

# INDIKACE BLOKÁTORŮ RECEPTORU 1 PRO ANGIOTENZIN II (AIIA) V ROCE 2002

doc. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

II. interní klinika, FN u svaté Anny, Brno

Autoři podávají přehled současných klinických zkušeností s použitím AII antagonistů u kardiovaskulárních onemocnění. Jsou uvedeny výsledky posledních dokončených velkých klinických studií jako Val HeFT, LIFE, RENAAL, MARVAL, IRMA a IDNT, které významně doplnily naše znalosti z předchozích sledování jako ELITE, RESOLVD či ELITE II. Výzkum v oblasti používání AII antagonistů jde intenzivně kupředu a zahrnuje dnes desítky tisíc nemocných v různých klinických sledováních na celém světě. Výsledky těchto klinických studií můžeme očekávat v nejbližších letech.

**Klíčová slova:** AII antagonisté, indikace, hypertenze, srdeční selhání, mikroalbuminurie.

## INDICATIONS FOR ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE YEAR 2002

The authors present a review of the current clinical experience for the use of angiotensin II(AII) antagonists in cardiovascular diseases. Results of recently completed large clinical studies such as Val HeFT, RENAAL, MARVAL, IRMA and IDNT, which have added significantly to our knowledge from previous trials such as ELITE, RESOLVD and ELITE II, are presented here. The speed of research in the area of AII antagonists' use has increased and now includes tens of thousands of patients in various clinical studies all over the world. Results of these trials are expected to be published in the following years.

**Key words:** AII antagonists, indications, hypertension, heart failure, microalbuminuria.

### Úvod

Podle klasických představ všechny účinky angiotenzinu II na cílové tkáni vznikaly působením na jediný typ receptoru. Situace se změnila v 80. letech, kdy byla na trh uvedena řada vysoce specifických ligandů pro receptory angiotenzinu II, pomocí kterých se podařilo identifikovat dva hlavní typy receptorů pro angiotenzin II ( $AT_1$  a  $AT_2$ ).  $AT_1$  receptor zprostředkovává většinu klinicky známých účinků angiotenzinu II, stimulace receptoru  $AT_2$  působí opačně (6). Tento protichůdný efekt dvou receptorů pro jeden působek je vlastně modifikací tzv. yin-yang aktivity, která je známá především z hormonálních „antagonistických“ dvojic jako parathormon-kalcitonin či inzulin-glukagon.

Blokátory  $AT_1$  receptorů (AIIA) jsou dnes již samozřejmou součástí kardiovaskulární farmakoterapie. Hlavní indikací je hypertenze a chronické srdeční selhání, kdy tyto indikace jsou schváleny ve většině vyspělých zemí. V České republice je třeba souhlasu revizního lékaře. Velké multicentrické a mortalitní studie dále zkoumají indikaci ischemické choroby srdeční a stavy po infarktu myokardu, včetně časného podání po akutní koronární příhodě. Jako nová indikace se jeví mikroalbuminurie u diabetické i nediabetické nefropatie.

### Hypertenze

AIIA patří k šesti základním lékovým skupinám, které byly Světovou zdravotnickou organizací označeny jako léky první volby hypertenze (2). Indikace a kontraindikace AIIA u hypertenze ukazuje tabulka 1.

AIIA mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy. Hlavní výhoda AIIA je především u nemocných, kde je indikována léčba ACE-I, tato však není tolerována pro suchý dráždivý kašel (2, 15).

Pilotní i první větší klinické studie s AIIA v léčbě hypertenze prokázaly jejich velmi dobrou účinnost a nízký výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem. Velká studie

v USA prokázala velmi dobrou „compliance“ pacienta při podávání losartanu, což je přisuzováno dávkování jedenkrát denně a velmi malému množství nežádoucích účinků.

V březnu 2002 na kongresu Americké kardiologické společnosti byly prezentovány výsledky dosud největší srovnávací studie u hypertenze (4). Studie LIFE (Losartan Intervention For Endpoints) sledovala 9 193 nemocných ve věku 55–80 let s krevním tlakem při randomizaci 160–200/95–115 mmHg a prokázanou hypertrofií levé komory. Polovina nemocných byla léčena losartanem v dávce titrované od 50 do 100 mg, druhá polovina atenololem se stejnou titrací. Podle nedostatečné kontroly krevního tlaku mohl být přidán hydrochlorothiazid. Průměrná doba sledování byla 4 roky, pokles krevního tlaku byl v obou skupinách stejný. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 2.

Studie LIFE je jednou z prvních studií prokazujících, že efekt některé lékové skupiny je ovlivněn nejen mírou poklesu krevního tlaku, ale i dalšími specifickými vlastnostmi.

**Tabulka 1.** WHO/ISH doporučení 1999

|                       |                                                               |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------|
| jasná indikace        | kašel po ACE-I                                                |
| sporná indikace       | chronické srdeční selhání                                     |
| jasná kontraindikace  | těhotenství<br>hyperkalemie<br>oboustranná stenóza ren. tepen |
| sporná kontraindikace | není                                                          |

**Tabulka 2.** Výsledky studie LIFE

| cíl                                | losartan (n=4 605)<br>n/% | atenolol (n=4588)<br>n/% | p     |
|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| kombinovaný cíl<br>(úmrť, CMP, IM) | 508 (11 %)                | 588 (13 %)               | 0,021 |
| kardiovaskulární úmrť              | 204 (4 %)                 | 234 (5 %)                | 0,206 |
| CMP                                | 232 (5 %)                 | 309 (7 %)                | 0,001 |
| infarkt myokardu                   | 198 (4 %)                 | 188 (4 %)                | 0,491 |
| srdeční selhání                    | 153 (3 %)                 | 161 (4 %)                | 0,765 |
| nový diabetes mellitus             | 241 (6 %)                 | 319 (8 %)                | 0,001 |

Tento fakt plně podporuje strategii Světové zdravotnické organizace o nutnosti stratifikace nemocných a výběru antihypertenziv podle přidružených onemocnění a doprovodných komplikací. AII antagonisté se díky těmto novým informacím stávají lékem první volby u všech nemocných s hypertrofií levé komory, přednost by ale měli mít i u nemocných s diabetes mellitus a pravděpodobně i u nemocných po cévní mozkové příhodě. Ke všem těmto faktům je třeba přičíst i poslední nezanedbatelný fakt, že nemocní ve studiích s AII antagonisty mají výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem, a mnohem nižší než po jiných antihypertenzivech. Obdobně tomu bylo i ve studii LIFE, kde procento nemocných s alespoň jedním nežádoucím účinkem po atenolu byl 17,5 %, kdežto po losartanu 13 % ( $p < 0,001$ ).

Losartan ve studii LIFE prokázal stejný účinek na krevní tlak jako atenol s menším počtem nežádoucích účinků, s menším počtem cévních mozkových příhod a s menším počtem výskytu nového diabetes mellitus. AII antagonisté tak na základě dosavadních znalostí představují nejbezpečnější a neúčinnější lékovou skupinu pro nemocné s komplikovanou hypertenzí.

### Chronické srdeční selhání

Studie **ELITE** – Evaluation of Losartan In The Elderly Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure – sledovala 722 nemocných s chronickým srdečním selháním funkční klasifikace NYHA II-IV starších 65 let, kteří do té doby nebyli léčeni inhibitory ACE. K dosavadní léčbě byl nemocným přidán buď captopril v dávce  $3 \times 50$  mg ( $n=370$ ) nebo losartan v dávce  $50$  mg  $1 \times$  denně ( $n=352$ ) (7). Nemocní byli sledováni po dobu 48 týdnů a hlavním cílem studie bylo určit změny renálních funkcí, především hladiny kreatininu. Vzestup plazmatické koncentrace kreatininu byl na konci studie v obou skupinách stejný (asi 10,5 %); primární cíl, menší snížení renálních funkcí po losartanu, tedy nebyl prokázán. Zajímavé byly některé vedlejší sledované ukazatele. Pro nežádoucí účinky byla léčba losartanem přerušena ve 12,2 %, zatímco léčba captoprilem ve 20,8 % ( $p=0,002$ ). Ani jeden nemocný léčený losartanem nepřerušil studii pro kašel na rozdíl od 14 nemocných s captoprilem. Ve skupině léčené captoprilem bylo téměř  $2 \times$  více úmrtí než ve skupině s losartanem, hospitalizace pro srdeční selhání byla v obou skupinách stejná. Ke snížení celkové úmrtnosti došlo především snížením úmrtnosti na náhlou smrt a nebyl rozdíl v úmrtnosti na progresi srdečního selhání.

Na druhé straně studie **RESOLVD** byla zastavena pro vyšší mortalitu na kombinaci candesartan + enalapril než na enalaprilu či candesartanu samotném (5). V této práci se enalapril jevil účinnější než samotný candesartan. Rozdíl v úmrtnosti a počtu hospitalizací však nedosáhly statistické významnosti.

První mortalitní studie srovnávající ACE-I s  $AT_1$  blokátory u chronického srdečního selhání byla ukončena v roce 1999. Tato studie je známa pod názvem **ELITE II** (Effects of Losartan Versus Captopril on Mortality in Patients With Symptomatic Heart Failure) (8).

Hlavní cíl vyplýval z překvapivého, ale velmi slibného výsledku studie **ELITE**, kde bylo pozorováno 46 % snížení celkové úmrtnosti a 64 % snížení úmrtnosti na náhlou smrt. Primárním cílem studie byla celková mortalita, sekundárním cílem úmrtnost na náhlou smrt.

Vstupním kritériem byl věk  $\geq 60$  let, NYHA II-IV, EF  $\leq 40$  %, léčba ACE-I nesměla být déle jak 7 dní v posledních 3 měsících, digitalis a/nebo diuretika byly doporučeny, léčba betablokátry byla součástí samostatné randomizace a celkově neměly být betablokátry u více jak 25 % nemocných. Na léčbu captoprilem  $3 \times 50$  mg bylo randomizováno 1 574 nemocných, na léčbu losartanem  $1 \times 50$  mg 1 578 nemocných.

Studie byla ukončena po dosažení 530 úmrtí a průměrná doba sledování činila 555 dní. Průměrná roční mortalita byla 11 %. V captoprilové větvi zemřelo 250 (15,9 %) nemocných, v losartanové 280 (17,7 %) nemocných ( $p=0,16$ , RR=0,88). Náhlá smrt a resuscitace v captoprilové větvi byla ve 115 (7,3 %) případech, v losartanové ve 142 (9,0 %) případech ( $p=0,08$ ). Kombinovaný cíl – celková úmrtnost a všechny hospitalizace – se vyskytly u 707 (45 %) nemocných léčených captoprilem a u 752 (48 %) nemocných léčených losartanem ( $p=0,21$ , RR=0,94).

Výsledky studie **ELITE II** nepotvrdily nález ve studii **ELITE**. Z pohledu úmrtnosti a/nebo hospitalizací nebyl losartan lepší než captopril. Ve skupině léčené captoprilem se v 15,9 % vyskytl kašel a ve 3 % byl příčinou vyřazení ze studie. Kašel ve skupině léčené losartanem se vyskytl v 8,6 % a příčinou ukončení studie byl v 1 % ( $p < 0,001$ ). Výskyt kašle potvrzuje předchozí údaje o nižším výskytu tohoto nežádoucího účinku po losartanu než po captoprilu.

Studie **Val HeFT** (Valsartan Heart Failure Trial) hodnotila dlouhodobý efekt blokátoru receptoru 1 pro angiotenzin II valsartanu přidaného ke standardní terapii srdečního selhání, včetně ACE-I (3). Úmrtí z jakékoliv příčiny nebylo ovlivněno. Výskyt kombinovaného cíle mortalita + morbidita byl však ve skupině léčené valsartanem o 13,2 % nižší, což bylo způsobeno především snížením počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Léčba valsartanem ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení NYHA klasifikace, ke zvýšení ejekční frakce (EF), zmírnění symptomů srdečního selhání a ke zlepšení kvality života. Při pozdější analýze podskupin podle počáteční léčby bylo zjištěno, že pokud byli pacienti léčeni kombinací AIIA + ACE I + BB, nebyl pozorován příznivý vliv na mortalitu.

Při rozdělení nemocných na podskupiny byla nejnižší celková úmrtnost u nemocných léčených kombinací valsartan + betablokátor (20,5 %) a u nemocných s kombinací ACE-I + betablokátor (22,0 %). Pro léčbu srdečního selhání je tedy doporučena kombinace blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACE-I nebo AIIA) + betablokátor. Pokud pacient betablokátor netoleruje, má mít kombinaci ACE-I + AIIA. Léčba valsartanem u pacientů s chronickým srdečním selháním je tedy doporučena nemocným majícím v terapii pouze ACE inhibitor nebo pouze betablokátor (9, 10, 13, 14).

Tabulka 3. Echokardiografické parametry

|                       | echokardiografické parametry |           |           | statistická analýza |                  |                  |
|-----------------------|------------------------------|-----------|-----------|---------------------|------------------|------------------|
|                       | den 1                        | den 5     | den 15    | den 1 vs. den 5     | den 5 vs. den 15 | den 1 vs. den 15 |
| <b>captopril (76)</b> |                              |           |           |                     |                  |                  |
| EDV                   | 117±32                       | 120±40    | 122±36    | NS                  | NS               | NS               |
| ESV                   | 76±29                        | 76±34     | 76±34     | NS                  | NS               | NS               |
| EF                    | 36±10                        | 38±10     | 39±10     | <0,02               | NS               | <0,001           |
| WMI                   | 1,61±0,45                    | 1,66±0,46 | 1,61±0,43 | NS                  | NS               | NS               |
| <b>losartan (76)</b>  |                              |           |           |                     |                  |                  |
| EDV                   | 107±38                       | 109±37    | 108±38    | NS                  | NS               | NS               |
| ESV                   | 68±33                        | 67±33     | 61±29     | NS                  | <0,001           | <0,001           |
| EF                    | 39±11                        | 40±11     | 43±11     | NS                  | <0,001           | <0,001           |
| WMI                   | 1,68±0,47                    | 1,58±0,48 | 1,48±0,40 | <0,02               | <0,001           | <0,001           |

EDV = konečný diastolický objem, ESV = konečný systolický objem, EF = ejekční frakce, WMI = index motility stěn levé komory

### Ischemická choroba srdeční – infarkt myokardu

Experimentální i klinická data ukazují, že užití ACE-I captoprilu v časně fázi infarktu myokardu vede ke snížení benigních i maligních arytmií. Užití ACE-I u nemocných se sníženou systolickou funkcí po akutním infarktu myokardu pak vede ke zmenšení objemů levé komory a zlepšení ejekční frakce ve srovnání s placebem (studie CATS). Užití ACE-I u nemocných po infarktu myokardu se sníženou ale i se zachovanou ejekční frakcí, s i bez známek srdečního selhávání vede k výraznému zlepšení krátkodobé i dlouhodobé prognózy (studie SOLVD, TRACE, AIRE a další) (1).

První větší klinická práce s AII antagonisty u pacientů po infarktu myokardu prokázala jejich bezpečnost, kdy výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s ACE-I (11).

Echokardiografické nálezy u skupiny nemocných léčených losartanem vykazovaly dokonce lepší výsledky než u nemocných léčených captoprilem (tabulka 3).

V současné době probíhají dvě velké klinické studie, které mají určit postavení AII antagonistů u nemocných po infarktu myokardu – **OPTIMAAL** (the Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotenzin II Antagonist Losartan), která srovnává captopril a losartan z pohledu celkové mortality a morbidity (výsledky budou známy ještě v roce 2002), a **VALIANT** (Valsartan in Acute Myocardial Infarction), která zkoumá možnost kombinace ACE-I a AIIA – valsartan.

*AIIA blokátory nejsou pro tuto indikaci zatím registrovány.*

### Diabetická a nedíbetická nefropatie

Čtyři velké studie se zabývaly vlivem AIIA na renální funkce (12). Studie **RENAAL** sledovala diabetiky 2. typu s diabetickou nefropatií, porovnáván byl losartan s placebem, nemocní museli mít dobře kontrolovanou hypertenzi jinými léky než AII antagonisty či ACE inhibitory. Zdvojnásobení plazmatické hladiny kreatininu bylo nižší o 25 % a renální smrt o 28 % při léčbě losartanem. Výskyt sekundárního složeného cíle kardiovaskulární morbidity a mortality byl obdobný v obou léčených skupinách. Losartan potvrdil signifikantní přínos pro zpomalení rozvoje diabetické nefropatie u diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií ve srovnání s placebem.

Studie **MARVAL** sledovala nemocné s diabetes mellitus 24 týdnů a porovnáván byl valsartan s amlodipinem.

Výrazně větší pokles mikroalbuminurie byl pozorován při léčbě valsartanem než amlodipinem. Valsartan při stejném poklesu krevního tlaku snížil mikroalbuminurii u pacientů s diabetes mellitus více než amlodipin.

Studie **IDNT** u diabetické nefropatie porovnávala irbesartan, amlodipin a placebo. Léčba irbesartanem vedla ke snížení rizika výskytu primárního cíle (renální funkce) ve srovnání s placebem o 20 % a ve srovnání s amlodipinem o 23 %. Tyto výsledky nelze vysvětlit pouhým rozdílem v hodnotách krevního tlaku.

Studie **IRMA** hodnotila účinnost irbesartanu na progresi časného stadia renálního poškození u hypertoniků s diabetem typu 2 ve srovnání s placebem. Proteinurie se vyvinula významně méně po léčbě irbesartanem, a to více při vyšší dávce (150 mg vs. 300 mg). Irbesartan u hypertoniků s diabetem 2. typu působil renoprotektivně nezávisle na snížení krevního tlaku.

Tyto čtyři studie tedy prokázaly nefroprotektivní efekt AII antagonistů (losartan, valsartan a irbesartan) u pacientů s diabetes mellitus a/nebo hypertenzí ve srovnání s placebem a/nebo amlodipinem. Ani v jednom případě nebyl porovnán AII antagonist s ACE inhibitorem a toto srovnání dosud chybí. Jediná menší studie CALM nenalezla rozdíl mezi candesartanem a lisinoprilem.

*AIIA blokátory nejsou pro tuto indikaci zatím registrovány.*

### Seznam AIIA registrovaných v České republice

Tabulka 4. AT<sub>1</sub> blokátory registrované v České republice

| generický název                  | firemní název |
|----------------------------------|---------------|
| irbesartan                       | APROVEL       |
| losartan                         | COZAAR        |
| valsartan                        | DIOVAN        |
| candesartan                      | ATACAND       |
| telmisartan                      | PRITOR        |
|                                  | MICARDIS      |
| losartan + hydrochlorothiazid    | HYZAAR        |
| candesartan + hydrochlorothiazid | ATACAND +     |

### Závěr

AII antagonisté představují perspektivní antihypertenzní skupinu s velmi dobrým krátkodobým i dlouhodobým účinkem na krevní tlak při minimálním výskytu nežádoucích účinků. Kromě vlastního antihypertenzního efektu mají příznivý vliv i na proteinurii, na remodelaci a hy-

pertrofii levé komory srdeční či na výskyt diabetes mellitus. V současné době jsou indikovány do léčby nemocných s hypertenzí, kteří potřebují, ale netolerují ACE inhibitory.

#### Literatura

1. Braunwald E. ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 351–353.
2. Chalmers J, Mancia G, van Zwieten, et al. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–183.
3. Cohn JN, Tognoni G, et al. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
5. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 2000; 100: 1056–1064.
6. Palla G. Reninangiotenzinový systém: nové pohledy na klasický neurohumorální systém. *Cor et vasa* 1999; 41: 51–57.
7. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. ELITE II (Effects of Losartan Versus Captopril on Mortality in Patients With Symptomatic Heart Failure). *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
9. Špinar J, Vitovec J. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II – další pokrok v léčbě hypertenze a srdečního selhání? *Cor et Vasa* 1999; 41: 51–57.
10. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 43 (6): 1–15.
11. Špinar J, Vitovec J, Špinarova L, Pluháček L, Fischerová B, Toman J. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 2000; 2 (1): 91–100.
12. Špinar J, Vitovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Dodatek. 100 nejvýznamnějších studií publikovaných v roce 2001. *Grada* 2002; 180.
13. Vitovec J, Špinar J. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v léčbě srdečního selhání – kombinace a interakce. *Vnitřní lék* 1997; 43 (8): 525–528.
14. Widimský J. Srdeční selhání. *Triton* 2002: 394.
15. Willenheimer R, Dahlöf B, Rydberg E, Erhardt L. AT<sub>1</sub> receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J* 1999; 20: 997–1008.

V léčbě srdečního selhání je přidáváme k betablokátorům, pokud nemocní netolerují ACE inhibitory a/nebo k ACE inhibitorům, pokud nemocní netolerují betablokátory.