

Sartany a inhibitory ACE v léčbě hypertenze

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Hypertenze je významné onemocnění kardiovaskulárního systému, které je současně velmi významným rizikovým faktorem z pohledu rozvoje srdečního selhání, vzniku cévní mozkové příhody a dalších, klinicky velmi závažných, stavů. V první linii se velmi často setkáváme s látkami potlačujícími činnost RAAS, tedy inhibitory ACE a sartany. Článek shrnuje současné poznatky týkající se porovnání obou těchto lékových skupin ve smyslu základních farmakologických vlastností, klinické účinnosti a bezpečnosti.

Klíčová slova: hypertenze, sartany, ACEI, angiotensin, RAAS.

Sartans and ACE inhibitors in the treatment of hypertension

Hypertension is most important and life-threatening disease affecting cardiovascular system. Drugs of choice, among others comprise of substances inhibiting RAAS, i.e. ACE inhibitors and sartans. The article summarizes current knowledge concerning the comparison of these groups of drugs in terms of fundamental pharmacological properties, clinical efficacy and safety.

Key words: hypertension, sartans, ACEIs, angiotensin, RAAS.

Med. praxi 2014; 11(1): 18–20

V léčbě hypertenze jsou v souladu s doporučeními odborných společností v 1. linii využívány mezi jinými látky inhibující systém RAAS, tedy inhibitory ACE nebo sartany. Zvýšená aktivita RAAS přitom nesouvisí pouze s rizikem hypertenze a jejích následných komplikací (zejm. srdeční selhání, cévní mozková příhoda a selhání ledvin), ale též sekundárně s diabetem, obezitou a metabolickým syndromem.

Na úspěšné zavádění inhibitorů ACE do klinické praxe na přelomu 70. a 80. let (kaptopril schválen FDA v r. 1981) navázaly v 90. letech neméně úspěšné sartany (losartan schválen FDA v r. 1995). Z hlediska mechanismu účinku si jsou obě lékové skupiny velmi podobné a srovnatelná je i míra, kterou je dosahováno poklesu krevního tlaku, byť bychom na první pohled mohli očekávat vyšší působení sartanů, neboť blokují účinky veškerého angiotensinu I, tj. tvořeného nejenom prostřednictvím angiotenzinkonvertujícího enzymu, ale i minoritně prostřednictvím cathepsinu G či tkáňového aktivátoru plasminogenu. Nicméně enzym ACE nepůsobí pouze přeměnu angiotensinu I na angiotensin II, ale rovněž zabraňuje biodegradaci vazodilatačně působícího bradykininu na inaktivní peptidy. Vazodilatační účinky bradykininu jsou přitom dány jeho stimulačním působením na endotel, jehož buňky uvolňují oxid dusnatý (NO).

Klinických studií provedených s inhibitory ACE je logicky více. Nicméně i sartany dnes disponují příznivými výsledky metodicky kvalitně provedených robustních studií, včetně dat týkajících se mortality.

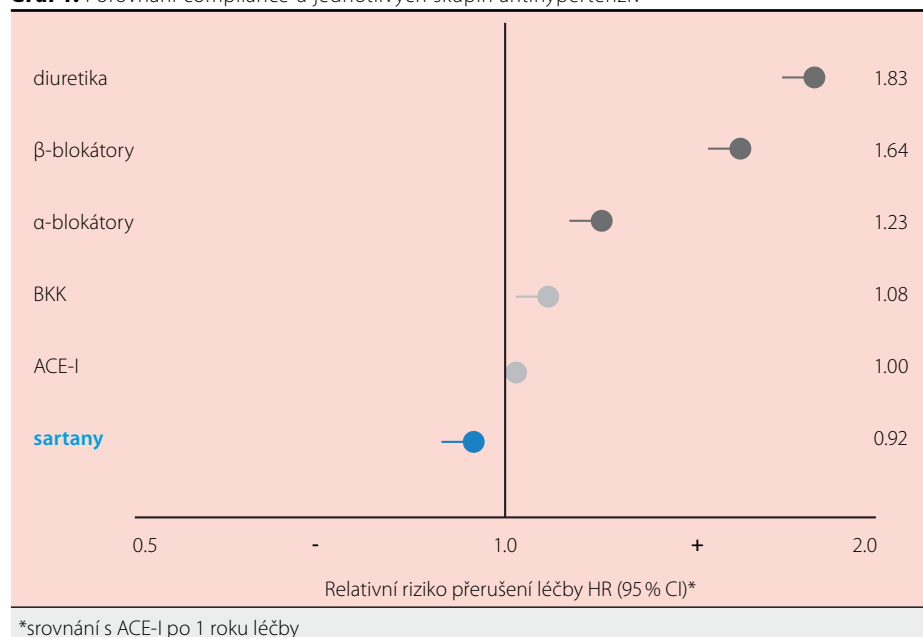
Lékař stojící před rozhodnutím, zda-li nemocnému nabídnout léčbu inhibitorem ACE nebo sartanem stále často inklinuje k první variantě.

Jestliže zvolí sartan, je překvapivé, že jím podle údajů IMS bývá právě onen nejstarší losartan. Máme totiž sklon vnímat jednotlivé zástupce konkrétních skupin jako vzájemně si velmi blízké svými účinky, farmakokinetikou, bezpečnostním profilem apod. Ostatně někdy tomu tak skutečně je, jestliže hovoříme o tzv. „me-too“ léčích. V případě inhibitorů ACE i sartanů jde však o látky často vzájemně odlišné. U sartanů např. jednoznačně nejvyšší afinitou k AT₁ receptorům disponuje telmisartan následovaný olmesartanem, kandesartanem, valsartanem a až nakonec losartanem. Telmisartan má se svými 24 hodinami i nejdelší biologický poločas (olmesartan 15 h, kandesartan 12 h, valsartan 9 h a losartan 8 hodin). Obě lékové skupiny přitom působí metabolicky neutrálně nebo dokonce metabolicky příznivě.

Pro dosažení stanovených terapeutických cílů přirozeně nejsou důležité pouze nastíněné rozdíly jednotlivých léčivých látek. Jsou však předpokladem, od kterého se odvíjí ochota spolupracovat, tedy compliance a perzistence k léčbě, což jak bylo potvrzeno v nejedné klinické studii, je v léčbě hypertenze zásadní problém (cca pouze 50% nemocných užívá antihypertenzní léčbu v souladu s doporučením svého ošetřujícího lékaře!). U sartanů přitom již v roce 2008 byla popsána nejvyšší compliance ve srovnání s ostatními antihypertenzivy (graf 1) (1).

Na aktuálně proběhlém evropském kongresu ESC/ESH v září 2013 v rámci prezentace aktualizovaných guidelines byly rozporovány závěry nedávno publikované metaanalýzy van Varkové a akcentováno bylo stejné postavení

Graf 1. Porovnání compliance u jednotlivých skupin antihypertenziv



sartanů a inhibitorů ACE v léčbě hypertenze, tj. sartany mohou být podávány v 1. linii stejně tak jako inhibitory ACE, nikoliv až v případě jejich selhání nebo špatné tolerance. K uvedené metaanalýze pouze uvedme, že konstatuje lepší účinnost inhibitorů ACE ve srovnání se sartany v kontextu příznivého ovlivnění mortality (2). Vytýkáno je jí především nezahrnutí některých, z pohledu sartanů, zásadních studií, jako je např. studie ONTARGET. Kromě toho v rámci analýzy dílčích RCT není brán zřetel na to, zda-li byl uvedený sledovaný endpoint hodnocen jako primární nebo sekundární, čemuž se přirozeně uzpůsobuje aplikovaná statistická metoda, nedostatečně jsou zohledňovány komorbidita, komedikace apod.

Zmíněná studie ONTARGET (n = 25 620) porovnávala účinnost ramiprilu 10 mg/den, telmisartanu 80 mg/den a nebo jejich kombinace u pacientů s vaskulárním onemocněním či u diabetiků s vysokým rizikem. Primární endpoint (výskyt úmrtí z kardiovaskulární příčiny, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody či hospitalizace z důvodu srdečního selhání) byl pozorován u 1 412 nemocných v ramiprilové skupině (16,5 %) a u 1 423 (16,7 %) osob léčených telmisartanem (n.s.). Pacienti léčení ramiprilem měli vyšší výskyt kašle (4,2 vs.

1,1 %), angioedému (0,3 vs. 0,1 %) a vyšší výskyt hypotenzních projevů (2,6 vs. 1,7 %). Poněkud výraznější pokles systolického krevního tlaku při užití telmisartanu ve srovnání s ramiprilem (o 6,9 vs. 6,0 mm Hg; v případě kombinace o 8,4 mm Hg) může být dle některých prací podkladem pro nižší výskyt cévní mozkové příhody u hypertoniků. Připomeňme, že kombinace nejenom, že nepřinášela další benefit, ale byla prováděna i horším bezpečnostním profilem (3).

Obdobně, jako se ve studii ONTARGET neprokázala vyšší účinnost kombinace inhibitorů ACE a sartanů, nebyl prokázán ani přínos kombinace těchto lékových skupin s kompetitivním inhibitorem reninu, aliskirenem. Ten je mj. aktuálně kontraindikován u pacientů s diabetes mellitus a u pacientů s mírným až závažným poškozením ledvin, kteří současně užívají inhibitory ACE nebo sartany. Totéž se však týká i ostatních skupin nemocných, a to z důvodu možných nežádoucích účinků (viz. EMA/CHMP/112042/2012).

Klinicky důležitá je možnost v 1. linii volit přímo fixní kombinaci dvou antihypertenziv se vzájemně odlišným mechanismem působení. Vzhledem k nezpochybnitelným příznivým účinkům látek snižujících aktivitu systému

RAAS není překvapující, že jsou to právě ony, které jsou v těchto kombinacích využívány, a to buď s dihydropyridinovým blokátorem kalcia, amlodipinem, anebo diuretiky či marginálně s verapamilem. Na uvedeném kongresu přitom zaznělo, že z pohledu snižování krevního tlaku není mezi thiazidovými a jim příbuznými diuretiky klinicky relevantní rozdíl, tj. na stejnou úroveň jsou dávány hydrochlorothiazid, chlorthalidon i indapamid.

Literatura

1. Corrao G, Zamboni A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens.* 2008; 26: 819–824.
2. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, 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. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2088–2097.
3. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, Reboldi G. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2012; 6: 81–91.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 100 00 Praha 10
jiri.sliva@lf3.cuni.cz

