



## مسددهای گیرنده‌های آنژیوتانسین در نارسایی احتقانی قلب

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقدمه

نارسایی قلب نتیجه اختلال در خاصیت عصبی هورمونی بدن است که می‌تواند منجر به اثرات نامطلوب متعددی مانند انقباض عروق، احتباس سدیم، هیپرتروفی بطنی، فیبروز و تغییر وضعیت قلبی گردد. سیستم رنین آنژیوتانسین نشان‌دهنده یک ترکیب مهم از فعالیت عصبی هورمونی در نارسایی قلب است. مطالعات نشان داده است که مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) قادر به کاهش تولید آنژیوتانسین II می‌باشند. معذک یافته‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد ACEIs نمی‌توانند به طور کامل افزایش تولید آنژیوتانسین II را در نارسایی قلب متوقف کنند. با وجود پیشرفت

درمان با ACEIs، غلظت‌های پلاسمایی آنژیوتانسین II و آلدوسترون بعد از یک کاهش ابتدایی ممکن است هر دو بالا روند. امکان دارد تولید آنژیوتانسین II در این بیماران توسط جانمایی غیر از آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا راه‌های آنزیماتیک مثل کیمزهای نسجی که در آن‌ها ACEIs بی‌تاثیرند میانجیگری شود. این عمل را می‌توان به عاملی که آن را فرار آنژیوتانسین و آلدوسترون می‌نامند و در بعضی بیماران دریافت‌کننده ACEIs دیده می‌شود نسبت داد. قابل اهمیت آن است که بیمارانی که فعالیت عصبی هورمونی را با یک درجه بالاتر دارا می‌باشند. در مقایسه با بیماران با فعالیت کمتر حتی وقتی که یک ACEI دریافت می‌کنند

به طور مشخص پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند. از نظر تئوری مسددهای گیرنده‌های آنژیوتانسین (ARBs) پتانسیل بالایی دارند زیرا قادرند که به طور مستقیم عمل آنژیوتانسین II را در روی گیرنده بلوک کنند. صرف‌نظر از این که این آنژیوتانسین از چه راهی تولید شده باشد. به علاوه تحریک زیرگروه گیرنده آنژیوتانسین II ممکن است اثرات مفید اضافی هم نشان دهد. عدم تاثیر این داروها در تولید برادی‌کینین که با ACEIs دیده می‌شود و ممکن است منجر به اثرات زیانباری شود امکان دارد قابلیت تحمل آن‌ها را بهبود بخشد. معذک دخالت در کاهش اثرات برادی‌کینین حتمی نیست. بالاخره با تجویز توام ACEIs و ARBs می‌توان انتظار تولید اثرات انسدادی عصبی‌هورمونی بیشتری داشت تا هر یک از آن‌ها به تنهایی. به علاوه داروهای ARB به علت اثرات فارماکولوژیکی خاص خود تاثیر بیشتری در درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلب دارند تا ACEIs. تعدادی آزمایشات بالینی در مورد خواص این داروها به تنهایی یا توام با ACEIs در روی بیماران انجام شده است.

### ■ مقایسه اثرات داروهای مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین با پلاسبو

در آزمایشاتی که با داروی کاندسارتان (Candesartan)، یک داروی بلوک‌کننده گیرنده آنژیوتانسین در روی ۸۴۴ بیمار مبتلا به نارسایی قلب کلاس II و III انجام گرفت نشان داده شد که این دارو به طور مشخص باعث افزایش تحمل تمرینات بدنی نسبت به پلاسبو می‌گردد و به طور کلی درمان در این بیماران بهتر تحمل شده و عوارض زیانبار با این دارو

نسبت به گروه پلاسبو کمتر است. در مطالعات دیگری که با برخی از داروهای دیگر این گروه مانند لوزارتان، irbesartan و والسارتان انجام گرفت پیدا کردند که این داروها در مقایسه با پلاسبو بهبودی‌های همودینامیک و علامتی بیشتری نشان می‌دهند.

### ■ مقایسه اثرات مسددهای گیرنده‌های آنژیوتانسین با مهارکننده‌های ACE در نارسایی قلب

یک مطالعه مقایسه‌ای که توسط چند تن از محققان با داروی لوزارتان و انالپریل در روی ۱۱۶ بیمار دچار نارسایی قلب انجام گرفت. اختلافات فاحشی بعد از انجام این مطالعه به دست نیامد. در مقایسه با کاپتوپریل عده کمی از بیمارانی که لوزارتان مصرف می‌کردند به علت بروز عوارض دارو مجبور به قطع مصرف شدند (۱۲ درصد در مقابل ۲۰ درصد) و یکی از علل قطع دارو با کاپتوپریل بروز عارضه سرفه بود. موارد بستری شدن در بیمارستان در بیماران مصرف‌کننده لوزارتان کمتر از کاپتوپریل بود. ولی در ایجاد اختلال کلیوی با هم تفاوتی نداشتند. به طور کلی لوزارتان بهتر از کاپتوپریل قابل تحمل بود. مرگ و میر با لوزارتان نسبت به کاپتوپریل ۴/۸ درصد در مقابل ۸/۷ درصد گزارش شد.

در این مطالعه که درمان با لوزارتان همراه با کاهش میزان غیرقابل انتظار مرگ و میر نسبت به کاپتوپریل بود. ولی عده‌ای دیگر با این یافته موافق نبودند و معتقدند که برای درمان نارسایی قلب باید ابتدا از داروهای ACEi استفاده کرد و در صورت عدم تحمل بیماران از ترکیبات

سرفه، بثورات جلدی و اختلال چشایی با کاپتوپریل بیشتر بروز کرده است.

به طور کلی بعد از آزمایشات زیاد نتیجه گرفته شد که داروهای مسدد گیرنده‌های آنژیوتانسین مانند Candesartan عموماً بهتر تحمل شده و در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب و عدم تحمل به ACEI، کمتر دچار ناخوشی و فوت ناشی از سیستم قلبی-عروقی شده‌اند و به طور کلی در بیماران دریافت‌کننده والسارتان مرگ و میر و بستری شدن نسبت به پلاسبو به طور مشخص و معنی‌دار کاهش یافته است. تاثیر والسارتان روی میزان آلدوسترون مشکوک بود ولی در کاهش مرگ معلول نارسایی قلب تاثیر قطعی داشت. اگرچه ACEIs و بتابلوکرها هم باعث نقصان فوت بیماران می‌شدند ولی نتایج بالینی در این دو گروه متفاوت بود ولی میزان آلدوسترون پلاسمایی به عنوان یک شاخص در مواقع بحرانی پیشرفت نارسایی قلب به حساب نمی‌آید و این نکته را نباید از نظر دور داشت که دوز مصرفی لوزارتان بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم (۱۶۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز) اثرش مشهودتر و قابل مقایسه با ACEI بود (۲).

### ■ آیا همه داروهای ACEI قابل مقایسه‌اند

داروهای کاپتوپریل، والسارتان و کاندسارتان در آزمایشات بالینی مختلف به کار رفته‌اند ولی به نظر می‌رسد داروهای جدیدتر این گروه ارجح هستند. داروی رامیپریل (Ramipril) و پریندوپریل (Perindopril) به طور مشخص باعث کاهش انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی و مرگ

آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین بهره جست.

در یک آزمایش بالینی دیگر در روی ۵,۴۷۷ بیمار ۵۰ ساله یا بیشتر که دچار انفارکتوس میوکارد حاد و نارسایی قلب در طول مرحله حاد بیماری یا یک موج Q جدید در ناحیه انفارکتوس قدامی یا انفارکتوس مجدد پیدا شده بود به عمل آمد و تحت درمان با لوزارتان و یا کاپتوپریل قرار داشتند در طول مدت ۲/۷ سال ۹۴۶ مرگ و میر اتفاق افتاد که ۱۸ درصد در گروه لوزارتان و ۱۶ درصد در گروه کاپتوپریل بود. لوزارتان را بیماران بهتر از کاپتوپریل تحمل می‌کردند و کمتر مجبور به قطع دارو می‌شدند. ولی مرگ و میر آن‌ها با هم تفاوت مشخصی نداشت و در این آزمایش پیشنهاد شد که انتخاب اول در درمان بیماران بعد از ابتلا به انفارکتوس حاد میوکارد داروهای ACEI باشد (۱).

### ■ تجویز توام ACEIs + ARBs در مقابل ACEIs به تنهایی

تجربیات متعدد در این موارد نشان می‌دهد تغییرات کوچکی مانند کاهش غلظت ناتریورتیک پپتید مغز و بهبود حداکثر برداشت اکسیژن در موقع تمرینات بدنی در تجویز توام یک داروی ACEI + آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین به وجود می‌آید ولی در اغلب موارد دیگر تفاوتی بین تجویز توام دو گروه دارویی یا هر یک به تنهایی وجود ندارد. ولی تحمل بیماران مبتلا به نارسایی قلب در تجویز توام داروها بهتر بوده است. عوارض داروها در تک‌درمانی با این داروها کمتر به وقوع پیوسته است. ولی هیپوتانسیون و اختلال عملکرد کلیوی در گروه والسارتان و

و میر مبتلایان به بیماری‌های عروقی حتی بدون نارسایی قلب می‌شوند و اگر از داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آنژیوتانسین با مقایسه با داروهای جدید ACEI نام برده شود همین سوال مطرح می‌شود و شناخته شده است که در مصرف کاپتوپریل معایبی مترتب است از قبیل مصرف ۳ بار در روز آن که در پذیرش بیماران اشکال ایجاد می‌کند و عوارضی مانند اختلال چشایی و آنژیوادم که ناشی از وجود عامل سولفیدریل در ملکول آن است (۳).

### ■ نقش آنتاگونیست‌های آلدوسترون در نارسایی قلب

در یک آزمایش بالینی در روی ۱,۶۶۳ بیمار دچار نارسایی قلب، اسپرونولاکتون به طور مشخص موجب کاهش ۳۰ درصد در مرگ و میر و ۳۵ درصد در بستری شدن بیماران گردید، البته همه این بیماران تحت درمان با ACEIs بودند ولی تنها ۱۰ درصد از داروهای بتابلوکر استفاده می‌کردند.

در آزمایش دیگری مصرف آنتاگونیست آلدوسترون در بیماران با انفارکتوس میوکارد جدید که دارای  $LVEF < 40\%$  (حجم ضربه‌ای بطن چپ) و ۷۵ درصد آن‌ها تحت درمان با بتابلوکر و ۸۷ درصد ACEIs دریافت می‌کردند باعث شد که به طور مشخص مرگ و میر آن‌ها کاهش یابد.

### ■ چه موقع باید ARB را توام با ACEI شروع کرد؟

حتی اگر داروهای شناخته‌ای مثل ACEIs به موقع و در زمان لازم بعد از انفارکتوس میوکارد مصرف نگردند می‌توانند عوارضی را به بار

آورند. این موضوع به اثبات رسیده است که در آزمایشات بالینی بیماران مبتلا به نارسایی قلب کلاس II، مصرف انالاپریل داخل وریدی در ساعات اول بعد از انفارکتوس میوکارد باعث بروز عوارض زیانبار و مرگ و میر گردیده است. در آزمایشات با والسارتان در انفارکتوس میوکارد، تجویز توام کاپتوپریل و والسارتان هیچ‌گونه مزیتی نسبت به مصرف کاپتوپریل به تنهایی در بروز مرگ و میر نشان نداده است، بلکه عوارض بیشتری را هم به بار آورده است. ولی در گروهی که با داروهای ACEI درمان شده بودند اضافه کردن کاندسارتان به طور مشخص موجب کاهش مقدار هر یک از مواد ترکیب‌کننده اولیه شده است. به علاوه در بین آن‌ها عده بیمارانی که به علت نارسایی قلب بستری شده بودند کمتر بوده است. این اختلاف قسمتی مربوط به این علت بود که بیماران دچار انفارکتوس میوکارد که با والسارتان بهبود یافته بودند درمان را ۱۲ ساعت تا ۱۰ روز بعد از انفارکتوس شروع کرده بودند در صورتی که در گروه دریافت‌کننده ACEIs نارسایی قلب آن‌ها حداقل برای ۴ هفته استقرار یافته بود. این یافته پیشنهاد می‌کند که اولین هفته بعد از انفارکتوس میوکارد ممکن است بهترین زمان برای شروع تجویز توام ARBs و ACEIs برای حصول اثرات مفید سینرژیستیک آن‌ها نباشد. در مطالعات روی گروه بیماران دچار نارسایی قلب که از والسارتان استفاده می‌کردند و در همین بیماران با نارسایی قلب مزمن تجویز توام ACEIs و ARBs موجب کاهش بستری شدن آن‌ها در بیمارستان در ۲۷/۵ درصد آن‌ها گردید. اگرچه در مرگ و میر آن‌ها تغییری حاصل نشد.

را تحمل کنند بایستی تحت درمان با داروهای آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسینی قرار گیرند. اگرچه در بیمارانی که می‌توانند ACEIs و بتابلوکرها را تحمل کنند. داروهای ARB احتمالاً به طور جزئی تاثیر کمتری دارند. در بیماران دچار نارسایی قلبی کلاس II و III اضافه کردن ARBs به داروهای ACEIs و بتابلوکرها برای آن‌ها مفید بوده و به خصوص موجب کاهش بستری شدن آن‌ها در بیمارستان می‌شود ولی روی مرگ و میر آن‌ها تاثیر کمتری دارند. در بیماران کلاس IV نارسایی قلب که تحت درمان آنتاگونیست آلدوسترون و ACEIs باشند اثر مفید ARBs روشن نیست.

#### منابع

1. Pitt B. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. *Lancet*. 2000; 355: 1582-1587.
2. Pfeffer MA, et al. Effect of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHRM-overall program *Lancet*. 2003; 362: 759-766.
3. Vishal B, Puchi B, Boban M. et al. Angiotensin receptor antagonists in congestive heart failure: Evidence, concern and contraversies. *Cardiology in Review*. 2005; 13: 297-303.
4. Fox KM; Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind, placebo-controlled multicentre trial *Lancet*. 2003; 362: 782-788.

#### ■ تداخل با بتابلوکرها

برخی دلایل حاکی از آن است که در یک گروه کوچک از بیماران با نارسایی قلب که والسارتان دریافت می‌کردند وقتی تحت درمان توام بتابلوکر و ACEI قرار گرفتند و در آن عارضه والسارتان مرگ و میر به حساب می‌آمد، نشان دادند که تمایلی به افزایش بیماری و مرگ و میر انتهایی در این تجویز توام وجود دارد ولی مصرف هر یک به تنهایی نتایج مشخص قابل قبول تری ببار می‌آورد و در آزمایشات بالینی با ACEIs نتایج مفید کاندسارتان مشخص بود و به ۵۵ درصد بیمارانی که بتابلوکر دریافت می‌کردند محدود می‌شد.

#### ■ اثرات زیانبار و قطع ناگهانی درمان

ACEIs در رابطه با سرفه شبه کینین‌ها، آنژیوادم و هیپرکالمی و فور عوارض بیشتری را نشان می‌دهند. اختلال عملکرد کلیوی با ACEIs و ARBs به یک اندازه بروز می‌کند ولی کاهش فشار خون با آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین II شایع‌تر است. در آزمایش بالوزارتان در افراد مسن در مقایسه با کاپتوپریل قطع دارو به علت بروز عوارض به طور مشخص با لوزارتان کمتر از کاپتوپریل بود (۹/۷ در برابر ۱۴/۷ درصد).

از نظر هزینه درمان یک داروی ARB نسبت به کاپتوپریل ژنریک ۶ - ۴ برابر بیشتر هزینه دربر دارد (۴).

#### ■ خلاصه

در کلیه بیماران مبتلا به نارسایی قلبی کلاس II و III که نمی‌توانند داروهای ACEI یا بتابلوکر