

Angiotenzinkonvertáz-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók krónikus szívelégtelenségben

Zámolyi Károly

A renin-angiotenzin rendszer szerepe a cardiovascularis betegségekben kiemelkedő. Az elmúlt évtizedben kiterjedt kutatást végeztek annak megállapítására, hogy a különböző klinikai állapotokban az angiotenzinkonvertáz-gátlók adása milyen klinikai haszonnal jár. Egyetértés van abban, hogy klinikai hasznuk több cardiovascularis betegségben bizonyított, így krónikus szívelégtelenségben, tünetmentes balkamra-diszfunkcióban, akut myocardialis infarctusban, szekunder prevencióban, hypertoniában és nagy cardiovascularis rizikójú betegek primer prevenciójában. Az elmúlt két évtizedben számos randomizált vizsgálat igazolta hatásosságukat a túlélést, a hospitalizációt, a fizikai terhelhetőséget illetően szívelégtelenségben és a bal kamra szisztolés diszfunkciójában. A vizsgálatok eredményei alapján adásuk javasolt minden olyan betegnek az etiológiától függetlenül, akinek balkamra-diszfunkciója van, ha nem áll fenn intolerancia és kontraindikáció.

Annak ellenére, hogy a szívelégtelenséget eredményesebben kezeljük, a betegek mortalitása még mindig magas, a betegek 50%-a hal meg öt éven belül. Az angiotenzinkonvertáz-gátlók csökkentik a mortalitást, azonban a krónikus kezelés során nem szupprimálják teljesen az angiotenzin-2-t. Az angiotenzinreceptor-blokkolók komplett módon blokkolják az angiotenzin-2-t, ezért kedvezőek lehetnek a szívelégtelenség kezelésében. Az összehasonlító vizsgálatokban az angiotenzinreceptor-blokkoló nem mutatott előnyt az angiotenzinkonvertáz-gátlóval szemben. Ezért szívelégtelenségben az ajánlások szerint az első vonalbeli kezelést az angiotenzinkonvertáz-gátlók képezik. Intolerancia esetén angiotenzinreceptor-blokkolóra válthatunk, amelyet a betegek jól tolerálnak.

**angiotenzinkonvertáz-gátlók,
angiotenzinreceptor-blokkolók,
szívelégtelenség**

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN-2 RECEPTOR BLOCKERS IN CHRONIC HEART FAILURE

The renin-angiotensin system plays a major role in cardiovascular diseases. In the past decade, extensive research investigated the possible clinical benefit of the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in various clinical conditions. Their benefits have been clearly demonstrated in many cardiovascular conditions and agreement as to their potential usefulness has been established in chronic heart failure, asymptomatic left ventricular dysfunction, acute myocardial infarction and hypertension, and in the primary prevention in patients with high risk for cardiovascular events. Numerous randomised clinical trials over the past two decades established their efficacy in reducing adverse outcomes (mortality, hospitalization, and physical limitation) in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Based on these results, angiotensin-converting enzyme inhibitors are indicated in all patients with left ventricular systolic dysfunction regardless of etiology, in the absence of intolerance or a contraindication.

Despite the recent improvements in the treatment of heart failure, mortality remains high, with approximately 50% patients dead at five years. Although angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease mortality, they incompletely suppress angiotensin-2 when used chronically. Since angiotensin receptor blockers block the biologic effects of angiotensin-2 more completely than angiotensin-converting enzyme inhibitors, they may be beneficial in the treatment of heart failure. In comparison trials, angiotensin receptor blockers were found to have no benefit over angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Thus, angiotensin-converting enzyme inhibitors should remain first-line treatment for heart failure. However, in case of intolerance, angiotensin receptor blocker therapy is a reasonable substitute and provides excellent tolerability.

**angiotensin-converting enzyme inhibitors,
angiotensin receptor blockers,
heart failure**

dr. Zámolyi Károly (levelezési cím/correspondence): Bajcsy-Zsilinszky Kórház,
Kardiológiai Osztály/Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Department of Cardiology;
H-1106 Budapest, Maglódi u. 89. E-mail: zamolyika@bajcsy.hu

Érkezett: 2007. február 20. Elfogadva: 2007. április 10.

Az utóbbi időben a szívelégtelenség patofiziológiáját illetően a neurohormonális szemlélet került előtérbe a hemodinamikai megközelítés helyett. Emiatt fordult a figyelem a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) rendszer felé, és a 70-es évek végén az angiotenzinkonvertáz (ACE) -gátlók új gyógyszercsoportként jelentek meg a kardiológiában. *Opie* szerint: „Aki unja a renin-angiotenzint, az unja az új cardiovascularis koncepciót.”

A szemléletváltás lényege, hogy a hangsúly a megromlott hemodinamika felől a kóros sejtnevekedés és génextpresszió irányába tolódott el. Jobban megismertük azt a hosszú folyamatot, ami a myocardiumsérüléstől a végstádiumú szívelégtelenségig tart.

A szívelégtelenség patofiziológiája

A folyamat a bal kamra sérülésével kezdődik, amit a genetikus faktorokon kívül ischaemia, hypertonia és gyulladás idézhet elő. A myocardium patológiás hypertrophiája és interstitialis fibrosisa a hypertonián kívül más okok miatt is kialakulhat. A sérülés szívizomsejtvesztéshez vezet, amely kétféle módon jöhet létre: necrosis és apoptosist révén. A necrosis lényege a sejtmembrán-károsodás, míg az apoptosist során a sejtanyag károsodik. Ez utóbbit a csökkent balkamra-funkció miatt kompenzáló mechanizmusként aktiválódó renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer indítja el. Az interstitiumban kollagén akkumulálódik, ezáltal csökken a kapillárisűrűség, nő az oxigéndiffúziós távolság, ami krónikus hypoxiát eredményez, a nagy coronariaartériák stenosisa nélkül. A krónikus hypoxia váltja ki az apoptosist, ami a sejtvesztés

révén tovább rontja a bal kamra funkcióját. Ezt a circulus vitiosust korán meg kell szakítani a RAAS gátlásával. Az apoptosist kiváltásban ezenkívül a fokozott szabadgyök-képződés és egyes citokinek (tumornecrosis-faktor, interleukin-6) is részt vesznek. Ráadásul az angiotenzin-2 endotheldiszfunkciót indukál azáltal, hogy az endothelsejtekben oxidatív stresszt generál a szuperoxid-anionok termelése révén. Az oxidatív stressz viszont az „átíró faktorok” aktivációjával számos olyan molekula expresszióját eredményezi (MCP-1: monocyt attractant protein-1; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor), amely a gyulladásos folyamatokért felelős. Ennek eredménye leukocytainfiltráció és -aktiváció lesz, amely szerepet játszik az atherogenesisben és a plakkrakturában.

A szívizomsejtvesztés okozta neuroendokrin aktiváció a szívben és az érfalban strukturális, architektúrális átalakulást indít el, amit remodelingnek hívunk. Ennek eredményeként a szívelégtelenség sokáig tünetmentes (kamradiszfunkció, amely képalkotó vizsgálattal diag-

nosztizálható), és csak végső stádiumként alakul ki az úgynevezett pangásos szívelégtelenség. A csökkent kamrafunkció már korán kompenzáló folyamatokat indít el, amelyek kezdetben kedvező, adaptációs, de később kedvezőtlen maladaptációs jelenséggé foghatók fel. Ezek a kompenzáló mechanizmusok a következők:

- balkamra-dilatáció – Frank-Starling-mechanizmus;
- balkamra-hypertrophia;
- a sympathicoadrenalis rendszer aktiválódása;
- a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása.

A neurohormonális aktiváció hemodinamikai hatása a szív utóterhelésének a növekedését jelenti. Az angiotenzin-2 és aldoszteron hatására perifériás vasoconstrictio, nátrium- és vízretenció lép fel, ami a perifériás ellenállás növekedését okozza, és maga után vonja a károsodott szív nagyobb ellenállással szembeni fokozott munkáját. A vasoconstrictio a coronariaartériakon is fellép, ami ischaemiához és necrosishoz vezet. Ezenkívül az angiotenzin-2-nek és a catecholaminoknak a myocardiumra közvetlen toxikus hatásuk is van. A fent említett vasoconstrictor anyagok mellett mások is fokozottabban termelődnek (vazopresszin, endotelin), a vasodilatator anyagok (natriureticus peptid, bradikinin) pedig nem tudják hatásosan ellensúlyozni a vasoconstrictorok kedvezőtlen hatásait. Az egyensúly felbomlik, és e kedvezőtlen folyamatok a progresszív remodeling révén a szívelégtelenség súlyosbodásához vezetnek. A pangásos szívelégtelenség kialakulását e folyamat korai befolyásolásával (ACE-gátlók, béta-blokkolók) lehet lassítani, illetve megelőzni.

Az ACE-gátlók a rizikótényezőktől kezdve, a cardiovascularis betegségeken át, a végstádiumú szívelégtelenségig a progresszív folyamat minden elemét kedvezően befolyásolják, és ezáltal bizonyítottan cardio- és vasoprotectiv hatásúak. Részletesebben csak az előbbi tárgyaljuk.

Az ACE-gátlók hatásai

Szívvédő hatás

Az ACE-gátlók cardioprotectiv hatása több tényezőtől adódik össze:

1. Helyreállítják a szívizom oxigénigénye és -kínálata közötti egyensúlyt.
2. Csökkentik a bal kamra elő- és utóterhelését.
3. Csökkentik a bal kamra tömegét.
4. Csökkentik a szimpatikus stimulációt.
5. Kedvezően befolyásolják a reperfüziós károsodást (állatkísérleti adatok).

Ad 1. Az angiotenzin-2 mind szisztémásan, mind a coronariákon erős közvetlen érszűkítő hatást fejt ki, amely a cytosolicus kalciumion-koncentráció növelésével pozitív inotrop hatás, így növeli az oxigénigényt. Az ACE-gátlás az elő- és utóterhelés mérséklésével

A krónikus hypoxia váltja ki az apoptosist, ami a sejtvesztés révén tovább rontja a bal kamra funkcióját.

csökkenti a kamrafal feszülését, valamint a posztinfarktuszos kamradilatációt. Ez kisebb oxigénigényt eredményez, az angiotenzin-2 gátlása pedig növeli a coronariaáramlást, azaz az oxigénkínálatot. Balkamrahypertrophiában az ACE-gátlók javítják a coronaria rezervkapacitását.

Ad 2. Az ACE-gátlók balansz típusú (vénás és artériás oldalon is hatnak) vasodilatátorok. Ez a hemodinamikai hatás magyarázza a pangásos szívelégtelenség tüneteinek effektív csökkenését.

Ad 3. A bal kamra tömegének növekedése a coronariabetegség és a hirtelen halál független rizikófaktora. A szív mechanikai terhelése a foetalis gének reexpressziója révén újfajta proteinszintézist aktivál, amely a myocytastuktúra változását, myocytahypertrophiát vált ki, másrészt az angiotenzin-2, az aldosteron és a catecholaminok közvetítésével az interstitium fibrositását eredményezi. Az ACE-gátlók ezt a remodelling folyamatot kedvezően befolyásolják, és az antihipertenzív szerek közül a balkamrahypertrophia regresszióját a legnagyobb mértékben biztosítják.

Ad 4. Az angiotenzin-2 aktiválja a centrális és a perifériás szimpatikus idegrendszert. A prejunkcionális receptorokra kifejtett hatással regulálja a noradrenalin felszabadulását a szimpatikus idegvégződésekből. Az ACE-gátlók antiadrenerg hatása döntő a szívelégtelenségben szenvedők túlélésének javításában.

Ad 5. Állatkísérleti adatok más potenciális cardioprotectiv hatást is feltételeznek, ezek a következők:

- az infarktus nagyságának csökkentése,
- a reperfüziós károsodás csökkentése: a stunned myocardium kontraktilitásának a növelése, a reperfüziós arrhythmia csökkentése, antioxidáns hatás (az utóbbi vitatott).

Érvédő hatás

Az ACE-gátlók vasculoprotectiv hatását a következők alkotják:

1. Közvetlen antiatherogen hatásuk van.
2. Antiproliferatív és antimigrációs hatást fejtenek ki.
3. Javítják és/vagy helyreállítják az endothelfunkciót.
4. Kivédik a plakkrakturát.
5. Thrombocytaelenes hatást gyakorolnak.
6. Növelik az endogén fibrinolízist.
7. Antihipertenzív hatást fejtenek ki.
8. Javítják az artériás compliance-t és tónust.

Az ACE-gátlókat először a szívelégtelenség kezelésére alkalmazták. A vizsgálatok igazolták, hogy ennek a gyógyszercsoportnak a fő értéke három területen mutatkozik meg: javulnak a szívelégtelenség tünete, a hemodinamika és a túlélés. Feltételezték, hogy myocardialis infarctus után csökkentik a bal kamrai remodellinget és ezáltal megelőzik a tünettől járó pangásos szívelégtelenség kialakulását. Megromlott balkamrafunkció esetén a neuroendokrin aktiváció prognosztikus jelentőségű, az ACE-gátlók képesek ezt az aktivá-

ciót modulálni. Az ACE-gátlókkal végzett vasodilatátor kezelés drámai áttörést eredményezett a klinikai szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében a túlélés szignifikáns javítása révén.

Klinikai vizsgálatok ACE-gátlókkal

Túlélési vizsgálatok

A CONSENSUS vizsgálat volt az első, amely demonstrálta az ACE-gátló enalapril túlélésre kifejtett kedvező hatását NYHA IV. stádiumban szenvedő betegeken. Kétszázötvenhárom beteget randomizáltak, akik enalapril vagy placebót kaptak a hagyományos kezelés mellett. Hat hónap után az össz mortalitás 27%-kal csökkent az enalaprilcsoportban, jelentősen csökkent a kórházi napok száma és a NYHA-stádiumban is szignifikáns javulás következett be. Most közölték a 10 éves utánkövetési adatokat, miszerint csak az enalaprilcsoportban volt öt, hosszú távon túlélő beteg. A tanulmány tartama alatti átlagos rizikócsökkenés 30%-os. Az enalapril túlélést javító hatása legalább négy évig fennmaradt, ami a túlélési idő 50%-os hosszabbodását jelenti (521 napról 781 napra). A mortalitás egyértelműen magasabb volt ACE-gátlót nem szedők esetében (1).

A legnagyobb tanulmány a SOLVD (Studies of Left Ventricular Treatment) volt (2). Ebben 2569, NYHA II-III. stádiumban lévő beteget vizsgáltak, akiknél a szívelégtelenség tünete fennálltak. A betegek placebót vagy enalapril kaptak a konvencionális kezelés mellett. Az átlagos utánkövetési idő 41,4 hónap volt. A mortalitás szignifikánsan, 40%-ról 35%-ra csökkent (rizikócsökkenés: 16%). A cardiovascularis halál rizikójának csökkentése 18% volt. A legnagyobb különbség a progresszív szívelégtelenség miatti halálozásban volt (19,5% vs. 16,3%, rizikócsökkenés: 22%). A hospitalizáció szintén csökkent, a halál vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának csökkentése 26% volt. Egy év után a mortalitási és morbiditási rizikó csökkentése jelentős, 40% maradt. Az életminőség és a tünetek is javultak enalapril hatására. A vizsgálatot 12 évre kiterjesztették (XSOLVD), és azt találták, hogy a túlélési görbék 4,9 évnél konvergálni kezdtek, de 12 évnél a túlélés megegyezett a két csoportban (20%). Az átlagos túlélés azonban az enalaprilcsoportban 5,5 év, a placebocsoportban 4,8 év volt, ami azt jelentette, hogy az enalapril hatására a túlélés 8,6 hónappal meghosszabbodott a placebót szedőkkel szemben. Az enalaprilcsoportban elsősorban a cardialis mortalitás csökkent, és az enalapril nyújtotta előny nagyobb volt az alacsonyabb ejekciós frakciójú betegeken.

A V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial) vizsgálatban az enalapril hasonlították össze a hidralazin-

**Az ACE-gátlók
a progresszív
folyamat
minden elemét
kedvezően
befolyásolják,
és ezáltal
bizonyítottan
cardio- és
vasoprotectiv
hatásúak.**

izoszorbid-dinitráttal krónikus pangásos szívelégtelenségben. A 804 beteg ejekciós frakciója <45% volt. Az átlagos utánkövetési idő 2,5 évet tett ki. A kétéves mortalitás alacsonyabb volt az enalapril kapó ágban (18%), mint a hidralazinágban (25%). Ennek oka az volt, hogy a NYHA I-II. stádiumban lévő betegek között kevesebb hirtelen halál következett be. Egy, kettő, három és négy év után az enalaprilcsoportban a mortalitáscsökkenés 33,6%, 28,2%, 14,0% és 10,3% volt. Az első 13 héten az ejekciós frakció jobban nőtt a hidralazincsoportban, a különbség azonban három év

múlva eltűnt. A vizsgálat azt a fontos üzenetet adta, hogy az enalapril jobban javítja a túlélést, mint a hidralazin-izoszorbid-dinitrát, de az ejekciós frakció és a terhelési kapacitás többet javul az utóbbi szerek hatására. A szerek kombinációja növelheti az effektivitásukat (3).

Az ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa az alacsony és magas dóziszú ACE-gátló lisinopril túlélésre gyakorolt hatását. Szívelégtelenségben szenvedő, 3164 beteg randomizálás után

vagy 2,5–5 mg/nap vagy 32,5–35 mg/nap lisinopril kapott. A teljes mortalitás és a hospitalizáció szignifikáns mértékben a nagy dóziszú kezeléssel csökkent. A csökkenés 12%-os volt. A magas dóziszú kezelés a cardiovascularis mortalitást 10%-kal, a hospitalizációt 24%-kal csökkentette. A mellékhatásokban nem volt a két csoport között lényeges különbség. Érdekes, hogy köhögés ritkábban jelentkezett a magas dóziszú csoportban (4).

Több mint 100 000 beteget magában foglaló metaanalízisben a szívinfarktus után rövid ideig (négy–hat hét) adott ACE-gátlókkal az abszolút mortalitás 0,5%-kal, a relatív 7%-kal csökkent. Ez 1000 betegre vonatkozóan öt beteg mentését jelenti. A korai ACE-gátló kezelésnek a legnagyobb a haszna mellősfali infarktus (10,6/1000 betegmentés), 100/perc feletti szívfrekvencia (22,7/1000 betegmentés) és >Kilipp I. osztály (14,1/1000 betegmentés) esetén.

A három nagy posztinfarktusos vizsgálat közül a SAVE-ben (Survival and Ventricular Enlargement) 2231 olyan beteg vett részt, akiknek az ejekciós frakciója 40% vagy az alatti volt, de nem volt manifeszt pangásos tünetük. A betegek placebót vagy captopril kaptak. Az összmortalitás 20% volt a captopril- és 25% a placebo csoportban. A mortalitás relatív rizikójának csökkenése 19% volt (5).

A TRACE vizsgálatban 1749 olyan beteg vett részt, akinek bal kamrai diszfunkciója volt. A randomizált vizsgálatban placebót vagy trandolapril kaptak a betegek. A kezelést három–hét nappal a myocardialis infarctus fellépése után kezdték el. Az összmortalitás a placebo csoportban 42,3% és a trandolaprilcsoportban 34,7% volt. Ez a mortalitás relatív rizikójának 22%-os csökkenését jelenti az ACE-gátlóval kezelt csoportban.

A tanulmány befejezése után az utánkövetést 10–12 évre kiterjesztették. A hatodik évben a trandolaprilcsoportban a medián várható élettartam 15,3 hónappal megnőtt a placebo csoporthoz képest. Megállapítható volt, hogy a trandolapril a mortalitást és a hospitalizációt legalább 10–12 éven keresztül csökkenti (6).

Az AIRE vizsgálatban 2006, infarktust szenvedett beteg vett részt, akiknek manifeszt klinikai szívelégtelenségük volt (7). A betegek egy része placebót, a másik része ramipril kaptak, a kezelést az infarktus fellépése után 3–10 nap között kezdték el. A klinikailag evidens szívelégtelenség kritériumai közül legalább egynek kellett jelen lennie; ezek a következők: pangásos jelek a mellkasröntgenen, a tüdőmezők legalább egyharmada felett pangásos szörtyzörejek, gallopphang perzisztáló tachycardiával. Az átlagos utánkövetési idő 15 hónap volt, a minimum hat hónap. A tanulmány végén az összmortalitás 17%-nak bizonyult a ramipril- és 23%-nak a placebo csoportban. Ez a mortalitás 27%-os relatív rizikócsökkenését jelenti az ACE-gátló csoportban. A betegek közül 603-at minimum 42 hónapig, átlagosan 59 hónapig tovább követtek (AIREX). A ramipril kedvező hatása több évig fennmaradt, annak ellenére, hogy egy év után a gyógyszer adását abbahagyták. A mortalitás 38,9% volt a placebo- és 27,5% a ramiprilcsoportban, ez a mortalitás relatív rizikójának 36%-os és abszolút rizikójának 11,4%-os csökkenését jelentette a ramiprilcsoportban (8).

A 30 vizsgálatot, 7000 beteget tartalmazó túlélési metaanalízis az ACE-gátlók korai, három hónapos kedvező hatását megerősítették. Ez idő alatt 1000 kezelt beteg közül ACE-gátló kezelés hatására 28-cal kevesebb halt meg, mint a placebo csoportban.

Az ACE-gátlók hosszú távú kedvező hatását illetően azt találták, hogy 1000 betegre vonatkozó kezelés során myocardialis infarctus után 12-vel kevesebb halál, kilenccel kevesebb myocardialis infarctus, 16-tal kevesebb szívelégtelenség lép fel és 10-zel kevesebb revascularisatióra van szükség. Súlyos szívelégtelenségben 160-nal, enyhe-középsúlyos szívelégtelenségben 16-tal kevesebb halál, hárommal kevesebb myocardialis infarctus-instabil angina pectoris lép fel, és 116-tal kevesebb hospitalizációra van szükség.

A terhelési kapacitás vizsgálata

A legtöbb ACE-gátlóval végzett tanulmányban a terhelési kapacitást is vizsgálták. Ezek eredményei alapján megállapítható, hogy az ACE-gátlók javítják a terhelési kapacitást, valamint a tüneteket azokon a betegeken, akik krónikus pangásos szívelégtelenségben szenvednek. A vizsgálatok kimenetelét három faktor határozza meg: a vizsgált betegek száma, az utánkövetési idő és a terheléses teszt metodikája. A terhelési kapacitás változása mindig együtt járt a tünetek változásával. Kétős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatban – amelyben 292 NYHA II. és III. stádiumú beteg vett részt – 16 hét alatt a trandolapril a placebohoz képest nem mu-

A bal kamra tömegének növekedése a coronaria-betegség és a hirtelen halál független rizikófaktora.

tatott szignifikáns különbséget a terhelési tolerancia vonatkozásában.

Hemodinamikai vizsgálatok

Korán igazolták, hogy az ACE-gátlók kedvező hemodinamikai változást eredményeznek. Ez magában foglalja a vasodilatator hatást, a megnövekedett perctérfogatot és verővolument, valamint a pulmonalis kapilláris nyomás (töltőnyomás) csökkenését.

A csökkent balkamra-funkció a kompenzáló mechanizmusok révén szisztémás vasoconstrictióval jár, ami circulus vitiosus – az afterload növekedése – révén tovább rontja a bal kamra funkcióját. A vasoconstrictio oka a magasabb szimpatikus tónus mellett a növekedett endothelin- és angiotenzin-2-szint. Újabban feltételezik, hogy ebben a krónikus szívelégtelenségben fennálló endotheldiszfunkciónak is szerepe van. A csökkent nitrogén-monoxid- (EDRP: endothelium derived relaxing factor) felszabadulást szívelégtelenségben szenvedő betegeken többen kimutatták. Az ACE-gátlók kedvező hatása részben abban mutatkozik meg, hogy fokozzák az áramlásfüggő, endothel által mediált vasodilatatiót szívelégtelenségben és coronariabetegségben. Ennek az a magyarázata, hogy az ACE-gátlók nemcsak az angiotenzin-2 termelését csökkentik, hanem a bradikininszintet is növelik, mivel az ACE azonos a kinináz II-vel, ami a bradikinin lebomlásáért felelős. Experimentális vizsgálatokból tudjuk, hogy a bradikinin fontos szerepet játszik a vascularis tónus szabályozásában nyugalomban és áramlásstimulált állapotokban. A bradikinin potens vasodilatator, mivel nitrogén-monoxid-, prosztaciklin- és/vagy EDHF- (endothelium derived hyperpolarizing factor) felszabadulást okoz.

Prevenációs vizsgálatok

Több tanulmány demonstrálta a szívelégtelenség incidenciájának a csökkenését ACE-gátló kezelés hatására. A SOLVD prevenációs ágában a manifeszt pangásos szívelégtelenség incidenciája és a hospitalizáció hasonló módon csökkent, mint a SAVE vizsgálatban (9). A SOLVD vizsgálatban a manifeszt szívelégtelenség kialakulásának rizikócsökkenése 37% volt az enalapril-csoportban. A tanulmányok áttekintése megerősítette azt az adatot, hogy az ACE-gátlók preventív potenciállal rendelkeznek. A SOLVD és SAVE vizsgálatokban a myocardialis infarctus és az instabil angina pectoris incidenciája is csökkent. A klinikai antiatheroscleroticus hatást azóta több vizsgálat alátámasztotta.

Gazdaságossági vizsgálatok

Újabban több vizsgálatban is felmérték a szívelégtelenségben szenvedő betegek ACE-gátló kezelésének költségeit. Erhardt és munkatársai enyhe-középsúlyos szív-

elégtelenségben szenvedő betegek kezelését tanulmányozták. Három hónapig 1000 beteg fosinopril kapott, 1000 beteg nem kapott ACE-gátlót. A fosinopril kapók közül kevesebben kerültek szívelégtelenség miatt intenzív osztályra (39 versus 85 beteg), kevesebb volt a hospitalizáció (26 versus 118 beteg) és kevesebb alakult ki súlyos szívelégtelenség (19 versus 125 beteg). A fosinoprilkezelés kétmillió svájci frank megtakarítást eredményezett. A legnagyobb megtakarítás a kórházi költségekben volt, a két csoport közötti különbség 2 027 220 svájci frankot tett ki (10).

Hasonló eredmény született a Munich Heart Failure Trialban. Harminc német márka/beteg/hónap megtakarítást lehetett elérni ACE-gátló kezeléssel (11).

Az ACE-gátlók klinikai alkalmazása

Az ACE-gátló kezelés alapelveit az alábbiak szerint foglalhatjuk össze:

- A kezelés előtt csökkentjük a diuretikum adagját vagy 24 órát szüneteltessük!

- Lehetőleg este kezdjük a kezelést, hogy a fekvés megakadályozza a vérnyomáscsökkenés negatív hatásait. Reggeli kezdéskor szigorú vérnyomás-ellenőrzés javasolt.

- Az ACE-gátlót kis adagban kezdjük adni – főleg 135 mmol/l alatti szérumnátriumszint esetén, ami magas plazmarenin-aktivitást jelez –, majd fokozatosan érjük el a céldózist!

- A titrációs időszakban minden három-öt napban, majd három hónap múlva és később hat hónaponként ellenőrizzük a szérumelektrolitokat és a vesefunkciót!

- A kezelés elkezdésekor ne adjunk káliumpóroló diuretikumokat! Később is csak akkor adjunk, ha perzisztáló hypokalaemiát tapasztalunk vagy a natriureticus terápia inefektív!

- Nem szteroid gyulladáscsökkentőket ne adjunk!

- A beteg funkcionális státusától függetlenül érjük el az adott ACE-gátló szer céldózisát, és a kezelést folyamatosan végezzük (1. táblázat)!

A mellékhatások közül a hypotensio, a syncope, a veseelégtelenség, a hyperkalaemia és az angiooedema a legjelentősebb. Száraz köhögés 15-20%-ban fordulhat elő. Normotenziós betegeken a tenziócsökkenés és a szérumkreatininszint-emelkedés rendszerint minimális. Veseelégtelenség, alacsony vérnyomás és kismérté-

1. TÁBLÁZAT

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók ajánlott dózisa

Gyógyszer	Kezdő dózis	Fenntartó dózis
Benazepril	2,5 mg	2×5–10 mg
Captopril	3×6,25 mg	3×25–50 mg
Enalapril	2,5 mg	2×10 mg
Lisinopril	2,5 mg	5–20 mg
Quinapril	2,5–5 mg	2×5–10 mg
Perindopril	2 mg	4 mg
Ramipril	1,25–2,5 mg	2×2,5–5 mg

2. TÁBLÁZAT

Angiotenzinreceptorok	
Angiotenzin peptidek	Receptorok
Angiotenzin-1	nincs
Angiotenzin-2, angiotenzin (1-8)	AT1, AT2
Angiotenzin-3, angiotenzin (2-8)	AT1, AT2
Angiotenzin (1-7)	<i>mas</i> onkogén
Angiotenzin-4, angiotenzin (3-8)	AT4

3. TÁBLÁZAT

Az angiotenzin-2-receptorok elhelyezkedése és hatásai	
Szerv	Hatás
Artéria	kontrakció, proliferáció
Mellékvese	aldoszteronszekréció
Vese	reningátlás, nátriumreabszorpció növelése, efferens glomerulus arteriola vasoconstrictiója, prosztaglandin felszabadulása, embryogenesis
Agy	szomjúságközpont stimulálása, vazopresszin felszabadulása
Szimpatikus idegrendszer	centrális és perifériás szimpatikus tónus növelése, adrenalin felszabadulása
Szív	kontraktilitás növelése, kamrahypertrophia

kü hyperkalaemia nem jelenti az ACE-gátló kezelés kontraindikációját. A CONSENSUS vizsgálatban részt vevő, NYHA IV. stádiumban lévő betegeken az ACE-gátló kezelés elkezdésekor általában 10-15%-kal nőtt a szérumkreatininszint. Később a kreatininszint stabilizálódik vagy a kezelés előtti értékre csökken. Az ACE-gátlók adását az európai ajánlás szerint 5,5 mmol/l feletti szérumkáliumszint esetén fel kell függeszteni. Az ACE-gátló kezelés abszolút kontraindikációját az arteria renalis bilaterális stenosisa, az angiooedema, a terhesség és a szerrel szembeni túlérzékenység képezi. Relatív kontraindikációk: <80 Hgmm-es szisztolés vérnyomás, >250 µmol/l szérumkreatinin- és >5,5 mmol/l szérumkáliumszint.

ACE-gátlás mellett még mindig jelentős marad az angiotenzin-2 szintje.

Angiotenzin-2-receptor-antagonisták

Bizonyítékok vannak arra, hogy ACE-gátlás mellett még mindig jelentős marad az angiotenzin-2 szintje. A RAAS blokádjá nem optimális, mivel az angiotenzin-2 képződésnek van egy nem ACE-függő útja is. Angiotenzin-2 létrejöhet közvetlenül az angiotenzinogénből t-PA, katepszin G és tonin hatására. Angiotenzin-1-ből nem ACE-úton, CAGE (chymostatin-sensitive ang II

generating enzyme), katepszin G és kimáz révén is keletkezhet angiotenzin-2.

Az ACE-gátlókkal kapcsolatos elvárásoknak a fentiek mellett az is korlátot szab, hogy a tapasztalatok szerint hatásvesztés fordulhat elő.

Az angiotenzin receptorokon keresztül fejti ki a hatását (12). Ezek egy részét jól ismerjük, míg másik részük intenzív kutatás tárgyát képezi (2. táblázat). A két legismertebb az AT1- és AT2-receptor. Az angiotenzinreceptor-blokkolók szelektív AT1-receptor-blokkolók. Ezért mindenekelőtt ismerjük meg az AT1- és AT2-receptor-hatásokat (3. táblázat)!

Az AT1- és AT2-receptorok polipeptidek, 360 aminosavat tartalmaznak. Az aminosavsorrend csak 30%-ban hasonló, a két receptor funkcionálisan különbözik egymástól, ahogy azt a táblázat is mutatja. Az AT1-receptoron a kedvezőtlen, az AT2-receptoron a kedvező hatások érvényesülnek, a természet ily módon igyekszik a folyamatos egyensúlyt fenntartani. Az AT1-receptorgén a 3-as kromoszómán van, az AT2-receptorgén pedig az X-kromoszómához kötött. Fontos tudnunk, hogy AT2-receptor-expresszió csak a foetalis életben van. Felnőttkorban bármilyen vasculáris vagy cardialis sérülés (hypertonia, hypertrophia, atherosclerosis, szívelégtelenség) következtében az AT2-receptorok reexpressziója következik be.

Az utóbbi évek egyik legfontosabb eredménye a RAAS-rendszer kutatásában az ACE2 enzim patofiziológiai jelentőségének a felismerése volt. Kezdetben az ACE „kisöccseként” tartották számon, amelynek hatására az angiotenzin-1-ből angiotenzin 1-9 keletkezett, aminek jelen ismereteink szerint nincs detektálható hatása. Ugyanakkor egérkísérletekben kiderült, hogy az ACE2-gén expressziója szívelégtelenségben szignifikánsan fokozott. Bebizonyosodott, hogy az ACE2 az angiotenzin-2-ből angiotenzin 1-7-et is előállít. A legnagyobb koncentrációban a vesében, a szívben és az erek endotheljében található. Az angiotenzin 1-7 sajátossága, hogy vasodilatator hatása mellett természetes ACE-inhibitor hatása is kimutatható, mert ACE2-mentes egerek szívizomzatában szignifikánsan magasabb az angiotenzin-2 koncentrációja, annak minden káros következményével együtt. Bátorabban fogalmazva azt mondhatjuk, hogy az angiotenzin 1-7-nek cardioprotectiv hatást tulajdoníthatunk. Az angiotenzin 1-7 önálló szerepét bizonyítja receptorának – amelynek neve *mas* – azonosítása is. El kell azonban ismerni, hogy az állatkísérletekből származó bizonyítékokat humán adatok még nem erősítették meg.

Az angiotenzin-2 élettani szerepe megnyilvánulhat azonnali, rövid hatás és lassú, tartós hatás formájában. A gyors hatás lényege a vérnyomás fenntartása, illetve növelése és a glomerularis filtráció biztosítása. A vasoconstrictio és az aldoszterontermelés másodpercek, percek alatt lép fel; ezzel a rendszer működésének célja a keringés fenntartása, amikor változik a testhelyzet, vagy vérzés, dehidráció következik be.

A lassú hatás érfalnövekedésben és balkamra-hypertrophiában nyilvánul meg. Ezeket a hatásokat az angiotenzin-2 a növekedési faktorokon keresztül fejti ki,

amelyek a sejtmagban DNS-transzkripciót váltanak ki.

Az angiotenzin a következő betegségek patogenezisében vesz részt: hypertoniabetegség, artériabetegségek, szívizom-hypertrophia, szívelégtelenség, diabeteses vesebetegség.

Jelenleg két angiotenzinreceptort ismerünk jól, az AT1- és AT2-receptort. Az AT1-receptor hatásairól többet tudunk, mint az AT2-éről, valószínű, hogy mint sok más esetben is, a két receptorhatás ellentétes, az egyik hatását ellensúlyozza a másik. Az AT1-receptoron keresztül a következő angiotenzinhatások érvényesülnek: vasoconstrictio, sejtnövekedés, sejtproliferáció, antinatriuresis, oxigénszabadgyök-produkció, aldosteron-, endothelin-, catecholamin-, adhéziósmolekula-, növekedésfaktor- és PAI-1-termelés. Az AT2-receptoron keresztül érvényesülő hatások ezzel ellentétesek: vasodilatatio, sejtnövekedés-gátlás, sejt-differenciálódás, apoptosiss, natriuresis és nitrogén-monoxid-termelés.

Mint ahogy korábban jeleztük, az AT2-receptor csak a magzatban működik, születés után normálisan nem játszik szerepet. Vascularis vagy cardialis sérülés esetén (kamrahypertrophia, szívelégtelenség, atherosclerosis) azonban újra expresszálódik. Újabban experimentális modelleken a receptorblokkolóknak azt a kedvező tulajdonságát igazolták, hogy nemcsak az angiotenzin-2 hatását gátolják az AT1-receptoron, hanem az AT2-receptoron keresztül antiproliferatív hatást is kifejtenek. Reciprok összefüggést találtak a két receptorszubtípus sűrűségében megromlott kamrafunkció esetén.

Az ACE-gátló kezelés során megnő a bradikininszint, ami stimulálja a vasodilatator nitrogén-monoxid termelését. Ennek kedvező hemodinamikai hatása van, azonban a mellékhatásért – száraz krónikus köhögés – is ez tehető felelőssé. Az AT1-receptor-blokkolás esetén aktiválódik az AT2-receptor, amelyen keresztül változatlanul termelődik nitrogén-monoxid, ami a ciklikus guanozin-monofoszfáton keresztül vasodilatatiót és antiproliferatív hatást eredményez.

Angiotenzinreceptor-blokkolókkal szívelégtelenségben végzett klinikai vizsgálatok

Az angiotenzinreceptor-blokkoló adása szívelégtelenségben először a 10%-ot elérő ACE-intolerancia miatt történt. A SPICE pilot vizsgálatban ACE-intoleráns szisztolés balkamra-diszfunkcióban, illetve szívelégtelenségben szenvedő betegeknek adtak candesartant (13). A 12 hetes vizsgálatban a betegek jól tolerálták a gyógyszert. Az angiotenzinreceptor-blokkoló mellékhatása ritkább, mint az ACE-gátlóké, a köhögés incidenciája a placebóéval egyezik.

Több tanulmányban vizsgálták az angiotenzinreceptor-blokkoló terhelési toleranciára kifejtett hatását. A STRETCH vizsgálatban arra keresték a választ, hogy a candesartan cilexetil hogyan befolyásolja a terhelési toleranciát és a tüneteket szívelégtelenségben szenvedő

tegeken. NYHA II-III. stádiumú, 30-45%-os ejekciós frakciójú, 844 beteg 12 héten keresztül 4, 8 vagy 16 mg candesartant, illetve placebót kapott. A candesartan dózisfüggő módon, szignifikánsan javította a terhelési időt, kicsit, de szignifikánsan csökkentette a cardiothoracicus ratiót, a klinikai tüneteket is javította. A NYHA-státus javítása vonatkozásában csak trend mutatkozott. A candesartancsoportban megnőtt a plazma reninaktivitása és az angiotenzin-2-szint, és csökkent az aldosteronszint. A gyógyszert a betegek jól tolerálták (14).

A losartan terhelési toleranciára való hatása azonos volt az enalapriléval egy 12 hetes vizsgálatban (15). Az irbesartan is az ACE-gátlóhoz hasonló mértékben növelte meg a terhelési toleranciát (16). Ezek a rövid távú vizsgálatok megerősítették az angiotenzinreceptor-blokkolókat és az ACE-gátlókat azonos kedvező hatását a terhelési toleranciára szívelégtelenségben.

Az első nagy vizsgálat az ELITE I (Evaluation of Losartan in the Elderly) volt (17). A vizsgálatban 65 év feletti betegek vettek részt; vagy 50 mg losartant, vagy 3×50 mg captopril kaptak 48 héten keresztül. A primer végpont a veseelégtelenség volt. A szérumkreatininre gyakorolt hatás alapján a két csoport nem különbözött egymástól. A másodlagos végpont halál és/vagy hospitalizáció volt szívelégtelenség miatt. A losartancsoportban ez 9,4%-osnak bizonyult, szemben a captoprilcsoport 13,2%-ával. A teljes mortalitás 46%-kal csökkent a losartannal kezelt csoportban. Feltűnő adat, hogy a hirtelen halál jelentősen csökkent a losartancsoportban (1,4% vs. 3,8%, rizikócsökkenés 64%). Szívelégtelenség miatti hospitalizációban nem volt különbség a két szer között. A losartant jobban tolerálták, mint a captopril. Ez indította el a vizsgálatot egy nagyobb mortalitási vizsgálat végzésére.

Az ELITE II (Losartan Heart Failure Survival Study) tanulmányban 3152 beteg kapta hasonló dózisban a két gyógyszert (18). A primer végpont az összmortalitás volt, amiben a két szer között nem mutatkozott szignifikáns különbség (17,7% vs. 15,9%). Ez a vizsgálat újból megerősítette a losartan jobb tolerálhatóságát a captoprillal szemben, azonban a szívelégtelenség kezelésében első vonalbeli szer maradt az ACE-gátló.

A következő lépés az volt, hogy az ACE-gátló+angiotenzinreceptor-blokkoló kombináció hatását vizsgálták a terhelési toleranciára és a tünetekre szívelégtelenségben. Egy placebokontrollált kettős vak vizsgálatban súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek napi 50 mg losartant adtak a maximális dózisú ACE-gátló kezelés mellé. A csúcs-aerobikkapacitást és a NYHA-stádiumok alakulását vizsgálták a hat hónap során (19). A losartancsoportban szignifikánsan nőtt a csúcs-aerobikkapacitás és javultak a tünetek.

A RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) pilot vizsgálatban

Jelenleg két angiotenzinreceptort ismerünk jól, az AT1- és az AT2-receptort. Valószínű, hogy a két receptorhatás ellentétes, az egyik hatását a másik ellensúlyozza.

768, szívelégtelenségben szenvedő betegnek candesartant, candesartant+enalapril vagy csak enalapril adtak 43 hétig (20). A szívelégtelenség különböző paramétereinek a változását vizsgálták. A csoportok között nem volt szignifikáns különbség a NYHA-stádiumban, a hatperces járástávolságban. A kombinációs csoportban trend mutatkozott az ejekciós frakció növekedése vonatkozásában és a végszisztolés, valamint végdiasztolés volumenek is kisebb mértékben nőttek ebben a csoportban. A halálozásban, szívelégtelenség vagy bármely ok miatt bekövetkezett hospitalizációban nem volt különbség az egyes csoportok között. A kombinációs csoportban nagyobb mértékben csökkent a BNP- (brain natriuretic peptide) szint, mint a többi csoportban. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a legtöbb beteg tolerálja a kombinációs kezelést, aminek bizonyos esetekben lehet haszna.

A VALIANT tanulmányban szívelégtelenségben vagy balkamra-diszfunkcióban szenvedő, akut myocardialis infarctusos betegeken vizsgálták a valsartan, a captopril és a kettő kombinációjának hatását a mortalitásra és a morbiditásra. A vizsgálatban 14 703 olyan beteg vett részt, akik maximum 10 napja szenvedték el az infarktust, az ejekciós frakciójuk $\leq 35\%$ vagy a falmozgásindexük $\leq 1,2$ volt. A valsartan-monoterápiás csoportban a gyógyszert 2×160 mg/nap dózissal, a captopril-monoterápiás csoportban 3×50 mg/napra titrálták. A kombinációs csoportban a betegek 2×80 mg valsartant és 3×50 mg captopril szedtek. A medián utánkötési idő 24,7 hónap volt. A primer végpont az összmortalitás, a szekunder végpont a cardiovascularis halálozás, a reinfarktusz vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció volt. Sem a primer, sem a szekunder végpontokban nem alakult ki szignifikáns különbség a három csoport között. Megállapítható volt, hogy a valsartan legalább olyan effektív, mint a captopril, viszont a legtöbb mellékhatás – hypotensio és renalis érintettség – a két szer kombinációjakor alakult ki (21).

Az OPTIMAAL vizsgálatban a losartan és a captopril hatását hasonlították össze akut myocardialis infarctusban. Az 5477, akut infarctusban szenvedő beteg beválasztási kritériumai a következők voltak: manifest szívelégtelenség jelei és tünetei, a bal kamra ejekciós frakciója $< 35\%$ vagy a végdiasztolés átmérő > 65 mm és/vagy új Q-hullámú mellső fali infarctus, új balszár-blokk vagy korábbi mellső fali infarctus jelei. A randomizáció a tünetek jelentkezésétől számított 10 napon belül történt. A captopril 3×50 mg-ra titrálták, a losartan dózisa 50 mg/nap volt.

A végpontokat illetően – összhálaózás, reinfarktusz, halál/infarctus, stroke – a két csoport között nem alakult ki szignifikáns különbség, de a cardiovascularis mortalitás a losartancsoportban magasabb volt ($p=0,03$). A losartan nem mutatott előnyt a cap-

topril szemben, viszont jobban tolerálható, és ACE-intolerancia esetén alternatív szer lehet. Fontos megjegyezni, hogy ebben a vizsgálatban az angiotenzinreceptor-blokkoló és a béta-blokkolók között nem volt interakció (22).

A szívelégtelenség kezelésében jelentős előrelépés történt, azonban a mortalitás magas maradt (körülbelül 40% négy év alatt).

A Val-HeFT vizsgálat célkitűzése az volt, hogy felderítse, krónikus, stabil állapotú szívelégtelenségben szenvedő betegeken jelentkező-e további előnyök a morbiditásban és mortalitásban, ha a standard terápiához valsartant adnak (23). A vizsgálatban 40% alatti ejekciós frakciójú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek (NYHA II–IV. stádium) vettek részt. A szokásos kezelésben részesülő betegek egyik csoportja valsartant kapott (2511 beteg) 2×40 mg/nap dózisban, amit 2×160 mg/napra titráltak. A betegek másik csoportja (2499 beteg) placebót kapott. Az összmortalitás – primer végpont – tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (24). A kombinált mortalitási/morbiditási végpontokban szignifikáns különbség mutatkozott a valsartan javára (13% -os relatív rizikó-csökkenés, $p=0,009$). A legkifejezettebb különbség a szívelégtelenség miatti hospitalizációban mutatkozott: a valsartan hatására a relatív rizikó 27% -os csökkenése következett be, amely erősen szignifikáns volt. Az ACE-gátlót és béta-blokkolót szedő betegek esetében a valsartan hozzáadása kedvezőtlen volt a kombinált végpontokra.

A legutolsó, nagy, angiotenzinreceptor-blokkoló vizsgálat a CHARM program volt, amelyben a candesartan hatását vizsgálták a morbiditásra és mortalitásra szívelégtelenségben szenvedő betegeken (25). A randomizált, placebokontrollos vizsgálatban 7599 , NYHA II–IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálat a betegek három nagy csoportja szerint a következő részekből állt: 1. CHARM-Alternative: ACE-gátlót intolerancia miatt nem szedő betegek; 2. CHARM-Added: ACE-gátlót szedő betegek; 3. CHARM-Preserved: $> 40\%$ -os ejekciós frakciójú – ACE-gátlóval kezelt vagy nem kezelt – betegek. Mindhárom csoportban a betegek 32 mg céldózisú candesartan cilexetil vagy placebót kaptak. Az 1. és 2. csoportban az ejekciós frakció $\leq 40\%$ volt.

Az összevont vizsgálatban (CHARM-Overall) az összmortalitást illetően a candesartan- és placebo-csoport között nem alakult ki szignifikáns különbség ($p=0,055$) (25). A cardiovascularis halálozás tekintetében a candesartancsoportban 12% -os relatív rizikó-csökkenés (RRR) mutatkozott ($p=0,012$). A cardiovascularis mortalitás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizációban is szignifikáns különbség alakult ki a candesartan javára (RRR: 16% , $p<0,0001$), kivéve a CHARM-Preserved csoportban. A candesartan legkifejezettebben a szívelégtelenség miatti hospitalizáció relatív rizikóját csökkentette (RRR: 21% , $p<0,0001$).

A CHARM-Alternative vizsgálatban a cardiovascularis mortalitás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció vonatkozásában a candesartan nagyon jelen-

Az angiotenzinreceptor-blokkolók mellékhatása ritkább, mint az ACE-gátlóké, a köhögés incidenciája a placebóéval egyezik.

tős, 23%-os relatív rizikó-csökkenést eredményezett ($p=0,0004$). A másodlagos végpontokban is jelentős előny mutatkozott a candesartancsoportban (26).

A CHARM-Added vizsgálatban a primer kombinált végpontban a relatív rizikó 15%-os csökkenése mutatkozott a candesartan javára ($p=0,011$). Fontos, hogy a béta-blokkolót, illetve ACE-gátlót nem szedők esetében ez a rizikócsökkenés nem volt szignifikáns. A candesartan kedvező hatása az összes másodlagos végpontban megmutatkozott. A vizsgálat igazolta, hogy az ACE-gátlóhoz (és béta-blokkolóhoz) hozzáadott candesartan a cardiovascularis mortalitás és morbiditás további, klinikailag jelentős csökkenését eredményezi szívelégtelenségben szenvedő betegekben. Ez a kedvező hatás relatíve kevés mellékhatás árán érhető el, bár nagyobb a hypotensio, a hyperkalaemia és a veseműködési zavar kockázata (27).

A CHARM-Preserved vizsgálatban a primer klinikai végpontban a két csoport között nem alakult ki szignifikáns különbség ($p=0,118$) (28).

Nagyon fontos új adat született az újonnan megjelent diabeteses esetek számát illetően, ugyanis a candesartancsoportban a relatív rizikó 22%-os csökkenésével szignifikánsan kevesebb új diabetes jelent meg ($p=0,020$).

Ajánlások

Magyar Kardiológiai Szakmai Kollégium,
2006

A stádium (magas rizikójú betegek strukturális szívbetegetség nélkül):

Hypertóniában a szívelégtelenség kialakulásának a megelőzése céljából, diabetesben minden esetben javasolt ACE-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló adása. Atherosclerosisban minden esetben indokolt az ACE-gátló adása.

B stádium (balkamra-diszfunkció és/vagy strukturális szívbetegetség jeleit mutató, panaszmentes betegek):

Akut myocardialis infarctusban már az akut szakban, szekunder prevencióban pedig megtartott balkamrafunkció esetén is javasolt az ACE-gátló adása. Panaszmentes, krónikus, szisztolés balkamra-diszfunkcióban az ACE-gátlók késleltetik a szívelégtelenség tüneteinek a megjelenését, valamint csökkentik a szívelégtelenség miatt bekövetkező halálozást és a kórházi felvételek számát. ACE-gátló-intolerancia esetén, elsősorban akut myocardialis infarctust követően, de más eredetű tünetmentes balkamra-diszfunkcióban is, angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés javasolt.

C stádium (a kórelőzményben vagy jelenleg is panaszos, szisztolés diszfunkciós betegek):

ACE-gátló kezelést minden esetben alkalmazni kell. Kivételt jelent a kontraindikáció és az intolerancia. Ez utóbbi esetben angiotenzinreceptor-blokkoló adása javasolt. A konvencionális kezelés ellenére is fennmaradó panaszok esetén, ha a beteg nem hypotensiós és a vesefunkció nem károsodott jelentős fokban, a kezelés

angiotenzinreceptor-blokkolóval történő kiegészítése számításba vehető akkor, ha aldosteronantagonista nem adható. ACE-gátló és aldosteronantagonista kezelés mellett angiotenzinreceptor-blokkoló rutinszerű adása kerülendő.

D stádium (végstádiumú, refrakter szívelégtelenség):

A neurohormonális antagonisták dózisának a csökkentése vagy bevezetésükkor alacsonyabb fenntartó dózissal történő lassúbb dózisztitrálás válhat szükségesé (29).

European Society of Cardiology, 2005

ACE-gátlók adása javasolt első vonalbeli kezelésként <40-45%-os bal kamrai ejekciós frakció esetén tünetekkel vagy a nélkül (I/A ajánlás).

Panaszmentes, szisztolés balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegekben az ACE-gátló kezelés késlelteti vagy megelőzi a szívelégtelenség kialakulását, csökkenti a myocardialis infarctus és hirtelen halál kockázatát (I/A ajánlás).

Minden olyan, szívelégtelenségben szenvedő betegnek, akinek – akár átmeneti – tünete van, ACE-gátlót kell adni. Akut myocardialis infarctus után javítja a túlélést, csökkenti a reinfarktust és a szívelégtelenség miatti hospitalizációt (I/A ajánlás).

ACE-gátló-intolerancia esetén alternatív szerként angiotenzinreceptor-blokkoló adása javasolt (I/B ajánlás). Az angiotenzinreceptor-blokkoló és az ACE-gátló hasonló hatékonyságú a mortalitásra és a morbiditásra szívelégtelenségben vagy balkamra-diszfunkcióban (IIa/B szintű bizonyíték). Akut myocardialis infarctusban ez az azonos hatás a mortalitásra vonatkozik (I/B ajánlás).

Ha a beteg tünetei nem szűnnek meg, akkor az ACE-gátló és az angiotenzinreceptor-blokkoló együtt adható a mortalitás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkentésére (I/A ajánlás) (30).

American College of Cardiology, American Heart Association, 2005

Az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók adását a különböző betegcsoportokban csak a vizsgálatokkal alátámasztott evidenciák (bizonyítékok) alapján javasolja. A 10 ACE-gátló közül mindegyiket javasolja az A stádiumban hypertonia esetében, diabetesben csak hármat (captopril, enalapril, lisinopril), míg a cardiovascularis kockázat csökkentésére csak kettőt (perindopril és ramipril). B stádiumban csak öt ACE-gátlót javasol, négyet posztinfarktusz betegeknek (captopril, lisinopril, ramipril és trandolapril), egyet tünetmentes balkamra-diszfunkcióban (enalapril). C stádiumban hét ACE-gátló adását javasolja, kettőt csak posztinfarktusz betegeknek (ramipril és trandolapril).

A hét angiotenzinreceptor-blokkolót A stádiumban hypertóniában minden esetben javasolja, diabetesben csak hármat (irbesartan, losartan és valsartan), B stádi-

umban csak a losartant és a valsartant, C stádiumban csak a candesartant és a valsartant javasolja.

A stádium:

ACE-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló adása hasznos a szívelégtelenség megelőzésére atherosclerosisban, diabetesben vagy más rizikóval is terhelt hypertóniában (IIa/B és C ajánlás).

B stádium:

ACE-gátló javasolt csökkent ejekciós frakció, de panaszzmentesség esetén, myocardialis infarctus nélkül is (I/A ajánlás).

Angiotenzinreceptor-blokkoló adása ACE-gátló-intolerancia esetén javasolt posztinfarktuszos betegeknek, alacsony ejekciós frakció esetén, szívelégtelenség tünete nélkül (I/B ajánlás).

ACE-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló hasznos hypertóniában és balkamra-hypertrophiában, szívelégtelenség tünete nélkül (IIa/B ajánlás).

Angiotenzinreceptor-blokkoló adása javasolt ACE-gátló-intoleranciában, alacsony ejekciós frakció esetén, szívelégtelenség tünete nélkül (IIa/C ajánlás).

C stádium:

ACE-gátló adása I/A ajánlással szükséges, intolerancia esetén angiotenzinreceptor-blokkoló javasolt. IIa ajánlással angiotenzinreceptor-blokkoló első vonalbeli szerként is adható, főleg ha már más indikációval szedte a beteg (A szintű bizonyíték).

Ha a beteg tünete a konvencionális kezelés mellett nem szűnnek meg, a kezelést angiotenzinreceptor-blokkolóval lehet kiegészíteni (IIb/B ajánlás) (31).

IRODALOM

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
2. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
3. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
4. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong P, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:1-7.
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trials. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
6. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
7. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
8. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study. *Lancet* 1997;349:1493-7.
9. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
10. Erhardt L, Maclean A, Ilgenfritz J, et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1892-9.
11. Kleber FX. The economics of cardiac failure. *J Roy Soc Med* 1996;89:9-12.
12. Goodfriend TL, Elliott ME, et al. Angiotensin receptors and their antagonist. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
13. Granger CB, Ertl G, et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 2000;139:609-17.
14. Riegger GAJ, Bouzo H, Petr P, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999;100:2224-30.
15. Lang RM, Elkayam U, et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:983-91.
16. Havranek EP, Abrams F, et al. Determinants of mortality in elderly patients with heart failure: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 1998;158:2024-8.
17. Pitt B, Segal R, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
18. Pitt B, Poole-Wilson PA, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure (ELITE II). *Lancet* 2000;355:1582-7.
19. Hamroff G, Katz SD, et al. Addition of angiotensin-2 receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:990-992.
20. McKelvie RS, Yusuf S, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. (RESOLVD). *Circulation* 1999;100:1056-64.
21. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
22. Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
23. Cohn JN, Tognoni G, et al. Rationale and design of the valsartan heart failure trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999;5:155-60.
24. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
25. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
26. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
27. McMurray JJV, Östergren J, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
28. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:771-81.
29. Czuriga I, Dékány M, Édes I, et al. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. *Kardiológiai Szakmai Kollégium Kardiológiai Útmutató* 2006;III:65-106.
30. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
31. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):1-82.