

Hipertónia

ACE-inhibitorok és ARB-k a kardiovaszkuláris események elsődleges és másodlagos megelőzésében

A vérnyomás, valamint a folyadék- és elektrolitegyensúly szabályozásában kulcsfontosságú szerepet játszó renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer hosszan tartó túlműködése vérnyomás emelkedést, hipertóniát, valamint egyéb kardiovaszkuláris rendellenességeket okozhat. Az angiotenzin-konvertáló enzimet gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók két olyan gyógyszertípus, amelyek gátolják a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer túlműködését, de különböző módon hatnak.

Cardiology and Therapy, 2024. december

BEVEZETÉS

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) blokkolása régóta a vérnyomás-csökkentő gyógyszeres terápia alappillére, mind a vérnyomás (BP) csökkentése, mind a hipertónia által mediált célszervi károsodás elleni védekezés szempontjából. A RAAS-t gátló szerek közé tartoznak az angiotenzin-konvertáló enzimet gátló (ACEI) szerek, az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k), a direkt reningátlók, az aldoszteronantagonisták és az angiotenzinreceptor/neprilizin gátlók (ARN-k; valzartán/szakubitritil). Ezek közül az ACEI-k és az ARB-k a hipertónia kezelésének fő pillérei. A gyógyszerek ezen két osztálya azonban különböző hatásmechanizmusok révén gátolja az RAAS-t. Az ACEI-k általában csökkentik az angiotenzin-II plazmaszintjét, míg az ARB-kezelés során az angiotenzin-II szintje általában emelkedik. Ezenkívül az ACEI-k gátolják a bradikinin lebontását, és elősegíthetik a 2-es altípusú bradikininreceptorok aktivitását.

Az ismertetett összefoglaló, konszenzuszdokumentum azon célból született

egyiptomi szakértők által (36 résztvevő, főként kardiológusok), hogy a gyakorló orvosok számára ajánlásokat fogalmazzanak meg az ACEI-k és ARB-k alkalmazására vonatkozóan a kardiovaszkuláris események elsődleges és másodlagos megelőzése céljából. A cikkreferátum elsősorban azokra a részekre tér ki, ahol különbség mutatkozik a két csoport között.

AZ ACEI-K ÉS ARB-K HATÁSA A SZÍVINFARKTUSRA ELSŐDLEGES MEGELŐZÉS

A randomizált, kettős vak vizsgálatokból származó adatok egyértelmű különbséget mutatnak az ACEI-k és az ARB-k hatása között az MI elsődleges megelőzésében. Az ARB-vel végzett 11 kulcsfontosságú vizsgálatból 9 esetben a kezelt csoportban több MI-eseményre került sor az összehasonlítás során figyelembe vett másik csoporthoz képest, ami két vizsgálat esetében statisztikailag szignifikáns mértékű volt a VALUE és CHARM-alt vizsgálatokban.

Ezzel szemben az ACEI-k következetesen pozitív hatást gyakoroltak az MI előfordulási gyakoriságára. A HOPE vizsgálatban a ramiprillal történő kezelés 20%-kal csökkentette az MI előfordulását a placeboval szemben ($p < 0,001$). Ehhez hasonlóan a EUROPA vizsgálatban az ACEI-kezelés a placebohoz képest 22%-kal csökkentette az MI arányát ($p < 0,001$).

A PROGRESS szintén értékelte az ACEI-alapú kezelést a placebokezeléssel szemben, és megállapította, hogy 38%-kal csökkent az MI aránya azoknál a hipertóniás vagy nem hipertóniás személyeknél, akiknek a kórtörténetében cerebrovaszkuláris betegség szerepelt.

Az egyik lehetséges mechanizmus, amely az ARB-kezelés során az MI fokozott kockázatának hátterében áll, az AT_2 -receptorokra kifejtett hatáshoz kapcsolódik, aminek következtében az ARB-k fokozhatják a plakk sérülékenységét és a megrepedésre való hajlamot. A 4-es típusú angiotenzin-II (AT_4) receptor biológiája kevésbé egyértelmű, de összefüggésbe hozták a PAI-1 fel-

szabadulásával. A PAI-1 a fibrinolízis gátlásának egyik fő tényezője és a transzmurális MI utáni halálozás erős, független előjele. A mechanizmustól függetlenül, biológiai szempontból az a megfigyelés, hogy az ARB-k az ACEI-khez képest nagyobb mértékben növelik a PAI-1-et, arra utalhat, hogy ezek a szerek eltérő hatást gyakorolnak a plakk sérülékenységre.

MÁSODLAGOS MEGELŐZÉS

Az MI-n átesett betegeknél a RAAS gátlása mérsékli a bal kamrai remodelinget, csökkenti az infarktus expanzióját, perifériás vazodilatációt indukál, csökkenti a PAI-1 plazmakoncentrációját és fokozza a tPA felszabadulását. A RAAS-gátlóval történő kezelés az MI után antiaritmiás hatású is, csökkenti a pitvari és kamrai ritmuszavarok, köztük a pitvarfibrilláció előfordulását.

Az MI utáni ACEI-kezelést vizsgáló tanulmányok metaanalízise megállapította, hogy az ACEI a placebohoz képest csökkentette az összhálózás és a kardiovaszkuláris halálozás, valamint a hirtelen szívhalál arányát.

A VALIANT vizsgálat megállapította, hogy a kaptoprillal és a valzartánnal kezelt csoportok között nem volt különbség az összhálózás kockázata terén az infarktus utáni HF-ben és/vagy bal kamrai diszfunkcióban szenvedő betegek esetében.

A Koreai Akut Miokardiális Infarktus Regiszter (KAMIR) kimutatta, hogy az ACEI alkalmazása a kórházból való távozáskor csökkentette a súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris események arányát, és jobb egyéves túléléshez vezetett, mint az ARB alkalmazása.

Összességében valószínűsíthető, hogy az ACEI-k ARB-kkal szembeni fölénye az MI utáni időszakban elsősorban az ACEI-k esetében tapasztalható alacsonyabb angiotenzin-II-szintnek és a bradikinin aktiválódásának tulajdonítható, míg az ARB-k az angiotenzin-II-szint hosszan tartó emelkedését és az angiotenzin felülszabályozását okozhatják.

Az Európai Kardiológiai Társaság I. osztályú ajánlásával összhangban az STELEVÁCIÓS MI-t követő 24 órán belül meg kell kezdeni az ACEI-kezelést azoknál a betegeknél, akiknél bizonyítottan HF, bal kamrai szisztolés diszfunkció és/vagy cukorbetegség áll fenn, és ezt a kezelést hosszú távon is folytatni kell. Az ACEI-vel végzett kezelést minden olyan betegnél is fontolóra kell venni, akinél nem ellenjavallt a terápia (IIa osztály). Az ARB, lehetőleg a valzartán, az ACEI alternatívájaként szolgálhat olyan HF-ben és/vagy bal kamrai szisztolés diszfunkcióban szenvedő betegeknél, akik nem tolerálják az ACEI-t.

AZ ACEI-K ÉS ARB-K HATÁSA A CSÖKKENT EJEKCIÓS FRAKCIÓVAL JÁRÓ KRÓNIKUS SZÍVELÉGTELENSÉGRE

A magas vérnyomásban szenvedő betegeknél az ACEI-vel végzett 12 RCT adatai alapján az ACEI-terápia esetén tapasztalt 4/2 Hgmm-es (SBP/DBP) vérnyomáscsökkenés (a placebóval szemben) a HF (–21%), a CAD (–13%) és a súlyos kardiovaszkuláris események kockázatának jelentős csökkenésével járt (stroke, CAD és HF együttese; –17%). A magas kockázatú, HF-ben nem szenvedő betegeknél ($n=108\ 212$) a metaanalízis adatai azt mutatták, hogy az ACEI-kezelés során jelentősen csökkent az újonnan jelentkező HF kockázata (OR 0,789; $p=0,001$). Az ARB-k alkalmazásakor magas vérnyomásban szenvedő betegek esetében 13 RCT adatai azt mutatták, hogy az SBP/DBP placebóval szemben mért 3,7/2,0 Hgmm-es csökkenése a HF (–10%) és a súlyos kardiovaszkuláris események (stroke, CAD, HF együttese; –9%) kockázatának jelentős csökkenésével járt, a CAD kockázata azonban nem csökkent (–6%).

Az egyetlen olyan, ACEI-t és ARB-t összehasonlító vizsgálatban, amely a magas kardiovaszkuláris kockázatú egyéneknél értékelte a kardiovaszkuláris kimeneteket, beleértve a HF miatti kórházi keze-

léseket (ONTARGET), a telmizartánt kapó csoportban a HF-hez kapcsolódó kórházi kezelések aránya számszerűen magasabb volt, mint a ramiprilcsoportban (12%-kal; RR 1,12), annak ellenére, hogy a telmizartáncsoportban jelentősen jobb volt a 24 órás vérnyomáskontroll.

Az ACEI-kezelés bizonyítottan 20–30%-kal csökkenti az összhálózást a bal kamrai szisztolés diszfunkcióban ($LVEF \leq 40\%$) szenvedő betegeknél, beleértve a tünetmentes bal kamrai diszfunkcióban szenvedőket is, egészen a közepesen súlyos vagy súlyos HFrEF-ben szenvedőkig. Az ACEI-k előnye az ARB-kkel szemben ebben a helyzetben feltehetően annak köszönhető, hogy az ACEI-k az ARB-kkel szemben gátolják a bradikinin lebontását, ami a nitrogén-oxid és a vazodilatáló prosztaglandinok szintjének emelkedéséhez vezet (azaz nagyobb vazodilatációt eredményez). Továbbá, mivel az ARB-k szelektíven blokkolják az AT_1 -receptorokat, az angiotenzin-II szintje 200–300%-kal megnő, ami az AT_2 -receptorok akadály nélküli stimulációját okozza. Ez utóbbi káros lehet a fokozott fibrózis és a hipertrófia, valamint a proaterogén és proinflammatorikus hatások mediálása miatt.

Az ARB alkalmazása HFrEF-ben szenvedő betegeknél csak abban az esetben javasolt, ha nem tolerálják az ACEI-t olyan mellékhatások miatt, mint a köhögés vagy az angioödéma. Az ARB-t azonban körültekintően kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében ACEI által kiváltott angioödéma szerepel, mivel léteznek olyan esetek, amikor az ARB-kezelés hatására angioödéma alakul ki.

Korábbi vagy fennálló krónikus, csökkent ejekciós frakciójú (HFrEF) HF tünetivel rendelkező betegeknél ACEI alkalmazása ajánlott a morbiditás és a halálozás csökkentése érdekében, ha ARNI alkalmazása nem lehetséges; ACEI-intolerancia esetén második vonalbeli terápiaként ARB ajánlott.

Az ACEI-k és ARB-k hatása a stroke kockázatára

Az agyban a helyi RAAS számos funkció szabályozásában részt vesz, beleértve a memóriát, a vérnyomás központi szabályozását és más anyagcsere-folyamatokat. A magas vérnyomás patofiziológiájában való szerepén kívül az angiotenzin-II a stroke kialakulásában is részt vesz. Az angiotenzin-II AT₁-receptorokon keresztül kifejtett káros hatásai közé tartozik az agyi vazokonstriktio, az agyi véráramlás korlátozott autoregulációja, a reaktív oxigéngyökök fokozott képződése és a gyulladások hatásai. Ezért az olyan vérnyomáscsökkentő szerek, mint az ACEI-k vagy ARB-k alkalmazása – a vérnyomáscsökkentő hatásuktól függetlenül – kedvezően befolyásolja a stroke kockázatát.

Az ACEI-knek és ARB-knek a stroke elsődleges megelőzésében kifejtett azonos terápiás hatásait nem tükrözik a másodlagos megelőzésben tapasztaltak. A PROGRESS (perindopril) és a HOPE (ramipril) vizsgálatok adatai szerint a stroke utáni hosszú távú vérnyomáscsökkentés mérsékelte a stroke megismétlődésének kockázatát. A kockázatcsökkenés a kiindulási vérnyomástól függetlenül volt megfigyelhető, ami arra utal, hogy az ACEI a vérnyomáskontrollon túlmenően is kedvező hatást gyakorolhat a stroke megismétlődésének kockázatára.

Ezzel szemben a telmizartánnal végzett PROFESS vizsgálat nem igazolta az ARB-val végzett kezelés rizikócsökkentő hatását a stroke megismétlődésére, valamint a súlyos kardiovaszkuláris események vagy a cukorbetegség előfordulására. Ennek a különbségnek az egyik lehetséges magyarázata az, hogy az ARB-k az angiotenzin-II ellenőrizetlen, hosszan tartó felülszabályozását okozhatják, ezáltal fokozva a mátrix metalloproteináz (MMP) hatását, amely részt vehet a szklerotikus plakk feletti vékony kötőszövet lebontásában, és így a sérülékeny plakkok megrepedéséhez vezethet.

Az ACEI-k és ARB-k hatása a cukorbetegségre

A hipertóniában és cukorbetegségben szenvedők esetében a kardiovaszkuláris kockázat közepesnek vagy magasnak tekinthető, így RAAS és kalciumantagonista (CCB) vagy diuretikum kombinációjával végzett kezelést igényelnek. A 2-es típusú cukorbetegségeken végzett placebo-kontrollos ADVANCE vizsgálat eredményei rámutattak a perindopril/indapamid fix kombinációval végzett kezelés (FDC) kedvező hatásaira a placebóval szemben a makro- és mikrovaszkuláris események kockázatának csökkentésében. A vizsgálat során az összhálozás relatív kockázata szintén jelentősen csökkent a perindopril/indapamiddal kezelt csoportban a placebóval kezelt csoporthoz képest. Az ACEI-kezelésről kimutatták, hogy cukorbetegségeken is csökkenti az összhálozást, a kardiovaszkuláris halálozást és a súlyos kardiovaszkuláris eseményeket, valamint egyértelmű renoprotektív hatása van, és a jelek szerint ezek a hatások hosszabb távú utánkövetés során is fennmaradnak.

A RAAS-gátlók első vonalbeli alkalmazására vonatkozó ajánlásunk a hipertóniás cukorbetegségekre összhangban van az ESC, AHA, IDF és az ISH jelenlegi ajánlásaival, de ezek az iránymutatások nem tesznek különbséget az ACEI-k és az ARB-k között.

Az ACEI-k és ARB-k hatása a vesebetegségre

A kardiovaszkuláris betegségek kezelése kihívást jelent a vesebetegségben szenvedők esetében, és a vese állapota a hipertóniás betegek morbiditásának és halálozási arányának fontos meghatározó tényezője. 17 RCT adatainak metaanalízise, amely összesen 17 951 beteget érintett, kimutatta, hogy az ACEI-kkel vagy ARB-kkel történő kezelés csökkentette a vizeletfehérje-szintet és javította a vérnyomásértékeket; mindkét

osztályba tartozó szerek hasonlóan hatékonyak voltak a vizeletfehérje-kiválasztás csökkentésében. Az egyetlen vizsgálat, amely a CKD elsődleges és másodlagos megelőzését mutatta ki a kardiovaszkuláris halálozás és az összhálozás csökkentése mellett, az ADVANCE vizsgálat volt, amely ACEI-t alkalmazott fix kombinációban a tiazidszerű indapamid diuretikummal. A veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében az ISH, ESH, AHA KDIGO nemzetközi irányelvekben a RAAS-gátlóknak preferált helyük van a krónikus vesebetegség kezelésében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kétségtelen, hogy a RAAS-gátlás a kardiovaszkuláris betegségek elsődleges és másodlagos megelőzésére kidolgozott terápiás stratégiák alapvető része, különösen a hipertóniás betegek esetében (akiknél magas a kardiovaszkuláris halálozás kockázata). Mind az ACEI-k, mind az ARB-k potenciális lehetőséget kínálnak a RAAS gátlására, azonban a hatásmechanizmusuk különböző, így kardioprotektív hatásuk is eltérő. Akut MI-t követően, HFrEF-ben szenvedő betegeknél és a stroke másodlagos megelőzésére az ACEI-ket ajánlják az ARB-kkel szemben.

Dr. Petics László

*Szabolcs-Szatmár-Bereg Vármegyei
Oktatókórház*

Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:

Sobhy M, Eletriby A, Ragy H, et al. ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes: Recommendations from the 2024 Egyptian Cardiology Expert Consensus in Collaboration with the CVREP Foundation. Cardiol Ther 2024;13,707–736, <https://doi.org/10.1007/s40119-024-00381-6>

A cikkreferátum megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.