

Dr. Pál Klára, Dr. Dénes László

Az antihipertenzív kezeléson túl a kardio-vaszkuláris rizikó csökkentésének lehetősége angiotenzin receptor-blokkolóval

Bevezetés

A hipertónia világszerte a kardio-vaszkuláris betegségek vezető kockázati tényezője. A hipertónia nem csupán az artériás rendszerben uralkodó, egy bizonyos határértéket meghaladó nyomás nagysága, hanem egy komplex kardiovaszkuláris szindrómát jelent. Kifejlődése során szervi szövődmények kerülnek előtérbe, így egyik fő felelőse a korai halálzásnak. A nagy klinikai tanulmányok szerint az antihipertenzív kezelés a stroke incidenciájának 35-40%-os, a miokardiális infarktuszának 20-25%-os, és a szívelégtelenség incidenciájának 50-55%-os csökkenését eredményezi.¹ A hipertóniás beteg kezelésének elsődleges célja napjainkban már nem csupán a vérnyomás értékének csökkentése, a célérték elérése, hanem az individuális kezeléssel maximálisan csökkenteni a kardiovaszkuláris rizikót. A vérnyomás csökkentésére

több gyógyszercsoportból is választhatunk. A kezelés gyakran eleve gyógyszerkombinációt jelent. Az ideális választást a JNC-7 ajánlása szerint az 1. táblázat foglalja össze.

Lehetőségeink közül az angiotenzin receptor-blokkolók (ARB) az 1990-es években kerültek terápiás fegyvertárunkba, s mára már nagyon sok kedvező tapasztalat gyűlt össze ezekkel a szinte mellékhatásmentes szerekkel.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működése

A szervezet homeostasisának működésében meghatározó fontosságú a keringési rendszer integritása, amelynek alapfeltétele a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fiziológiás működése. A RAAS képes biztosítani a kardio-vaszkuláris rendszer fennmaradását és teljesítményét optimalizálni. A kórosan emelkedett aktivitású RAAS gátlása a szív-érrendszeri betegségek, a magas vérnyomás és szövődményeik kezelésében egy racionális lehetőség.

A renin enzimként 4 aminosavat

hasít le az angiotenzinogénből és így keletkezik az angiotenzin I (AT I). A végállású histidil-leucin lehasításával az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) létrehozza a rendszer legaktívabb, kiemelt jelentőségű vazokonstriktor termékét az angiotenzin II-t (AT II). Fontos hatása a bradikinin lebontása is, mely erős vazodilatátor. Az ACE legnagyobb mennyiségben a tüdőben termelődik, de megtalálható az erek endotheliumában, a szívben, a vese proximális tubulusaiban is. Az ACE aktivitás tehát egyszerre jelenti a vazokonstriktor hatás fokozódását és a vazodilatátor hatás gátlását is. A helyi ACE kóros aktivációja károsan hat a szívre, az egész érrendszerre, a vesékre, tehát kedvez a kardio-vaszkuláris betegségek kialakulásának.

Az angiotenzin II élettani, illetve patológiás körülmények közötti, a keringésre és a só-víz háztartásra kifejtett hatásait a sejtmembránon található specifikus receptorokon, az angiotenzin receptorokon (AT receptorok) keresztül fejti ki.

Az AT II képződésének azonban alternatív útjai is lehetségesek. Több enzimmről kiderült – kimáz, katép-

Dr. Pál Klára, Dr. Dénes László
Városi Kórház
Belgyógyászati Osztály
7700 Mohács, Szepessy tér 7.

1. táblázat

Betegség	Diuretikum	Béta-blokkoló	ACE-gátló	ARB	Calcium antagonist	Aldoszteron antagonist
Szívelégtelenség	*	*	*	*		*
Szívinfarktus utáni állapot		*	*	*		*
Nagy kardio-vaszk.rizikó	*	*	*		*	
Diabétesz mellitusz	*	*	*	*	*	
Krónikus vesebetegség			*	*		
Szekunder stroke prevenció	*		*			

A JNC 7 szerint azon hipertóniához társuló szövődmények és társbetegségek listája, amelynek fennállásakor csak meghatározott gyógyszerrel kezdhető meg a vérnyomáscsökkentő kezelés

szin-G, tonin, kallikerin, – hogy szintén képesek AT I- et AT II-vé átalakítani, sőt közvetlenül angiotenzinogénből AT II-t hasítanak le. Az angiotenzin receptor blokkolók kifejlesztését az is indokolta, hogy az ACE gátlók nem képesek blokkolni az alternatív AT II kialakulását, valamint így az ACE- gátló kezelés mellett kialakult mellékhatások is kiküszöbölhetők.

A fent leírtak alapján tehát a RAAS elvileg számos helyen gátolható.

Az angiotenzin receptorok jellemzői

Jelenleg 4 angiotenzin receptor ismert, ebből humán hatása 1 (AT1) és 2 (AT2) típusnak van.

Az AT1 a sejtfületi receptorok családjába tartozik. Kimutatható a szívizomban, az arteriolák simaizomsejtjein, az agyban, májban, vesében, mellékvesében. A receptorok száma jelentősen nőhet patofiziológiai körülmények között. Az AT II kötődésekor a receptorhoz a sejtmembrán felületén interakció alakul ki a G- proteinnel, amely a sejtmembrán felületét 7-szeresére képes megnövelni. Az AT II aktiválja a G proteint, majd ez a protein aktiválja a foszfolipáz-C-t, melynek az inositol- triphosphat (ITP) és a diacylglycerol (DAG) aktiválás a következménye. Mind az ITP és a DAG növeli az intracelluláris calcium koncentrációt és ez aktiválja a protein-kináz C-t (PKC). A megnövekedett intracelluláris calcium koncentráció eredménye a vazokonstrikció. A PKC aktivációjának következménye a simaizomsejtproliferáció, az érfal kötőszöveti elemeinek proliferációja, a gyulladós folyamatok,

2. táblázat

AT1 receptor	AT2 receptor	ARB-k lehetséges kettős hatása
Folyamatos expresszió	Szöveti károsodásra expresszió	Közvetlenül gátolja az ATII vazokonstrikciós és sejtnövekedést okozó hatását
Vazokonstrikciót mediál	Vazodilatációt mediál	Növeli a keringő ATII szintjét
Sejtnövekedést mediál	Antiproliferatív hatást mediál	A nem blokkolt AT2 receptor hatása vazodilatáció és anti-proliferáció
	Aktiválja a nitrogén-monoxid termelést	

Az AT receptorok hatásai és blokkolásuk következményei

valamint az oxidált LDL koleszterin képződés, a nitrogén-monoxid szintézis gátlás, így az ateroszklerózis folyamatának elősegítése. Az AT1 receptor folyamatosan expresszálódik. Kimutatták, hogy instabil anginában szenvedő betegekben a receptorszám több, mint stabil anginában szenvedőkben. Másrésről a miokardiális AT1 receptorok száma csökken szívelégtelenség fennállásakor. Ennek magyarázata, hogy a RAAS aktivációja fokozódik, és ez megnöveli az AT II koncentrációját, mely az AT1 receptor downregulációját eredményezi. Idősebb korban az AT1 receptorok száma domináns. Az AT1 receptor polymorfizmusa magyarázza a terápiára adott válaszerősség különbözőségét.²

Az AT2 receptorokról sokkal kevesebb ismerettel rendelkezünk. Felnőtt életkorban csak szöveti károsodásra expresszálódik – szívizom-károsodás, hipertónia – a RAAS aktivációjakor, inzulin, adrenalin hatására. Egyébként csak alacsony koncentrációban fordul elő a vesében, mellékvesében, uterusban, szívben. Az AT2 receptorokhoz az AT II kötődésekor ugyancsak a G protein aktiválódik, majd ez a protein aktiválja foszfortirozin foszfatázét (PTP). Ennek következtében nő a nitrogén-monoxid aktivitás, melyen keresztül vazodilatáció jön létre. Az AT2 receptorok a sejtmembrán káliumcsatornáinak nyitására vehetnek részt direkt, vagy indirekt úton és ily módon antiproliferatív hatást közvetíthetnek. Stimulációjuk tehát gátolja a sejtnövekedést, a sejtproliferációt, a vaszkuláris sérüléseket követő gyulladós folyamatokat, fokozza az apoptozist, tehát jórészt ellenkező hatásokat mediálnak, mint az AT1 receptorok. Az AT1 receptorok blokkolását követően felszapo-

rodó AT II által fokozottan stimulált AT2 receptoroknak a szerepét is igazolták.³ Csökken a vérnyomás, vazodilatáció alakul ki a rezisztenciaerekben, a kapacitív erekben és a koronáriákban egyaránt, ezzel a célszervvédelmet is erősítik. A vese juxtaglomeruláris apparátusának sejtjeiben az AT2 receptorok stimulációja gátolja a renin szintézist és renin szekréciót.⁴

Az AT receptorok hatásait és a blokkolás következményeit a 2. táblázat foglalja össze.

Angiotenzin receptor blokkolók a klinikai gyakorlatban

Jelenleg 6 AT1 receptor-gátló vegyület kapható hazánkban. Ezek: losartan, telmisartan, eprosartan, candesartan, valsartan és irbesartan. Közöttük farmakokinetikailag van érdemi különbség, de fő hatásaik megegyeznek. Közös tulajdonságaik, hogy nem peptidiek, az AT1 receptort nagy affinitással gátolják, és a receptorhoz való kötődés reverzibilis. Az AT2 receptorra nincs affinitásuk.

Az érvényben lévő nemzetközi (ESH/ESC) és hazai (MHT) irányelvek szerint az ARB-k mindegyike indikált hipertóniában, a valsartan szívelégtelenségben, az irbesartan mikroalbuminuria esetén, diabéteszes nefropátiában is törzskönyvezt. Kedvező lehet egyes csoportok alkalmazása miokardiális infarctus utáni állapotokban, valamint a stroke megelőzésére. A legújabb vizsgálatok biztató eredményeket mutatnak arra vonatkozóan is, hogy az ARB-k gátolhatják a diabétesz mellitusz, a szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció kifejlődését is.^{5,6,7} Az endothel diszfunkció javításában is kulcsszerepet

játszanak. Mindezen kedvező hatásuk nem funkcionális, inkább vazomotorikus változásokon alapszik.⁸

Alkalmazásuk hipertóniában

Az ARB-k antihipertenzív aktivitása kettős hatásmechanizmuson alapul. ARB adása során az AT1 receptorok szelektíven blokkolódnak, másrészt a keringő AT II az AT2 receptorokat egyidejűleg stimulálja. Mindezen előnyös tulajdonságait használjuk ki, amikor napi terápia során ARB-t alkalmazunk. Összehasonlító vizsgálatok szerint az ARB szerek monoterápiában ugyanolyan mértékben csökkentik a vérnyomást, mint a többi antihipertenzív gyógyszer. 24 órás hatásúak, a hatás kifejlődéséhez 3-4 hét szükséges. A vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia fokozódása.⁹ Az ARB-k szignifikánsan csökkentik a balkamra-hipertrofiát. Ezen hatásuk mértéke az ACE-gátlókéval nem tér el, de jelentősebb az egyéb antihipertenzív szerekénél.¹⁰ Az arterioszklerózist gátló hatásban számos mechanizmus révén vesznek részt. Így az oxidált LDL felvételének gátlása a makrofágokba, az IL-6 aktiváció csökkentése, az ICAM és VCAM termelésének redukciója révén.¹¹ A nitrogén-monoxid szintézis fokozásával jelentősen javítják az endothel diszfunkciót.

Három nagy klinikai vizsgálat, a LIFE, a SCOPE és a VALUE is igazolta, hogy azonos mértékű vérnyomáscsökkentés mellett az ARB-k, a losartan, a candesartan és a valsartan, a vizsgálatban résztvevő másik szerhez képest nagyobb mértékben csökkentették a primer végpontként megadott kardiovaszkuláris események kockázatát.

Diabéteszes és hipertóniás betegekben az ARB-k hatékonysága egyes vizsgálatok szerint még jelentősebb, mint a nem diabéteszes hipertóniás betegekben. Nagy jelentőséggel bír az ARB-k vérnyomáscsökkentéstől független szervprotektív hatása. Így a balkamra-hipertrofia csökkentése, a szívelégtelenség megelőzése, és a nefroprotektív hatások. A vesevédő hatás tekintetében kiemelkedő ezen betegcsoportban az ARB és ACE-gátló kombináció hatékonysága.¹²

Alkalmazásuk nefropátiában

Az AT1 receptor blokkolása növeli az effektív renális vérátáram-

lást, ugyanakkor csökkenti a renális vaszkuláris rezisztenciát mind az afferens, mind az efferens arteriolában anélkül, hogy a glomeruláris filtrációs rátát megváltoztatná. Az ACE gátlók csak az efferens arteriolát tágítják. Az ATII blokáddal ARB alkalmazásával sokkal komplettebb, mint ACE gátlókkal.¹³

Az ARB-k renoprotektív hatását számos vizsgálat dokumentálta. Ilyen nagy klinikai vizsgálatok a RENAAL (losartan), IRMA-2 és IDNT (irbesartan), a MARVAL (valsartan), DETA-IL, ESPRIT (telmisartan), és a CALM (candesartan). Hatásuk a proteinuria csökkentése mellett a veseelégtelenség progressziójának lassítása útján a végállapotú veseelégtelenség kifejlődésének gátlásával jellemezhető. Az ARB szerek közül az irbesartan az, mely leginkább gátolni képes a diabéteszes nefropátia kifejlődését, dózisfüggően 24-38%-kal. Csökkenti, illetve tartós kezelés során akár megszüntetheti a mikroalbuminuriát. A proteinuria megjelenéséig eltelt időt, és a végállapotú vesebetegség kialakulásáig eltelt időt szignifikánsan megnyújtja. Hipertónia egyidejű fennállása esetén is javasolt az irbesartan kezelés, mivel bizonyítottan az érfali strukturális és funkcionális eltérések (remodelling) ezen ARB alkalmazásának hatására visszafejlődhetnek.¹⁴ Mindezek alapján logikusnak tűnik, hogy 2. típusú diabétesz mellituszban szenvedő mikroalbuminuriás betegeinket ARB-vel, irbesartannal kezeljük.

Alkalmazásuk szívelégtelenségben

Az ACE-gátlók a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek alapgyógyszereinek tekinthetők. Az ELITE-II (losartan), a CHARM (candesartan) és a Val-HeFT (valsartan) klinikai vizsgálatok befejezését követően az ARB-k is jelentős szerepet kaptak ezen betegek terápiájában. A szívelégtelenségben szenvedő betegekben végzett ELITE II vizsgálatban ACE-gátló, illetve a losartan kezelés a morbiditásra, illetve a mortalitásra gyakorolt hatása között nem volt szignifikáns különbség. Az ARB előnye volt a kevesebb mellékhatás, és a szer jobb tolerabilitása. Hasonló eredményeket hozott a CHARM vizsgálat is. A Val-HeFT vizsgálatban szívelégtelenségben szenvedő betegekben az egyéb terápiát kiegészítve valsar-

tannal 13%-kal csökkent a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás kockázata. Szignifikánsan csökkentek a szívelégtelenség tünetei, és javult a betegek életminősége is. Az ACE-gátlót nem kapott betegcsoportban is szignifikánsan, 53%-kal kisebb volt a szívelégtelenség miatt kórházi felvétel relatív kockázata.¹⁵ A fenti eredmények alapján javasolt krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelése során a valsartan alkalmazása. A VALIANT vizsgálat igazolta a valsartan kedvező hatását lezajlott miokardiális infarktus után is.

Az ARB-k preventív hatásai

Több, ARB-vel végzett klinikai vizsgálat is igazolja ezen szerek preventív hatását szívelégtelenség, diabétesz mellitusz kifejlődésére, pitvarfibrilláció keletkezésére.

Szívelégtelenségben szenvedő betegek valsartannal történt tartós kezelése során, a VALUE vizsgálat eredményei alapján, 25-70%-kal csökkent a kifejlődött szívelégtelenség relatív kockázata. Ugyancsak szívelégtelenségben szenvedő betegcsoportban a Val-HeFT vizsgálat adatai igazolták, hogy valsartan alkalmazása a pitvarfibrilláció keletkezésének relatív kockázatát 37%-kal csökkentette.¹⁶

Számos vizsgálat igazolta, hogy a RAAS aktivitásának gátlása ACE-gátlókkal, vagy ARB-vel védő hatású a diabétesz mellitusz kifejlődésével szemben. A LIFE (losartan), a VALUE (valsartan), CHARM (candesartan) vizsgálatokban az ARB-vel kezelt betegekben az új diabétesz kifejlődésének relatív kockázata 20-25%-kal csökkent.

ARB-k alkalmazása terápiás kombinációkban

Az ARB-k biztonságosan alkalmazhatók kombinációban a napi gyakorlatban használt antihipertenzív szerekkel.

ARB és ACE-gátló együttes alkalmazása potenciális additív hatású lehet.¹⁷ Hatékonyan gátolják a RAAS-t, de támadáspontjuk más. Az ACE-gátlók a bradikinin lebontását is gátolják, így nemcsak előnyös vazodilatatív hatása, de mellékhatása (köhögés) is hozzájárul az ACE-gátló hatásához. Az ARB-k alkalmazásakor a kedvező

hatás eléréséhez hozzájárul, hogy a plazmában és a szövetekben felszaporodó ATII fokozottan stimulálja az AT2 receptorokat, melyek vazodilatatív és antiproliferatív hatása kiegészíti az egyéb ARB hatásokat.

Összefoglalás

A hipertóniás beteg kezelésének elsődleges célja napjainkban már nem csupán a célérték elérése, hanem individuális kezeléssel maximálisan csökkenteni a kardiovaszkuláris rizikót. Az ARB-k, az ACE-gátlókhöz hasonlóan a vérnyomáscsökkentésen túl hatékony célszerv védelmet is biztosítanak, mert képesek gátolni a remodelinget. Alkalmazásuk során az AT1 receptorok szelektíven blokkolódnak, másrészt a keringő ATII az AT2 receptorokat egyidejűleg stimulálja. Nagy előnyük, hogy nincs érdemi szimpatikus, vagy metabolikus mellékhatásuk, jól kombinálhatók. A klasszikus szerekkel összevetve előnyösebb hatásuk a stroke, a szívelégtelenség, a friss diabétesz mellitusz megelőzésére.

Irodalomjegyzék:

- Collins R, Peto R, et al.: *Blood pressure, stroke and coronary heart disease*. Lancet 1990; 335: 827-838.
- Hunyady et al.: *The ligand binding site of the AT1 receptor*. Trends Pharmacol Sci 1996; 17: 135-140.
- Garcha R, Sever P, et al.: *Action of AT1 receptor antagonists on angiotensin II-induced tone in human isolated subcutaneous resistance arteries*. Br J Pharmacol 1999; 127: 1876-1882.
- Messerli F, Weber M. et al.: *Angiotensin II inhibition: a new therapeutic principle*. Arch Intern Med 1996; 156: 1957-1965.
- Dahlöf B et al.: *LIFE study*. Lancet 2002; 359: 995-1003.
- Nakashima et al.: *Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation*. Circulation 2000; 101: 2621-2617.
- Julius S. et al for the VALUE trial group. *The VALUE randomised trial*. Lancet 2004.
- Parmley W. et al.: *Evolution of ACE inhibition in hypertension, heart failure and vascular protection*. Am Med 1988; 105: 27-31.
- Bakris GL. et al.: *Clinical efficacy and safety profiles of AT1 receptor antagonists*. Cardiovasc Rev Rep 1999; 20: 1-19.
- Dahlöf B.: *Left ventricular hypertrophy and ATII antagonists*. Am J Hypertens 2001; 14: 174-182.
- Papademetriou V.: *The potential role of AT1 receptor blockade in the prevention and reversal of atherosclerosis*. J Hum Hypertens 2002; 16: 34-41.
- Schmieder RE. et al.: *Optimizing therapeutic strategies to achieve renal and cardiovascular risk reduction in diabetic patients with angiotensin receptor blockers*. J Hypert 2005; 23: 905-911.
- Barnett AH. et al.: *AT receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. New Engl J Med 2004; 350: 1952-1961.
- Schiffman EL. et al.: *Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function*. J Hypertens 2002; 20: 71-78.
- Maggioni AP et al.: *Effect of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving ACE inhibitors*. J Am Col Cardiol 2002; 40: 1414-1421.
- Maggioni AP. et al.: *Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure*. Am Heart J 2005; 149: 548-557.
- Hamroff G. et al.: *Addition of AT2 receptor blockade to maximal ACE inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure*. Circulation 1999; 99: 990-992.

50 éves a koenzim Q10

A Magyar Kardiológusok Társasága Metabolizmus Munkacsoportja az „Egészséges Szívért Alapítvány”-nyal közösen tudományos szimpóziumot szervezett „**A koenzim Q10 klinikai jelentősége**” címmel 2007. március 30-án. A konferencián elhangzott megállapítások rövid összefoglalását adták az „Egészséges Szívért Alapítvány” április 18-án rendezett sajtótájékoztatóján Prof. Dr. Keltai Máttyás, az alapítvány orvos-elnöke, Dr. Alföldi Sándor, a Semmelweis Egyetem I. Belklinika docense és Dr. Sándor Edit, a Pharma Nord Kft. orvos-tanácsadója. Idén 50 éve, 1957-ben izolálták a Q10-et először marhaszívből, ami egyébként, ahogy később megállapították, az élő szervezetekben általánosan jelen van. A koenzim Q10 – gyógyszerkémiail neve ubidecarenon – csak az emlősökben található meg, embereknél a legnagyobb koncentrációban a szívizomban, 70 mg/kg, ezenkívül jelentős mennyiség fordul elő még a májban, a vesében és a vázizomzatban.

A Q10 a szervezet energiacsomagocskáinak (ATP) szintézisében vesz részt. Minél magasabb a sejtek szintjén a Q10, annál több energiát tudnak a sejtek előállítani. Az életkor előrehaladtával azonban a szervezetben termelődő mennyisége folyamatosan lecsökken, ez pedig a szervezet általános működésére is kihat és nagyfokú fáradékonysággal jár együtt. Így azt is mondhatjuk, hogy a Q10 egyfajta öregedést befolyásoló anyag.

Legnagyobb jelentősége a Q10-nek az energiaképzésben a szívizomban van, és ez adja meg jelenlegi terápiás felhasználásának lehetőségét is, azaz gyógyszerként történő alkalmazásával a meggyengült szívizom funkciójának javítását. Szerepe van bizonyos gyógyszerek (pl. a kemoterápiában használt doxorubicin, vagy a statinterápia) mellékhatásainak kivédésében.

Érdemes, káros mellékhatása nincs.

A koenzim Q10 az egyedüli antioxidáns, amely a szervezetben keletkezik. Szabad-gyök közömbösítő hatása révén védi a molekulákat és a sejteket az oxidatív stressz káros hatásától. Ez klinikai vizsgálatok alapján, a plazmaszintet a dózissal arányosan fokozódónak találták, és ami még ennél is fontosabb, ez a szövetekben is igazolódott. Az orálisan bevitt mennyiséggel arányos szöveti koncentráció fokozódást lehetett elérni.

A japánok már a 60-as években adták a Q10-et pangásos szívelégtelenségben. Alkalmazása már 1997-ben bekerült a kardiológiai tankönyvekbe. Európában érdekes módon nem terjedt el, mivel nem tartották megfelelőnek a klinikai bizonyítékokat az eredményeséget illetően. Másik gátként szerepelt, hogy megfelelő minőségű és koncentrációjú koenzim Q10-et tartalmazó gyógyszerkészítmény is csak az utóbbi időben került előállításra.