

AT₁-blokátory u arteriální hypertenze

J. Widimský jr.

Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Blokátory angiotenzinových receptorů typu 1 (AT₁-blokátory, sartany) patří mezi základní antihypertenzní látky vhodné pro monoterapii i kombinační léčbu hypertenze. V článku jsou diskutovány mechanismy antihypertenzního účinku, výsledky větších klinických studií se sartany a indikace u hypertenze.

Klíčová slova: AT₁-blokátory – hypertenze – léčba

AT₁-blockers in the treatment of hypertension

Summary: Angiotensin receptor antagonists (AT₁-blockers) are considered as one of the major classes of antihypertensive drugs suitable for monotherapy as well as for combination treatment. Mechanisms of antihypertensive effects of AT₁-blockers are discussed altogether with the results of large clinical trials and indication in hypertension.

Key words: AT₁-blockers – hypertension – treatment

Úvod

Systém renin-angiotenzin-aldosteron hraje stěžejní roli v regulaci sodíkové, volumové a tlakové homeostázy. Angiotenzin II je silnou vazokonstrikční látkou s natrium-retenčním a proliferativním (remodelace cévní, hypertrofie levé komory srdeční) působením. Za většinu známých nežádoucích účinků je zodpovědná vazba angiotenzinu na specifické receptory typu 1 (AT₁). Význam dalších typů receptorů pro angiotenzin II (zejména typu AT₂) není do detailů objasněn. Zdá se, že stimulace AT₂ receptorů vede k vazodilataci a má natriuretický a antiproliferativní účinek [1]. Úloha dalších podtypů AT receptorů (AT₃ a AT₄) není jasná.

Farmakologická blokáda systému renin-angiotenzin (RAS) hraje významnou roli nejen v léčbě arteriální hypertenze, ale i srdečního selhání, hypertrofie levé komory srdeční a různých forem nefropatií. Podle posledních poznatků blokáda RAS snižuje i výskyt fibrilace síní [2]. Mezi nejdůležitější látky blokující RAS patří inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) a antagonisté receptorů angiotenzinu II typu AT₁ (AT₁-blokátory, sartany). Nedávno byly do klinické praxe zavedeny i perorálně účinné inhibitory reninu

[3], u nichž v současné době probíhá řada velkých studií.

AT₁-blokátory představují jednu z pěti základních tříd pro léčbu hypertenze, pro které máme prokazatelnou evidenci o příznivém ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality [4]. Léčba arteriální hypertenze je také hlavní klinickou indikací těchto látek.

Mechanismus antihypertenzního účinku

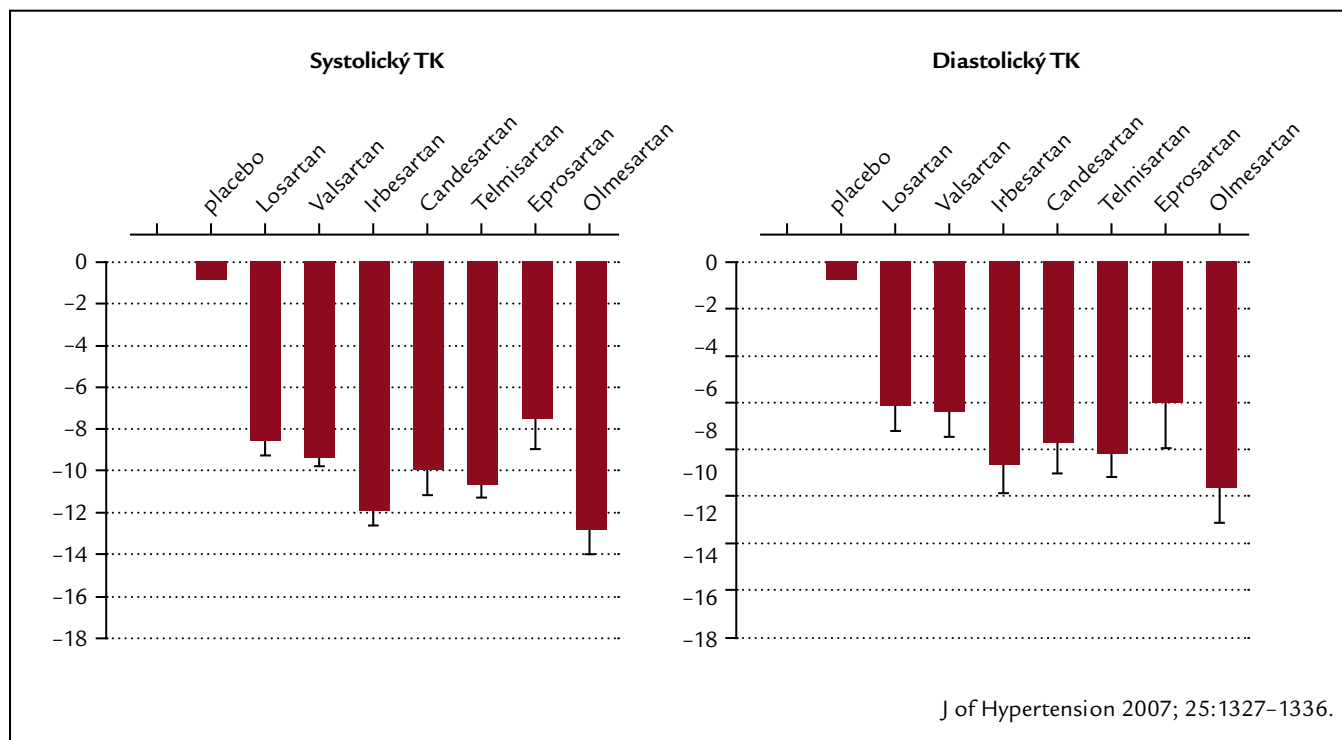
AT₁-blokátory odvozují svůj antihypertenzní účinek od selektivní blokady AT₁ receptorů. Tato receptorová blokáda může být buď kompetitivní (např. valsartan, irbesartan), nebo nekompetitivní (např. aktivní metabolit losartanu Exp3174, candesartan). Biologické účinky některých AT₁-blokátorů závisí na konverzi na aktivní metabolit (např. losartan je prolék – prodrug, vlastní účinek má až jeho metabolit Exp3174). Zdá se, že neexistují klinicky významné rozdíly mezi AT₁-blokátory s vlastní účinností výchozí molekuly a látkami ve formě proléku [5]. AT₁-blokátory se podávají 1krát denně a zdá se, že tento způsob vede k adekvátnímu snížení krevního tlaku [5]. Hemodynamické a neurohumorální účinky AT₁-blokátorů sumarizuje tab. 1 [6].

Velké klinické studie u hypertenze

Studie LIFE (Losartan Intervention for Endpoint) byla rozsáhlá dvojitě slepá randomizovaná studie srovnávající léčbu založenou na losartanu s léčbou založenou na atenololu u hypertoniků se současnou hypertrofií levé komory srdeční. Navzdory srovnatelnému poklesu krevního tlaku v obou léčebných ramenech losartan ve srovnání s atenololem redukoval primární kombinovaný sledovaný parametr (kardiovaskulární mortalita, cévní mozková příhoda a infarkt myokardu) o 13 %, riziko CMP o 25 %, riziko nově vzniklého diabetes mellitus o 25 % a vedl i k významnější regresi hypertrofie levé komory srdeční [7] (tab. 1).

Tab. 1. Hemodynamické a neurohumorální účinky AT₁-blokátorů [6].

- arteriální vazodilatace
- pokles periferní cévní rezistence
- snížení aldosteronu
- zvýšení reninu
- zvýšení angiotenzinu II
- inhibice periferní sympatické nervové aktivity
- snížení glomerulární filtrace (u dehydratace)



Obr. 1. Ovlivnění 24hod krevního tlaku AT₁-blokátory: metaanalýza studií s AMTK. Podle [16].

V další rozsáhlé studii VALUE byla u vysoce rizikových hypertoniků srovnávána antihypertenzní léčba založená na valsartanu a amlodipinu. Design této studie byl kritizován, neboť mohl vést k významnějšímu antihypertenznímu účinku v amlodipinové větvi na začátku studie. Když však byla obě léčebná ramena srovnána dle hodnot TK, byl počet kardiovaskulárních komplikací a KV mortalita podobná v obou ramenech studie. Ve valsartanové větvi byl pozorován naopak nižší výskyt srdečního selhání a nově vzniklého diabetes mellitus [8].

Studie RENAAL byla provedena u hypertoniků s diabetickou nefropatií a srovnávala léčbu založenou na losartanu s konvenční terapií beta-blokátory či diuretiky. V losartanové větvi došlo k významnějšímu snížení primárního kombinovaného sledovaného parametru (zdvojnásobení sérového kreatininu, vznik terminálního renálního selhání nebo úmrtí) o 16% [9]. V další podobné studii u diabetické nefropatie (studie IDNT) vedlo podávání irbesartanu ve srovnání s amlodipinem k významnějšímu snížení výskytu stejného (jako ve studii RENAAL) primár-

ního kombinovaného ukazatele o 23% [10].

V další podobné studii IRMA byl srovnáván irbesartan s konvenční antihypertenzní terapií u diabetické nefropatie a hypertenze. Podávání irbesartanu vedlo k významnému snížení rizika vzniku terminálního renálního selhání [11].

Ve studii MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke – Eprosartan versus Nitrendipine for Secondary Prevention) vedlo podávání eprosartanu ve srovnání s nitrendipinem ke snížení rizika rekurentních cévních mozkových příhod (CMP) u pacientů s hypertenzí a CMP v anamnéze [12]. Design a závěry této studie byly však podrobeny kritice, dávky nitrendipinu byly navíc ve studii MOSES nižší ve srovnání s jinými studiemi, jako byla např. studie SYST-EUR.

Studie SCOPE byla provedena u starších nemocných nad 70 let s izolovanou systolickou hypertenzí, u kterých byl podáván candesartan navíc k antihypertenzní léčbě anebo antihypertenzní léčba bez candesartanu. Léčba založená na candesartanu vedla k významnému snížení rizika nefatálních CMP [13], interpretace výsledků však může být zkres-

lená existujícími rozdíly hodnot krevního tlaku ve prospěch candesartanové větve.

Studie ONTARGET byla rozsáhlou mortalitní studií nemocných s vysokým KV rizikem (asi 50% mělo hypertenzi) srovnávající telmisartan, ramipril a jejich kombinaci. Telmisartan snižoval riziko KV komplikací podobně jako ramipril. Určitým překvapením byla absence pozitivního klinického účinku kombinace ramiprilu a telmisartanu, naopak tato terapie vedla k vyšší incidenci vedlejších účinků (deteriorace renálních funkcí, hypotenze, synkopy) [14].

Antihypertenzní účinky

AT₁-blokátory mají srovnatelné účinky s dalšími hlavními třídami antihypertenziv včetně ACE inhibitorů [5]. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií sledujících antihypertenzní účinky různých AT₁-blokátorů (losartan, valsartan, irbesartan a candesartan) nezjistila signifikantní rozdíly v ovlivnění krevního tlaku při použití obvyklých doporučených dávek (losartan 50–100 mg, valsartan 80–160 mg, irbesartan 150–300 mg, candesartan 8–16 mg) [15]. Určitou slabinou této metaanalýzy byla skutečnost, že an-

Tab. 2. Indikace AT₁-blokátorů u hypertenze dle guidelines České společnosti pro hypertenzi.

Indikace:

- srdeční selhání, stav po infarktu myokardu, diabetická nefropatie, proteinurie/mikroalbuminurie, hypertrofie LKS, fibrilace síní, metabolický syndrom, porušená glukózová tolerance, diabetes mellitus, kašel při užívání inhibitorů ACE

Kontraindikace:

- absolutní: těhotenství, hyperkalcemie, bilaterální stenóza renálních tepen
- relativní: ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce

ti hypertenzní účinek byl vyhodnocován jen na základě jednorázových měření krevního tlaku. Proto jsou v této souvislosti velmi zajímavé výsledky rozsáhlé metaanalýzy antihypertenzního účinku sartanů založené na analýze studií využívající 24hodinové monitorování krevního tlaku [16]. Studie zahrnuté do této metaanalýzy musely kromě sartanové skupiny splňovat i následující přísná kritéria: publikace v recenzovaném renomovaném časopise, vstupní i finální hodnoty krevního tlaku včetně 24hodinového průměrného TK. Použité AT₁-blokátory zahrnovaly prakticky všechny následující registrované látky podávané v obvyklých terapeutických dávkách: losartan (50–100 mg), valsartan (80–160 mg), irbesartan (150–300 mg), candesartan (8–16 mg), telmisartan (40–80 mg), eprosartan (600–900 mg) a olmesartan (20–40 mg). Podle výsledků této analýzy [16] se zdá, že antihypertenzní účinek sartanů nezávisí na počátečních hodnotách krevního tlaku (TK). Výsledky této metaanalýzy ukazují, že mohou existovat určité rozdíly v antihypertenzním účinku mezi jednotlivými AT₁-blokátory a že tyto rozdíly se týkají zejména ovlivnění systolického krevního tlaku [16]. Výsledky této metaanalýzy stran ovlivnění 24hodinového TK u jednotlivých sartanů jsou sumarizovány na obr. 1.

Podle výsledků se zdá, že trend k nejvýraznějšímu poklesu TK byl pozorován u olmesartanu, a naopak eprosartan se jevil jako nejméně účinný.

Přesnější srovnání antihypertenzního účinku jednotlivých sartanů mezi sebou je však velmi obtížné s ohledem

na retrospektivní charakter a rozdíly v designu jednotlivých studií. Ve většině použitých studií zmíněné metaanalýzy [16] nebyl navíc srovnávanou látkou jiný AT₁-blokátor, ale placebo či jiné antihypertenzivum. Podrobnější analýza antihypertenzního účinku jednotlivých AT₁-blokátorů by vyžadovala prospektivní dvojité slepou randomizovanou studii s účastí více sartanů monitorovaných pomocí 24hodinového monitorování TK.

Z výsledků zmíněné metaanalýzy [16] se zdá, že losartan jako jeden z nejčastěji předepisovaných sartanů v ČR má významný antihypertenzní účinek, který je podobný dalším látkám této skupiny. Podle výsledků nedávného klinického sledování vedlo podávání losartanu [17] u hypertenze k významnému poklesu TK.

AT₁-blokátory a kombinační léčba

Nejvhodnější kombinací je kombinace s diuretiky a blokátory kalciových kanálů [4], která má velký aditivní antihypertenzní účinek. Kombinace s beta-blokátory je u nekomplikované hypertenze méně vhodná vzhledem k menšímu ovlivnění TK. Kombinace AT₁-blokátorů s ACE inhibitory není na základě výsledků studie ONTARGET [14] příliš doporučována. O kombinaci s dalšími třídami antihypertenziv (α-blokátory, centrálně působící antihypertenziva) máme málo dokladů.

Závěry

AT₁-blokátory mají významné antihypertenzní účinky srovnatelné s dalšími třídami antihypertenziv. Díky evidenci

o příznivém ovlivnění KV mortality a morbidit jsou indikovány v monoterapii i v kombinační léčbě hypertenze u celé řady situací. Vhodné indikace u hypertenze dle současných doporučení [4] sumarizuje tab. 2.

Na základě výsledků studie ONTARGET by další vhodnou indikací mohla být hypertenze s vyšším kardiovaskulárním rizikem (telmisartan). Velkou výhodou AT₁-blokátorů je jejich velmi dobrá tolerance a rovněž i příznivé metabolické účinky (zlepšení inzulinové senzitivity, snížení rizika vzniku diabetes mellitus).

Literatura

1. Kaplan N. Clinical Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006.
2. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832–1839.
3. Cheng JW. Aliskiren: renin inhibitor for hypertension management. Clin Ther 2008; 30: 31–47.
4. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Cor Vasa 2008; 50: K3–K16.
5. Weber MA. Angiotensin receptor blockers. In: Izzo JL, Sica DA, Black HR et al (eds). Hypertension primer. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2008: 461–464.
6. De Gasparo M, McInnes GT. Angiotensin receptor blockers. In: McInnes (ed). Clinical Pharmacology and Therapeutics of hypertension. Amsterdam: Elsevier 2008: 339–374.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for End point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022–2031.
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. RENAAL Study. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in

patients with type-2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

10. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027–3037.

11. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.

12. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Pre-

vention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.

13. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.

14. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ON-TARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.

15. Conlin PR, Spence JD, Williams B et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000; 13: 418–426.

16. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT₁ receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007; 25: 1327–1336.

17. Krupička J, Ceypová K, Kristenová P et al. Bezpečnost dlouhodobého podávání losartanu v běžné klinické praxi: neintervenční studie NCT-CZ 14/04/LOZ. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1031–1038.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

www.vfn.cz

e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 29. 6. 2009