

Az angiotenzinreceptor-gátlók hatása diabetese nephropathiában

Az IRMA, az IDNT és a RENAAL tanulmányok jelentősége a diabetológus szemszögéből

Bíbok György

A renin-angiotenzin rendszer hatásának gyógyszeres befolyásolása az angiotenzinreceptorok keresztül történő gátlással új terápiás lehetőséget teremtett több betegség, így a hypertonia, a szívelégtelenség és a cukorbetegséghez társuló nephropathia kezelésében is.

A közlemény az elmúlt évben publikált három nagy, angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett tanulmány elemzése kapcsán áttekinti a diabetese nephropathia klinikai jelentőségét, a renin-angiotenzin rendszer élettani alapjait, valamint a receptorszintű gátlás hatásait az egyes szervekre. Összefoglalja az IRMA, az IDNT és a RENAAL tanulmányok eredményeit és azok klinikai terápiás következményeit a mindennapi orvosi, diabetológiai ellátásban.

Az új gyógyszeres terápia – igen kedvező mellékhatásprofilal – nemcsak a vérnyomás csökkentésével, hanem a szöveti szintű mechanizmusok átalakításával is képes mérsékelni a diabetese nephropathia progresszióját, illetve csökkenteni kialakulásának lehetőségét. Az angiotenzin II-receptor-gátló készítmény alkalmas lehet cukorbetegségben a hypertoniával társult szívelégtelenség kezelésére is.

**renin-angiotenzin rendszer,
angiotenzin II-receptor-gátlás,
diabetese nephropathia,
morbiditás és mortalitás, szívelégtelenség**

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN RECEPTOR
ANTAGONISTS IN DIABETIC NEPHROPATHY
– THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE
IRMA, IDNT AND RENAAL STUDIES

Influencing the renin-angiotensin system through receptor blockade has become a new therapeutic approach toward the treatment of several morbidities, i.e. hypertension, cardiac failure and diabetic nephropathy.

The current paper reviews the importance of diabetic nephropathy, the physiology of the renin-angiotensin system and specific effects of receptor blockade on different organs based on 3 new studies (published last year) using angiotensin-II receptor blockers. The paper gives a summary of the IRMA, IDNT and RENAAL studies, including their clinical and therapeutic significance in general practice as well as in specialized diabetes care.

The new therapeutic approach (with an excellent safety profile, and infrequent side effects) could delay the progression or might even prevent the manifestation of diabetic nephropathy not only with lowering blood pressure but with its direct effects on target tissues as well. The angiotensin-II receptor blocking agents might be useful for the treatment of cardiac failure in hypertensive patients.

**renin-angiotensin system,
angiotensin receptor blockade,
diabetic nephropathy,
morbidty and mortality, cardiac failure**

dr. Bíbok György (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, ÁOK,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine,
1st Department of Internal Medicine, H-1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A

Érkezett: 2002. június 17. Elfogadva: 2002. november 6.

Az utóbbi évek epidemiológiai adatainak elemzése kapcsán kiderült, hogy a végstádiumú vesebetegség kialakulásában mind Európában, mind az Egyesült Államokban a cukorbetegség az egyik leggyakoribb ok (1–4).

Hazánkban Molnár és munkatársai 2000-ben, a pécsi műveseállomáson, dializált betegek között 20%-osnak találták a diabetese arányát (5). Diabetes mellitus és veseelégtelenség fennállása esetén a cardiovascularis

betegségek száma megsokszorozódik (6, 7). Ezeknek a tényeknek nemcsak egészségügyi, hanem gazdasági következményi is vannak. Az Egyesült Államokban például 1997-ben több mint 15,6 milliárd dollárt költöttek a végstádiumú vesebetegségben szenvedő cukorbeteg kezelésére (8). Ezek az adatok is alátámasztják, hogy szükséges a cukorbetegséghez társuló nephropathia korai felismerése és lehetőség szerint megelőzése, illetve hatékony kezelése.

media simaizomsejtjeinek felszínén lévő angiotenzin-1-receptorokhoz kötődik, majd e sejtek G-protein-rendszerén keresztül segíti elő az intracelluláris kalcium felszaporodását és a proteinkináz C enzim aktivitásának fokozódását. A proteinkináz C enzim aktivitásának növekedése a myocyták migrációjához és proliferációjához vezet (23). Ezek a hatások nemcsak a hypertonia kialakulásában és az atherosclerosis folyamatában játszhatnak szerepet, hanem – szisztémás és lokális hatásukat is figyelembe véve – a diabetes mellitushoz társuló nephropathia kialakulásában is. Mindezek alapján látható, hogy a gyógyszeres beavatkozás a rendszerbe lényegesen megváltoztathatja a biológiai hatást és az ahhoz kapcsolható betegségek kialakulását, progresszióját (19, 22).

A biológiai folyamatot leírva meg kell még említeni a bradikinin szerepét is, amelyet az endothelsejtek is termelnek. Ennek a vasodilatator típusú anyagnak a lebontását szintén az a konvertáló enzim végzi, amely az angiotenzin I angiotenzin II-vé alakulását is szabályozza. ACE-gátló készítmény használatakor a felszaporodó bradikinin vezethet a nemkívánatos mellékhatáshoz, a köhögéshez, ugyanakkor a bradikinin vasodilatator hatása is érvényesülhet.

Az angiotenzin II-receptor-blokkolók

Az angiotenzin II különböző izoform receptorain keresztül fejti ki hatását. A receptorok közül a legismertebb az 1-es típusú, de a 2-es típusról is egyre több információt kapunk. A receptorokon keresztül érvényesülő hatásokat az 1. táblázat mutatja.

Az angiotenzin II-receptor-blokkolók (ATRB-k) az arteriolákon vasodilatatiót okoznak, csökkentik az aldosteron felszabadulását, s következményesen a vesetubulusokban a nátrium visszaszívódását. Csökkentik a mellékvese catecholaminelválasztását és a

szinaptikus végkészülékben a noradrenalinfelszabadulást. Csökkentik a centrális szimpatikus tónust, így a vasodilatatiohoz nem társul tachycardia. Csökkentik az endothelinfelszabadulást, fokozhatják a nitrogén-monoxid (NO) termelődését. Csökkentik bizonyos sejtnövekedési faktorok (például TGF) termelődését. Az ACE-gátlókhöz képest előnyt jelenthet, hogy nem emelik a bradikinin szintet, így nem okoznak köhögést, valamint nem stimulálják a prosztaglandinrendszert, ezáltal kisebb a veszélye az angioneuroticus oedemának, és nincs kölcsönhatásuk a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel. Másik fontos különbség, hogy a reguláció révén létrejövő angiotenzin II felszaporodásával érvényesülhet a hatás az angiotenzin II-receptor 2-es típusán is. Ennek révén gátolható a sejtproliferáció, fokozódhat a nitrogén-monoxid-felszabadulás és így a vasodilatatio mértéke is (16, 22).

Ezek a kedvező hatások is lehetővé tették, hogy a készítményeket a klinikai gyakorlatban is kipróbálják.

Angiotenzin II-receptor-blokkolókkal végzett tanulmányok

2-es típusú diabetes mellitusban néhány kisebb betegszámú klinikai vizsgálatban, rövid távú kezelés során bizonyították, hogy az angiotenzin II-receptor-blokkolók hatékonyan csökkentik a vérnyomást és kedvező hatásúak lehetnek micro- és macroalbuminuria esetén is [például MARVAL vizsgálat (Microalbuminuria Reduction with Valsartan)]. Evidenciaértékű bizonyíték azonban a morbiditási és mortalitási adatok tekintetében nem állt rendelkezésre. 2001 szeptemberében a New England Journal of Medicine három nagy tanulmány (IRMA 2, IDNT, RENAAL) eredményeit közölte (24–26).

1. TÁBLÁZAT

Az angiotenzinreceptorokon keresztül kialakuló hatások a vesében

Receptor	Célsejt				
	Vascularis simaizomsejt	Endothelsejt	Mesangialis sejt	Tubulussejt	Interstitialis sejt
AT ₁ -receptor	Vazokonstrikció Efferens arteriola	A PAI-1-termelés fokozása	PAI-1 stimuláció ECM, TGF- β , növekedési faktorok termelődésének fokozása	Nátrium- és vízretenció A TGF- β -termelés fokozása	Az ECM- termelés fokozása
AT ₂ -receptor	Vasodilatatio Afferens arteriola	A citokintermelés fokozása	A sejtnövekedés gátlása?	A sejtnövekedés gátlása? Az apoptózis fokozása? A nátrium-transzport gátlása?	A sejtnövekedés gátlása? Az apoptózis és az ECM-termelés fokozása

PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor 1-es típus, ECM: extracelluláris mátrix, TGF- β : transzformáló növekedési faktor β (Burns KD. táblázata nyomán: Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. AJKD 2000;36:449-67.)

A PRIME program

A PRIME program (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation) két különböző betegcsoport mortalitási és morbiditási mutatóinak vizsgálatát jelentette többéves irbesartan- (angiotenzin II-receptor-blokkoló) kezelés mellett. A program magába foglalta a diabeteses nephropathia különböző stádiumába került hypertóniás cukorbeteg kezelését, a klinikailag is eltérő súlyosságú állapotokban a hatékonyság és prevenció mértékének megítélését.

A PRIME program két nemzetközi multicentrikus vizsgálatból épül fel. Az egyik, az IRMA 2 (Irbesartan Microalbuminuria), amely hypertóniás, 2-es típusú diabeteses, azonban még csak microalbuminuriás betegeken vizsgálta az angiotenzin II-receptor-blokkoló irbesartan hatását; a másik a már proteinuriás betegek kezelését célul kitűző IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) vizsgálat, amelyben amlodipinnel és placebóval összehasonlítva vizsgálták az irbesartan protektív szerepét.

Az IRMA 2 vizsgálat

A nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatba 1469 szűrt, majd 611 randomizált betegből 590 személyt vontak be és követtek átlagosan két évig. A betegek egy része 150 mg (1. csoport), másik részük 300 mg (2. csoport) irbesartant kapott, a harmadik csoport pedig – a meglévő antihipertenzív kezelés mellé – csak placebót. A betegek nem szedhetek sem a renin-angiotenzin rendszerre ható készítményt, sem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót.

Elsődleges végpontként a proteinuria megjelenéséig eltelt időt határozták meg. Ez definíciószerűen az éjszakai gyűjtött vizeletben mért albuminkiválasztás 200 µg/min feletti értékét jelentette.

Másodlagos végpontként értékelték az albuminuria változását. A betegek átlagéletkora 58 év, a diabetes fennállásának átlagidőtartama 10 év volt. Az alapadatok a három csoportban nem különböztek egymástól.

A kétéves követési idő végén az elsődleges végpontot – a klinikailag manifeszt nephropathia stádiumát – az első, napi 150 mg irbesartant szedő csoportban a betegek 9,7%-a (19/195) érte el, a második csoportban (irbesartankezelés napi 300 mg-mal) a betegek 5,2%-a (10/194), míg a placebót szedőknél a csoport 14,9%-a (30/201). A nephropathia progressziójának relatív kockázatát a 300 mg/nap dóziszú irbesartan 70%-kal, szignifikánsan, míg napi 150 mg-ot adva 39%-kal, nem szignifikánsan csökkentette ($p < 0,0004$, illetve $p < 0,085$). Az átlagos vérnyomáscsökkenés a 300 mg irbesartant szedő betegek körében szignifikánsan nagyobb volt a placebo-csoportéhoz képest (141/83 versus 144/83 Hgmm). A másodlagos végpont szerint vizsgálva a betegcsoportokat, azt találták, hogy a microalbuminuria változása a 300 mg irbesartant szedők között volt a legkedvezőbb, itt a betegek 32%-a normoalbuminuriássá vált (2. táblázat).

A szerzők úgy gondolják, hogy a vérnyomás ilyen kismértékű változása önmagában nem magyarázhatta az albuminuria mértékében bekövetkező jelentős változásokat. A készítmény renoprotektív hatását függetlennek tartják a vérnyomáscsökkentő hatástól.

Az IDNT vizsgálat

A nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban 1715 hypertóniás, 2-es típusú cukorbetegét válogattak be. (Kritériumok: életkor 30–70 év között; vérnyomás: 135/85 Hgmm-nél magasabb és/vagy antihipertenzív kezelés, szérumkreatinin-szint nők esetében 88–265 µmol/l, férfiaknál 106–265 µmol/l között; minimum 900 mg/24 óra vagy több proteinuria.) A vizsgálat megkezdése előtt felfüg-

2. TÁBLÁZAT

Az elsődleges és másodlagos végpontok alakulása az IRMA 2 vizsgálat során

	Placebocsoport	Irbesartancsoport		Szignifikancia mértéke
		150 mg/nap	300 mg/nap	
<i>Elsődleges végpontok</i>				
Proteinuria kialakulása (n/össz) %	30/201, 14,9% ⁺⁺	19/195, 9%	10/194, 5,2% ⁺⁺	$p < 0,001^{++}$
<i>Másodlagos végpontok</i>				
AER-változás maradékban [átlagsökkenés (tól-ig)]	2% (-7-5%) ⁺⁺	24% (19-29%)	38% (32-40%) ⁺⁺	$p < 0,001^{++}$
Normoalbuminuria helyreállítása maradékban (tól-ig)	21% (15-26%) ⁺	24% (18-30%)	34% (26-40%) ⁺	$p < 0,01^{+}$
<i>Egyéb adatok</i>				
Átlagvérnyomás a vizsgálat alatt	144/83 Hgmm ⁺	143/83 Hgmm	141/83 Hgmm ⁺	$p < 0,01^{+}$
Artériás középnyomás átlaga	103 Hgmm ⁺	103 Hgmm	102 Hgmm ⁺	$p < 0,05^{+}$
<i>A szignifikáns eltérés a sorok adatai között csak a kereszttel jelölt csoportok között érvényes</i>				

gesztették az ACE-gátlók, ARB-k és kalciumcsatorna-gátlók szedését, és így is ellenőrizték a vérnyomást.

A betegeket annak alapján sorolták három csoportba, hogy irbesartant (n=579), amlodipint (n=567), vagy placebót (n=569) kaptak, átlagosan 2,6 évig. A vérnyomás normalizálására szükség szerint kiegészítő terápiát alkalmaztak, amelyek nem tartalmazhattak ACE-gátlókat, ARB-eket és kalciumcsatorna-gátlókat.

Elsődleges végpontként a kiindulási szérumkreatinin-érték megkétszereződését, végstádiumú vesebetegség kialakulását (dialízis megkezdése, vesetranszplantáció vagy a szérumkreatinin-szint 530 µmol/l fölé emelkedése), vagy a bármely okból bekövetkező halált határozták meg.

Másodlagos végpontnak a cardiovascularis eseményeket tekintették, ezen belül elemezték a cardiovascularis eredetű halál, a nem fatális myocardialis infarctus, a kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség, a maradványtüneteket okozó cerebrovascularis esemény és a boka feletti amputáció előfordulását.

A követés alatt az átlagvérnyomás a placebocsoportban magasabb volt, mint az aktív kezelésben részesülőknél, de az irbesartan- és amlodipincsoport értékei nem különböztek egymástól szignifikánsan (144/80 versus 140/70 versus 141/77 Hgmm). Az elsődleges végpontok összevont értékelésekor az irbesartancsoport 20%-os kockázatcsökkenését tapasztalták a placebocsoporthoz képest (p<0,05) és 23%-os csökkenését az amlodipincsoporthoz képest (p<0,01). A szérumkreatinin-érték megkétszereződésének kockázata 33%-kal volt kisebb az irbesartant szedők között a placebocsoporthoz viszonyítva (p<0,005), és 37%-kal az amlodipincsoporthoz képest (p<0,001). Igen fontos különbség volt, hogy a végstádiumú veseelégtelen-

ség kialakulásának relatív kockázatát az irbesartan 23%-kal csökkentette a többi csoporthoz képest. A szerzők szerint az eredmények nem magyarázhatók az elért vérnyomáscsökkenéssel. Nem találtak azonban szignifikáns különbséget a csoportok között a bármely okból bekövetkező halálesetek számában (3. táblázat).

A másodlagos klinikai végpontokban a csoportok nem különböztek egymástól. Az irbesartant szedők csoportjában a kórházi kezelést igénylő cardialis elégtelenség 23%-kal kisebb arányban fordult elő, mint a placebocsoportban. Azok viszont, akik amlodipint szedtek, 41%-kal ritkábban kaptak nem halálos kimenetelű myocardialis infarctust a placebót szedőkhöz képest.

A szérumkreatinin-érték emelkedése 24%-kal kisebb volt az irbesartant szedők csoportjában a placebocsoporthoz (p<0,01), és 21%-kal az amlodipincsoporthoz képest (p<0,05).

Hyperkalaemia szignifikánsan többször fordult elő az irbesartancsoportban a másik két csoporthoz viszonyítva (p=0,01), de az egyéb mellékhatások szignifikánsan ritkábban fordultak elő, 1000 kezelési napra számítva a placebo- és az amlodipincsoporthoz képest.

A szerzők úgy gondolják, hogy a vérnyomásra korrigált adatokat is figyelembe véve az irbesartan a vérnyomáscsökkentő hatásától függetlenül is kedvező hatású a vesefunkcióra, feltehetően a lokálisan képződő angiotenzin II hatásának receptorokon keresztül történő gátlásával.

A RENAAL vizsgálat

A RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan) nemzetközi, kettős

3. TÁBLÁZAT

Az elsődleges és másodlagos végpontok alakulása az IDNT vizsgálat során

	Placebocsoport (n = 569)	Amlodipincsoport (n = 567)	Irbesartancsoport (n = 579)	Szignifikancia mértéke
Elsődleges végpontokat elérték száma (%)	222 (39%)+	233 (41,1%)+	189 (32,6%)+	p<0,05+
Szérumkreatininszint megkétszereződése (%)	135 (23,7%)+	144 (25,4%)+	98 (16,9%)+	p<0,01++
Végstádiumú veseelégtelenség (%)	101 (17,8%)	104 (18,3%)	82 (14,2%)	NS
Bármely okú halál (%)	93 (16,3%)	83 (14,6%)	87 (15%)	NS
Másodlagos végpontokat* elérték száma/n (%)	144 (25,3%)	128 (22,6%)	138 (23,8%)	NS
Egyéb adatok				
Proteinuria változása, átlag ± SD (g/24 óra) (%)	-0,3±4,3 (10%)	-0,1±2,9 (6%)	-1,1±1,7 (33%)	
Kreatinin-clearance változás, átlag (ml/min/év±SD)	-6,5±0,37	-6,8±0,37	-5,5±0,36	
Átlagvérnyomás a vizsgálat alatt (Hgmm)	144/80 Hgmm	141/77 Hgmm	140/77 Hgmm	

*Másodlagos végpontok: cardiovascularis okú halál, nem halálos myocardialis infarctus, kórházi kezelésre szoruló szívelégtelenség, maradandó tünetet okozó cerebrovascularis esemény, boka feletti alsó végtagi amputáció
NS=nem szignifikáns. A szignifikáns eltérés a sorok adatai között csak a kereszttel jelölt csoportok között érvényes

vak, placebokontrollált vizsgálatba 1513, 31–70 éves, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, hypertoniás és proteinuriás beteget választottak be. Az átlagos követési idő 3,4 év volt. [A nephropathiát a reggeli első vizeletben ismételt mért >25 mg/mmol albumin/kreatinin arány alapján véleményezték (a proteinuria legalább 0,5 g/nap mértékű volt), míg a szérumkreatinin-érték 115–265 μ mol/l között mozgott.]

Elsődleges végpontnak a kiindulási szérumkreatinin-érték megkettőződését, a végstádiumú vesebetegség kialakulását és a halált tekintették. A másodlagos végpontok közé sorolták a cardiovascularis okból eredő morbiditást és mortalitást, a proteinuria változását, valamint a vesebetegség progressziójának mértékét.

Az elsődleges végpont elérését tekintve a losartan szedő csoportban 16%-os kockázatcsökkenést találtak [327 (43,5%) versus 359 (47,1%) beteg, $p < 0,05$]. Ez a különbség a vérnyomásértékekre történő korrekciót követően is megmaradt ($p < 0,05$). A szérumkreatinin-érték megduplázódásának kockázata a losartancsoportban 25%-kal ($p < 0,01$), míg a végstádiumú vesebetegség kialakulása 28%-kal volt kisebb a placebohoz viszonyítva. A proteinuria a losartan szedők között 35%-kal csökkent, míg a hasonló vérnyomáscsökkenésű kontrollcsoportban inkább emelkedő tendenciát észleltek ($p < 0,001$). A cardiovascularis morbiditásban és mortalitásban nem találtak szignifikáns különbséget, azonban a losartan a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés kockázatát 32%-kal csökkentette ($p < 0,01$) (4. táblázat).

Az új gyógyszeres terápia jelentősége a cukorbeteg ellátásában

A vizsgálatok eredményei nagy jelentőségűek, az angiotenzinreceptor-blokkolók hatékonyságát bizonyítják; az eredmények ismeretében azonban néhány kérdés is megfogalmazódik. Lehetséges-e, hogy az

IRMA 2 és az IDNT vizsgálatokban az irbesartan 300 mg-os adagját szedők javára észlelt szignifikáns átlagos vérnyomáskülönbség (bár valóban csak kis eltérésekről van szó) szerepet játszik a microalbuminuria, illetve proteinuria kedvező változásában? Az IDNT vizsgálatban miért alakult kedvezőbbben a myocardialis infarctus száma a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót szedők csoportjában? Milyen a kardio-protéktív hatása ezen típusú ATRB-nek? Miért nem készült összehasonlító vizsgálat ACE-gátló készítmény adásával? Ez utóbbi esetben könnyebben dönthetne a gyakorló orvos, hogy 2-es típusú cukorbetegségben hypertonia esetén melyik készítményt ajánlja betegének. Mindenesetre a három, nagy betegszámot elérő és hosszú követési idejű vizsgálat eredményei az Amerikai Diabetes Társaság véleményalkotóit meggyőzték arról, hogy az A szintű evidenciának tartható adatok alapján a gyógyszer alkalmazását első választandó készítményként javasolják 2-es típusú, nephropathiás cukorbeteg hipertóniájának kezelésében (ADA 2002. évi ajánlás) (27).

A hatékonyság értékelése mellett költségszámolást is végeztek. Ez azt jelenti, hogy az IRMA 2 adatai alapján tíz, hypertoniás, 2-es típusú diabetesben szenvedő, microalbuminuriás beteget két évig irbesartannal kezelve, egy betegnél előzhetjük meg a manifest proteinuria kialakulását. Az IDNT eredményei szerint 15 hypertoniás, 2-es típusú diabetesben szenvedő, proteinuriás betegre vonatkoztatva hároméves irbesartankezelés jelenti azt, hogy egy betegnél megelőzhetjük a szérumkreatinin-szint megkettőződését, az ESRD-t (end stage renal disease, végstádiumú vesebetegség) vagy a halált. (A potenciális költségmegtakarítás három év alatt 2,5 millió USD.)

Magyarországon nem érvényesül a készítmények „gazdaságos használata”, mivel csak kevés beteg tudja megfizetni az árát, habár hatféle angiotenzinreceptor-blokkolót is forgalmazznak (irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, eprosartan, telmisartan). A gya-

4. TÁBLÁZAT

Az elsődleges és másodlagos végpontok alakulása a RENAAL vizsgálat során

	Placebocsoport	Losartancsoport	Kockázatcsökkenés	Szignifikancia mértéke
<i>Elsődleges végpontok (%)</i>				
Szérumkreatinin-szint megkettőződése	359 (47,1%)	327 (43,5%)	16%	$p < 0,05$
Végstádiumú veseelégtelenség kialakulása	198 (26%)	162 (21,6%)	25%	$p < 0,01$
Halálesetek	194 (25,5%)	147 (19,6%)	28%	$p < 0,01$
<i>Másodlagos végpontok</i>				
Cardiovascularis események	155 (20,3%)	158 (21,0%)	-2%	NS
Szívelégtelenség miatti kórházi kezelés	268 (35,2%)	247 (32,9%)	-	NS
	127 (16,7%)	89 (11,9%)	-	$p < 0,005$
<i>Egyéb adatok</i>				
Vérnyomás a vizsgálat végén	142/74 Hgmm	140/74 Hgmm		NS
A proteinuria átlagos csökkenése			35%	$p < 0,001$
NS: nem szignifikáns				

Úgy tűnik, a hatás a vérnyomáscsökkentés mértékétől függetlenül, közvetlen szerv- és szöveti szintű hatásként jön létre.

korló orvos szempontjából felmerülő másik kérdés, hogy szükséges-e ennyifajta készítmény, vagy használjuk csak azt a gyógyszert, amelyikkel kapcsolatban klinikai evidenciát is ismerünk. Mindenesetre úgy tűnik, a hatás a vérnyomáscsökkentés mértékétől függetlenül, közvetlen szerv- és szöveti szintű hatásként jön létre. Ezért a többi antihipertenzív készítménnyel összehasonlítva a betegség kezelésében a gyógyszer csoport új terápiás előnyt jelent, bár az nem eldönthető, hogy a csoporton belül minden készítményre egyforma mértékben igaz-e az állítás. A

másik kérdés azonban továbbra is fennáll: miért ne ACE-gátlót adjunk? A válasz részben egyszerű: nincsen ilyen szintű bizonyíték az ACE-gátlókra 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél, másrészt

az új készítmény mellékhatásprofilja kedvezőbb az ACE-gátló gyógyszerekénél (28). Nem okoznak köhögést, használatuk során bizonyított gyógyszer-interakciót nem észleltek. A hyperkalaemia kialakulásának lehetősége miatt azonban a gyógyszer kezdeti alkalmazása során az ionszintek monitorizálása szükséges. Érdeemes lett volna ilyen nagy betegszámú, megfelelően kontrollált vizsgálatban összehasonlítani az ACE-gátló és az angiotenzinreceptor-blokkolók hatását, mert a pontos vélemény kialakításához ez hiányzik. Török szerzők kis betegszámú vizsgálatban hasonló hatékonyságot találtak a lisinopril és a losartan között normotenzív betegeknél (29).

A tanulmányok másodlagos eredményeiből kiemelhető, hogy a cardialis elégtelenség miatti kórházi kezelése száma jelentősen csökkent az angiotenzinreceptor-blokkolót szedők között, amely a készítmény részben kardioprotektív hatását is bizonyíthatja. Mivel a 2-es típusú cukorbetegség döntően idősebbek és a szívelégtelenség előfordulása ebben a korcsoportban gyakoribb, az ACE-gátló mellett a betegek kezelésére egy másik hatékony készítmény is rendelkezésre áll (30).

A vérnyomás csökkentésében a legtöbb esetben egyetlen készítmény önmagában nem bizonyult elégségesnek a nemzetközileg ajánlott célvérnyomás (130/85 Hgmm) elérésére és 40-50%-ban kiegészítő antihipertenzív készítmény adása is szükségessé vált. A különböző csoportokban az átlagos vérnyomásértékek még így is meghaladták a kívánatos célértéket. A klinikai gyakorlatban a vérnyomás beállításában érdemes figyelembe venni a 2002. évi ADA ajánlást, és szövődményes esetben az ajánlott 130/80 Hgmm vérnyomásérték elérését célul kitűzni (27).

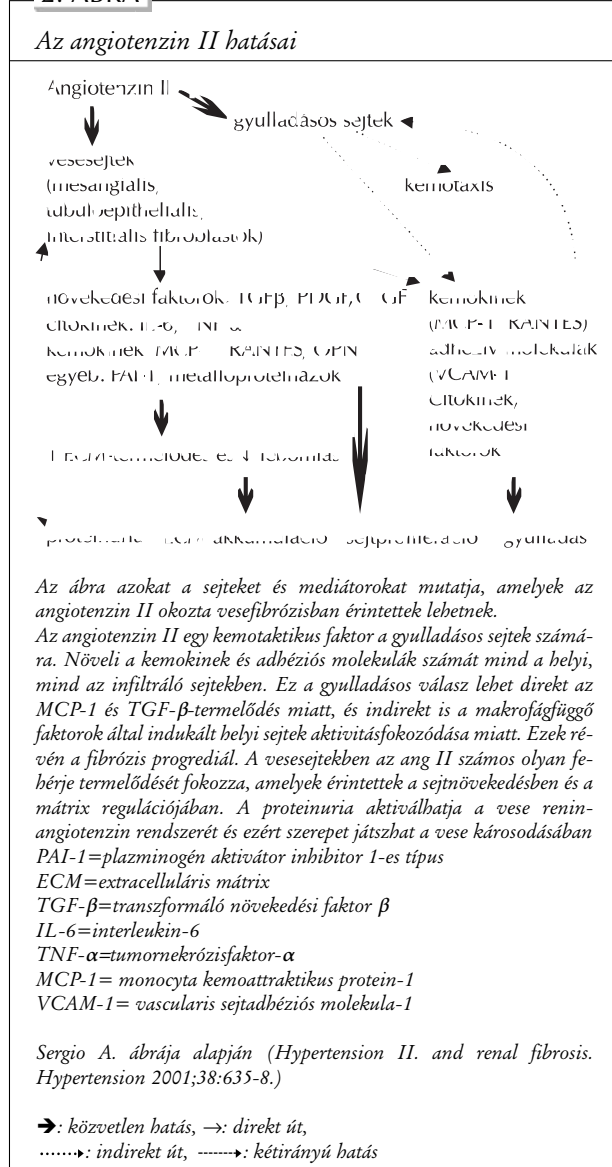
Újabb vizsgálatokban a fokozott cardiovascularis kockázatú diabeteses betegcsoport tagjainál megkísérlik a RAS rendszerben, de különböző szinten ható ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók együttes adását is (29, 31, 32), az eredmények azonban ellentmondóak. Egyértelmű szinergista és/vagy additív hatás nem bizonyítható, csak további, nagyobb betegszámú vizsgálat dönthet majd a kombinált kezelés jogosultságáról.

A készítmény diuretikummal szintén kombinálható, a vérnyomáscélértékek elérésében – az ACE-gátló-diuretikum együttes adásához hasonlóan – kedvező hatású lehet.

Kérdésként merülhet még fel, hogy mi történik hosszú távon a felszaporodó angiotenzin II-vel, hogyan érvényesül a hatása az angiotenzin egyéb receptorain. Pontos adatok még nem ismertek. Újabb, a hypertonia kezelésében már génterápiát magában foglaló vizsgálatok állatkísérletekben az AT₁-receptor-antiszenz módszer alkalmazásánál nem észlelték az angiotenzin II-plazmaszint emelkedését, szemben az angiotenzinreceptor-blokkoló terápiával. Lehet, hogy a távoli jövőben ez lesz a hypertonia kezelésének módja (33)?

Genetikai ismereteink bővülésével az a kérdés is felmerül, hogy például a vizsgálatokban hogyan alakult az ACE-gén-polimorfizmus (esetleg angiotenzinrecep-

2. ÁBRA



torgén-eltérés?) azok között, akiknek a vesebetegsége progrediált, illetve javult. Kimutatható-e az ACE-gátlóhoz hasonló hatásosságváltozás a különböző polimorfizmusoknak (II versus DD) megfelelően? Ha igen, akkor ez terápiás konzekvenciával is járhat a közeli jövőben.

Megválaszolásra vár az a másik távlati kérdés, hogy az ACE-gátlóhoz hasonlóan (Mikro-HOPE) a 2-es típusú diabeteshez vezető szénhidrátanyagcsere-zavar kialakulásának késleltetésében (LIFE) az ATRB is kedvezően hat-e az anyagcserére? Egy részben ilyen irányú nemzetközi randomizált tanulmány még folyamatban van (NAVIGATOR).

A jelenlegi vizsgálatok alapján összefoglalóan ma az mondható, hogy napjainkban a hypertonia kezelési lehetősége olyan készítménycsaláddal bővült, amely bizonyított hatékonysággal csökkenti a 2-es típusú diabetes mellitushoz társuló nephropathia progresszióját, nemcsak a vérnyomás csökkentésével, hanem attól függetlenül is. Az angiotenzinreceptor-blokkolók használata kedvező lehet az adott betegcsoportban – természetesen a normoglykaemiára törekvő kezelés mellett –, azonban számos vizsgálatot kell még elvégezni ahhoz, hogy megismerjük a gyógyszercsoportnak az ACE-gátlóktól eltérő, hosszú távon is érvényesülő hatásait.

IRODALOM

- Raine AEG. Epidemiology, development and treatment of end stage renal failure in non insulin dependent diabetics in Europe. *Diabetologia* 1993;36:1099-104.
- Pugh JA, Medina RA, Cornell JC, Basu S. NIDDM is the major cause of diabetic end stage renal disease. *Diabetes* 1995;44:1375-80.
- Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, Schneider P. The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II. An epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:462-7.
- United States Renal Data System. USRDS 1997 annual data report. Bethesda MD, National Institute of diabetes and digestive and kidney disease. 1997.
- Molnár M, Degrell P, Wittmann I, Nagy Judit. A 2-es típusú diabeteses betegek veseelváltozásainak sokszínűsége. *Diabet Hung* 2001;9:213-21.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- Häffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Data from American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S., in 1997. *Diabetes Care* 1998;21:296-309.
- Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999;42:263-85.
- Nagy J, Wittmann I. Nephropathia nem inzulindependens (2-es típusú) diabetes mellitusban. *Orvosi Hetilap* 2000;141:609-14.
- Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:305-12.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2002;25:134-47.
- Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 (Suppl2):S424-37.
- Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *AJKD* 2000;36:449-67.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
- Barna I. ACE-gátló és angiotenzinreceptor-bénító alkalmazása diabetesben. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;5:219-24.
- Brunel P, Agabiti-Rosei E. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the heart and vessels in clinical and experimental hypertension. *Clin Drug Invest* 1996;5:226-43.
- Perico N, Remuzzi A, Sangalli F, Azzolini N, Mister M, Ruggementi P, et al. The antiproteinuric effect of angiotensin antagonist in human IgA nephropathy is potentiated by indomethacin. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2308-17.
- Farsang Cs. Az angiotenzin II AT₁-receptor-blokkolók jelentősége. Az irbesartan helye az AT₁-receptor-antagonisták között. *Hypertonia és Nephrologia* 1999;3:80-83.
- Káli A. ACE-inhibitorok új szerepben: vascularis remodeling-gátlók? *Cardioscan* 1998;1:3-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- ADA Position Statement. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl.):S71-3.
- Nagy V. Modern vérnyomáscsökkentő kezelés irbesartannal: vérnyomáscsökkentés, célszervvédelem, gyógyszer-tolerancia és terápiahűség. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2002;7:351-5.
- Tütüncü NB, Gürlek A, Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetol* 2001;38:157-61.
- Ertl M, Kertész L, Sereg M. AT₁-receptor-antagonisták hatása súlyos pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek szomjúságérzetére és klinikai állapotára. *Hypertonia és Nephrologia* 2000;4:136-40.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME for the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(6):1019-24.
- Metcalfe BL, Raizada MK, Katovich MJ. A renin-angiotenzin rendszer genetikai befolyásolása: a hypertonia hosszú távú kontrollja. *Current Hypertension Reports (magyar nyelvű)* 2002;254-60.