

A rilmenidin vérnyomáscsökkentő hatása A hazai multicentrikus VERITAS vizsgálat eredményeinek értékelése

FARSANG Csaba

ÖSSZEFOGLALÁS A VERITAS vizsgálat igazolta, hogy az imidazolin I₁-receptor agonista rilmenidin szignifikánsan csökkentette a higanyos mérővel és ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) mért vérnyomást hypertóniás betegekben. A szer a „fehérköpeny-reakciót”, a balkamra-hypertrophiát (LVH) is csökkentette. Egy másik vizsgálatban igazolódott, hogy a hypertóniás betegekben a rilmenidin fokozta a baroreflex érzékenységet. Ez a hatás – főleg nappal – hozzájárulhat a vérnyomáscsökkentő effektushoz.

Kulcsszavak: rilmenidin, imidazolin I₁-receptor, hypertonia, ABPM, baroreflex

Antihypertensive effect of rilmenidine. Evaluation of the Hungarian multicenter VERITAS study

Farsang Cs, MD, PhD

SUMMARY The VERITAS study showed that in hypertensive patients the imidazoline I₁ receptor agonist, rilmenidine significantly decreased the office blood pressure as well as the blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The white-coat reaction and left ventricular hypertrophy (LVH) were also decreased. A separate study involving hypertensive subjects rilmenidine significantly increased baroreflex sensitivity. This effect may contribute – mainly during daytime – to the antihypertensive effect.

Keywords: rilmenidine, imidazolin I-1 receptor, hypertension, ABPM, baroreflex

Szt. Imre Oktatókórház, Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Farsang Csaba,
Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház;
1115 Budapest, Tétényi u. 12–16.
Telefon: +36 (1) 464-8722,
e-mail: hunghyp@t-online.hu

Hypertonia és Nephrologia
2017;21(3):141-4.

A hypertonia kezelésére a módszertani útmutatók (ESH/ESC 2013, MHT 2015) a β -blokkolókat, diuretikumokat, kalciumantagonistákat, ACE-gátlókat és az ARB-ket javasolják. Ezek mellett az α_2 -adrenoceptor-agonisták (clonidin, guanfacin, metildopa) az utóbbi évtizedekben háttérbe szorultak, és elsősorban speciális esetekben (terhesség: metildopa, irritábilis vastagbél szindróma: guanfacin), illetve kombinációban ajánlottak (1, 2).

Az utóbbi 15 évben a perifériás érellenállás csökkentésében kulcsszereppel bíró agytörzsi régió, a rostralis ventrolateralis medulla (RVLM) tanulmányozása egy új receptor felfedezéséhez vezetett. E receptort a hozzá nagy affinitással kötődő anyagok struktúrája alapján *imidazolinreceptornak* nevezték el, és a részletes vizsgálatokkal három típusát különítették el: az *imidazolin I₁*, az *I₂*, és a *non-I₁–non I₂* receptorokat. E receptorcsoportok kémiai struktúrája, lokalizációja és funkciója különböző. A vérnyomás szabályozásában – jelen tudásunk szerint – fontos szerepe az I₁-receptornak van. E receptorok a sejtmembránhoz kötöttek, nagy számban találhatóak a medulla oblongata és a nucleus reticularis mellett a striatum, a pallidum, a hypothalamus és a cortex idegsejtjein, a glomus caroticumban, a mellékvesevelő krómaffinsejtjein, a renalis pro-

ximalis tubulussejteken és a thrombocytákon. Az a tény, hogy sikerült izolálni a receptorproteint, erősen alámasztja e receptorok létezésének hipotézisét, azonban a receptorok klónozása mind ez ideig nem történt meg. Előállították e receptorokhoz specifikusan kötődő agonista és antagonistáknak van vérnyomáscsökkentő hatásuk, közülük a moxonidin és a rilmenidin klinikailag is alkalmazható gyógyszerekké váltak (3).

Az I₁-receptorok stimulálása csökkenti a szimpatikus efferenciát dominánsan a teljes perifériás érellenállás (TPR) szabályozásában döntő szerepet játszó arteriolák simaizomtonusának redukciójával. A szívhez menő efferenciáció nem, vagy alig csökken, ezért nem, vagy csak kevésbé csökken a szívfrekvencia, és nem változik a pitvarkamrai ingerületvezetés. Az antihypertenzív hatásban minden bizonnyal részt vesz a mellékvesevelő adrenalin-termelésének és a vese renintermelésének csökkentése, valamint a renalis tubularis nátriumszekréció fokozása is. Kedvező „mellékhatásként” észlelhető a hypertóniában gyakran fokozott inzulinrezisztencia csökkenése is (3, 4).

A hazai módszertani útmutató (2) szerint a kombinációs kezelésben számos speciális esetben javasolható (1. ábra).

ÁLLAPOT	GYÓGYSZER
Tünetmentes szervkárosodás	
LVH	ACE-gátló, kalciumantagonista, ARB, I-1 agonista
Tünetmentes atherosclerosis	Kalciumantagonista, ACE-inhibitor
Microalbuminuria	ACE-gátló, ARB
Veseműködési zavar	ACE-gátló, ARB
Klinikai CV esemény	
Előző stroke	Bármely hatóanyag, mely hatékonyan csökkenti a BP-t
Előző szívinfarktus	BB, ACE-gátló, ARB
Angina pectoris	BB, kalciumantagonista
Szívelégtelenség	Diuretikum, BB, ACE-gátló, ARB, mineralokortikoidreceptor-antagonisták
Aortaaneurysma	BB, nem dihidropiridin kalciumantagonista
Pitvarfibrilláció, prevenció	ARB, ACE-gátló, BB vagy mineralokortikoidreceptor-antagonista megfontolandó
Pitvarfibrilláció, kamrai frekvencia kontrollja	BB, nem dihidropiridin kalciumantagonista
ESRD/proteinuria	ACE-gátló, ARB
Perifériás artériás betegség	ACE-gátló, kalciumantagonista
Egyéb	
ISH (időskori)	Diuretikum, kalciumantagonista, ACE-gátló, ARB
Metabolikus szindróma	ACE-gátló, ARB, kalciumantagonista, I-1 agonista, indapamid
Diabetes mellitus	ACE-gátló, ARB, kalciumantagonista, indapamid
Terhesség	Methyldopa, kalciumantagonista, (BB)
Fekete bőrűek	Diuretikum, kalciumantagonista
Fokozott szimpatikotónia	I-1 agonista, BB
Hyperuricaemia	Losartan, dihidropiridin kalciumantagonista
COPD	Kalciumantagonista, indapamid, ARB, ACE-gátló

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; BB: β -blokkoló; BP: vérnyomás; CV: cardiovascularis, ESRD: végstádiumú vesebetegség; ISH: izolált szisztolés hipertenzió; LVH: balkamra-hypertrophia, I-1 agonista: imidazol-1 receptor agonista, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

1. ábra. A vérnyomáscsökkentők alkalmazásának javaslata különböző klinikai állapotokban (A hypertoniabetegség ellátása – az MHT szakmai irány - elve – 2015 (6. táblázat)

A rilmenidin legfontosabb farmakológiai jellemzői

A rilmenidin szelektíven kötődik az I_1 -receptorokhoz a központi idegrendszerben (RVLM) és a periférián (vese proximalis tubulus) egyaránt. Orális alkalmazását követően gyorsan felszívódik, a maximális plazmaszintet 1 és 3 óra között éri el. Biológiai hozzáférhetősége 100%. A szer döntően (93%-ban) a vesén át választódik ki filtrációval és aktív szekrécióval. Terminális eliminációs félideje 8,5 óra (5). Vérnyomáscsökkentő hatása dóziszfüggő a 0,5–3 mg-os dózistartományban. A hatás maximumát a bevétele utáni 3–4. órában éri el, és a hatás tartama meghaladja a 24 órát. Az I. vagy II. fokozatú hypertoniás betegek mintegy 60–70%-ában normalizálja a vérnyomást. Az antihypertenzív hatás fokozatosan, 2–3 hét után éri el maximumát. A szívfrekvenciát általában nem befolyásolja, de a hypertonia számos formájában fokozott szimpatikus tónus (6, 7)

esetén kialakuló tachycardiát csökkenti. Nem rontja a cerebralis autoregulációt, nem okoz orthostaticus vérnyomásesést, ezért idős betegek kezelésére is jól alkalmazható. Metabolikus szempontból (lipid-, illetve szénhidrát-háztartás) hatása kedvező, mert fokozza az inzulinérzékenységet: vércukorterheléskor csökkenti a vércukor- és az inzulinszintet (3, 5, 6, 8).

A közelmúltban jelent meg *Kékes E.* kitűnő közleménye (9), melyben az alábbiak szerint foglalja össze a rilmenidin alkalmazásának előnyeit:

1. A kombinált antihypertenzív terápiában az imidazolin I_1 -agonistával nagyobb méretű vérnyomáscsökkenést lehet elérni.

2. Érvényesíthető a hypertoniás betegek jelentős részében kimutatható fokozott sympathicotoniát csökkentő rilmenidinhatás.

3. Hasznosítható az imidazolin I_1 -agonisták kedvező anyagcsere-effektusa.

4. Igazolt a hypertoniához társult specifikus klinikai kórképekben is érvényesülő rilmenidinhatás.

1. táblázat. Rilmenidin-monoterápiával vagy rilmenidin + perindopril kombinációval kezelt betegszám

Kezdetkor	Betegszám		
	12. hét	1. év	2. év
500	468	381	292
Monoterápia	468	304	179
Kombináció		77	113

Vérnyomáscsökkentő Rilmenidin antihipertenzív hatásának elemzése: VERITAS vizsgálat

A vérnyomáscsökkentő hatás dinamikájának további tanulmányozására és a vérnyomást és a balkamra-hypertrophiát csökkentő hatások közötti kapcsolat felderítésére multicentrikus, nyílt, IV. fázisú vizsgálat történt (10, 11). A vizsgálatba, mely két évig tartott, 500 beteget vontunk be. A betegek rilmenidin-monoterápiát kaptak, kezdetben napi 1 mg-ot, és ha a vérnyomásuk nem normalizálódott, akkor a napi adagot 2 mg-ra növeltük. Ez az első periódus 12 héten át tartott. 270 beteg 1 mg rilmenidint, 196 beteg 2 mg rilmenidint kapott. Ha a 12. héten a betegek vérnyomása 160/95 Hgmm, vagy ennél magasabb volt, akkor a rilmenidint naponta 4 mg perindoprillel kombináltuk, melynek adagját, ha a vérnyomás továbbra sem normalizálódott, akkor napi 8 mg-ra növeltük. A betegeket tehát vagy rilmenidin-monoterápiával, vagy rilmenidin + perindopril kombinációval kezeltük további összesen két évig (1. táblázat).

A felkaron higanyos mérővel mért vérnyomást az Irányelvek (1, 2) utasítása szerint mértük és 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM-2, Meditech) is történt.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit az alábbiakban röviden a 2. táblázatban foglalom össze.

Az első három hónapban a napi 1 mg rilmenidinterápiában részesült betegek vérnyomása $163 \pm 10/99 \pm 5$ Hgmm-ről az első periódus végére $140 \pm 13/87 \pm 7$ Hgmm-re, pulzusszámuk 77 ± 11 -ről 75 ± 10 szívütés/min-re csökkent ($p < 0,05$). Azokban a betegeknél, akiknél a rilmenidin adagját napi 2 mg-ra kellett emelnünk, a vérnyomás $167 \pm 10/102 \pm 5$ -ről $151 \pm 15/95 \pm 10$ Hgmm-re, a pulzusszám 78 ± 10 -ről 76 ± 10 szívütés/min-re csökkent ($p < 0,05$). A 3. táblázatban látható a vérnyomás normalizálódásának alakulása az első 12 hétben a rendelői vérnyomásmérések adatait figyelembe véve a szisztolodiasztolés hipertóniás betegeknél.

A rendelői és az ABPM-mel mért nappali vérnyomását-lagok különbségével jellemezhető „fehérköpeny-effektus” a vizsgálat kezdetén $21,1 \pm 15,5/10,2 \pm 10,9$ Hgmm (szisztolés/diasztolés értékek), a három hónapig tartó rilmenidin-kezelés után pedig $7,4 \pm 15,7/4,0 \pm 10,1$ Hgmm volt, a csökkenés szignifikáns ($p < 0,001$). Az 1 mg rilmenidint

2. táblázat. Legfontosabb eredmények a rilmenidin-monoterápiával vagy rilmenidin + perindopril kombinációval kezeltéknél

	Vérnyomás normális (<140/90 Hgmm) (%)		
	Összes beteg	Monoterápia	Kombinált terápia
12. hét	30,9	43,0	11,6
1. év	42,1	49,2	30,6
2. év	49,1	55,1	39,8

3. táblázat. A vérnyomás normalizálódásának alakulása az első 12 hétben a szisztolodiasztolés hipertóniás betegeknél

	2. hét	6. hét	12. hét
Hypertonia	46,2%	41,2%	33,3%

kapott csoportban a fehérköpeny-reakció $22,3 \pm 15,4/12,0 \pm 10,5$ -ről $5,8 \pm 15,1/2,8 \pm 10,2$ Hgmm-re ($p < 0,001$), a 2 mg rilmenidint kapott csoportban pedig $19,4 \pm 16,0/7,7 \pm 11,4$ -ről $9,7 \pm 16,2/5,7 \pm 9,7$ Hgmm-re csökkent ($p < 0,001$).

A balkamra-hypertrophiás (LVH+) betegeknél ($n=312$) a rilmenidin a szisztolés vérnyomást 165 ± 10 -ről 145 ± 11 Hgmm-re, a pulzusszámot 77 ± 11 -ről 75 ± 10 szívütés/min-re csökkentette ($p < 0,05$). A balkamra-hypertrophia nélküli (LVH-) csoportban ($n=111$) a szisztolés vérnyomás rilmenidin hatására 163 ± 11 -ről 144 ± 15 Hgmm-re, a pulzusszám 79 ± 10 -ről 76 ± 9 szívütés/min-re csökkent ($p < 0,05$). A szisztolés vérnyomás változása az LVH+ csoportban szignifikánsan ($p < 0,02$) nagyobb volt, mint az LVH-betegeknél. A balkamra-hypertrophia csökkenése rilmenidin hatására echokardiográfiával egyértelmű volt (12).

A vizsgálat során nem változtak meg statisztikailag szignifikáns mértékben a rutin laboratóriumi paraméterek (fvs., Hb, Htk, Thr, szérumkreatinin, szérum-Na, szérum-K, szérumhúgysav, szérumkoleszterin, szérumtriglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, SGOT, SGPT, teljes vizelet) értékei.

Mellékhatások

A vizsgálat során a betegek által spontán jelentett mellékhatások típusai, előfordulásuk gyakorisága a készítmény alkalmazási előírataiban foglaltak szerint alakult.

Megbeszélés

A VERITAS vizsgálatban a rilmenidin-monoterápia és a rilmenidin + perindopril kombináció a követési idő két éve alatt hatásos volt. A perindopril hozzáadása a rilmenidinterápiához tovább csökkentette a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dominánsan nappal jelentkezett, éjszaka csak minimális volt a hatás. A betegek nappali pul-

zusszáma statisztikailag szignifikánsan, kis mértékben csökkent. Bebizonyosodott, hogy a rilmenidin-monoterápia is, és a rilmenidin + perindopril kombináció is biztonságosan alkalmazható hosszú ideig (két évig).

Hazai multicentrikus vizsgálatunk adatai megerősítik a rilmenidin hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó, nagy beteglétszámon végzett tanulmányok eredményeit (6), miszerint az enyhe vagy közép súlyos (1. vagy 2. fokú) hypertoniás betegek mintegy kétharmadában normalizálni képes a vérnyomást. Antihipertenzív hatásossága tehát megfelelt az első vonalbeli szerekének. A rilmenidin vérnyomáscsökkentő hatása az ABPM-mel kapott adataink szerint nappal kifejezettebb volt, mint éjszaka, ami megfelel annak a régóta jól ismert ténynek, hogy a vérnyomás nappali emelkedéséért a szimpatikus tónus fokozódása tehető felelőssé (7). Az a tapasztalatunk, hogy a rilmenidin szignifikánsan csökkentette a fehérképeny-reaktivitást szintén a szimpatikus idegrendszer fokozott működésére gyakorolt kedvező, szupprimáló hatással lehet kapcsolatban.

A rilmenidin hatásmechanizmusának további analizisétette lehetővé a szív-összehúzódnakénti (*beat-to-beat*) vérnyomásra gyakorolt hatásának elemzése (13, 13a). A kórházban fekvő 8 primer hypertoniás beteg vérnyomását *Portapres*TM eszközzel mértük két, 24 óráig tartó periódusban, alapállapotban és négy hétig tartó rilmenidin-monoterápia (1×1 mg, majd 2×1 mg/nap) utolsó napján. A spontán baroreflex-érzékenységet (BRS) a szisztolés vérnyomás és a szívösszehúzódnakénti időtartam alapján számítottuk ki. A rilmenidin – főleg napközben – szignifi-

kánsan csökkentette a szisztolés, a diasztolés vérnyomást és a szívfrekvenciát ($p < 0,001$), csökkentette a szisztolés vérnyomás-variabilitás kisfrekvenciájú komponensét 24 órán át, és szignifikánsan ($p < 0,001$) növelte a BRS-t. A BRS növekedése tehát – elsősorban nappal – jelentősen hozzájárul a vérnyomáscsökkentő hatáshoz. *Esler et al.* (14) kimutatták, hogy a rilmenidin csökkentette a nyugalmi noradrenalin-szekréción és az intraarteriális vérnyomást hypertoniás betegekben. Experimentális vizsgálatokban a rilmenidin csökkentette a basalis renalis szimpatikus idegi aktivitást (15). A centrálisan is ható szerek (clonidin, moxonidin, rilmenidin stb.) hatása a baroreflex érzékenységre összefügghet azzal, hogy a vagustónust is fokozhatják együttműködve a centrális α_2 -adrenoceptor-aktivációval is, elsősorban azon hatóanyagok esetén (például clonidin), amelyek az α_2 -adrenoceptorhoz is kötődnek (16).

A fentiek alapján megállapítható, hogy a rilmenidin hatékonysága megfelel a hypertoniás betegek kezelésére leggyakrabban alkalmazott szerekének (DIU, BBL, CCB, ACEI, ARB). Egyedülálló effektusa a baroreflex érzékenységenek fokozásával függ össze. Alkalmazása a Magyar Hypertonia Társaság Irányelvei szerint (2) számos hypertoniaformában és a magas vérnyomás társbetegségeiben (sympathicotonia, metabolikus szindróma, inzulinrezisztens állapotok, balkamra-hypertrophia) ajánlott.

Az összefoglalóban szereplő információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. *Mancia G, et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
2. *Kiss I* (szerk.). A hypertoniabetegség ellátása. Az MHT szakmai irányelve 2015). 10. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19:(Suppl. 1):1-38.
3. *Farsang C, Kapocsi J.* Review: Imidazolin receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts). *Brain Res Bulletin* 1999;49:317-31.
4. *Hamilton CA.* The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. *Pharmacol Ther* 1992;54:231-48.
5. *Genissel P, Bromet N, Fourtillan JB, et al.* Pharmacokinetics of rilmenidine in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1988;61:47D-53D.
6. *Luccioni R.* Evaluation pharmaco-épidémiologique de la rilmenidine chez 18335 hypertendus. *Presse Med* 1995; 24:1857-64.
7. *Wjss JM.* The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:265-73.
8. *Farsang Cs, Zorándi Á, Dienesné Szórádi B, Fodor F.* A vérnyomáscsökkentő rilmenidin antihypertenzív hatásának elemzése. *Hypertonia és Nephrologia* 2000;4:126-35.
9. *Kékes E.* Az imidazolin I-receptor-agonista rilmenidin a kombinált antihipertenzív kezelésben. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(1):37-41.
10. *Farsang C, Lengyel M, Borbás S, Zorándi A, Dienes BS.* Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure (Veritas). *J Hypertens* 2000;20:S250 (abstr.)
11. *Farsang C, Lengyel M, Borbás S, Zorándi A, Dienes BS.* Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). *Curr Med Res Opin* 2003;19:205-17.
12. *Lengyel M, Farsang Cs, Borbás S, Zorándi Á.* Tartós balkamra-hypertrophia regresszió Tenaxum-monoterápiával enyhe-közép súlyos hypertoniában. A VERITAS tanulmány echokardiográfiás eredményei. *Kardiológus* 2004;1:59-64.
13. *Finta E, Alföldi S, Laszlo F, Nemcsik J, Kun E, Eross A, et al.* Effect of rilmenidine on heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:1619-25.
- 13a. *Finta E, Alföldi S, László F, Nemcsik J, Kun E, Eross A, Farsang Cs, Kiss I.* Rilmenidin hatása hypertoniások szívfrekvencia-variabilitására és spontán baroreflex érzékenységre. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8:96-100.
14. *Esler M, Lux A, Jennings G, Hastings J, Socratous F, Lambert G.* Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. *J Hypertens* 2004;22:1529-34.
15. *Burke SL, Malpas, SC, Head GA.* Effect of rilmenidine on the cardiovascular responses to stress in the conscious rabbit. *J Auton Nerv Sziszt* 1998;72:177-86.
16. *Schmieder RE, Bahr M, Langewitz W, Ruddle H, Schachinger H, Schulte W.* Efficacy of four antihypertensive drugs (clonidine, enalapril, nitrendipine, oxprenolol) on stress blood pressure. *Am J Cardiol* 1989;63:1333-8.