

Inhibitory ACE, nebo sartany v léčbě hypertenze: zbytečná diskuse?

Jan Václavík, Jiří Slíva

Při léčbě esenciální hypertenze je u naprosté většiny pacientů nutné k dosažení cílových hodnot krevního tlaku podávat antihypertenzní léky. Dle současných guidelines můžeme pro léčbu hypertenze volit jakékoliv z pěti hlavních tříd antihypertenziv v monoterapii nebo kombinaci: diuretika, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) a sartany (blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II) [1].

Všech pět základních skupin léků má srovnatelnou účinnost při snížení krevního tlaku a při podávání plné dávky vede k průměrnému poklesu systolického krevního tlaku o 9,1 mm Hg a diastolického o 5,5 mm Hg [1,2]. Při výběru vhodného léku je ale nezbytné zohlednit komorbiditu a přidružená onemocnění pacienta (viz tabulku 1) a také kontraindikace jednotlivých skupin antihypertenziv [1]. Z doporučení je zřejmé, že v přítomnosti většiny komorbidit se antihypertenzní léčba zahajuje podáváním inhibitorů systému renin-angiotensin (RAS) (tedy inhibitorů ACE nebo sartanů).

Inhibitory ACE a sartany jsou srovnatelně účinné ve snižování krevního tlaku, redukci proteinurie a zabránění progresu renálních onemocnění [1,3,4]. Příznivě ovlivňují morbiditu a mortalitu pacientů po infarktu myokardu a se srdečním selháním [1,4]. Inhibitory ACE (ACEI) bylo donedávna u některých stavů (zejména chronických onemocnění ledvin a proteinurie) doporučováno kombinovat se sartany. Současné použití kombinace ACEI se sartanem vedlo v menších a studiích kratšího trvání k asi o 4 mm Hg výraznějšímu poklesu systolického tlaku [5] a také k asi o 25 % výraznější redukci proteinurie než monoterapie [6]. V následných velkých morbiditně-mortalitních studiích ale kombinace ACEI se sartanem nevedla ke snížení výskytu kardiovaskulárních úmrtí, infarktu myokardu,

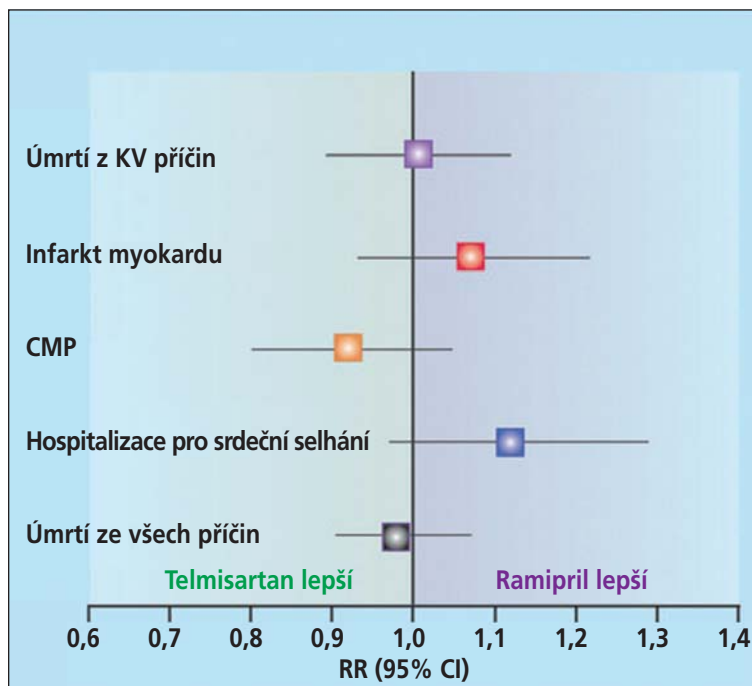
CMP a srdečního selhání oproti monoterapiím těmito léky, ale docházelo při ní k častějšímu výskytu hypotenze, průjmu a renální insuficience v porovnání s monoterapií [7]. Nová doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH)/Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu hypertenze z roku 2013 proto současné podávání ACEI a sartanů hypertonikům nedoporučují [1].

V poslední době bylo provedeno několik metaanalýz, které rozvířily debatu o potenciální superioritě ACEI nad sartany v ovlivnění celkové a kardiovaskulární mortality. Metaanalýza van Varkové a spol. zahrnuje 20 morbiditně-mortalitních studií (159 000 pacientů) provedených po roce 2000 [8]. Primární cíl metaanalýzy byl naplněn: autoři zjistili, že oproti kontrolní léčbě (placebo u 33 %, jiné třídy antihypertenziv u zbytku) vedla inhibice RAS k 5% snížení celkové mortality ($p = 0,032$) a 7% snížení kardiovaskulární mortality ($p = 0,018$). V sekundární analýze bylo snížení celkové mortality pozorováno pouze u ACEI (-10% , $p = 0,004$), zatímco u sartanů nebylo ovlivnění mortality statisticky významné (-1% , $p = 0,683$). Rozdíl v ovlivnění kardiovaskulární mortality ACEI a sartany nebyl statisticky významný ($p = 0,227$) [8].

Tento zjištěný rozdíl mezi ACEI má však poměrně jednoduché vysvětlení – různorodost srovnávaných populací. Již déle než dekádu víme, že riziko kardiovaskulárního úmrtí se zdvojnásobuje s každým vzestupem TK o 20/10 mm Hg, a pokles průměrného systolického krevního tlaku o 2 mm Hg vede k 7% snížení rizika úmrtí na ICHS a jiných cévních onemocnění a 10% snížení rizika úmrtí na CMP [9]. Není proto překvapením, že nejvýraznější ovlivnění mortality bylo pozorováno ve studiích zařazených do metaanalýzy, ve kterých byl nejvyšší průměrný vstupní tlak a ve kterých došlo k nejvýraznějšímu pokle-

Tabulka 1 – Preferované skupiny antihypertenziv dle komorbidit a přidružených onemocnění (upraveno dle [1])

	Inhibitory RAS	Ca blokátory	Diuretika	Beta-blokátory
Hypertrofie levé komory	x	x		
Metabolický syndrom	x	x		
Diabetes mellitus	x			
Asymptomatická ateroskleróza	x	x		
Albuminurie/proteinurie	x			
Renální dysfunkce	x			
Izolovaná systolická hypertenze		x	x	
Fibrilace síní	x	x		x
Stav po infarktu myokardu	x			x
Angina pectoris		x		x
Srdeční selhání	x		x	x



Obr. 1 – Ovlivnění jednotlivých kardiovaskulárních cílů telmisartanem a ramiprilem ve studii ONTARGET (upraveno podle [4,7])

su tlaku po léčbě (LIFE, HYVET, ASCOT-BPLA). Ve většině sartanových studií byl vstupní krevní tlak i jeho pokles nižší než ve studiích s inhibitory ACE, v některých byl dokonce vstupní tlak normální (JIKEI HEART, HIJ-CREATE, NAVIGATOR). O různorodosti populací zařazených ve studiích svědčí skutečnost, že výskyt kardiovaskulárních úmrtí ve studiích s ACEI byl při aktivní léčbě (9,1/1 000 pacient-roků) srovnatelný s kontrolní skupinou v sartanových studiích (9,2/1 000 pacient-roků) [8]. Autoři v diskusi sami zdůrazňují, že na základě této metaanalýzy nelze ACEI a sartany objektivně srovnat, že výsledky musejí být interpretovány s velkou opatrností a na základě této studie by se neměla měnit současná praxe [8].

Velmi recentní metaanalýza Chenga a spol. se zabývala porovnáním účinnosti ACEI a sartanů u nemocných s diabetem v kontextu celkové mortality, kardiovaskulární mortality a závažných kardiovaskulárních příhod (MACE) [10]. Analyzováno bylo celkem 23 studií s užíváním ACEI ($n = 32\,827$) a 13 studií se sartany ($n = 23\,867$). Dle konstatování autorů ACEI signifikantně snižovaly celkovou mortalitu o 13 % ve srovnání se svými komparátory, zatímco obdobné ovlivnění se u sartanů prokázat nepodařilo. Analýzou zahrnutých sartanových studií nicméně zjistíme možné limitace snadné interpretace této práce. Především jde o rozdíl v počtu porovnávaných subjektů v obou skupinách, heterogenitu v době sledování či odlišné složení analyzovaných souborů nemocných. V podskupině užívající ACEI bylo např. výrazně více osob s koronárním či jiným vaskulárním onemocněním, z čehož lze usuzovat na více vyjádřený účinek dané lékové skupiny. O nesnadné interpretaci výsledků ostatně svědčí i poslední věta v diskusi této práce, ve které autoři konstatují, že tato metaanalýza nemůže potvrdit, že ACEI jsou v prevenci mortality u diabetiků lepší než sartany.

Další často diskutovaná metaanalýza Savarese a spol. srovnávala obě třídy inhibitorů RAS na základě 26 randomizovaných studií s více než 100 000 pacienty bez srdečního selhání [11]. Jak ACEI, tak sartany vedly k významnému snížení kompozitního cílového ukazatele (výskytu infarktu myokardu, CMP a kardiovaskulární mortality), snížení výskytu CMP a nově vzniklého diabetu [11]. Redukce výskytu infarktu myokardu a celkové mortality byla významná pouze u ACEI. Zásadní limitací této metaanalýzy, jak autoři přiznávají, je skutečnost, že do studií s ACEI (prováděných dříve) byli zařazováni pacienti s ischemickou chorobou srdeční nebo jiným manifestním kardiovaskulárním onemocněním, zatímco do studií se sartany (prováděných v pozdějších letech) byli zařazováni většinou pacienti s diabetem mellitus nebo porušenou glukózovou tolerancí [11]. Na základě této metaanalýzy tedy dle autorů nelze ACEI a sartany porovnat – to lze pouze v adekvátně koncipovaných randomizovaných head-to-head studiích [11].

Největší a nejvýznamnější randomizovanou studií srovnávající ACEI (ramipril) s blokátorem receptorů AT_1 pro angiotensin II (telmisartanem) byla studie ONTARGET [7]. Zahrnula více než 25 000 pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo vysoce rizikových diabetiků, z nichž více než dvě třetiny měly hypertenzi. Jak je znázorněno na obrázku 1, nebyl mezi ramiprilem a telmisartanem pozorován žádný významný rozdíl v ovlivnění výskytu infarktu myokardu, CMP, hospitalizace pro srdeční selhání ani v ovlivnění kardiovaskulární (KV) či celkové mortality [7]. Tato velká studie tedy mezi ACEI a sartany neshledala žádný významný rozdíl, s výjimkou vyššího výskytu nežádoucích účinků a častějšího přerušení léčby u ramiprilu [7].

Svou pozornost při volbě příslušného léku na hypertenzi mezi inhibitory RAS bychom možná měli obrátit trochu jiným směrem. Výše uvedené diskuse mlčky předpokládají

přítomnost „class efektu“ – že jednotlivé látky ve třídách ACEI a sartanů jsou zcela stejné. Ve skutečnosti se jednotlivé molekuly kromě chemické struktury výrazně liší farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi (např. plazmatickým poločasem, poměrem trough/peak, způsobem eliminace, lipofilitou, tkáňovou vazbou...). Pouze několik látek má data z klinických studií o příznivém ovlivnění MACE. Ramipril a perindopril ve studiích HOPE a EUROPA vedly u pacientů s manifestním KV onemocněním k výraznému snížení MACE, zatímco ve studiích QUIET a PEACE i přes obdobný pokles krevního tlaku nebyl výskyt MACE quinaprilem a trandolaprilem významně ovlivněn. Ze sartanů má na základě studie ONTARGET důkazy v kardiovaskulární prevenci pouze telmisartan [7], ostatní sartany prokázaly dobré účinky ve studiích se srdečním selháním nebo s hypertrofií levé komory.

V neposlední řadě, pokud při podávání antihypertenziv chceme dosáhnout co nejvýraznější prevence KV příhod, musíme používat plnou dávku daného léku, takovou, která byla ověřena v klinických studiích. Nižší dávka totiž nemusí mít stejné účinky – např. ramipril v dávce 2,5 mg denně zpomaluje progresi aterosklerózy v karotidách méně než v dávce 10 mg denně [12].

Zajištění dodávky dostatečně vysoké dávky inhibitoru RAS, a tedy adekvátní KV prevence přitom nejsou dány jenom odpovídající preskripcí, ale rovněž adherencí a perzistencí k takto nastavené léčbě. Ve srovnání s ACEI totiž sartany disponují příznivějším bezpečnostním profilem, od kterého lze odvodit vyšší adherenci, jež byla jasně demonstrována v populační italské studii autorského kolektivu Corrao a spol., jenž ji mimochodem v případě sartanů uvádí dokonce jako nejlepší ve srovnání i s ostatními základními třídami antihypertenziv [13]. K lepší spolupráci nemocných jistě přispívá i stále častější využívání fixních kombinací umožňující zásah na různých etážích a/nebo eliminaci případných nežádoucích účinků [14].

Závěrem můžeme shrnout, že ACEI i sartany patří v léčbě hypertenze mezi léky první volby a dle doporučení ESH/ESC 2013 i České společnosti pro hypertenzi (ČSH) 2012 jsou obě skupiny v léčbě hypertenze stavěny na stejnou úroveň. Pacienti s hypertenzí z jejich podávání mají jednoznačný užitek ve smyslu sníženého výskytu kardiovaskulárních příhod, ačkoliv je pravděpodobné, že přínosy jednotlivých látek v obou skupinách mohou být rozdílné v důsledku farmakologických odlišností. Superiorita jedné nebo druhé skupiny inhibitorů RAS v léčbě hypertenze nebyla dosud prokázána.

Doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.^a; MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.^b;

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc,
e-mail: vaclavik.j@centrum.cz;

^b Ústavy farmakologie, 2. a 3. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy, Praha

Literatura

- [1] G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Journal of Hypertension* 31 (2013) 1281–1357.
- [2] M.R. Law, N.J. Wald, J.K. Morris, R.E. Jordan, Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials, *British Medical Journal* 326 (2003) 1427.
- [3] B.S. Heran, M.M. Wong, I.K. Heran, J.M. Wright, Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4) (2008) CD003822.
- [4] M. Burnier, Y. Vuignier, G. Wuerzner, State-of-the-art treatment of hypertension: established and new drugs, *European Heart Journal* 35 (2014) 557–562.
- [5] T.W. Doulton, F.J. He, G.A. MacGregor, Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension, *Hypertension* 45 (2005) 880–886.
- [6] R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers, et al., Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease, *Annals of Internal Medicine* 148 (2008) 30–48.
- [7] ONTARGET Investigators, S. Yusuf, K.K. Teo, J. Pogue, et al., Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, *New England Journal of Medicine* 358 (2008) 1547–1559.
- [8] L.C. van Vark, M. Bertrand, K.M. Akkerhuis, et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients, *European Heart Journal* 33 (2012) 2088–2097.
- [9] S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies, *Lancet* 360 (2002) 1903–1913.
- [10] J. Cheng, W. Zhang, X. Zhang, et al., Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis, *JAMA Internal Medicine* 174 (2014) 773–785.
- [11] G. Savarese, P. Costanzo, J.G. Cleland, et al., A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 61 (2013) 131–142.
- [12] E. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE), *Circulation* 103 (2001) 919–925.
- [13] G. Corrao, A. Zamboni, A. Parodi, et al., Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy, *Journal of Hypertension* 26 (2008) 819–824.
- [14] G. Corrao, F. Nicotra, A. Parodi, et al., Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice, *Hypertension* 58 (2011) 566–572.