

# Diuretikumok és aldosteronreceptor-antagonisták alkalmazása krónikus szívelégtelenségben

Nyolczas Noémi

A diuretikumok a krónikus szívelégtelenség kezelésének egyik bázisát jelentik. Bár a kacsdiuretikumok és a thiazid diuretikumok vonatkozásában nem rendelkezünk nagy, randomizált, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatokból származó, kedvező mortalitási adatokkal, e gyógyszerek jelentősége vitathatatlan a folyadékretenció megszüntetésében és a szívelégtelenség tüneteinek csökkentésében. A diuretikumok szívelégtelenségben használt harmadik nagy csoportját az aldosteronantagonisták képezik. Szignifikáns mortalitás- és morbiditáscsökkentő hatásukat a RALES és az EPHEBUS tanulmányok bizonyították. Jelen közlemény áttekinti a különböző diuretikumok hatását, mellékhatását, a diuretikumkezelés indikációit, valamint a hatékony alkalmazás feltételeit. Bemutatja a diuretikus kezelés új lehetőségeit, az adenosinreceptor-blokkolókat, a vazopresszinantagonistákat, az atrialis natriureticus peptid analógokat és az ultrafiltrációt.

## THE USE OF DIURETICS AND ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS IN CHRONIC HEART FAILURE

Diuretics are an integral part of the management of chronic heart failure. Although there are no large, randomized, placebo-controlled, multicentric studies available to show that loop- and thiazid diuretics improve survival, the efficacy of these drugs in relieving heart failure symptoms and fluid retention is indisputable. The third class of diuretics used in heart failure is aldosterone antagonists, whose beneficial effects on mortality and morbidity were demonstrated in the RALES and EPHEBUS trials. In this paper, the effects and side effects of the various diuretics, as well as the indications and recommendations on their use are reviewed. New options in diuretic treatment, including adenosine receptor blockers, vasopressin antagonists, atrial natriuretic peptide analogues and ultrafiltration are also presented.

### krónikus szívelégtelenség, diuretikumok

### chronic heart failure, diuretics

dr. Nyolczas Noémi (levelezési cím/correspondence): Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály/National Health Service Center, Department of Cardiology and Internal Medicine, H-1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35. E-mail: nyolczas@yahoo.com

Érkezett: 2007. március 5. Elfogadva: 2007. április 10.

**A** diuretikumok a krónikus szívelégtelenség kezelésének egyik alappillért képezik. A krónikus szívelégtelenség kezelési palettáján ez az egyetlen gyógyszercsoport, amely képes hatékonyan megszüntetni a folyadékretenciót. Bizonyítottan csökkentik a szívelégtelenség tüneteit, javítják a terhelési kapacitást. Ezen túlmenően a krónikus szívelégtelenség prognózisát javító szerek, például ACE-inhibitorok, béta-receptor-blokkolók sikeres alkalmazásának előfeltétele a megfelelő vízhajtó kezelés.

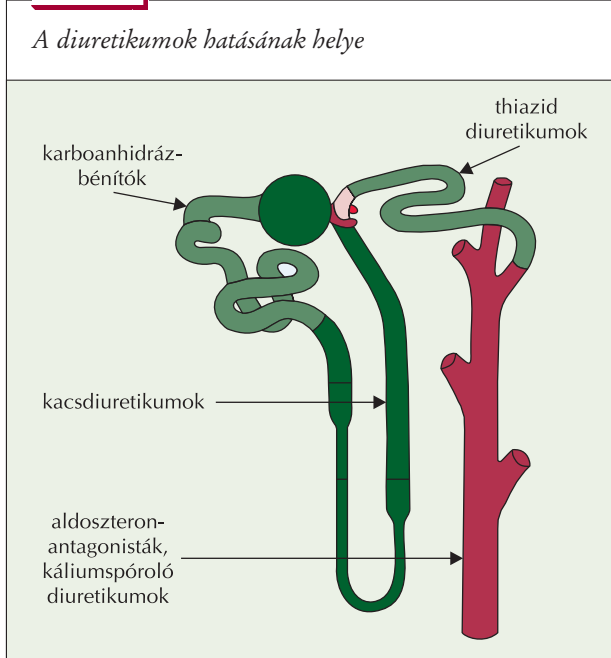
Bár az aldosteronreceptor-antagonistákra vonatkozó adatokon kívül nem állnak rendelkezésünkre és nem is várhatóak hosszú távú, placebokontrollált, randomizált, multicentrikus vizsgálatok, amelyek e szerek mor-

talitást és morbiditást csökkentő hatását igazolnák, a kis betegszámú, kontrollált, randomizált vizsgálatok adatait értékelő metaanalízisek eredményei arra utalnak, hogy a diuretikumok csökkentik a mortalitást és a szívelégtelenség progressziójából eredő kórházi felvételek számát a placebohoz képest.

### A diuretikumok hatásmechanizmusa

A krónikus szívelégtelenségben alkalmazott diuretikumokat hatásmechanizmusuk alapján három fő csoportra oszthatjuk: 1. kacsdiuretikumok, 2. thiazid diuretikumok, 3. káliumspóroló diuretikumok.

1. ÁBRA



A *kacsdiuretikumok* (furosemid, bumetadin, torsemid, etakrinsav) reverzibilisen gátolják a Na-K-2Cl kotranszportert a Henle-kacs felszálló szárában (1. ábra), növelve ezáltal a vizeletben ürülő nátrium-, kálium-, hidrogén- és klórion, valamint a velük együtt transzportálódó víz mennyiségét. A kacsdiuretikumok intenzív hatású vízajtók, lehetővé teszik a filtrált nátrium 20-25%-ának kiürítését. Hatásuk gyorsan kialakul (vénás adás során 10-20 perc, orális alkalmazás esetén körülbelül másfél óra alatt), és négy-hat óráig tart.

A *thiazid diuretikumok* (klórthiazid, klórtalidon, hidroklorothiazid, metolazon, indapamid) a nephron distalisabb részén gátolják a nátrium- és kloridreabszorpciót (1. ábra). A Na-Cl kotranszporter kacsdiuretikumokra nem reagál. A distalis tubulusokban kialakuló magasabb nátriumkoncentráció fokozza a káliumkiválasztást. Ez a hatás emelkedett renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) aktivitás mellett fokozódik. A

thiazidok diuretikus hatása orális alkalmazás után egy-két órával kezdődik és 6-12 óráig tart. A kacsdiuretikumokhoz képest a thiazid diuretikumok hatására relatíve kevesebb vizelet képződik (a filtrált nátriummennyiség 5-10%-ának reabszorpcióját akadályozzák meg), de nagyobb mennyiségű nátrium és kálium ürül.

A *káliumspóroló diuretikumok* (amilorid, triamteren, spironolakton, eplerenon) a nátrium reabszorpcióját és a kálium, illetve magnéziumkiválasztást gátolják a distalis kanyarulat csatornáiban és a gyűjtőcsatornáiban (1. ábra). Enyhe diuretikumok. Mivel a szintén idesorolható aldoszteronreceptor-antagonistákról az elmúlt években kiderült, hogy krónikus szívelégtelenségben jelentősen csökkentik a mortalitást (l. később), a káliumspóroló diuretikumok közül az aldoszteronreceptor-antagonisták alkalmazását kell preferálni ebben a körképben.

A diuretikumok krónikus szívelégtelenségben javasolt dózisait az 1. táblázat mutatja.

## Diuretikumok alkalmazása krónikus szívelégtelenségben

A ma érvényben lévő terápiás ajánlások alapján diuretikumokat kell alkalmazni a folyadékretenciával járó krónikus szívelégtelenség valamennyi esetében, illetve a folyadékretenció visszatérésének megelőzésére (1-3).

### Általános szabályok

A diuretikumokat minden esetben „egyenre szabottan” kell alkalmazni, abban a *legkisebb* dózisban, amivel a folyadékretenció megszüntethető, illetve a folyadékretenció visszatérése megakadályozható. A diuretikumok adását kis dózissal kezdjük (különösen ambuláns betegek esetében) és az adagot folyamatosan emeljük, amíg az optimális diuresist (napi 0,5-1 kg testsúlycsökkenés) el nem érjük, majd ebben a dózisban folytatjuk a folyadékretenció jeleinek megszűnéséig. A diuretikummal együtt adott ACE-inhibitorok (ACEi-k), majd a folyamatosan bevezetett egyéb neurohormonális gátlószerek (béta-receptorblokkolók, aldoszteronreceptor-antagonisták) megfelelő dózisban történő alkalmazása, továbbá szükség esetén direkt vasodilatátorok használata az esetek döntő többségében lehetővé teszi a diuretikumdózis jelentős csökkentését.

A túl kevés és a túl sok diuretikum adása egyaránt kedvezőtlen. Ha a szükségesnél kevesebb diuretikumot alkalmazunk, s a beteget nem tudjuk folyadékretenció-mentessé tenni, nemcsak a panaszai maradnak fenn, hanem a túlélést kedvezően befolyá-

1. TÁBLÁZAT

A diuretikumok javasolt dózisa krónikus szívelégtelenségben

Diuretikum	Kezdő dózis	Maximális napi dózis	Egy dózis hatásának időtartama
Kacsdiuretikumok			
Furosemid	20-40 mg	250-500 mg	6-8 óra
Etakrinsav	50 mg	400 mg	6-8 óra
Thiazid diuretikumok			
Hidroklorothiazid	12,5-25 mg	100 mg	6-12 óra
Klórtalidon	12,5-25 mg	100 mg	24-72 óra
Indapamid	2,5 mg	5 mg	36 óra
Indapamid retard	1,5 mg	1,5 mg	36 óra
Aldoszteronreceptor-antagonisták			
Spironolakton	12,5-25 mg	50 mg	2-3 nap
Eplerenon	12,5-25 mg	50 mg	24 óra

soló szerek (ACEi-k, béta-receptor-blokkolók) hatékonysága és biztonságos alkalmazhatósága is csökken.

Ha túl sok diuretikumot adunk, s ezáltal a beteget folyadékdeplecióba sodorjuk, ez egyrészt tovább növeli a szimpatikus idegrendszer és a RAAS már eleve kórosan emelkedett aktivitását, ennek minden további káros következményével együtt, másrészt növeli a hypotonia rizikóját az ACEi-k, a vasodilatátorok és a béta-receptor-blokkolók alkalmazása során, valamint a vesekárosodás veszélyét az ACEi-k, illetve esetleg az angiotenzinreceptor-blokkolók használata esetén.

Tilos a diuretikumokat monoterápiában, ACEi-k, illetve béta-receptor-blokkolók nélkül alkalmazni, még abban az esetben is, ha a beteget az önmagában adott diuretikummal tünetmentessé lehet tenni.

A vesefunkció jelentős csökkenése esetén (kreatininclearance <30-40 ml/perc vagy szérumkreatinin >180  $\mu\text{mol/l}$ ) a thiazid diuretikumok elvesztik hatásukat. Ilyen esetekben ezek monoterápiában történő alkalmazása nem javasolt. A kacsdiuretikumok beszűkült vesefunkció mellett is hatékonyak maradnak.

A diuretikumok alkalmazása mellett nagyon fontos a sóbevitel megfelelő megszorítása (a napi nátriumbevitel nem haladhatja meg a három grammot). A kacsdiuretikumok hatása egyszeri alkalmazást követően néhány (négy-hat) óráig tart. Miután a gyógyszer koncentrációja a diuretikus küszöb alá csökken a tubulusokban, a kotranszporter rendszeren keresztül kompenzatorikus nátriumretenció kezdődik. Ez a jelenség az úgynevezett posztdiuretikus sóretenció (4). S ha a táplálékkal bevitt sómennyiség magas, ez a folyamat jelentősen gyengítheti a diuretikus hatást.

Mind a kacsdiuretikumok, mind a thiazid diuretikumok effektivitása részben az adott hatóanyag szérumkoncentrációjától, részben a tubulusokba történő kiválasztódásuk sebességétől függ. A diuretikumok csökkent hatására kell számítanunk a bélfalak oedemája és hipoperfúziója esetén a diuretikumok felszívódásának károsodása miatt, valamint a veseperfúzió és a vesefunkció romlása során, amikor a gyógyszereknek a tubulusokba történő bejutása gátolt.

## A diuretikumok alkalmazása a szívelégtelenség súlyosságától függően

Tünetmentes betegek (NYHA I) rendszerint nem igényelnek diuretikumot, esetleg kis dózisban a korábbi folyadékretenció visszatérésének megakadályozására.

Enyhe esetekben (NYHA II), amikor nincs vesefunkció-károsodás, a thiazid diuretikumok alkalmazása is elegendő lehet.

Súlyosabb esetekben (NYHA III-IV) kacsdiuretikumok alkalmazása szükséges. Ilyenkor törekedjünk a kacsdiuretikumok, a thiazid diuretikumok és az aldosteronreceptor-antagonisták együttes adására.

A három különböző támadásponton ható diuretikum együttes alkalmazása (a szekvenciális nephron-blokkád) egyrészt azért fontos, mert a különböző szereknek szinergista hatása van, és így jelentősebb fokú

diuresis érhető el. Másrészt kiemelkedő jelentősége van annak, hogy kacsdiuretikumokat monoterápiában ne alkalmazzunk tartósan, nagy dózisban. Alkalmazásuk során ugyanis a distalis tubulusok lumenében erőteljesen megnő a nátriumkoncentráció, amelynek következtében ezen a nephronszakaszon jelentősen fokozódik a nátriumreabszorpciót végző transzporterek aktivitása, elsősorban a thiazid diuretikumokkal reagáló Na-Cl kotranszporteré. Ez a fokozott transzportkapacitás egyrészt jelentős ultrastrukturális eltéréseket, nevezetesen az epithelialis sejtek hypertrophiáját és hyperplasiáját okozza a distalis kanyarulat csatornáiban, másrészt nagyfokban csökkenti a kacsdiuretikumok hatékonyságát (5). Ez a funkcionális és strukturális eltérés a kacsdiuretikumokhoz hozzáadott thiazidokkal csökkenthető.

**A kálium-szóroló diuretikumok közül az aldosteronreceptor-antagonisták alkalmazását kell preferálni.**

## A diuretikumok mellékhatásai, alkalmazásuk nehézségei

### Mellékhatások

A diuretikumok alkalmazása során jelentkező leggyakoribb mellékhatások az *elektrolit-* és *folyadékdepleció*, a *hypotonia* és az *azotaemia*.

Az életfontosságú kationok, elsősorban a kálium és a magnézium szintjének csökkenése életveszélyes ritmuszavarok kialakulásához vezethet. Az elektrolitvesztés megelőzéséhez rendszerint elég az ACEi-k és az aldosteronreceptor-antagonisták alkalmazása. Káliumpótlásra krónikus szívelégtelenségben ezeken túl ritkán van szükség. A krónikus szívelégtelenségben gyakran észlelhető vesefunkció-károsodás esetén az ACEi-k és az aldosteronreceptor-antagonisták együttes adása mellett (a diuretikumok alkalmazása ellenére) inkább a hyperkalaemia veszélyétől kell tartanunk.

A túlzott diuretikus kezelés a keringő térfogat csökkenése révén hypotoniához és praerenalis azotaemia kialakulásához vezethet. Ilyenkor csökkenteni kell a diuretikum adagját, súlyos esetekben intravénás folyadékpótlás szükséges.

Ritkábban előforduló mellékhatások a *bőrkiütések*, az *impotencia* és (az elsősorban nagy dózisú kacsdiuretikumok alkalmazása esetén fellépő) *halláskárosodás*. A diuretikumoknak számos *kedvezőtlen anyagcserehatása* is van.

### Diuretikumrezisztencia

A diuretikumkezelés egyik legnagyobb nehézségét, elsősorban súlyos krónikus szívelégtelenség kezelése esetén, a diuretikumrezisztencia kialakulása okozza.

*A diuretikumrezisztencia okai lehetnek:*

- gátolt a diuretikum felszívódása, illetve a tubulus lumenbe történő kiválasztása;
- poszt-diuretikus  $\text{Na}^+$ -retenció (l. fentebb), például magas diétás sóbevitel miatt;
- egyes gyógyszercsoportok alkalmazása (például a nem szteroid gyulladásgátlók, beleértve az acetilszalicilsavat is), amelyek különböző mechanizmusok révén ronthatják a vesefunkciót, s ennek következtében a diuretikumok hatékonyságát;
- a nagy dózisban, monoterápiában alkalmazott kacsdiuretikum (a distalis tubularis epithelialis sejtek hypertrophiája és hyperplasiája révén – l. fentebb);
- hypovolaemia, renalis hipoperfúzió, a csökkent glomerulusfiltráció révén.

*A diuretikumrezisztencia kezelési lehetőségei:*

- a RAAS hatékony gátlása;
- megfelelő diétás nátriummegtartás;
- a vesefunkciót kedvezőtlenül befolyásoló gyógyszerek alkalmazásának felfüggesztése;
- a kacsdiuretikumok gyakoribb, esetleg átmenetileg folyamatos infúzióban történő adásával a diétás nátriummegtartás mellett a poszt-diuretikus nátriumretenció csökkenthető;
- a kacsdiuretikumok és a tiazidok kombinációjának alkalmazásával megelőzhető a distalis tubularis epithelialis sejtek hypertrophiájának és hyperplasiájának kialakulása;
- a káliumpóroló diuretikumok is fokozzák a proximálisabbban ható diuretikumok hatékonyságát, s így szerepük lehet a diuretikumrezisztencia kialakulásának megelőzésében;
- a nagyfokú folyadékdepléción, a hypotensio és a hipoperfúzió elkerülése.

## Új lehetőségek

Bár a diuretikumok mind a mai napig nélkülözhetetlenek a krónikus szívelégtelenség kezelésében, számos olyan tulajdonságuk van, ami jelentős nehézséget okoz

alkalmazásuk során. A diuretikumok kedvező hatásukat az életfontosságú kationok kiürítése, a glomerulusfiltráció csökkenése, a vesefunkció károsodása árán érik el. Ezért van kiemelkedő jelentősége azoknak a kutatásoknak, amelyek eredménye révén az elmúlt években felcsillant a remény, hogy effektív diuresis érhető el a vesefunkció és az elektrolitmilió jelentős romlása nélkül is. Ilyen gyógyszeres lehetőségeknek tekinthető az adozinreceptor-blokkolók, a vazopresszinantagonisták, valamint a pitvari natriureticus peptid (ANP) analógok alkalmazása. A nem gyógyszeres, a folyadékretenciót mechanikusan megszüntető eszközök kezelési lehetőségek közül az ultrafiltrációnak van egyre nagyobb klinikai jelentősége.

*Az adozinreceptor-blokkolók* (elsősorban a szelek-

tív A1-receptor-antagonisták) diuretikus hatásukat a glomerulusfiltráció javítása és a tubuloglomerularis feedback gátlása révén fejtik ki. Mind állatkísérletekben, mind humán vizsgálatokban az A1-receptor-antagonisták szignifikánsan növelték a diuresis mértékét, a kreatininclearance-t, csökkentették a pulmonalis kapillaris éknyomást, anélkül, hogy kedvezőtlenül befolyásolták volna a perctérfogatot, az artériás közepnyomást, a szívfrekvenciát vagy a szérumszintet.

Van azonban néhány zavaró adat az A1 receptorok gátlásával kapcsolatosan. A vese mellett a szívben is található A1 receptorok, amelyek stimulálása számos vizsgálat alapján kardioprotektív hatásúnak tűnik. Ezeknek a receptoroknak a blokkolása nem tűnik észszerűnek krónikus szívelégtelenségben. A megfelelő megoldás, esetleg vesespecifikus, szelektív szerek előállítása további kutatásokat igényel.

*A vazopresszinantagonisták* kifejlesztését azok a megfigyelések indították el, amelyek rámutattak, hogy az anti-diuretikus hormon vagy arginin vazopresszin- (AVP) szintje emelkedik krónikus szívelégtelenségben, s hasonlóan a norepinefrin- és az angiotenzin-2-szinthez, ez is a krónikus szívelégtelenség prognózisának független prediktív faktorának tekinthető. Az AVP a V2 receptorokon keresztül elősegíti a gyűjtőcsatornában történő vízvisszaszívást, fokozva a folyadékretenciót, a V1a receptorokon keresztül a perifériás artéria és coronaria vasoconstrictióját okozza, valamint szerepet játszik a fibroblast-proliferációban, s ezen keresztül a balkamrahypertrophia és remodelizáció kialakulásában.

A szelektív V2-receptor-blokkoló tolvaptan az ACTIV in CHF klinikai vizsgálatban (6) növelte a 24 órás vizelet mennyiségét, csökkentette a testsúlyt, de nem befolyásolta szignifikánsan a halálozás és a hospitalizáció közös klinikai végpontját. A jelenleg folyamatban lévő EVEREST vizsgálat a tolvaptan cardiovascularis mortalitásra és morbiditásra gyakorolt hatását értékeli.

A szintén most zajló ADVANCE vizsgálat a V1a, valamint a V2 receptorokat egyaránt blokkoló conivaptan hatását értékeli krónikus szívelégtelenségben.

Az *atrialis natriureticus peptidről* ismert, hogy gátolja a nátriumreabszorpciót és perifériás vasodilatációt okoz. Klinikai vizsgálatokban csökkentette a pulmonalis kapillaris éknyomást, a szisztémás vascularis rezisztenciát, a plazmarenin- és -aldoszteronszintet, valamint szignifikánsan növelte a vizeletmennyiséget. Mindezek a kedvező hatások azonban szívelégtelenségben jelentősen csökkennek részben az ANP-receptorok downregulációja, részben az ANP-lebontást végző neutrális endopeptidázok fokozott aktivitása révén.

Az urodilatin, az ANP egy izoformja, ami rezisztens a neutrális endopeptidázok hatásával szemben, növeli a diuresist, a natriuresist, csökkenti a pulmonalis kapillaris éknyomást és a szisztémás vascularis rezisztenciát. A szintetikus előállított urodilatin hatását értékelték egy kisebb betegcsoportban a SIRIUS I (7), majd egy 221 akután dekompenzáldott betegből álló nagyobb vizsgálatban (SIRIUS II). A tanulmány bebizonyított-

**Kiemelkedő jelentősége van annak, hogy kacsdiuretikumokat ne alkalmazzunk tartósan nagy dózisban, monoterápiában.**

ta, hogy az új natriureticus peptid hatékony, dózisfüggő, kedvező hemodinamikai hatása van akután dekompenzált krónikus szívelégtelenségben, biztonságosan alkalmazható és jól tolerálható.

Az *ultrafiltráció* folyadékretenciával járó krónikus szívelégtelenségben alkalmas a só és a víz eltávolítására, s ezzel egyidejűleg javítja a betegek hemodinamikai paramétereit. A közelmúltban befejeződött UNLOAD vizsgálat (8) bebizonyította, hogy az ultrafiltráció az intravénásan alkalmazott kacsdiuretikumokkal összehasonlítva jelentősebb testsúly- és folyadékcsökkenést eredményez, a vesefunkció kedvezőtlen befolyásolása nélkül. Ezen túlmenően az ultrafiltráció csökkentette az ismételt kórházi felvételek számát is. Az ultrafiltráció diuretikumrezisztencia, dilutiós hyponatraemia esetén is hatékony kezelési lehetőséget jelent.

## Aldoszteronreceptor-antagonisták

Az aldoszteron fontos szerepet játszik a krónikus szívelégtelenség patofiziológiájában. Fokozza a nátriumretenciót, a kálium- és magnéziumürítést, a szimpatikus idegrendszeri aktivációt, valamint a myocardialis és vascularis fibrosist.

Az ACEi-k bevezetésekor azt gondolták, hogy ezek a szerek, az angiotenzin-2 kedvezőtlen hatásain túl, képesek blokkolni az aldoszteron hatását is. Azonban kiderült, hogy az ACEi-k aldoszteronszintet csökkentő hatása az esetek jelentős részében csupán átmeneti, mivel az aldoszteronszintézis egyéb alternatív utak révén ACEi-k jelenlétében is végbemegy (aldoszteron escape). Ezért tűnt ésszerű terápiás alternatívának krónikus szívelégtelenségben az aldoszteronhatás receptorszintű gátlása az aldoszteronreceptor-antagonisták alkalmazása révén.

A nem szelektív aldoszteronreceptor-antagonista spironolakton a RALES vizsgálatban (9) szignifikánsan javította a döntően NYHA III-IV. funkcionális osztályú betegek (EF  $\leq$ 35%) klinikai állapotát, 30%-kal csökkentette a halálozást és 35%-kal a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek számát. A vizsgálatban részt vevő betegek ACEi-, diuretikum- és az esetek egy részében digitális- és béta-receptor-blokkoló kezelésben részesültek. Az átlagosan alkalmazott spironolakton dózis 26 mg/nap volt.

A szelektív aldoszteronreceptor-antagonista eplerenon vonatkozásában is kedvező mortalitási és morbiditási hatásokat igazoltak a néhány évvel ezelőtt publikált EPHEMUS vizsgálatban (10). Szívelégtelenséggel vagy diabétesssel szövődött szisztolés diszfunkcióval járó akut myocardialis infarctusban az eplerenon szignifikánsan csökkentette a halálozást (15%) és a kórházi felvételek számát (13%). Érdemes külön kiemelni, hogy az eplerenon az akut infarktust követően korai periódusban (a betegeket átlagosan az infarktust követően 7,3 nappal sorolták be a vizsgálatba) jelentős mértékben (21%-kal) csökkentette a hirtelen halál előfordulását.

A fenti vizsgálati eredmények alapján a ma érvényben lévő terápiás ajánlások aldoszteronreceptor-anta-

gonista kezelést javasolnak, a standard kezelés mellett középsúlyos és súlyos krónikus szívelégtelenségben (NYHA III-IV.), valamint szívelégtelenséggel vagy diabétesssel szövődött szisztolés diszfunkcióval járó akut myocardialis infarctusban (1–3). Az aldoszteronreceptor-antagonisták alkalmazása az ACEi-k és a béta-receptor-blokkolók adását követően harmadik szerként jön szóba.

Bár a NYHA II. funkcionális stádiumú betegek esetében nincsenek bizonyítékok az aldoszteronreceptor-antagonisták kedvező hatására, figyelembe véve az aldoszteron kedvezőtlen patofiziológiai hatásait, feltételezhető, hogy az antialdoszteron-kezelés ebben a betegcsoportban is jótékony hatású lehet. A határozott állásfoglaláshoz azonban meg kell várnunk a jelenleg folyó EMPHASIS vizsgálat eredményét.

## Mellékhatások

Az aldoszteronreceptor-antagonista kezelés leggyakoribb és legsúlyosabb (akár életet is veszélyeztető) mellékhatása a hyperkalaemia, aminek veszélyét a fennálló vagy a kezelés során kialakuló vesefunkció-károsodás fokozhatja. Ezért az aldoszteronreceptor-antagonista kezelés bevezetését megelőzően, illetve az alkalmazás során a szérumszéniumszint és a vesefunkció gondos monitorozása szükséges.

Aldoszteronreceptor-antagonista kezelés nem alkalmazható 5 mmol/l fölötti szérumszéniumszint és nőknél 170  $\mu$ mol/l-t, férfiaknál 220  $\mu$ mol/l-t meghaladó szérumszéniumszint esetén.

Amennyiben a kezelés során a szérumszéniumszint 5 mmol/l-t meghaladja vagy a szérumszéniumszint-érték nőknél 200  $\mu$ mol/l, illetve férfiakban 250  $\mu$ mol/l fölé emelkedik, az aldoszteronreceptor-antagonista dózisát meg kell felezni. A vesefunkció további romlása vagy a szérumszéniumszint további emelkedése esetén a kezelést fel kell függeszteni.

Fontos megemlíteni, hogy a RALES, illetve az EPHEMUS tanulmányokat követően a nagyszámú betegen elkezdett aldoszteronreceptor-antagonista kezelés során sokkal gyakrabban találkozhatunk súlyos hyperkalaemia kialakulásával a napi klinikai gyakorlatban, mint arra a nagy tanulmányok adatai alapján számítani lehetett.

A spironolaktonkezelés során az esetek 10%-ában gynaecomastia jelentkezik. A szelektív aldoszteronreceptor-antagonista eplerenon alkalmazásánál ezzel a mellékhatással nem kell számolnunk.

## Összegzés

A diuretikumok első vonalbeli szerek a krónikus szívelégtelenség kezelésében. Diuretikumokat kell alkal-

**Az eplerenon az akut infarktust követő korai periódusban jelentős mértékben csökkentette a hirtelen halál előfordulását.**

mazni a folyadékretencióval járó szívelégtelenség valamennyi esetében. A diuretikumokat minden esetben ACEi-vel és béta-receptor-blokkolókkal együtt kell adni, monoterápia alkalmazása nem javasolt.

Az aldosteronreceptor-antagonista kezelés indokolt a standard kezelés mellett középsúlyos és súlyos krónikus szívelégtelenségben (NYHA III-IV.), valamint szívelégtelenséggel vagy diabétesssel szövődött szisztolés diszfunkcióval járó akut myocardialis infarctusban. Az aldosteronreceptor-antagonisták alkalmazása az ACEi-k és a béta-receptor-blokkolók adását követően harmadik szerként jön szóba.

Bár a diuretikumokat évtizedek óta használjuk a krónikus szívelégtelenség kezelésében, mind a mai napig számos nyitott kérdés van e gyógyszercsoport alkalmazásával kapcsolatban. Egyértelmű azonban, hogy a diuretikumkezelést ésszerűsíteni szükséges, s minden rendelkezésünkre álló eszközzel csökkenteni kell a jelenlegi terápias gyakorlatban megfigyelhető, nagyon gyakran diuretikumrezisztenciához vezető, kacsdiuretikum-abúzust.

Bár a diuretikumokat évtizedek óta használjuk a krónikus szívelégtelenség kezelésében, mind a mai napig számos nyitott kérdés van e gyógyszercsoport alkalmazásával kapcsolatban. Egyértelmű azonban, hogy a diuretikumkezelést ésszerűsíteni szükséges, s minden rendelkezésünkre álló eszközzel csökkenteni kell a jelenlegi terápias gyakorlatban megfigyelhető, nagyon gyakran diuretikumrezisztenciához vezető, kacsdiuretikum-abúzust.

## IRODALOM

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:154-235.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
- Czuriga I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, et al. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. In: Kardiológiai Útmutató 3. Budapest: Medition Kiadó; 2006. p. 65-106.
- Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin Nephrol* 1999;19:581-97.
- Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increase Na delivery. Na<sup>+</sup> and K<sup>3</sup> transport. *Am J Physiol* 1998;255:F1269-75.
- Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963-71.
- Mitrovic V, Luss H, Nitsche K, et al. Effects of renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 2005;150:1239.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *JACC* 2007;49:675-83.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.



### ÉV GYÓGYSZERE 2006 DÍJAT KAPOTT A RICHTER VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐJE, A LISONORM

A tíz éve alapított rangos kitüntetést idén két gyógyszer nyerte el a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság bírálóbizottsága és külső szakértők döntése alapján.

A Richter vezérigazgatója, Bogsch Erik április 20-án, a Magyar Tudományos Akadémián vehette át a díjat Kovács Pétertől, az MFT elnökétől. A díjazott gyógyszer, amely 2005-ben már Innovációs Nagydíjat is nyert, a kombinált hatóanyag-tartalmú Lisonorm tablettá.

A 2004 óta kapható, fix dóziszú, originális kombináció harmadik generációs kalciumantagonistát (amlodipin) és hosszú hatású ACE-gátlót (lisinopril) tartalmaz.

A Lisonorm összetevőinek hatásmechanizmusa kiegészíti egymást, így a kombináció hatékony vérnyomáscsökkentést biztosít. Napi egy tablettával egyenletes, 24 órán át tartó hatás érhető el, ami javítja a betegek terápiás együttműködését is. Hazánkban a magas vérnyomásban szenvedő betegek csaknem hetven százaléka igényel kombinált terápiát.



(A másik díjazotról a 433. oldalon adunk tájékoztatást.)