

A LOSARTAN HÚGYSAVSZINT CSÖKKENTŐ HATÁSA

Páll Dénes dr.

Bevezető

DEOEC,
I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen

Az utóbbi évtizedben egyértelműen bizonyítást nyert, hogy az emelkedett szérumsavszint nemcsak a köszvény fokozott veszélye miatt jelent problémát, hanem önálló kardiovaszkuláris rizikófaktor is (1, 2).

A hyperuricaemia a purinanyagcsere zavara, férfiaknál $420 \mu\text{mol/l}$, nőknél $360 \mu\text{mol/l}$ feletti érték esetén állítható fel a diagnózis. A szív- és érrendszeri rizikó növelése szempontjából ma még nem egyértelmű a normális és a kóros határa, de minden bizonnyal fentieknél lényegesen alacsonyabb értékekről van szó (3).

Jelen összefoglaló célja a húgysav-anyagcsere és annak befolyásolási lehetőségeinek áttekintését követően a losartan húgysavszintre kifejtett hatásának az összefoglalása.

A HYPERURICAEMIA FORMÁI

A szérumsav aktuális szintjét a képződés és az ürülés aránya szabja meg (4). A fokozott húgysav-termelődés az esetek kb. 20%-ában a megnövekedett exogén bevittel kapcsolatos, míg 80%-áért az endogén eredetű purin nukleotidok lebomlása a felelős (nukleinsavak katabolizmusa, de novo pu-

rin bioszintézis). A húgysav több mint kétharmada a vesén, egyharmada a beleken keresztül választódik ki. A magas húgysavszinttel járó esetek jelentős hányadánál a háttérben a csökkent vesén keresztüli ürülés áll.

A hyperuricaemiás esetek között megkülönböztetünk primer és szekunder formákat. A primer esetek kevesebb, mint 10%-a kapcsolatos a fokozott termeléssel, amelyek közül kiemelendők a jól ismert enzim-eltérések, a hipoxantin-guanil-transzferáz hiány és a fokozott foszforibozil-pirofoszfát-szintetáz aktivitás (4). Az elsődlegesen magas húgysavszint esetén több mint 90%-ban a vese csökkent tubuláris húgysav szekréciója magyarázza a folyamatot, amelynek háttérben részben poligén módon öröklődő anyagcsereszavar állhat, amelyet mind a puringazdag étrend, mind a testtömeg felesleg jelentősen súlyosbít (2). A szekunder formák is lehetnek mind a fokozott termeléssel, mind a csökkent kiválasztással kapcsolatosak. Az előbbi folyamat fokozott nukleinsav-anyagcsere esetén, mielo- és limfoproliferatív betegségekben, tumorok citosztatikus, illetve irradiációs kezelésekor, vagy hemolitikus anémia esetén észlelhető. A csökkent renális kiválasztódás nemcsak vesebetegség jelenlétében, hanem



bizonyos gyógyszerek esetén is megfigyelhető. Kiemelendők a diuretikumok, amelyekről közismert, hogy emelik a szérum húgysav szintjét. Hasonló hatása van a szalicilátoknak és a ciklosporinnak is (5). Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy mind a keto-, mind a laktát-acidózis is csökkenti a húgysav vesén keresztüli kiválasztódását. A primer és a szekunder formák különválasztása számos alkalommal nehéz, mivel nagyon gyakran a genetikai hajlam manifesztálódását az elhízás, a puringazdag étkezés, az alkoholfogyasztás és a diuretikum használat együttese segíti elő.

A HYPERURICAEMIA CSÖKKENTÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Az emelkedett húgysavszint mérséklésének ismertek diétás (nem-gyógyszeres) és gyógyszeres lehetőségei, amelyek közül érdemes külön választani az akut és a krónikus kezelés során alkalmazott terápiát.

A testsúly normalizálása mellett a bőséges folyadékfogyasztás és a purinszegény diéta (húszegény étrend, máj, vese, szardínia kerülése) is kedvező hatású. A diuretikum elhagyása mellett az alkoholfogyasztás mérséklése is csökkenti a húgysavszintet.

A köszvényes roham akut kezelése során változatlanul a kétóránként alkalmazott kolchicin az elsőként választott terápia, amely nonsteroid-gyulladáscsökkentővel, vagy szükség esetén szteroiddal egészíthető ki (4).

A fokozott kardiovaszkuláris rizikó csökkentése szempontjából tartós kezelés szükséges. A húgysavszint csökkentése a termelés gátlásával (uricostatikumok), vagy az ürülés fokozásával (uricosuriás szerek) lehetséges. Az uricostatikumok közül kiemelendő a leggyakrabban alkalmazott allopurinol, amely jelenleg is elsőként választandó szer. Hatását a xantinoxidase enzim és a de novo purinszintézis gátlása révén fejt ki. Megemlítendő még a rasburicase), a rekombináns urátoxidase, amely a húgysav – vesén könnyen kiválasztódó – allantoinná történő oxidációját katalizálja. Elsősorban tumorok kemoterápiája alatt fellépő akut hyperuricaemiák kezelésében használatos, mivel parenterális alkalmazás esetén órák alatt kifejti hatását.

A tartós kezelés másik lehetséges formája az uricosuriás hatású szerek. A hazánkban nem elérhető probenicid, benzbromaron és szulfipirazon a húgysav tubuláris visszaszívódásának gátlásával serkenti a húgysav kiválasz-

tódását. Az elsődlegesen vérnyomáscsökkentő hatású losartan és a vérzsírokat, különösen a trigliceridet befolyásoló fenofibrát a társbetegségek hatékony kezelése mellett kedvező a purin anyagcsere szempontjából is (5). A teljesség kedvéért megemlítendő az összetett hatású harpagin is, amely egyesíti az allopurinol és a benzbromazon előnyeit.

A számos kedvező terápiás lehetőség mellett több nehézségbe is ütközünk a magas húgysavszint csökkentése során. Sajnos a purinszegény diéta effektusa korlátozott, mivel a purinbázisoknak csak 20%-a keletkezik a táplálékkal bevitt purin nukleotidok lebontásával. Ismert, hogy az esetek túlnyomó többségében a vese tubuláris húgysav szekréciója szenved zavart, ugyanakkor az arany standardként használt allopurinol a húgysav képződését gátolja. Mivel több, uricosuriás hatású készítmény nem elérhető hazánkban, ezért előtérbe kerülnek a társbetegségek kezelésére szánt, húgysavszintet kedvezően befolyásoló készítmények, amelyek közül kiemelendő a losartan és a fenofibrát.

A LOSARTAN URICOSURIÁS HATÁSA

Az utóbbi években számos vizsgálat bizonyította a losartan uricosuriás hatását, amelyet a vese proximális tubulusán, az urát – anioncsere gátlásán keresztül fejt ki (6). A filtráció és a reabszorpció folyamatát nem befolyásolja, azonban mind a szekréció, mind a posztsekreációs reabszorpció is jelentős gátlás alá kerül, így a húgysav kiválasztás mértéke 10%-ról kb. 30%-ra nő. Több vizsgálatban tanulmányozták a losartan és más angiotenzinreceptor-blokkoló húgysavszintet befolyásoló hatását. *Manolis és munkatársai* losartant és candesartant hasonlítottak össze (7). Azonos vérnyomáscsökkentő effektus mellett a losartan csökkentette, a candesartan emelte a húgysavszintet, és a 12 hetes kezelés végén a két csoport húgysavszintje közötti különbség szignifikánssá vált. *Elliott és munkatársai* hasonló változást észleltek a húgysavszintekben a losartan és a valsartan összevetése kapcsán (8). Egy közelmúltban megjelent összehasonlításban megállapították, hogy hasonló vérnyomáscsökkentés mellett a kezelés végén szignifikánsan alacsonyabb volt a húgysavszint losartan terápia esetén, összehasonlítva azon betegek eredményével, akik irbesartan terápiában részesültek (9).



Bizonyított a losartan húgysavszintet kedvezően befolyásoló hatása kombinációs terápiában is. *Takahashi és munkatársai* magasvérnyomás-betegségben szenvedő, hyperuricaemiás betegeket 3 hónapon keresztül napi 2×200 mg allopurinollal kezeltek, majd ezt követően a terápiát két hónapon keresztül 50 mg losartannal egészítették ki (10). A szérumsav az allopurinol monoterápia szignifikáns kedvező csökkenéséhez képest tovább mérséklődött napi 50 mg losartan hatására, amely különbség szintén statisztikailag számottevő volt. A hatás hátterében az uricosuriás hatást bizonyította a 24 óra alatt kiválasztott húgysav megnövekedett mennyisége. Jól ismert tény, hogy a hipertónia kezelésében széles körben elterjedt tiazid diuretikumok a kedvező vérnyomáscsökkentő hatás mellett szignifikánsan emelik a szérumsavszintet. *Saruta és munkatársai* különböző dózisban alkalmazott tiazid és losartan vérnyomáscsökkentő hatékonyságát és húgysavszintet befolyásoló tulajdonságát hasonlította össze (11). A különböző dózisban alkalmazott kombinációs kezelés hatékonysága meghaladta a monoterápiáét, és a dózisok emelése további vérnyomáscsökkenést eredményezett. Ugyanakkor a 8 hetes, 12,5 mg tiazid kezelés 10%-os húgysavszint emelkedést okozott (kiindulás: $345 \pm 89 \mu\text{mol/l}$, 8. hét: $380 \pm 102 \mu\text{mol/l}$), míg az 50 mg losartan monoterápia csökkentette azt (kiindulás: $346 \pm 79 \mu\text{mol/l}$, 8. hét: $333 \pm 77 \mu\text{mol/l}$). A különböző dózisban alkalmazott kombináció során megfigyelhető a losartan húgysavszintet kedvezően befolyásoló, míg a tiazid kedvezőtlen hatása. 50 mg losartan és 6,25 mg tiazid együttes alkalmazása esetén a két hatás ellensúlyozta egymást, a 8 hetes kezelés végére a húgysavszint nem változott (kiindulás: $347 \pm 77 \mu\text{mol/l}$, 8. hét: $346 \pm 77 \mu\text{mol/l}$). Az 50 mg losartan mellett alkalmazott 12,5 mg tiazid esetén a diuretikum húgysavszintet emelő hatása lényegesen mérséklődött. A tiazid monoterápia esetén észlelt 10%-os húgysavszint emelkedés 3,5%-ra csökkent, ami a losartan húgysavszint mérséklő hatását bizonyítja.

A LIFE-vizsgálatban több mint 9000 – 55 év feletti – balkamra-hipertrofiában szenvedő hipertóniás beteg részesült losartan vagy atenolol alapú terápiában (12). Az 5 éves követés során a betegek csak alig 10%-a maradt monoterápián, a betegek döntő többsége kombinációs kezelésben részesült, a vizsgálat befejezésekor a betegek 60%-a losartan és tiazid kombinációt kapott. A tanulmány lezár-

ásakor a két vizsgálati csoportban a vese-funkciós paraméterei nem különböztek, míg a szérumsavszintben szignifikáns különbség volt megfigyelhető a kezelés végén: a losartan alapú kezelésben részesült betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a kardiovaszkuláris rizikófaktor mértéke, mint béta-blokkoló alapú kezelés esetén (13). Ez a különbség mind a férfiak, mind a nők esetén megfigyelhető volt. A legújabb elemzések azt is bizonyították, hogy a szérumsavszint csökkenése kedvezően befolyásolta a LIFE-tanulmány összetett végpontját, amely a stroke, a szívizom infarktusz és a szív- és érrendszeri halálozások számának együttese volt (13). A különbség különösen a nők esetén volt számottevő (14).

Megállapítható, hogy a losartan a vese proximális tubulusában kifejtett ürítést fokozó hatásával dóziszfüggő módon csökkenti a szérumsavszintjét (2). Ez a hatás mind egészséges önkénteseken, mind hipertóniás betegeken megfigyelhető. Egyértelműen igazolt, hogy a losartan képes csökkenteni a tiazid diuretikumok által okozott húgysavszint emelkedést. Fontos annak a hangsúlyozása is, hogy az uricosuriás hatás a losartan molekula specifikus hatása, a többi angiotenzin-receptor-blokkolónak nincs ilyen tulajdonsága (15). Ezen járulékos hatás jelentőségét növeli az a megállapítás, hogy a szérumsavszint és kardiovaszkuláris végpontok közötti korreláció bizonyított.

A LOSARTAN CÉLSZERVEKRE KIFEJTETT HATÁSA

Jelen összefoglalónak nem célja a losartannal kapcsolatos nagyszámú irodalom részletes áttekintése. Fontos azonban annak a hangsúlyozása, hogy a losartan a kedvező vérnyomáscsökkentő hatékonysága mellett a célszervkárosodások befolyásolása szempontjából is bizonyítottan hatásos. A LIFE-vizsgálatban a losartan terápiában részesülő betegek ugyanolyan vérnyomáscsökkenés mellett 25%-kal kevesebb stroke-ot szenvedtek el (12). A tanulmány egyik echokardiográfiás alvizsgálatában szignifikáns balkamra-hipertrofia csökkenést észleltek atenololhoz viszonyítva (16). Egy másik tanulmányban losartan kezelés esetén az albuminuria szignifikánsan mérséklődött atenololhoz viszonyítva (17). Az angiotenzin-receptor-blokkolók közül egyedülálló módon bizonyított a célszervkároso-



dások kedvező befolyásolása mind az agy, mind a szív, mind a vese vonatkozásában. Fenti, vérnyomáscsökkentésen túlmutató, ún. pleiotróp hatások magyarázata jelenleg még nem teljesen egyértelmű, de minden bizonynyal a losartan kedvező uricosuriás hatása – többek között az antitrombotikus hatás és a gyulladáscsökkentő tulajdonság mellett (18) – is jelentős szerepet játszik.

ÖSSZEFOGLALÁS

A losartan húgysavszintet kedvezően befolyásoló hatását egyre több bizonyíték tá-

masztja alá. A jelenleg elérhető belgyógyászati tankönyv a hyperuricaemia kezelése kapcsán megemlíti, hogy társbetegségek (hipertónia) kezelése során hasznos olyan készítmény választása, amely egyúttal a purinanyagcserét is képes javítani. Ilyen készítmény a losartan (4). Másrészt a legújabb hipertóniával kapcsolatos hazai ajánlás is úgy fogalmaz, hogy a losartan uricosuriás hatása miatt hipertóniás és hyperuricaemiás betegeken elsőként javasolható készítmény (19). Megállapítható, hogy a losartan a vérnyomása hatékony mérséklése révén elért szív- és érrendszeri rizikócsökkentése a húgysavszint kedvező befolyásolásával tovább javulhat.

IRODALOM

1. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41 (6): 1183–90.
2. Alderman MH. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3 (3): 184–189.
3. Baker JF, Krishnan E, Chen L, et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005; 118 (8): 816–26.
4. Poór Gy, Mituszova M. A purinanyagcsere zavarai. In: Tullassay Zs: A belgyógyászat alapjai 2007. pp: 1522–1626.
5. Daskalopoulou SS, Tzouvaras V, Mikhailidis DP, et al. Effect on serum uric acid levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (32): 4161–4175.
6. Sica DA, Schoolwerth AC. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11 (5): 475–482.
7. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *Losartan Trial Investigators. Clin Ther* 2000; 22 (10): 1186–1203.
8. Elliott WJ, Calhoun DA, DeLuca PT, et al. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. *Clin Ther* 2001; 23 (8): 1166–1179.
9. Dang A, Zhang Y, Liu G, et al. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population. *J Hum Hypertens* 2006; 20 (1): 45–50.
10. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (6): 572–575.
11. Saruta T, Ogihara T, Matsuoka H, et al. Antihypertensive efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with losartan plus hydrochlorothiazide in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30 (8): 729–739.
12. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.
13. Høieggren A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65 (3): 1041–1049.
14. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008; 51 (4): 1103–1108.
15. Reid JL. Molecular-specific effects of angiotensin II antagonists: clinical relevance to treating hypertension? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6 (1): 15–24.
16. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110 (11): 1456–1462.
17. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. 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* 2002; 359 (9311): 1004–10.
18. Krämer C, Sunkomat J, Witte J, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002; 90 (7): 770–776.
19. Magyar Hypertonia Társaság (ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Kardiológiai Útmutató* 2008; 108–205.