

# A losartan pleiotrop hatásai

## A húgysavszintcsökkentés jelentősége

Csiky Botond, Markó Lajos, Mohás Márton, Cseh Judit,  
Mikolás Esztella, Szíjártó István, Wittmann István

Napjainkban a vérnyomáscsökkentő kezelés célja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése, amit a rizikófaktorok kiküszöbölésével, a célszervkárosodások és a társbetegségek gyógyításával érhetünk el. A hypertoniás betegek hatékony célszervvédelmében és a társbetegségek kezelésében a gyógyszerek főhatása mellett ma egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a molekulaszpecifikus, pleiotrop hatások.

A losartan a felsorolt követelményeknek megfelelő vérnyomáscsökkentő gyógyszer. Placebó-szerű a mellékhatásprofilja, és az angiotenzin II 1-es típusú receptorán keresztül közvetített fő hatásán kívül egyéb molekulaszpecifikus, kedvező hatásai is vannak, amelyek nem a fenti receptor blokkolásán keresztül valósulnak meg. Legfontosabb és legszélesebb körben igazolt pleiotrop hatása a húgysavszintcsökkentő hatás.

**hypertonia, losartan, pleiotrop, húgysav**

### THE PLEIOTROPIC EFFECTS OF LOSARTAN – THE IMPORTANCE OF DECREASING URIC ACID LEVEL

Nowdays the goal of the antihypertensive treatment is to decrease the cardiovascular risk of the patients by treating the associated diseases and possible hypertensive end-organ damages.

Losartan is an antihypertensive drug with all these capabilities and placebo-like side-effect profile. Besides the most important effects of losartan, which are mediated by blocking the angiotensin II. type 1. receptors, it also has other, molecule specific beneficial effects. The most important, well documented pleiotropic effect of losartan is its uricosuric effect. The pleiotropic effects together with the blockade of the angiotensin II. receptors are considered more and more important in the hypertensive end-organ protection and in the treatment of associated diseases in hypertensive patients.

**hypertension, losartan, pleiotropic, uric acid**

dr. Csiky Botond (levelező szerző/correspondent), dr. Markó Lajos, dr. Mohás Márton, dr. Cseh Judit,  
dr. Mikolás Esztella, dr. Szíjártó István, dr. Wittmann István: Pécsi Tudományegyetem,  
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum/  
University of Pécs, 2nd Department of Internal Medicine and Centre of Nephrology;  
H-7624 Pécs, Pacsirta u. 1. E-mail: botond.csiky@gmail.hu

Érkezett: 2008. július 18.

Elfogadva: 2008. szeptember 2.

Napjainkban a hypertoniás betegek kezelésének célja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése. A hatékony vérnyomáscsökkentésen kívül ennek része az összes felismert rizikófaktor elleni küzdelem, a célszervkárosodások és a társbetegségek lehetőség szerinti gyógyítása is (1). A Magyar Hypertonia Társaság 2008-as ajánlásában megfogalmazott fenti követelményeknek az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) gyógyszercsoportja, és ezeknek a gyógyszereknek a pionírja, a losartan maradéktalanul megfelel, annak ellenére, hogy az utóbbit immár 13 évvel ezelőtt törzskönyvezték. Az ARB-k elsőként választható gyógyszerek a hypertoniabetegség kezelésére.

Míg a gyógyszercsoport képviselőinek vérnyomás-

csökkentő és legtöbb kedvező cardiovascularis hatása az angiotenzin II 1-es típusú receptorának (AT1) blokkolása révén valósul meg, az ARB-k számos képviselője rendelkezik olyan molekulaszpecifikus, potenciálisan kedvező pleiotrop hatásokkal, amelyek nem függenek össze közvetlenül az AT1-receptor blokkolásával, és amelyek révén a cardiovascularis rizikó tovább csökkenthető, esetenként pedig a célszervvédelem fokozható (2).

A losartannal végzett legjelentősebb tanulmány a LIFE vizsgálat (3), amelynek elsődleges célja nem a pleiotrop hatások tanulmányozása volt, de erre is fényt derített. Hypertoniás, balkamra-hypertrophiában is szenvedő, 55 év feletti, összesen 9193 beteg vizsgálata során arra a kérdésre kerestek választ, hogy van-e kü-

lönbség a losartan- és az atenololalapú kezelés között a cardio- és a cerebrovascularis események gyakoriságát tekintve. Bár a két vizsgált csoport között a vérnyomáscsökkentés mértékében nem volt különbség, a losartanalapú kezelésben részesülő betegcsoportban 13%-kal ritkábban fordult elő a primer összevont végpont (cardiovascularis mortalitás, myocardialis infarctus, stroke). Ez a rizikócsökkenés a stroke kialakulása valószínűségének 25%-os csökkenéséből következett

**Hypertoniás betegeknel gyakran fordul elő hyperurikaemia: a nem kezelt hypertoniások 25%-ánál, az elsősorban tiaziddal kezelt hypertoniások akár 50%-ánál is.**

(3). A balkamra-hypertrophia a losartancsoportban az atenololcsoporthoz képest szignifikáns fokban mérséklődött. Losartanalapú kezelés kapcsán az újonnan kialakuló diabetes gyakorisága 25%-kal volt alacsonyabb (3). Losartanalapú kezelés esetén a hirtelen szívhalál gyakorisága 51%-kal (4), az újonnan kialakuló pitvarfibrillációk száma 33%-kal kevesebb volt, mint a béta-blokkoló alapú terápia esetén (5). A húgysavszint, a kombinációban esetlegesen szedett tiazidtól függetlenül, szignifikánsan alacsonyabb volt a losartankezelésben részesülők csoportjában, mint az atenololalapú kezelés esetén (6).

A LIFE tanulmányban a losartanalapú kezelésben részesülő csoportban 25%-kal kevesebb stroke alakult ki, mint atenololalapú kezelés esetén. Ennek a markáns különbségnek számos oka lehet; az egyik lehetséges ok a losartankezelés mellett tapasztalható alacsonyabb húgysavszint, amely a losartannak az AT1-receptor-blokkolástól független hatásaként értékelhető.

## A húgysavszint mint önálló rizikótényező

Régi felismerés, hogy a húgysavszint gyakran emelkedett hypertoniában, obesitasban, dyslipidaemiában, metabolikus szindrómában, szívelégtelenségben és veseelégtelenségben, vagyis magas cardiovascularis kockázatú betegekben (7). Tudományos vita tárgya maradt azonban, hogy a magas húgysavszint önálló befolyásoló tényező-e, vagy csupán a fenti kórállapotokat kísérő jelenség.

Az általános lakossági vizsgálatok zöme a hyperurikaemia önálló kockázati szerepe mellett szól. Az NHANES I. (National Health and Nutrition Examination Survey I) volt az első, a teljes egyesült államokbeli lakosságot reprezentáló vizsgálat, amelyben 5926 személynél a vizsgálat kezdetén a húgysavszintről is volt adat. A vizsgálat adatainak első elemzésekor már összefüggést találtak a húgysavszint és a cardiovascularis halálozás között, azonban ez az összefüggés csak a nők esetében bizonyult szignifikánsnak (8). Az első publikáció után egy évtizeddel az adatbázist újra elemezték; immár nyolc évvel hosszabb követési időszakot figyelembe véve. Ez idő alatt kétszer annyi

haláloset (1593) fordult elő, mint az első megfigyelési időszakban. Ebben a tanulmányban már férfiak esetében is szignifikáns összefüggést igazoltak a húgysavszint és a cardialis események között: minden 1 mg/dl (59,48  $\mu$ mol/l) húgysavszint-emelkedés szignifikánsan emelte a coronariahalálozás rizikójának mértékét (nőknél sokkal nagyobb mértékben, mint férfiak körében) (9). Hasonló összefüggést találtak a Honolulu Heart Studyban is (10). Ezek az adatok azt a feltevést erősítik, hogy a húgysavszint önálló rizikótényező.

A Framingham Heart Studyban is az általános lakosságot vizsgálták (11), azonban nem tudták igazolni a fenti összefüggést (12). Ennek oka valószínűleg az lehet, hogy a vizsgált Framingham város lakossága középosztálybeli, jó egészségügyi ellátásban részesülő, stabil, kizárólag fehér emberekből áll, így lényegesen különbözik az Egyesült Államok átlagpopulációját reprezentáló NHANES I. mintájától. Ráadásul a Framingham tanulmány résztvevőinek átlagéletkora négy évvel alacsonyabb volt az NHANES I. populációjáénál. Mindezek következtében a mortalitási ráta a Framingham tanulmányban a fele volt az NHANES I-ben tapasztaltnak. A fentiek megmagyarázhatják azt, hogy miért nem sikerült az előbbi tanulmányban összefüggést találni a húgysavszint és a cardiovascularis betegségek között.

Hypertoniás betegeknel gyakran fordul elő hyperurikaemia: a nem kezelt hypertoniások 25%-ánál, az elsősorban tiaziddal kezelt hypertoniások akár 50%-ánál is. A SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly) vizsgálatban igazolták, hogy a kiindulási húgysavszint a cardiovascularis események független prediktora (13).

Egy prospektív, hosszú távú epidemiológiai vizsgálatban 7898 hypertoniás beteg antihypertenzív kezelése során figyelték a húgysavszint prognosztikai jelentőségét. A vizsgálat során összefüggést találtak a húgysavszint és a cardiovascularis események gyakorisága között. Ez az összefüggés minden vizsgálati alcsoportban kimutatható volt, függetlenül attól, hogy alkalmaztak-e diuretikumot vagy fennállt-e veseérintettség. Multivariációs elemzés során kimutatták, hogy a húgysavszint minden 60  $\mu$ mol/l-es emelkedése olyan mértékben fokozza a hypertoniás betegek cardiovascularis kockázatát, mint a szisztolés vérnyomás 10 Hgmm-es vagy a koleszterinszint 0,52 mmol/l-es emelkedése (14).

Ezen eredmények alapján (15) a III. Magyar Cardiovascularis Konszenzuskonferencia a húgysavszintet újabban számba veendő cardiovascularis kockázati tényezőként értékelte (16). A konszenzuskonferencia új kockázatbesorolásában megjelentek a globális kardiometabolikus kockázatot meghatározó tényezők is. Ennek lényege, hogy a multifaktoriális cardiovascularis betegségben a kockázatbecslésben a tradicionális rizikófaktorkok (hypertonia, visceralis obesitas, hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia stb.) mellett az újabb kockázati tényezők is szerepelnek. Idetartozik az emelkedett húgysavszint, az alvási apnoe, az inzulinrezisztencia, az Lp/a, az apo-B, az apo-A1, a gyulladássos (CRP: C-reaktív protein) és prothromboticus

(PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor 1) tényezők mellett. Ennek értelmében a nagy kockázatú csoportba sorolandó a beteg, ha legalább három tradicionális rizikófaktora van, és érintett legalább egy, újonnan számításba veendő rizikófaktor (például emelkedett húgysavszint) által.

## A losartan hatása a húgysavszintre

Éppen a LIFE vizsgálat igazolta elsőként, hogy a hypertoniás beteg húgysavszintjének csökkentése kedvezőbb cardiovascularis végpontokkal jár (3). A losartan a proximalis tubulus kefeszegélyében elhelyezkedő húgysav-anion pumpa gátlásával csökkenti a húgysav-reabszorpciót. A losartan, és nem az aktív metabolitja (E-3174) rendelkezik uricosuriás hatással. A losartan uricosuriás hatása dózisfüggő és egyedülálló az ARB-k között. Ennek következtében körülbelül 20-25%-kal csökkentheti a szérumsavszintet (17). A losartan uricosuriás hatása nem jár mellékhatásokkal (vesekőképződés, deréktáji fájdalom stb.). A losartan mérsékelten emeli a vizelet-pH-t, ami a húgysav jobb oldhatóságát eredményezi (17).

A losartan tehát a húgysav posztsekretoros reabszorpcióját gátolja, szemben az allopurinollal, amely a xantinoxidáz gátlásával a húgysav szintézisét csökkenti. A két szer kombinálható egymással.

Bár a húgysav az atherosclerosis folyamatának korai szakaszában a plazma antioxidáns aktivitásának egyik legmeghatározóbb komponense, az atherosclerosis folyamatának későbbi stádiumában paradox módon prooxidánssá válik (18). Ezért a húgysavszint csökkentése ebben a betegcsoportban igen lényeges.

## A losartan egyéb pleiotrop hatásai

Az uricosuriás hatás a losartannak nem az egyetlen olyan hatása, amely az AT1-receptor-gátlástól és vérnyomáscsökkentéstől független.

Flammer és munkatársai igazolták, hogy a losartan szignifikánsan javítja az endotheldiszfunkciót függetlenül a vérnyomáscsökkentéstől, és ez valószínűleg antioxidáns tulajdonságával áll kapcsolatban (19). Azt is igazolták, hogy losartankezelés mellett mind a szérumsav, mind a 24 órán át gyűjtött vizelet nitrogén-monoxid-tartalma szignifikánsan nő, vagyis a kezelés hatására javul az endothelfunkció (20).

A LIFE vizsgálat kapcsán igazolták, hogy a losar-

tankezelés csökkenti az új keletű pitvarfibrilláció és a következményes stroke előfordulását az atenololalapú kezeléshez képest (21). Yin és munkatársainak a közelmúltban megjelent közleménye bizonyította, hogy a sinusrhythmusú konvertált paroxizmális pitvarfibrilláció esetén az ismételt fibrilláció valószínűsége szignifikánsan csökken, ha az amiodaron mellett losartant is alkalmazunk (22).

Nyílt zúgú glaukómás betegeken 50 mg losartan a vérnyomáscsökkentéstől független módon, szignifikánsan mérsékelte a szemnyomást hypertoniás és normotenziós betegek esetében egyaránt (23).

Tizenkét hetes losartankezelés (napi 50-100 mg) javította a hypertoniás betegek szexuális diszfunkcióját, mind a szexuális elégedettség, mind a szexuális aktivitás gyakoriságának vonatkozásában (24).

Igazolták azt is, hogy enyhe-közepes súlyos hypertoniában szenvedők 26 hónapos losartan- (50 mg) vagy hydrochlorothiazid- (25 mg) kezelése során, egyforma vérnyomásértékek mellett az MMSE- (Mini Mental State Examination) teszttel mért kognitív funkció losartan-terápia esetén javult, míg tiazidkezelés esetén nem változott (25).

## Összegzés

Nem minden esetben egyszerű megállapítani, hogy a losartan valamely hatása az AT1-receptor blokkolásán keresztül valósul meg vagy attól független hatásmechanizmus révén. Emellett is megállapíthatjuk, hogy a losartan olyan, placebo-szerű mellékhatásprofilal rendelkező gyógyszer, amelynek a vérnyomáscsökkentésen kívül egyéb, a célszervek védelmében és a társbetegségek kezelésében fontos hatásai is vannak, és ezek nem feltétlenül az AT1-receptor gátlásán keresztül valósulnak meg. A kedvező pleiotrop hatások egy része nemcsak a betegek életminőségét befolyásolja, hanem cardiovascularis kockázatát, így életkilátását is meghatározhatja. A vérnyomáscsökkentő gyógyszer kiválasztása során, az antihipertenzív kezelés mai céljainak megfelelően, a fő hatásokon kívül egyre inkább figyelembe kell vennünk a gyógyszerek potenciálisan kedvező, pleiotrop hatását is.

A III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus-konferencia a húgysavszintet újabban számba veendő cardiovascularis kockázati tényezőként értékelte.

## IRODALOM

1. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2008;12(S2):85-156.
2. John LR. Molecular-specific effects of angiotensin II antagonists: clinical relevance to treating hypertension? *JRAAS* 2005;6:15-24.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;23:359:995-1003.
4. Lindholm LH, Dahlöf B, Edelman JM, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003;23(362):619-20.
5. Wachtel K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent

- stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;1:45:712-9.
6. Hoeggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65(3):1041-9.
  7. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
  8. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141:637-44.
  9. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality – The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-410.
  10. Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984;119: 653-66.
  11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
  12. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995;121:11-8.
  13. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, et al. Coronary heart disease risk factors in men and women aged 60 years and older: findings in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Circulation* 1996; 94:26-34.
  14. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34:144-50.
  15. Kékes E. Emelkedett húgysavérték, mint a kardiovaszkuláris események előrelélője. *Metabolizmus* 2008;(2)suppl:94.
  16. Szollár L. III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia – Az ajánlás az elmúlt két év új nemzetközi irányelveinek tükrében. *Metabolizmus* 2008;(6)suppl:7-13.
  17. Domenic AS, Anton CS. Uric acid and losartan. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2002;11:475-82.
  18. Melvin RH, Suresh CT. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutrition & Metabolism* 2004;(10):1-15.
  19. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007;25(4):785-91.
  20. Sosa-Canache B, Hernández-Hernández R, Armas-Padilla MC, et al. Effect of losartan therapy on endothelial function in hypertensive patients. *Am J Ther* 2007;14(2):166-71.
  21. Kristian W, Mika L, Eva Gerds, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *JACC* 2005;45(5):712-9.
  22. Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27(15):1841-6.
  23. Costagliola C, Verolino M, De Rosa ML, et al. Effect of oral losartan potassium administration on intraocular pressure in normotensive and glaucomatous human subjects. *Exp Eye Res* 2000;71(2):167-71.
  24. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001;321(5):336-41.
  25. Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12(11 Pt 1): 1130-4.

## Dávid Károly-díj 2009. évi kiírása

**Dávid Károly-díj:** A Schering-Plough Hungary Kft. 2009. évi pályázata a virális hepatitisek ismertségének emelésére.

A „Dávid Károly-díj” célja: A vírusos hepatitisekkel, valamint az egyéb májbetegségekkel kapcsolatos ismeretek továbbadása mind a szakmai, mind a laikus közönség felé, s ezzel a betegellátás színvonalának emelése, valamint a megbetegedés társadalmi megítélésének megváltoztatása.

**A pályázók köre:** A Dávid Károly-díj elnyerésére pályázhat minden orvos, természetes személy, valamint olyan tudományos, oktatási vagy civil szervezet, alapítvány, amelynek céljai megegyeznek a Dávid Károly-díj céljaival. Pályázni csak befejezett munkákkal lehet, és a pályázónak nyilatkoznia kell, hogy tárgyévben ugyanazzal a pályázattal máshol nem pályázott vagy pályázik.

**A pályázatok elbírálása:** A pályázatokat független szakmai bírálók értékelik. Bíráló bizottsági tag nem pályázhat, továbbá nem bírálhat az, aki szakmai/gazdasági kapcsolatban áll bármely pályázóval.

**A pályázati díj mértéke és felhasználási formája:** A pályázati díj összege 1,5 millió forint, mely három kategóriában, előre nem meghatározott arányban kerül kiosztásra. Erről a független bíráló bizottság dönt. Amennyiben a pályamunkák nem érik el az elvárt színvonalat, úgy a bizottság jogosult a díj ki nem osztásáról dönteni, és azt a következő évre átsorolni. A díj csak a nyertesek szakmai továbbképzését elősegítő célokra fordítható.

**Pályázati kategóriák:** 1. Orvosoknak: vírusos hepatitis, illetve hepatológia témakörben lehet pályázni, utóbbiban csak originális közlésekkel. 2. További 2 kategória egyéni pályázók, valamint szervezetek, alapítványok: csak hepatitis témakörben – tájékoztatás, betegnevelés, társadalmi jelentőségű tevékenység – pályázhatnak.



**A pályázatok benyújtásának módja, helye és határideje:**

A pályamunkákat 2008. december 31-ig nyomtatott vagy elektronikus formában lehet benyújtani az alábbi címre: Dr. Kántor István, Schering-Plough Hungary Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 53., vagy [istvan.kantor@spcorp.com](mailto:istvan.kantor@spcorp.com)