

Kardiológia

ACE-gátló vagy ARB? – Két jó közül választhatunk

A szív- és érbetegségek kezelési irányelveinek többsége az ACE-gátlókat ajánlja első vonalbeli kezelésként, az ARB-ket inkább alternatívaként említik azok számára, akik nem tolerálják az ACE-gátlókat. Az itt bemutatott közlemény összehasonlítja a két gyógyszercsoport alkalmazása melletti kimennelt és mellékhatásokat. Áttekintve a bizonyítékokat, a szerzők megállapítják, hogy nincs érdemi hatásbeli vagy biztonságossági különbség az ACE-gátlók és az ARB-k között. Az összesített előny-kockázat elemzés alapján nem látják indokoltnak az ACE-gátlók előnyben részesítését az ARB-kkel szemben.

Journal of the American College of Cardiology, 2018. március

„Ha valamit egyszer elfogadott az emberi értelem – akár mert régtől fogva igaznak ismerte el, akár mert örömet lelte benne –, később mindent úgy rendez, hogy ezt alátámassza és összhangba hozza vele. És jóllehet seregestül jelentkeznek ellentétes értelmű tények, ezeket figyelmen kívül hagyja, semmibe veszi vagy kivételekké nyilvánítja, úgy állítja félre őket az útból, a legnagyobb károkkal és veszedelmekkel sem törődve, csak azért, hogy kezdetben felállított tételeinek tekintélyén csorba ne essék.”

Francis Bacon: *Novum Organum*, 1620, Csatlós János fordítása

Az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gátlószereinek első képviselője, a captopril 1981-ben jelent meg, és jelentősen módosította a belgyógyászati gyakorlatot. Azóta az ACE-gátlók gyógyszercsoportja jócskán kiszélesedett. Csaknem másfél

évtizeddel a captopril bevezetése után, 1995-ben újabb gyógyszercsoporttal gazdagodott a terápiás fegyvertár: piacra került az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k) családjának első hatóanyaga, a losartan. Ma már mindkét gyógyszercsoportot kiterjedten alkalmazzák, nemcsak a kardiovaszkuláris (CV) betegségek kezelésében – hipertóniában, szívelégtelenségben, koszorúér-betegségben –, hanem diabéteszben és krónikus vesebetegségben (CKD) is.

Számos irányelv – Európában és Amerikában egyaránt – az ACE-gátlókat ajánlja első vonalbeli kezelésként, míg az ARB-ket pusztán alternatív megoldásnak tekintik, és azok számára tartják fenn, akik nem képesek tolerálni az ACE-gátlókat. Az alábbiakban ismertetendő összefoglaló közleményben a szerzők – a berni egyetemi kórház kardiológiai és klinikai kutatási osztályát vezető Franz H. Messerli irányításával és a New York-i Mount Sinai Medical Center neves szakértőinek közreműködésével – össze-

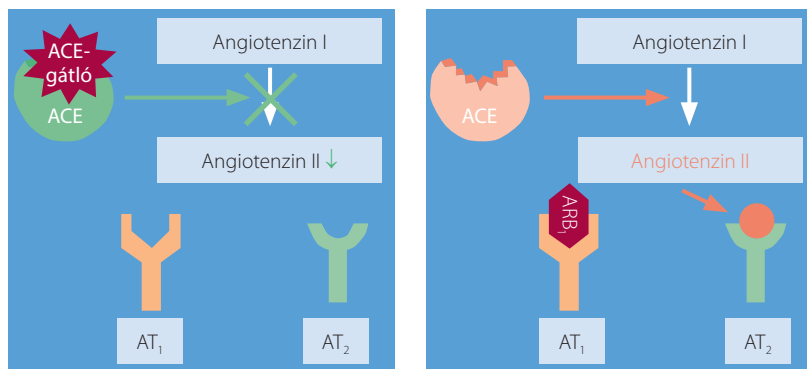
hasonlítják a két gyógyszercsoport hatékonyságát és biztonságosságát a hipertónia és a további indikációk kezelésében. A szerzők Francis Bacon 1620-ban kiadott *Novum Organum*ából kiemelt idézetével kezdik közleményüket, amely szemléletesen sejteti, mit gondolnak a jelenlegi helyzetről.

HATÁSMECHANIZMUS ÉS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ HATÁS

Az ACE-gátlók és az ARB-k hatásmechanizmusa annyiban hasonló, hogy mindkét gyógyszercsoport a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre (RAAS) fejt ki hatását. Innentől azonban inkább a különbségek dominálnak. Az ACE-gátlók az angiotenzin II képződését akadályozzák. Az angiotenzin II, ha nem gátlódik a keletkezése, két receptorhoz is kötődhet, eltérő hatással: az AT₁ receptorhoz (vazokonstriktió, sejtnevekedés, só- és vízretenció, a szimpatikus rendszer aktiválása), illetve az AT₂ receptorhoz. Az ACE-gátlók egyik hátránya,

01. ÁBRA

Az ACE-gátlók és az ARB-k hatásmechanizmusa



ACE-gátlók alkalmazásakor mindkét receptoron van hatás, csak az angiotenzin II mennyisége csökken

ARB-k alkalmazásakor az angiotenzin II mennyisége nem csökken, de hatása csak az AT₂ receptorokon érvényesül

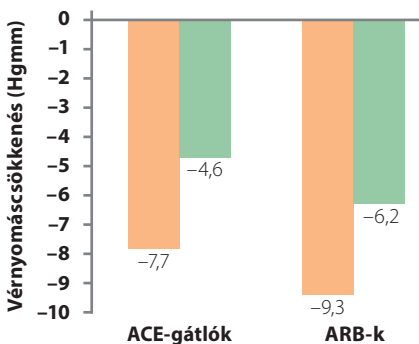
hogy olyan betegeknél, akiknél az ACE-t megkerülő metabolizmussal is történik kismértékű, folyamatos angiotenzin II-termelés, az ACE-gátlás hatástalan. Ugyanakkor az angiotenzinreceptorok szelektív gátlása kedvező hatású, mert ilyenkor az angiotenzin II hatása csak az AT₂ receptoron érvényesül, ami vazodilatációhoz vezet és antiproliferatív hatású (1. ábra).

Az antihipertenzív hatás tekintetében nem mutattak ki érdemi különbséget a RAAS blokkolói között. A klinikai vizsgálatok metaanalízise arra utal, hogy szám szerint nagyobb vérnyomáscsökkenés érhető el az ARB-kkel, mint az ACE-gátlókkal (2. ábra). Egy metaanalízisben, amely 354 véletlen besorolásos vizsgálat eredményeit dolgozta fel, a dózis-hatás elemzés szerint az ARB-k alkalmazásával jelentősebb vérnyomáscsökkenést értek el (rendelőbeli vérnyomásmérésekkel kimutatva), mint az ACE-gátlókkal, továbbá a 10 Hgmm-es csökkenés már az ARB-k standard dózisával elérhető volt, míg hasonló mértékű vérnyomáscsökkenéshez az ACE-gátlókból a standard dózis kétszeresét kellett adni.

Egy másik metaanalízis, amely 19 vizsgálat 1400, ambuláns vérnyomás-monitorozással követett résztvevőjének adatait dolgozta fel, és az egyes vérnyomáscsökkentő gyógy-

02. ÁBRA

Nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenés érhető el az ARB-kkel, mint az ACE-gátlókkal



Klinikai vizsgálatok metaanalízise
Cochrane Database Syst Rev 2008:CD007066 nyomán

szercsoportok (tiazid típusú vízhajtók, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók, ACE-gátlók, ARB-k) közötti eltéréseket elemezte, az ARB-k hatását numerikusan hasonlóan vagy nagyobbak írta le az ACE-gátlókéénál.

Law és mtsai már 2003-ban közzé tették azt a metaanalízist, amely 354 véletlen besorolásos klinikai vizsgálat adataiból állította össze a különféle antihipertenzív gyógyszer-csoportok dózis-hatás elemzését. Itt az ARB-kkel a vérnyomásértékeket tekintve nagyobb szisztolés és diasztolés csökkenést értek el, mint az ACE-gátlókkal. A 10 Hgmm-es szisztolés csökkenés kialakult a standard ARB-adag alkalmazása mellett, míg ugyanekkor vérnyomáscsökkenéshez az ACE-gátlókból a standard adagnak csaknem a dupláját kellett adni. A szerzők szerint „Lehet, hogy valamelyik gyógyszer-csoport hatásosabb a másiknál, de a különbségek csekélyek.” Hozzáadték, hogy a hatásosság az ártól sem függött, az olcsóbb szerek éppolyan adatokat hoztak, mint a drágábbak.

MI A HELYZET A „SZÍVINFARKTUS-PARADOXONNAL”?

A szerzők azt találták, hogy a miokardiális infarktus (MI) paradoxonjának nevezett jelenséget (amelynek lényege, hogy az ARB-k esetleg növelnék az infarktus kockázatát) kizárólag közvetett összehasonlító vizsgálat alapján írták le. Ez a koncepció figyelmen kívül hagyja azokat az adatokat, amelyek a közvetlen összehasonlítások alapján állnak rendelkezésünkre. Ezek ugyanis egyértelműen azt mutatják, hogy az ARB-k alkalmazásával csökken a kardiovaszkuláris események száma, és így az MI kockázata is, mégpedig azonos hatásossággal és nagyobb biztonságossággal, mint ACE-gátló-kezelés mellett.

MI A HELYZET MÁS INDIKÁCIÓKBAN?

Szívelégtelenségben az ARB-ket alkalmazták ACE-gátlók mellett is, illetve azok helyett is, amikor a beteg nem tolerálta az ACE-

gátlót. Az ARB mindkét esetben szignifikánsan csökkentette az elsődleges végpont bekövetkezését és a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek számát. Az ösztörtalitás tekintetében sem találtak különbséget az ACE-gátlók és az ARB-k között.

A krónikus vesebetegséget illetően az ONTARGET vizsgálat eredményeit emelték ki a szerzők, amelyben több mint 17 000 nagy vaszkuláris kockázatú beteg adatait dolgozták fel. A renális kimeneti mutatók (dialízis szükségessé válása, a szérum kreatininszintjének megduplázódása, halál) tekintetében az ACE-gátló és az ARB hatása között nem találtak érdemi különbséget. Az eGFR-érték ugyan kevésbé romlott az ACE-gátló alkalmazása mellett, de a vesekárosodás romlásának aránya (10,2%, illetve 10,6%) és a dialízis szükségessé válása (mindkét esetben 0,6%) nem különbözött a két csoportban.

Cerebrovaszkuláris betegségekben sem a metaanalízisek, sem az ACE-gátlók és az ARB-k közvetlen összehasonlításai nem írtak le szignifikáns különbséget a két gyógyszercsoport között a stroke előfordulási arányában.

BIZTONSÁGOSSÁGI SZEMPONTOK

Az ACE-gátlókat a betegek általában jól tolerálják. Leggyakoribb nemkívánatos hatásuk az irritatív, száraz köhögés. Az ARB-kkel összehasonlítva az ACE-gátlók e mellékhatásainak incidenciája a legtöbb dózis mellett többszöröse az ARB-k adásakor tapasztalhatónak. Egy 125 vizsgálatra kiterjedő, 198 ezer beteg adatait feldolgozó metaanalízis eredményei szerint az ACE-gátlóhoz kapcsolódó köhögés súlyozott incidenciája 11,4% (95%-os MT: 9,54–13,41%). Azoknak a betegeknek a súlyozott aránya, akiknél a köhögés miatt le kellett állítani az ACE-gátló adását, 2,57% volt. Az ázsiai származásúknál a kaukázusi népességhez képest az ACE-gátló okozta köhögés 2,5-szer gyakoribb, és a köhögés

miatti leállítási arány meghaladja a 30%-ot. Ezért Ázsiában alig alkalmazzák az ACE-gátlókat, ott az ARB-k népszerűbbek.

Kínában, ahol ARB-ból kétszer annyit rendelnek, mint ACE-gátlóból, utóbbiak leggyakoribb nemkívánatos hatása az angioödéma. Ez a mellékhatás az afrikai származású fekete bőrű lakosságban fordul elő leginkább, és esetenként súlyos, sőt halálos is lehet. Az angioödéma 2500 kezelt beteg közül egyet érinthet a kezelés első hetében – már az ACE-gátló adása után órákkal kialakulhat, de akár évekkal a kezelés megkezdése után is jelentkezhet. Banerji és mtsai közleménye szerint 135 ezer ACE-gátlóval kezelt beteg 0,7%-ánál alakult ki a kezelés első 5 évében, 0,07%-nál a kezelés első hónapjában.

Végül, egy véletlen besorolásos, közvetlen összehasonlító vizsgálatban az ARB-k bizonyultak a legkevesebb nemkívánatos hatást okozó gyógyszercsoportnak a vérnyomáscsökkentők között (relatív kockázat: 0,71 – összehasonlítással: ez az érték a vízhajtókra 2,23, a béta-blokkolókra 2,88, az ACE-gátlókra 2,78 volt, a különbség szignifikáns az ARB-k javára).

MEGBESZÉLÉS

Az összegyűlt adatok alátámasztják, hogy a hatásosság tekintetében az ACE-gátlók és az ARB-k között nincs, vagy legfeljebb minimális mértékben van különbség. Ez egyaránt igaz akkor, ha a vérnyomás-szabályozás alapján keressük a különbségeket, és akkor is, ha olyan kimeneti mutatókat vetünk össze, mint a stroke, a koszorúér-betegség, a kardiovaszkuláris mortalitás vagy az ösztörtalitás. A hatásosság és a biztonságosság összevetésének egyetlen biztos módszere a két gyógyszercsoport közvetlen összehasonlítása. Ilyen módon, ha nem állt fenn szívelégtelenség, semmilyen különbséget nem találtak az ACE-gátlók és az ARB-k között a hatásossági mutatók terén. A szívelégtelenségben észlelt különbségeket a szerzők a vizsgálatok közötti „generációs különbségek” számlájára írják, mivel idővel megduplázódott a sztatinok

párhuzamos alkalmazásának aránya, és ez befolyásolhatta az eredményeket.

Ami a biztonságosság kérdését illeti, kétségtelen, hogy az ARB-k jobban tolerálható szerek, mint az ACE-gátlók. A közvetlen összehasonlításokban az ARB-k adását 22%-kal ritkábban kellett nemkívánatos hatás miatt leállítani, mint az ACE-gátlókat – főleg köhögés miatt (ázsiai betegcsoportokban még nagyobb volt a különbség). Az angioödéma az ACE-gátlók igen ritka mellékhatása, csakhogy a világon ma már 20–30 millióra tehető az ACE-gátlóval kezelték száma, ami több száz súlyos vagy halálos esetet jelenthet évente.

A szerzők megállapítják, hogy a hipertóniás, illetve a hipertónia mellett társbetegségekkel is küzdő betegek esetében nem állapítható meg különbség az ACE-gátlók és az ARB-k hatásosságát illetően (östmortalitás, CV mortalitás, MI, szívelégtelenség, stroke, végstádiumú veseelégtelenség), sőt, ha magasabb dózisa van szükség, az ARB hatásosabb. Ugyanakkor az ACE-gátlóknál fennáll az irritatív köhögés és az angioödéma kockázata, az előbbi gyakori, az utóbbi ugyan nagyon ritka, de esetenként súlyos, sőt – elsősorban a fekete bőrű betegeknél – halálos is lehet. A nemkívánatos hatások előfordulása ARB alkalmazásakor szignifikánsan ritkább.

Mivel a két gyógyszercsoport hatásossága hasonló, a mellékhatások szempontjából viszont az ARB-k profilja kedvezőbb, a kockázat-előny elemzés eredményei szerint semmi nem támasztja alá az ACE-gátlók előnyben részesítését az ARB-kkel szemben sem hipertóniában, sem egyéb kardiovaszkuláris betegségekben.

Dr. Varga Zoltán

Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:
Messerli FH, Bangalore S, Bavishi Ch, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. To Use or Not to Use? JACC 2018;71(13):1474–1482