

BLOKÁTORY RECEPTORU 1 PRO ANGIOTENZIN II (ARB) V LÉČBĚ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.¹, doc. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.²

¹I. interní kardiologická klinika, Brno

²II. interní klinika, FN u svaté Anny Brno

V článku je podán přehled poznatků o užití ARB v léčbě chronického srdečního selhání a stavů po infarktu myokardu. Jsou srovnány účinky ARB s ACE-I u nemocných s postiženou funkcí levé komory a doporučena strategie podávání ARB u nemocných s chronickým srdečním selháním.

Klíčová slova: inhibitory ACE, antagonisté A II receptorů, chronické srdeční selhání.

ANGIOTENSIN II RECEPTOR 1 BLOCKERS (ARB) IN THERAPY OF HEART FAILURE

A review of current knowledge and use of ARB in heart failure and post myocardial infarction management is presented. The efficacy of ARB is compared with ACE-I in patients with left ventricle dysfunction and strategy how to use ARB in patients with chronic heart failure is being proposed.

Key words: ACE inhibitors, AII receptor blockers, chronic heart failure.

Úvod

Podle klasických představ vznikl angiotenzin II pouze cestou konvertujícího enzymu, který proteolýzou působí na angiotenzin I. Dnes však víme, že hlavně u srdečního selhání jsou aktivovány jiné cesty vzniku A II a to mimo konvertující enzym. Angiotenzin I může být na angiotenzin II přeměněn alternativními cestami, především chymázovou cestou bez aktivity ACE. AT II je hlavní mediátor renin-angiotenzinového systému (RAS), má poměrně krátký biologický poločas a je rychle metabolizován. Většina metabolitů je biologicky neaktivní, s výjimkou angiotenzinu III, který vykazuje určitou biologickou aktivitu, a angiotenzinu IV, který pravděpodobně působí v centrálním nervovém systému (CNS). Klinicky dominantním, ne však jediným účinkem angiotenzinu II, je vazokonstrikce (2, 4, 8, 13, 14).

Blokátory AT1 receptorů (ARB) jsou dnes již samozřejmou součástí kardiiovaskulární farmakoterapie. Hlavní indikací je hypertenze, chronické srdeční selhání. Velké multicentrické a mortalitní studie dále zkoumají indikaci u ischemické choroby srdeční a stavů po infarktu myokardu, včetně časného podání po akutní koronární příhodě. Jako nová indikace se jeví mikroalbuminurie u diabetické i nediabetické nefropatie (7, 8).

První srovnávací klinická 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 × 50 mg (n = 370) nebo losartan v dávce 50 mg 1 × denně (n = 352). 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 captopilem ve 20,8 % (p = 0,002). Ani jeden nemocný léčený losartanem nepřerušil studii pro kašel, na rozdíl od 14 nemocných ve skupině captoprilové. Ve skupině léčené captopilem bylo téměř 2 × 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 (6).

Na druhé straně studie RESOLVD (Randomized Evaluation Strategies for Left Ventricular Dysfunction) – byla zastavena pro vyšší mortalitu na kombinaci candesartan + enalapril než na enalaprilu či candesartanu samotném. V této práci se enalapril jevil účinnější než samotný candesartan. Rozdíly v úmrtnosti a počtu hospitalizací však nedosáhly větší statistické významnosti (10).

První mortalitní studie srovnávající ACE-I s AT1 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). 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: ≥ 60 let, NYHA II-IV, ejekční frakce (EF) ≤ 40 %, léčba ACE-I nesměla být déle jak sedm dní v posledních třech měsících, digitalis a/nebo diuretika byly doporučeny, léčba beta-blokátory byla součástí samostatné randomizace a celkově neměly být betablokátory u více jak 25 % nemocných. Na léčbu captopilem 3 × 50 mg bylo randomizováno 1 574 nemocných, na léčbu losartanem 1 × 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 nálezy 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 (5).

Studie Val HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) hodnotila dlouhodobý efekt blokátoru receptoru pro angiotenzin II valsartanu přidaného ke standardní terapii srdečního selhání, včetně ACE-I. 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 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 ARB + ACE I + BB, nebyl pozorován příznivý vliv na mortalitu.

Při rozdělení nemocných na podskupiny byla celková úmrtnost u nemocných léčených kombinací valsartan + beta-blokátor 20,5% a u nemocných s kombinací ACE-I + beta-blokátor 22,0%. Pro léčbu srdečního selhání je tedy doporučena kombinace blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACE-I nebo ARB) + beta-blokátor. Pokud pacient beta-blokátor netoleruje, má mít kombinaci ACE-I + ARB. Léčba valsartanem u pacientů s chronickým srdečním selháním je tedy doporučena nemocným majícím v terapii pouze ACE inhibitor nebo pouze beta-blokátor (11).

Studie OPTIMAAL (the Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotenzin II Antagonist Losartan) srovnávala captopril a losartan u nemocných po infarktu

myokardu a s projevy srdečního selhání z pohledu celkové mortality a morbidity. Zařazeno bylo 5477 nemocných starších 50 let s potvrzeným infarktem myokardu na léčbu 3×50 mg captoprilu nebo 50 mg losartanu. Veškerá další léčba byla povolena (kyselina acetylsalicylová byla podávána v 95,4 resp. 95,8%, beta-blokátory v 79,1 resp. 78,1% a statiny v 30,4 resp. 31,0%). Studie byla ukončena po dosažení 946 úmrtí, průměrná doba sledování byla 2,7 let. Celková úmrtnost byla 18,2% u nemocných léčených losartanem a 16,4% u nemocných léčených captoprilem. Při léčbě captoprilem bylo i méně náhlých úmrtí a resuscitací (7,4% vs 8,7%) a stejný výskyt reinfarktů (13,9% vs 14,0%). Rozdíl byl opět ve výskytu kašle, který byl po captoprilu dvojnásobně častější (18,7% vs 9,3%).

Ve studii OPTIMAAL je naznačen trend u tvrdých cílů – úmrtnost, resuscitace, reinfarkty či cévní mozkové příhody ve prospěch captoprilu, ani v jednom z parametrů však nedosáhl statistické významnosti a tedy z pohledu medicíny založené na důkazech (EBM – evidence based medicine) nebyl rozdíl mezi captoprilem a losartanem. V této souvislosti je nejvíce diskutována celková dávka, kdy průměrná dávka losartanu byla 41 mg a captoprilu 130 mg, což by odpovídalo srovnání střední a vysoké dávky, čemuž nasvědčuje i větší výskyt hypotenze v captoprilové skupině.

Závěr ze studie OPTIMAAL je, že lékem volby po infarktu myokardu jsou ACE inhibitory, při výskytu nežádoucích účinků – kašel, angioedém, hypotenze – jsou lékem volby AIIA (3).

Žádná z výše uvedených studií neprokázala výraznější rozdíl v úmrtnosti mezi ARB a ACE-I, tedy není jednoznačná odpověď na otázku, která léková skupina (ACE-I vs. ARB) je výhodnější pro nemocné s porušenou funkcí myokardu. Proto jsou v dnešní době ARB u nemocných se srdečním selháním indikovány tam, kde nemocný má nežádoucí účinky po ACE-I, hlavně kašel. Možná je i kombinace ARB s ACE-I v případě kontraindikace podávání beta-blokátorů (1, 7, 12, 13).

Literatura

1. Braunwald E. ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure. *N.Engl.J.Med* 1991; 325: 351–353.
2. Csikos T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 311–318.
3. Dickstein K, Kjekshus J. and OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan nad captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760.
4. Pallay G. Renin angiotenzinový systém: nové pohledy na klasický neurohumorální systém. *Cor Vasa* 1999; 41: 51–57.
5. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
6. 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.
7. Špinar J, Vitovec J, Špinarova L, Pluhacek L, Fischerova B, Toman J. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 2000; 2 (1): 91–100.
8. 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.
9. Špinar J. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II v léčbě chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2000; 42: 117–118.
10. The RESOLVD Pilot Study Investigators, McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
11. Valsartan Heart Failure Trial Investigators, Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
12. Vitovec J, Špinar J. Mohou blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA) nahradit v léčbě srdečního selhání inhibitory ACE? *Cor Vasa* 2003, 45: v tisku
13. Widimský J. Srdeční selhání. *Triton* 2002: 394s.
14. Willenheimer R, Dahlof B, Rydberg E, Erhardt L. AT₁ receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur. Heart J* 1999; 20: 997–1008.