



נובמבר 2004

הערות למסמך ESC בנושא: מעכבי האנזים מהפך אנגיוטנזין

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease
The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology

http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/ECDACE_Inhibitors_2004.htm

ד"ר שאול עטר

מכון הלב, בי"ח העמק, עפולה

פרופ' אהוד גרוסמן

מנהל מח' פנימית ד' המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

ד"ר אברהם שוטן

מנהל מח' קרדיולוגית, המרכז הרפואי הלל יפה, חדרה

זהו מסמך מפורט ומקיף בנוגע להיבטים פיזיולוגיים, פרמקולוגיים, המודינמיים, וסקולריים וקליניים של השימוש במעכבי האנזים המהפך אנגיוטנזין (ACE inhibitors) במחלות קרדיו-וסקולריות. בנוסף לכך ניתן למצוא במסמך זה הדרכה מעשית כיצד ומתי להשתמש במעכבי ACE באי-ספיקת לב בתבונה. מסמך זה הוא עדכון של מסמכים קודמים של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי, ומתבסס גם על ההמלצות של ACC/AHA לשימוש במעכבי ACE. המחברים השתמשו במבנה הרגיל של ההמלצות לפי class המחולקות ל-3 רמות ולפי רמת המידע הקיים לגבי כל אחת מהאינדיקציות בדרגות A, B ו C. באופן כללי, האיגוד הקרדיולוגי הישראלי מאמץ את המסמך כלשונו. חשוב להדגיש מספר נקודות העולות מן המסמך והבדלים קלים בינו ובין המלצות ה ACC/AHA.

יש להקדים ולהדגיש כי מחצית התרופות שאליהן מתייחס המסך לא קיימות בשוק המסחרי הישראלי. מאלו הנמכרות בישראל, חלקן הן תרופות גנריות שהאפקט הקליני שלהן על מניעת תמותה ועל הפרוגנוזה של החולים עם אי-ספיקת לב, או עם יתר לחץ דם או לאחר אוטם שריר הלב לא נבדק בפני עצמו במחקרים מבוקרים כפולי סמיות.

פרמקולוגיה

המסמך מדגיש את ההבדלים בין תרופות הקיימות כ pro-drug כגון רמיפריל ואנאלאפריל עם משך השפעה ממושך מאוד וזמינות ביולוגית גבוהה לעומת תרופות הקיימות כתרופה פעילה (active drug) עם משך השפעה קצר יותר (כגון קפטופריל ובנאזפריל).

מחברי המסמך מייחסים למעכבי ACE מעמד של class effect עקב מנגנון הפעולה הדומה שלהן. במקביל הם מציינים כי קיימים הבדלים חשובים באפיונות של מעכבי ACE שונים ברמת הרקמה ופרמקוקינטיקה אופיינית לכל תרופה, מה שיכול תאורטית להוביל לאפקט קליני שונה. למרות זאת, כל התרופות הקיימות בקבוצת מעכבי ACE נחשבות יעילות בהורדת לחץ דם. לכן יש גם לדעתנו להשתמש בתרופות ובמינונים שהוכחו כיעילים במחקרים גדולים ומבוקרים. החשיבות הקלינית של נחונים אלו לא נבדקה מעולם.

השפעות מעכבי ACE

מחברי המסמך מדגישים את תופעת ה"escape", כלומר יצירת אלדוסטרון במסלולים אלטרנטיביים לאחר שימוש כרוני במעכבי ACE, וכן את מסלולי יצירת אנגיוטנזין II דרך מסלולים שאינם תלויים ב ACE.

תגובה עם תרופות אחרות

אין מניעה למתן אספירין ביחד עם מעכבי ACE, וזאת בניגוד לפרסומים קודמים.

התיות קליניות

אי-ספיקת לב

מעכבי ACE מומלצים (class I) לכל החולים עם אי-ספיקת לב סימפטומטית דרגה II-IV או ללא סימפטומים ותפקוד לקוי של חדר שמאל (מקטע פליטה <40%). כמו כן הם מומלצים לכל החולים עם תפקוד לקוי של חדר שמאל עם וברי סימפטומים לאחר אוטם שריר הלב. לגבי אי-ספיקת לב דיאסטולית ההמלצה היא בדרגה IIa. מעכבי ACE משפרים רלקסציה של מיוקרד, גורמים לנסיגה של היפרטרופיה ומורידים גירוי נורואנדוקריני, אך עדיין אין מספיק מידע מחקרי ממוקד באינדיקציה זו. בכל אופן, מודגש שוב הצורך בטיפול במינונים גבוהים גם אם שיפור סימפטומטי הושג במינונים נמוכים יותר.

מחקרים שפורסמו לאחרונה הישוו מעכבי ACE עם חוסמי רצפטור לאנגיוטנזין (ARB). בחלק מהמחקרים נמצא ששתי קבוצות התרופות שוות מבחינת האפקט הקליני. למרות זאת מחברי המסמך מדגישים כי מעכבי ACE הם עדיין תרופת הקו הראשון בטיפול באי-ספיקת לב. המלצות ה AHA/ACC מדגישות כי valsartan & candesartan הן התרופות המומלצות מקבוצה זו לטיפול באי-ספיקת לב לאחר אוטם שריר הלב במידה וקיימת החווית נוגד לטיפול במעכבי ACE.

אוטם שריר הלב

באופן כללי ההמלצה הגורפת (class I) היא למתן מעכבי ACE אך ורק לחולים הנמצאים בסיכון גבוה לאחר אוטם שריר הלב (אוטם קדמי, סוכרת, תפקוד לקוי של חדר שמאל (LVEF<45%) או אי-ספיקת לב בדרגה קלה-בינונית).

המלצה זו היא בניגוד למסמך ה AHA/ACC שפורסם לאחרונה וממליץ על מתן גורף של מעכבי ACE לכל החולים לאחר אוטם (class I).

אין עדיין אחדות דעים לגבי מועד תחילת הטיפול לאחר אוטם. מסמך זה מגדיל טיפול מוקדם (פחות מ 36 שעות לאחר אוטם) כאינדיקציה בדרגה IIa.

במסמך ה-AHA/ACC אין התייחסות ברורה למועד תחילת הטיפול במעכבי ACE. יש לציין כי במטה-אנליזה של מספר רב של מחקרים מבוקרים וכפולי-סמיות נמצא כי בחולים עם לחצי דם נמוכים מ-90 מ"מ כספית שטופלו במעכבי ACE מוקדם לאחר אוטם שריר הלב נמצאה עלייה בתמותה. עובדה חשובה זו לא מוזכרת במסמך הנוכחי.

יתר לחץ דם ומניעה שניונית של סיכון גבוה למחלה קרדיו-וסקולרית בשתי אינדיקציות אלו ההמלצה היא class I, כאשר סיכון גבוה מוגדר כחולי סוכרת וגורם סיכון נוסף או עדות למחלה קרדיו-וסקולרית בעבר.

References:

1. European Heart Journal 2004;25:1454-1470