

Kombinační léčba hypertenze blokátory osy renin-angiotenzin

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Léčba hypertenze stále nedosahuje cílových hodnot krevního tlaku. K dosažení tohoto cíle nestačí monoterapie, která normalizuje TK asi ve 20 %, ale je třeba kombinační léčby. Výsledky klinických studií z poslední doby prokázaly, že kombinace inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi) s blokátory kalciových kanálů (BKK) mají lepší výsledky než kombinace diuretika s inhibitorem ACE při snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Kombinační léčba, která je založena na blokádě renin-angiotenzinové osy: ACEi s BKK, ACEi s diuretikem nebo blokátoru receptoru pro angiotenzin (AT_1) s diuretikem jako léčba první volby hypertenze 2. stupně může vést k významně lepší úpravě krevního tlaku než monoterapie.

Klíčová slova: kombinace antihypertenziv – inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu – blokátor receptoru pro angiotenzin – diuretika – blokátory kalciových kanálů

Hypertension combination therapy with rennin-angiotenzin system blockers

Summary: Target blood pressure levels are not being achieved with the current hypertension treatment. Monotherapy that normalizes BP in about 20% of patients does not provide sufficient control to reach this goal and thus combination therapy is required. Results from recent clinical studies showed that a combination of an angiotenzin-converting enzyme inhibitor (ACEi) with a calcium channel blocker (CCB) provide better results and reduced incidence of cardiovascular events than a combination of a diuretic with an ACE inhibitor. Combination therapy based on rennin-angiotenzin system blockade: ACEi with a CCB, ACEi with a diuretic or angiotenzin receptor blocker (AT_1) with a diuretic as a first-line treatment of the stage 2 hypertension might lead to significantly better control of blood pressure than monotherapy.

Key words: combination of hypertensives – angiotenzin-converting enzyme inhibitor – angiotenzin receptor blocker – diuretics – calcium channel blockers

Úvod

Zahájení léčby hypertenze kombinací léků vychází z multifaktoriální příčiny esenciální hypertenze. Kombinační léčba může ovlivnit více patofyziologických mechanismů vedoucích ke zvýšení krevního tlaku, dále jsou to navzájem se doplňující farmakologické mechanismy účinku, synergické nebo aditivní účinky různých léků a snížení výskytu nežádoucích účinků. Základem pro kombinaci jsou především léky, které blokují na různých úrovních renin-angiotenzinovou osu.

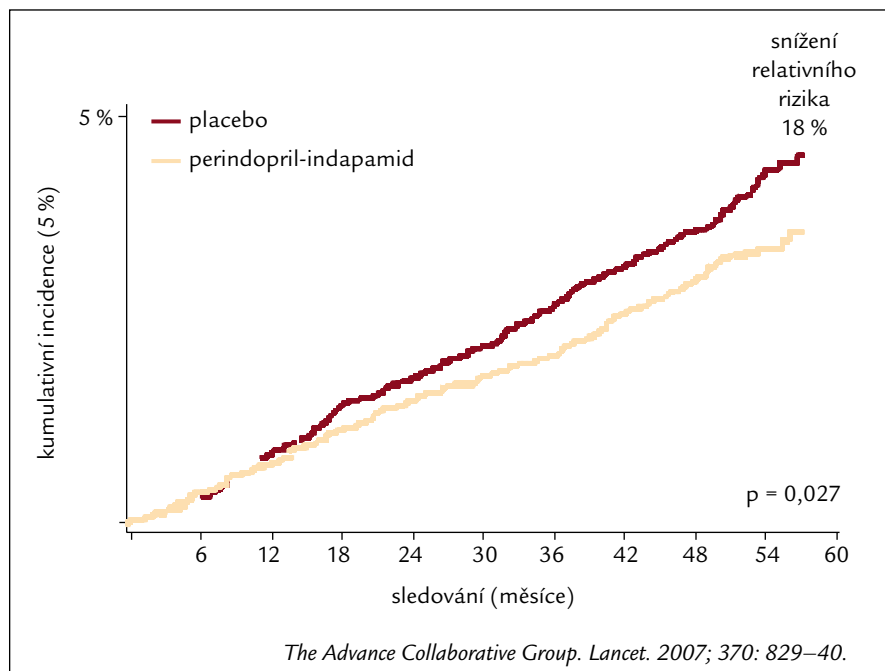
Blokátory systému renin-angiotenzin a diuretika

V léčbě hypertenze je k dispozici mnoho kombinací inhibitoru ACE nebo AT_1 -blokátorů s diuretikem, a to thiazidovým nebo indapamidem. Thiazidová diuretika snižují TK ovlivněním natriurézy

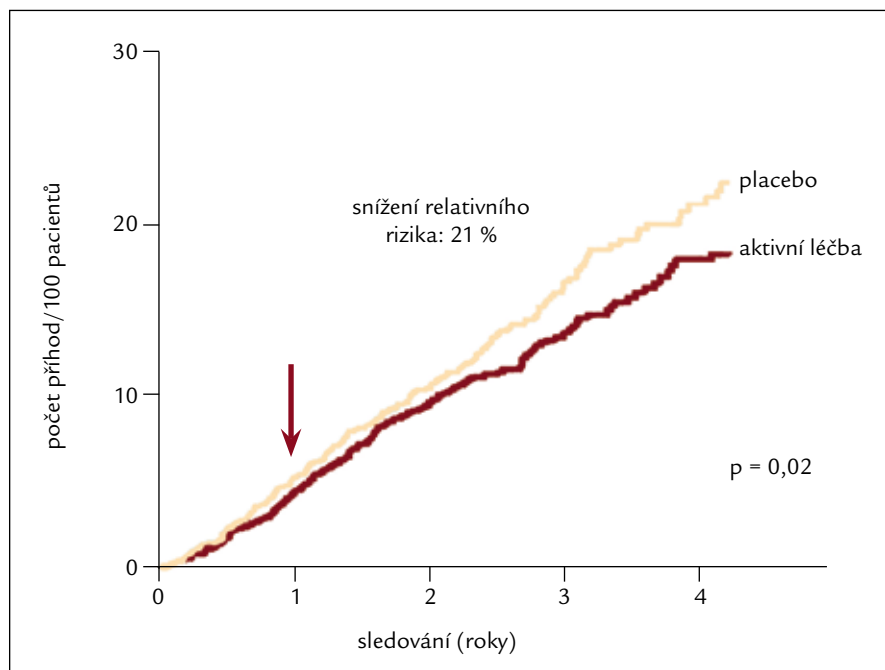
a snížením plazmatického objemu a postupně i snížením periferní cévní rezistence. Deplece sodíku však vede k aktivaci RAS, ke zvýšenému uvolňování reninu a k tvorbě angiotenzinu II, což snižuje účinnost diuretika. Angiotenzin II způsobuje vazokonstrikci, zadržuje sůl a aktivuje sympatický nervový systém a působí nepříznivě na srdce, ledviny a cévní systém. Kombinace blokátorů RAS a diuretika snižuje retenci sodíku a vazokonstrikci způsobenou angiotenzinem a vede ke snížení plazmatického objemu a působí zvýšení účinnosti obou jednotlivých antihypertenziv.

Studie ADVANCE představuje největší studii u diabetiků 2. typu, kde je využita tato kombinace [1]. Cílem studie bylo zjistit účinek snížení krevního tlaku a intenzivní kontroly glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Studie měla 2 větve: fixní

kombinaci inhibitoru ACE perindoprilu a diuretika indapamidu v počáteční dávce 2,0 mg/0,625 mg denně, která se zvýšila po 3 měsících na dávku 4,0 mg perindoprilu + 1,25 indapamidu denně v porovnání s placebem. Cílem této části studie bylo zjistit účinky kombinace perindopril + indapamid u rizikových pacientů s diabetes mellitus. Do studie bylo zařazeno 11 140 pacientů s diabetem 2. typu věkové skupiny nad 55 let, a to jak hypertoniků, tak pacientů bez hypertenze. Průměrný tlak na počátku studie činil 145/81 mm Hg. Studie ADVANCE trvala 4,3 roku. V průběhu studie snížila aktivní léčba krevní tlak oproti placebo o 5,6/2,2 mm Hg. Primární kombinovaný parametr byl léčbou významně snížen o 9 %. Výskyt makro- nebo mikrovaskulárních příhod samotných vykazoval rovněž pokles, který však nebyl



Obr. 1. Kardiovaskulární mortalita – studie ADVANCE.



Obr. 2. Ovlivnění celkové mortality – studie HYVET.

statisticky významný. Ze sekundárních parametrů bylo významné především snížení celkové mortality o 14%. Taktéž kardiovaskulární mortalita významně poklesla o 18% vlivem fixní kombinace perindopril + indapamid (obr. 1). Všechny koronární příhody byly významně sníženy o 14%. Z parametrů ledvinové funkce byl významně snížen výskyt nově vzniklé mikroalbuminurie o 21%. Studie ADVANCE při-

nesla důkazy o významu snížení TK na nižší hodnoty u diabetiků. Výsledky studie ADVANCE tak přinesly potvrzení významu cílových hodnot TK nižších než 130/80 mm Hg u pacientů s diabetem.

Ve studii Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) se řešila otázka léčby hypertenze osob ve věku nad 80 let. Primárním cílem studie byl výskyt mozkových příhod (fatálních a ne-

fatálních) s výjimkou TIA. Sekundární cíle zahrnovaly celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu, mortalitu na cévní mozkové příhody a jakékoliv srdeční selhání. Krevní tlak klesl v placebové větvi o 14,5/6,8 mm Hg a v aktivně léčené skupině (indapamid + perindopril) o 29,5/12,9 mm Hg. Studie byla z etických důvodů předčasně přerušena pro významně nižší celkovou mortalitu a nižší výskyt fatálních cévních mozkových příhod v aktivně léčené skupině po mediánu léčby 1,8 let. Výsledky představují významný pokles celkové mortality o 21% (obr. 2). Také fatální cévní mozkové příhody byly aktivní léčbou významně sníženy o 39%. Aktivní léčba vedla také k významnému snížení výskytu srdečního selhání o 64%. Výskyt nežádoucích účinků byl významně nižší v aktivně léčené skupině oproti placebové 358 vs 448 ($p = 0,001$). Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze indapamidem, ke kterému byl u více než 70% pacientů přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání [2].

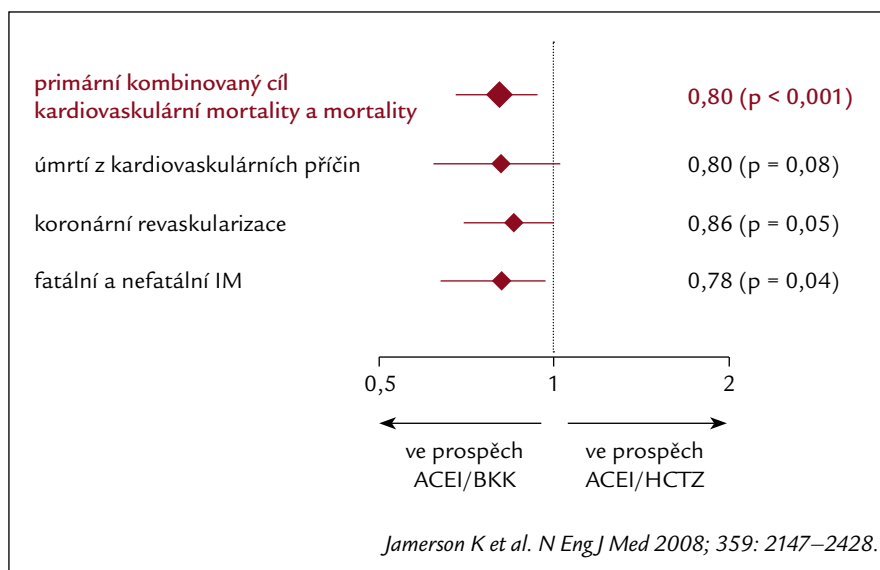
Porovnání účinnosti a bezpečnosti fixní dávky kombinace irbesartan a hydrochlorothiazid (HCTZ) oproti monoterapii těmito léky při léčbě hypertenze 2. stupně bylo hodnoceno v dvojité slepé klinické studii s paralelními skupinami, které se zúčastnilo 135 center. Po 8 týdnech ve skupině s kombinací irbesartan/HCTZ klesl sTK oproti výchozím hodnotám o 27,1 mm Hg, ve skupině s irbesartanem o 22,1 mm Hg a ve skupině s HCTZ o 15,7 mm Hg. Podobně poklesl dTK ve skupině s fixní kombinací o 14,6 mm Hg oproti 11,6 mm Hg ve skupině s irbesartanem a 7,3 mm Hg ve skupině s HCTZ [3].

Analýza souhrnných výsledků dvou multicentrických randomizovaných dvojité slepých klinických studií kontrolovaných aktivní látkou hodnotila

antihypertenzní účinnost a snášenlivost fixní dávky kombinace irbesartan/HCTZ u 796 pacientů s hypertenzí 1. a 2. stupně podle věku, přítomnosti či nepřítomnosti obezity, diabetu 2. typu a vysokého kardiovaskulárního rizika. Pokles sTK/dTK byl podobný bez ohledu na věk, výskyt obezity a přítomnost diabetu 2. typu a ve skupině s vysokým rizikem byl vyšší než u pacientů s nízkým rizikem [4].

Blokátory systému renin-angiotenzin a blokátory kalciového kanálu

K další oblíbené kombinaci, která má vazoprotektivní účinky, neboť obě skupiny zlepšují endoteliální dysfunkci, patří inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru pro angiotenzin a blokátory kalciových kanálů. Randomizovaná dvojité slepá klinická studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) porovnávala účinnost kombinací amlodipin/benazepril a benazepril/hydrochlorothiazid v prevenci fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod. Zařazení byli hypertenzici ve věku nad 60 let, kteří měli kardiovaskulární onemocnění nebo onemocnění ledvin a/nebo dva cílové orgány poškozené hypertenzí. Úspěšnost úpravy TK (klinický TK pod 140/90 mm Hg) byla hodnocena při vstupu do studie a po šesti měsících. Samostatné analýzy byly provedeny pro hodnotu TK pod 130/80 mm Hg u pacientů s diabetem a s chronickým onemocněním ledvin [5]. Studie byla ukončena předčasně, protože skupina, která byla léčena kombinací benazeprilu s amlodipinem, měla významně lepší výsledky, přestože oba použité léčebné postupy snižovaly krevní tlak na srovnatelné hodnoty 131,6/73,3 mm Hg v léčebné větvi sledující vliv kombinace benazeprilu s amlodipinem a 132,5/74,4 mm Hg ve větvi benazeprilu s hydrochlorothiazidem. Cílových hodnot krevního tlaku pod 140/90 mm Hg nebo pod



Obr. 3. Výsledky studie ACCOMPLISH.

130/80 mm Hg dosáhlo 79% sledovaných hypertenziků s DM a 82% sledovaných hypertenziků s renálním selháním. Léčba benazeprilem v kombinaci s amlodipinem snížila absolutní riziko primárního sledovaného cíle o 2,2% ve srovnání s kombinací benazeprilu s hydrochlorothiazidem, což představuje snížení relativního rizika o 19,6%. Stejný výsledek ve prospěch kombinace ACEi a BKK byl nalezen i pro sekundární sledovaný cíl, který zahrnoval výskyt kardiovaskulární mortality, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních iktů. Tato data ukazují na vhodnost kombinace ACEi a amlodipinu (obr. 3).

Podobně byly hodnoceny antihypertenzní vlastnosti kombinace vysokých dávek inhibitoru ACE trandolaprilu a blokátoru kalciových kanálů verapamilu ve studii INVEST [6]. Léčbou kombinací trandolaprilu a verapamilu se dosahovalo významně většího poklesu systolického a diastolického TK než monoterapií jedním z těchto léků.

Novou je kombinace inhibitoru ACE perindoprilu s blokátorem kalciových kanálů amlodipinem, která je v současné době již uváděna u nás na trh. Obě účinné látky jsou široce využívány v léčbě nejen hypertenze, ale i stabilní ischemické choroby srdeční. O účelnosti této fixní kombinace jsme se měli možnost přesvědčit v řadě studií, přičemž pravděpodobně

nejvýznamnější jsou studie ASCOT BPLA [7] a EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [8]. Jednalo se o první přímé porovnání dvou antihypertenzních režimů.

Účinnost léčby kombinací blokátoru kalciového kanálu a blokátoru receptoru pro angiotenzin byla rovněž ověřena ve dvou mezinárodních multicentrických randomizovaných dvojité slepých placebem kontrolovaných klinických studiích. Různé kombinace dávek amlodipinu a valsartanu byly podávány jednou denně pacientům s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí. S výjimkou několika kombinací amlodipinu v dávce 2,5 mg byla kombinovaná terapie v obou studiích spojena s významně větším poklesem sTK a dTK než monoterapie jednotlivými léky a placebem. Navíc výskyt periferních otoků byl při kombinaci léků významně nižší než při monoterapii amlodipinem a srovnatelný s hodnotou dosaženou při podávání placeba.

Kombinace blokátorů systému renin-angiotenzin

Inhibitory ACE a AT₁-blokátory se ve svém mechanismu účinku na systém renin-angiotenzin liší. Inhibitory ACE brání tvorbě angiotenzinu II, ačkoli angiotenzin II se může stále tvořit alternativními cestami. Inhibitory ACE však

přerušují odbourávání bradykininu, což dále zesiluje mechanismus vazodilatace na základě působení oxidu dusnatého a prostacyklinu. Naopak AT_1 -blokátory selektivně brání vazbě angiotenzinu II na receptor pro angiotenzin 1 podtypu AT_1 . U některých typů pacientů může dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin účinně překonávat škodlivé účinky angiotenzinu II působením na receptor AT_1 , přičemž umožní další účinky inhibitoru ACE [9]. Metaanalýza výsledků randomizovaných kontrolovaných klinických studií provedených v roce 2005 ukázala, že kombinace inhibitoru ACE a AT_1 (AT_1 přidáván k monoterapii inhibitorem ACE na TK porovnán s TK při monoterapii inhibitorem ACE) snížila krevní tlak při 24hodinovém ambulantním monitorování TK o 4,7/3,0 mm Hg a při kombinaci AT_1 blokátoru a inhibitoru ACE (inhibitor ACE přidáván k monoterapii AT_1 a TK porovnáván s TK při monoterapii AT_1) o 3,8/2,9 mm Hg. Podobná zjištění byla učiněna i při klinickém měření TK [10]. Většina studií však používala při monoterapii submaximální dávky. Navíc se těchto studií účastnil malý počet pacientů ve skupinách léčených kombinací, studie měly poměrně krátkou dobu trvání. Proto stále není jasné, zda jsou dlouhodobé účinky ACEi a sartanů na TK, pokud se podávají v maximálních dávkách, aditivní.

Na tuto otázku měla odpovědět studie OnTarget (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), která je se svými více než 28 000 zařazenými pacienty s požadavkem na úpravu TK v klinické praxi největší kardiovaskulární klinickou studií svého druhu. Cílem této studie bylo objasnit účinnost monoterapie ramiprilem a telmisartanem nebo jejich kombinace v prevenci úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního akutního IM, nefatálního cévní mozkové příhody a hospitalizace s městnavým srdečním selháním [11]. Po průměrné době sledování 56 měsíců byl TK u nemocných léčených telmisartanem o 0,9/0,6 mm Hg

nižší než u pacientů léčených ramiprilem. Ve větvi léčené kombinací obou antihypertenziv byl průměrný TK ve srovnání s pacienty léčenými ramiprilem nižší dokonce o 2,4/1,4 mm Hg. Primární sledovaný cíl se vyskytl u 16,5% pacientů léčených ramiprilem, u 16,7% pacientů léčených telmisartanem a u 16,6% pacientů léčených kombinací obou preparátů. Ve srovnání s ramipriem byla terapie telmisartanem spojena s menším počtem nežádoucích účinků (kašel a angioedém) a mírným zvýšením rizika symptomů hypotenze bez zvýšení počtu synkop. Kombinační léčba byla provázena statisticky významným zvýšením počtu synkop a zhoršením renálních funkcí, stejně jako nárůstem počtu symptomů hypotenze. U vysoce rizikových pacientů zařazených do studie ON-TARGET nebyl prokázán žádný přínos kombinace ACEi a sartanů.

Inhibitory ACE, stejně jako AT_1 , zmírňují zpětnovazebnou inhibici uvolňování reninu inhibicí tvorby nebo působení angiotenzinu II, což vede ke zvýšení plazmatické koncentrace reninu a plazmatické reninové aktivity [12].

Aliskiren je první z nové skupiny perorálně účinných přímých inhibitorů reninu, který je registrován pro léčbu hypertenze a blokuje reninový systém v době aktivace přímou inhibicí plazmatické reninové aktivity bez ohledu na synergické zvýšení plazmatické koncentrace reninu. Oparil et al provedli 8týdenní placebem kontrolovanou klinickou studii s paralelními skupinami, v níž se hodnotil vliv postupného zvyšování dávky aliskirenu na snížení TK při duální intervenci v reninovém systému s maximálními doporučenými dávkami aliskirenu a valsartanu. Studie se zúčastnilo 1 601 pacientů s esenciální hypertenzí 1. a 2. stupně. Léčba kombinací aliskirenu a valsartanu snížila průměrný TK oproti výchozím hodnotám významně více než monoterapie jedním z uvedených léků nebo podávání placebo ($p > 0,0001$). Navíc podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo úpravy TK, byl ve skupině lé-

čené kombinací významně vyšší (49%) než ve skupině s monoterapií aliskirenem (37%) nebo valsartanem (34%). Nežádoucí účinky se vyskytovaly se stejnou četností v obou skupinách s monoterapií, ve skupině s kombinovanou léčbou i v placebové skupině. Podíl pacientů se sérovou koncentrací draslíku vyšší než 5,5 mmol/l byl ve skupině léčené kombinací mírně vyšší než v obou skupinách s monoterapií a v placebové větvi [13].

Blokátory systému renin-angiotenzin a beta-blokátory

Ačkoli předchozí kombinace antihypertenziv prokázaly přínos v léčbě hypertenze, jiné kombinace tento přínos neprokázaly v důsledku nežádoucích účinků jejich jednotlivých složek. Takovou kombinací je beta-blokátor s inhibitorem ACE nebo s AT_1 . V klinické studii GEMINI (Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertension) byli pacienti s diabetem 2. typu a s hypertenzí randomizováni do skupiny léčené carvedilolem nebo do skupiny léčené metoprololem. Všichni pacienti měli nasazenu základní léčbu inhibitorem ACE nebo AT_1 . Pacienti léčení metoprololem vykazovali nárůst tělesné hmotnosti. Vzestup tělesné hmotnosti byl nejvýraznější u pacientů, kteří nebyli léčení inzulinem. Carvedilol však s významným vzestupem tělesné hmotnosti spojen nebyl [14]. První výsledky studie GEMINI ukázaly, že ačkoli carvedilol a metoprolol měly srovnatelný účinek na snížení TK, jejich vliv na úpravu glykemie byl odlišný. Metoprolol významně zvyšoval koncentraci HbA_{1c} , zatímco carvedilol glykemie nezhoršoval [15].

Závěr

V současné době přibývá poznatků o zahájení kombinované léčby u pacientů se sTK převyšujícím cílové hodnoty o 20 mm Hg a dTK o 10 mm Hg. Studie ACCOPLISH hovoří ve prospěch kombinace inhibitor ACE/BKK oproti kombinaci inhibitor ACE/diuretikum.

Studie ASCOT prokázala lepší výsledky kombinace inhibitor ACE/BKK oproti kombinaci diuretikum/beta-blokátor. Studie OnTarget neprokázala do-datečný účinek kombinace inhibitoru ACE/ARB (která by však stále měla být indikována u pacientů s diabetem a hypertenzí ve snaze snížit proteinurii). Kombinovaná léčba hypertenze, která se opírá o výsledky studií ukončených v poslední době, povede k stále častějšímu používání úvodní kombinované léčby s možností dosáhnout u velkého počtu pacientů optimální cílové hodnoty TK.

Literatura

1. Patel A and ADVANCE Collaborating Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.
3. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B et al. Exceptional early blood pressure control rates: The ACCOMPLISH trial. *Blood Pressure* 2007; 16: 80–86.
4. Weir MR, Neutel JM, Bhaumik A et al. The efficacy and safety of initial use of irbesartan/HCTZ fixed dose combination in hypertensive patients with a without high cardiovascular risk. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (12 Suppl): 23–30.
5. Neutel JM, Franklin SS, Lapuerta P et al. A comparison of the efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy with irbesartan and HCTZ monotherapy in the treatment of moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 22: 266–274.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM et al for the INVEST investigators. A calcium antagonist versus a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary heart disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
7. Nadar S, Lim HS, Beevers DG et al. Lipid lowering in hypertension and heart protection: observation from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) and the Heart Protection Study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 815–817.
8. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
9. Weber MA. New opportunities in cardiovascular patient management: A survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am J Cardiol* 2007; 100 (3A): 45J–52J.
10. Doulton TWR, He FJ, MacGregor GA. Systemic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–886.
11. Sleight P. The ONTARGET/TRANSCEND trial program: baseline data. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S50–S56.
12. Fischer ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: What are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 592–599.
13. Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221–229.
14. Messerli FH, Bell DSH, Fonesca V et al. Body weight changes with beta blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007; 120: 610–615.
15. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
www.fnusa.cz
e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 14. 7. 2009

www.geriatrickarevue.cz