

Kaj Metsärinne

ACE:n estäjä vai ATR-salpaaja?

Reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA)-järjestelmän kirjoitettu historia on yli 120 vuotta vanha. Se alkoi vuonna 1898, kun Robert Tigerstedt ja Per Bergman ruiskuttivat kaniineihin kanan munuaisesta tehtyä uutetta ja havaitsivat pitkäkestoisen verenpaineen nousun (1). Verenpainetta nostava aine nimettiin reniiniksi, ja sen arveltiin olevan proteiini, koska se ei dialysoitunut mutta tuhoutui keittämällä.

Vuosikymmeniä myöhemmin selvisi reniinin rooli verenpaineen ja nestetasapainon säätelyssä: reniini pilkkoo substraatistaan angiotensinogeenista angiotensiini I:n (Ang I), jonka angiotensiiniä konvertoiva entsyymi, angiotensiinikonvertaasi (ACE), muuttaa angiotensiini II:ksi (Ang II), jota pidetään järjestelmän pääasiallisena aktiivisena komponenttina. Ang II on AT-1-reseptorin välityksellä vasokonstriktori ja aldosteronin erityistä lisäävänä fysiologisesti verenpainetta ylläpitävä hormoni.

RAA-järjestelmän epätarkoituksenmukainen aktivaatio johtaa verenpaineen kohoamiseen. Sydänlihassoluissa ja sileissä lihassoluissa RAA-järjestelmä aiheuttaa AT-1- ja aldosteronireseptorien välityksellä hyperplasiaa ja proliferaatiota. Näin se myötävaikuttaa verenkiertoelimistön rakenteellisiin muutoksiin, jotka kehittyvän fibroosin kautta johtavat eri elimien vajaatoimintaan ja potilaiden ennusteen huonontumiseen (2). Ang II ei ole järjestelmän ainoa aktiivinen angiotensiini-niminen hormoni, eikä AT-1-reseptori ole RAA-järjestelmän ainoa biologisesti aktiivinen reseptori. Muiden angiotensiinien (esimerkiksi Ang [1–7] ja Ang III) ja AT-2-reseptorin välittämät vaikutukset, kuten proliferaation estyminen ja vasodilataatio, saattavat olla merkittäviä, mutta kliininen näyttö tästä puuttuu.

Koska ACE on tärkein bradykiniiniä metaboloiva entsyymi, aiheuttaa ACE:n estäminen bradykiniinin pitoisuuden lisääntymisen potentimalla sen vasodilatoivaa ja verenpainetta laskevaa vaikutusta. ATR-salpaajat eli ”sartaanit” salpaavat AT-1-reseptorin ja lisäävät siten reniinin aktiivisuutta sekä Ang II -pitoisuuksia, mutta bradykiniinivaikutusta niillä ei ole lainkaan.

Kun kiertävän ja paikallisten RAA-järjestelmien merkitys sydän- ja verisuonitautien patofysiologiassa alkoi selvitä 1970- ja 1980-luvuilla, kehitettiin ensin

reniinin estäjiä salpaamaan järjestelmää. Niitä ei silloin pystytty valmistamaan tablettimuodossa eivätkä ne olleet tehokkaita. Niinpä kaptopriilista tuli 1970-luvun lopulla ensimmäinen suun kautta otettava RAA-järjestelmän estäjä, tarkemmin sanottuna ACE:n estäjä (3). Muita ACE:n estäjiä kehitettiin 1980- ja 1990-luvuilla, ja ATR-salpaajat, joista ensimmäisenä losartaani, tulivat kliiniseen käyttöön 1990-luvulla (4).

Onko sillä väliä, käytetäänkö potilaiden lääkeshoidossa ACE:n estäjää, ATR-salpaajaa vai niiden yhdistelmää? Hintaaeroa ei nykyään ole, ja ACE:n estäjiä sekä ATR-salpaajia käytetään maailmanlaajuisesti lääkkeinä kohonneeseen verenpaineeseen ja sydämen vajaatoimintaan. Niitä suositellaan käytettäväksi diabetes- ja munuaispotilaiden proteinurian ilmaantumisen ehkäisemiseksi ja vähentämiseksi (munuaisten suojaus). Lisäksi niillä ehkäistään sydän- ja verisuonitautitapahtumia riskipotilaiden sekundaaripreventiossa.

Näiden lääkkeiden aikaansaamassa verenpaineen laskussa tai vasemman sydänkammion hypertrofian (LVH) tai proteinurian vähentämisessä ei liene kliinisiä eroja (5). Useissa laaduk-

ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien suurin ero piilee siedettävyydessä

kaissa satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa ACE:n estäjä ja ATR-salpaaja verrattiin suoraan toisiinsa, ei ilmennyt eroja potilaiden sairastuvuuden (sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, aivohalvaus ja vaikea munuaisvaurio) tai kuolleisuuden vähentymisessä, käytettiin kumpaa lääkettä tahansa tai niiden yhdistelmää (6–8). Yhdistelmähoito saattaa lisätä akuutin munuaisvaurion riskiä, eikä sen rutiinimaista käyttöä siksi suositella (9).

On esitetty myös arvioita siitä, etteivät ATR-salpaajat ehkäise sydäninfarkteja yhtä hyvin kuin ACE:n estäjät, mutta nämä väitteet on kiistetty (10,11). Sydämen vajaatoiminnan hoidossa eurooppalaiset suositukset suosivat ensisijaisesti ACE:n estäjiä ja toissijaisesti ATR-salpaajia, mikäli potilas ei siedä ACE:n estäjä (12). Vastaavat yhdysvaltalaisuusositukset asettavat ACE:n estäjät ja ATR-salpaajat samalle viivalle tässä yhteydessä (13).

ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien suurin

ero piilee siedettävyydessä. Kliinisissä lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa ACE:n estäjien haittavaikutuksena todetaan yskää keskimäärin 14 %:lla potilaista, ja määrä vaihtelee perustaudin mukaan niin, että kohonnutta verenpainetta sairastavista potilaista yskää esiintyi 2,8 %:lla, sepelvaltimotautia sairastavista 12 %:lla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavista jopa 28 %:lla.

Yskän vuoksi 3,8 % potilaista lopettaa lääkkeen käytön, mikä vastaa rekisteritietoja todellisesta käytöstä (14). Yskän katsotaan liittyvän bradykiniinipitoisuuden suurentumiseen, eikä sitä siksi esiinny ATR-salpaajien käyttäjillä, joilla näyttää esiintyvän jopa vähemmän haittavaikutuksia kuin lumelääkityillä (15).

Käyttöaiheidensa osalta ACE:n estäjien ja ATR-salpaajien tehokkuudessa ei näytä olevan eroja. Siedettävyydessä eroja kuitenkin ilmenee, mikä kaiken kaikkiaan puoltaa ATR-salpaajien ensisijaisuutta. ■



KAJ METSÄRINNE, LKT, sisätautien ja nefrologian dosentti, ylilääkäri
TYKS, munuaiskeskus

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Bayer Oy, Novo Nordisk Oy), luento-/asiantuntijapalkkio (Astellas Oy, Baxter Oy, Bayer Oy, Boehringer Ingelheim Oy, Vifor Pharma Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk Oy), luottamustoimet (Diabetes Käypä hoito-neuvottelukunta)

KIRJALLISUUTTA

1. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und kreislauf. Scand Archiv Physiol 1898;8:223–71.
2. Fyhrquist F, Metsärinne K, Tikkanen I. Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders. J Hum Hypertens 1995;9(Suppl 5):19–24.
3. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science 1977;196:441–4.
4. Christen Y, Waaber B, Nussberger J, ym. Oral administration of DuP 753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers. Inhibition of pressor response to exogenous angiotensin I and II. Circulation 1991;83:1333–42.
5. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, ym. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? J Am Coll Cardiol 2018;71:1474–82.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, ym. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547–59.
7. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, ym. VA NEPHRON-D investigators: combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369:1892–903.
8. Bangalore S, Fakher R, Toklu B, ym. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. Mayo Clin Proc 2016;91:51–60.
9. Komulainen J, Mervaala E, Syväne M, ym. RAS-järjestelmää lamaavien lääkkeiden yhdistelmä verenpainetaudissa. Vältä viisaasti. Helsinki: Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim 2017 [päivitetty 23.2.2017]. www.kaypahoito.fi.
10. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. BMJ 2004;329:1248–9.
11. Messerli FH, Bangalore S. Angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular events, including the risk of myocardial infarction. Circulation 2017;135:2085–7.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, ym. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology. Eur Heart J 2016;37:2129–200.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, ym. 2017 ACCF/ACC/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines and the heart failure society of America. J Am Coll Cardiol 2017;70:776–803.
14. Vucadinovic D, Vucadinovic AN, Lavalla D, ym. Rate of cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin Pharmacol Ther 2019;105:652–60.
15. Heran BS, Wong MM, Heran IK, ym. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev, julkaistu verkossa 8.10.2008. DOI:10.1002/14651858.CD003822.pub2.