

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

# A RAAS-gátlás jelentősége a diabetest kísérő hypertóniában

Barna István dr.

## Összefoglalás

2-es típusú cukorbetegségben már diagnóziskor több mint 50%-ban észlelhető emelkedett vérnyomás, és az életkor előrehaladtával ez az arány 75–80%-ra nő. Normalalbuminuria (<20 µg/min, <30 mg/nap) mellett a hypertonia gyakorisága szignifikánsan kisebb (20%), mint microalbuminuria (20–200 µg/min, 30–300 mg/nap) (30%), illetve macroalbuminuria (>200 µg/min, 300 mg/nap feletti albuminürítés) (60%) esetén. Proteinuriával társuló 2-es típusú cukorbetegségben a cardiovascularis betegségek kockázati aránya 3,5-szer nagyobb, mint proteinuria nélkül. Az ACE-gátlók alkalmazásakor a kisebb RAAS-aktiváció, a csökkent ADH-felszabadulás és az emelkedett bradikininszint következtében nagyobb fokú vasodilatatio, valamint növekedett nátrium- és vízürítés észlelhető. ACE-gátló terápiával a diabetesben megjelenő cardiovascularis morbiditás és mortalitás jelentős mértékben csökkenthető (UKPDS, DCCT, HOPE, REIN vizsgálat). Az angiotenzinreceptor-bénítók (ARB) számos nagy nemzetközi vizsgálat alapján nefroprotektív hatásúak diabetesben (PRIME, RENAAL, MARVAAL, PROTECTION – SMOOTH, INNOVATION, DETAIL, AMADEO, VIVALDI vizsgálat). A klinikai vizsgálatok során egyértelmű, hogy mellékhatásprofiljuk a placebóval megegyező, ezáltal a betegadherencia nagyobb mértékű. A diabetesben megjelenő hypertonia és vesebetegség patomechanizmusának ismeretében egyértelmű, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) rendszer gátlása a betegség korai és késői időszakában egyaránt alapvető jelentőségű. ACE-gátlók és ARB-k direkt összehasonlítása során (ONTARGET, DETAIL) a két csoport közt nem volt különbség, albuminuriát csökkentő hatásuk is megegyezett. A nemzetközi vizsgálatok mind az ACE-gátlók, mind az ARB-k alkalmazása mellett a friss diabetesesek arányának csökkenését találták, akármelyik más antihypertensív csoporttal is végezték az összehasonlítást.

■ **Kulcsszavak:** hypertonia, diabetes, ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-bénítók

## **The role of RAAS inhibition in the treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus**

**Summary:** Hypertension can be measured in more than 50% of the cases at diagnosis of Type 2 diabetes and with aging, this ratio increases to 70–80%. In case of normoalbuminuria (<20 µg/min, <30 mg/day) the incidence of hypertension is much less significant (20%) than in case of microalbuminuria (20–200 µg/min, 30–300 mg/24 hour) (30%), or macroalbuminuria (>200 µg/min, 300 mg/ of urinary albumin per day) (60%). In type 2 diabetes accompanied with proteinuria, the risk of cardiovascular diseases is 3.5 times greater than without proteinuria. The decrease in RAAS activity, decrease in ADH release and increase in levels of bradikinin due to ACE inhibitors, results in greater vasodilation and a growth in sodium and water excretion. Using ACE inhibitors, diabetic cardiovascular morbidity and mortality can be significantly reduced (UKPDS, DCCT, HOPE, REIN – trials). According to a number of large international trials angiotensin receptor blockers (ARB) have improved nephroprotective effects in diabetes (PRIME, RENAAL, MARVAAL, PROTECTION – SMOOTH, INNOVATION, DETAIL, AMADEO, VIVALDI trials). During clinical trials it is clear that their side effect profiles are that of the placebo, thus patient adherence is at its highest degree. By understanding the pathomechanism of hypertension

and kidney disease that appears in diabetes, it is clear that the inhibition of the renin-angiotensin system (RAS) is crucial during both the early and the late stages of the disease. When comparing ACE inhibitors and ARBs directly (DETAIL), no difference was found between the two groups and their albuminuria-reducing effect was also equal. International studies of the use of both ACE inhibitors and ARBs have noted a decrease in the ratio of new diabetes patients when compared to any other antihypertensive group.

■ **Key words:** hypertension, diabetes, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers

DIABETOLOGIA HUNGARICA 21 (Nº3) 163–172. 2013. szeptember

#### Rövidítések

**ACE:** angiotenzinkonvertáló enzim; **ADH:** antidiuretikus hormon; **ARB:** angiotenzinreceptor-bénítók; **AT1:** angiotenzinreceptor; **AT-II:** angiotenzin II; **GFR:** glomerulusfiltrációs ráta; **GLUT-4:** 4-es glukóztaszporter; **IGF-1:** inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor I); **IgG:** immunglobulin G; **NO:** nitrogén-monoxid; **PAI-1:** plazminogénaktivátor-inhibitor-1; **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; **RBF:** vesevérátáramlás (renal blood flow); **VEGF:** vasculars endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)

**A** magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek kezelése során a vérnyomásértéken kívül egyéb cardiovascularis rizikótényezőket is figyelembe kell venni. Mind a hazai, mind a nemzetközi irányelvek egyértelművé tették, hogy a hypertoniás beteg kezelésének elsődleges célja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatának csökkentése. Az ajánlások a kezelés optimális időpontjának és mértékének megválasztásához nemcsak a vérnyomásértéket, hanem az egyéb cardiovascularis kockázati tényezőket és a célszerv-károsodás jelenlétét is figyelembe veszik.<sup>1,2</sup>

A vese több mechanizmuson keresztül is részt vesz a vérnyomás szabályozásában.<sup>3</sup> Az extracelluláris folyadék szabályozása a vesén keresztüli nátrium- és vízkiválasztás révén valósul meg. Ha bármely okból emelkedik a vérnyomás, a vesében megnő a nátrium és a víz kiválasztása, így csökken a keringő térfogat és a vérnyomás.<sup>4</sup> Minden olyan állapotban, amikor a szervezet nátrium- és vízvesztése megnövekszik, a vesében lévő renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktiválódik. Ennek eredményeként a renin termelődése fokozódik, ami a leghatékonyabb érszűkítő anyag, az angiotenzin II (AT-II) képződéséhez vezet.<sup>5</sup> Az AT-II a mellékvesekéregben fokozza az aldoszteron reabszorpcióját, ami a distalis tubulus nátrium- és káliumszekréciójának növekedését okozza. A vesében az efferens arteriola vasoconstrictióját eredményezi, és emellett fokozza a nátrium- és vízreabszorpciót.<sup>6</sup>

#### Diabeteshez társuló hypertonia és nephropathia

Diabeteses glomerulopathiára az artériás vérnyomásértéktől függetlenül az afferens arteriolák dilatációja és az efferens arteriolák vasoconstrictorokra (angiotenzin II, endotelin) adott fokozott válasza jellemző, amelyek eredőjeként megnő az intraglomeruláris nyomás. A glomerulus basalis membránja elveszti negatív töltését, fokozódó heparán-szulfát-vesztés, illetve emelkedő lokális albumin- és IgG-koncentráció mérhető. A fokozott glikáció miatt megvastagszik a basalmembrán, mindezek klinikai jeleként megjelenik a vizeletben az albumin. A mesangialis mátrix felszaporodásának oka nem ismert, de szoros korrelációban van a nephropathia progressziójával. A nagyobb méretű glomerulusok és az emelkedett fibronectin-szintetáz aktivitás ugyancsak jellemző.

Korai, még normotoniában megjelenő funkcionális károsodás, hogy a cukorbeteg a felesleges nátriumot és vizet lassabban ürítik ki, mint az egészséges egyének. Különösen a 2-es típusú cukorbeteg veséjére jellemző, hogy kevésbé érzékeny a pitvari nátriuretikus peptid hatására. A hyperglykaemia okozta endothelkárosodás is szerepet játszik a hypertonia patogenezisében. Az endothelből felszabaduló inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-1, III. típusú prokollagén aminosav-terminális peptid) magasabb szintje mérhető, amihez fokozott sejtnövekedés társul, és ez is a mesangialis mátrix növekedését okozza. A foko-

zott szimpatikus aktivitás és a szekunder hyperlipidaemia ugyancsak emelkedett vérnyomáshoz, glomerulosclerosishoz vezet. A vérnyomást azonban nemcsak ezen a módon emeli, hanem több olyan növekedési faktor képződését is elősegíti, amely felgyorsítja az arteriosclerosis folyamatát. Utóbbiak közül a VEGF-nak kiemelkedő szerepet tulajdonítanak az angiogenesisben – és így többek között a proliferatív diabeteses retinopathia kialakulásában. Az AT-II ezen kívül aktiválja az érfalban a vascularis oxidáz enzimrendszert, növelvén ezzel a szabad gyökök és csökkentvén a NO képződését. Mindezek következménye az endotheldiszfunkció, az érfal fokozott reakciója az egyéb presszor anyagokra, mint a catecholaminok, endotelin, tromboxán-2 stb. Növekszik a kollagén szintézise, emiatt az elasztikus artériák falában és a szívben csökken az izomsejt/kollagén arány, felgyorsul a remodelling folyamata, az érfal merevebbé válik, a vasodilatációs kapacitás egyre inkább beszűkül. Fokozódik a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) szintézise, nő a thrombosis-hajlam. Az angiotenzin II tehát részben a vérnyomás emelésével, részben attól függetlenül is fokozza az atherogenesis, növeli az atherothromboticus szövődmények kockázatát. Mindebből logikusan következik, hogy az AT-II keletkezésének vagy hatásának gátlása nemcsak a vérnyomás csökkentése révén, hanem ezen túl is érfalvédő, anti-atheroscleroticus hatású.<sup>7</sup>

A Framingham vizsgálatban 1-es típusú cukorbetegség körében 1,5-szer volt gyakoribb az emelkedett vérnyomás, mint a nem-cukorbeteg populációban. A betegség kialakulásától számított 15-20 év múlva közel 40% a diabeteses nephropathia gyakorisága. Magyarországon végzett epidemiológiai vizsgálatok során a microalbuminuria incidenciája 17,8%, a nephropathia gyakorisága 22,7% volt. A manifeszt diabeteses nephropathia esetén a betegek mortalitása közel százszorosa az egészséges populációénak.

2-es típusú cukorbetegség diagnózisakor már több mint 50%-ban észlelhető emelkedett vérnyomás, és az életkor előrehaladtával ez az arány 75-80%-ra nő. Statisztikai felmérések szerint a mortalitás átlagosan 1,5-2-szer gyakoribb, mint a korban, nemben megegyező nem cukorbeteg populációban. Ennek hátterében macroangiopathia, ezen belül cardiovascularis ok 40, cerebrovascu-

laris ok 19, egyéb arterioscleroticus eredet 9, infekció 12%-os gyakoriságban szerepel. Normalalbuminuria (<20 µg/min, <30 mg/nap) mellett a hypertonia gyakorisága szignifikánsan kisebb (20%), mint microalbuminuria (20-200 µg/min, 30-300 mg/24 óra) (30%), illetve macroalbuminuria (>200 µg/min, 300 mg/nap feletti albuminürítés) (60%) esetén. Proteinúriával társuló 2-es típusú cukorbetegségben a cardiovascularis betegségek kockázati aránya 3,5-szer nagyobb, mint proteinuria nélkül.

### **ACE-blokkolók nefroprotektív hatása diabetesben**

ACE-blokkolók alkalmazásakor csökkenő renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációja, az ACE és angiotenzin II kisebb plazmaszintje mellett csökkenő ADH-felszabadulás jellemző. Az emelkedő bradikinin szint következtében észlelt vasodilatatio, a direkt endothelfunkció-zavar mérséklődése, a só- és vízürités növekedése, a vérlemezkefunkció és a növekedési faktorok gátlása kedvezően összegződik. A subendothelialis monocyta-macrophag infiltráció csökkenése az érfali simaizomsejt-proliferáció csökkenéséhez vezet, így alkalmazásuk során csökken a vesében az extracelluláris mátrix mennyisége is. A glomerulusban az efferens arteriola tónusának csökkentésével csökken az intraglomeruláris nyomás, a glomerulusfiltrációs ráta, ugyanakkor fokozódik a nátriumürítése, ezzel a szisztémás hypertonia és az intraglomeruláris nyomás egyaránt csökken.

Az ACE-gátlók diabetesben a glomeruláris basalmembrán permeabilitását normalizálják, hatékonyan lassítják a glomerulosclerosis és az albuminuria kialakulását. A diabeteses vesebetegség progresszióját csökkentő hatásuk szisztémás hypertonia hiányában és jelenlétében egyaránt kimutatható. A kedvező intraglomeruláris hatáson kívül az ACE-blokkolók a lokálisan ható növekedési faktorok aktivitását, a mesangialis sejtek proliferációját is gátolják. ACE-gátlók alkalmazásával a diabetesben megjelenő cardiovascularis morbiditás és mortalitás jelentős mértékben csökkenthető (UKPDS, DCCT, HOPE, REIN vizsgálat).<sup>8,9</sup>

Az ACE-gátlóknak (benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril,

ramipril, spirapril, trandolapril) számos azonos tulajdonságuk van, azonban nem képeznek egységes csoportot. Szinte állandó kérdésként merül fel a mindennapi orvosi gyakorlatban, hogy az egy gyógyszerhatástani csoporton belüli készítmények mennyire helyettesíthetik egymást, mennyiben különböznek egymástól, és mennyiben azonosak. Az ACE-gátlókkal történő kezelés során kiemelt jelentőségű a hatékony napi céldózis elérése (captopril 2–3×50 mg, enalapril 2×10–20 mg, lisinopril 10–35 mg, ramipril 10 mg, trandolapril 4 mg).<sup>10</sup> Emellett természetesen figyelembe kell venni az adott szer maradék- és csúcshatását, ami alapján a trandolapril-fosinopril-ramipril-cilazapril-lisinopril-benazepril-perindopril-quinapril-enalapril-captopril a sorrend. Ha döntésünk farmakokinetikai szempontok (ACE-affinitás, felezési idő) figyelembevételével történik, akkor a választás a trandolapril-spirapril-ramipril-fosinopril-perindopril-enalapril-captopril sorrend alapján ajánlott.

Az ACE-gátlókra vonatkozó összefoglalás természetesen azokat az osztályhatásokat összegzi, amelyekben a felsorolt szerek egymásra hasonlítanak, azonban nem felelhetjük el, hogy hatékonyságukban, farmakológiai tulajdonságaikban bizonyos különbségek megfigyelhetők. A Magyarországon is forgalomban lévő igen nagyszámú készítménnyel kapcsolatban napjainkban az az álláspont alakult ki, hogy az egyes szerek megválasztásának indikációjában az adott szerre vonatkozó bizonyítékokat fogadjuk el. Ez természetesen nem mond ellent annak, hogy az osztály valamennyi tagja gátolja az angiotenzin I → angiotenzin II átalakulást. Joggal vetjük fel a kérdést, hogy „az eddig nem vizsgált” kategóriába tartozó ACE-gátló kezelés során milyen bizonyítékokat fogadjunk el. Kiemelt jelentőségűnek gondolom, hogy minden ACE-gátló kezelésre szoruló beteg számára bizonyítottan hatékony, optimális dózisu, biztonságos készítményt rendeljünk. Tudnunk kell, hogy a nagyobb mennyiségű sófogyasztás – a glomeruláris hiperfiltráción keresztül – gyengíti az ACE-gátlók (és ARB-k) hatékonyságát. A hypertóniás diabeteses betegek sófogyasztásának (nátrium) csökkentése különösen ACE-gátlóval kezelt betegek esetén ajánlott.

1-es típusú cukorbetegségben ACE-gátló (captopril) alkalmazása során mind a glomerulusfiltrációs ráta (GFR), mind a vizeletalbumin-ürítés

elemzése során kedvezőbb hatást észleltek, mint a béta-blokkoló metoprolol vagy a rövid hatású kalcium-antagonista nifedipin alkalmazása során. Captoprilkezelés mellett 1-es típusú cukorbeteg körében, placebokontrollos vizsgálatban a dialízis, a transzplantáció és a halálozás 50%-os csökkenéséről számoltak be. A CAPP (Captopril Prevention Project) vizsgálatban a cukorbetegség megjelenésének gyakoriságát is csökkentette, a diuretikumokhoz és a béta-blokkolókhöz hasonló mortalitási és morbiditási eredmények mellett.<sup>11</sup> Más összehasonlító tanulmányok is igazolták, hogy normotóniás diabeteses betegek esetén az albuminuria szignifikánsan csökken ACE-gátló kezelés mellett. Ötéves, kettős-vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálat értékelése során az enalaprilkezelés hatását elemezték a diabeteses nephropathia progressziójának változásában. A kezelt csoport albuminuriája stabilizálódott, a placebokezelt csoportnál az albuminürítés a kétszeresére növekedett és a vesefunkció átlagosan 13%-kal csökkent. A szisztémás vérnyomásértéktől független kedvező proteinuriát csökkentő hatásról nagy metaanalízisben számoltak be.<sup>12</sup>

Az ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) vizsgálat retrospektív analízisét elvégezték, amelynek során a vizsgálatba eredendően bevont 3164 beteg közül a 611 diabeteses beteg adatát külön értékelték. Összehasonlító vizsgálatban elemezték a nagy dózisu (32–35 mg/nap) és a kis dózisu (2,5–5 mg/nap) lisinopril hatását. Diabeteses betegekben a mortalitáscsökkenés relatív kockázata nagy dózis esetén 14%-kal volt kisebb, mint kis dózisban. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a nagy dózisu lisinopril diabeteses populációban hatékonyabb, mint a kis dózisban alkalmazott kezelés.<sup>13</sup> A TRACE vizsgálat során trandolapril alkalmazásakor a cardiovascularis mortalitás 25%-kal, a szívelégtelenség progressziója 29%-kal csökkent. Diabeteses betegek körében a hatás még erőteljesebben jelentkezett, a cardiovascularis mortalitás 44%-kal, a hirtelen halál gyakorisága 54%-kal, a szívelégtelenség progressziója 62%-kal volt kisebb, mint a placeboval kezeltben.<sup>14</sup>

A kettős vak, 2×2 karos randomizált HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) vizsgálatban ramipril és E-vitamin hatását értékelték 9297, nagy rizikófaktoru, bizonyítottan érbeteg-

ségben vagy diabetesben szenvedő és ezen kívül legalább egy cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező betegen. A ramiprilkezelés 25%-kal csökkentette a cardiovascularis mortalitást a placebo-csoporttal szemben ( $p < 0,0001$ ), 20%-kal az akut szívinfarctus gyakoriságát ( $p < 0,0001$ ), 32%-kal a stroke előfordulását ( $p < 0,0001$ ) és az egyéb okból bekövetkező halálozásokat ( $p = 0,005$ ), valamint a revascularisatiós eljárások számát (16%,  $p = 0,002$ ). A másodlagos végpontokban a szívelégtelenséget (22%,  $p < 0,001$ ) és a diabetezzel összefüggő komplikációkat (16%,  $p = 0,03$ ), a szívmegeállást 37%-kal ( $p < 0,05$ ) csökkentette. A ramiprillel kezelt betegek körében a frissen kialakult diabetesesek száma 32%-kal kisebb volt, mint a placeboval kezelték között (102 vs. 155,  $p < 0,001$ ).<sup>15</sup> A vizsgálat önálló részeként elemzett diabeteses betegekben 24%-kal csökkent a nephropathia (MICROHOPE), 22%-kal a myocardialis infarctus, 33%-kal a stroke, 24%-kal az összmortalitás a ramiprillel kezelt csoportban.<sup>16</sup> Azáltal, hogy az ACE-gátlók a lokális keringés javításával növelik az izomzat glukózfelvételét, valamint elősegítik az izomsejtből az inzulinjelátvitelt és a GLUT-4-transzlokációt, új perspektívát jelenthetnek a 2-es típusú diabetes megelőzésében.<sup>17</sup>

### **ARB-k (AT1-bénítők) alkalmazása diabetesben**

A hypertonia kezelésének történetében az AT1-receptor-bénítők új fejezetet nyitottak. Magyarországon a candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan van jelenleg forgalomban.

Az ARB-készítményekkel az ACE-gátlóknál leírtakhoz hasonlóan kedvező megfigyeléseket tettek. Alkalmazásuk során mind a cardiovascularis, mind a veseszövődmények gyakorisága szignifikánsan csökkent. Az ARB-készítményeknek kevesebb mellékhatása van, mint bármelyik másik antihipertenzív gyógyszer-csoportnak. Az ARB-k az AT1-receptor gátlásával az arteriolákon vasodilatációt okoznak, amelynek eredményeként csökken a teljes perifériás ellenállás és egyben a vérnyomás is. Az értágító hatásuk mellett sem a perctérfogatot, sem a szívfrekvenciát nem befolyásolják. Az ARB-k a mellékvesekéreg zona glomerulosa sejtjeiben csökkentik az aldosteron felszabadulást,

aminek következtében csökken a nátrium és a víz visszaszívódása a vesetubulusokban és a bélben. A centrális szimpatikus tónust csökkentő hatásuk mellett az endotelinfelszabadulást és számos sejtnövekedési faktor termelődését is mérséklék. Mindezen hatások akután a vérnyomás, krónikusan a balkamra-hypertrophia és érfali remodelling csökkenéséhez vezetnek. A vesében fokozzák a nátrium- és a húgysavürítést a proximalis tubulusban működő urát/anion transzport gátlásával. A húgysavürítést az irbesartan, eprosartan, candesartan ugyancsak növeli, bár kisebb mértékben, mint a losartan.<sup>18</sup>

### **ARB-k alkalmazása diabetesben**

Candesartan adása – a hypertoniás betegekhez hasonlóan – a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben is csökkentette a microalbuminuriát. 1-es típusú diabeteses betegek összehasonlító vizsgálatában elemezték a candesartan cilexetil és a captopril hatását a vese áramlási paramétereire. A vesevérátáramlás (RBF) hasonló szignifikáns mértékben növekedett mindkét szer hatására, míg a GFR-t egyik szer alkalmazása sem befolyásolta.

Az irbesartant a nagyfokú AT1-receptor-szelektivitás és a nem-kompetitív gátló hatás jellemzi. Sem a vese véráramlását, sem a glomerulusfiltrációt nem befolyásolja. A PRIME program két nemzetközi multicentrikus vizsgálatból (IRMA 2 és IDNT) áll. Az IRMA 2 hypertoniás, 2-es típusú diabeteses, microalbuminuriás betegekben vizsgálta az irbesartan hatását, míg az IDNT-ben az irbesartan hatását értékelték amlodipinnel és placeboval összehasonlítva proteinuriás diabeteses betegekben. Az IRMA 2 vizsgálatban a betegek egyik része 150 mg/nap, másik része 300 mg/nap irbesartant, a harmadik csoport a meglevő antihipertenzív kezelés mellett placebo-t kapott. A kétéves követési idő végén a nephropathia progressziójának relatív kockázatát a 300 mg/nap irbesartan 70%-kal ( $p < 0,0004$ ), a 150 mg/nap irbesartan 39%-kal ( $p < 0,085$ ) csökkentette. Az átlagos vérnyomáscsökkenés mindkét csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a placeboval kezelték körében. Az irbesartant napi 300 mg-os dózisban szedő betegek 32%-a normoalbuminuriássá vált ( $p < 0,001$ ). Az IRMA 2 vizsgálat adatai alapján

10 hypertóniás, 2-es típusú diabetesben szenvedő microalbuminuriás beteget 2 évig irbesartannal kezelve 1 betegnél előzhetjük meg a manifeszt proteinuria kialakulását. Az IDNT alapján 15 hypertóniás, 2-es típusú diabeteses proteinuriás beteg hároméves irbesartankezelésével 1 betegnél megelőzhetjük a szérum kreatininszintjének megkettőződését, illetve a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását. A PRIME vizsgálat alapján bizonyítottuk, hogy 2-es típusú cukorbetegségben a nephropathia prevenciója a vérnyomás agresszív csökkentésén és az ideális vércukorszint betartásán alapul. Enyhe hypertóniában, illetve a nephropathia kezdeti stádiumában az irbesartan a vérnyomást közel optimális szintre csökkentette, ezzel párhuzamosan, de ettől függetlenül gátolta a nephropathia progresszióját és gyakran megszüntette a microalbuminuriát is.

A losartan, prodrug, a májban alakul ki az aktív metabolit, amely csúcskoncentrációját a bevitel után 3-4 óra múlva éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja, tartós kezeléskor nem akkumulálódik. Diabeteses nephropathiás betegekben a vérnyomást és a proteinuriát egyaránt csökkenti, alkalmazása során nem változik a glomeruláris filtrációs ráta. A szérum húgysavszintjét csökkentő hatása miatt köszvényben, illetve hyperurikémiával társuló állapotokban ajánlott szer. Placebokontrollált, kettős vak RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan) vizsgálatban 1513 hypertóniás, proteinuriás, 2-es típusú diabeteses beteget átlagosan 3,4 évig kezeltek losartannal. 28 ország 250 centrumában olyan betegeket vontak be, akik szérum kreatinin értéke 115–265  $\mu\text{mol/l}$  között volt és fehérjeürítése meghaladta a 0,5 g/nap értéket. A nephropathiát a reggeli első vizeletben mért albumin/kreatinin aránnyal ( $>25 \text{ mmol}$ ) és proteinuriával ( $<0,5 \text{ g}$ ) diagnosztizálták. Az elsődleges végpontnak a szérum kreatininszintjének megkettőződését, a végstádiumú vesebetegség kialakulását és a halált tekintették. A losartannal kezelt betegekben a szérum kreatinin érték megduplázódásának kockázata 25 ( $p<0,01$ ), a végstádiumú vesebetegség kialakulása 28%-kal ( $p<0,01$ ) volt kevesebb, mint a placebóval kezeltéké. A proteinuria 35 ( $p<0,001$ ), a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma 32%-kal ( $p<0,005$ ) csökkent. Ugyanakkor a cardiovascularis morbiditásban és

mortalitásban a két csoport között nem volt szignifikáns különbség.<sup>19</sup> 2-es típusú diabetesben társuló hypertonia miatt alkalmazott losartankezelés során (LIFE Study) a cardiovascularis rizikó 22, a végstádiumú veseelégtelenség kockázatának 28, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának 32%-os csökkenését észlelték.<sup>20</sup>

A telmisartan nagy affinitással tartósan kötődik az AT1-receptorhoz. Nők esetén a maximális vérszint nagyobb. A telmisartan benzimidazol típusú, szelektív AT1-receptor-antagonista. Nem prodrug, nincs aktív metabolitja, reverzibilis receptorblokádot okoz. Biztonságos, mellékhatásprofilja kiváló, megegyezik a placeboval. Dózisfüggő módon csökkenti a systolés és diastolés vérnyomásértéket, a víz- és nátriumkiválasztás fokozása révén renoprotektív hatású anélkül, hogy a kálium- vagy a kreatininkiválasztásra hatással volna. Az étkezés, a betegek életkora, a vesefunkció nem módosítja a farmakokinetikát, azonban súlyos veseelégtelenség esetén dóziscsökkentés ajánlott. A telmisartan már az első dózis után csökkenti a vérnyomást, maximális hatékonysága napi 80 mg mellett jelentkezik. Enyhe, közepes súlyos hypertóniás betegek adatait vizsgáló metaanalízisben a telmisartan hatékonyságban megegyezett a lisinoprillel és a valsartannal.<sup>21,22</sup> A telmisartan a vérnyomáscsökkentésen túl számos olyan kedvező hatással is rendelkezik csoportján belül, amely metabolikus szindróma esetén különösen kedvezővé teszi. A PPAR-gamma receptorok aktiválásával az inzulinérzékenységet a legnagyobb mértékben javítja. A telmisartannal végzett PROTECTION program magában foglalja a SMOOTH, INNOVATION, DETAIL, AMADEO, VIVALDI vizsgálatokat, amelyek mind a diabetesben alkalmazott kezelést (így a renoprotekciót is) elemzik, elemezték. A TRENDY (Telmisartan vs. Ramipril in renal Endothelial Dysfunction) vizsgálatban a két szer veseendothelre kifejtett hatását hasonlítják össze 2-es típusú diabeteses betegekben.<sup>23,24,25,26</sup>

A 2004 novemberében megjelent DETAIL vizsgálat volt az első, amely egy ACE-gátló (enalapril) és egy ARB (telmisartan) direkt összehasonlítását végezte 2-es típusú diabeteses, korai nephropathiás (82% microalbuminuriás), enyhe-közepes súlyos hypertóniában szenvedő betegekben. A 250 beteg hosszú távú, 5 éves követése során megállapították, hogy a primer vizsgálati végpont, a glo-

merulusfiltrációs ráta (GFR) 5 év alatti változása a két csoportban nem különbözött. A tanulmány másik fontos megállapítása, hogy a tartós és agresszív renoprotektív kezelés mellett a vizsgálat 4. és 5. évében a GFR csökkenése a fiziológiás mérőklődés szintjére csökkent.

A valsartan nagy affinitással kötődik az AT1-receptorhoz. Szelektív kötődése révén hatékony vasodilatator, dóziszfüggően antihypertensív és antiproliferatív hatású. Jól felszívódik, hatékonyságát az étkezés érdemben nem befolyásolja, a csúcskoncentráció a bevétel után 2 órával mérhető. Antihypertensív hatékonyságát, tolerálhatóságát több, placebóval kontrollált, kettős vak vizsgálatban is megerősítették. A valsartankezelés során nem találtak különbséget a 65 év feletti és alatti betegek, a különböző etnikumok, illetve a nemek közti hatékonyságot illetően. Placebokontrollált ABPM-vizsgálattal igazolták, hogy mind a systolés, mind a diastolés vérnyomásértéket a 24 órás periódusban csökkenti, nem befolyásolja a diurnális vérnyomás-ingadozást és megelőzi a reggeli vérnyomás-emelkedést.<sup>27</sup> Veseelégtelenségben szenvedő betegeket valsartannal kezelték kettős vak vizsgálatban. A kezdeti 40 mg-os dózist a második héttől napi 80 mg-ra emelték. A 9 hétig tartó vizsgálatban a vesefunkció nem változott.<sup>28</sup> Valsartan- (napi 80 és 160 mg) és captopril- (3×25 mg/nap) kezelés hatását hasonlították össze normotóniás és hypertóniás, 2-es típusú diabeteses betegekben. Az egyéves kezelési periódus végén a microalbuminuria hasonló mértékű csökkenése mellett a gyógyszer okozta mellékhatások kedvezőbb voltát találták a valsartannal kezelt betegekben.<sup>29</sup>

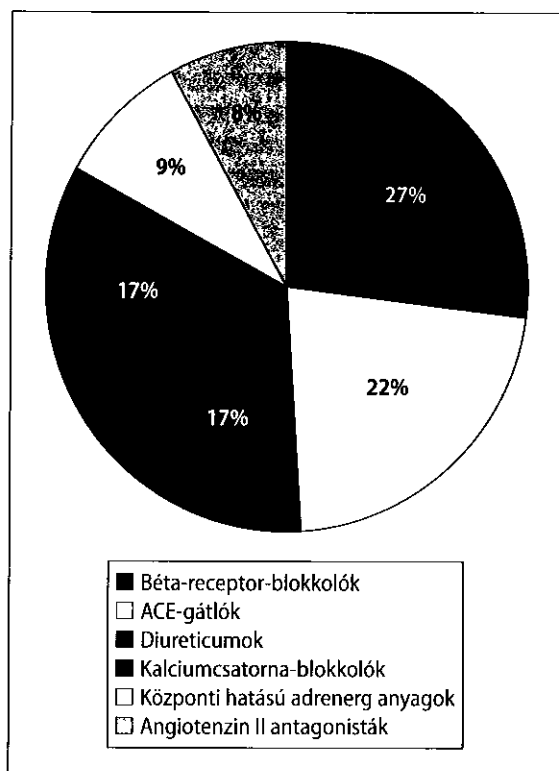
A MARVAAL vizsgálatban az amlodipint és a valsartant hasonlították össze. A valsartannal kezelt csoportban több beteg vált normalalbuminuriásá, mint az amlodipinnel kezelték közt (29,9% vs. 14,5%  $p=0,001$ ). A 24. heti értékelés szerint hasonló vérnyomáscsökkenés mellett a vizeletalbumin 29,6%-kal csökkent a valsartan-csoportban, míg 17,2%-kal emelkedett a csak amlodipint kapók között ( $p<0,001$ ). A hasonló nagyságú vérnyomáscsökkenés mellett észlelt nagyobb mérvű renoprotektív hatást a vizsgálat igazolta.

Előrehaladott veseelégtelenségben alkalmazott 6 hónapos valsartankezelés a proteinuria tartós csökkenését eredményezte a vérnyomás mérséklése mellett.<sup>30</sup>

A nagy nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján „A” szintű evidencia, hogy 2-es típusú diabetesben 0,3 g/nap feletti albuminuria, nephropathia vagy veseelégtelenség és hypertonia esetén az ARB késlelteti a nephropathia progresszióját. Az Európai Hypertonia Társaság, az Európai Kardiológus Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása alapján 2-es típusú diabetes mellitus talaján kialakult nephropathia esetén az ARB-k elsőként választandó vérnyomáscsökkentő készítmények. A terápiahűség szempontjából is élenjárnak az ARB-k (2,9 év), ez a szám az ACE-gátlóknál 2,24 év, a kalciumcsatorna-blokkolók esetén 1,86 év, a béta-blokkolóknál és a thiazidnál átlagosan 1,50 év, a vízhajtóknál 0,40 év volt.<sup>31</sup> Az ACE-gátló kezelés során a betegek 20%-a jelez szájszárazságot vagy köhögési ingert. Nők körében kicsit gyakoribb ez a mellékhatás, amit az alsó légutakban és a tüdőben a substance-P és a bradikinin nagyobb mértékű felhalmozódásával magyaráztak.<sup>32</sup> Az angiooedema ritkább (0,1–0,6%), de súlyosabb mellékhatásként jelentkezik, az USA-ban évenként 100 000 esetet jelentenek. Az összes angiooedema harmada ACE-gátló szedése mellett jelentkezik.<sup>33</sup> Az ARB-kezelés során a bradikinin szint nem emelkedik, ezért igen kis számban számoltak be köhögésről, illetve angiooedemáról.

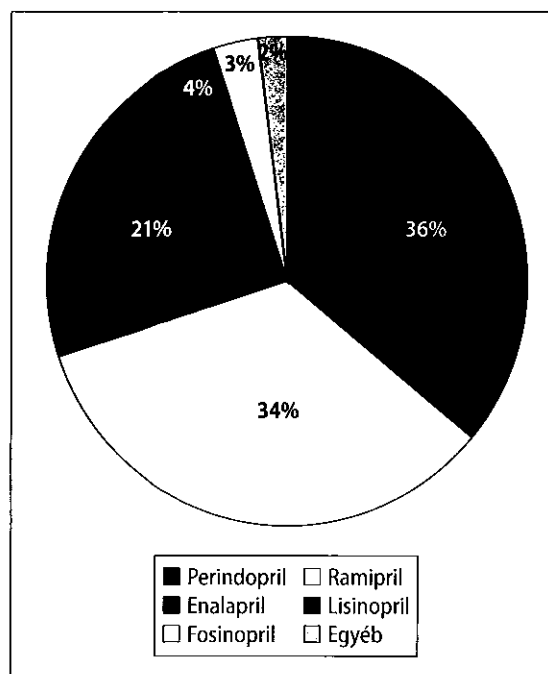
### Összefoglalás

A diabetesben megjelenő hypertonia és vesebetegség patomechanizmusának ismeretében egyértelmű, hogy a RAAS rendszer gátlása a betegség korai és késői időszakában egyaránt alapvető jelentőségű. Az ACE-gátlók adásakor csökkenő RAAS-aktiváció és ADH-fel szabadulás, valamint az emelkedő bradikinin szint következtében észlelt nagyobb fokú vasodilatatio, nátrium- és vízürítésvnövekedés jellemző. Diabeteses betegekben a glomerularis basalmembrán permeabilitását normalizálják, lassítják a glomerulosclerosis és az albuminuria kialakulását a mesangialis mátrix proliferációjának csökkentésével. A cikkben csak azon néhány nemzetközi vizsgálatról írtam, amelyek különösen diabetesben meghatározó jelentőségűek. Nem törekedhettem teljességre, hiszen ACE-gátlókkal illetve ARB-vel kapcsolatban már ma-



1. ábra. A cardiovascularis rendszerre ható gyógyszerek megoszlása (adatok: OEP honlapról, elszámlolt recept forgalom alapján, 2012. november, n=3 218 946)

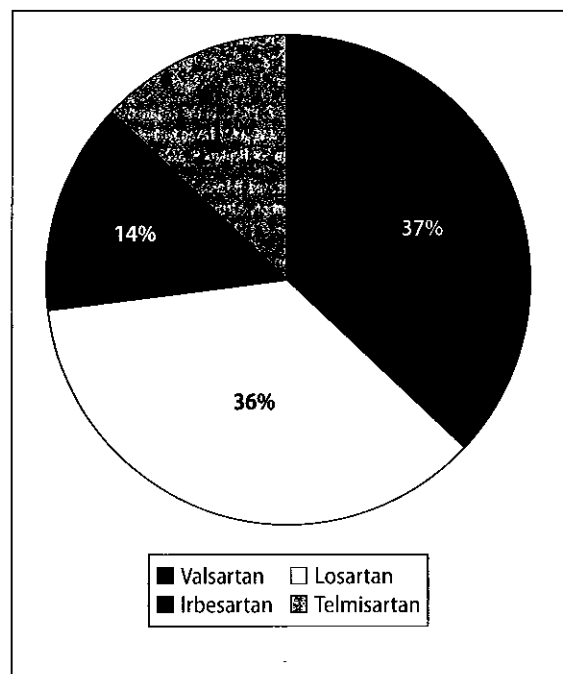
gyar nyelvű könyvek is megjelentek, amelyekben az érdeklődők az egyes tanulmányokról részletes beszámolót kaphatnak. Az ACE-gátlókkal végzett nemzetközi vizsgálatok mind a morbiditás, mind a mortalitás csökkenését bizonyították és az ARB-k hasonlóan kedvező hatását ugyancsak számos vizsgálat megerősítette (non-inferiority). ACE-gátlók és ARB-k direkt összehasonlítása során (DETAIL, ONTARGET) a két csoport közt nem volt különbség. Az albuminuriát csökkentő hatásuk is megegyezett. A nemzetközi vizsgálatok mindkét RAAS-gátló esetén a friss diabetesek arányának csökkent voltát találták, akármelyik antihypertensiv csoporttal is végezték az összehasonlítást. Összefoglalva azt állíthatjuk, hogy diabetesben megjelenő elváltozások terápiájában a legnagyobb jelentőségű a minél korábban és céldózisban alkalmazott RAAS-gátló tartós alkalmazása. Napjainkban sok nemzetközi vitát, kongressz-



2. ábra. Az ACE-gátlók megoszlása (adatok: OEP honlapról, elszámlolt recept forgalom alapján, 2012. november, n=720 725)

szusi előadást is hallhattunk ACE-gátló vs. ARB címen. A cardiovascularis és az összmortalitás vonatkozásában is igen nagyszámú nemzetközi közlemény jelent meg az elmúlt időszakban. Mi sem jellemzőbb, hogy 2012–2013-ban több hazai orvosi folyóirat (pl. Családorvosi Fórum, Metabolizmus, Cardiologia Hungarica) hasábjain is az ACE-gátlók vs. ARB összehasonlításról olvashattunk. Az egyik szerző a vizsgálatok, döntően metaanalízisek, alapján a nagyobb mértékű cardiovascularis morbiditást és mortalitást csökkentő hatásuk miatt inkább az ACE-gátlókat ajánlja, a másik szerző „A” evidencia hiányában a két szer közt különbséget nem látja bizonyítottnak.<sup>34,35</sup> Magam is ez utóbbi szerző véleményét osztom, hiszen ACE-gátlók és ARB-k direkt összehasonlításakor (DETAIL, ONTARGET) nagy nemzetközi vizsgálatok nem igazoltak morbiditási, mortalitási különbséget. Az ACE-gátlók egy nagy randomizált elemzése ugyancsak semmiféle előnyt nem bizonyította, amikor 147 tanulmány adatát elemezték.<sup>36</sup>





3. ábra. Az ARB-k megoszlása (adatok: OEP honlap-ról, elszámolt recept forgalom alapján, 2012. november, n=257 420)

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az ARB-k mellékhatásprofilja a placebóval megegyező, ezáltal a betegadherencia nagyobb mértékű.

Inkább érdekességként jegyzem meg, hogy házánkban 2012 novemberében 892 antihypertensív szer volt forgalomban az Országos Egészségpénztár adatai alapján. Az alkalmazott szerek közül 30% volt a RAAS-gátló, ACE-gátló vagy ARB, amit ha tovább elemzünk az egyharmad, kétharmad arány figyelhető meg (1–3. ábra).

Közlésre érkezett: 2013. március 17.

Közlésre elfogadva: 2013. július 3.

#### A szerző levelezési címe:

##### Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati

Klinika

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

E-mail: barna.istvan@med.semmelweis-univ.hu

#### Irodalom

- Mancia, G, Laurent, S, Agabiti-Rosei, E, Ambrosioni, E, Burnier, M, Caulfield, MJ, et al.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27: 2121-2158, 2009.
- Kiss I (szerk): A hypertonia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, a Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. *Hypertonia és Nephrológia* 13(Suppl2): 81-168, 2009.
- Barna I: Hypertonia vesebetegségekben (in: Tulassay Zs /szerk/: A belgyógyászat alapvonalai. Medicina Könyvkiadó Zrt., 2007.) pp. 1093-1099.
- Rosivall L A hypertonia körélettana. (in: Farsang Cs /szerk/: A hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002.) pp. 51-72.
- Kiss I: Renoparenchymás hypertonia (in: Farsang Cs /szerk/: A hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002.) pp. 255-258.
- Barna I: A vese szerepe a vérnyomás szabályozásában (in: Kakuk György /szerk/: Klinikai nephrológia. Medicina Kiadó, 2004.) pp. 465-471.
- Jermendy Gy: Hypertonia jelentősége diabetesben (in: Farsang Cs. /szerk/: A hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest 2007.) pp.465-472.
- López-Sendón, J, Swedberg, K, McMurray, J, Tamargo, J, Maggioni, AP, Dargie, H, et al.: Task force members on ESC Committee: Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitor in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 25: 1454-1470, 2004.
- Radó J: Az angiotenzin vesehatásai emberben. *Hypertonia és Nephrológia* 4(1): 3-13, 2000.
- Furberg, CD, Pitt, BP: Are all angiotensin converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Card* 37: 1456-1460, 2001.
- Hansson, L, Lindholm, LH, Niskanen, L, Lanke, J, Hedner, T, Niklason, A, et al. for the CAPP Study Group: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 353: 611-616, 1999.
- Kasiske, BI, Kalil, RS, Ma, J: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993.
- Rydén, L, Armstrong, PW, Cleland, JGF, Horowitz, JD, Massie, BM, Packer, M, et al.: Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus: Results from the ATLAS study. *Eur Heart J* 21: 1697-1678, 2000.
- Gustafson, I, Top-Pedersen, C, Køber, L, on behalf of the TRACE Study Group: Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *J Am Coll Card* 34: 83-89, 1999.
- Yusuf, S, HOPE Study Investigators: Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in high risk patients. *N Engl J Med* 3(342): 145-153, 2000.
- Gerstein, HC, Yusuf, S, Mann, JFE, Hoogwerf, B, Zinman, B, Held, C, et al.: The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
- Gerő I: Az ACE-inhibitor kezelés hatása a diabeteses angiopathiára és a 2-es típusú diabetes kialakulására – a HOPE és a MICROHOPE vizsgálat tanulságai. *Diabetologia Hungarica* 10: 259-265, 2002.
- Mirran, A, Ribstein, J: Angiotensin receptor blockers: Pharmacology and Clinical Significance. *J Am Soc Nephrol* 10: S273-S277, 1999.
- Brenner, BM, Cooper, ME, De Zeeuw, D, Keane, WF, Mitch, WE, Parving, HH, et al.: For the RENAAL Study investigators: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 345: 861-869, 2001.
- Lindholm, LH, Ibsen, H, Dahlöf, B, Devereux, RB, Beevers, G, De Faire, U, et al. for the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 1004-1010, 2002.
- Neutel, JM, Frishman, WH, Oparil, S, Papademetriou, V, Guthrie, G: Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Ther* 6: 161-166, 1999.

22. Littlejohn, T, Mroczek, W, Marbury, T, VanderMaelen, CP, Dubiel, RF: A prospective, randomized open-label trial comparing telmisartan 80mg with valsartan 80mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol* 16: 1123-1132, 2000.
23. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 27: 580-582, 2004.
24. Sharma, AM, Davidson, JA, Gavin, JR, DeSousa, NJ: Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs. valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 46: 898-899, 2005.
25. Weber, M: The telmisartan Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) programme. *J Hypertens* 21(Suppl 6): S37-S46, 2003.
26. Barnett, AH, Bain, SC, Bouter, P, Karberg, B, Madsbad, S, Jervell, J, et al.: Angiotensin-receptor blockade vs. converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351: 1952-1961, 2004.
27. Neutel, J, Weber, M, Pool, J, Smith, D, Fitzsimmons, S, Chiang, et al.: Valsartan: a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin Ther* 19: 447-458, 1997.
28. Perico, N, Spormann, D, Peruzzi, E, Bodin, F, Sloufi, A, Bertocchi, F: Efficacy and safety compared to lisinopril in patients with stable renal insufficiency. *Clin Drug Invest* 14: 252-259, 1997.
29. Muirhead, N, Feagan, BF, Mahon, J: The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res* 60: 650-660, 2000.
30. Plum, J, Bunten, B, Nemeth, R, Grabensee, B: Effects of the angiotensin II antagonists valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 9: 2223-2234, 1998.
31. Patel, BV, Remigio-Baker, RA, Mehta, D, Thiebaud, P, Frech-Tamas, F, Preblick, R: Effects of initial antihypertensive drug class on patient persistence and compliance in a usual-care setting in the United States. *J Clin Hypertens* 9: 692-700, 2007.
32. Dicipinigtitis, PV: Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough: evidence-based clinical practice guidelines 129: 169-173S, 2006.
33. Banerji, A, Clark, S, Blanda, M, LoVecchio, F, Snyder, B, Camargo, Jr, CA: Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100: 327-332, 2008.
34. Bajnok L: Valóban jobban az angiotenzin konvertáló enzim gátlók, mint az angiotenzinreceptor-blokkolók? *Cardiologia Hungarica* 43: 16-20, 2013.
35. Dézsi Cs: Újabb eredmények az angiotenzin konvertáló enzim gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók eltérő klinikai hatásairól. *Cardiologia Hungarica* 43: 28-43, 2013.
36. Law, MR, Morris, JK, Wald, NJ: Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338: b1665, 2009.