az ESH-ESC 2003 és az MHT 2005. ajánlások szerint a kontraindikációk betartása mellett a thiazid típusú diuretikumok elsőként ajánlott vérnyomáscsökkentő szerek.

Egy 192 478 beteg bevonásával elvégzett metaanalízis (Psaty 2003) szerint az alacsony dózisu vízajtó terápia a leghatásosabb a kardiovaszkuláris megbetegedés és halálozás megelőzésében. Az elemzés szerzői egy későbbi kiegészítésben (Psaty 2004) a különböző vízajtó terápiákat vizsgálják, és megállapítják, hogy a kedvező kardiovaszkuláris hatás hasonló mértékű a különböző thiazid típusú vízajtók között. Az elemzésbe bevont indapamidra is igaz, a fenti megállapítás.

A kemény végpontok (stroke, kardiovaszkuláris esemény) mellett az indapamid a köztes végpontok (vérnyomás, balkamra hypertrophia, mikroalbuminuria) esetében is kedvező tulajdonságokat mutat több összefoglaló tanulmány szerint is. (Baguet 2005, Sassard 2005, Weideman 2001).

A Magyar Hypertonia Társaság ajánlása (2005) több esetben is kiemeli az indapamid alkalmazását:

- Metabolikus szindróma fennállásakor az ajánlás az indapamidot javasolja a diuretikumok közül.
- Cukorbetegség esetén a thiazid diuretikumok elsőként választható szerek. Kombinációs kezelés esetén, ami cukorbetegség fennállásakor szinte mindig szükséges „a közel-neutrális anyagcserehatása miatt az indapamid előnyben részesítendő.”

- Bal kamra hypertrophia esetén az ajánlás a diureticumok közül csak az indapamidot javasolja a magas vérnyomás kezelésében, a bal kamra tömegére gyakorolt kedvező hatása miatt.

Módszer

A rendelkezésre álló metaanalízisek és összefoglalók nem vonják be az összes rendelkezésre álló vizsgálatot az elemzésbe, ezért tanulmányunkban egy átfogóbb elemzést végzünk az indapamid hatásosságáról.

Az irodalomkutatás során áttekintettük az 1995-2005 között megjelent publikációkat. A keresés során a Cochrane Collaboration, a randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításában szenzitív módszerével áttekintettük a MEDLINE adatbázist. Elemzésünk célja az indapamid hatásosságának vizsgálata, ezért a keresés során a célunk az volt, hogy azokat a tanulmányokat keressük meg, amelyekben az indapamid önállóan (nem kombinációban szerepel). Az indapamidra elvégzett keresés 199 citációt eredményezett, amelyekből 8¹ vizsgálatot (12 citáció) vontunk be az elemzésbe. Az X-CELLENT vizsgálat (N=1762) a számítások elvégzése után került publikálásra, azonban az eredmények lényeges információt adnak az indapamid hatásának megítéléséhez, ezért néhány esetben utólag bevontuk a vizsgálatba.

A 9 vizsgálatban 10 108 beteg adatait elemeztük.

Eredmények

- vérnyomás

4 randomizált kontrollált vizsgálat (Ambrosini 1998, Fiddes 1997, Weider 1995, PATS 1995) placebóval hasonlítja össze az indapamidot. A szisztolés vérnyomást 6,83 Hgmm-rel (95% CI: 5,82-7,83), a diasztolés vérnyomást 3,44 Hgmm-rel (95% CI 2,89-3,98) nagyobb

¹ 4 vizsgálatot nem vontunk be az elemzésbe, mert vizsgálatok tervezés (cross-over trial) nem volt alkalmas az összehasonlító statisztikai elemzésre, vagy az eredményeket nem közölték megfelelő formában. Ezeket a vizsgálatokat csak leírjuk és bemutatjuk a legfontosabb eredményeiket.

mértékben csökkentette az indapamid mint a placebo (1. és 2. ábra). A különbség mindkét esetben szignifikáns.

5 randomizált kontrollált vizsgálat (Emeriau 2001, Marre 2004, Rakić 2002, Gosse 2000, London 2006 X-CELLENT) különböző vérnyomáscsökkentő kezelésekkel hasonlítja össze az indapamidot A 5 vizsgálatban 2 856 beteg adatai alapján, az indapamid kedvezőbb hatást mutat az egyéb vérnyomás-csökkentő kezelésekhez képest. A szisztolés vérnyomást 1,36 Hgmm-rel (95% CI 0,37-2,36) (3. ábra) nagyobb mértékben csökkenti mint a többi kezelés, a különbség szignifikáns ($p=0,007$). A diasztolés vérnyomás csökkentésében nincs szignifikáns különbség az indapamid és a többi kezelés között: -0,16 Hgmm (95% CI -0,80-0,48) (4. ábra).

A kiindulási és kezelés utáni vérnyomásértékek különbségének súlyozott átlagának segítségével is megbecsültük az indapamid vérnyomás-csökkentő hatását. A módszert már korábban is használta Baguet (Baguet 2005). Eredményeink –nagyobb vizsgált betegszám mellett – megerősítik Baguet eredményeit. Elemzésünk szerint az indapamid a magas vérnyomású betegeknél a szisztolés vérnyomást 20,43 Hgmm-rel (95% CI 19,32-21,53), a diasztolés vérnyomást 11,24 Hgmm-rel (95% CI 10,60-11,88) csökkenti a kiindulási értékekhez képest. A szisztolés vérnyomás esetében a csökkentés mértéke indapamid esetében nagyobb, mint az általában használt vérnyomáscsökkentők esetében.

3 RCT-ben az indapamid hatásosságát vizsgálják időskorú, magas-vérnyomású betegeknél. Az indapamid az amlodipin és a hydrochlorothiazid vérnyomáscsökkentő hatása között nem volt szignifikáns különbség kimutatható (Emeriau 2001). 2 RCT-ben (Fiddes 1997, Weidler 1995) placebóval hasonlítják össze az indapamidot. A két tanulmány eredményeit összegezve, a szisztolés vérnyomás-csökkentő hatás 7,0 Hgmm-rel (95% CI 4,44-9,56), a diasztolés vérnyomáscsökkentő hatás 3,76 Hgmm-rel (95% CI: 2,37-5,14) nagyobb indapamiddal kezelt betegeknél, mint a placebo csoportban.

Az X-CELLENT vizsgálat eredményei szerint az indapamid hatása kedvezőbb mint az amlodipiné, mert szignifikánsan nagyobb mértékben csökkenti a pulzus nyomást, ami időskorban fontos kardiovaszkuláris rizikófaktor.

- célszervkárosodás

2 RCT-ben az indapamid hatását vizsgálják bal kamra hypertrophiára (Gosse 2000, Rakić 2002). Gosse vizsgálatában az indapamid szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a balkamrai izomtömeg indexet, mint az enalapril, a különbség $6,5 \text{ g/m}^2$ (95% CI: 0,81-12,19). Egy kisebb esetszámú vizsgálatban (Rakic 2002) (n=80) nem mértek szignifikáns különbséget az indapamid és más vérnyomáscsökkentők között a balkamrai izomtömeg indexre gyakorolt hatásában, minden vizsgált kezelés kedvezően befolyásolta a balkamra hypertrophiát.

Egy randomizált kontrollált vizsgálatban (Marre 2004) az indapamid hatása kerül összehasonlításra az ACE-gátló enalaprillal. A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy az indapamid az ACE-gátlókkal megegyező mértékben csökkenti a mikroalbuminuriát.

- stroke

Jelenleg egy vizsgálatban (PATS 1995) állnak rendelkezésre adatok az indapamid hatásáról kemény végpontokban. A HYVET vizsgálat (Bulpitt 2001) szintén kemény végpontokat vizsgál idős magas-vérnyomásos betegeknél, ennek eredménye a közeljövőben várható.

A PATS vizsgálat egy multicentrikus, Kínában elvégzett vizsgálat, amelybe 5665, stroke-on átesett beteg került bevonásra. A vizsgálat végpontjai az újabb stroke előfordulása, kardiovaszkuláris esemény vagy halálozás előfordulása. 2 éves követés után az indapamid-kezelési csoportban kisebb volt a stroke és a kardiovaszkuláris események előfordulásának aránya mint a placebo csoportban. Az eredmények szerint, 48 stroke-on átesett beteget indapamid kezelésével megelőzhető egy újabb stroke esemény (NNT=47,8 95% CI 29,6-126,6). Ugyanez az érték kardiovaszkuláris esemény esetében 52 (NNT=52,1 95% CI 30,2-192,3).

-kombinációs vizsgálatok

10 randomizált kontrollált vizsgálatot tekintettünk át. Egy nagy betegszámú tanulmány vizsgál kemény végpontokat, a PROGRESS vizsgálat. A vizsgálat 3 054 betegszámú alcsoportjában a perindopril-indapamid kombináció kerül összehasonlításra placebóval. A

kombinációs kezelés szignifikáns mértékben csökkenti a vérnyomást, továbbá a stroke és a kardiovaszkuláris események előfordulását placebóhoz, illetve monoterápiához képest.

A kombinációs terápia placebóhoz képest a mikroalbuminuria mérséklése tekintetében is kedvezőbb mint a placebó.

Megbeszélés

Az indapamid hatásosságát több, nagy esetszámú randomizált kontrollált vizsgálat bizonyítja. A különböző tanulmányok vizsgálják az indapamid hatásosságát kardiovaszkuláris esemény, vérnyomás és célszervkárosodás szempontjából is. Az indapamid összehasonlításra kerül placebóval és a vérnyomáscsökkentő kezelés első vonalbeli szereivel is.

Az indapamid **a szisztolés és diasztolés vérnyomást** a placebóhoz képest nagyobb mértékben csökkenti. Az első vonalbeli vérnyomáscsökkentő szerekkel (amlodipin, candesartan, enalapril) összehasonlítva az indapamid megegyező mértékben csökkenti mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást. A thiazid diuretikumokkal – hydrochlorothiazid, chlortalidon - összehasonlítva a szisztolés vérnyomást kedvezőbben befolyásolja. Az idős korban fontos kardiovaszkuláris rizikót jelentő pulzusnyomásra (aminek jelentőségét a magyar hipertonia irányelv is kiemeli) az indapamid kedvezőbb hatást gyakorol, mint a kezelés első vonalbeli szereit. Amlodipinnél szignifikánsan nagyobb mértékben csökkenti a pulzusnyomást, candesartanhoz hasonlóan is nagyobb a pulzusnyomás csökkenés elérhető el indapamiddal, de ebben az esetben a különbség nem szignifikáns.

Az indapamid vérnyomáscsökkentő hatása függ a kiindulási vérnyomásértéktől, magasabb vérnyomás esetén nagyobb csökkenés várható.

A magas vérnyomás okozta **célszervkárosodásokat** is kedvezően befolyásolja az indapamid. A bal kamra hypertrophiát mérsékli, ez a hatás kedvezőbb, mint az ACE-gátló enalaprillal elérhető hatás. A vizsgálatban a két kezelési ág között nem volt különbség a vérnyomáscsökkentő hatásban, vagyis az indapamid a vérnyomáscsökkentéstől függetlenül mérsékli a balkamra tömegét. Ez pedig azért tekinthető kiemelkedő fontosságúnak, mert az eddig befejezett nagy tanulmányok között elenyésző azok száma, amelyben a vizsgálati karokon azonos vérnyomáscsökkenést értek el (LIFE, trandolapril vizsgálatok).

A mikroalbuminuriát is mérsékli az indapamid, hasonló mértékben mint az enalapril.

A **kardiovaszkuláris események előfordulását** is csökkenti az indapamid. A stroke és a kardiovaszkuláris események előfordulást csökkenti, 48 illetve 52 beteget kell kezelni egy esemény megelőzéséhez.

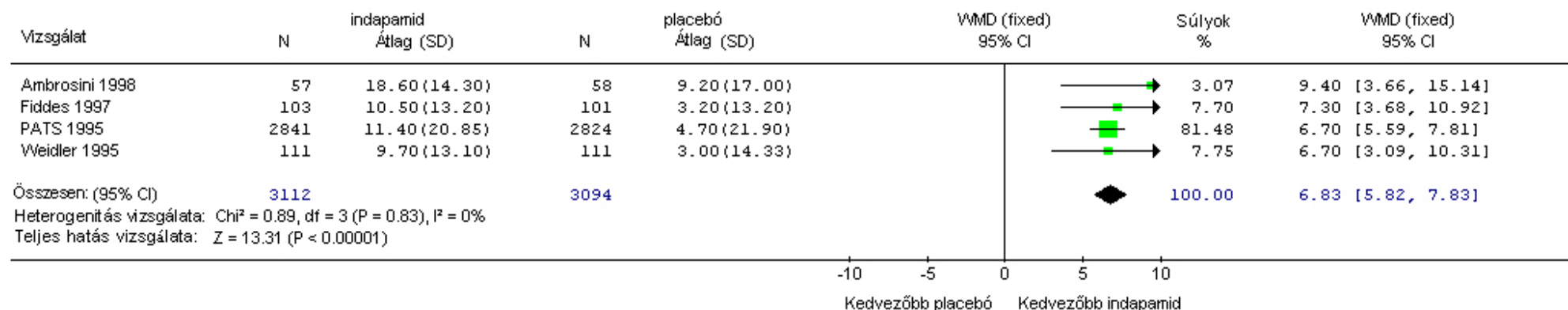
A **thiazid diuretikumokkal összehasonlítva** azt mondhatjuk, hogy az indapamid jobban mérsékli a szisztolés vérnyomást. A célszervkárosodást is kedvezőbben befolyásolja, mint a többi thiazid diuretikum. Közel neutrális anyagcsereprofilja is kedvezőbb mint a thiazid diuretikumoké, ezért cukorbetegségben és metabolikus szindrómában kedvezőbb az alkalmazása.

Az **első vonalbeli vérnyomáscsökkentő szerek** – amlodipin, enalapril, candesartan – és az indapamid vérnyomáscsökkentő hatásában nem mutatkozik szignifikáns különbség. Az indapamid alkalmazása előnyösebb balkamra hypertrophiában, mint az enalaprilé. Időskorban az indapamid hatása kedvezőbb, mint az amlodipiné, mert jobban csökkenti a pulzusnyomást. Izolált szisztolés hypertonia esetén hatása kedvezőbb, mint az amlodipiné, mert a nem emelkedett diasztolés vérnyomást az indapamid nem csökkenti.

1. ábra Indapamid és placebo összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében - szisztolés vérnyomás

Összehasonlítás: indapamid vs placebo

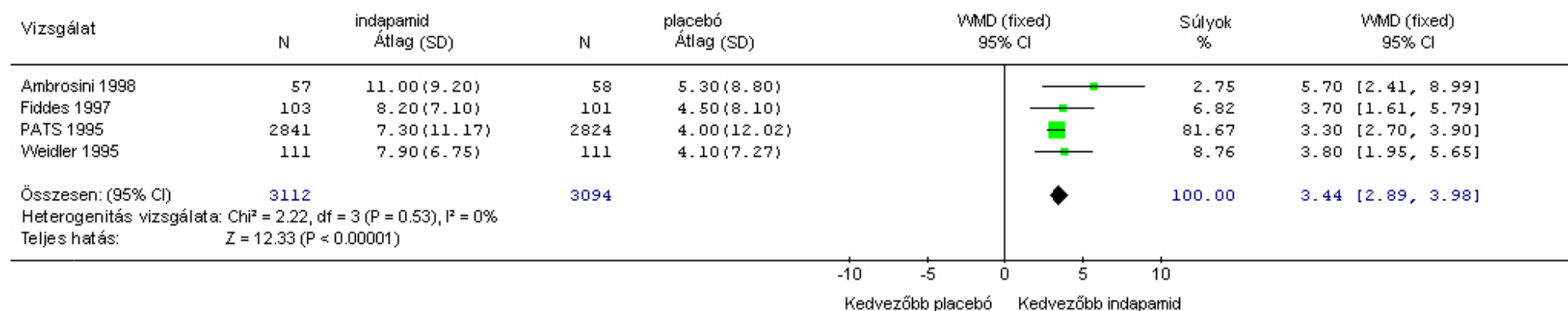
Végpont: Szisztolés vérnyomás-különbség



2. ábra Indapamid és placebo összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében - diasztolés vérnyomás

Összehasonlítás: indapamid vs placebo

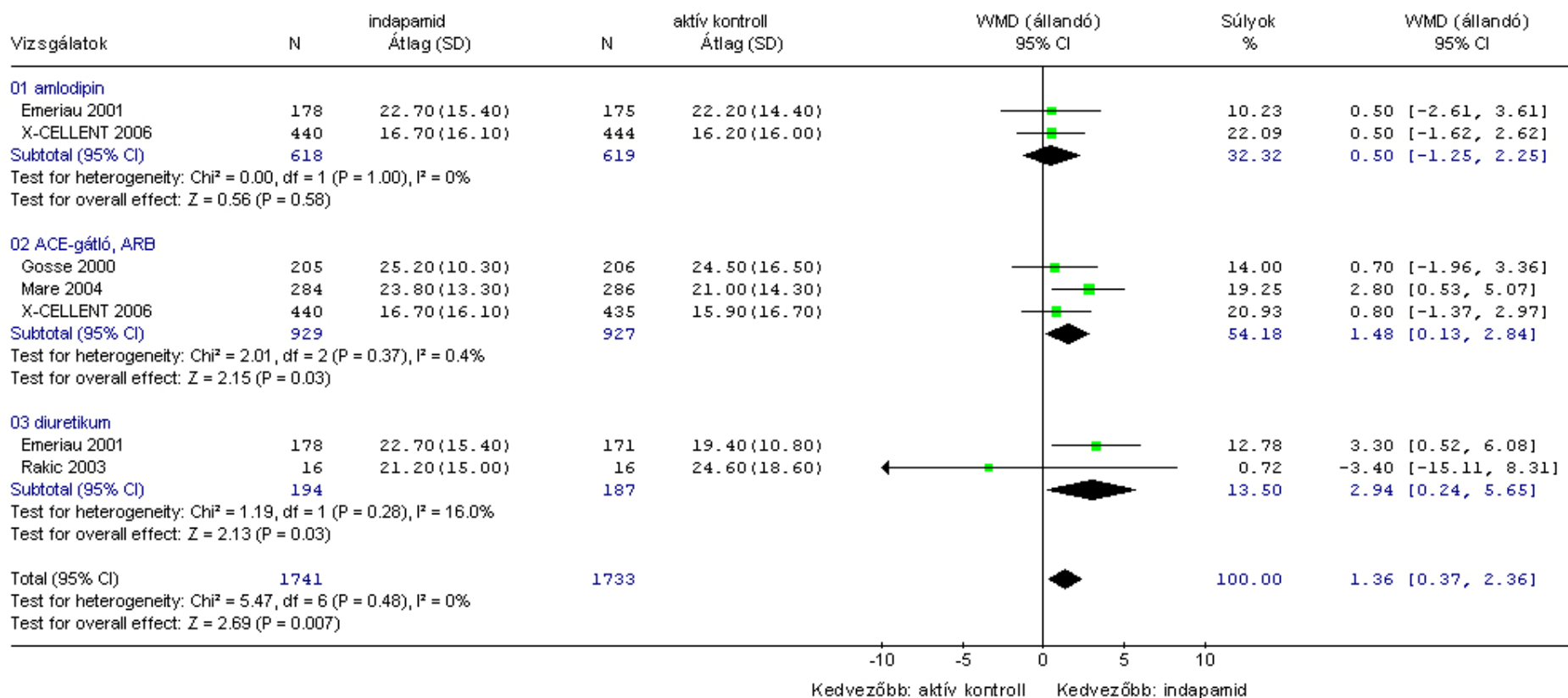
Végpont: Diasztolés vérnyomás-különbség



3. ábra Indapamid és más vérnyomáscsökkentők összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében – szisztolés vérnyomás

Összehasonlítás: indapamid vs. aktív kontroll

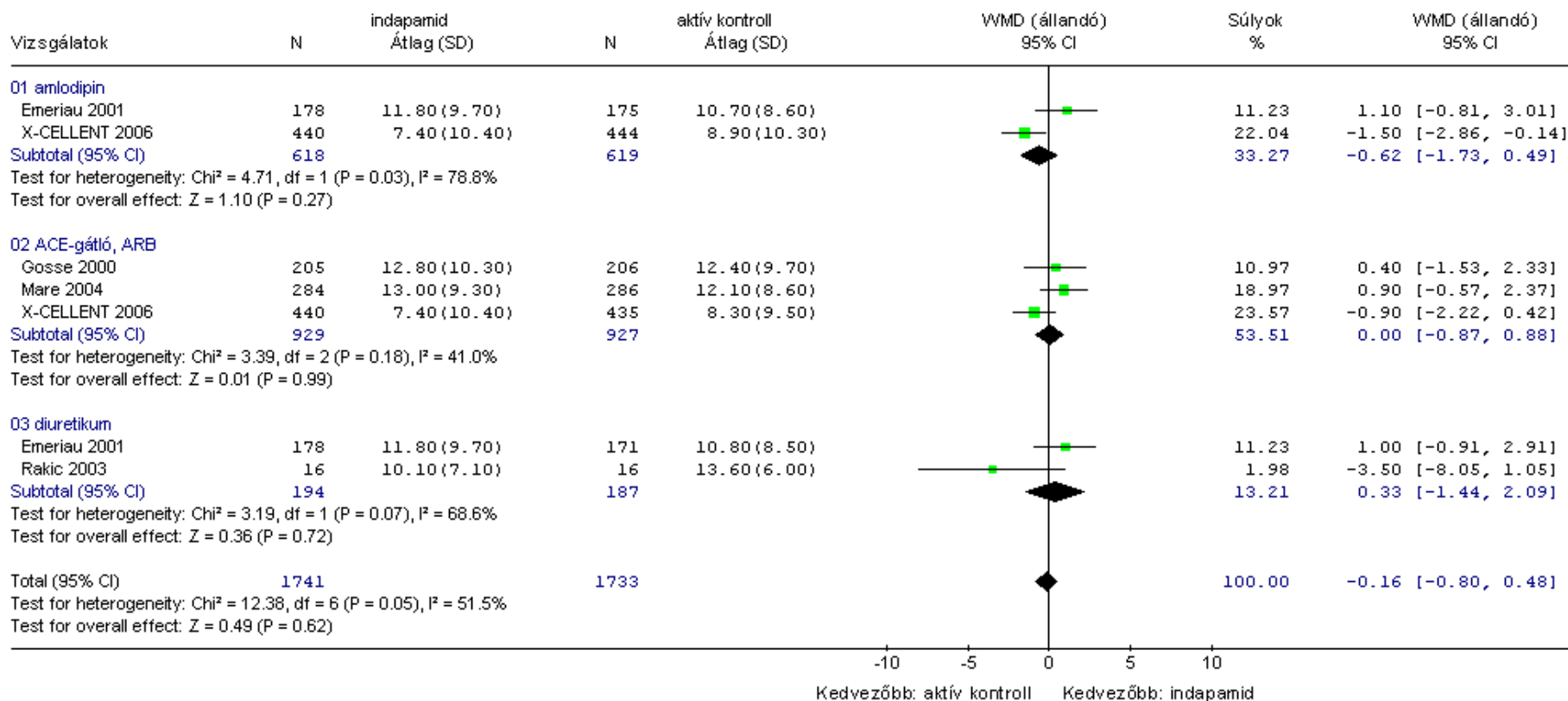
Végpont: SBP



4. ábra Indapamid és más vérnyomáscsökkentők összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében – diasztolés vérnyomás

Összehasonlítás: indapamid vs. aktív kontroll

Végpont: DBP



Tartalomjegyzék

1	Táblázatok és ábrák jegyzéke.....	14
2	Rövidítések.....	16
3	Magas vérnyomás.....	17
4	Diureticumok.....	18
5	Időskori hypertonia és izolált szisztolés hypertonia.....	22
5.1	Antihypertensiv terápia időskorban és ISH esetén.....	23
6	Módszer.....	24
6.1	Irodalomkutatás.....	24
6.2	Minőségértékelés.....	26
6.3	Elemzés.....	28
7	Randomizált kontrollált vizsgálatok – klinikai hatékonyság.....	29
7.1	Mare 2004 – NESTOR vizsgálat.....	29
7.2	Emeriau et al. 2001.....	33
7.3	Fiddes 1997.....	34
7.4	Ambrosioni et al. 1998.....	35
7.5	Gosse 2000 – LIVE vizsgálat.....	36
7.6	Post-stroke antihypertensive treatment study.....	38
7.7	Kuo 2003.....	40
7.8	Rakić 2002.....	41
7.9	Weidler 1995.....	42
7.10	Martins 1996, Molyneaux 1996, Madkour 1996.....	43
7.11	London 2006 – X-CELLENT vizsgálat.....	44
8	Mellékhatások, anyagcsere-hatások a vizsgálatokban.....	51
9	Indapamid-perindopril kombináció vizsgálata.....	56
10	Megbeszélés- a vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása.....	58
10.1	Indapamid vs. placebo.....	58
10.2	Indapamid vs. vérnyomáscsökkentő kezelések.....	59
10.3	Indapamid időskorban.....	63
10.4	Balkamra hypertrophia.....	63
10.5	Mikroalbuminuria.....	63
10.6	Vérnyomáscsökkentés mértéke.....	64
10.7	Az eredményeink összehasonlítása metaanalízisekkel.....	67
10.8	Weidmann 2001.....	67
10.9	Baguet 2005.....	67
11	Irodalom.....	69
12	Mellékletek.....	74

1 Táblázatok és ábrák jegyzéke

1. ábra A vízajtók hatásának helye és mechanizmusa.....	19
2 táblázat Az RCT-k felkutatására használt keresési stratégia.....	24
3 ábra A publikációk értékelésének folyamata.....	26
4 táblázat A vizsgálatok minőség-értékelésében használt kérdés-lista, és a kritériumok feltételei	27
5 táblázat NESTOR vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	30
6 táblázat A betegek általános adatai a beválogatáskor	31
7 táblázat Emeriau 2001 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	34
8 táblázat Fiddes 1997 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	35
9 táblázat Az Ambrosini által elemzett két RCT beválogatási és kizárási kritériumai	36
10 táblázat A LIVE vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai.....	37
11 táblázat A PATS beválogatási és kizárási kritériumai	38
12 táblázat A PATS vizsgálatban közölt valószínűségi-arányok, illetve az eredmények alapján számolt relatív-kockázat és NNT értékek.....	39
13. ábra A PATS vizsgálatban az indapamid/placebó valószínűségi hányadosok (OR) az egyres végpontokban	40
14 táblázat A Kuo 2003 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	41
15 táblázat A Rakić 2002 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai.....	42
16 táblázat A Weidler 1995 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	43
17 táblázat Az X-CELLENT vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	45
18 táblázat Az elemzésbe bevont RCT-k legfontosabb jellemzői.....	46
19 táblázat A vizsgálatokban tapasztalt vérnyomáscsökkentő hatás összehasonlítása	48
20 táblázat Az elemzésbe bevont vizsgálatok minőségi értékelése	50
21 ábra Az indapamid és a placebo összehasonlítása a gyógyszerhez köthető mellékhatások előfordulásának gyakoriságában	52
22 ábra Az vércukor-szint változása indapamid kezelés hatására.....	53
23 ábra A koleszterin-szint változása indapamid kezelés hatására.	54
24 táblázat Mellékhatások, cukor- és zsírsanyagcsere paraméterei a vizsgálatokban	55
25 táblázat A perindopril-indapamid kombinációval végzett RCT-k legfontosabb jellemzői57	
26 ábra Indapamid és placebo összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében - szisztolés vérnyomás.....	60

27 ábra Indapamid és placebo összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében - diasztolés vérnyomás	60
28 ábra Indapamid és más vérnyomáscsökkentők összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében – szisztolés vérnyomás	61
29 ábra Indapamid és más vérnyomáscsökkentők összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében – diasztolés vérnyomás	62
30 ábra Az indapamid szisztolés vérnyomáscsökkentésének mértéke.....	65
31 ábra Az indapamid diasztolés vérnyomáscsökkentésének mértéke	66

2 Rövidítések

AER	Albumin Excretion Rate
AMI	Acute Myocardial Infarction (heveny szívizominfarktus)
CI	Confidence Interval (konfidencia intervallum)
CV	CardioVascular (keringési)
DBP	Diastolic Blood Pressure (diasztolés venoms)
DM	Diabetes Mellitus (cukorbetegség)
HCT	Hydrochlorothiazide
ITT	Intention-to-treat
LVM	Left Ventricular Mass (balkamra tömeg)
LVMi	Left Ventricular Mass Index (balkamra tömeg index)
OR	Odds Ratio (valószínűségi hányados)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomizált Kontrollált Vizsgálat)
RD	Risk Difference (kockázat különbség)
RR	Relative Risk (relative kockázat)
SBP	Systolic Blood Pressure (szisztolés vérnyomás)
SD	Standard Deviation (szórás)
SE	Standard Error (standard hiba)
SR	Sustained Release
UACR	Urinary Albumin Creatinin Ratio
WMD	Weighted Mean Difference (súlyozott átlagos különbség)

3 Magas vérnyomás

A magas vérnyomás lényegében egy mérőeszközzel (vérnyomásmérővel) észlelt tünet, melynek háttérében számos kórok lehetséges. Ha egyértelműen definiálni tudjuk a vérnyomás emelkedéséhez vezető folyamatot ill. betegséget, akkor *secundaer hypertoniáról* beszélünk, míg ha ilyen aetiológiai tényezőt a kivizsgálás során nem találunk, akkor *primaer*, azaz ismeretlen eredetű, *essentialis hypertoniát* (= hypertonia betegséget) állapítunk meg.

A magas vérnyomás a kardiovaszkuláris megbetegedések egyik leggyakoribb rizikófaktora. Az ISZB háttérében 58 %-ban, a stroke háttérében 72 %-ban magas vérnyomás igazolható.

Fontos célszervkárosodások:

- Balkamra hypertrophia
 - EKG Sokolow index $>38\text{mm}$,
 - echocardiographia: balkamra tömegindex (LVMI) férfi $>125\text{ gm}^2$, nő $>110\text{ gm}^2$,
- Carotis Doppler vizsgálatnál
 - atheroscleroticus plakk kimutathatósága és/vagy
 - az intima-media vastagság (IMT) $>0.9\text{mm}$,
- A szérum kreatinin szintjének enyhe emelkedése
 - Férfiakban $115\text{-}133\text{ }\mu\text{mol/l}$ közötti érték, nőkben $107\text{-}124\text{ }\mu\text{mol/l}$ közötti érték,
- Mikroalbuminuria
 - $30\text{-}300\text{ mg}/24\text{ órai}$ ürítés,
 - albumin/kreatinin arány férfiakban >22 , nőkben $>31\text{ mg/g}$.

A hypertoniás betegek kezelésének célja:

- gátolni kell a hypertoniás károsodások, illetve szövődmények kialakulását, ezáltal meghosszabbítani a betegek élettartamát, csökkenteni a mortalitást
- javítani kell a betegek életminőségét.

A magas vérnyomás kezelésének alapvető szempontjait a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása (2005) foglalja össze a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján. Az

ajánlás szerint a diuretikumok elsőként választható hatóanyag-csoport a magas vérnyomás kezelésben, és az összes hatóanyag-csoporttal kombinálhatóak.

Az ajánlás több esetben is figyelmet fordít az indapamid alkalmazására:

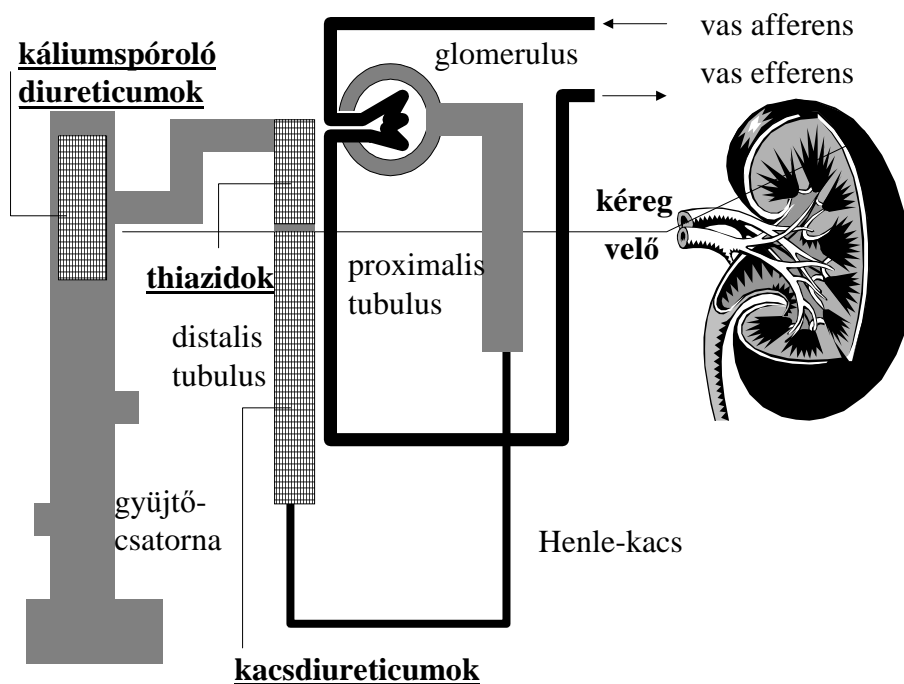
- Metabolikus szindróma fennállásakor az ajánlás az indapamidot javasolja a diuretikumok közül.
- Cukorbetegség esetén a thiazid diuretikumok elsőként választható szerek. Kombinációs kezelés esetén, ami cukorbetegség fennállásakor szinte mindig szükséges „a közel-neutrális anyagcserehatása miatt az indapamid előnyben részesítendő.”
- Bal kamra hypertrophia esetén az ajánlás a diureticumok közül csak az indapamidot javasolja a magas vérnyomás kezelésében, a bal kamra tömegére gyakorolt kedvező hatása miatt.

4 Diureticumok

A diuretikumok a hypertonia kezelésének un. régi gyógyszerei. Régiek abban az értelemben, hogy az első hatékony vérnyomáscsökkentő vegyületek kerültek ki általában a diureticumok csoportjából, de régiek abban az értelemben is, hogy az oedema kezelésére már a XVI. század óta használják, hiszen a higanykloridot húgyhajtóként már Paracelsus is alkalmazta.

A diuretikumok heterogén gyógyszer-csoport, ám a közös mechanizmus –a húgyhajtás- a csoport minden tagjában, ha változó mértékben is, de érvényesül. Hatásuk helyét és mechanizmusát a 1. ábra mutatja be.

1. ábra A vízajtók hatásának helye és mechanizmusa



A diuretikumok hatásának helye a nephronban. A Henle kacs felszálló vastag szegmensében a $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ kotranszporter segítségével reabszorbeálódik a Na^+ , ez a kacsdiuretikumok hatásterülete. A disztális kanyarulat csatornában a thiazidokkal gátolható Na^+/Cl^- kotranszporterrel történik a Na^+ reabszorpció. Végül a gyűjtőcsatornában a Na^+ -csatornákon folyik a Na^+ -visszaszívás, amely pedig a káliumpóroló diuretikumokkal, elsősorban az amiloriddal gátolódik. Az ábrán nem tüntettem fel, de a teljesség igénye miatt ide kívánkozik az, hogy a szénsavanhidráz gátló acetazolamid a proximális kanyarulat csatornában és a proximális csatorna egyenes (leszálló) szárában hat. Ez utóbbi az ozmotikus diuretikumok hatásának helye is.

A diuretikumok rövid jellemzése a következő:

- *Thiazid-szerű mérsékelt hatású diuretikumok (clopamid, chlorthalidon, indapamid, metolazon, thiazid):* gyenge diuretikumok, de kiváló vérnyomáscsökkentők. Nagyobb dózisok alkalmazásakor a dózis/hatás görbe ellapul, viszont a mellékhatások száma exponenciálisan megemelkedik. Hatásuk $250 \mu\text{mol/l}$ feletti se. creatininszint felett gyakorlatilag megszűnik, ezért adásuk csak többé-kevésbé normális vesefunkció mellett ajánlott. A megfelelő vérnyomáscsökkentő hatás eléréséhez megszakítás nélkül, minden nap kell alkalmazni őket.

- Nagyhatású "kacs"-diuretikumok (*bumetanid, ethacrynsav, furosemid, torasemid*): kiváló vízajtók, miközben gyenge vérnyomáscsökkentők, ezért rutinszerű adásuk hipertóniában csak beszűkült vesefunkció esetén ajánlott. Ha -indikációjuknak megfelelően az oedema eltávolítása céljából- alkalmazásuk nem intermittálva, legalább 1 nap szünet beiktatásával történik, akkor vízajtó hatásuk fokozatosan gyengül, vagyis gyakran szükséges a dózis emelése. Ez esetben azonban előtérbe kerül vérnyomáscsökkentő hatásuk, amely szívelégtelenségben már kedvezőtlen. Hazánkban manapság csak rövid hatástartamú kacsdiuretikumot forgalmaznak.

- Káliumspóroló diuretikumok (*amilorid, spironolacton, triamteren*): önmagukban gyenge diuretikumok és vérnyomáscsökkentők, de a káliumvesztést okozó diuretikumokkal kombinálva az esetenként fellépő káliumhiányt kivédhetik, a vérnyomáscsökkentő hatásuk pedig adjuváns lesz. Monoterápiás alkalmazásuk során a hyperkalaemia veszélye reális probléma, ezért ez esetben a se K szint rendszeresen ellenőrzendő.

A leggyakrabban alkalmazott diureticumok a thiazidok, melyek alapvetően renális hatásmechanizmussal, a natriuresis és a diuresis fokozásával csökkentik az intravasalis és extracellularis folyadéktérfogatot. Kezdetben tehát csökken a plazmatérfogat (PV), ez azonban nem magyarázza meg a chronicus kezelés hatásmechanizmusát, amely ráadásul kompenzáló szimpatikus idegrendszeri aktivitásfokozódást provokál. Hosszú távon ugyanis csökken a teljes vaszkuláris rezisztencia, miközben a verőtérfogat normalizálódik (tartós vérnyomáscsökkentő mechanizmus addig, amíg alkalmazzák a szert). A hypovolaemia bár ellenregulációs mechanizmusokat provokál, azonban a következményes vazokonstriktió, nátrium-retentio (renin-angiotensin-aldoszteron rendszer aktiválódás) és tachycardialodás (sympatho-adrenerg rendszer aktiválódás) általában nem olyan nagy mérvű, hogy veszélyeztetné magát a vérnyomáscsökkenést. Az ellenregulációs folyamatok megismerése adta meg a magyarázatát a béta blokkolókkal és a renin-angiotensin rendszer gátlószereivel történő kombinációs kezelésnek.

A thiazidkezelés egyik kellemetlen mellékhatása a káliumvesztés. Ez a manapság alkalmazott kis dózisok következtében azonban olyan mértékben visszaszorult, hogy a rutinszerű káliumpótlás megalapozatlan. Mindenesetre a serum káliumszintet az individuális reagálás miatt a kezelés elején több alkalommal tesztelni kell, és káliumhiány észlelése esetén KCl (azért káliumklorid, mert a thiazid-okozta hypokalaemia éppen alkalózissal jár együtt, ez pedig KCL bevitelével kompenzálható), vagy még a vérnyomáscsökkenés

mértékét is fokozó káliumspóroló diuretikum, vagy káliumspóroló hatású ACE-gátló/ARB kombináció adása javasolható. Akkor lép fel a legnagyobb káliumvesztés, ha diuretikus kezelés közben nem szorítjuk meg a nátrium étrendi bevitelét.

A kis dózisok következtében egyre kevesebb a kezelés leállítása után reversibilisnek bizonyuló metabolikus mellékhatás is. Miközben változó mértékben mindegyik thiazid aktiválja a renin, angiotensin, aldosteron, antidiuretikus hormon és noradrenalin elválasztását, a se húgysav szint, a vércukor, az összes-, ill. az LDL-choleszterin és a triglicerid szint is megemelkedik, a vérnyomás csökken, az életkilátások rövid távon (a gyógyszerterapeutikumok néhány évig folynak, a vérnyomáscsökkentő kezelés egész életre szól!) mégis ugrásszerűen javulnak.

Bizonyos gyógyszercsoportok kombinációja számos előnyt rejt magában. Maga a kombinációs kezelés természetesen nem szűkíthető le a fix kombinációk alkalmazására, bár ez utóbbi egyaránt kényelmes betegnek és orvosnak. Kombinációs készítményekkel akkor lehet igazán hatékony vérnyomáscsökkentést elérni, ha az egyik szerrel provokált kompenzáló mechanizmus egy másik szerrel blokkolható. Lehetőségek a thiazidokkal:

- A diuretikumok csökkentik a plasmavolumen. A szervezet erre a renin-angiotensin-aldoszteron rendszer (RAAS), valamint a sympatho-adrenerg rendszer aktivációjával reagál. Ez logikailag egyértelműen és a tapasztalatok szerint igen hatékonyan csökkenthető ACE-gátló, ARB, bétablokkoló hozzáadásával.
- Az összes sympathicus idegrendszeri gátló, beleértve a bétablokkolókat is, Na- és víz-retentit okoz, amelyet diuretikum szüntet meg.
- A vazodilatátorok tachycardiát és Na-retentit provokálnak, ezért az ideális kombinációs kezelés bétablokkolóval és diuretikummal történik.
- A thiazidok provokálta hypokalaemia ACE-gátlóval, ARB-vel, vagy káliumspóroló diuretikummal tompítható.
- A diuretikumok korábban alkalmazott nagy dózisa bizonyítottan rontotta a lipidprofil, ezért manapság kisdózisú diuretikus kezelést alkalmazunk. Amúgy pedig a diuretikumokhoz adott ACE-gátló kezelés a tapasztalatok szerint kedvezően befolyásolhatja a diuretikumok lipidanyagcserére kifejtett hatását. Ez utóbbi kombinációban a főhatás megmaradása mellett nagymértékben csökkenthető az összetevők dózisa. Az ún. "igen kis dózisú" diuretikum + ACE-gátló kombináció mellékhatást gyakorlatilag nem okoz, miközben enyhe hypertóniában hatékony és

igazoltan mérsékli a célszerv-károsodásokat és szövődményeket (LVH, proteinuria vagy stroke).

A JNC 7 az ESH-ESC 2003 és az MHT 2005. ajánlások szerint a kontraindikációk betartása mellett a thiazid típusú diuretikumok elsőként ajánlott vérnyomáscsökkentő szerek

- bármely hypertóniásnak, de különösen az időseknek és a feketéknek,
- szívelégtelenség, diabetes mellitus, izolált szisztolés hypertonia, LVH egyidejű fennállásakor,
- ha nagy a kardiovaszkuláris kockázat,
- ACE-gátlóval kombinálva szekunder stroke preventiora,
- általában a kombinációs kezelés egyik összetevőjeként;
- 2-es diabetesben microalbuminuria csökkentésére indapamid.

A főbb kontraindikációk a következők: abszolút - köszvény, relatív – dyslipidaemia, szexuálisan aktív férfiak.

A thiazidok a vérnyomáscsökkentő kezelés első vonalbeli szereik. Hatékonyságuk kiváló, a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást erőteljesen csökkentik. A diuretikumokat övező számos téveszme és vélhetően ipari érdek miatt az elmúlt évtizedben alkalmazásuk érthetetlen módon a háttérbe került. Jelenleg egyetlen vizsgálat - az ASCOT-BPLA- szerint lehetett csupán előnyt kimutatni a béta blokkoló + diuretikum kombinációhoz képest a kalciumcsatorna blokkoló + ACE-gátló kezelési ágon. A vizsgálat jól felhasználható eredményeket adott még akkor is, ha a primer végpont „elérése” előtt a vizsgálatot a felügyelő bizottság az összmortalitás kalciumcsatorna blokkoló + ACE-gátló kezelési ágon bekövetkező szignifikáns csökkenése miatt félbeszakította, a vérnyomáscsökkenés mértéke ezen a karon nagyobb volt, s a vizsgálati karokon nem egy alapgyógyszert, hanem kombinációs kezeléseket hasonlítottak össze. A többi, eddig befejezett randomizált, kontrollált tanulmány és azok metaanalízisén nyugvó szakmai bizonyítékok alapján a diuretikumok továbbra is az első vonalbeli vérnyomáscsökkentők közé tartoznak.

5 Időskori hypertonia és izolált szisztolés hypertonia

Régóta ismert, hogy a magas vérnyomás prevalenciája az életkor előrehaladtával növekszik, és nő a nem felismert hypertoniások aránya, a hypertonia cardiovascularis szövődményeinek (stroke, angina pectoris, myocardium infarctus, szívelégtelenség, parenchymás vesekárosodás, obliteratív arteriosclerosis, aneurysmaruptura, látásromlás) gyakorisága és súlyossága is.

A merevebbé váló érrendszer okán időskorban elsősorban a vérnyomás szisztolés értéke nő, míg a diasztolés értéke az 55 – 60. életévhez képest csökkenő tendenciát mutat. Következésképpen egyre gyakoribbá válik az izolált szisztolés hypertonia (ISH).

5.1 Antihypertensív terápia időskorban és ISH esetén

A megfelelő terápiával az idős betegek túlnyomó részében a vérnyomás kockázatmentesen normalizálható, és a korábbi elképzelésekkel ellentétben a fiatalabb betegeknél is nagyobb mértékben csökkenthető a hypertonia által okozott szervi szövődmények gyakorisága és súlyossága. Ezen kívül a modern antihypertensív gyógyszerek alkalmazásakor javul a betegek életminősége is.

A vérnyomás normalizálására a fentiek értelmében tehát az időskorúakban (>65 év) is mindent el kell követni, hiszen a terápia haszna igen nagy. Az adatok a kezelés egyértelmű előnyét mutatják a stroke és az egyéb cardiovascularis események megelőzésében, a kezelés haszna különösen megmutatkozik a mortalitás csökkentésében. A kezelés összeállításánál figyelembe kell venni néhány, elsősorban az idősek életminőségét rontó szempontot is, így pl. azt, hogy az eleve alacsony diasztolés vérnyomás további csökkentése, vagy az alfa receptor blokkolók okozta orthostaticus hypotonia milyen következményekkel jár.

Az időskori magas vérnyomás kezelésében fontos figyelembe venni, hogy kedvezőtlen hatása lehet a nem emelkedett diasztolés vérnyomás csökkentésének. Szintén megfontolandó a kezeléskor, hogy „a vérnyomásemelkedés kardiovaszkuláris rizikóját a szisztolés vérnyomás magasságán túlmenően a pulzus nyomás is meghatározza.”

6 Módszer

6.1 Irodalomkutatás

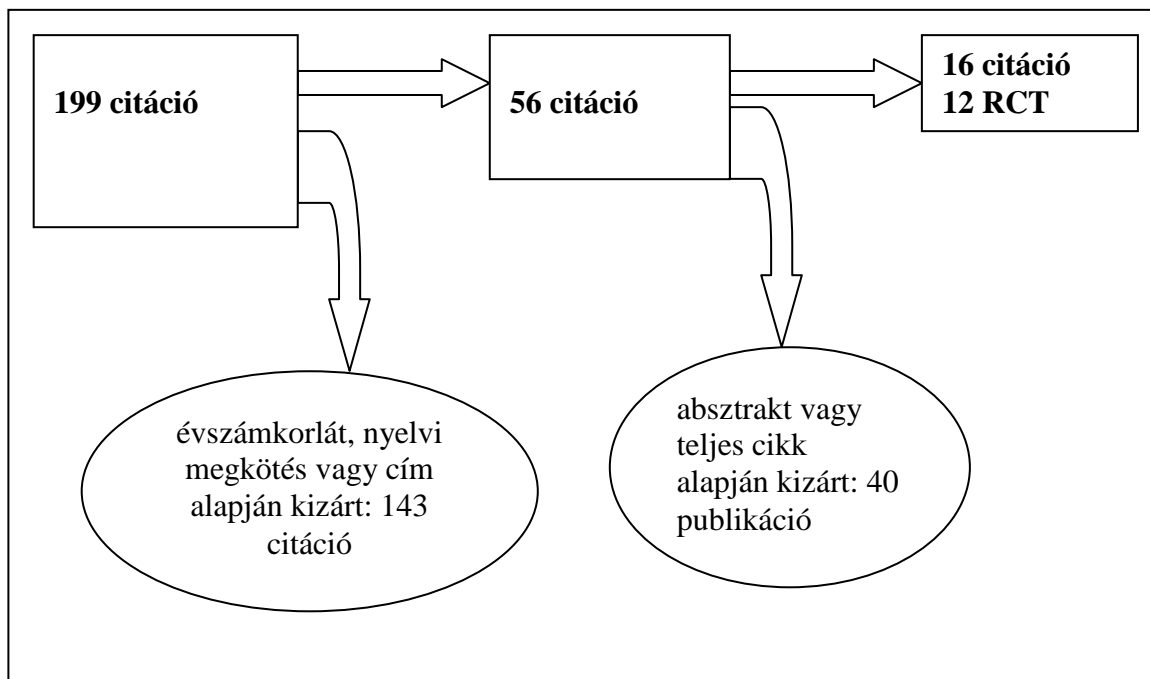
Az irodalomkutatás során az 1995-2005 között megjelent publikációkat tekintettük át. A keresés során a Cochrane Collaboration, a randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításában szenzitív módszerével (Higgins 2005) áttekintettük a MEDLINE adatbázist (2 táblázat). Elemzésünk célja az indapamid hatásosságának vizsgálata, ezért a keresés során a célunk az volt, hogy azokat a tanulmányokat keressük meg, amelyekben az indapamid önállóan (nem kombinációban szerepel). Az elemzésbe csak randomizált kontrollált vizsgálatokat vontuk be, amelyek angol nyelven voltak publikálva. Az indapamidra elvégzett keresés 199 citációt eredményezett, amelyekből 12 vizsgálatot (16 citáció) vontunk be a tanulmányba (3 ábra). A tanulmányba bevont publikációk megtalálhatóak a 18 táblázatban. Az összehasonlító statisztikai elemzésbe nem vontunk be 4 vizsgálatot, mert nem volt megfelelő a vizsgálat tervezése (cross-over trial), ezeket csak bemutatjuk és ismertetjük a legfontosabb eredményeiket.

A keresést 2005 október 1-én zártuk le.

2 táblázat Az RCT-k felkutatására használt keresési stratégia

#1 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL [PT]
#2 CONTROLLED CLINICAL TRIAL [PT]
#3 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS [MH]
#4 RANDOM ALLOCATION [MH]
#5 DOUBLE BLIND METHOD [MH]
#6 SINGLE BLIND METHOD [MH]
#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8 ANIMALS [MH] not HUMAN [MH]
#9 #7 not #8
#10 INDAPAMIDE [MH]
#11 INDAPAMIDE [TW]
#12 #10 or #11
#13 #9 and #12

3 ábra A publikációk értékelésének folyamata



A keresés során átkutatott adatbázisok:

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials
2. Health Economic Evaluation Database
3. National Horizon Scanning Center
4. NICE
5. INAHTA
6. CRD
7. DARE -Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
8. NSH Economic Evaluation Database
9. Health Technology Assessment Database

6.2 Minőségértékelés

Az elemzésbe bevont vizsgálatok minőségi értékelését a CRD (Centre for Reviews and Dissemination) minőségértékelő listája [Kahn 2001] alapján végeztük el (4 táblázat).

4 táblázat A vizsgálatok minőség-értékelésében használt kérdés-lista, és a kritériumok feltételei

1	Megfelelően meghatározásra kerültek a betegek kiválasztási kritériumai?	
2	Végeztek-e előzetes erő számításokat a megfelelő minta nagyság meghatározására?	
3	Megfelelő volt-e a mintanagyság az elsődleges végpont vizsgálatához?	
4	Leírták-e a randomizált betegek számát?	
5	Ténylegesen véletlenszerű volt-e a módszer, amellyel a résztvevőket az egyes kezelési csoportokba sorolták?	
6	A vizsgálatot kettős-vaknak írták le?	
7	A kezelések kiosztása rejtetten történt?	
8	Ismeretlen volt-e a kezelést végző személy számára a kezelés elosztása?	
9	Ismeretlen volt-e a végpontokat értékelő személy számára a kezelés elosztása?	
10	Ismeretlen volt-e a résztvevők számára kezelés elosztása?	
11	Sikeres volt-e a vakság megvalósítása?	
12	Megfelelő részletességű adatokat közöltek a kezelési csoportokról a vizsgálat kezdeti időpontjában?	
13	Összehasonlíthatóak voltak-e a kezelési csoportok a vizsgálat kezdetekor?	
14	Hasonlóak voltak-e a kezelési csoportok a lehetséges egyéb terápiás beavatkozások előfordulásában, amelyek befolyásolhatták az eredményeket?	
15	Megfelelő volt-e a résztvevők együttműködése a kijelölt terápia alkalmazásában ?	
16	Minden randomizált résztvevővel elszámoltak-e a vizsgálat végén?	
17	Végeztek-e érvényes ITT elemzést?	
18	Rendelkezik-e a randomizált résztvevők legalább 80%-a teljes eredménnyel az elsődleges végpontra vonatkozóan?	
<p>KITŰNŐ: minden kérdésre „igen” válasz JÓ: „igen” válasz a következő kérdésekre: 1,3,4,6,10,12-14,16-18 KIELÉGÍTŐ: „igen” válasz a következő kérdésekre: 1,3,6,13,17 GYENGE: „nem” válasz egy vagy több kérdésre a KIELÉGÍTŐ esetben felsorolt kérdésekre</p>		

6.3 Elemzés

Az összehasonlító elemzések elkészítéséhez a Review Manager 4.2.8 szoftvert használtuk. A vizsgálatokban közölt adatokat - ahol szükséges volt – átszámítottuk és átlag±szórás formátumban adjuk meg, a közös elemzés követelményeinek megfelelően. Az elemzésben elvégzett összehasonlító számítások próbáit 95% szignifikancia szint mellett végeztük, eredményeink mellett a konfidencia intervallumot is közöljük.

7 Randomizált kontrollált vizsgálatok – klinikai hatékonyság

Az irodalomkutatás elvégzése után (és a feltételeknek megfelelő kizárások után) 12 RCT-t vontunk be a tanulmányba (Emeriau 2001, Marre 2004, Kuo 2003, Rakić 2002, Gosse 2000, Ambrosini 1998, Fiddes 1997, Martins 1996, Molyneaux 1996, Madkour 1996, Weidler 1995, PATS 1995). 4 vizsgálat (Martins 1996, Molyneaux 1996, Madkour 1996, Kuo 2004) adatait csak a kvalitatív értékelésbe vontuk be az összehasonlításnak nem megfelelő vizsgálat-tervezés miatt (cross-over trial). Az X-CELLENT vizsgálat 2006. januárban került publikálásra, az irodalomkutatás lezárása és az összehasonlító számítások elvégzése után. Ezért a vizsgálat eredményeit ismertetjük, de az összehasonlításokba nem kerül bevonásra (kivéve néhány pótlólagosan elkészített összehasonlító számítást, ahol ezt jelezzük). Így összesen 9 vizsgálat adatait elemezzük. A 9 vizsgálatban 10 108 beteg adatait elemeztük. A vizsgálatokban 4 810 beteg részesült indapamid kezelésben.

7.1 Mare 2004 – NESTOR vizsgálat

A NESTOR vizsgálat randomizált, kettős-vak, multicentrikus. 18 ország 231 centruma vett részt a vizsgálatban. 570 magasvérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegeken vizsgálták az indapamid és az enalapril hatását a microalbuminuriára. A vizsgálatot JÓ minőségűnek értékeltük a minőség-vizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 5 táblázat a betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek a két kezelési csoportba. 284 beteg kapott 1,5 mg/nap indapamid SR-t, és 286 beteg kapott 10 mg/nap enalapril. A vizsgálat időtartama 1 év volt, a betegek a 6. hét után kaphattak kiegészítő vérnyomáscsökkentő kezelést, ez amlodipin és/vagy atenolol lehetett.

A vizsgálat elsődleges végpontja a microalbuminuria változása a kiindulási állapothoz képest. A microalbuminuriát a vizelet albumin/kreatin arány, albumin kiválasztási ráta, és az albumin clearance segítségével mérték. A másodlagos végpont a vérnyomáscsökkentő hatás mérése volt, a szisztolés-vérnyomás, diasztolés-vérnyomás és artériás középnyomás mérésével.

Az indapamid 35%-kal, az enalapril 39%-kal csökkentette a vizelet albumin/kreatinin hányadost, a csökkenés mindkét esetben szignifikáns volt. Az 52. hétre az indapamid csoportban 112 beteg (40%) állapota javult, és az albuminuria mértéke normál tartományba került, az enalapril csoportban 120 beteg (42%) mutatott hasonló javulást.

A másodlagos végpontok esetében is közel egyforma hatás volt mérhető a kezelési csoportokban. Az artériás középnyomás csökkentésében nem volt szignifikáns különbség, (indapamid: $-16,6 \pm 9,0$ Hgmm, enalapril: $-15,0 \pm 9,1$ Hgmm). A szisztolés vérnyomást az indapamid szignifikánsan jobban csökkentette (indapamid: $23,8 \pm 13,3$ Hgmm, enalapril: $21,0 \pm 14,3$ Hgmm), a diasztolés vérnyomás csökkentésében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (indapamid: $-13,0 \pm 9,3$ Hgmm, enalapril: $-12,1 \pm 8,6$ Hgmm).

5 táblázat NESTOR vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
$35 \leq \text{életkor} \leq 80$ $140 \leq \text{SBP} \leq 180$ és $\text{DBP} \leq 110$ essentialis hypertonia DM type 2 fennálló microalbuminuria 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$	súlyos hypertonia testtömeg-index $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ kamrai ritmuszavar húgyúti fertőzés, haematuria plazma kreatinin $> 150 \mu\text{mol}/\text{l}$ $5,5 \text{ mmol}/\text{l} < \text{kálium} < 3,5 \text{ mmol}/\text{l}$ húgysav $> 536 \mu\text{mol}/\text{l}$ ACEI vagy vízhajtó túlérzékenység a kórelőzményben

	Ambrosioni 1998			Fiddes 1997		Weidler 1995		PATS	
	<i>placebo</i>	<i>Indapamide</i>	<i>Indapamide SR</i>	<i>Indapamide</i>	<i>placebo</i>	<i>Indapamide</i>	<i>placebo</i>	<i>Indapamide</i>	<i>placebo</i>
		1,5 mg	1,5 mg	1,25 mg		1,25 mg		2,5 mg	
n	58	59	57	103	101	111	111	2841	2824
átlagéletkor (±SD)	53±8	55±10	55±11	69,4	69,7	60,9	61,6	60±8	60±8
Nemek aránya (ffi./nő),(%)	57/43	47/53	44/56	52/48	58/42	48/52	52/48	72/28	72/28
Testtömeg (kg) (átlag±SD)	73±12	69±12	70±12	79,5	76,7	81,6	82,1		
BMI (kg/m²)									
DBP (mmHg)	102,5±5,3	101,2±4,6	101,0±4,4	98,8	99,8	98,9	98,7	93,0±12,6	92,6±13,3
SBP (mmHg)	164,4±13,5	164,4±16,2	161,0±16,3			150,7	152,5	154,0±23,3	153,5±23,9
Izolált szisztolés hypertonia %	4,4±4,6	4,6±6,5	4,0±4,9						
Hypertonia tartama (év) (átl.± SD)									

7.2 Emeriau et al. 2001

A vizsgálat randomizált, kettős-vak, kontrollált, multicentrikus, 5 európai ország 110 centruma vett részt a vizsgálatban. 524 magasvérnyomásos, idős (életkor ≥ 65 év) betegen vizsgálták az indapamid, az amlodipin, és a hydrochlorothiazid vérnyomáscsökkentő hatását. A vizsgálatot JÓ minőségűnek értékeltük a minőség-vizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 7 táblázat a betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek elosztásra a három kezelési csoportba. 178 beteg kapott 1,5 mg/nap indapamid SR-t, 175 beteg kapott 5 mg/nap amlodipint, és 171 beteg kapott 25 mg/nap hydrochlorothiazidot. A vizsgálat időtartama 12 hét volt, a betegek a vizsgálat időtartama alatt sem dózisémelés sem kiegészítő kezelés nem volt megengedett.

A vizsgálat elsődleges végpontja a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkentése az egyes kezelési csoportokban a 12. héten. A másodlagos végpontok: a vérnyomás értékének normalizálódása, ami 90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomásként került meghatározásra a vizsgálatban résztvevő összes betegnél, és 160 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomásként az izolált szisztolés hypertóniás betegeknél.

A vérnyomáscsökkentő hatás mértéke hasonló volt a három kezelési csoportban. Az indapamid hatására $22,7 \pm 15,4$ Hgmm-rel csökkent a szisztolés és $11,8 \pm 9,7$ Hgmm-rel a diasztolés vérnyomás, amlodipin esetében $22,2 \pm 14,4$ Hgmm és $10,7 \pm 8,6$ Hgmm, hydrochlorothiazid esetében $19,4 \pm 15,5$ Hgmm és $10,8 \pm 8,5$ Hgmm ez a csökkenés.

A vérnyomás a legnagyobb arányban az indapamid csoportban normalizálódott, itt 134 beteg (75,3%) érte el a normál értéket, szemben az amlodipin csoport 117 betegével (66,9%) és a hydrochlorothiazid csoport 115 betegével (67,3%).

7 táblázat Emeriau 2001 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
életkor ≥ 65 év	AMI, stroke,
$160 \text{ Hgmm} \leq \text{SBP} \leq 210 \text{ Hgmm}$ és	szekunder hypertonia,
$\text{DBP} \leq 114 \text{ Hgmm}$	CHD, szívelégtelenség, veseelégtelenség,
essentialis hypertonia	cukorbetegség

7.3 Fiddes 1997

A vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus. 279 magas vérnyomású, idős (életkor ≥ 65 év) betegen vizsgálták az indapamid vérnyomáscsökkentő hatását placebohoz viszonyítva. A vizsgálatot Kielégítő minőségűnek értékeltük a minőségvizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 8 táblázat a betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek elosztásra a két kezelési csoportba. 103 beteg kapott 1,25 mg/nap indapamidot, és 101 beteg kapott placebót. A vizsgálat időtartama 8 hét volt, a betegek a vizsgálat időtartama alatt sem dóziszemelés sem kiegészítő kezelés nem volt megengedett.

A vizsgálat elsődleges végpontja a diasztolés vérnyomás csökkentése az egyes kezelési csoportokban a 8. héten. A vizsgálat másodlagos végpontja a 90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés értéket, vagy 10 Hgmm-es diasztolés csökkenést elérő betegek aránya volt, és a szisztolés vérnyomáscsökkenés.

A diasztolés vérnyomás csökkenése az indapamid csoportban 8,2 Hgmm volt, ami szignifikánsan nagyobb csökkenést jelent, mint a placebo csoportban a 5,3 Hgmm-es csökkenés. A szisztolés vérnyomás csökkenés is szignifikánsan nagyobb volt az indapamid csoportban, mint a placebo csoportban, rendre 10,1 és 4,2 Hgmm.

A kezelésre reagálók aránya szignifikánsan magasabb volt az indapamid csoportban 55% (48/87) mint a placebo csoportban 37% (32/87). Ha az elemzésbe bevonjuk az összes beteget, akiket a vizsgálatba bevontak, a fenti értékek 46,6% (48/103) és 31,7% (32/101)

8 táblázat Fiddes 1997 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
életkor \geq 65 év	szív vezetékes zavarai
95 Hgmm \leq DBP \leq 114 Hgmm	stroke az elmúlt 1 évben
essentialis hypertonia	kezeletlen szívelégtelenség
3,4 mEq/l \leq kálium \leq 5,4 mEq/l	jelentős vese vagy érbetegség
BUN \leq 24 mg/dl és kreatinin \leq 2,0 mg/l	insulin vagy lítium kezelés
Legfeljebb 1 vérnyomáscsökkentő szedése	alkohol vagy drog abúzus az anamnézisben

7.4 Ambrosioni et al. 1998

Két RCT eredményeit ismertetik a szerzők. Mindkét vizsgálat randomizált, kettős-vak, multicentrikus. Az egyik vizsgálat placebo kontrollált, és a vizsgálat célja, hogy az indapamid SR megfelelő dózisát megkeresse. A másik vizsgálat összehasonlító vizsgálat, amelynek a célja az indapamid SR és az indapamid hatásosságának összehasonlítása. A beválogatási és kizárási kritériumok egyformák voltak a két vizsgálat esetében (9 táblázat). A vizsgálatokat Kielégítő minőségűnek értékeltük a minőség-vizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

Mindkét vizsgálatban tilos volt egyéb vérnyomáscsökkentő kezelés alkalmazása.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges végpont a diasztolés vérnyomás változása volt a kiindulási időponthoz képest. A vizsgálatok másodlagos végpontja a 90 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomás értéket, vagy 10 Hgmm-es diasztolés vérnyomás csökkenést elérő betegek aránya volt, és a szisztolés vérnyomáscsökkenés.

dózis-kereső vizsgálat: 285 beteg került beválogatásra, és egyenlő arányban, véletlenszerű elosztásra az 5 kezelési csoport között. 58 beteg placebót, 59 beteg 2,5 mg indapamidot, 57 beteg 1,5 mg indapamid SR-t, 55 beteg 2,0 mg indapamid SR-t, 56 beteg 2,5 mg indapamid SR-t kapott. A végpontokat a 2 hónap végén mérték.

A legalacsonyabb (1,5mg) dózisú indapamid SR is szignifikánsan nagyobb mértékben (11,0 \pm 9,2 Hgmm) csökkentette a diasztolés vérnyomást, mint a placebo (5,3 \pm 8,8 Hgmm). A indapamid kezelési csoportokban nem volt szignifikáns különbség a

vérnyomáscsökkentésben. A kezelésre reagálók aránya szignifikánsan magasabb volt az 1,5 mg indapamid SR csoportban 61% (35/57) mint a placebo csoportban 33% (19/58).

összehasonlító vizsgálat: 405 beteg került beválogatásra, és egyenlő arányban, véletlenszerű elosztásra a két kezelési csoport között. 200 beteg 1,5mg indapamid SR-t, 205 beteg 2,5 mg indapamidot kapott. A végpontokat a 6. hét végén mérték.

A mindkét kezelési csoportban szignifikáns vérnyomáscsökkenés volt mérhető, az 1,5mg indapamid SR csoportban a betegek diasztolés vérnyomása átlagosan $10,7 \pm 7,4$ Hgmm-rel, a 2,5 mg indapamid csoportban $11,1 \pm 7,9$ Hgmm-rel csökkentet. A kezelési csoportok között nem volt szignifikáns különbség az elsődleges végpont –a diasztolés vérnyomás csökkentése – tekintetében. Sem a kezelésre reagálók arányában, sem a szisztolés vérnyomás csökkentés mértékében nem volt különbség a két csoport között. A kezelésre reagálók aránya 66% (131/200) volt az 1,5 mg indapamid SR csoportban és 69% (142/205) a 2,5mg indapamid csoportban.

9 táblázat Az Ambrosini által elemzett két RCT beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
18 ≤ életkor ≤ 70	súlyos vagy másodlagos hypertonia
95 Hgmm ≤ DBP ≤ 114 Hgmm	súlyos szív-, vese-, máj- vagy neurológiai betegség
enyhe vagy közepes súlyos essentialis hypertonia	kálium < 3,5 mmol/l

7.5 Gosse 2000 – LIVE vizsgálat

A LIVE egy kettős-vak, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálat. 8 ország 93 centruma vett részt a vizsgálatban. 505, balkamra hypertrophiás, magas vérnyomású betegeken vizsgálták az indapamid SR és az enalapril hatását a kamrai hypertrophiára. A vizsgálatot JÓ minőségűnek értékeltük a minőség-vizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 10 táblázat a betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek a két kezelési csoportba. 255 beteg kapott 1,5 mg/nap indapamid SR-t, és 250 beteg kapott 20 mg/nap enalapril. A vizsgálat

időtartama 48 hét volt, a betegek a 12. hét után kaphattak kiegészítő vérnyomáscsökkentő kezelést: 5mg/nap prazosint.

A vizsgálat elsődleges végpontja a bal kamrai izomtömeg index (LVMI) változása volt a kiindulási értékhez képest a 48. hétre. A következő másodlagos végpontokat értékelték: balkamra tömege (LVM), balkamra diasztolés (belső) átmérője (LVID), bal kamrai interventricularis szeptum vastagsága diasztolében (IVST), bal kamrai hátsó fal vastagsága diasztolében (PWT), szisztolés és diasztolés vérnyomás.

A 1,5 mg indapamid szignifikánsan nagyobb mértékben (-7,3 g/m²) csökkentette a LVMI-t a 20 mg enalaprilhoz képest (-4,0 g/m²).

A vizsgálatban a betegek vérnyomása másodlagos végpont volt. A vérnyomás-csökkenés mértékében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, az indapamid kezelési csoportban Δ SBP: -25,2±16,3 Hgmm, Δ DBP: -12,8±10,3 Hgmm, még az enalapril kezelési csoportban Δ SBP: -24,5±16,5 Hgmm, Δ DBP: -12,4±9,7 Hgmm.

A két eredmény azt mutatja, hogy az indapamid a vérnyomás-csökkentéstől függetlenül mérsékeli a balkamra tömegét, ez pedig azért tekinthető kiemelkedő fontosságúnak, mert az eddig befejezett nagy tanulmányok között elenyésző azok száma, amelyben a vizsgálati karokon azonos vérnyomáscsökkenést értek el (LIFE, trandolapril vizsgálatok).

10 táblázat A LIVE vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
20 ≤ életkor	kardiomyopathia,
magasvérnyomás	abnormális szívizommozgás,
bal kamra megnagyobbodás:	aszimmetrikus szeptális hypertrophia
ffi: LVMI>120g/m ²	koronáriabetegség
nő: LVMI>100g/m ²	szívelégtelenség
	inzulindependens cukorbetegség
	ACEI vagy sulphonylurea túlérzékenység
	túlsúly

7.6 Post-stroke antihypertensive treatment study

A vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus. A vizsgálatban 44 centrum vett részt Kínában. 5 665 stroke-on átesett betegnél vizsgálták az indapamid hatását placebohoz viszonyítva. A vizsgálatot Kielégítő minőségűnek értékeltük a minőség-vizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 11 táblázat a betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

11 táblázat A PATS beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
TIA vagy stroke a kórelőzményben	rosszindulatú daganatos betegség kardiomyopathia, pitvari fibrilláció szekunder magasvérnyomás pajzsmirigy túlműködése súlyos máj vagy szívelégtelenség inzulindependens cukorbetegség

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek elosztásra a két kezelési csoportba. 2 824 beteg kapott 2,5 mg/nap indapamidot, és 2 841 beteg kapott placebót. A vizsgálat időtartama 2 év volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a fatális és nem fatális stroke előfordulása volt a kezelési csoportokban. A következő másodlagos végpontokat vizsgálták: teljes halálozás, stroke miatti halálozás, halálos és nem halálos szívinfarktus, nem-kardiovaszkuláris halálozás.

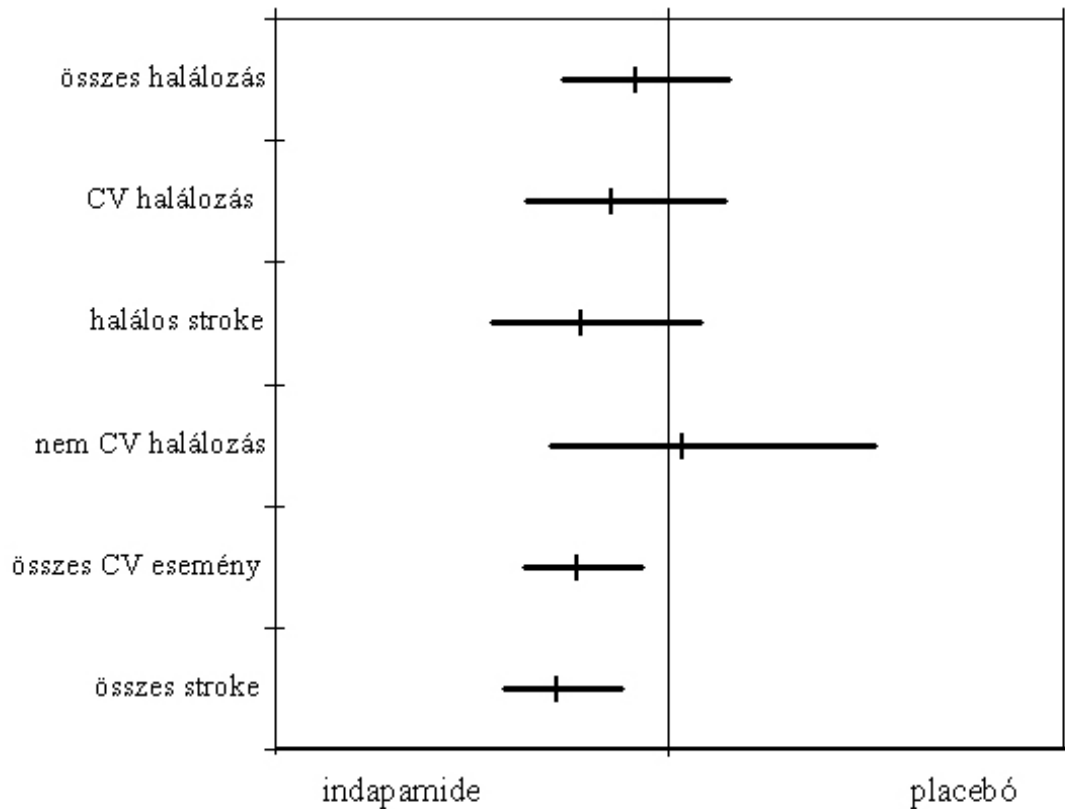
A két éves követés után az indapamid kezelési csoportban az elsődleges végpontot, a stroke 159-szer fordult elő, még a placebo csoportban 217-szer. Az indapamid/placebó valószínűségi hányados 0,712 (95%-os konfidencia intervallum: 0,576-0,880). A relatív kockázat 0,723 (95%-os konfidencia intervallum: 0,598-0,887). A közölt adatok alapján számolva 48 beteget kell kezelni 1 stroke megelőzéséhez (NNT=47,85 95%-os konfidencia intervallum: 29,58-126,58).

A másodlagos végpontok esetében a valószínűségi hányadost, relatív kockázatot, és NNT értéket a 12 táblázat mutatja. Láthatjuk, hogy csak az összes kardiovaszkuláris esemény tekintetében van szignifikáns kockázat-csökkenés. A vizsgálatban az indapamidnak szignifikáns hatása volt megfigyelhető a kardiovaszkuláris és stroke események megelőzésében (13 ábra). A halálos kimenetelű események száma is (nem CV halálozás kivételével) alacsonyabb volt az indapamid esetében, azonban a szokásos konfidencia intervallum (95%) mellett a kockázatcsökkenés nem szignifikáns.

12 táblázat A PATS vizsgálatban közölt valószínűségi-arányok, illetve az eredmények alapján számolt relatív-kockázat és NNT értékek

mutatók végpontok	esetszám indapamid/ placebó	OR	CI 95%	RR	CI 95%	NNT
összes halálozás	146/158	0,91	0,73-1,15	0,92	0,74-1,14	217
halálos CV	87/101	0,85	0,64-1,14	0,86	0,65-1,14	196
halálos stroke	60/77	0,77	0,55-1,08	0,77	0,55-1,08	164
nem CV halálozás	53/51	1,03	0,70-1,52	1,03	0,71-1,51	
összes CV	194/247	0,76	0,63-0,93	0,78	0,65-0,94	52
összes stroke	159/217	0,71	0,58-0,88	0,72	0,60-0,89	48

13. ábra A PATS vizsgálatban az indapamid/placebó valószínűségi hányadosok (OR) az egyes végpontokban



A vizsgálatban a betegek vérnyomását is vizsgálták. Az indapamid csoportban a betegek szisztolés vérnyomása $6,2 \pm 0,94$ Hgmm-rel, diasztolés vérnyomása $2,9 \pm 0,49$ Hgmm-rel volt alacsonyabb a vizsgálat végén, mint a placebo csoportban. A vérnyomás-csökkenés mértéke nagyobb volt az indapamid csoportban (Δ SBP: $-11,4 \pm 1,06$ Hgmm, Δ DBP: $-7,3 \pm 0,56$ Hgmm), mint a placebo csoportban (Δ SBP: $-4,7 \pm 1,13$ Hgmm, Δ DBP: $-4,0 \pm 0,62$ Hgmm). A vérnyomás csökkentésében mért különbség az elsődleges végpontokra feltehetően befolyással bírt.

7.7 Kuo 2003

A vizsgálat kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollált. 64 magas-vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegeken vizsgálták az indapamid hatását a vérnyomásra és a cukor-anyagcserére placebóval összehasonlítva. A vizsgálatot GYenge minőségűnek értékeltük a minőség-vizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 14 táblázat mutatja. A betegek általános adatait az 6 táblázat mutatja.

14 táblázat A Kuo 2003 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
2. típusú cukorbetegség	koronáriabetegség
$90 \leq \text{DBP} \leq 115$, $140 \leq \text{DBP} \leq 180$	szívelégtelenség
	vese máj vagy neurológiai betegség
	BMI ≥ 30
	köszvényes arthritis
	hypokalaemia $K < 3,5$ mmol/l

A vizsgálat két kezelési csoportjába – indapamid SR 1,5mg/nap és placebo - 64 beteget vontak be, akiket 3 hónapon keresztül követtek. A vizsgálatban mért végpontok: SBP, DBP, vércukor-szint, plazma-inzulin szint, HbA1c-szint, gyors inzulin-válasz.

Az indapamid kezelési-csoportban mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás-csökkenés szignifikánsan nagyobb volt (ΔSBP : $-20,30 \pm 3,37$ Hgmm, ΔDBP : $-12,0 \pm 1,71$ Hgmm), mint a placebo csoportban (ΔSBP : $-1,8 \pm 4,15$ Hgmm, ΔDBP : $-2,0 \pm 2,44$ Hgmm).

A glukóz-anyagcserét leíró laboratóriumi értékek között nem volt szignifikáns különbség az indapamid és placebo kezelés között.

7.8 Rakić 2002

A vizsgálat kettős-vak, randomizált, kontrollált, Horvátországban került lebonyolításra. 80 balkamra hypertrophiás, magasvérnyomásos betegeken vizsgálták az indapamid, nicardipin, propranolol és a chlortalidon hatását a kamrai hypertrophiára, és a vérnyomásra. A vizsgálatot GYenge minőségűnek értékeltük a minőség-vizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 15 táblázat a betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek a négy kezelési csoportba. 20 beteg kapott 2,5 mg/nap indapamidot, 20 beteg kapott 3x20mg/nap nicardipint, 20 beteg kapott 3x40mg/nap propranololt, és 20 beteg kapott 1x25mg chlortalidont. A vizsgálat időtartama 6 hónap volt.

A vizsgálat végpontjai a következők voltak: a LVMI változása volt a kiindulási értékhez képest a 24. hétre, balkamra tömege (LVM), balkamra belső átmérője (LVID), kamrai szeptum vastagság (IVST), hátsó fal vastagsága (PWT), szisztolés és diasztolés vérnyomás.

A négy vérnyomáscsökkentő hasonló mértékben csökkentette a balkamra-hypertrophiát, vérnyomás-csökkentő hatásuk között sem volt szignifikáns különbség (20 táblázat).

15 táblázat A Rakić 2002 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
$20 \leq \text{életkor} \leq 75$ $95 \leq \text{DBP} \leq 115, 140 \leq \text{DBP} \leq 180$ bal kamra megnagyobbodás: ffi: $\text{LVMI} > 134 \text{g/m}^2$ nő: $\text{LVMI} > 110 \text{g/m}^2$	

7.9 Weidler 1995

A vizsgálat kettős-vak, randomizált, kontrollált, multicentrikus. 9 centrumban 222 időszerű, magasvérnyomásos betegnél vizsgálták az indapamid vérnyomás-csökkentő hatását placebóval összehasonlítva. A vizsgálatot GYenge minőségűnek értékeltük a minőségvizsgálat eredménye alapján (20 táblázat). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 16 táblázat a betegek általános adatait a 6 táblázat mutatja.

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek a két kezelési csoportba. 111 beteg kapott 1,25 mg/nap indapamidot és 111 beteg kapott placebót. A vizsgálat időtartama 8 hét volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a diasztolés vérnyomás csökkenése volt a kiindulási értékhez képest a 8. hétre. További, másodlagos végpontok is kiértékelésre kerültek: szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenése a kiindulási értékekhez képest minden vizit időpontjában, azoknak a betegeknek a száma akiknek a diasztolés vérnyomása legalább 10 Hgmm-rel csökkent vagy normalizálódott.

Az elsődleges végpontban, az indapamid-kezelési ágban a betegeknél szignifikánsan nagyobb diasztolés vérnyomás-csökkenés volt megfigyelhető, mint a placebo-csoportban: $7,9 \pm 6,7$ Hgmm és $4,1 \pm 7,2$ Hgmm. A másodlagos végpontokban is szignifikánsan kedvezőbb hatása volt az indapamidnak (20 táblázat). Az indapamid csoportban a betegek 50,5%-ának csökkent 10 Hgmm-rel vagy normalizálódott a vérnyomása, szemben a placebo csoport 30,2%-os értékével. A különbség szignifikáns.

16 táblázat A Weidler 1995 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

<p>Beválogatási kritériumok:</p> <p>50 ≤ életkor</p> <p>95 ≤ DBP ≤ 110</p> <p>biokémiai-, haematológiai- és vizelet-laborvizsgálatok klinikailag elfogadható tartományban</p>	<p>Kizárási kritériumok</p> <p>szekunder magasvérnyomás</p> <p>pangásos szívelégtelenség</p> <p>retinopathia</p> <p>stroke a kórelőzményben</p> <p>AMI az elmúlt 6 hónapban</p> <p>szívsebészeti beavatkozás vagy angioödéma az elmúlt 2 évben</p> <p>aktív köszvényű</p> <p>krónikus NSAID használat</p> <p>inzulinnal kezelt cukorbetegség</p>
--	---

7.10 Martins 1996, Molyneaux 1996, Madkour 1996

Három kis betegszámú vizsgálat. Martins vizsgálatában (Martins 1996) az indapamid (2,5mg) és a hydrochlorothiazid (12,5-50mg) hatását vizsgálja 12 krónikus és fokozott kalcium-ürítésben szenvedő betegnél. Mindkét kezelési ágban hasonló mértékben csökkent a kalcium-ürítés, ami azt jelenti, hogy az indapamid a hydrochlorothiazidhoz hasonlóan alkalmas a fokozott kalcium-ürítés kezelésére, aminek az osteoporoticus betegek

kezelésében előnye lehet. A vizsgálatban más paramétert nem vizsgáltak, ezért a kvantitatív elemzésben nem vontuk be a vizsgálatot.

Molyneaux vizsgálatában (Molynaux 1996, Donnely 1996) az indapamid (2,5mg) és a captopril (37,5mg) hatását vizsgálják 31 cukorbetegnél a mikroalbuminúriára, akiknél a vizelet-albumin kiválasztás emelkedett. 12 hétig követték a betegeket. Az eredmények szerint a két kezelés hasonló mértékben csökkentette a mikroalbuminúriát és a vérnyomást. A vizsgálat módszertana miatt (cross-over) nem vontuk be a kvantitatív elemzésbe.

Madkour vizsgálatában (Madkour 1996) az indapamid (2,5mg) és a hydrochlorothiazid (50mg) hatását vizsgálják 28 magas-vérnyomásos és károsodott veseműködésű betegnél. 2 évig követték a betegeket. A kreatinin-clearance emelkedett az indapamid kezelési-csoportban (+28,5±23,3%), még a hydrochlorothiazid kezelési-csoportban csökkent (-17±15,9%). A különbség szignifikáns, ami azt jelenti, hogy az indapamid kedvezőbb hatással volt a veseműködésre.

7.11 London 2006 – X-CELLENT vizsgálat

Az X-CELLENT egy kettős-vak, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálat. 3 ország 392 centruma vett részt a vizsgálatban. 1762 magas vérnyomású betegeken hasonlították össze az indapamid SR, az amlodipin, a candesartan és a placebo vérnyomás csökkentő hatását (London 2006). A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait a 17. táblázat mutatja.

A betegek véletlenszerűen és egyenlő arányban kerültek a négy kezelési csoportba. 440 beteg kapott 1,5 mg/nap indapamid SR-t, 435 beteg kapott 8 mg/nap candesartant, 444 beteg kapott 5 mg/nap amlodipint és 439 beteg kapott placebót. A vizsgálat időtartama 12 hét volt, a betegek nem kaphattak kiegészítő vérnyomáscsökkentő kezelést.

A vizsgálat elsődleges végpontja a szisztolés vérnyomás változása volt a kiindulási értékről a 12. hétre. A következő másodlagos végpontokat értékelték: diasztolés vérnyomás változása, pulzus nyomás változása és a kezelésre reagálók aránya (vérnyomás < 140/90 Hgmm vagy a szisztolés vérnyomás változása > 20 Hgmm).

A szisztolés vérnyomást az indapamid (Δ SBP: $-16,7 \pm 16,1$ Hgmm) nagyobb mértékben csökkentette, mint az amlodipin (Δ SBP: $-16,2 \pm 16,0$ Hgmm), és a candesartan (Δ SBP: $-15,9 \pm 16,7$ Hgmm), habár a különbség egyik esetben sem szignifikáns. Mindhárom aktív kezelési ágban a vérnyomás szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent, mint a placebo ágban (Δ SBP: $-7,3 \pm 16,8$ Hgmm). A diasztolés vérnyomás csökkentése hasonlóan alakult, az aktív kezelések között nem volt szignifikáns különbség mérhető, még placebohoz képest mindhárom aktív kezelés szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a vérnyomást. A pulzus nyomást az indapamid (Δ PP: $-9,3 \pm 13,9$ Hgmm) nagyobb mértékben csökkentette, mint a candesartan (Δ PP: $-7,6 \pm 13,5$ Hgmm) és az amlodipin (Δ PP: $-7,3 \pm 13,4$ Hgmm). A pulzusnyomás csökkentésének különösen az időskori magas vérnyomás esetében van jelentősége, mert az életkor előrehaladtával a pulzusnyomás fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelent.

A vizsgálatban az izolált szisztolés magas vérnyomású betegek alcsoportját is vizsgálták. Ebben a csoportban is megfigyelhető az indapamid kedvező hatása. Ugyanis még a szisztolés vérnyomást mindhárom aktív kezelés hasonló mértékben csökkentette (indapamid: Δ SBP: $-16,9 \pm 16,7$ Hgmm, candesartan: Δ SBP: $-16,3 \pm 18,4$ Hgmm, amlodipin: Δ SBP: $-16,2 \pm 18,5$ Hgmm), addig az egyébként normálértékű diasztolés vérnyomást egyedül az indapamid nem csökkentette. Az utóbbi esetben a különbség szignifikáns.

17 táblázat Az X-CELLENT vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok:	Kizárási kritériumok
$40 \leq \text{életkor} \leq 80$	koronáriabetegség
$150 \leq \text{SBP} < 180$ és $95 \leq \text{DBP} < 110$	szívelégtelenség
vagy	stroke
$160 \leq \text{SBP} < 180$ és $\text{DBP} < 90$	TIA
	balkamra megnagyobbodása
	cukorbetegség

18 táblázat Az elemzésbe bevont RCT-k legfontosabb jellemzői

Szerző	Betegek	Összehasonlítás	Követési idő	Végpontok	Eredmény
Emeriau 2001 Leonetti 2005	N=524 életkor \geq 65 év 160 \leq SBP \leq 210 és DBP \leq 114 essentialis hypertonia kizáró okok: AMI, stroke, szekunder HT, CHD, szívelégtelenség, veseelégtelenség, DM	indapamid SR 1,5mg amlodipin 5mg hydrochlorothiazid 25mg	3 hónap RCT 12 hónap nyílt	SBP és DBP a 12. héten	SBP: -22,7 \pm 15,4 DBP: -11,8 \pm 9,7 SBP: -22,2 \pm 14,4 DBP: -10,7 \pm 8,6 SBP: -19,4 \pm 15,5 DBP: -10,8 \pm 8,5
Marre 2004 NESTOR	N=570 35 \leq életkor \leq 80 140 \leq SBP \leq 180 és DBP \leq 110 essentialis hypertonia DM 2. típus fennálló microalbuminuria 20-200 μ g/min	indapamid SR 1,5 mg enalapril 10 mg	52 hét	UACR csökkenése	indapamid: 35% enalapril: 39%
				SBP DBP	indapamid: 23,8 \pm 13,3 Hgmm 13,0 \pm 9,3 enalapril: 21,0 \pm 14,3 Hgmm 12,1 \pm 8,6
Kuo 2003	N=64 DM 2. típus 140 \leq SBP \leq 180 és 90 \leq DBP \leq 115	indapamid SR 1,5 mg placebo	3 hónap	SBP és DBP	indapamid: 20,30 \pm 3,37 / 12,0 \pm 1,71 placebó: 1,8 \pm 4,15 / 2,0 \pm 2,44
				vércukor-szint, HgA1c a 12. héten	nincs szignifikáns különbség az indapamid és a placebo csoport között
Rakić 2002	N=64 20 \leq életkor \leq 75 év 95 \leq DBP $<$ 115 Hgmm balkamra hypertrophia	indapamid 1x2,5mg nicardipin 3x20mg propranolol 3x40mg chlortalidon 1x25mg	6 hónap	LVMI csökkenése	indapamid: 8,6% nicardipin: 9,4% propranolol: 7,8% chlortalidon: 9,2%
				SBP DBP	indapamid: 21,5 \pm 7,0 10,1 \pm 3,65 nicardipin: 22,3 \pm 6,35 10,0 \pm 3,9 propranolol: 28,8 \pm 10,55 14,1 \pm 4,8 chlortalidon: 24,6 \pm 5,5 13,6 \pm 4,0
Gosse 2000 LIVE vizsgálat	N=411 életkor \geq 20 év 160 \leq SBP $<$ 210 balkamra hypertrophia	indapamid SR 1,5mg enalapril 20mg	48 hét	LVMI csökkenése	indapamid: -7,3 \pm 25,8 g/m ² enalapril: -3,0 \pm 25,8 g/m ²
				SBP DBP	indapamid: 25,2 \pm 10,3 / 12,8 \pm 10,3 enalapril: 24,5 \pm 16,5 / 12,4 \pm 9,7

Ambrosioni 1998 Mallion 1998	N=690 18 ≤ életkor ≤ 70 essentialis hypertonia 95 ≤ DBP ≤ 114	indapamid 2,5mg indapamide 2,0mg indapamid 1,5mg placebó	2 és 3 hónap	SBP DBP	indapamid SR 1,5mg: 18,6±14,3 11,0±9,2 indapamid SR 1,5mg: 15,4±14,1 10,7±7,4 indapamid IR 2,5mg 17,8±14,9 11,1±7,9 placebó: 9,2±17,0 5,3±8,8
Fiddes 1997	N=204 életkor ≥ 65 év 95 ≤ DBP ≤ 114 essentialis hypertonia	indapamid 1,25 mg placebó	8 hét	SBP DBP	indapamid: 10,5±13,2 / 8,2±7,1 Hgmm placebó: 3,2±13,2 / 4,5±8,1 Hgmm
Martins 1996	N=12 fokozott calcium-kiválasztás a vizeletbe	indapamid 2,5mg hydrochlorothiazid 50mg		calcium kiválasztás a vizeletbe	nem volt szignifikáns különbség a két vizsgálati csoport között
Donnelly 1996 Molyneaux 1996	N=26 diabetes mellitus AER=20-200 µg/min	indapamid 2,5mg captopril 37,5mg	12 hét	UAER	indapamid: 40 (14-112) µg/min captopril: 33 (17-100) µg/min
				SBP DBP	indapamid: 7,0±8,9 5,0±5,4 captopril: 1,0±7,2 4,0±5,2
Madkour 1996	N=28 32 ≤ életkor ≤ 70 év magas-vérnyomás károsodott veseműködés	indapamid 2,5mg hydrochlorothiazid 50mg	2 év	kretinin- clearance	indapamid: +28,5±4,4% hydrochlorothiazid: -17,4±3,0% szignifikáns különbség
				SBP DBP	nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között
Weidler 1995	N=222 életkor ≥ 50 év 95 ≤ DBP ≤ 110 Hgmm	indapamid 1,25mg placebó	8 hét	SBP DBP	indapamid: 9,7±1,24 / 7,9±0,64 placebó: 3,0±1,36 / 4,1±0,69
PATS	N=5665 80 ≤ SBP ≤ 280 50 ≤ DBP ≤ 150 stroke vagy TIA a kórelőzményben	indapamid 2,5mg placebó	2 év	fatális és nem fatális stroke- incidencia	indapamid: 9,4/100 stroke/beteg placebó: 12,3/100 stroke/beteg

19 táblázat A vizsgálatokban tapasztalt vérnyomáscsökkentő hatás összehasonlítása

Vizsgálat	Kezelés	betegek	systoles vérnyomás csökkenés (Hgmm)	diasztolés vérnyomás csökkenés (Hgmm)
Idős populáció				
Emeriau 2001	indapamid SR 1,5 mg	178	22,7±15,4	11,8±9,7
	amlodipin 5 mg	175	22,2±14,4	10,7±8,6
	hydrochlorothiazide 25mg	171	19,4±15,5	10,8±8,5
Fiddes 1997	indapamid SR 1,25	103	10,5±13,2	8,2±7,1
	placebo	101	3,2±13,2	4,5±8,1
Weidler 1995	indapamid 1,25mg	111	9,7±13,1	7,9±6,7
	placebó	111	3,0±14,3	4,1±7,2
Dózis kereső, és hatás-összehasonlító vizsgálat				
Ambrosion i 1998	indapamid IR 2,5mg	59	17,8±14,2	9,9±7,0
	indapamid SR 1,5mg	57	18,6±14,3	11,0±9,2
	indapamid SR 2,0mg	55	17,9±15,6	8,9±9,4
	indapamid SR 2,5mg	56	16,8±14,3	10,2±8,1
	placebó	58	9,2±17,0	5,3±8,8
	indapamid SR 1,5mg	200	15,4±14,1	10,7±7,4
	indapamid IR 2,5mg	205	17,8±14,9	11,1±7,9
Balkamra hypertrophia				
Gosse 2000	indapamid SR 1,5mg	205	25,2±10,3	12,8±10,3
LIVE	enalapril 20mg	206	24,5±16,5	12,4±9,7
Rakic 2002	indapamid 2,5mg	16	21,2±15,0	10,1±7,1
	nicardipine 3x20mg	17	22,3±13,1	10,0±5,6
	propranolol 3x40mg	15	28,8±17,9	14,1±8,1
	chlortalidon 1x25mg	16	24,6±18,6	13,6±6,0

Cukorbeteg				
Molyneaux 1996	indapamid 2,5mg	26	7,0±17,9	5,0±15,2
	captopril 37,5mg	26	1,0±10,9	4,0±10,6
Kuo 2003	indapamid SR 1,5mg	32	20,30±8,2	12,0±3,6
	placebo	32	1,8±8,5	2,0±5,3
Mare 2004	indapamid SR 1,5mg	284	23,8±13,3	13,0±9,3
NESTOR	enalapril 10mg	286	21,0±14,3	12,1±8,6
Kemény végpontok vizsgálata				
PATS 1995	indapamid 2,5mg	2841	11,4±20,9	7,3±11,2
	placebo	2824	4,7±21,9	4,0±12,0

20 táblázat Az elemzésbe bevont vizsgálatok minőségi értékelése

	Kérdések	Emeriau 2001	Marre 2004	Kuo 2003	Rakić 2002	Gosse 2000	Ambrosini 1998	Fiddes 1997	Weidler 1995	PATS 1995
1	Megfelelően meghatározásra kerültek a betegek kiválasztási kritériumai?	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen
2	Végeztek-e előzetes erő számításokat a megfelelő minta nagyság meghatározására?	igen	igen	nl	nl	igen	igen	nl	nl	igen
3	Megfelelő volt-e a mintanagyság az elsődleges végpont vizsgálatához?	igen	igen	nl	nl	igen	igen	nl	nl	igen
4	Leírták-e a randomizált betegek számát?	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen
5	Ténylegesen véletlenszerű volt-e a módszer, amellyel a résztvevőket az egyes kezelési csoportokba sorolták?	nl	nl	nl	igen	nl	nl	igen	nl	igen
6	A vizsgálatot kettős-vaknak írták le?	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen
7	A kezelések kiosztása rejtetten történt?	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl	igen
8	Ismeretlen volt-e a kezelést végző személy számára a kezelés elosztása?	igen	igen	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl
9	Ismeretlen volt-e a végpontokat értékelő személy számára a kezelés elosztása?	igen	igen	nl	nl	igen	nl	nl	nl	nl
10	Ismeretlen volt-e a résztvevők számára kezelés elosztása?	igen	igen	nl	nl	igen	nl	nl	nl	nl
11	Sikeres volt-e a vakság megvalósítása?	igen	igen	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl
12	Megfelelő részletességű adatokat közöltek a kezelési csoportokról a vizsgálat kezdeti időpontjában?	igen	igen	nem	igen	igen	igen	igen	igen	igen
13	Összehasonlíthatóak voltak-e a kezelési csoportok a vizsgálat kezdetekor?	igen	igen	nl	igen	igen	igen	igen	igen	igen
14	Hasonlóak voltak-e a kezelési csoportok a lehetséges egyéb terápiás beavatkozások előfordulásában, amelyek befolyásolhatták az eredményeket?	igen	igen	igen	nl	igen	igen	nl	nl	nl
15	Megfelelő volt-e a résztvevők együttműködése a kijelölt terápia alkalmazásában ?	igen	igen	igen	nl	igen	igen	nl	nl	igen
16	Minden randomizált résztvevővel elsámoltak-e a vizsgálat végén?	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	nl
17	Végeztek-e érvényes ITT elemzést?	igen	igen	nl	nem	igen	igen	igen	igen	igen
18	Rendelkezik-e a randomizált résztvevők legalább 80%-a teljes eredménnyel az elsődleges végpontra vonatkozóan?	igen	igen	igen	nem	igen	igen	igen	nl	igen
	Értékelés:	JÓ	JÓ	GY	GY	JÓ	K	K	GY	K

8 Mellékhatások, anyagcsere-hatások a vizsgálatokban

Az elemzésbe bevont vizsgálatok változó módon foglalkoznak a mellékhatásokkal. 4 vizsgálat nem közöl értékelhető adatot (Gosse 2000, Rakić 2002, Martins 1996, Madkour 1996, Weidmann 2001 közöl adatokat a LIVE (Gosse 2000) vizsgálatból). Az elemzés során meghatározott mellékhatások adatait gyűjtöttük össze a vizsgálatokból, figyelembe az indapamid tulajdonságait. A következő mellékhatásokat vizsgáljuk: gyógyszerhez köthető mellékhatás, hypokalaemia gyakorisága, szénhidrát-anyagcsere paraméterei (vércukor-szint, HbA_{1c}), zsíryanycsere paraméterei (össz-koleszterin szint, LDL-koleszterin szint, triglicierid szint), húgysavszint. Az egyes vizsgálatokban közölt értékeket a 24 táblázat mutatja.

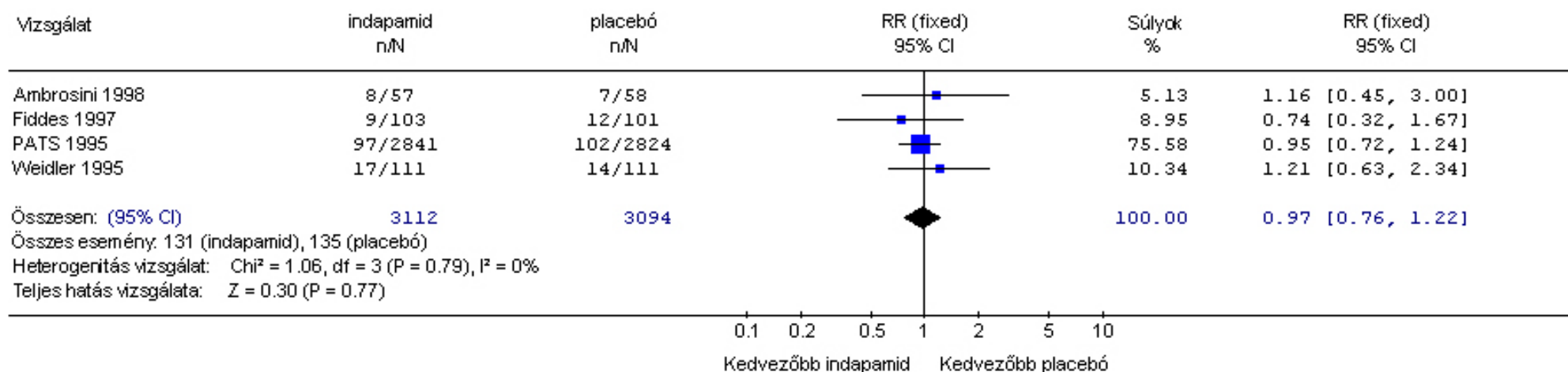
Ha összehasonlítjuk a gyógyszerhez köthető mellékhatások előfordulását az indapamid és placebo kezelési-csoportokban, azt az eredményt kapjuk 6 206 beteg adatai alapján, hogy nincs szignifikáns különbség a relatív kockázat esetében mellékhatások-gyakoriságában. A relatív kockázat indapamid-placebó esetében 97% (RR=0,97 95% CI: 0,76-1,22 (21 ábra).

A vércukorszint változását 5 vizsgálatban közlik a kutatók. A vércukor-szint eltérést a kiindulási értékekhez képest a 22 ábra mutatja. Láthatjuk, hogy a legtöbb vizsgálatban nincs szignifikáns különbség a vércukorszintben a kezelés hatására. Marre (2004) vizsgálatában szignifikáns mértékben emelkedett a vércukorszint az indapamid kezelés után. Ennek az eredménynek az értékelésekor figyelembe kell venni egyrészt, hogy a vizsgálatban cukorbetegek vettek részt, a kiindulási vércukor érték magas volt (8,9±0,7 mmol/l), másrészt a vércukorszint változásában az indapamid és az enalapril között nem volt szignifikáns különbség.

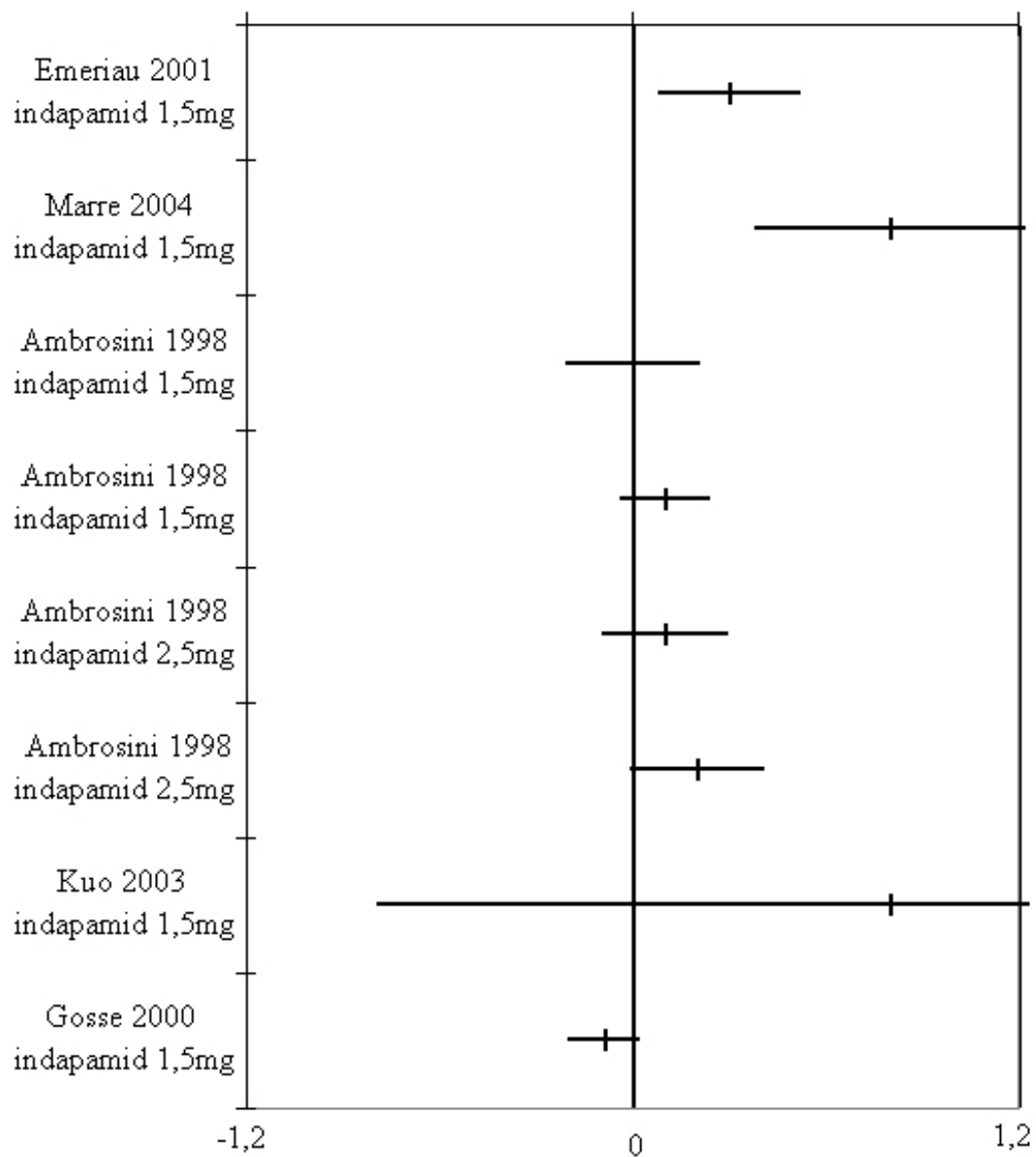
A koleszterin-szint változást a kiindulási értékekhez képest a 23 ábra mutatja. Ha a 1,5mg-os adagolást nézzük, 3 vizsgálatban (Emeriau 2001, Marre 2004, Fiddes 1997) szignifikáns mértékben emelkedett a koleszterin-szint, 2 vizsgálatban nem változott (Ambrosini 1998), és 1 vizsgálatban szignifikáns mértékben csökkent (Gosse 2000). A 3 vizsgálatból, ahol növekedett a koleszterin szint, 2 vizsgálatban az LDL-koleszterin szint változásáról is közölnek adatokat. Az LDL-koleszterin szint egyik vizsgálatban sem változott szignifikáns mértékben: 0,0 mmol/l 95% CI: -0,1-0,1 (Marre 2004) és +0,1 mmol/l 95% CI: -0,02-0,22 (Fiddes 1997).

21 ábra Az indapamid és a placebo összehasonlítása a gyógyszerhez köthető mellékhatások előfordulásának gyakoriságában

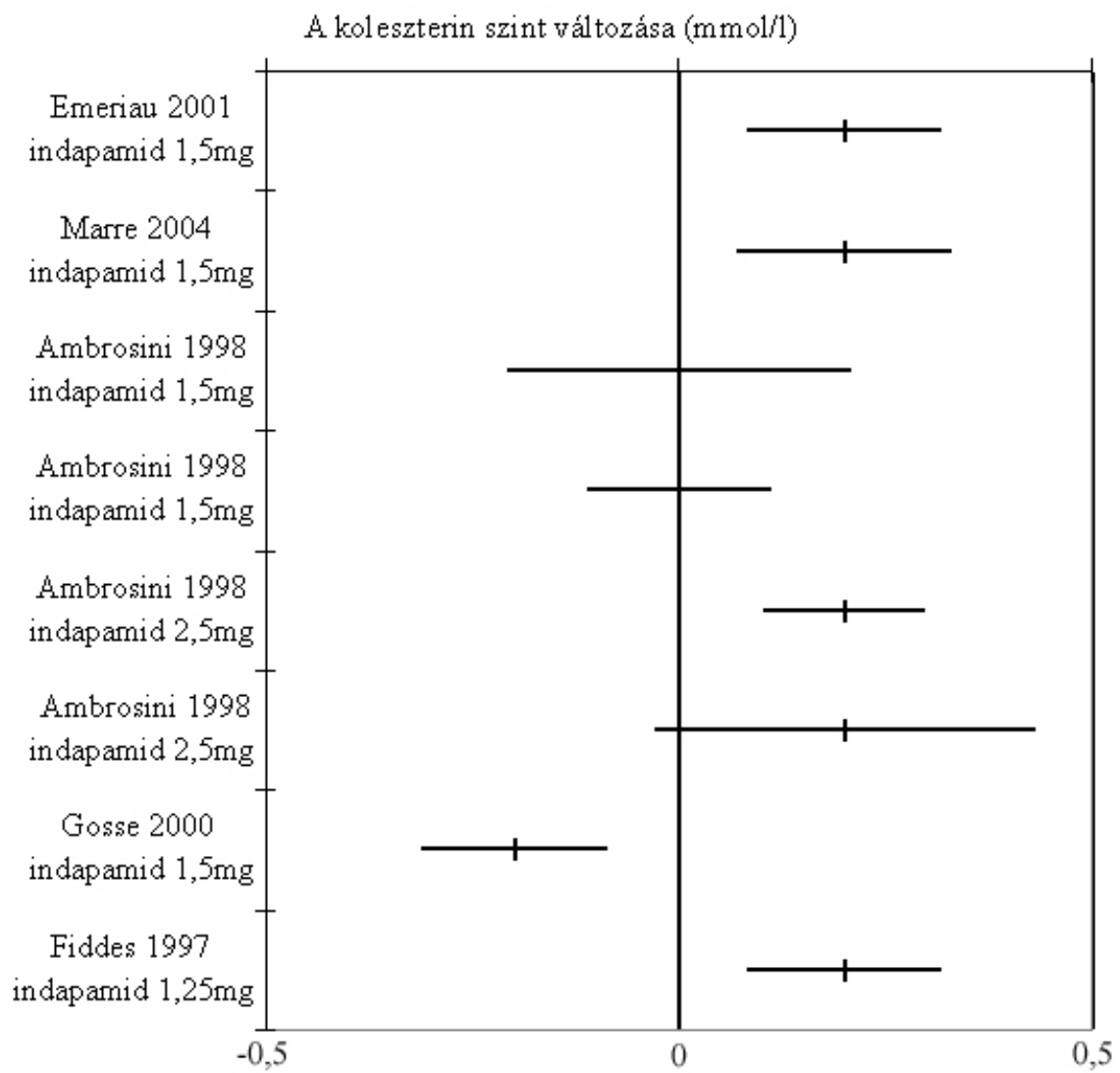
Összehasonlítás: indapamid vs. placebo
 Véggpont: Kezeléshez köthető mellékhatás



22 ábra Az vércukor-szint változása indapamid kezelés hatására.



23 ábra A koleszterin-szint változása indapamid kezelés hatására.



24 táblázat Mellékhatások, cukor- és zsírsanyagcsere paraméterei a vizsgálatokban

		legalább 1 ADR	Se-K <3,4 mmol/l	T-Chol	LDL- Chol	TG	Urát sav	HbA _{1c}	Glu
Emeriau 2001	indapamid 1,5mg	35/153	19/153	0,2±0,8			36,9±48,7		0,3±1,4
	amlodipin 5mg	66/164	14/164	-0,05±0,7			-6,8±45,3		-0,1±1,3
	HCT 25mg	44/155	18/155	0,1±0,7			27,2±59,9		0,2±1,4
Marre 2004	indapamid		29/283	0,2±1,1	0±0,9	0,3±1,9	29,6±87,2	0,7±2,2	0,8±3,6
	enalapril		3/286	-0,1±1,1	-0,1±0,9	0,2±1,7	5,9±92,03	0,2±2,0	0,3±3,5
Kuo 2003	indapamid							0,1±2,3	0,8±4,6
	placebó							0,2±2,8	0,24±3,0
Gosse 2000	indapamid 1,5mg*			-0,2±0,9		0,1±1,2	12,7±65,6		-0,1±0,9
Ambrosioni	indapamid 1,5mg	46/200	18/200	0±0,8		0,0±0,7	33,7±66,5		0,1±1,0
	indapamid 2,5mg	50/205	50/205	0,2±0,7		0,2±1,0	51,2±67,0		0,1±1,4
	indapamid 1,5mg	8/57	6/57	0±0,8		0,1±0,7	40,1±48,1		0±0,8
	indapamid 2,5mg	10/59	17/59	0,2±0,9		0,4±0,2	70,7±85,7		0,2±0,8
	placebó	7/58		-0,3±2,0		-0,3±0,1	1,52±83,1		-0,1±0,9
Fiddes 1997	indapamid 1,25mg	9/103	10/100	0,2±0,6	0,1±0,6	0,2±0,8	41,6±53,5		
	placebó	12/101	0/98	0,1±0,5	0,1±0,5	-0,1±0,7	0,0±47,6		
Moulyneaux 1996	indapamid 2,5gm			0,4±1,2		0,0±2,0		0,6±1,9	
	captopril 37,5mg			-0,1±1,2		0,0±1,8		-0,1±1,6	
Weidler 1995	indapamid 1,25mg	17/111	10/111						
	placebó	14/111	2/111						
PATS 1995	indapamid 1,25mg	97/2841							
	placebó	102/2824							

* forrás: az eredeti közleményben (Gosse 2000) nem szerepelnek laboratóriumi adatok, az eredmények Weidmann összefoglalójából (Weidmann 2001) származnak

9 Indapamid-perindopril kombináció vizsgálata

Hasonló keresési stratégiát alkalmazva mint az indapamid esetében, 10 randomizált kontrollált vizsgálatot azonosítottunk. A vizsgálatok legfőbb jellemzőit a 25 táblázatban foglaltuk össze.

A kombinációs kezelés szignifikáns mértékben csökkenti a vérnyomást, továbbá a stroke és a kardiovaszkuláris események előfordulását placebóhoz, illetve a monoterápiához képest. A kombinációs terápia placebóhoz képest a mikroalbuminúria mérséklése tekintetében is kedvezőbb mint a placebó.

Egy metaanalízis (Kang 2004) vizsgálja a perindopril-indapamid kombináció hatékonyságát. A tanulmány eredményei szerint, 6 vizsgálat és 1664 beteg adatai alapján a perindopril-indapamid kombináció a szisztolés vérnyomást 9,03 Hgmm-rel (95% CI: 8,52-9,54), a diasztolés vérnyomást 5,09 Hgmm-rel (95% CI: 4,77-5,42) csökkentette nagyobb mértékben mint a placebó.

25 táblázat A perindopril-indapamid kombinációval végzett RCT-k legfontosabb jellemzői

Vizsgálat	Kezelés	Betegek	Idő	Eredmény
1 Mourad 2004 STRATHE	-perindopril/indapamid: 2-4/0,625-1,25mg -atenolol 50/losartan 50/ amlodipin 50 -valsartan/HCT 40- 80/12,5	N=533	24 hét	cél vérnyomást a PI csoportban szignifikánsan többen (62%) érték el, mint a másik két csoportban (49% p=0,02 és 47% p=0,005)
2 Mogensen 2003 PREMIER	perindopril/indapamid: 2/0,625mg enalapril 40mg	N=457	52 hét	AER: PI -42% (95% CI -50%, -33%) E -27% (95% CI -37%, -16%)
3 Wing 1998	Perindopril/indapamid 4/1,25mg Perindopril+alacsony sóbevitel	N=34	30 hét	Cél vérnyomás elérése: PI 40% PAS 50%
4 Chanudet 2001	perindopril/indapamid: 2/0,625mg losartan 50mg	N=277	12 hét	vny.válasz a betegek %-a: PI 91,7% > L 81,8% p=0,009 vny. normalizálódása: PI 76% > L 60% p=0,041
5 PROGRESS 2001	perindopril/indapamid: 4/2,5mg perindopril 4mg	N=3051	4 év	stroke előfordulása: RR csökkenése 43% (CI 30-54) placebóhoz képest
6 Asmar 2001 de Luca 2004, Mallion 2004, London 2004 REASON	perindopril/indapamid: 2-4/0,625-1,25mg atenolol 50mg/losartan 50mg/amlodipin 5mg valsartan40-80/HCT 12,5mg	N=406	52 hét	vny. csökkentő hatás különbsége +=PI a nagyobb SBP: 6,02 (3,14-8,90) DBP: 0,32 (-1,38-2,01)
7 Castaigne 2000 Chalmers 2000	perindopril/indapamid: 2/0,625mg placebó	N=383	12 hét	vny.válasz a betegek %-a: PI 81,3% > P 48,9% p<0,05 vny. normalizálódása: PI 74,1% > P 42,1% p<0,05
8 Myers 2000	perindopril/indapamid: 0-8/0,625-2,5mg placebó	N=438	18 hét	SBP és DBP szignifikáns csökkenése
9 Mallion 2000	perindopril/indapamid: 2/0,625mg 50 mg atenolol	N=446	12 hét	SBP: PI 20,4±12,3 A 20,1±14,0 DBP: PI 15,3±7,7 A 16,0±8,2 nincs szignifikáns eltérés
10 Luccioni 1995	perindopril/indapamid: 4/1,25mg captopril/HCT:50/25mg enalapril/HCT: 20/12,5mg	N=527	8 hét	A SBP és DBP csökkentő hatás között nincs szignifikáns különbség.

10 Megbeszélés- a vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása

Az 7. fejezetben áttekintettük az egyes indapamid vizsgálatok főbb jellemzőit és eredményeit. A következőkben összehasonlítjuk az egyes vizsgálatok eredményeit, illetve megnézzük, hogy a vizsgálatok eredményeinek szintézise szerint hogyan viszonyul az indapamid hatásossága placebohoz és az általános vérnyomáscsökkentő kezelésekhez.

10.1 Indapamid vs. placebo

A 8 vizsgálatból 4 randomizált kontrollált vizsgálat (Ambrosini 1998, Fiddes 1997, Weider 1995, PATS 1995) placeboval hasonlítja össze az indapamidot. 4 vizsgálat és 6206 beteg adatait elemeztük. Az indapamid a szisztolés vérnyomást 6,83 Hgmm-rel (95% CI: 5,82-7,83) nagyobb mértékben csökkentette, mint a placebo, a különbség szignifikáns ($p < 0,00001$). A vizsgálatok eredményeinek heterogenitása megfelelő ($P=0,83$), az összehasonlítás elvégezhető (26. ábra). A diasztolés vérnyomást 3,31 Hgmm-rel (95% CI 2,89-3,98) nagyobb mértékben csökkentette az indapamid mint a placebo, a különbség szignifikáns ($p < 0,00001$). A vizsgálatok eredményeinek heterogenitása megfelelő ($P=0,53$), az összehasonlítás elvégezhető. (27. ábra). Az eredmények értékelésekor fontos figyelembe venni, hogy az elemzésben a legnagyobb súlyt (81%) jelentő PATS vizsgálatban a beválogatásnak nem volt feltétele a magas vérnyomás, a beválogatott betegek kiindulási vérnyomásértéke alacsonyabb volt mint más vizsgálatokban. Ez azt jelentheti, hogy az indapamid vérnyomáscsökkentő hatása magas vérnyomású betegek esetében nagyobb lehet. Ha elvégezzük az összehasonlítást a PATS nélkül, a következő eredményeket kapjuk. Az indapamid a szisztolés vérnyomást 7,40 Hgmm-rel (95% CI: 5,06-9,73), a diasztolés vérnyomást 4,05 Hgmm-rel (95% CI 2,77-5,32) nagyobb mértékben csökkentette az indapamid mint a placebo. Mindkét különbség szignifikáns (rendre: $p < 0,00001$ és $p < 0,00001$). A fenti eredmények szerint az indapamid csökkenti az alacsonyabb vérnyomást is, de a vérnyomáscsökkentő hatása ezek szerint biztosan a kiindulási vérnyomás nagyságának a függvénye

10.2 Indapamid vs. vérnyomáscsökkentő kezelések²

5 randomizált kontrollált vizsgálat (Emeriau 2001, Marre 2004, Rakić 2002, Gosse 2000, London 2006 X-CELLENT) különböző vérnyomáscsökkentő kezelésekkel hasonlítja össze az indapamidot. A 5 vizsgálatban 2 856 beteg adatai alapján, az indapamid kedvezőbb hatást mutat az egyéb vérnyomás-csökkentő kezelésekhez képest. A szisztolés vérnyomást 1,36 Hgmm-rel (95% CI 0,37-2,36) (3. ábra) nagyobb mértékben csökkenti mint a többi kezelés, a különbség szignifikáns ($p=0,007$). A diasztolés vérnyomás csökkentésében nincs szignifikáns különbség az indapamid és a többi kezelés között: -0,16 Hgmm (95% CI -0,80-0,48) (4. ábra).

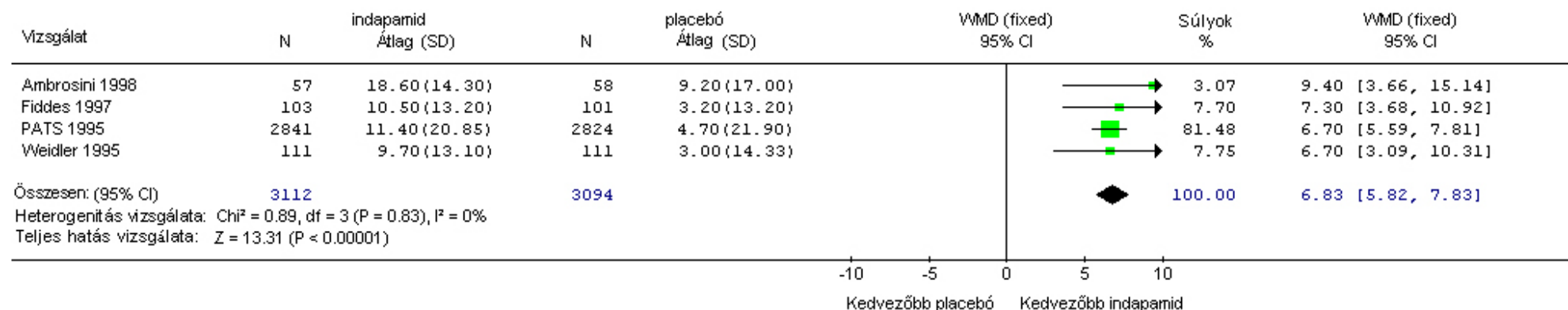
5 randomizált kontrollált vizsgálat (Emeriau 2001, Marre 2004, Rakić 2002, Gosse 2000, London 2006 – X-CELLENT) különböző vérnyomáscsökkentő kezelésekkel hasonlítja össze az indapamidot. Az 5 vizsgálatban 2856 beteg adatai alapján, az indapamid összességében kis mértékben kedvezőbb hatást mutat az egyéb vérnyomáscsökkentő kezelésekhez képest. A szisztolés vérnyomást 1,36 Hgmm-rel (95% CI 0,37-2,36) (28. ábra) nagyobb mértékben csökkenti mint a többi kezelés, a különbség szignifikáns ($p=0,007$). A diasztolés vérnyomás csökkentésében nincs szignifikáns különbség az indapamid és a többi kezelés között: -0,16 Hgmm (95% CI -0,80-0,48) (29. ábra). A heterogenitás mértéke a két összehasonlításban rendre: $P=0,48$ és $P=0,05$. Az összehasonlításban az amlodipin, candesartan, HCT, enalapril és a chlortalidon szerepelt. Az indapamid a HCT-nél és a 10mg enalaprilnál szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a szisztolés vérnyomást. A többi esetben nem volt a különbség szignifikáns.

² X-CELLENT vizsgálatot bevontuk az összehasonlításba

26 ábra Indapamid és placebo összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében - szisztolés vérnyomás

Összehasonlítás: [indapamid vs placebo](#)

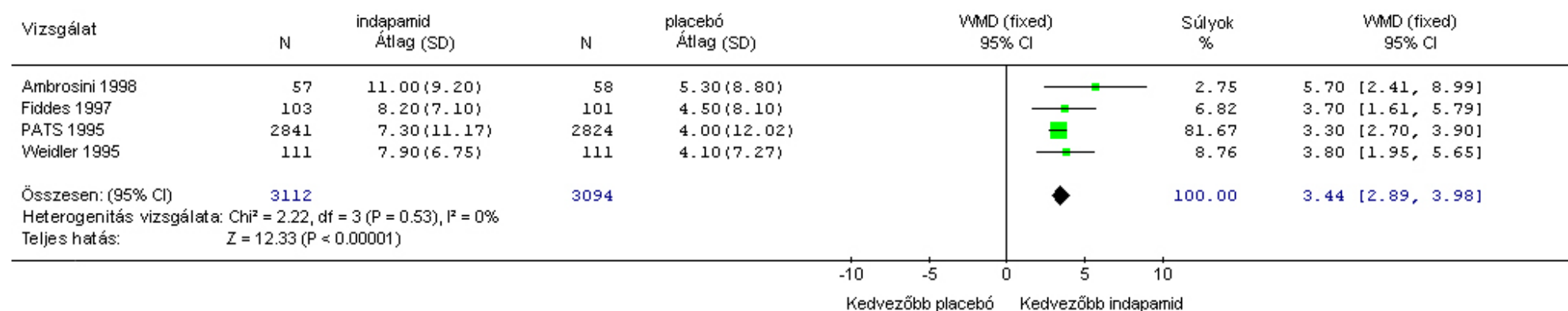
Végpont: [Szisztolés vérnyomás-különbség](#)



27 ábra Indapamid és placebo összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében - diasztolés vérnyomás

Összehasonlítás: [indapamid vs placebo](#)

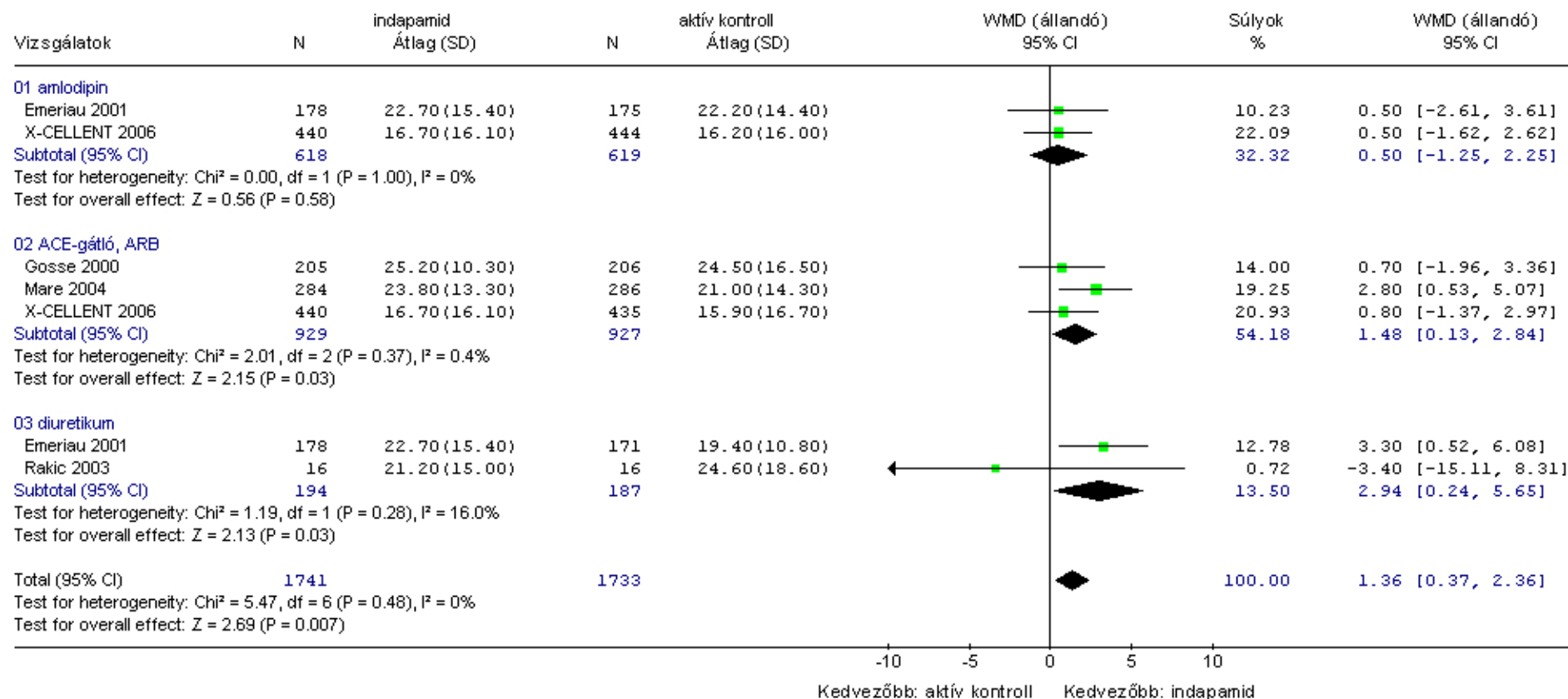
Végpont: [Diasztolés vérnyomás-különbség](#)



28 ábra Indapamid és más vérnyomáscsökkentők összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében – szisztolés vérnyomás

Összehasonlítás: indapamid vs. aktív kontroll

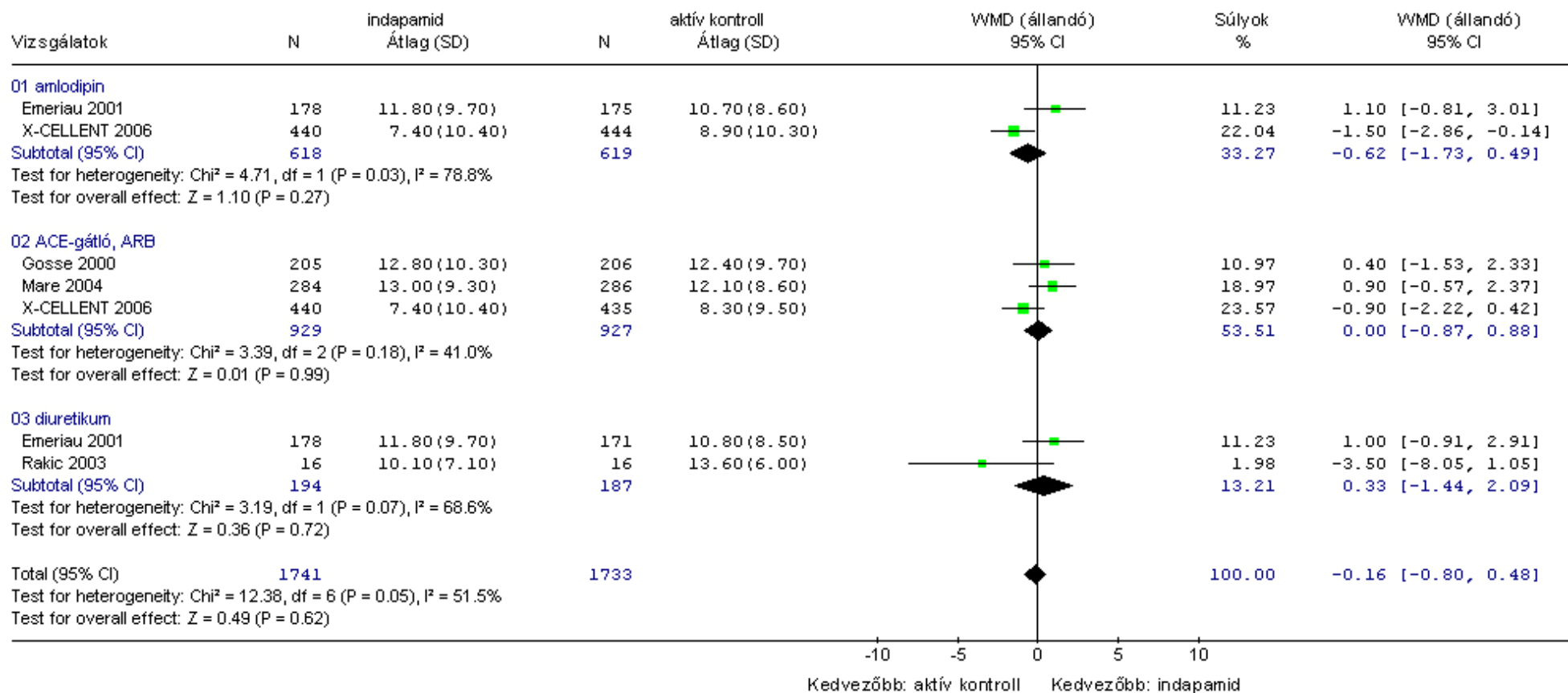
Végpont: SBP



29 ábra Indapamid és más vérnyomáscsökkentők összehasonlítása, vérnyomás csökkentő hatásuk különbségében – diasztolés vérnyomás

Összehasonlítás: indapamid vs. aktív kontroll

Végpont: DBP



10.3 Indapamid időskorban

3 randomizált kontrollált vizsgálatban az indapamid hatásosságát vizsgálják időskorú, magas-vérnyomású betegeknel. Az indapamid az amlodipin és a hydrochlorothiazid vérnyomáscsökkentő hatása között nem volt szignifikáns különbség kimutatható (Emeriau 2001). 2 randomizált kontrollált vizsgálatban (Fiddes 1997, Weidler 1995) placebóval hasonlítják össze az indapamidot. A két tanulmány eredményeit összegezve, a szisztolés vérnyomás-csökkentő hatás 7,0 Hgmm-rel (95% CI 4,44-9,56), a diasztolés vérnyomáscsökkentő hatás 3,76 Hgmm-rel (95% CI: 2,37-5,14) nagyobb indapamiddal kezelt betegeknel, mint a placebo csoportban. A különbség mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás esetében szignifikáns (rendre: $p < 0,00001$ és $p < 0,00001$).

10.4 Balkamra hypertrophia

2 randomizált kontrollált vizsgálatban az indapamid hatását vizsgálják bal kamra hypertrophiára (Gosse 2000, Rakić 2002). Gosse vizsgálatában az indapamid szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a balkamrai izomtömeg indexet mint az enalapril, az indapamid hatása $6,5 \text{ g/m}^2$ -rel (95% CI: 0,81-12,19) volt nagyobb. A vizsgálatban a két kezelési ág között nem volt különbség a vérnyomáscsökkentő hatásban, vagyis az indapamid a vérnyomáscsökkentéstől függetlenül mérsékli a balkamra tömegét. Ez pedig azért tekinthető kiemelkedő fontosságúnak, mert az eddig befejezett nagy tanulmányok között elenyésző azok száma, amelyben a vizsgálati karokon azonos vérnyomáscsökkenést értek el (LIFE, trandolapril vizsgálatok). Egy kisebb esetszámú vizsgálatban (Rakić 2002) ($n=80$) nem mértek szignifikáns különbséget az indapamid és más vérnyomáscsökkentők (propranolol, nicardipin, chlortalidon) között a balkamra hypertrophiára gyakorolt hatásában, minden vizsgált kezelés kedvezően befolyásolta a balkamra hypertrophiát.

10.5 Mikroalbuminuria

2 randomizált kontrollált vizsgálatban (Marre 2004, Molyneaux 1996) az indapamid hatása kerül összehasonlításra ACE-gátlókkal a mikroalbuminuria mérséklése tekintetében.

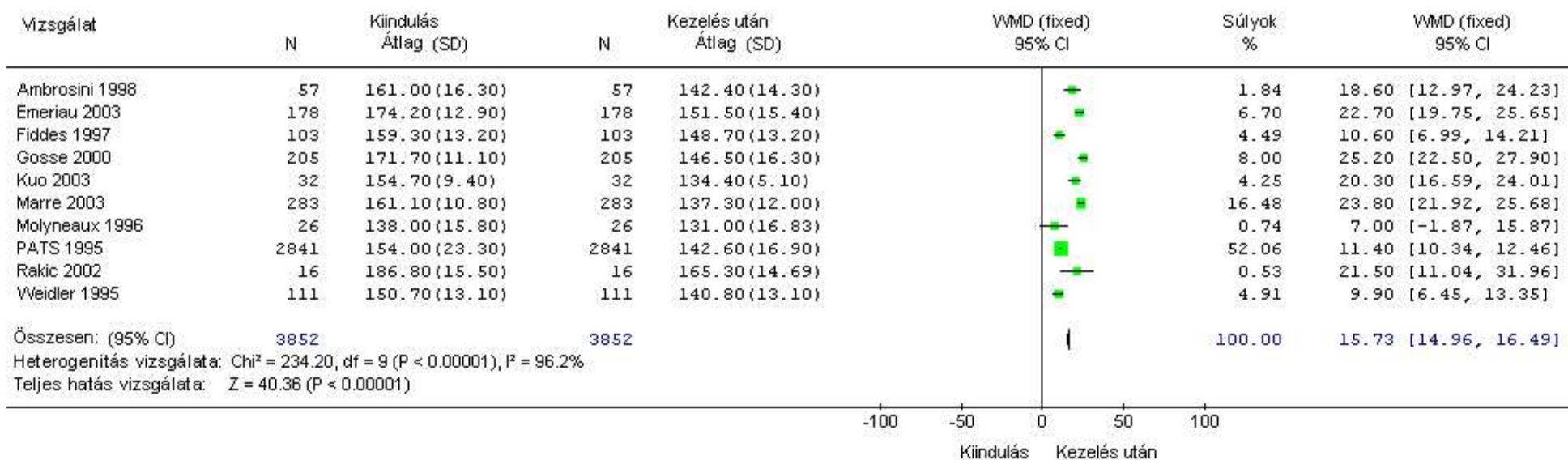
Mindkét vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy az indapamid az ACE-gátlókkal megegyező mértékben csökkenti a mikroalbuminuriát.

10.6 Vérnyomáscsökkentés mértéke

Megnézzük a vizsgálatok eredményei alapján átlagosan mekkora az indapamid vérnyomáscsökkentő hatása. A kiindulási és kezelés utáni vérnyomásértékek különbségének súlyozott átlagát számoljuk ki. Az eredmények ilyen jellegű értékelésének megvan az a hátránya, hogy a hatást nem viszonyítjuk más kezeléshez, ezért a klinikai interpretáció nehéz lehet, de korábbi metaanalízisben (Baguet 2005) már használták a módszert. 10 vizsgálatban 3 852 beteg adatait elemeztük. Az indapamid 15,73 Hgmm-rel (95% CI: 14,96-16,49) csökkenti a szisztolés vérnyomást, és 9,02 Hgmm-rel (95% CI 8,60-9,44) csökkenti a diasztolés vérnyomást. Meg kell jegyezzük, hogy az eredményben legnagyobb súllyal szereplő PATS vizsgálatban a beválogatási kritériumok között nem szerepelt vérnyomásérték, a beválogatott betegek kiindulási vérnyomásértéke nem sokkal haladta meg határértékeket. Ezért feltehető, hogy magasvérnyomás esetén az indapamidnak nagyobb a vérnyomáscsökkentő hatása. Ha a számolást elvégezzük a PATS vizsgálat kizárásával, akkor 9 vizsgálat és 1 011 beteg adatai alapján az indapamid a szisztolés vérnyomást 20,43 Hgmm-rel (95% CI 19,32-21,53), a diasztolés vérnyomást 11,24 Hgmm-rel (95% CI 10,60-11,88) csökkenti.

30 ábra Az indapamid szisztolés vérnyomáscsökkentésének mértéke

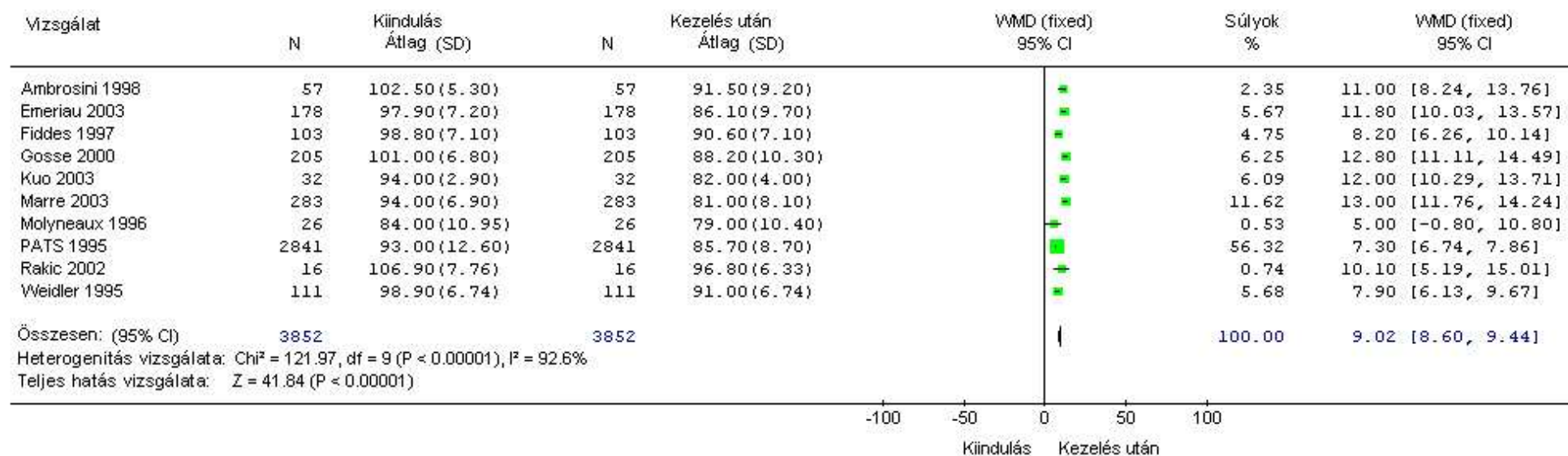
Összehasonlítás: Vérnyomáscsökkenés
 Végpont: Szisztolés vérnyomáscsökkenése



31 ábra Az indapamid diasztolés vérnyomáscsökkentésének mértéke

Összehasonlítás: Vérnyomáscsökkenés

Végpont: Diasztolés vérnyomáscsökkenés



10.7 Az eredményeink összehasonlítása metaanalízisekkel

10.8 Weidmann 2001

Két metaanalízist (Weidmann 2001, Baguet 2005) vizsgálunk, amelyek részletesen foglalkoznak az indapamiddal, és a vizsgált időszakban kerültek publikálásra.

Weidmann két RCT-t vizsgál: Ambrosini 1998 és Gosse 2000. A vizsgálat elsődleges célja az indapamid anyagcsere hatásainak elemzése. A tanulmány fő megállapítása, hogy az indapamid nincs kedvezőtlen hatással a glukóz és a lipid anyagcserére, egy vizsgált esetben sem volt szignifikáns változás tapasztalható a laborértékekben. A vizsgálat hiányossága, hogy nem az összes rendelkezésre álló RCT adatait vonja be az elemzésbe, és nem írja le a beválogatás és a kizárás okait. A másik ok amiért az eredményeket óvatosan kell kezelni, hogy 2001 óta több RCT is publikálásra került, és azok adatait is figyelembe kell venni. A tanulmány eredményei szerint az indapamidnak nincs kedvezőtlen anyagcsere hatása. Ez az eredmény megfelel a jelenlegi ajánlás javaslatainak, miszerint az indapamid választandó diuretikus kezelésként cukorbetegségben és metabolikus szindrómában.

10.9 Baguet 2005

Baguet több, gyakran használt vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlít össze (Baguet 2005). 3 indapamid-vizsgálatot vonnak be az elemzésbe. A vérnyomás-csökkenés mértékét vizsgálják, az egyes hatóanyagokat a vérnyomás-csökkenés vizsgálati betegszámmal súlyozott átlagával hasonlítják össze. Eredményeik szerint az indapamidnak a legnagyobb a vérnyomáscsökkentő hatása. A szisztolés vérnyomást 22,23 Hgmm-rel (95% CI 20,58-23,88), a diasztolés vérnyomást 11,72 Hgmm-rel (95% CI 10,69-12,75) csökkenti. Az eredmény a szisztolés vérnyomás esetében szignifikáns különbséget jelent minden, az összehasonlításba bevont vizsgálatnál. Egyedül a ramipril értékei vannak a konfidencia intervallumon belül, de ez egy kis betegszámú vizsgálat, ami nagy standard hibát és széles konfidencia sávot jelent. A diasztolés értékek esetében már nincs szignifikáns különbség az összehasonlított hatóanyagok között, szinte minden konfidencia intervallumnak van közös része. Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a szisztolés vérnyomáscsökkentő hatásban az indapamidnak szignifikáns előnye van a többi hatóanyaghoz a vizsgálat szerint. Mi is

végeztünk hasonló elemzést az indapamid vizsgálatok adatain. Eredményeink hasonló értéket adnak mint a fent leírtak. Ha az eredmények meghatározásánál a PATS vizsgálatot kizárjuk (mert a beválogatásnál nem volt feltétel a magas vérnyomás), akkor 1 011 beteg adatai alapján az indapamid a szisztolés vérnyomást 20,43 Hgmm-rel (95% CI 19,32-21,53), a diasztolés vérnyomást 11,24 Hgmm-rel (95% CI 10,60-11,88) csökkenti.

Eredményeink - amelyeket nagyobb betegszám vizsgálatával számoltunk - megerősítik Baguet eredményeit. Az ilyen jellegű hatásvizsgálat értékét korlátozza, hogy a hatásosságot kontroll kezelés nélkül vizsgálja, azonban a korábban leírt összehasonlításunk eredménye – amikor az indapamidot hasonlítottuk más vérnyomáscsökkentő kezelésekhez (10.2 fejezet) – megerősítik az itt kapott eredményeinket és Baguet eredményeit.

11 Irodalom

1. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, Malin PL, MacMahon M, Pujol DR, de Cordoue A, Guez D. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens*. 1998 Nov;16(11):1677-84.
2. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Mallion JM, Romero R, Rahn KH, Trimarco B, Fitzgerald D, Hedner T, Duprez D, De Leeuw PW, Sever P, Battegay E, Hitzenberger G, de Luca N, Polonia P, Benetos A, Chastang C, Ollivier JP, Safar ME; REASON Project Investigators (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOLled double-bliNd Study). Amelioration of arterial properties with a perindopril-indapamide very-low-dose combination. *J Hypertens Suppl*. 2001 Nov;19(4):S15-20.
3. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):922-6.
4. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(2):131-40.
5. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, Coope J, Gil-Extremera B, Forette F, Nachev C, Potter J, Sever P, Staessen J, Swift C, Tuomilehto J. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging*. 2001;18(3):151-64.
6. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L; Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003 Dec;21(12):2409-17.
7. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T, Chastang C, Feldmann L, Guez D. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 MG/indapamide 0.625 MG combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1999 Oct;21(7):1097-110.

8. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2000 Mar;18(3):327-37.
9. Chanudet X, De Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril/indapamide combination compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pract*. 2001 May;55(4):233-9.
10. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D; on behalf of the PICXEL investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens*. 2005 Nov;23(11):2063-70.
11. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzenberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2004 Aug;17(8):660-7.
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 randomized double-blind controlled study. *J Hypertens*. 2001 Feb;19(2):343-50.
13. Gosse P, Dubourg O, Gueret P. Regression of left ventricular hypertrophy with echocardiography: some lessons from the LIVE study. *J Hypertens*. 2003 Jan;21(1):217-21.
14. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. 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 Oct;18(10):1465-75.
15. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
16. Inaba M, Noguchi Y, Yamamoto T. Effects of a low dose of indapamide, a diuretic, given daily or every-other-day on blood pressure and metabolic parameters. *Hypertens Res*. 2004 Mar;27(3):141-5.

17. Kang S, Wu YF, An N, Ren M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clin Ther.* 2004 Feb;26(2):257-70. Review.
18. Khan KS, ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J: Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness CRD Report Number 4 (2nd Edition) March 2001 <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>
19. Kopf D, Schmitz H, Beyer J, Frank M, Bockisch A, Lehnert H. A double-blind trial of perindopril and nitrendipine in incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Nutr Metab.* 2001 Oct;14(5):245-52.
20. Krum H, Skiba M, Gilbert RE. Comparative metabolic effects of hydrochlorothiazide and indapamide in hypertensive diabetic patients receiving ACE inhibitor therapy. *Diabet Med.* 2003 Sep;20(9):708-12.
21. Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, He CT, Yang TC, Lian WC. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2003 Aug;16(8):623-8.
22. Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G; European Study Investigators. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jan;21(1):37-46.
23. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L.:Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1990 May 2;65(17):67H-71H.
24. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME: Mechanism(s) of Selective Systolic Blood Pressure Reduction After a Low-Dose Combination of Perindopril/Indapamide in Hypertensive Subjects: Comparison With Atenolol *J Am Coll Cardiol* 2004;43:92–9
25. London G, Sscmieder R, Calvo C, Asmar R: Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study *Am J Hypertens.* 2006;19:113-121
26. Luccioni R, Sever PS, Di Perri T, Redon J, Laurandin I, Brault Y, Chastang C, Guez D. An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens.* 1995 Dec;13(12 Pt 2):1847-51.

27. Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága: A hypertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei szerk.: Kiss I. 2005. november
28. Mallion JM, Chamontin B, Asmar R, De Leeuw PW, O'Brien E, Duprez D, O'Rourke MF, Rahn KH, Romero R, Battegay E, Hitzenberger G, Safar ME; REASON Project. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study. *Am J Hypertens*. 2004 Mar;17(3):245-51.
29. Mallion JM, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed low-dose perindopril/indapamide combination in essential hypertension. A randomised controlled study. *Clin Exp Hypertens*. 2000 Jan;22(1):23-32.
30. Marre M, Garcia Puig J, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion D Jr, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Pozza G, Chastang C, Ollivier JP, Amouyel P, Asmar R. Effect of indapamide SR on microalbuminuria--the NESTOR study (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria)--rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens Suppl*. 2003 Mar;21(1):S19-24.
31. Marre M, Puig JG, Kokot F, Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004 Aug;22(8):1613-22.
32. 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 May;41(5):1063-71.
33. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andrejak M; investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004 Dec;22(12):2379-86.
34. Myers MG, Asmar R, Leenen FH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension--a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens*. 2000 Mar;18(3):317-25.

35. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995 Sep;108(9):710-7.
36. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J*. 2003 Mar;24(5):475-84.
37. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS.: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2534-44.
38. Psaty BM, Lumley T., Furberg CD: Meta-analysis of Health Outcomes of Chlorthalidone-Based vs Non-Chlorthalidon-Based Low-Dose Diuretic Therapies. *JAMA* 2004 290(1):43-44
39. Rakic D, Rumboldt Z, Bagatin J, Polic S. Effects of four antihypertensive monotherapies on cardiac mass and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: randomized prospective study. *Croat Med J*. 2002 Dec;43(6):672-9.
40. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H.: An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005 Dec;19(6):637-45.
41. Stafilas PC, Sarafidis PA, Lasaridis AN, Aletras VH, Niakas DA. An economic evaluation of the 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of mild-to-moderate hypertension in Greece. *Am J Hypertens*. 2005 Sep;18(9 Pt 1):1233-40;
42. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf*. 2001;24(15):1155-65.
43. Wing LMH, Arnolda LF, Harvey PJ, Upton J, Molloy D, Gabb GM, Bune AJC, Chalmers JP. Lowdose diuretic and/or dietary sodium restriction when blood pressure is resistant to ACE inhibitor. *Blood Pressure* 1998; 7: 299–307

12 Mellékletek