



AZ ACE-GÁTLÓK SZEREPE AZ ANTIHIPERTENZÍV TERÁPIÁBAN: CÉL A CARDIOVASCULARIS ESEMÉNYEK MEGELŐZÉSE

DR. ALFÖLDI SÁNDOR

Az ACE-gátlók hatásai hipertóniában

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (a RAAS) nemcsak a hipertónia patogenezisében alapvető, hanem az atherosclerosis, a cardiovascularis és renalis átépülés, valamint a kóros cardiovascularis és renalis események kialakulásában is. A RAAS patológiai hatásai között az angiotenzin II indukálta vasoconstrictio és az aldoszteron okozta só- és vízretenció mellett e hormonok endothelfunkciót rontó, vaszkuláris gyulladást keltő, thrombogén, oxidatív stresszor, hypertrophikus, és arrhythmogén hatásai is fontos szerepet játszanak.

Jóllehet valamennyi antihipertenzív gyógyszercsoport megközelítőleg azonos vérnyomáscsökkentő hatékonyságú, amennyiben a hipertóniához egyéb cardiovascularis kockázati tényezők, célszervkárosodások vagy társbetegségek társulnak, az irányelvek szerint nem minden antihipertenzív gyógyszercsoport azonos értékű (1).

Az ACE-gátlók esetében egyaránt érvényesül a vérnyomás csökkentő hatékonyság, a kiváló tolerabilitás, az életminőség javítása, a bizonyított endothelfunkció javító (BANFF, TREND, QUO VADIS) antiatherosclerotikus (SECURE), cardialis, vascularis és renalis szervvédő hatás, valamint a cardiovascularis és renalis események és mortalitás csökkentése.

Az ACE-gátlók kevésszámú ellenjavallatai között főként a terhességet, a szoptatást, a kétoldali renovascularis stenosiszt és a hyperkalaemiát kell kiemelni. Könnyen adagolhatóak, dózisztitrálást nem igényelnek. Valamennyi egyéb antihipertenzív szerrel jól kombinálható, egyedül a béta-blokkolókhöz adva nincs additív antihipertenzív hatásuk.

Az esszenciális hipertónia minden formájában indikáltak, de különösen ajánlottak akkor, ha a hipertónia fokozott kockázatú betegben jelentkezik, azaz időskori, szövödménye vagy társbetegsége van, mivel az ACE-gátlóknak a vérnyomás csökkentése mellett számos további előnyös tulajdonságaik is vannak:

- Igen hatékonyan csökkentik a balkamra hypertrophiát

- Antiischaemiás hatásuk is van
- Visszafejlesztetik a kialakult érkárosodásokat (vascularis átépülést)
- Javíthatják a nagy artériák tágulékonyságát
- Pangásos szívelégtelenség megelőzésére, illetve kezelésére kitűnően alkalmasak
- Hatékony nephroprotectív hatásúak mind 1-es, mind 2-es típusú diabeteses, mind hipertóniás nephropathiában
- Csökkenthetik az esszenciális hipertóniában gyakori inzulinrezisztenciát és az új diabetesz kialakulását
- Neutrális anyagcsere hatásai vannak a lipid és húgysav anyagcsere tekintetében

Időskori hipertóniában kifejezetten előnyösek, mivel:

- Fenntartják a cerebrális autoregulációt és a baroreflex érzékenységet
- Vascularis betegekben gátolhatják a kognitív diszfunkció kialakulását
- Orthostaticus hypotensiót csak ritkán (volumen hiányos állapot esetén) okoznak

Társbetegségek, amelyek esetén különösen ajánlottak:

Szívelégtelenség és balkamrai diszfunkció

Nagy kontrollált klinikai vizsgálatok (SOLVD, SAVE, TRACE) bizonyították, hogy az ACE-gátlók csökkentik az echocardiográfiával kimutatott *bal kamrai dysfunctió*s betegek mortalitását és morbiditását és megelőzik a szívelégtelenség kialakulását. Ezért a bal kamrai dysfunctio kezelésére volumen terhelés hiányában az ACE-gátló adása az elsőként választandó. Az ACE-gátlók a manifeszt pangásos szívelégtelenség terápiajában is kulcsszerepet játszanak, mivel a nagy vizsgálatok szerint (CONSENSUS, SOLVD, V-HEFT-II, AIRE) a mortalitás és a klinikai tünetek csökkentése mellett a diuretikum igényt (és következményesen a nagy dózisú diuretikum

kezelés mellékhatásait) is mérséklék, emellett jelentősen csökkentik a cardiovascularis eseményeket és a mortalitást. Ennek ellenére a felmérések azt mutatják, hogy e betegek gyakran nem, vagy csak elégtelen, azaz a klinikai vizsgálatokban alkalmazottnál kisebb adagban kapják az ACE-gátló terápiát. Az ATLAS-vizsgálat szerint az ACE-gátló nagy adagja szignifikánsan hatékonyabb volt, mint az alacsony dózisu kezelés anélkül, hogy a mellékhatások gyakoribbak lettek volna. A captopril, az enalapril, a lisinopril, a ramipril és a trandolapril esetében vannak megfelelő klinikai bizonyítékok, de nincs okunk azt hinni, hogy az egyéb ACE-gátlók kevésbé hatékonyak lennének a szívelégtelenség megelőzésében vagy kezelésében.

Szívinfarktus utáni állapot

Az ACE-gátlók adása kötelező myocardium infarctus után, a korai acut fázist követően, mivel számos nagy klinikai vizsgálat szerint (SAVE, TRACE, AIRE, AIREX,) megelőzik a balkamra funkció romlását, gátolják a kamrai remodelinget, csökkentik a reinfarctus kialakulását, a revascularisatio szükségességét és a mortalitást. Adásuk már az infarctust követő első 24 órában is ajánlott a vizsgálatok szerint (SMILE, FAMIS, CATS, GISSI-3, ISIS-4) anterior infarctusban, vagy akkor, ha az infarctushoz balkamra dysfunctio, pangásos szívelégtelenség, tachycardia (>100/min), vagy diabetes mellitus társul. A postinfarctusos állapotban balkamra dysfunctio, vagy hypertonia esetén az ACE-gátló kezelést határozatlan ideig folytatni indokolt.

Stroke utáni állapot

Az összehasonlító vizsgálatok szerint léteznek olyan kórképek, ahol a megfelelő célvérnyomás elérése jelenleg fontosabbnak tűnik, mint a választott szer. A PROGRESS (6) vizsgálatban stroke-on átesett betegek esetében a megfelelően szigorú vérnyomáskontrollt elérő kombinált ACE-gátló-diuretikum (perindopril + indapamid) kezelés hatásosan csökkentette a stroke ismétlődését, míg az ACE-gátló monoterápia nem volt effektív. Az eredmény mind hipertóniás, mind normotenzív betegek esetében igazolódott.

Diabetes mellitus

Diabeteszhez társuló hypertonia esetén a szigorú vérnyomáskontroll, azaz a megfelelő célérték: <130/80 Hgmm elérése ugyancsak fontosabb, mint az elsőként választandó antihypertenzív szer kérdése. Ehhez leggyakrabban kombinációs kezelés szükséges. A kombinációs kezelés során az ACE-gátló adása indikált, mivel mind a cardiovascularis. mind a diabeteszes microangiopathiás szövödmények kialakulását a vizsgálatok szerint különösen hatékonyan előzi meg 1-es és 2-es típusú diabeteszben egyaránt (Lewis-tanulmány 2, MICRO-HOPE vizsgálat 3).

Diabeteszes nephropathia

Diabeteszes nephropathiaiban az agresszív antihi-

pertenzív kezelés renoprotectiv, azaz gátolja a betegség progresszióját, csökkenti a proteinuriát és a veseelégtelenség kialakulását. Az ACE-gátlók az efferens arteriolák dilatálásával csökkentik az intraglomeruláris nyomást, ezáltal mérséklék a hypertonia okozta microalbuminuriát, ami egy vizsgálat szerint a vérnyomás-csökkentő hatást meghaladóan is igazolható. Az ACE-gátlók bizonyítottan csökkentik a vesepótló kezelés szükségességét és a halálozást.

A captopril, a lisinopril és a ramipril esetében vannak megfelelő klinikai bizonyítékok. Hatékonyságuk a vérnyomás csökkentéséből adódó protektív hatást meghaladja és azt a sószegény étrend tovább fokozza. Preventív hatékonyságuk nemcsak a manifeszt nephropathia, hanem már a microalbuminuria stádiumában is bizonyított (MICRO-HOPE tanulmány).

Nem diabéteszes nephropathia

Az angiotenzin II számos korábban ismertett kedvezőtlen hatásánál fogva fontos szerepet játszik a progresszív veseelégtelenség kialakulásában. Az ACE-gátlók nephroprotektív hatása, azaz a vérnyomáscsökkentő hatástól független, specifikus antiproteinuriás és antiazotaemiás, végstádiumú veseelégtelenség kockázatát csökkentő hatás egyértelműen igazolt nem diabéteszes nephropathiaiban a benazepril (AIPRI), és hypertóniás nephropathiaiban a ramipril esetén (REIN, AASK).

Bizonyított tény, hogy nephropathia esetén minél korábban kezdjük az ACE-gátló kezelést, annál hatásosabb a renoprotectio. Az ACE-gátló a proteinuria valamennyi fokozata esetén hatékony, valamint a magas szérum kreatinin szint sem kontraindikálja a szer adását

Új diabétesz kialakulásának megelőzése

Az ACE-gátlók az inzulin iránti érzékenység fokozásával megelőzhetik esszenciális hipertóniás, metabolikus szindrómás vagy nagy cardiovascularis kockázatú betegekben a II. típusú diabétesz kialakulását. Az inzulin iránti érzékenység fokozásában a vázizmok vérellátásának javítása, valamint, a bradikinin általi celluláris glükóz transzport fokozása játszhat szerepet. Ez a hatás eddig a ramipril esetében a placebóval szemben (HOPE), míg a captopril és a lisinopril esetében a hagyományos, béta-blokkoló és diuretikum kezeléssel szemben igazolódott (CAPPP, ALLHAT vizsgálat). Utóbbiak esetében nem tisztázódott, hogy a hagyományos kezelés inzulin szenzitivitást rontó vagy az ACE-gátló javító hatása érvényesült.

Tekintettel a metabolikus szindróma részjelenségeként megjelenő hypertonia gyakoriságára az ACE-gátló kezelés hatása az inzulin rezisztencia mérséklésére fontos tényező a hosszútávú cardiovascularis kockázat csökkentése szempontjából.

Cardiovascularis prevenció nagy kockázatú betegekben

Az ACE-gátlók legújabb alkalmazási területe a nagy cardiovascularis kockázatú betegek preventív kezelése. A HOPE tanulmányban igazolódott elsőként egy ACE-gátló, a ramipril jelentős preventív hatása manifeszt vascularis betegségben szenvedő (coronaria szívbeteg, stroke-on átesett, vagy perifériás obliteratív érbeteg) vagy fokozott kockázatú 2-es típusú diabéteszes betegekben. A ramipril (napi 10 mg-ja) egyaránt csökkentette a vizsgálat kombinált primer végpontja mellett valamennyi másodlagos végpontot is, azaz a cardiovascularis mortalitást, (26%-kal), a myocardialis infarctust (20%-kal), a stroke-ot (32%-kal), az összmortalitást (16%-kal), a hospitalizációt igénylő szívelégtelenséget (22 %-kal) és a revaszkularizációs beavatkozás szükségességét (20%-kal) (4). A vérnyomáscsökkenés mértékét meghaladó prevenció hatás mechanizmusában a ramipril esetében a SECURE tanulmányban bizonyított antiatherosclerotikus hatás fontos szerepet játszhat.

A HOPE vizsgálat eredményeit megerősítette a közel-múltban publikált EUROLA-tanulmány is, ahol a HOPE populációnál kisebb cardiovascularis kockázatú coronaria szívbetegségben vizsgált perindopril 8 mg-os adagja szignifikánsan csökkentette a nem fatális myocardium infarctus fellépését (22%-kal) és a hospitalizációt igénylő szívelégtelenség előfordulását (39%-kal). A többi fenti másodlagos végpont esetében mutatkozó kedvező tendencia ellenére szignifikáns védő hatás nem igazolódott (5). A preventív hatás mindkét vizsgálat esetén mind hipertóniás, mind normotenzív betegekben igazolódott.

Számos nagy, folyamatban lévő vizsgálat (PEACE, IMAP, QUART) hivatott eldönteni, hogy a cardiovascularis prevenció hatás az egyéb nagy szöveti aktivitású ACE-gátlókra is érvényes-e.

Magyarországi kockázati helyzet

Magyarországon a keringési rendszer betegségei által okozott halálozás a legfrissebb felmérés szerint is mintegy háromszorosa az európai átlagnak mind a férfiak, mind a nők körében (6). A hazai hipertóniás populációs vizsgálatok közül *Szegedi és mtsainak* vizsgálata szerint Magyarországon a nemzetközi tendenciákkal megegyezően, de azt meghaladó arányban az obesitas, a dyslipidaemia és a férfiak esetében a dohányzás kiemelkedően magas együttes előfordulása észlelhető hipertóniás betegekben (Szabolcs megyei Hypertonia és Diabetes Regiszter, 7). *Pados* adatai szerint hazánkban a hipertóniás betegek körében az esetek 25–30%-ában fordul elő a metabolikus szindróma, amely érték megegyezik a legnagyobb kockázatú amerikai terület adataival (8). *Kékes és Berentey* vizsgálata szerint egy budapesti régió hipertóniás

populációjában a betegek 18,5%-a a közepes, 70,7%-a a nagy, 10,8%-a pedig a nagyon nagy cardiovascularis kockázatú csoportba tartozik (10).

Mindezek fényében komoly népegészségügyi jelentősége van, hogy mivel és milyen célértékig csökkentjük a vérnyomást a fokozott cardiovascularis kockázatú hipertóniás betegek antihipertenzív kezelése során.

Az evidenciák alapján gyógyító gyakorló orvos számára a nagy klinikai vizsgálatokban a speciális javallat esetén hatékonynak bizonyult készítmények megfelelő céldózisának elérése ajánlott. Valamely gyógyszer-csoport különböző tagjai csak akkor cserélhetők fel, ha az adott javallat tekintetében megfelelő klinikai vizsgálati bizonyítékkal rendelkezünk.

A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ TANULMÁNYOK LISTÁJA

- AASK** African American Study of Kidney Disease and Hypertension (*ramipril*)
- AIRE** Acute Infarction Ramipril Efficacy
- ALLHAT** Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (*lisinopril*)
- BANFF** Brachial Artery Normalization of Forearm Function (*quinopril*)
- CAPP** Captopril Prevention Project
- CONSENSUS** COoperative North Scandinavian *ENalopril* Survival Study
- EUROLA** European trial of Reduction Of cardiac events with *Perindopril* in stable coronary Artery disease
- HOPE** Heart Outcomes Prevention Evaluation (*ramipril*)
- PEACE** Prevention of Events with ACE inhibitors (*trandolapril*)
- PROGRESS** *Perindopril* pROtection aGainst REcurrent Stroke Study
- QUO VADIS** effects of *QUinopril* On Vascular ACE and Determinants of ISchemia
- REIN** *Ramipril* Efficacy in Nephropathy.
- SAVE** Survival And Ventricular Enlargement (*captopril*)
- SECURE** Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with *Ramipril* and vitamin E
- SOLVD** Studies Of Left Ventricular Dysfunction (*enalopril*)
- TRACE** *TRAndolapril* Cardiac Evaluation
- TREND** Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction (*quinopril*)
- V-HeFT II** Vasodilator-Heart Failure Trial II (*enalopril*)

IRODALOM

1. A hipertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása, a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. (6. módosított kiadás) Szerk.: Kiss I, Hypertonia és Nephrologia 2004; 8 (Suppl. 1). – 2. Lewis EJ, Hunsicker LG; Bain RP et al.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group N Engl J Med, 1993; 329(20):1456-62. – 3. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–59. – 4. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145-153. – 5. EUROLA Study investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROLA study) Lancet 2003; 362: 782–88. – 6. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41. – 7. Vargáné Hajdú P, Ádány R. Trends of premature mortality from cardiovascular diseases in Hungary and the European Union, 1970-1997 Orvosi Hetilap, 2000; 141:601-607 (in Hungarian). – 8. Szegedi J, Valkovics E, Görög S.: Hypertonia miatt gondozott betegek cardiovascularis rizikófaktorai. Hypertonia és Nephrologia, 1997; 1: 111-114. – 9. Pados Gy.: A táplálkozással kapcsolatos legjelentősebb rizikófaktorok ischaemiás szívbetegségben: dyslipidaemia, obesitas, hipertonia és cukorintolerancia. Orv Hetil 1999; 140: 1563-72. – 10. Kékes E, Berentey E.: A magasvérnyomás-betegségben előforduló cardiovascularis rizikófaktorok. Orv Hetil 2001;142:819-25.