

ACE-hemmer eller AII-reseptorblokker ved hjertesvikt og hjerteinfarkt?

Sammendrag

Angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere) er viktig for behandling av hypertensjon, hjertesvikt og etter akutt hjerteinfarkt. Patentet for de fleste preparatene innen denne gruppe medikamenter har gått ut. Legemiddelindustrien har lansert angiotensin II-reseptorblokkere (AII-reseptorblokkere) med ganske lik virkningsmekanisme som ACE-hemmerne. Alle de seks AII-reseptorblokkerne på det norske markedet har indikasjonen hypertensjon, i tillegg har ett av dem indikasjonen hjertesvikt når behandling med ACE-hemmere ikke anses hensiktsmessig. Noen få studier der ACE-hemmere er sammenliknet med AII-reseptorblokkere ved hjertesvikt og etter hjerteinfarkt, tyder på at medikamentene er nær likeverdige. Det er ikke grunnlag for å endre dagens praksis med ACE-hemmere som førstevalg ved disse tilstandene. Hvis ACE-hemmere av ulike grunner ikke kan brukes, er AII-reseptorblokkerne et godt alternativ.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Knud Landmark
k.h.landmark@labmed.uio.no
Åsmund Reikvam
Institutt for farmakoterapi
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere) er hjørnesteiner i behandlingen av hjerte- og karsykdommer og har tre hovedindikasjoner: hypertensjon, hjertesvikt og kardioproteksjon etter akutt hjerteinfarkt med eller uten hjertesvikt. Det finnes i dag fem ulike ACE-hemmere (kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril og trandolapril) på det norske markedet, og alle har godkjenning for de to første in-

dikasjonene, mens fire (kaptopril, lisinopril, ramipril og trandolapril) også har indikasjonen sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. I tillegg har ramipril godkjenning for indikasjonen aterosklerotisk sykdom med høy risiko. For noen av ACE-hemmerne finnes også kombinasjonspreparater med et diuretikum.

Observasjonelle studier og klinisk kontrollerte forsøk har dokumentert at ACE-hemmere har infarktreduserende effekt og reduserer risikoen for reinfarkt, kardiovaskulær død og plutselig død hos pasienter med koronar hjertesvikt/gjennomgått hjerteinfarkt (1–8). I en metaanalyse av tre større postinfarktstudier, som omfattet totalt nesten 6 000 pasienter med redusert myokardfunksjon, reduserte kaptopril, ramipril og trandolapril i løpet av 15–50 måneder totaldødelighet med 26% (23% mot 31%) (9). Også hos pasienter med koronarsykdom, men uten sviktende myokardfunksjon, er det vist at ramipril (HOPE-studien) og perindopril (ikke registrert i Norge, EUROPA-studien) reduserte risikoen for kardiovaskulære hendelser (8, 10).

De såkalte angiotensin II-reseptorblokkerne (AII-reseptorblokkere) er en annen gruppe medikamenter utviklet etter ACE-hemmerne. Disse preparatene har relativt lik virkningsmekanisme som ACE-hemmerne. Seks preparater (losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, kandesartan og telmisartan) er lansert på det norske markedet. Mens ACE-hemmerne gjennomgående har tre hovedindikasjoner, er de fleste AII-reseptorblokkerne bare godkjent for indikasjonen hypertensjon. Den blodtrykkssenkende effekten er på linje med den man finner hos ACE-hemmerne (11, 12). I tillegg har losartan indikasjonen hjertesvikt når behandling med ACE-hemmere ikke anses hensiktsmessig, og irbesartan har også indikasjonen nyresykdom hos pasienter med hypertensjon og type 2-diabetes som en del av antihypertensivt legemiddelregime. En rekke undersøkelser har vist at disse preparatene har en gunstig effekt hos pasienter med hjertesvikt og koronarsykdom (postinfarktsvikt). Vi skal i denne artikkelen gjennomgå de studiene på hjertesvikt og koronarsykdom hvor det er foretatt sammenlikninger mellom ACE-hemmere og AII-reseptorblokkere.

Virkningsmekanisme

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAA-systemet) regulerer blodtrykket og væske- og elektrolyttbalansen (13). Renin dannes i nyrene og omdanner angiotensinogen til inaktivt angiotensin I (fig 1). Angio-

tensin I hydrolyseres deretter av det angiotensinkonverterende enzymet (ACE) til angiotensin II. Angiotensin II akselererer utviklingen av aterosklerose og stimulerer AT₁-reseptoren, hvilket fører til vasokonstriksjon og myokardial og vaskulær hypertrofi (14–16). Videre øker angiotensin II-produksjonen av aldosteron i binyrebarken, noe som resulterer i natrium- og væskeretensjon (fig 1). RAA-systemet er aktivert ved hjertesvikt (17), og en positiv sammenheng mellom dødelighet og nivåene av angiotensin II og aldosteron er påvist hos hjertesvikt-pasienter (18). Aldosteron øker renalt kalium- og magnesiumtap, som kan utløse alvorlige ventrikulære arytmier (19). Hormonet spiller en viktig rolle i patogenesen ved hjertesvikt (17, 18, 20), fordi det forårsaker myokardial og vaskulær fibrose (21, 22), skader endotelfunksjonen og påvirker baroreflexmekanismen ugunstig (23, 24).

ACE har også en funksjon i bradykinin-metabolismen, og det inaktiverer vasodilatoriske bradykinin (13, 25) (fig 1). Hemming av ACE vil senke blodtrykket via to mekanismer: redusert dannelse av angiotensin II og potensivering av den hypotensive effekten av bradykinin. AII-reseptorblokkerne blokkerer AT₁-reseptoren.

Hjertesvikt

Sammenlikning mellom

ACE-hemmere og AII-reseptorblokkere

To studier har sammenliknet effekten av losartan og kaptopril hos eldre pasienter

Hovedbudskap

- Angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere) er hjørnesteiner i behandlingen av pasienter med hypertensjon, hjertesvikt og hjerteinfarkt
- Angiotensin II-reseptorblokkere har virkningsmekanismer som likner ACE-hemmerne, men det er ikke endelig avklart hvilken plass de skal ha i behandling av hjerte- og karsykdommer
- Sammenliknende studier ved hjertesvikt og hjerteinfarkt indikerer nær likeverdighet mellom de to medikamentgruppene
- Dersom ACE-hemmere ikke kan brukes ved hjertesvikt og etter hjerteinfarkt, er AII-reseptorblokkere et godt alternativ

med hjertesvikt (26, 27). Den første studien (ELITE) var en mindre pilotstudie hvor vel 700 pasienter med hjertesvikt og lav ejectivesjonsfraksjon ble inkludert (26). Det kombinerte primære endepunktet død og/eller innleggelse i sykehus på grunn av hjertesvikt ble etter 48 uker redusert med 32 % i losartangruppen (9,4 % mot 13,2 %) ($p = 0,075$). Losartan ble tolerert bedre, og det var færre som seponerte behandlingen.

Den andre studien (ELITE II) var en oppfølging av den første, og 3 152 pasienter ble inkludert (27). Inklusjonskriteriene og behandlingen var den samme, og pasientene ble fulgt i gjennomsnitt 555 dager. Doseringen for losartan var måldose 50 mg daglig og for kaptopril 50 mg 3 × daglig. Det primære endepunktet total dødelighet forekom hos henholdsvis 17,7 % og 15,9 % i losartan- og kaptoprilgruppen (10,2 % reduksjon i favør av kaptopril, $p = 0,16$). Funnene gav ikke støtte for at behandling med losartan resulterte i færre dødsfall, slik den første studien antydte.

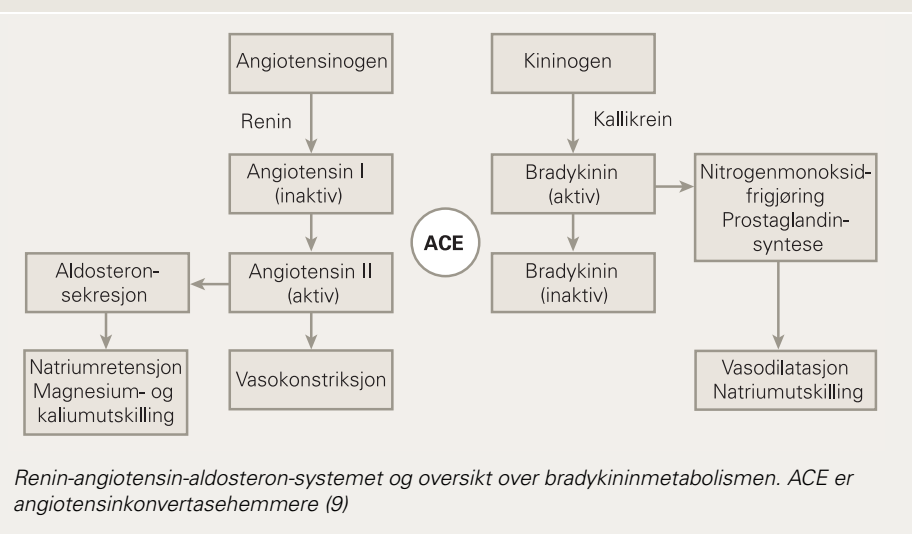
Losartan ble bedre tolerert, og seponeringsprosenten var lavere (9,7 % mot 14,7 % i kaptoprilgruppen, $p < 0,001$). Bivirkningen hoste, som særlig har vært i søkelyset, var relativt sjelden grunn for seponering, dog var det signifikant færre som fikk avbrutt losartanbehandling på grunn av hoste (0,3 % mot 2,7 %). Samlet sett kan disse funnene tyde på at kaptopril er noe bedre enn losartan med henblikk på harde endepunkter, mens bivirkningsprofilen er noe bedre for losartan.

All-reseptorblokkere i tillegg til ACE-hemmere

Studier har vært gjennomført for å undersøke om AII-reseptorblokkerne valsartan og kandesartan er nyttige tilleggsmedikamenter hos pasienter som har et ordinært hjertesviktregime, inklusive ACE-hemmere (28–32). I VALIANT-studien ble i alt mer enn 7 600 pasienter med hjertesvikt etter et hjerteinfarkt inkludert og randomisert til én av tre behandlingsregimer: kaptopril måldose 50 mg 3 × daglig, valsartan måldose 160 mg 2 × daglig og kombinasjonen av kaptopril 50 mg 3 × daglig og valsartan 80 mg 2 × daglig (28). Etter 25 måneder var kaptopril og valsartan likeverdige når det gjaldt reduksjon av en rekke kardiovaskulære endepunkter. Kombinasjonen av kaptopril og valsartan økte bivirkningsfrekvensen uten at overlevelsen ble bedret.

CHARM-Added-studien omfattet 2 548 pasienter med hjertesvikt og lav ejectivesjonsfraksjon (29). Alle pasientene fikk optimalt hjertesviktregime inklusive optimal dose av en ACE-hemmer. Hos de 1 276 pasientene som fikk kandesartan (middeldose 24 mg daglig), ble risikoen for det primære endepunktet kardiovaskulær død eller hospitalisering på grunn av hjertesvikt signifikant redusert med 15 % (fra 42,3 % til 37,9 %, $p = 0,011$). Resultatene var sammenliknbare med dem i CHARM-Alternative-studien, der pasienter med samme grad av hjertesvikt

Figur 1



($n = 2\,028$) fikk kandesartan (middeldose 23 mg daglig), men ingen ACE-hemmer på grunn av intoleranse mot preparatet (30). Her var risikoen for det primære endepunktet redusert med 23 % (fra 40,0 % til 33,0 %, $p = 0,0004$). I CHARM-Preserved-studien med 3 025 pasienter var hjertesvikten ikke så alvorlig og ejectivesjonsfraksjonen høyere (31). Omtrent 20 % av pasientene i henholdsvis placebo- og kandesartangruppen (middeldose 25 mg) brukte en ACE-hemmer. Hos de kandesartanbehandlede pasientene var det en tendens til reduksjon av det primære endepunktet kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvikt (11 %; fra 24,3 % til 22,0 %, $p = 0,118$).

En samlet vurdering av disse studiene gir ikke støtte for at kombinasjonen av ACE-hemmere og AII-reseptorblokkere skal introduseres i klinisk praksis, men at AII-reseptorblokkerne er effektive når de administreres på toppen av et hjertesviktregime som ikke inneholder ACE-hemmere.

Postinfarktpasienter

Sammenlikning mellom ACE-hemmere og All-reseptorblokkere

I en multisenterstudie (OPTIMAAL) ble 5 477 infarktpasienter over 50 år med hjertesvikt inkludert (32). Behandling med 50 mg losartan daglig ble sammenliknet med kaptopril 50 mg 3 × daglig, og det primære endepunktet var total dødelighet. Etter 2,7 års observasjonstid var det noen flere døde i losartangruppen (499 mot 447; relativ risiko 1,13; $p = 0,069$). Det var ikke signifikante forskjeller med hensyn til plutselig hjertedød eller resuscitert hjertestans, heller ikke for fatalt eller ikke-fatalt hjerteinfarkt. Behandlingen ble seponert hos færre pasienter i losartangruppen (17 % mot 23 %, $p < 0,001$). Det var færre i losartangruppen som fikk preparatet seponert på grunn av hoste (1,0 % mot 4,1 %). Forfatterne konkluderte med at ACE-hemmere burde være førstevalg hos pasienter med gjennomgått,

komplisert hjerteinfarkt. Videre ble det konkludert med at losartan generelt ikke kunne anbefales hos denne gruppe pasienter, men at preparatet kunne vurderes hos dem som ikke tolererte ACE-hemmere.

Hos vel 9 800 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt ble valsartan 160 mg 2 × daglig sammenliknet med kaptopril 50 mg 3 × daglig (VALIANT-studien) (33). Denne studien inkluderte pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt generelt og selekterte ikke spesifikt dem som hadde sviktende myokardfunksjon. Pasientene fikk også betablokkere, statiner og acetylsalisylsyre. De ble fulgt i gjennomsnitt to år. Det primære endepunktet total dødelighet var identisk i de to gruppene, 19,9 % og 19,5 %, og en rekke andre endepunkter var også like, inkludert antall pasienter som måtte redusere dosen på grunn av bivirkninger (29,4 % og 28,4 %). Det var en liten forskjell i antall pasienter som fikk seponert medikasjonen på grunn av bivirkninger; 5,8 % i valsartan mot 7,7 % i kaptoprilgruppen, derav 0,6 % mot 2,5 % på grunn av hoste. Forfatterne konkluderte med at valsartan var like effektivt som kaptopril, og at preparatet burde vurderes som et klinisk alternativ til ACE-hemmere. Valget mellom disse to ville blant annet avhenge av en samlet klinisk erfaring, tolerabilitet, sikkerhet og kostnad.

Generelle vurderinger

ACE-hemmerne har mer solid og omfattende dokumentasjon for effekt og nytte enn AII-reseptorblokkerne. Ved sammenlikningen mellom AII-reseptorblokkerne og ACE-hemmerne har kaptopril vært brukt som representant for ACE-hemmerne. Dette er i utgangspunktet et naturlig valg, siden kaptopril har solid dokumentasjon for positiv virkning. Imidlertid kan det være forskjell mellom de ulike ACE-hemmerne både i effekt og bivirkningsprofil. Sammenlikning med andre ACE-hemmere kunne derfor ha falt ut annerledes. I en nylig publisert, retro-

spektiv kohortstudie er det antydnet at ACE-hemmere ikke er likeverdige når det gjelder å forhindre død det første året etter akutt hjerteinfarkt hos pasienter over 65 år (34).

Observasjonsstudier viser at ACE-hemmere i klinisk praksis brukes i lavere doser enn de som er brukt i kliniske studier, og at avviket er særlig stort for kaptopril. Det er trolig sammensatte grunner til dette (35).

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia, Pfizer og Solvay. Åsmund Reikvam har mottatt reisestøtte og/eller honorar fra Astra-Zeneca, Aventis, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer, Pharmacia og Roche.

Litteratur

1. Reikvam Å, Madsen S. Hvordan skal ACE-hemmere brukes ved hjerteinfarkt. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3213–7.
2. Landmark K, Aursnes I. Infarct size as assessed by peak enzyme levels is reduced in patients who are using angiotensin-converting enzyme inhibitors at the onset of infarction. Clin Drug Invest 2000; 20: 415–23.
3. Landmark K, Aursnes I, Kvan E et al. Antihypertensive therapy at the onset of an acute myocardial infarction predicts in-hospital mortality. Blood Press 2003; 12: 40–5.
4. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Coll Cardiol 1999; 33: 598–604.
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 669–77.
6. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. Effect of enalapril in myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet 1992; 340: 1173–8.
7. van den Heuvel AFM, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. Long-term anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 400–5.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
9. Flather MD, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. I: Hennekens CH, red. Clinical trials in cardiovascular disease. Philadelphia, PA: Saunders, 1999: 95–105.
10. The EUROpean trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
11. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HÆ et al. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. J Hypertens 1995; 13: 1343–51.
12. Segal R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. Blood Press 1999; 8: 114–21.
13. Boehm M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2 – a new cardiac regulator. N Engl J Med 2002; 347: 1795–7.
14. Powell JS, Clozel J-P, Muller RKM et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. Science 1989; 245: 186–8.
15. Daemen MJAP, Lombardi DM, Bosman FT et al. Angiotensin II induced smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. Circ Res 1991; 68: 450–6.
16. Dostal DE, Booz GW, Baker KM. Angiotensin II signalling pathways in cardiac fibroblasts: conventional versus novel mechanisms in mediating cardiac growth and function. Mol Cell Biochem 1996; 157: 15–21.
17. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK et al. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. Circulation 1981; 63: 645–51.
18. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Circulation 1990; 82: 1730–6.
19. Barr CS, Lang CC, Hanson J et al. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 1259–65.
20. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. Am J Cardiol 1993; 71: 3A-11A.
21. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849–65.
22. Brilla CG, Pick R, Tan LB. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. Circ Res 1990; 76: 1355–64.
23. Yee KM, Struthers AD. Aldosterone blunts the baroreflex response in man. Clin Sci 1998; 687–92.
24. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl N): 103–6.
25. Greenwald L, Becker RC. Expanding the paradigm of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme inhibition. Am Heart J 1994; 128: 997–1009.
26. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747–52.
27. Pitt B, Poole-Wilson PA, 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: 1582–7.
28. Pfeffer MA, McMurray JVV, Velazques 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.
29. McMurray JVV, Östergren J, Swedberg K 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.
30. Granger CB, McMurray JVV, Yusuf S et al. Effect 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.
31. 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: 777–81.
32. Dickstein K, Kjekshus J, the OPTIMAAL Study Group. 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.
33. Pfeffer MA, McMurray JVV, 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.
34. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? Ann Intern Med 2004; 141: 102–12.
35. Kvan E, Reikvam A. The problem of underdosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors is markedly overrated: results from a study of patients discharged from hospital after an acute myocardial infarction. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 205–10.