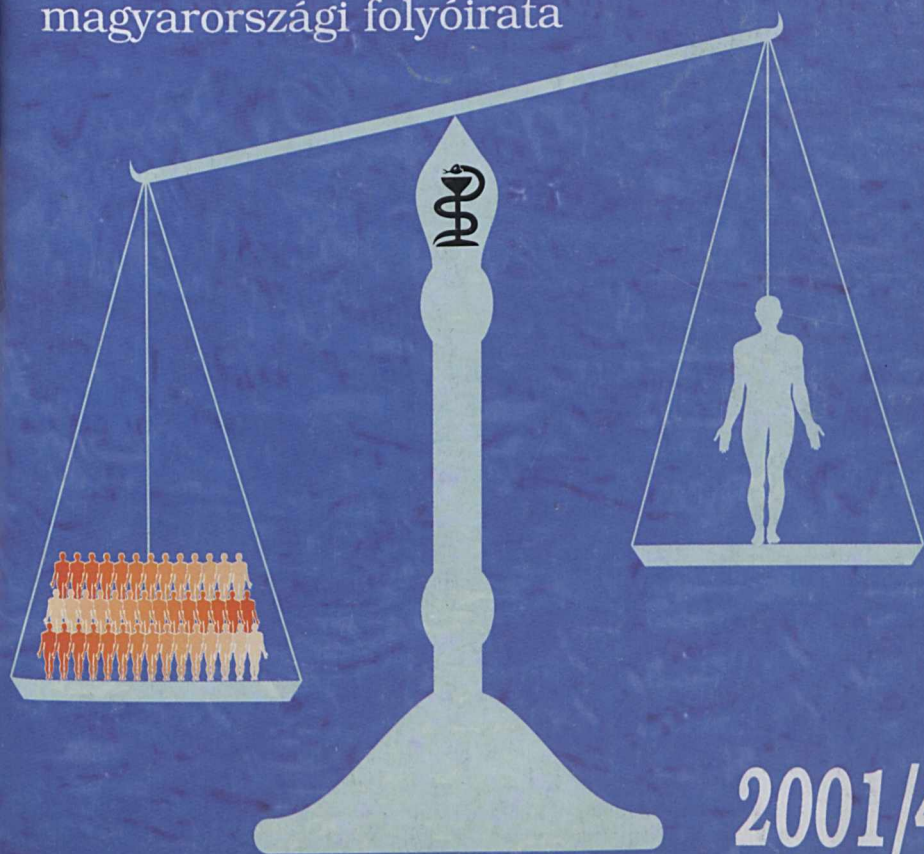


# Tényeken Alapuló Orvoslás

*Az evidence based medicine  
magyarországi folyóirata*



TARTALOM

PROGRESS. Perindopril alapú antihypertensiv kezelés hatása a stroke ismétlődésének kockázatára ( <i>dr. de Châtel Rudolf</i> ) .....	7
A bétareceptor-blokkolók szerepe a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek gyógyításában. – MERIT-HF alvizsgálat ( <i>dr. Kárpáti Pál</i> ) .....	13
CAPRICORN. Carvedilol jótékony hatása a balkamra-diszfunkciót mutató akut myocardialis infarctusos betegek klinikai állapotának alakulására ( <i>dr. Czuriga István</i> ) .....	19
CURE. Akut coronaria szindrómában alkalmazott clopidogrel hatása az ischaemiás események alakulására ( <i>dr. Keltai Mátyás</i> ) .....	25
RENAAL. Az angiotenzin II antagonistá losartan kezelés hatása a diabeteses nephropathia progressziójára NIDDM-es betegekben ( <i>dr. Ábrahám György</i> ) .....	33
REIN. A ramipril renoprotektív hatása krónikus nem diabeteses proteinuriás nephropathiában szenvedő betegekben ( <i>dr. Hajdú Eleonóra</i> ) .....	39
Repülőutazással összefüggő súlyos tüdőembolia ( <i>dr. Káli András</i> – kommentár II.: <i>dr. Bihari Imre</i> ) .....	49
Levelek a szerkesztőséghez: Egy cikk – három reflexió	
1. Tények és tévedések ( <i>dr. Czuriga István, dr. Édes István</i> ) .....	55
2. A remény hal meg utoljára ( <i>dr. Kancz Sándor</i> ) .....	57
3. Remények és tények ( <i>dr. Zámolyi Károly</i> ) .....	63
Tanulmányok TAO-mutatója (abc-sorrendben) .....	65
Szerzőink .....	67
Megrendelőlap .....	68

Arany szponzoraink:

**ASTRAZENECA Kft.**

**BRISTOL-MYERS SQUIBB**

Worldwide Medicines Group

**RICHTER GEDEON Rt.**

## **T** **A** **O** **R** **V** **O** **S** **L** **Á** **S**

AZ EVIDENCE BASED MEDICINE  
MAGYARORSZÁGI FOLYÓIRATA.  
MEGJELENIK NEGYEDÉVENKÉNT.  
INGYENES; ELŐJEGYZHETŐ A KIADÓNÁL.

Szerkeszti: **dr. Káli András**  
**dr. Tonelli Miklós**  
**dr. Vértés András**

Kiadja: az Orvosi Evidencia Kft.

A kiadásért felel a kft. ügyvezető igazgatója  
A szerkesztőség és kiadó címe: 1162 Budapest, Fertály u. 20.  
Telefon: 06-30-934-3629; 06-30-961-6190  
Fax: 401-0564  
e-mail: [avertes@axelero.hu](mailto:avertes@axelero.hu)

ISSN: 1419-7111

Készítette a Kaposvári Nyomda Kft.  
7400 Kaposvár, Fő út 101.  
Felelős vezető: Pogány Zoltán igazgató

## (Reduction of Endpoints in NIDDM with the All Antagonist Losartan)

A cardiovascularis morbiditás és mortalitás rizikótényezői között a magas vérnyomás mellett meghatározó jelentősége van a cukorbetegségnek is. Meggyőző epidemiológiai adatok bizonyítják, hogy a hipertensio a populáció átlagánál szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordul elő főként a 2-es típusú diabetes mellitusban (DM). Hosszabb távon mindkét betegség károsítja a veseműködést is; a végstádium vesebetegség egyik leggyakoribb – földrészenként némileg eltérő prevalenciájú – oka a szénhidrát-anyagcserre zavara következtében kialakuló *diabeteses nephropathia*. Az 1-es típusú cukorbetegségben kialakulása a betegek mintegy 25–30%-ában, míg a 2-es DM-ben kb. 15–20%-ban várható. A folyamat patomechanizmusa teljességgel nem ismert; olyan betegekben is kifejlődhet, akiknek vércukorértékét és vérnyomását sikerült optimális tartományban tartani. Az ineffektív glükóz- és vérnyomáskontroll viszont bizonyosan emeli gyakoriságát. A diabeteses nephropathia alattomosan kezdődik, első klinikai jelként *microalbuminuria* jelenik meg, mely idővel manifeszt proteinuriává válik és a clearance szignifikánsan, progresszív módon beszűkül, azaz emelkedni kezd a szérum ureanitrogén- és kreatininszint. A folyamatban – számos más tényező mellett – meghatározó szerepe van az *angiotenzin II* kóros hatásainak is, melyek közül elsődlegesen sejt szintű növekedési tényező (GF) aktivitása fontos. Az elméleti megfontolások gyakorlati igazolását adták az előbb angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal, majd utóbb angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) receptor-blokkolókkal (AIIA) végzett vizsgálatok, melyekkel 1-es DM-ben mutattak ki a vérnyomás mérséklése mellett proteinuria csökkentő hatást is. Megbízható, nagy esetszámú vizsgálat tapasztalata eddig azonban még nem állt rendelkezésre olyan 2-es típusú cukorbeteg körében, akiknél már manifeszt diabeteses nephropathia volt igazolható. Ez a betegcsoport fokozottan veszélyeztetettnek számít, így különösen izgalmas szakmai kihívást jelent bármely terápiás osztályú szer számára, még ha az a legmodernebbek közé tartozik is. Ilyen korszerű AIIA szer a *losartan*, melynek kedvező cardiovascularis hatásairól már nagyszámú kísérletes és klinikai közlés számolt be.

A **RENAAL** (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the All Antagonist Losartan*) volt az első olyan klinikai vizsgálat, mely kemény végpontok kijelölésével vizsgálta a „gold standardnak” számító AIIA gyógyszer, a *losartan* (**Cozaar**) hatását manifeszt diabeteses nephropathiás 2-es típusú cukorbetegekben.

## Betegek és a vizsgálat módszere

A vizsgálatot 28 ország – köztük Magyarország – 250 klinikai centrumában végezték, ügyelve a rasszok arányos képviselésére (ez a diabéteses nephropathia genetikai háttér szerinti eltérő viselkedése miatt volt lényeges). A 2-es DM alapkritériuma miatt a bevont betegek életkora 31–70 év között lehetett, és a cukorbetegség a 30. életév után lehetett diagnosztizálva. A diabétes kezelése a vonatkozó szakmai követelmények szerint történt, de a diagnózist követő hat hónapban a terápia nem lehetett inzulin. Beválasztáskor teljesülnie kellett a  $HbA_{1c} < 12\%$  kritériumnak és a vérnyomás  $200-100/ < 100$  Hgmm lehetett. Kulcsfontosságú volt a vesefunkció és a fehérjeürítés definiálása (ez bizonyította a DM-nephropathia fennállását): a szérum kreatininszint  $115-265$  mmol/l lehetett, míg a fehérjeürítést a vizelet albumin/kreatinin hányadossal jellemezték: a kívánt érték  $\geq 25$  mg/mmol volt (de legalább  $0,5$  g/nap), melynek a szűrési periódusban legalább három alkalommal kellett teljesülnie. A szigorú beválasztási procedúra eredményeként 1513 beteget vontak be a vizsgálatba, akiket arányosan két kezelési csoport valamelyikébe osztottak. Ezek egyik kiindulási paraméter (e. g. életkor, rassz, DM fennállásának ideje, albumin/kreatinin hányados, se-kreatinin, vérnyomás, etc.) tekintetében sem különböztek egymástól. Minthogy a magas vérnyomásnak önmagában meghatározó szerepe lehet a nephropathia progressziójában, ezért alapvető célkitűzés volt, hogy valamennyi beteg vérnyomását  $140/90$  Hgmm alá vigyék, illetve ott is tartsák. Ennek érdekében a kezelést lépcsőzetesen építették fel. A losartannal kezelt csoportban (751 fő) a kezdő dózis  $50$  mg/nap volt, amit a protokoll szerint  $100$  mg-ra lehetett emelni, ha ezt a vérnyomás effektív kontrollja megkívánta. Ha a tensio így sem került a célérték alá, akkor ACEI, illetve más hatóanyagú AIIA kivételével lehetőség volt bármely más osztályba tartozó vérnyomáscsökkentő szer alkalmazására is. A kontroll csoport (762 fő) a losartan helyett placebo-t kapott, de mégis ún. aktív jellegű volt, mert – ACEI, illetve más hatóanyagú AIIA kivételével – szintén bármely más osztályú antihypertensiv terápiában részesülhetett. A megfigyelési periódus átlagában  $3,4$  év volt, mely alkalmas volt a célkitűzésekben megfogalmazott változók pontos követésére és felmérésére. Az ellenőrző vizitek kezdetben havonta, majd negyedévente történtek. Minden alkalommal feljegyezték az esetleges mellékhatásokat, felmérték a fizikális státuszt és a kiegészítő terápiában történt változásokat és a vérnyomást. Ellenőrizték a vérképet, a laboratóriumi paramétereket, így a szérum kreatininszint, Na, K, etc., valamint a vizelet albumin/kreatinin hányados változását is. Az egységes feldolgozás érdekében a meghatározások mindig ugyanabban a központi laboratóriumban történtek.

## A vizsgálat célkitűzései

### Elsődleges vizsgálati változók:

A losartan kezelés ( $\pm$  hagyományos terápia) „aktív” placebóval ( $\pm$  hagyományos terápia) szemben csökkenti-e az alábbi végpontok gyakoriságát: szérum kreatininszint duplázódása, végstádium vesebetegség kialakulása (dialízisprogramba kerülés, veseátültetés), bármely okú halálozás.

### Másodlagos vizsgálati változók:

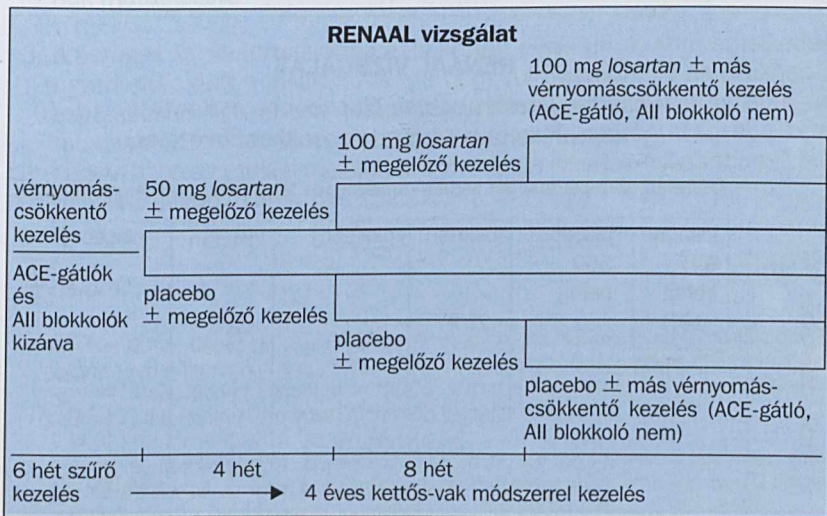
A losartannal kezelt csoportban csökken-e a proteinuria, illetve annak progressziója, továbbá hosszabb idő után következik-e be bármilyen cardiovascularis történés, és kisebb lesz-e az események száma és súlyossága?

### Harmadlagos vizsgálati változók:

A losartannal kezelt csoportban javul-e a betegek életminősége, azaz csökken-e a kórházi ellátást igénylő esetek száma?

## A vizsgálat elrendezése

Multicentrikus, randomizált, prospektív, kettős-vak, két kezelt csoportot összehasonlító, 4 éves futamidejű vizsgálat. A vizsgálat felépítését az 1. ábra mutatja.

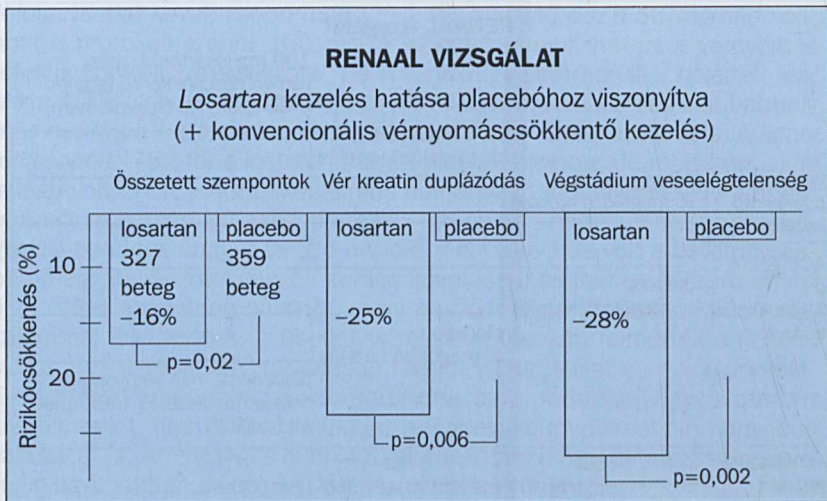


1. ábra

A RENAAL vizsgálat felépítése

## Eredmények (2. ábra)

1. Az intention-to-treat analízis szerint az átlagosan 3,4 éves követési periódus végére az összetett (szérum kreatininszint duplázódása, végstádium vesebetegség kialakulása – dialízisprogramba kerülés, veseátültetés –, bármely okú halálozás) végpontok vonatkozásában a losartannal kezelt csoportban 16%-os rizikócsökkenés következett be a kontroll csoportban észleltekhöz képest ( $p=0,02$ ). A losartan pozitív hatása akkor is – szinte változatlanul (15%) – megmaradt, ha az értékelést a két csoport vérnyomásváltozásának mértékéhez normálták ( $p=0,03$ ). A kedvező hatás még kifejezettebb volt – 22% –, ha az értékelést a per-protokoll elemzés szabályai szerint végezték ( $p=0,008$ ).
2. A szérum kreatininszint duplázódása a losartan csoportban 25%-kal volt kisebb kockázatú ( $p=0,006$ ), míg a végstádium vesebetegség kialakulásának rizikója 28%-kal csökkent ( $p=0,002$ ). Ez utóbbi hatást – vagyis a dialízisprogramba kerülés és a veseátültetés megelőzését/késlettetését – korábban még semmilyen más terápiával (ACE-gátlóval sem) igazolták 2-es típusú DM-ban. A vizsgálati periódus végére a bevont betegek mintegy 1/5-e hunyt el; a két csoport között nem volt kimutatható szignifikáns különbség.



2. ábra  
A RENAAI vizsgálat főbb eredményei

3. A losartan kezelés hatására a *proteinuria* (albumin/kreatinin hányados) 35%-kal csökkent, míg a hasonló vérnyomáscsökkenésű kontroll csoportban inkább növekedési tendencia volt kimutatható ( $p < 0,001$ ). A losartan terápia eredményeként a veseműködés csökkenése 18%-kal volt lassúbb ütemű, mint a kontroll betegekben ( $p < 0,01$ ).
4. Bár a vizsgálatot nem a cardiovascularis történések elemzésére tervezték, a losartan terápiás csoportban a *szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata* 32%-kal volt kisebb, mint az AIIA nélkül kezelték között ( $p = 0,005$ ), a szívinfarctus kockázata pedig 28%-kal csökkent ( $p = 0,08$ ; közel szignifikáns). Összességében vizsgálva a cardiovascularis történéseket, nem találtak értékelhető különbséget ( $p = 0,26$ ), ami főként az alacsony elemszámnak és a fokozott cardiovascularis kockázatú betegek kizárásának volt köszönhető.

## Következtetések

1. A losartan a különösen veszélyeztetett diabeteses, nephropathiás betegekben markáns *nephroprotektív* hatással rendelkezik, és ez a képessége független a vérnyomáscsökkentés kedvező hatásától.
2. A 2-es típusú cukorbetegek között is kedvező cardiovascularis hatásúnak mutatkozott.
3. A betegek kiválóan tolerálták a losartant; a szérum K-szint emelkedése ugyan előfordult a losartannal, de nem volt számottevő és ezekben az esetekben is konzervatív terápiával uralható volt. A losartan általános tolerálhatósága azonban jobbnak mutatkozott, hiszen kevesebb beteg hagyta abba a kezelést mellékhatások miatt a losartan csoportban (17%), mint a placebo csoportban (22%).

## Irodalom

1. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al. for the RENAAL Study Investigators: The losartan renal protection study - rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterin System* 2000, 1(4): 328-335.
2. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al. for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001, 345(12): 861-869.

\*

## Kommentár

Mind a magasvérnyomás-betegség, mind a diabetes mellitus világszerte komoly népegészségügyi problémát jelent. Paradox módon főként a gazdasági-társadalmi fejlettség magasabb szintjén lévő országok lakossága veszélyeztetett, hiszen az ún. civilizációs ártalmak meghatározó szerepet játszanak mindkét kór állapot, de leginkább a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában. A közvetlen cardiovascularis kockázaton túl a betegek életminőségét jelentősen ronthatja az átlagosan 25% gyakorisággal kialakuló diabeteses *nephropathia* is, ami a vesepótló kezelést igénylő végstádium veseelégtelenség legfontosabb okozója. Egyedül az Amerikai Egyesült Államokban – de a tendencia hasonló a világ más országaiban is – a meghatározó humán szempontokon túl, dollármilliárdokban lenne mérhető a megtakarítás, ha olyan kezelési mód állna rendelkezésre, mely a *nephropathia* kialakulását lassítja és progresszióját mérsékli.

A RENAAL vizsgálat volt az első a maga nemében, mely korrekt módszerekkel tesztelte azt a feltevést 2-es típusú cukorbetegségben – lévén a DM egyfajta módon cardiovascularis betegség –, hogy az ANGII hatásainak AIIA blokkolóval (losartannal) történő gátlása *kedvező hatást gyakorolhat a diabeteses nephropathiára*, illetve az ahhoz társuló kór állapotokra. A feltevés igazolódott; a vizsgálat meghatározó fontosságú megállapítása volt, hogy a kedvező hatások – ezeket I. részletezve az eredményekben – kialakulása független volt a vérnyomáscsökkenés tényétől. Ez újabb megerősítést adta, annak a mára már általánossá vált véleménynek, hogy nem közömbös, hogy mivel mérsékeljük a vérnyomást: a számszerűsége túl a célszervelelem alapvető követelmény.

A *losartan* (**Cozaar**) e vizsgálatban tehát újabb oldaláról mutatkozott be; cardiovascularis protektív képességén túl bizonyítékot szolgáltatott a *diabeteses nephropathia progresszióját hatékonyan lassító tulajdonságáról* is. 2-es típusú cukorbetegségben ez az egyetlen bizonyíték arra, hogy gyógyszeres kezeléssel a vesepótló kezelés megelőzése, illetve késleltetése megvalósítható, melynek révén a losartan alkalmazása jelentős – hosszabb távon dollármilliárdokban mérhető – *költségmegtakarítást is* jelent.

**Dr. Ábrahám György**