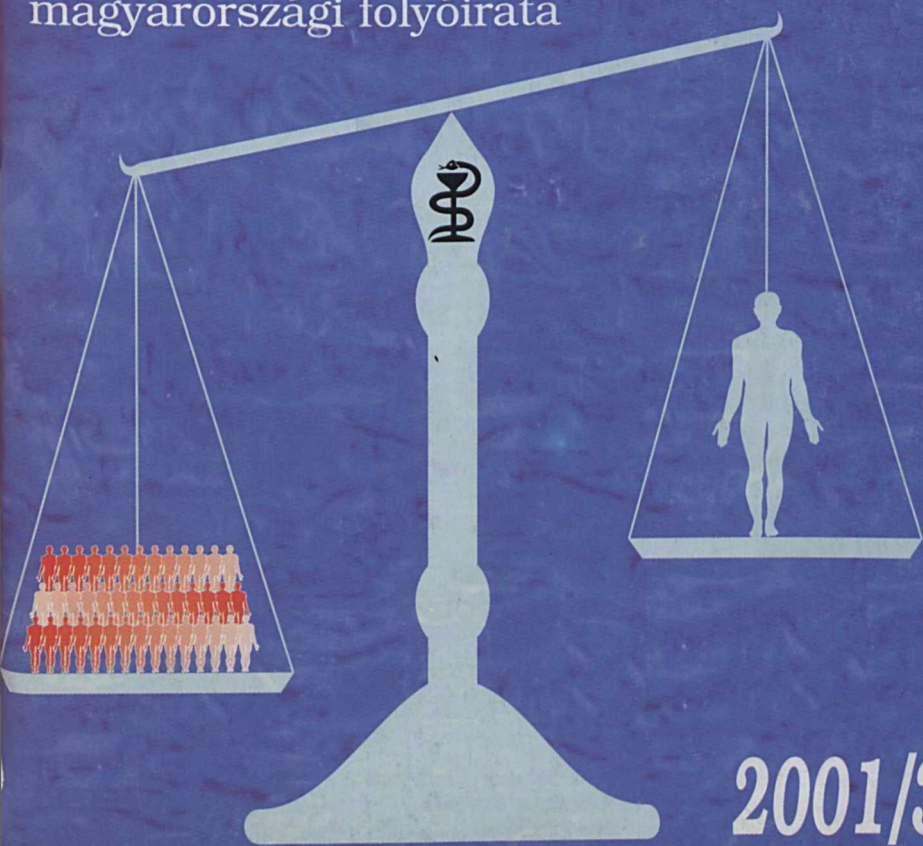


Tényeken Alapuló Orvoslás

Az evidence based medicine
magyarországi folyóirata



2001/3

TARTALOM

COPERNICUS. Carvedilol hatása a súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélésére (dr. Czuriga István)	3
CAPRIE. Clopidogrel és aspirin (ASA) összehasonlító vizsgálata ischaemiás betegekben (dr. Vértes András)	9
ELSA. Lacidipin hatása az atherosclerosis progressziójának mérséklésére magas kockázatú hypertoniás betegekben (dr. Ábrahám György)	19
HYCAR. Kis dóziszú ramipril hatása a balkamra-hypertrophiára (dr. Kancz Sándor)	25
QUO VADIS. Quinapril hatásának vizsgálata a detektált myocardium-ischaemiára és a klinikai eseményekre koszorúérműtött betegekben (dr. Vértes András)	29
Szexuális diszfunkció hypertoniában – logikus választás: a losartan kezelés (dr. Ofner Péter)	35
Új antithrombotikus stratégia pitvarfibrillatióban: TE irányítású kardioverzió enoxaparin védelemben (dr. Lengyel Mária)	43
Ismétlődő felső gastrointestinalis vérzés megelőzése kis dóziszú aspirint vagy naproxent szedő HP-pozitív betegekben (dr. Velősy Borbála)	49
Levelek a szerkesztőséghez:	
Tények és remények (dr. Papp András)	53
Az orlistat fel (nem) szívódásáról (dr. Nagy Katalin)	55
„A Cardura® hatásos és biztonságos a magas vérnyomás kezelésére” (FDA)	57
Tanulmányok TAO-mutatója (abc-sorrendben)	58
Szerzőink	60

Arany szponzoraink:

ASTRAZENECA Kft.

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Worldwide Medicines Group

RICHTER GEDEON Rt.

TÉNYEKEN
ALAPULÓ
ORVOSLÁS

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

Szerkeszti: **dr. Káli András**
dr. Tonelli Miklós
dr. Vértes 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@matavnet.hu

ISSN: 1419-7111

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

ELSA

(European Lacidipine Study on Atherosclerosis)

Ismereteink egyre bővülnek a cardiovascularis történésekhez vezető folyamatokról és azokról az állapotokról is, melyek fokozott kockázatot jelentenek. A rizikótényezők köre sokrétű, de közülük is meghatározó a *magas vérnyomás* és az *atherosclerosis*. Utóbbi önmagában is olyan veszélyforrás, mely integrálja és felerősíti a többi kockázati hatást. Az ideális és eredményorientált kezelésnek tehát több támadáspontúnak kell lennie; lehetőség szerint minél több fő kockázati tényezőre hatva. Ezért érdemelnek különös figyelmet azok a szerek, melyek a magas vérnyomás hatékony csökkentésén túl képesek lehetnek az atherosclerosis mérséklésére is. Komoly dilemma, hogy a vérnyomás csökkentése önmagában elegendő-e az érelmeszesedés, a plakk-képződés lassításához, az ér intima-media vastagodás akadályozásához, vagy más tényezők is szükségesek e célok hatékony megvalósításához? Elvi megfontolások alapján a kalcium-antagonista (CA) szereknek, így a dihydropyridineknek is tulajdonítanak ilyen aktivitást, és már a 80-as évek kezdetétől kiterjedt kutatások folytak e területen. Hiányzott azonban a palettáról egy olyan átfogó, hosszú távú klinikai vizsgálat, mely nagy beteganyagon, ellenőrzött körülmények között, adekvát módszerrel, aktív kontrollal szemben tanulmányozta volna, hogy *hasonló vérnyomáscsökkenés mellett mi jellemzi a nagyerek atherosclerosisát*. Ezért tekinthető meghatározó jelentőségűnek az **ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis)** vizsgálat, mely a legszigorúbb követelményeknek is megfelelően keresett célzott választ a fenti kérdésekre és igazolta, hogy a *lacidipin (Lacipil)* a hatásos vérnyomáscsökkentésen túl – amit a kontroll atenolol is produkált – képes volt az atherosclerosis progressziójának mérséklésére, és ez együtt járt a cardiovascularis mortalitás csökkenésével is.

Betegek és a vizsgálat módszere

A vizsgálatot – a Helsinki Deklaráció elvei szerint – 7 ország (Franciaország, Németország, Görögország, Olaszország, Spanyolország, Svédország és Nagy-Britannia) 23 klinikai centrumában végezték, míg a – vizsgálat eredményessége szempontjából meghatározó fontosságú – egységes ultrahangelemzések az Amerikai Egyesült Államokban, a Wake Forest egyetemen történtek. Alapvető célkitűzés volt olyan vizsgálati populáció kialakítása, melyben a magasvérnyomás-betegek reprezentálták a napi belgyógyászati gyakorlatban előforduló *magas kockázati tényezőjű beteganyagot* és így alkalmasak voltak az atherosclerosis tanulmányozására. A bevont betegek életkora

45–75 év között volt, vérnyomásuk 150–210/95–115 Hgmm között változott. 410 ambulancián végezték a betegek szűrését, és ennek eredményeként 2334 beteget vontak be, akik közül 2258-at arányosan a két aktív kezelési csoport valamelyikébe osztották. A kezelést lépcsőzetesen építették fel úgy, hogy a betegek diastolés vérnyomása 90 Hgmm alá csökkenjen. Az egyik csoport bázissterápiaként 4 mg *lacidipin*t kapott, míg az aktív kontrollok 50 mg *atenolol*t. Ha a célvérnyomást nem érték el egy hónap alatt, akkor a *lacidipin* adagja 6 mg-ra, az *atenolol*é 100 mg-ra volt emelhető, további terápiás lehetőségként pedig 12,5 – 25 mg *hydrochlorothiazid* kiegészítésre is lehetőség volt. Optimális esetben összességében 11 + 2 vizit történt, kezdetben havonta, majd félévente, egészen a 4 éves követési periódus végéig; ez összességében 1519 beteg esetében valósult meg. Ezek során – változó ütemezés szerint – vizsgálták a vérnyomást, az általános laboratóriumi paramétereket és az egyes alvizsgálatoknak megfelelő változókat (echokardiográfiás jellemzők, nagyér-falvastagság, plakkformáció, 24 órás vérnyomás monitorozás paraméterei, etc.). Az atherosclerosis mértékének megítélésére olyan módszert alkalmaztak, mely leginkább biztosította az objektív értékelést és az összehasonlíthatóságot. Nagy feloldó képességű *B-mód ultrahang* készülékkel egységes standardot követve vizsgálták a carotis communisban (CC) és a bifurcatióban (B), az érfal intima-media rétegvastagságát (IMT). Különlegessége volt a vizsgálatnak, hogy *videodenzitometria* segítségével a plakkstruktúra megítélésére is vállalkoztak, különbségét téve a lipoid, fibro-lipoid és fibrosus szerkezet között.

A vizsgálat célkitűzése

Elsődleges vizsgálati változók:

Két antihypertensivum, a korszerű, hosszú hatású, nagy lipofilitású és vazoszelektív III. generációs, dihydropyridin Ca-antagonista *lacidipin* és a béta-blokkoló *atenolol* hatásának összehasonlítása a következő vonatkozásokban:

1. Korai atherosclerotikus plakk progresszió az arteria carotisban.
2. A carotis intima-media vastagság változása (progresszió/regresszió).

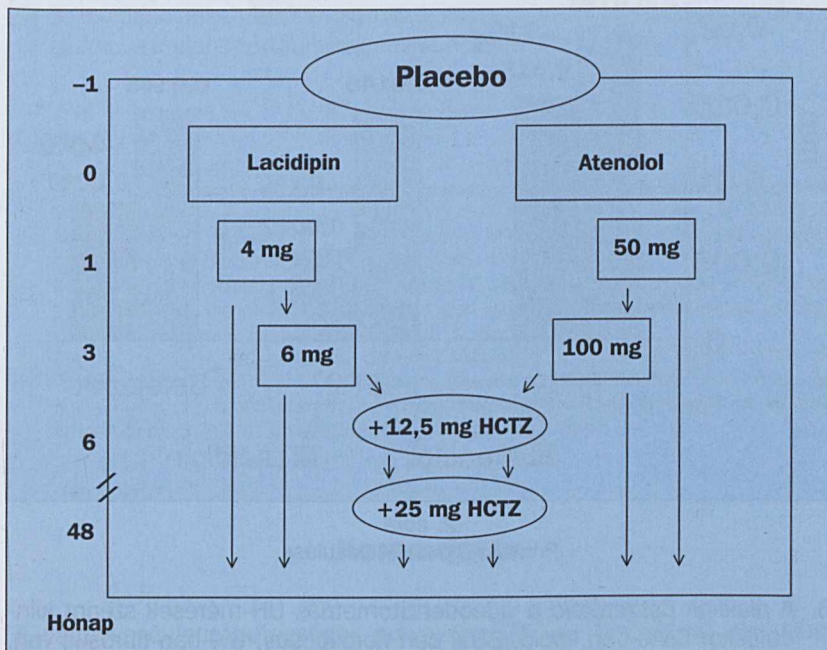
Másodlagos vizsgálati változók:

1. A magas vérnyomás elleni kezelés hatása az atherosclerotikus plakk képződésére.
2. Összefüggés vizsgálata az antihypertensiv gyógyszerek (ie. *lacidipin* és *atenolol*) hatása és a cardiovascularis történések gyakorisága között.
3. Az antihypertensiv kezelés hatása a vérnyomás napi alakulására.

Fentiekén túl regisztráltak valamennyi *cardiovascularis* történést és bármely okból bekövetkezett *halálesetet* is.

A vizsgálat elrendezése

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

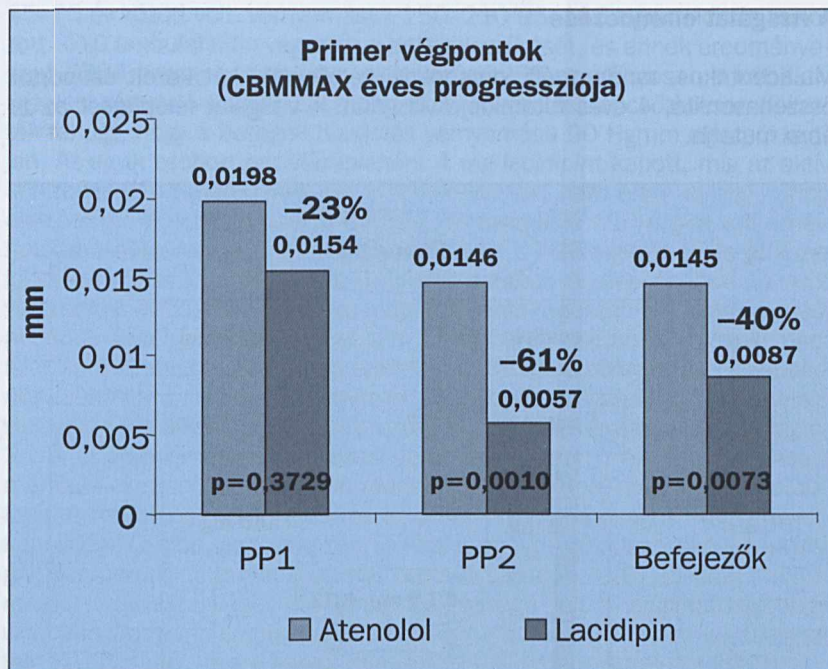


1. ábra

Az ELSA vizsgálat felépítése

Eredmények

1. A 4 éves vizsgálati periódus végére a lacidipinnel kezelt csoportban az atherosclerosisra jellemző *IMT progresszió* szignifikánsan kisebb mértékű volt (0,0227 mm), mint atenolol terápia mellett (0,0281 mm, $p < 0,001$), miközben az eseti vérnyomás csökkentése hasonló volt (systole $-21,4$ vs. $-20,1$ Hgmm, ns; diastole $-16,5$ vs. $15,8$ Hgmm, ns). Másképpen közelítve: a lacidipin csoportban az *IMT* éves növekedése 0,0057 mm, míg az atenolol csoportban 0,0146 mm volt (2. ábra).
2. Éves szinten az *IMT progressziós ráta* a lacidipinnel kezelt csoportban 40%-kal alacsonyabb volt, mint az atenolol csoportban. A lacidipin csökkentette a plakkprogresszió mértékét is ($p < 0,05$) (l. 2. ábra).



2. ábra
Primer végpontok alakulása

3. A plakkok összetétele a videodenzitometriás UH-mérések szerint kiinduláskor 61%-ban lipidoid, 33%-ban fibroliposus, 6%-ban fibrosus volt, ami a 4 éves kezelési periódus végére 53% – 42% – 5%-ra módosult.
4. Bár az eseti vérnyomáscsökkenés azonos mérvű volt a két szer vonatkozásában, a 24 órás ABPM vizsgálat az atenolol csoportban szignifikánsan nagyobb vérnyomás redukciót mutatott (-10/-9 Hgmm vs. -7/-5 Hgmm).
5. A teljes vizsgálati periódust átfogó echokardiografiás ellenőrzés 419 beteg esetében történt. A balkamra-hypertrophiától (BKH) mentes hypertóniások cardiovascularis rizikóját egységnyinek tekintve (1), a már meglévő BKH regressziója esetén a rizikó 1,34 volt, míg ha a BKH tovább progrediált, a kockázat 4,58-ra növekedett.
6. A fatális és nem fatális cardiovascularis történések száma mindkét kezelési csoportban alacsony volt, és a biztonsági analízis nem mutatott szignifikáns eltérést sem a minor, sem a major történések vonatkozásában.

Következtetések

1. A III. generációs lacidipin szignifikánsan hatékonyabb az atherosclerosis lassításában, mint a béta-blokkoló atenolol.
2. A lacidipin atherosclerosis ellenes hatása független vérnyomáscsökkentő képességétől.
3. A lacidipin alkalmazása biztonságos; az érlemezésedés lassítása a cardiovascularis történések prevalenciáját is csökkenti.

Irodalom

1. O'Leary D. H.: Carotid-artery Intima and Media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *J. of Cardiovasc. Pharmacol.* 1999, 28: 328–331.
2. Agabiti Rosei E.: Hypertension, atherosclerosis and LVH in ELSA. *European Lacidipine Study of Atherosclerosis. Blood Pressure* 1996, 4 (Suppl.): 44–47.
3. Mancia G., Giannattasio C., Falla M., Sega R., Parati G.: Systolic blood pressure and pulse pressure: role of 24 h mean values and variability in the determination of organ damage. *J. Hypertension* 1999, 17 (Suppl. 5): S55–S61.
4. Tang R., Hennig M., Thomasson B., Scherz R., Ravinetto R., Catalini R., Rubba P., Zanchetti A., Gene Bond M. for the ELSA investigators: Baseline reproductibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertension* 2000, 18: 197–201.

*

Kommentár

A cardiovascularis betegségek prevalenciáját és mortalitását alapjaiban határozza meg az érrendszer meszesedése és az atherosclerosis súlyossága. Az ehhez vezető kockázati tényezők döntő többsége már ismert, és külön-külön – változó hatékonysággal – befolyásolható is. A *rizikófaktorok vezető reprezentánsa a magas vérnyomás*, mely önmagában is fokozott veszélyt jelent a szervezet biológiai integritására. Nem kérdéses, hogy a *hypertensio gyorsítja az atherosclerosis* és így potenciálja saját vascularis szövődményeinek súlyosságát is. Kézenfekvőnek látszott, hogy a folyamat fordítva is igaz, hiszen a tensio mérséklése bizonyíthatóan együtt járt a morbiditás és a mortalitás szignifikáns csökkenésével, pedig meggyőző bizonyíték eddig nem állt rendelkezésre, hogy mindez az atherosclerosis regresszióját is eredményezné. Az eddigi vizsgálatok döntően placebo „kontroll” elrendezésűek voltak (i.e. BCAPS, PREVENT, SECURE). Az **ELSA** vizsgálat volt az első, mely célzottan vállalta és *elsődleges, fő változóként jelölte meg az atherosclerosis vizsgálatát*. A bevonási feltételeket teljesítő betegek 82%-ában igazolták atherosclerotikus carotis plakk jelenlétét, mely – az

adekvát UH-értékelést is figyelembe véve – messzemenően biztosította az eredmények értékelhetőségét. A 82%-os plakkfrekvencia egyben ismételtlen figyelmeztető jel, hogy a magas vérnyomás „nincs egyedül”, az ellenvaló küzdelem komplex megközelítést igényel. Az a tény, hogy a vérnyomást hasonló mértékben – ABPM alapján még erélyesebben – csökkentő atenolol csoportjában az atherosclerosis progressziója szignifikánsan kifejezettebb volt, mint a lacidipinnel kezelték körében, egyértelműen jelzi, hogy az érlemezésedés lassítása nem csupán vérnyomáscsökkentés kérdése, mert annak eredményes megvalósításához a lacidipin CA aktivitása is szükséges, megerősítve a korábbi állatkísérletes következtetéseket. A lacidipin által mutatott 40%-kal hatékonyabb IMT csökkenési ráta együtt járt a bal kamra-hypertrophia regressziójával is, ami a cardiovascularis kockázatot tovább mérsékelte.

Az ELSA vizsgálat fontos üzenetet hordoz a napi cardiovascularis terápiás gyakorlat számára: rendelkezésünkre áll egy korszerű III. generációs CA vegyület, mely éppoly biztonságos, mint a béta-blokkoló, s az effektív vérnyomáscsökkentés mellett képes az atherosclerosis progresszió hatékony mérséklésére is. Ez a szer a lacidipin (**Lacipil**).

Dr. Ábrahám György