

Metabolické účinky antihypertenziv

V rámci XX. výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně proběhlo pod předsednictvím prof. MUDr. J. Filipovského, CSc., (II. interní klinika LF UK a FN Plzeň) symposium společnosti Servier nazvané Metabolické účinky antihypertenziv. Stále aktuálním tématem v léčbě hypertenze provedli účastníky symposia MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D., (II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně), prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, (II. interní klinika LF UK a FN v Plzni) a prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., (II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze).

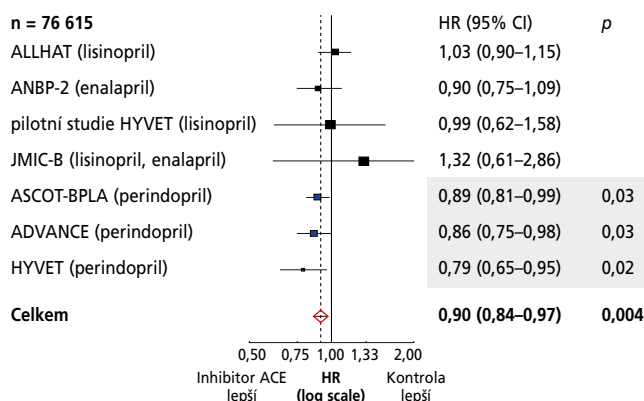
Na volbě prvního antihypertenziva záleží! Vliv blokátorů RAAS na celkovou mortalitu hypertoniků

Ivan Řiháček

Kardiovaskulární choroby jsou stále nejčastější příčinou úmrtí mužů i žen. V České republice mají kardiovaskulární choroby na svědomí každé druhé úmrtí. Podle celosvětové analýzy u 56 milionů úmrtí v roce 2000, ve které byla mortalita přiřazena jednotlivým rizikovým faktorům, je vedoucí příčinou smrti hypertenze s podílem téměř 13 % [1]. Jak ukazují výsledky některých studií, terapeutické snížení krevního tlaku může vést k poklesu kardiovaskulární i celkové mortality [2]. Adekvátní antihypertenzní léčba by tedy mohla významným způsobem ovlivnit počet úmrtí na celém světě.

Aktuální evropské i české standardy doporučují v léčbě hypertenze jako terapii první volby blokátory systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Jedním z důvodů přednostního podávání inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI) v terapii hypertenze je jejich prokázaný vliv **na snížení celkové mortality u hypertoniků v sekundární prevenci**. V metaanalýze všech randomizovaných studií zahrnujících téměř 10 000 pacientů, které hodnotily účinnost ACEI podávaných v akutní fázi infarktu myokardu, bylo zjištěno snížení 30denní celkové mortality při léčbě ACEI v porovnání s kontrolní skupinou o 7 % [3]. Významně nižší celková mortalita při léčbě ACEI v porovnání s placebem byla zjištěna také v metaanalýze studií HOPE, EUROPA a PEACE [4] u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory (23 % vs. 26,8 %) a se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) (7,8 % vs. 8,9 %).

Většinu pacientů, u nichž léčíme hypertenzi, tvoří ovšem hypertonici v primární prevenci. Zcela nedávno byla publikována největší mezinárodní metaanalýza výsledků studií v oblasti antihypertenzní léčby [5]. Cílem této analýzy bylo zhodnotit vliv blokátorů RAAS na snížení celkové mortality v jejich hlavní indikaci hypertenze. Zahrnuty byly morbi-mortalitní studie s ACEI nebo sartany realizované v letech 2000–2011. Podíl zařazených pacientů s hypertenzí musel přesahovat 66 % a celková mortalita musela být předem specifikovaným sledovaným parametrem. Analyzováno bylo 20 studií čítajících téměř 160 000 pacientů. Průměrná délka sledování byla 4,3 roku. Hromadná analýza výsledků ukázala statisticky významné snížení celkové mortality při blokádě RAAS v porovnání s jinou antihypertenzní léčbou nebo placebem o 5 %. Zajímavé bylo porovnání poklesu celkové mortality při léčbě ACEI, který činil 10 % ($p = 0,004$), a při léčbě sartany, kde



Van Vark LC, Bertrand M, Fox K, Mourad JJ, Boersma E, et al. Eur Heart J 2012; published online April 17.

Obr. 1 – Vliv jednotlivých ACEI na celkovou mortalitu hypertoniků

byl zjištěn statisticky nevýznamný pokles o 1 %. Nejvýznamnějšího snížení celkové mortality bylo dosaženo ve třech studiích, kde byl podáván perindopril, a to o 13 % ($p < 0,001$) (obr. 1). Prokázat snížení celkové mortality při antihypertenzní léčbě není snadné, protože celková mortalita je tvořena jen z 50 % mortalitou z kardiovaskulárních příčin. Proto je dosažení tohoto efektu při léčbě perindopilem velmi směřodátným výsledkem.

Závěr

Vzhledem k tomu, že hypertenze je rizikovým faktorem, jemuž je přisuzována nejvyšší mortalita, je adekvátní léčba vysokého krevního tlaku zcela zásadní. Podle medicíny založené na důkazech jsou z hlediska snižování mortality vhodnými antihypertenzivy ACEI, z nichž nejprůkaznější data máme pro perindopril. Sartany snížení celkové mortality u hypertoniků neprokázaly. Nově publikovaná rozsáhlá metaanalýza potvrdila, že na volbě prvního antihypertenziva skutečně záleží. Podle jejích výsledků může léčba ACEI zachránit 12 životů na 1 000 hypertoniků léčených po dobu čtyř let. I toto relativně nízké snížení mortality může mít celosvětově velký dopad z důvodu široké populace pacientů s hypertenzí.

Diuretika v léčbě hypertenze: mýty a fakta

Hana Rosolová

V medicíně existuje celá řada mýtů. Tyto mýty se snažíme bořit pomocí vědeckých fakt. Thiazidová diuretika jsou spolu s chlorthalidonem a indapamidem používána ja-



ko základní lék u hypertenze. V současné praxi je nejčastěji podávaným diuretikem hydrochlorthiazid (HCTZ). Prof. Rosolová se pokusila změnit zažitý pohled na tento lék a zaměřila se na čtyři rozhodující vlastnosti, které by mělo antihypertenzivum splňovat:

- **účinně snižuje krevní tlak,**
- **snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod,**
- **je vhodné pro použití v kombinacích,**
- **je dobře tolerováno.**

Pro porovnání **antihypertenzní účinnosti** zvolila největší metaanalýzu randomizovaných studií, ve kterých byl HCTZ porovnáván s antihypertenzivy z jiných tříd, s celkovou populací 1 668 pacientů [6]. Krevní tlak byl měřen pomocí ambulantního monitorování. Antihypertenzní účinnost HCTZ byla statisticky významně nižší ($p < 0,001$) než u všech ostatních tříd antihypertenziv (ACEI, sartanů, beta-blokátorů i blokátorů kalciového kanálu [CCB]). Ve studii [7], která porovnávala HCTZ s chlorthalidonem, dosáhl chlorthalidon od 2. do 8. týdne léčby většího snížení sTK měřeného v ordinaci než HCTZ. Při 24hodinovém monitorování byl tento rozdíl nápadný zejména v ranních hodinách, což je z klinického hlediska velmi významné. **Tyto výsledky boří první klinický mýtus o spolehlivé antihypertenzní účinnosti HCTZ v porovnání s ostatními antihypertenzivy.**

Další zažitou představou o HCTZ je jeho vliv na **snížení výskytu závažných kardiovaskulárních příhod**. Přehled klinických studií s diuretiky, které hodnotily jejich vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, ukazuje u chlorthalidonu 36% snížení rizika cévních mozkových příhod (CMP) [8], 41% snížení mortality a 58% snížení rizika ICHS [9], u indapamidu podávaného v kombinaci 28–29% snížení výskytu CMP [10,11], 21% snížení celkové mortality a 23% snížení kardiovaskulární mortality [12], zatímco při léčbě HCTZ bylo riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin pětkrát vyšší než u placeba, celková mortalita vzrostla o 16 % a výskyt ICHS o 44 % [9]. Studie MRFIT [9] porovnávala intenzivní a běžnou antihypertenzní léčbu u mužů ve věku 35–57 let s rizikovými faktory aterosklerózy. V intenzivně léčené skupině měli pacienti léčení HCTZ o 6 % vyšší kardiovaskulární mortalitu v porovnání se skupinou s obvyklou péčí, zatímco u pacientů, kteří užívali **chlorthalidon**, byla v intenzivně léčené skupině kardiovaskulární mortalita o 58 % nižší. Po převedení z HCTZ na chlorthalidon došlo v intenzivně léčené skupině ke snížení kardiovaskulární mortality o 28 % v porovnání se skupinou s obvyklou péčí. V loňském roce bylo publikováno porovnání HCTZ a chlorthalidonu z hlediska výskytu kardiovaskulárních příhod vycházející z této studie [13]. Ukázalo významně příznivější výsledky u pacientů léčených chlorthalidonem v porovnání s HCTZ ($p = 0,0016$).

Snížení kardiovaskulární morbidity a mortality prokázal na rozdíl od HCTZ také **indapamid**. V placebem kontrolované studii HYVET [12] bylo 3 845 hypertoniků nad 80 let léčeno indapamidem (74 % v kombinaci s perindopilem). Tato léčba statisticky významně snížila výskyt CMP o 30 %, fatálních CMP o 39 %, výskyt srdečního selhání o 64 %, všech kardiovaskulárních příhod o 34 %, kardiovaskulární mortalitu o 23 % a celkovou mortalitu o 21 %. **Velké množství dat ukazuje, že neplatí ani další**

zažitá představa o HCTZ týkající se jeho účinků na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod.

Máme tedy důkazy o lepších výsledcích antihypertenzní léčby chlorthalidonem a indapamidem, ale můžeme namítnout, že HCTZ je nesmírně přínosný při **kombinované terapii**. Z tohoto pohledu je důležitá studie ACCOMPLISH [14], která hodnotila kardiovaskulární morbiditu a mortalitu při léčbě hypertenze kombinací benazepril + amlodipin a benazepril + HCTZ. Tato mezinárodní dvojitě zaslepená randomizovaná studie zahrnovala 11 506 hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Byla ukončena předčasně z důvodu výrazně lepší účinnosti kombinace ACEI + CCB v porovnání s kombinací ACEI + HCTZ. Doba do výskytu první kardiovaskulární příhody (včetně úmrtí) byla významně delší u kombinace ACEI + CCB (snížení rizika o 20 %, $p = 0,0002$). Krevní tlak se přitom v obou terapeutických ramenech snížil stejným způsobem.

Ve studii, která porovnávala antihypertenzní účinnost kombinace indapamid + amlodipin a HCTZ + amlodipin u starších pacientů, byla zjištěna lepší kompenzace izolované systolické hypertenze u kombinace s indapamidem [15]. Ve studii ADVANCE [16] prokázala fixní kombinace indapamidu s perindopilem po pěti letech léčby u více než 11 000 diabetiků bez ohledu na přítomnost hypertenze snížení celkové mortality o 14 %, snížení kardiovaskulární mortality o 18 %, snížení výskytu koronárních příhod o 14 % a renálních příhod o 21 % v porovnání s placebem. **Výhodné použití HCTZ v kombinacích je tedy dalším mýtem, který vyvracejí nová vědecká fakta.**

Zbývající představou o HCTZ je jeho dobrá **snášenlivost**. Vzhledem k vysoké koexistenci hypertenze a diabetu jako kardiovaskulárních rizikových faktorů je důležitá absence nežádoucích metabolických účinků antihypertenzní léčby. Již v roce 2004 ukázala metaanalýza studií s diuretiky zvýšení rizika nově vzniklého diabetu [17]. Porovnání incidence diabetu při léčbě diuretiky, ostatními antihypertenzivy a u placeba ukázalo, že pokud jsou diuretika stanovena jako referenční léčba, je výskyt nově vzniklého diabetu u beta-blokátorů nižší o 10 %, u placeba o 23 %, u CCB o 25 % a u ACEI o 33 % [18].

Naopak indapamid zachovává hodnotu glykemie i u hypertoniků s diabetem 2. typu. Po 24 týdnech léčby indapamidem nebyla prokázána statisticky významná změna lačné ani postprandiální glykemie, ani glykovaného hemoglobinu [19].

Snášenlivost léku dobře odráží dodržování léčby ze strany pacientů. Tři studie, které hodnotily dodržování antihypertenzní léčby, prokázaly nejnižší míru compliance u diuretik. Podle první ze studií [20] užívalo diuretika po jednom roce pouze 20,8 % pacientů a po čtyřech letech 16,4 %, v porovnání s 46,5 %, resp. 34,7 % u beta-blokátorů, 54,1 %, resp. 40,3 % u CCB, 60,7 %, resp. 46,5 % u ACEI a 67,4 %, resp. 50,9 % u sartanů. K podobným výsledkům došla i další studie [21], kde bylo zjištěno relativní riziko přerušení léčby během pěti let sledování v porovnání s ACEI 1,83 u diuretik, 1,64 u beta-blokátorů, 1,08 u CCB a 0,92 u sartanů. Metaanalýza, která hodnotila dodržování antihypertenzní léčby ACEI a diuretiky, zjistila významně vyšší complinace při léčbě ACEI [22]. **Tyto vědecké údaje boří i poslední mýtus o bezpečnosti thiazidových diuretik.**

Závěr

Nové vědecké poznatky vyvracejí zažitě představy o účinnosti a bezpečnosti thiazidových diuretik, a tím i důvody, proč by měl být HCTZ nejpoužívanějším diuretikem. Diuretika mají v léčbě hypertenze jistě své nezastupitelné místo. Ve světle vědeckých poznatků se ale doporučuje volit raději chlorthalidon nebo indapamid nejen z důvodu dobré antihypertenzní účinnosti a lepší snášenlivosti, ale zejména z důvodu prokázaného snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

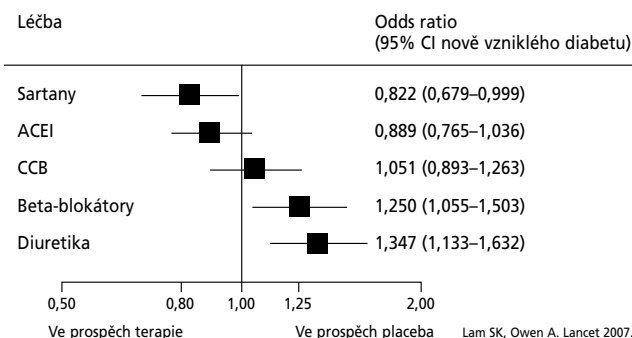
Volba kombinací léčby hypertenze a riziko metabolických komplikací

Aleš Linhart

Po zavedení nových CCB a ACEI ukázalo jejich porovnání se zavedenými diuretiky a beta-blokátory v léčbě hypertenze srovnatelný vliv na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Tento skeptický pohled vycházel ovšem z výsledků starších studií s diuretiky a beta-blokátory, které svým designem již neodpovídají současným požadavkům na klinické studie. Uvedený argument skeptiků nemůže obstát ve světle nových studií, které prokázaly významný přínos kombinace ACEI a CCB.

Ve studii ASCOT [23] vedla kombinace perindopril + amlodipin k významně většímu snížení výskytu všech sledovaných kardiovaskulárních příhod v porovnání s kombinací atenolol + thiazidové diuretikum. Synergický účinek perindoprilu a CCB prokázala také *post hoc* analýza studie EUROPA [24], ve které byl výskyt kardiovaskulárních příhod po pěti letech léčby u této kombinace o 35 % nižší než u CCB podávaného s placebem ($p = 0,0147$). Tato kombinace zajistila také o 46 % nižší celkovou mortalitu ($p < 0,01$). Jak již bylo uvedeno, ve studii ACCOMPLISH [14] bylo dosaženo podobného snížení TK při podávání kombinace ACEI + amlodipin i ACEI + HCTZ. Při kombinaci ACEI + amlodipin bylo ovšem zjištěno o 20 % nižší riziko výskytu kardiovaskulárních příhod. **Kombinace ACEI s CCB je tedy nejúčinnější kombinací s doloženými účinky na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.**

Kombinace hypertenze s dyslipidemií a poruchou metabolismu glukózy představuje společné kardiometabolické riziko. Proto jsou při antihypertenzní léčbě velmi významné její **metabolické účinky**. Přehled studií ukázal různý vliv antihypertenziv na inzulínovou senzitivitu: snížení bylo zjištěno u beta-blokátorů a diuretik, naopak zvýšení u ACEI a sartanů. **Zvýšení inzulínové senzitivity při léčbě založené na blokádě systému renin-angiotensin je nejspíše důvodem snížení rizika nového vzniku diabetu (DM).** Ve studii LIFE [25] byl zjištěn o 25 % nižší výskyt nově vzniklého DM u pacientů léčených 6,5 roku losartanem v porovnání s atenololem ($p = 0,001$). Ve studii ASCOT [23] vedlo podávání amlodipinu s perindoprilem ke snížení rizika incidence DM v porovnání s kombinací atenolol + thiazidové diuretikum po pěti letech o 30 %. Otevřená nerandomizovaná prospektivní studie ADAPT [26] ukázala rovněž mírně nižší výskyt nově vzniklého diabetu u pacientů léčených ramipriem ($n = 1\,350$) v porovnání s pacienty s diuretikem ($n = 661$), a to v pod-



Obr. 2 – Srovnání incidence diabetu při léčbě různými antihypertenzivy s placebem – reanalýza výsledků 22 studií

mínkách reálné ambulantní praxe. Tyto výsledky potvrdila i metaanalýza sedmi velkých studií s blokátory RAAS (HOPE, LIFE, CAPP, ALLHAT, VALUE, ANBP-2, ASCOT). Již popisovaná metaanalýza zahrnující 22 studií a 143 153 nemocných [18], která porovnávala riziko nově vzniklého DM u jednotlivých tříd antihypertenziv, ukázala, že v porovnání s placebem [27] **incidenci DM zvyšují diuretika a beta-blokátory, CCB mají neutrální vliv a blokátory RAAS ji snižují** (obr. 2). Význam nově vzniklého DM z hlediska kardiovaskulárního rizika dokládá studie z roku 2004 ($n = 795$, délka sledování 13 let) [17], ve které měli pacienti se známým i s nově vzniklým DM srovnatelné riziko vzniku kardiovaskulární příhody, které bylo třikrát vyšší než u osob bez diabetu. **Podle výsledků rozsáhlých studií DM významně ovlivňuje riziko koronárních příhod i CMP. Proto je rozvoji nového DM u pacientů s hypertenzí třeba zamezit a myslet na tento parametr i při výběru antihypertenzní léčby.**

Prof. Linhart se zmínil také o interakci mezi hypolipidemickou a antihypertenzní léčbou. Příkladem může být studie ASCOT [23], která ukázala, že podávání atorvastatinu vedlo u pacientů léčených kombinací amlodipin + perindopril ke snížení výskytu koronárních příhod o 53 %, zatímco při kombinaci atenolol + HCTZ byl účinek statinu statisticky nevýznamný. Význam mohou mít i rozdíly v koncentraci HDL cholesterolu, který byl ve skupině s kombinací CCB + ACEI o 0,11 mmol vyšší ($p < 0,0001$). HDL cholesterol je spolu s LDL cholesterolem hlavním prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality a zvýšení jeho koncentrace může částečně vysvětlit příznivý vliv kombinace ACEI + CCB na výskyt koronárních příhod.

Závěr

Klinické studie prokázaly, že kombinace ACEI s CCB zlepšuje strukturální i funkční postižení cév u hypertoniků. Je navíc metabolicky výhodná, neboť snižuje incidenci nově vzniklého diabetu a zlepšuje lipidový profil. Při kombinaci se statiny velmi výrazně snižuje kardiovaskulární morbiditu. Klinická data z rozsáhlých studií prokázala přínos této kombinace v prevenci kardiovaskulárních příhod a snížení celkové mortality. Proto by ACEI s CCB měly představovat kombinaci první volby při léčbě hypertenze, což se odráží i v aktuálních doporučeních České společnosti pro hypertenzi.

Literatura je k dispozici u přednášejících.

MUDr. Zuzana Zafarová