

INHIBITORY ACE NEBO SARTANY U ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ?

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹Interní kardiologická klinika FN a LF MU Brno

²I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU Brno

Podáváme přehled současných poznatků o ACE inhibitech a blokátorech receptoru 1 pro angiotenzin II u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Data ze studií u hypertenze ukazovala na některé přednosti ACE inhibitorů, výsledky přímého srovnání z velké multicentrické studie ONTARGET však potvrzují předpoklad, že obě lékové skupiny jsou účinné, bezpečné a srovnatelné, není však zřejmě vhodná kombinace ACE-I a AII antagonistů. Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron je dnes základem léčby nemocných v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, teprve další studie ale ukáží, na které úrovni je celý systém nejlepší blokovat.

Klíčová slova: ACE inhibitory, AII antagonisté, hypertenze, ischemická choroba srdeční.

ACE-INHIBITORS OR SARTANS IN CORONARY HEART DISEASE?

We review the current knowledge in ACE-inhibitors and angiotensin II receptor 1 blockers in patients with coronary heart disease. The data from clinical trials in hypertension revealed some advantages of ACE-inhibitors, however results of direct comparison of large multicentric trial ONTARGET confirms the assumption that both pharmaceutical groups are effective, safe and comparable, but the combination of ACE-inhibitors and AII antagonists is probably not advisable. The blockade of system renin-angiotensin-aldosterone is a base of treatment of patients in secondary prevention of coronary heart disease. Only further studies will show on what level it is the most advantageous to block the whole system.

Key words: ACE inhibitors, AII antagonists, hypertension, coronary heart disease.

Interní Med. 2008; 10 (6): 273–276

Systém renin – angiotenzin – aldosteron (RAA) je velmi důležitým regulačním mechanismem k udržení homeostázy a zajištění optimální cirkulace. Bohužel v řadě patologických situací, jakými jsou např. hypertenze, srdeční selhání či cukrovka, je systém hyperaktivován a je nutno jej tlumit. Chronické zvýšení aktivity osy RAA vede totiž ke zhoršení prokrvení životně důležitých systémů, k prohloubení případné myokardiální ischemie, k aktivaci apoptotických procesů, k aktivaci koagulace a v neposlední řadě navozením endoteliální dysfunkce k akceleraci aterosklerogeneze. Z těchto důvodů je nutno hyperaktivovaný systém RAA inhibovat.

Výdej reninu můžeme tlumit přímými inhibitory reninu a částečně β -blokátory. Konverzi angiotenzinu I (AI) na angiotenzin II (AII) brzdíme inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin v periférii můžeme zablokovat aktivací receptorů pro angiotenzin II typu 1 pomocí blokátorů receptorů AT₁ (sartanů). Mezi blokátory této osy řadíme i blokátory aldosteronu (spironolacton a eplerenon). Vzhledem k tomu, že efekt β -blokátorů je v inhibici osy RAA relativně slabý, inhibitory reninu nejsou zatím registrované (aliskiren je zkoušen ve fázi III i v České republice), zůstávají ve středu zájmu dvě komplexně působící skupiny – AIIA (sartany) a ACE-I.

Srovnáme-li obě skupiny, pak není pochyb, že hlavní předností AIIA proti inhibitorům ACE je jejich výborná tolerance. Neobjevuje se kašel, výrazně nižší je i výskyt angioedému. Z těchto důvodů byla u sartanů pozorována větší adherence k léčbě. Výskyt ostatních nežádoucích účinků se neliší, srovnatelné

je riziko hyperkalemie (nutno počítat se zvýšením v průměru o 0,5 mmol/l), obdobný je i teratogenní efekt na vývoj urogenitálního systému v druhém trimestru gravidity, proto je nutno obě skupiny vysadit do konce 3. měsíce gravidity!

Jsou rozdíly účinku v jednotlivých indikacích? Ke tradičním indikacím obou skupin patří hypertenze. Vzhledem k velmi příznivému dopadu léčby na ovlivnění prognózy nemocných a na regresi hypertrofie levé srdeční komory by blokáda systému renin – angiotenzin neměla chybět v žádné kombinaci. Na základě prací sledujících antihypertenzní účinek farmakoequivalentních dávek AIIA a ACE-I bylo konstatováno, že díky zvýšení nabídky natriuretické a vazodilatačně působícímu bradykininu jsou inhibitory ACE na snížení krevního tlaku i na úpravu endoteliální dysfunkce mírně účinnější. Tento malý handicap v porovnání s lepší snášenlivostí však není důvodem k preferenci ACE-I vůči AIIA. Obě skupiny jsou si i dle doporučených postupů při léčbě hypertenze rovnocenné. Proti ostatním antihypertenzivům mají obě skupiny řadu výhod. Stačí připomenout příznivý metabolický efekt, nejvýraznější dopad léčby na regresi hypertrofie levé komory, snížení rizika vzniku či recidivy fibrilace síní a zlepšení morbiditně-mortalitních ukazatelů ve srovnání s diuretiky, β -blokátory či s druhou řadou antihypertenziv. Z těchto důvodů by blokáda osy RAA neměla chybět v medikaci u žádného hypertonika. Kombinace obou skupin dohromady není racionální, dosažený farmakodynamický účinek je výrazně menší nežli při kombinaci s antihypertenzivy s jiným mechanismem účinku. Jedinou indikací pro kombinaci

ACE-I a AIIA je zatím klinicky významná proteinurie, relativní indikací je nedostatečná kontrola krevního tlaku u pacienta se srdečním selháním (po infarktu myokardu) léčeného doporučenou čtyřkombinací (ACE-I nebo AIIA, β -blokátor, diuretikum, blokátor aldosteronu).

Druhou důležitou indikací sartanů i inhibitorů ACE je prevence či zpomalení progresu diabetické i nediabetické nefropatie. Mechanismus účinku obou skupin je srovnatelný – podílí se přestup proteinů do primární moči na základě poklesu glomerulárního tlaku při specifické dilataci vas efferens. Vedle toho se pravděpodobně účastní i zlepšení selektivity bazální membrány s menší stimulací mesangia a matrix k proliferaci po snížení stimulace receptorů AT₁. Rovněž výsledky klinických studií dokumentujících příznivý účinek jsou u obou skupin srovnatelné. Kombinace obou skupin v této indikaci může být přínosem a je doporučována.

Nově jsou doklady o efektu AIIA i ACE-I v prevenci vzniku či recidivy fibrilace síní i úspěšnosti kardioverze. I v této indikaci mají obě skupiny srovnatelné výsledky založené jak na prospektivních, tak retrospektivních klinických studiích. Zda je podkladem příznivého „antiarytmického“ účinku příznivý efekt blokády RAA na remodelaci srdečních síní a proliferaci fibroblastů či se více uplatní kalium-retenční efekt, není jasné. Nicméně ani u nemocných s anamnézou epizod paroxysmální či perzistující fibrilace síní nebo pacientů, u kterých je plánována kardioverze, by neměly chybět inhibitory ACE či sartany. Metaanalýzy řady studií dokumentují asi 50% pokles výskytu fibrilace

lace síní, prevence recidivy a úspěšnosti kardioverze při léčbě zaměřené na blokádu systému RAA.

Jsou-li si ve všech třech uvedených indikacích obě skupiny rovnocenné, zcela jiná však je situace u chronického srdečního selhání. Zde jsou zřejmě výhodnější inhibitory ACE. AIIA indikujeme při intoleranci inhibitorů ACE – při výskytu suchého dráždivého kašle.

Posledními indikacemi, kde bohužel nevíme, zda jsou si inhibitory ACE a AIIA rovnocenné, jsou nemocní léčení v rámci sekundární prevence aterosklerózy. Významnou indikací pro podávání inhibitorů ACE je ischemická choroba srdeční, zejména stavy po infarktu myokardu. Jak podání v subakutní fázi infarktu, tak užití v odstupu, tedy v chronické fázi choroby, vedla léčba ACE-I k poklesu úmrtnosti řádově o pětinu. Ze stejných důvodů jsou inhibitory ACE indikovány u nemocných po překonané mozkové příhodě či po tranzitorní mozkové ischemii. Pro příznivé ovlivnění výskytu kardiovaskulárních příhod či úmrtnosti při léčbě sartany v těchto indikacích nejsou přesvědčivé důkazy a některá data ze studií ukazují dokonce nepříznivý trend (tabulka 1).

Varování, že sartany by mohly dokonce zvyšovat výskyt infarktů myokardu, přišlo především z nesprávně provedené analýzy studie CHARM, která srovnávala léčbu candesartanem s ACE inhibitory či placebem (při intoleranci) (tabulka 2).

Z tabulky je patrné, že došlo k výraznému snížení mortality i nefatálních infarktů myokardu, nebyl však pozorován rozdíl na hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a počty revaskularizací.

Odpověď, zda v sekundární prevenci infarktu myokardu jsou obě skupiny rovnocenné, nebo je některá lepší, přinesla až studie ONTARGET, která byla přednesena na kongrese ACC v Chicagu na konci března 2008 a současně publikována v New England Journal of Medicine.

Studie sledovala 25 577 nemocných s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou chorobou dolních končetin či mozku, nebo s diabetes mellitus a orgánovým poškozením. Studie probíhala ve 40 zemích (včetně České republiky) v 733 centrech. Studie začínala tzv. run in periodou, kdy bylo užíváno 2,5 mg ramiprilu nebo 40 mg telmisartanu a byla zjišťována tolerance preparátů. Pokud pacienti lék netolerovali, nebyli dále randomizováni. Celkem bylo takto vyloučeno 3 399 nemocných, většina pro špatnou compliance, 597 pro hypotenzi, 223 pro hyperkalemii. Nemocní pak byli randomizováni na léčbu ramipilem 10 mg nebo telmisartanem 80 mg denně nebo kombinací obou. Studie byla ukončena v souladu s protokolem po dosažení konečného počtu sledovaných cílů (endpointů). Základní charakteristiku nemocných při randomizaci ukazuje tabulka 3.

Všichni nemocní měli velmi dobrou doprovodnou léčbu, jak ukazuje tabulka 4.

Tabulka 1. Výskyt infarktu myokardu v klinických studiích s AII antagonisty

Studie	Charakteristika nemocných	Léčba	N	Doba sledování (roky)	Počet IM
IDNT	diabetici 2. typu s nefropatií	placebo	569	2,6	51
		irbesartan	579		48
		amlodipin	567		29
RENAAL	diabetici 2. typu s nefropatií	placebo	762	3,4	68
		losartan	751		50
SCOPE	starší hypertonici	placebo	2400	3,7	63
		candesartan	2477		70
LIFE	hypertonici s hypertrofií levé komory	atenolol	4588	4,8	188
		losartan	4605		198
VALUE	rizikovní hypertonici	amlodipin	7596	4,2	313
		valsartan	7649		369
CHARM	srdeční selhání	placebo	3796	3,1	190
		candesartan	3803		176
OPTIMAAL	po IM	captopril	2733	2,7	379
		losartan	1744		384
VALIANT	po IM	captopril	4909	2,1	840
		valsartan	4909		820
		kombinace	4885		775

Tabulka 2. Výsledky studie CHARM

Parametr	Počet příhod		RRR	p	NNT
	candesartan (n = 3803)	placebo (n = 3796)			
KV mortalita a nefatální IM	775	868	0,87	0,004	40
nefatální IM	116	148	0,77	0,03	118
KV mortalita	691	769	0,88	0,01	48
IM a náhlá smrt	459	522	0,86	0,02	59
náhlá smrt a fatální IM	360	394	0,89	0,11	nelze
hospitalizace pro nestabilní AP	394	397	0,97	0,60	nelze
koronární revaskularizace	236	241	0,96	0,60	nelze

Tabulka 3. Základní charakteristika nemocných ve studii ONTARGET

	ramipril	telmisartan	kombinace
počet nemocných	8 576	8 542	8 502
věk (roky)	66,4 ± 7,2	66,4 ± 7,1	66,5 ± 7,3
TKs (mmHg)	141,8 ± 17,4	141,7 ± 17,2	141,9 ± 17,6
TKd (mmHg)	82,1 ± 10,4	82,1 ± 10,4	82,1 ± 10,4
TF	67,9 ± 12,2	68,0 ± 12,3	67,7 ± 12,2
cholesterol (mmol/l)	4,9 ± 1,1	4,9 ± 1,1	5,0 ± 1,2
kreatinin (μmol/l)	93,5 ± 2,8	93,8 ± 22,8	93,8 ± 22,8
% žen	27,2	26,3	26,5
% ICHS	74,4	74,5	74,7
% IM	48,3	49,3	49,3
% hypertenze	69,0	68,6	68,5
% diabetes mellitus	36,7	38,0	37,9
% kuřáků	12,4	12,4	12,9

Za 6 týdnů krevní tlak poklesl o 6,4/4,3 mmHg při léčbě ramipilem, o 7,4/5,0 mmHg při léčbě telmisartanem a o 9,8/6,3 při léčbě kombinací. Tento trend pokračoval po celou dobu studie, kdy pokles tlaku při léčbě telmisartanem byl o 0,9/0,6 mmHg větší a při léčbě kombinací o 2,4/1,4 mmHg větší než při léčbě ramipilem i na konci studie.

Počet nemocných, kteří ukončili studii pro nežádoucí účinky na léčbě ramipilem, byl 2 099 (24,5 %), na léčbě telmisartanem 1 962 (23,0 %) a na

Tabulka 4. Doprovodná léčba ve studii ONTARGET

	ramipril	telmisartan	kombinace
počet nemocných	8 576	8 542	8 502
% statinů	61,0	62,0	61,8
% betablokátorů	56,5	56,9	57,4
% ASA	75,5	75,7	76,0
% clopidogrel (ticlopidin)	10,8	11,3	11,0
% diuretik	28,6	27,6	27,7
% Ca blokátorů	32,2	32,6	33,7

Tabulka 5. Hlavní výsledky studie ONTARGET

	ramipril (n = 8576)	telmisartan (n = 8542)	kombinace (n = 8502)	telmisartan versus ramipril (poměr rizik)	kombinace versus ramipril (poměr rizik)
úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace na SS	1412 (16,5 %)	1423 (16,7 %)	1386 (16,3 %)	1,01	0,99
úmrtí z KV příčin, IM, CMP	1210 (14,1 %)	1190 (13,9 %)	1200 (14,1 %)	0,99	1,00
infarkt myokardu	413 (4,8 %)	440 (5,2 %)	438 (5,2 %)	1,07	1,08
CMP	405 (4,7 %)	369 (4,3 %)	373 (4,4 %)	0,91	0,93
hospitalizace pro srdeční selhání	354 (4,1 %)	394 (4,6 %)	332 (3,9 %)	1,12	0,95
úmrtí na KV příčiny	603 (7,0 %)	598 (7,0 %)	620 (7,3 %)	1,12	1,17
úmrtí na non KV příčiny	411 (4,8 %)	391 (4,6 %)	445 (5,2 %)	1,10	1,26
úmrtí celkem	1014 (11,8 %)	989 (11,6 %)	1065 (12,5 %)	1,07	1,16

léčbě kombinací 2495 (29,3 %) ($p < 0,001$). Hlavní rozdíl byl ve vyšším výskytu hypotenze ($p < 0,001$), průjmu ($p < 0,001$) a renální insuficience ($p < 0,001$) při léčbě kombinací.

Hlavní výsledky ukazuje tabulka 5.

Z tabulky je patrné, že ani jeden parametr nedosáhl statistické významnosti a z pohledů hlavních cílů je léčba ramipilem, telmisartanem i kombinací srovnatelná.

Z vedlejších cílů nebyl rozdíl v počtu revaskularizací, počtu hospitalizací pro anginu pectoris, počtu nově diagnostikovaného diabetes mellitus, počtu nových srdečních selhání, počtu nové fibrilace síní. Jediný rozdíl by ve výskytu renálního selhání, které bylo statisticky významně častější při kombinační léčbě (10,2 % vs 10,6 % vs 13,5 %, $p < 0,001$).

Studie ONTARGET potvrdila rovnocennost All antagonisty telmisartanu a ACE inhibitoru ramiprilu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a zároveň zřetelně upozornila na nebezpečí zhoršení renálních funkcí při léčbě kombinací obou preparátů.

Výsledky studie ONTARGET jsou velmi podobné výsledkům studie VALIANT, obě studie ukazují, že léčba kombinací All antagonistů a ACE inhibitorů je provázena významným rizikem nežádoucích účinků. Obě tyto studie jsou prováděny u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, resp. po infarktu myokardu. Toto je v rozporu s výsledky studií u srdečního selhání – CHARM a ValHEFT, kde kombinační léčba naopak vedla ke snížení počtu hospitalizací bez zvýšení nežádoucích účinků.

Závěr

Pro klinickou praxi doporučujeme podávání ACE inhibitorů nebo All antagonistů (sartanů) v maximálně tolerované dávce u všech nemocných v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Není rozhodující, které lékové skupině dáme přednost. Nedoporučujeme ale zatím používat kombinační léčbu, pokud pro ni nejsou jiné důvody jako klinicky významná proteinurie nebo nekontrolovaná hypertenze.

Práce byla podpořena VVZ MŠMT 0021 622 402

Literatura u autora

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jspinar@fnbrno.cz