

# Renin-angiotensin-aldoszteron (RAAS)-gátlás a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére

A kardiovaszkuláris prevenció során elsődleges feladat a célvérnyomás elérése. A célszervkárosodások megelőzéséhez jól tolerálható, hosszú hatástartamú, kevés mellékhatású szer alkalmazása javasolt. Az ACE-gátlók népszerű és egyben kiváló készítmények, azonban mellékhatásaik csökkentik az élethosszig tartó megfelelő beteg-együttműködést. A hatékony ARB-k egyedülálló tolerabilitással rendelkeznek, és a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást bizonyítottan az ACE-gátlókhöz hasonló mértékben csökkentik. A kombinációjuk thiaziddal, vagy kalciumcsatorna-blokkolóval igen ésszerű választás, különösen nagy kockázatú betegekben.



DR. BARNA ISTVÁN

*Semmelweis Egyetem, 1. számú Belgyógyászati Klinika*

## Rövidítések

ABPM: Ambuláns vérnyomás-monitorozás  
ACEi: Angiotenzin konvertáló enzimgátló  
ARB: Angiotenzin receptor-blokkoló  
CV: Kardiovaszkuláris  
MHT: Magyar Hypertonia Társaság  
RAAS: Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

## Megemlített vizsgálatok

AIPRI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency  
AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy  
ALLHAT: Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic  
ALPINE: Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation  
ATLAS: Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival  
CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity  
CONSENSUS: Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study  
DETAIL: Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril  
ELITE II: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure.

FACET: Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation

INSIGHT: International Nifedipine once daily Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment

INVEST: Calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease.

JIKÉI: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease

LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension

MARVAL: Microalbuminuria reduction with Valsartan in patients with type 2 Diabetes Mellitus

ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

PRISMA: Prospective Randomised Investigation of the Safety and Efficacy of Micardis vs. Ramipril Using ABPM

PROFESS: Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes

PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study

PROTECTION: The telmisartan PRogramme of research to show Telmisartan End-organ proteCTION programme.

REIN: Ramipril Efficacy in Nephropathy

RENAAL: Effects of losartan on renal cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy

SAVE: Survival and Ventricular Enlargement  
SECURE: The study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in patients Treated with Ramipril and Vitamin E

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly  
SOLVD: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions

TNT: Treat to New Targets Trial

TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation

TREND: Trial on Reversing Endothelial Dysfunction

VAL-HEFT: Valsartan Heart Failure Trial

VALIANT: Valsartan in Acute myocardial Infarction

VALUE: Hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimen based on valsartan or amlodipine

VIVALDI: A trial to investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy

Az emelkedett vérnyomás – mint befolyásolható tényező – a szívelégtelenség, a veseelégtelenség, a retinopathia, a stroke és a perifériás érbetegség kialakulásának kockázatát egyaránt növeli. Az Európai Hypertonia Társaság és az Európai Kardiológiai Társaság irányelvükben meghatározták (és ezt az MHT is elfogadta) az optimális, normális, emelkedett normális vérnyomásértéket, valamint a hipertónia I–III. fokozatát (1. táblázat). Az ajánlások a kezelés során nemcsak a vérnyomásértékeket, hanem a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket és a

**1. TÁBLÁZAT.  
A NORMÁLIS ÉS KÓROS RENDELŐI VÉRYOMÁS**

Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	és	Diasztolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	<120	és	<80
Emelkedett-normális vérnyomás	130-139	és/vagy	86-89
Iszolált diasztolés hipertónia (ISH)	<140		>89

célszervkárosodások jelenlétét is figyelembe veszi a kezelés optimális időpontjának és mértékének megválasztásához (1,2).

A terápia hatékonyságának értékelésekor és a fenntartó kezelés beállításakor gyakori vérnyomás- és rizikófaktor-ellenőrzés ajánlott. Nagy kardiovaszkuláris kockázatú (Framingham-pontrendszer szerint: >20%, SCORE szerint: >5%), kardiovaszkuláris eseménymentes hipertóniás betegeknek akkor is indokolt a sztatinkezelés mérlegelése, ha a szérumkoleszterin- és LDL-koleszterin-szint nem emelkedett. Az utánkövetés segít a jó beteg-orvos-kapcsolat kiépítésében, másrészt alkalmat nyújt a beteg oktatására, így érdekelteszi az élethosszig tartó kontrollban.

**MEDDIG CSÖKKENTSIK A VÉRYOMÁST?**

A nagy kardiovaszkuláris kockázatú egyének célértékre való antihipertenzív kezelése a keringési betegségek okozta kockázatot csökkenti (3). A „J”-görbe tehát a kisebb vérnyomásérték-tartományban is igazolt. A vizsgálati eredmények post hoc elemzése szerint a szisztolés érték körülbelül 120 Hgmm-ig és a diasztolés vérnyomás körülbelül 75 Hgmm-ig történő csökkentésével a kardiovaszkuláris események incidenciája progresszíven csökken. Azonban az

is egyértelmű, hogy a szisztolés vérnyomás-érték 110 Hgmm alá, a diasztolés 70 Hgmm alá csökkentése már nem javítja a történések számát. Az újabb nagy vizsgálatok is megerősítettek, hogy különösen nagy kockázatú egyéneknél a vérnyomás-érték bizonyos szint alá csökkentése nem

okoz további kedvező eredményt (INVEST, ONTARGET, PROFESS, TNT).

**MELYIK VÉRYOMÁS-CSÖKKENTŐT VÁLASSZUK?**

Több randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította hipertóniás betegekben a diuretikumok, a kalcium-antagonisták, az ACE-gátlók és az ARB-gyógyszerek kedvező preventív hatását a morbiditásra és a mortalitásra, valamint a béta-blokkolók hatását a stroke-prevencióra és a miokardium infarktus szekunder prevenciójára. Napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású készítmények alkalmazása javasolt. Az ilyen készítmények javítják a beteg együttműködési készségét, csökkentik a vérnyomás-ingadozását, aminek következtében egyenletesebb, hatékonyabb vérnyomáscsökkenés érhető el. A nagy, illetve nagyon nagy kockázatú betegek esetén, vagy ha a célvérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, kombináció/fix kombináció alkalmazása javasolt. Természetesen valamennyi vérnyomáscsökkentő eltérő mértékben csökkenti a vérnyomásértéket, és a kardiovaszkuláris kockázatra is eltérő módon hatnak. Egyértelmű, hogy az elsődleges cél a célvérnyomásérték elérésre, és ezután legalább ilyen jelentőségű, hogy a betegek a kezelést élethosszig tartóan folytassák. A nemzetközi és a hazai ajánlásokban a diuretikumok és a béta-blokkolók

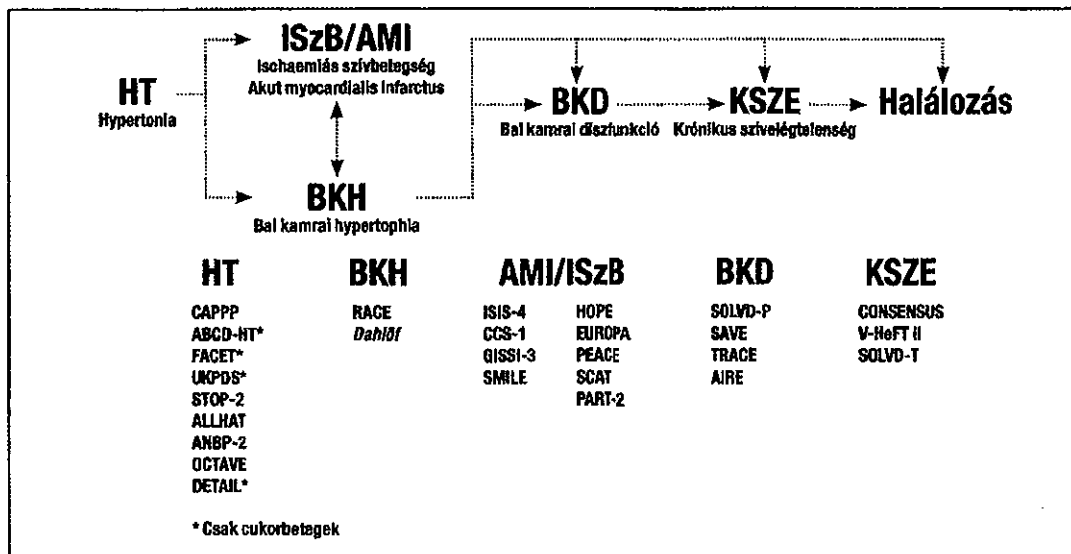
– jöllehet egyik sem képez egységes csoportot – bizonyítottan csökkentik a mortalitást, azonban évek óta a renin-angiotenzin rendszer gátlói és a kalciumcsatoma-blokkolók felé toldódott el a klinikai gyakorlat. A thiazid diuretikumok különösen béta-blokkolóval együttesen alkalmazva kedvezőtlen a szénhidrát- és a lipidanyagcserére. Az inzulin kiválasztás csökkentése és a hipokalémia miatt észlelt kedvezőtlen hatások miatt (SHEP, ALLHAT, ALPINE, INVEST, INSIGHT) együttadásuk különösen megfontolandó. A diabéteszben észlelhető nátrium- és folyadék-visszatartás miatt azonban gyakran indokolt alkalmazásuk. Az indapamid diuretikum nem okoz inzulinrezisztenciát és a szénhidrát-, illetve lipidanyagcserét nem módosítja kedvezőtlenül.

**AZ ANGIOTENZIN-RECEPTOR-GÁTLÓK (ACE-GÁTLÓK)**

Az angiotenzin II okozta sejtproliferáció, gyulladás és fibrózis alapvető jelentőségű a hipertónia és az ateroszklerózis patogenezisében. Az ACE-gátlók és ARB-k egyaránt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszeren (RAAS) keresztül fejtik ki hatásukat, azonban specifikus hatásuk és tolerálhatóságuk különbözik. A RAAS fontos szerepet játszik a vérnyomás és az elektrolit/folyadék háztartás szabályozásában egyaránt. Az 1981-ben bevezetésre került ACE-gátlók (elsőként a captopril) számos prospektív randomizált kettős-vak vizsgálatban igazolták kedvező hatásukat. Hipertónia következtében kialakult célszervkárosodás megjelenésekor ACE-gátlók alkalmazása történt és nagyszámú vizsgálat megerősítette hatékonyságukat (2. táblázat):

- balkamra-hipertrofia esetén (SOLVD-enalapril, SAVE-captopril),
- szívelégtelenségben (SOLVD-enalapril, V-HeFTII-enalapril, CONSENSUS-enalapril, AIRE-ramipril, ATLAS-lisinopril),
- miokardiális infarktust követően (SAVE-captopril, AIRE-ramipril, TRACE-trandolapril, GISSI-3-lisinopril, ISIS 4, HOPE-ramipril),

**2. TÁBLÁZAT.  
AZ ACE-GÁTLÓK KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT CSÖKKENTŐ HATÁSA A NEMZETKÖZI VIZSGÁLATOKBAN**



– perifériás érbetegségben (SECURE-ramipril, TREND-quinapril),  
 – stroke-kialakulást követően (HOPE-ramipril, PROGRESS-perindopril),  
 – vesekárosodásban (kreatinin: 150 µmol alatt) a tartós hatású, nem vesén át ürülő szerek javasoltak (FACET-fosinopril, trandolapril, spirapril, AIPRI-benazepril, REIN-ramipril), renoprotektív hatásuk bizonyított.

A mellékhatások közül a leggyakoribb a száraz köhögés, melyet a bradykinin emelkedett szintje is okozhatja. Pár hónap eltelte után ez a tünet enyhülhet, de némelyek emiatt a terápia felfüggesztésére kényszerülnek. Életveszélyes állapotot jelenthet az angioödéma jelentkezése, ezt a mellékhatást szintén a bradykininhez kötik, bár ezt megkérdőjelezi, hogy angiotenzin-II-receptor antagonistáknál is előfordulhat. A tünetekkel járó hipotenzió és a következményes, általában reverzibilis eGFR-csökkenés időnként megfigyelhető, mely dóziscsökkentésre jól reagál.

**ANGIOTENZIN-RECEPOR-BÉNÍTÓK (ARB)**

Az 1990-ben megjelent első ARB (losartan), újabb lehetőséget jelentett – az antihipertenzív hatás mellett – a mortalitás csökkentésére. Az ARB-k az AT1-receptor gátlásával az arteriolákban vazodilatációt okoznak, melynek eredményeként csökken a teljes perifériás ellenállás, és egyben a vérnyomás is. Az értágító hatás mellett sem a perctérfogatot, sem a szívfrekvenciát nem befolyásolják. Az ARB-k a mellékvesekéreg zóna glomerulosa sejtjeiben csökkentik az aldoszteron felszabadulását, melynek következtében csökken a nátrium és a víz visszaszívódása a vesetubulusokban és a bélben. A centrális szimpatikus tónust csökkentő hatások mellett az endotelin felszabadulást és számos sejtnevekedési faktor termelődését is mérséklék.

Ha a hazai, illetve a nemzetközi ajánlásnak megfelelően alkalmazzuk az ARB-ket, akkor szívelégtelenségben, szívinfarktust követően, diabéteszes nefropátiában, proteinuria/mikroalbuminuria esetén, balkamra-hipertrofia, pitvarfibrilláció, metabolikus szindróma esetén adjuk. Természetesen minden olyan esetben is érdemes adni, amikor ACE-gátló okozta mellékhatás, pl. köhögés teszi indokolttá adásukat. Terhességben, kétoldali artéria renális szűkület esetén, valamint hiperkalémiában – csakúgy, mint az ACE-gátlóknak – ellenjavallt alkalmazásuk. Az ARB-k kardioprotektív hatását a LIFE, OPTIMAAL, VALIANT és ONTARGET bizonyította (4,5,6). A CHARM (candesartan)-, az ELITE II (losartan)- és a VAL-HeFT (valsartan)-vizsgálatok igazolták az ARB-k hatását szívelégtelenségben (7,8,9). A telmisartannal végzett PROTECTION-vizsgálat sorozatban, mely egyebek mellett magában foglalja a TRENDY-, DETAIL-, VIVALDI-, AMADEO-vizsgálatokat, 2-es típusú diabéteszben igazolták a kedvező anyagcserehatásokat (10,11). A PRIME-vizsgálat során irbesartan adásakor diabéteszes nefropáti-

ás betegekben nemcsak a szérumkreatinin-szint megkettőződési idejének jelentős fokú mérséklődését, de a kemény renális végpontok és a kardiovaszkuláris morbiditás relatív kockázatának csökkenését is bizonyították (12). 2-es típusú diabéteszben a társuló hipertónia miatt bevezetett losartan-kezelés (RENAAL-study) a végstádiumú veseelégtelenség kockázatának 28%-os, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának 32%-os csökkenését eredményezte (13).

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az ARB-k napjainkban egyértelműen a prevenció és a célszervvédelem területén egyaránt alkalmazhatók, ajánlott készítmények. Az ARB-k szedése esetén megfigyelt legnagyobb mértékű terápiahűség a beteg-együttműködés szempontjából kiemelt jelentőségű.

**IRODALOMJEGYZÉK**

1. Giuseppe Mancía, Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei et al: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension*. 2009;27:2121–2158.  
 2. A hipertónia-betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, a Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása (szerk. dr. Kiss I.). *Hypertonia és Nephrológia*. 2009;13(52):81–168.  
 3. Weber M. A. et al.: VALUE study *Lancet*. 2004;363:2047–49.  
 4. Alföldi S.: Hypertonia és kardiometabolikus kockázat. *Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció*. 2009;1:21–29.  
 5. Devereux R. B., Wachtell K., Gerds E., et al.: prognostic significance of left ventricular mass change

during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292:2350–2356.  
 6. Devereux R. B., Dahlof B., Gerds E., et al.: Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004;110:1456–1462.  
 7. Swedberg K., Pfeffer M., Granger C. et al.: The CHARM-Programme Investigators. Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J. Card. Failure*. 1999;5:276–282.  
 8. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582–1587.  
 9. Cohn J. N., Tognoni G.: For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *NEJM*. 2001;345:1667–1675.  
 10. Weber M.: The telmisartan PRogramme of research to show Telmisartan End-organ protection programme. *J Hypertens Suppl*. 2003;21:537–546.  
 11. Schmieder R. E., Delles C., Mimran A., Fauvel J. P., Ruilope L. M.: Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1351–1356.  
 12. Parving H. H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J. et al.: For the Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group and et al. *New England J Med*. 2001;345:870–878.  
 13. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al.: For the RENAAL study investigators: Effects of losartan on renal cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England J Med*. 2001;345:861–869.

**3. TÁBLÁZAT.  
 ARB-KEL TÖRTÉNT RANDOMIZÁLT VIZSGÁLATOK**

	Losartan	Irbesartan	Valsartan	Candesartan	Telmisartan
<b>Hipertónia vagy nagy CV kockázata</b>	LIFE n=9193	INCLUSIVE n=844	VALUE n=16245	TROPHY n=809	PRISMA, ATHOS
<b>Posztinfarktus</b>	OPTIMAAL n=5477		VALIANT n=14 703		ONTARGET n=25820 TRANSCEND n=5928
<b>Vesebeteg</b>	COOPERATE n=338	IRMA2 n=389			ARAMIS n=614
<b>Pitvarfibrilláció</b>		ACTIVE-1 n=9000	GISSI-AF		
<b>ÖSSZESEN</b>	20 393	52 948	38 471	17 572	54 266