

EDITORIAL

Studie ASCOT: konec léčby hypertenze beta-blokátory? – editorial

Editorial: Widimský J jr. Prevence kardiovaskulárních příhod antihypertenzní léčbou amlodipinem a perindoprilem ve srovnání s atenololem a bendroflumethiazidem. Výsledky studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Outcomes Trial: blood pressure lowering arm) - multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie. Mezník ve vývoji názorů na kombinační léčbu hypertenze? (komentář). Vnitř Lék 2005; 51(12): 1394-1399.

J. Filipovský

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Plzeň, přednosta doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

V článku prof. Widimského jr. otištěném v tomto čísle jsou shrnuty výsledky studie ASCOT, která je nepochybně nejvýznamnější studií provedenou u hypertenze v období od vydání posledních evropských doporučení pro léčbu hypertenze v roce 2003 [1]. Studie ukázala, že u nemocných s hypertenzí a přídatnými rizikovými faktory je kombinace dihydropyridin + ACE inhibitor výrazně účinnější než kombinace beta-blokátor + thiazidové diuretikum, a to za kratší dobu trvání studie, než bylo původně plánováno. Je účinnější nejen při ovlivnění výskytu srdečních i mozkových příhod a ve snížení rizika nově vzniklé cukrovky, ale dokonce ve snížení úmrtnosti na kardiovaskulární nemoci i ze všech příčin, přičemž studie nebyla plánována tak, aby tyto parametry dosáhly významné rozdílnosti mezi oběma terapeutickými větvemi. Znamená to, že výsledky předčily očekávání autorů studie.

Je jisté, že tato zjištění ovlivní další strategii léčby hypertenze. Protože nikdo nepochybuje o úspěšnosti thiazidových diuretik v léčbě hypertenze - ukázala se jako vysoce účinná v řadě studií, kde byla použita jako léky první volby - otázka se zužuje na to, zda beta-blokátory mají zůstat mezi současnými pěti třídami antihypertenziv první linie (spolu s diuretiky, blokátory vápníku, ACE inhibitory a sartany). Názory některých předních světových odborníků jsou velmi radikální. „Éra beta-blokátorů u hypertenze skončila“, píše dr. Beevers ve svém editoriale otištěném v časopisu Lancet. Tento přímočarý pohled má však jedno úskalí: ve většině velkých studií u hypertenze, kde byly použity beta-blokátory, byl testován jediný preparát, a to atenolol. Nabízí se proto otázka, zda nepříznivé výsledky získané s atenololem můžeme rozšířit na celou skupinu beta-blokátorů, které jsou navzájem dosti odlišné. Otázku srovnání atenololu s jinými beta-blokátory si položili v rozsáhlé metaanalýze Carlberg et al [2]. Zahrnuli do ní všechny randomizované studie, kde byly srovnány beta-blokátory s jinými antihypertenzivy nebo s placebem. Těchto studií bylo 13 a celkový počet nemocných byl 105 951. Výsledky potvrdily, že podávání atenololu bylo skutečně spojeno s vyšším rizikem cévních mozkových příhod a celkové mortality (tab. 1). Když byly porovnány souhrnně ostatní beta-blokátory oproti jiným antihypertenzivům (tab. 2), byly pozorovány podobné tendence, ale ty zdaleka nedosáhly statistické významnosti, na čemž se jistě podílel malý počet studií s těmito jinými beta-blokátory. Autoři uzavírají, že beta-blokátory u primární hypertenze nejsou tak účinné jako ostatní antihypertenziva a není žádný důvod tento závěr omezit jen na atenolol. Je však třeba dodat, že pevný důkaz o menší účinnosti máme právě jen pro atenolol, takže otázka zůstává v podstatě nezodpovězena. Vůbec nevíme, jaké by byly výsledky s nejnovějšími beta-blokátory, jako jsou karvedilol nebo nebivolol, které mají kromě

blokády β -receptorů sympatiku další vlastnosti, především schopnost navodit periferní vazodilataci. Protože tyto preparáty našly již své pevné indikace u jiných stavů, je pravděpodobné, že nebudou nikdy testovány ve větších studiích u hypertenze.

Musíme si položit otázku, proč se atenolol ukázal jako méně účinný než ostatní antihypertenziva. Díky úspěšnému marketingu výrobce bylo vždy doporučováno podávat atenolol jednou denně a takto byl také použit ve všech velkých studiích. Přitom po perorálním podání je plazmatický poločas atenololu 6 hodin (pro srovnání: enalapril, který zásadně doporučujeme podávat 2krát denně, má poločas 8 hodin!). Proto je pravděpodobné, že atenolol nevedl k dobré 24hodinové kontrole krevního tlaku a ve studii ASCOT musel být už z tohoto důvodu v silné nevýhodě oproti takovým soupeřům, jakými jsou amlodipin, jehož eliminační poločas se odhaduje na 40 hodin, a perindopril, který má biologický poločas díky vazbě na konvertující enzym až 25 hodin. Atenolol je hydrofilní beta-blokátor, který minimálně proniká hematoencefalickou bariérou, a proto postrádá účinky na centrální nervový systém. Naopak lipofilní beta-blokátory, jako jsou propranolol nebo metoprolol, účinkují na β_1 -receptory v mozku. Tento fakt může být příznivý a je mu připisována úspěšnost metoprololu ve studii HAPPHY, kde tento preparát snížil výskyt náhlé smrti více než hydrofilní beta-blokátory. Další důležitým aspektem je selektivní působení na β_1 -receptory, kde si opět atenolol nevede nejlépe. Výraznou selektivitu vykazují především betaxolol a bisoprolol.

Atenolol je tedy patrně nejhorší ze všech běžných beta-blokátorů. Je však třeba uvažovat i o tom, že celá skupina beta-blokátorů může být u určitých nemocných horší než jiné skupiny základních antihypertenziv. Jaké to může mít důvody? Beta-blokátory nepříznivě ovlivňují glycidový a lipidový metabolismus, ale tento efekt je relativně mírný a je daleko více vyjádřen u thiazidových diuretik, která jsou přesto velmi účinná v prevenci kardiovaskulárních příhod. Důležitější je argument týkající se vlastností tepenného řečiště: bylo ukázáno, že blokátory vápníku, ACE inhibitory i sartany mírně snižují tuhost stěny centrálních tepen, zatímco beta-blokátory ji spíše zvyšují. To má za následek, že při léčbě beta-blokátory není aortální krevní tlak snižován tak účinně jako běžně měřený brachiální tlak, zatímco při léčbě ACE inhibitory dochází ke snižování jak brachiálního, tak centrálního krevního tlaku; tuto skutečnost jednoznačně ukázala nedávno publikovaná studie REASON, která srovnávala léčbu kombinací perindoprilu s indapamidem a léčbu atenololem [3]. Přitom centrální tlak je významnější pro vznik srdečních i mozkových příhod.

Studie ASCOT byla provedena u nemocných průměrného věku 63 let. To znamená, že do ní byli zavzati především starší hypertonici. Skutečnost, že beta-blokátory jsou méně účinné v léčbě hypertenze starších osob, není nová. Poukázala na ni již klasická britská studie MRC in the elderly publikovaná v roce 1992 [4]: skupina užívající atenolol měla stejné riziko kardiovaskulárních příhod jako jedinci na placebo, zatímco thiazidové diuretikum toto riziko významně snížilo. Důvody menší účinnosti beta-blokátorů mohou spočívat v již zmíněném nepříznivém působení na tepenné vlastnosti, přičemž vysoká rigidita velkých tepů je právě u hypertenze ve stáří základním patogenetickým mechanismem. Hypertenze ve stáří je většinou spojena s nízkou reninovou aktivitou. Část antihypertenzního účinku beta-blokátorů je patrně zprostředkována snižováním aktivity renálního sympatiku a sekrece reninu v juxtaglomerulárním aparátu. Ve stáří, kdy je reninová sekrece již nízká, se tento mechanismus účinku může uplatnit jen málo.

Jaký má být tedy současný postoj k léčbě hypertenze ve světle výsledků studie ASCOT? Současná doporučení zdůrazňují nutnost kombinační léčby hypertenze, protože monoterapie u

většiny nemocných nestačí k normalizaci krevního tlaku. Tento postoj výsledky studie ASCOT rozhodně nezměnily, naopak posílily, protože valná většina nemocných byla léčena minimálně dvojkombinací léků. Dosažení normálního krevního tlaku léčbou zůstává základním kritériem úspěšnosti léčby. Kombinace beta-blokátor + diuretikum byla dosud považována za základní, a to především z historických důvodů, neboť byla použita v řadě starších prospektivních studií. Vhodnost této kombinace však není podložena patofyziologickou hypotézou naznačující možnost synergického působení obou léků a studie ASCOT definitivně ukázala, že tato kombinace je méně účinná u starších hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Proto bychom měli u tohoto typu nemocných upřednostňovat jiné kombinace. To je zvláště důležité u nemocných s cukrovkou nebo s vysokým rizikem diabetu, protože máme pevné důkazy o tom, že jak blokátory vápníku, tak ACE inhibitory a sartany mají schopnost oddalovat jeho manifestaci. Na druhou stranu není podle mého názoru důvod k tomu, abychom se vyhýbali beta-blokátorům v léčbě hypertenze, pokud jejich podávání vede k normalizaci krevního tlaku a nemají nežádoucí účinky včetně metabolických. Existují skupiny nemocných, kde léčba beta-blokátory je naopak velmi vhodná: jsou jimi mladí hypertonici s hyperkinetickou cirkulací a nemocní s hypertenzí, kteří mají zároveň manifestní ischemickou chorobu srdeční nebo chronické srdeční selhání.

Literatura

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
2. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-1689.
3. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 92-99.
4. MRC Working Party. Medical Research Council trial of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405-412.

Doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

www.fnplzen.cz

e-mail: FILIPOVSKY@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 3. 11. 2005

Tab. 1. Atenolol versus ostatní antihypertenziva v randomizovaných studiích u hypertenze, upraveno podle [2].

	relativní riziko spojené s podáváním atenololu	95% mez spolehlivosti
cévní mozková příhoda	1,26	1,15 - 1,38
infarkt myokardu	1,05	0,91 - 1,21
celková úmrtnost	1,08	1,02 - 1,14

Tab. 2. Beta-blokátory jiné než atenolol versus ostatní antihypertenziva v randomizovaných studiích u hypertenze, upraveno podle [2].

	relativní riziko spojené s podáváním beta-blokátorů	95% mez spolehlivosti
cévní mozková příhoda	1,20	0,30 - 4,71
infarkt myokardu	0,86	0,67 - 1,11
celková úmrtnost	0,89	0,70 - 1,12