

# Inhibitory ACE, nebo sartany v léčbě pacientů po infarktu myokardu?

Jindřich Špinar, Jiří Vítovec\*

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity,

\*I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Špinar J, Vítovec J. **Inhibitory ACE, nebo sartany v léčbě pacientů po infarktu myokardu?** *Cor Vasa* 2009;51(2):103–111.

Podáváme přehled současných poznatků o blokádě systému renin-angiotensin-aldosteron po infarktu myokardu. Zmíněny jsou zavedené lékové skupiny, jako jsou inhibitory ACE, blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II či blokátory aldosteronu, ale i nové přímé blokátory reninu. Údaje ze studií o hypertenzi poukázaly na některé přednosti inhibitorů ACE; výsledky přímého srovnání z velkých multicentrických studií však potvrzují předpoklad, že inhibitory ACE a blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II jsou účinné, bezpečné a srovnatelné, jejich kombinace však zřejmě není vhodná. Blokátory aldosteronu přidáváme v některých indikacích a blokátory reninu své místo v klinické praxi zatím nemají. Blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron je dnes základem léčby nemocných po infarktu myokardu a v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Teprve další studie zjistí, na jaké úrovni je nejlepší celý systém blokovat.

**Klíčová slova:** Inhibitory ACE – Blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II – Hypertenze – Infarkt myokardu – Ischemická choroba srdeční

Špinar J, Vítovec J. **ACE inhibitors or sartans in the management of myocardial infarction survivors?** *Cor Vasa* 2009;51(2):103–111.

This paper is a review of current concepts regarding renin-angiotensin-aldosterone system blockade after myocardial infarction. The established classes of drugs such as ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, or aldosterone inhibitors as well as novel direct renin inhibitors are discussed. While data from trials in hypertensive patients have suggested some benefit of ACE inhibitors, head-to-head comparisons in large multicenter trials have supported the notion that ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are effective, safe and comparable, yet their combinations do not seem appropriate. Aldosterone inhibitors are added in some indications, but renin inhibitors have yet not established their place in clinical practice. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is currently the mainstay of treatment of myocardial infarction survivors and in secondary prevention of coronary heart disease. Additional trials are warranted to identify the ideal level at which to block the whole system.

**Key words:** ACE inhibitors – Angiotensin receptor blockers – Hypertension – Myocardial infarction – Coronary heart disease

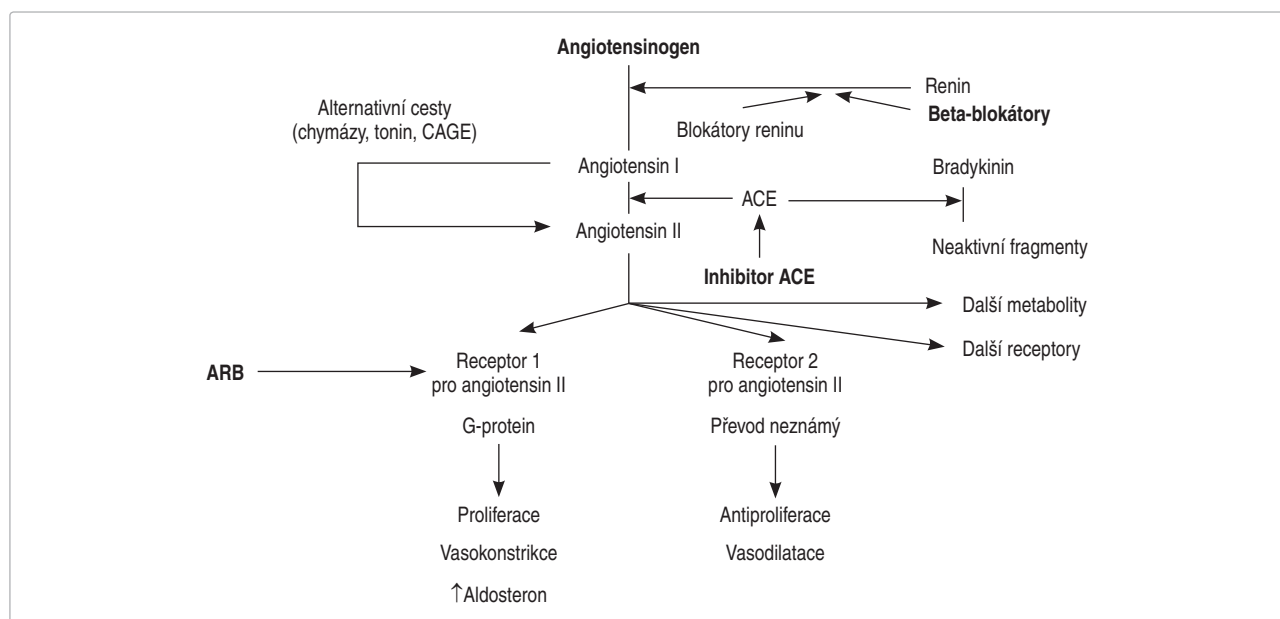
**Adresa:** prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní kardiologická klinika, FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Již dlouho je známo, že systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci krevního tlaku, vodního a minerálního prostředí. Bylo prokázáno, že angiotensin II (AII) se významnou měrou podílí na patofyziologii nejrušnějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze a chronického srdečního selhání.

Angiotensinogen (reninový substrát) je  $\alpha_2$ -globulin vznikající v játrech. Renin, proteáza produkovaná v juxtaglomerulárních buňkách, štěpí angiotensinogen na dekapetid angiotensin I. Ten je účinkem konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na oktapeptid angiotensin II; ACE je identický s kininázou II, která štěpí vasodilatačně působící

bradykinin na neúčinné fragmenty. ACE se vyskytuje v celém organismu, nejvyšší koncentrace je však v endotelu plicních cév. Angiotensin I může být přeměněn na angiotensin II i alternativními cestami, především chymázovou cestou bez aktivity ACE (obrázek 1). AII je hlavní mediátor RAAS, má poměrně krátký biologický poločas a je rychle metabolizován. Většina metabolitů je biologicky neaktivní; výjimkou je angiotensin III, který vykazuje určitou biologickou aktivitu, a angiotensin IV, který pravděpodobně působí v centrální nervové soustavě. Klinicky dominantním, ne však jediným účinkem angiotensinu II, je vazokonstrikce. Hlavní klinické účinky angiotensinu II jsou uvedeny v tabulce 1.

Práce byla podpořena grantem VVZ MŠMT 0021622402.



Obrázek 1 Bioenzymatická kaskáda a možná místa blokády systému renin-angiotensin

CAGE – chymostatin-sensitive angiotensin generating enzyme, ARB – blokátory receptoru 1 pro angiotensin II

Systém renin-angiotensin-aldosteron (RAA) je velmi důležitým regulačním mechanismem k udržení homeostázy a zajištění optimální cirkulace. Bohužel v řadě patologických situací, jakými jsou např. hypertenze, srdeční selhání či diabetes mellitus, je systém hyperaktivován a je nutno ho tlumit. Chronické zvýšení aktivity osy RAA vede totiž ke zhoršení prokrvení životně důležitých systémů, k prohloubení případné myokardiální ischemie, k aktivaci apoptotických procesů, k aktivaci koagulace a v neposlední řadě navození endoteliální dysfunkce k akceleraci aterosklerózy. Z těchto důvodů je nutno hyperaktivovaný systém RAA inhibovat.

Výdej reninu můžeme tlumit přímými inhibitory reninu a částečně beta-blokátory. Konverzi angiotensinu I (AI) na angiotensin II (AII) brzdíme inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin, v periférii můžeme zablokovat aktivaci receptorů pro angiotensin II typu 1 pomocí blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> (sartanů). Mezi blokátory této osy řadíme i blokátory aldosteronu (AA) (spironolacton a eplerenon). Vzhledem k tomu, že účinek beta-blokátorů je v inhibici osy RAA relativně slabý, inhibitory reninu nejsou zatím

registrovány (aliskiren je zkoušen ve fázi III i v České republice); ve středu zájmu zůstávají dvě komplexně působící skupiny – AIIA (sartany) a inhibitory ACE.

### Inhibitory ACE po infarktu myokardu

Velkých studií, zabývajících se podáváním inhibitorů ACE, bylo dokončeno již mnoho a zahrnují v současné době informace o více než 100 000 sledovaných pacientů ve dvojité slepé studii v Evropě, Americe, Austrálii i Číně, a jejich výsledky významně pomohly širokému používání inhibitorů ACE u nemocných s akutním infarktem myokardu.<sup>(3,5)</sup> Přehled studií ukazují tabulky 2 a 3.

### Indikace k podání inhibitorů ACE u akutního infarktu myokardu

1. Pokud pacient s akutním infarktem myokardu nemá kontraindikace podávání inhibitoru ACE (hypotenze, šokový stav, hemodynamická nestabilita, známá přecit-

Tabulka 1 Účinky angiotensinu II

Angiotensin II		
Periferní cévní resistance	Renální funkce	Kardiovaskulární účinky
Přímý vasokonstrikční účinek ↑ vyplavování NA ↓ vychytávání NA ↑ cévní reaktivita	Alterace renální hemodynamiky konstrikce hladkých svalů cév ↑ NA v ledvinách ↑ tonu sympatiku v ledvinách přímý dipsogenní účinek	Přímé hemodynamické účinky ↑ dotížení (afterload) ↑ napětí cévní stěny
↑ aktivity sympatiku v centrální nervové soustavě	přímé ↑ reabsorpce Na <sup>+</sup> v proximálních tubulech	↑ exprese proto-onkogenů a genů kódujících složky extracelulární matrix
↑ uvolňování NA z dřeně nadledvin	↑ vyplavování aldosteronu ze zona glomerulosa kůry nadledvin s retencí Na a vody	↑ produkce růstových faktorů

NA – noradrenalin

Tabulka 2 Studie s časným podáním inhibitoru ACE po infarktu myokardu

Studie	CONSENSUS II	ISIS 4	GISSI 3	SMILE	CATS	CCS-1
Doba zahájení podání	< 24 h	< 24 h	< 24 h	< 24 h	< 6 h	< 36 h
Výběr nemocných	Všechny IM	Všechny IM	Všechny IM	Přední IM	Přední IM	Všechny IM
Sledovaný lék	enalapril i.v.	captopril p.o., mononitrát p.o., Mg i.v.	lisinopril po transdermálním nitroglycerinu	zofenopril p.o.	captopril p.o.	captopril p.o.
Počet nemocných	6 090	58 050	18 895	1 556	298	13 634
Doba léčení	6 měsíců	captopril a mononitrát 28 dní Mg 24 hod.	6 týdnů	6 týdnů	12 měsíců	4 týdny
Doba sledování	6 měsíců	35 dní	6 měsíců	1 rok	12 měsíců	4 týdny
Úmrtnost (%)	placebo 10,2, enalapril 11,0	placebo 7,69, captopril 7,19, placebo 7,54, mononitrát 7,34 placebo 7,24, Mg 7,64	placebo 7,1, lisinopril 6,3, placebo 6,9, nitroglycerin 6,5	placebo 14,1, zofenopril 10,0	placebo 4,0, captopril 6,0	placebo 9,6, captopril 9,1
Statistická významnost	NS	captopril = 0,02 mononitrát a Mg = NS	lisinopril = 0,03 nitroglycerin = 0,28	0,01	NS	0,03

livělost na inhibitor ACE atd.), je jeho podání bezpečné již od prvního dne a klinický účinek je nejvýraznější právě v prvních dnech po infarktu myokardu.

- Klinický účinek je několikanásobně větší u nemocných s nízkou ejekční frakcí a/nebo klinickými známkami srdečního selhání. Mírné snížení úmrtnosti (na hranici statistické významnosti) však bylo pozorováno u všech nemocných po infarktu myokardu bez ohledu na systolickou funkci levé komory či manifestní známky srdečního selhání. Dlouhodobě budeme v léčbě pokračovat u všech nemocných, kteří nemají kontraindikace a léčbu tolerují.
- Účinek inhibitoru ACE je pravděpodobně skupinový a částečně rozdílné výsledky provedených studií nebyly způsobeny výběrem preparátu, ale výběrem nemocných. Léčbu po akutním infarktu myokardu zahajujeme malou dávkou (6,25–12,5 mg captoprilu, 2,5–5,0 mg enalaprilu, 2,5 mg lisinoprilu, 2,0 mg perindoprilu, 2,5 mg ramiprilu, 0,5 mg trandolaprilu ...), kterou postupně titrujeme do dávek, které pacienti nejlépe tolerují.

Tabulka 3 Studie s pozdním podáním inhibitoru ACE po infarktu myokardu

Studie	SAVE	AIRE	TRACE
Doba podání	3.–16. den	3.–10. den	3.–7. den
Výběr nemocných	EF ≤ 40 %	klinicky CHSS	EF ≤ 35 %
Sledovaný lék	captopril p. o.	ramipril p. o.	trandolapril p. o.
Počet nemocných	2 231	1 986	1 749
Doba léčení	60 měsíců	15 měsíců	50 měsíců
Doba sledování	24–60 měsíců	15 měsíců	24–50 měsíců
Úmrtnost (%)	placebo 25,0, captopril 20,0	placebo 23,0, ramipril 17,0	placebo 42,0, trandolapril 35,0
Statistická významnost	0,019	0,002	0,001

EF – ejekční frakce, CHSS – chronické srdeční selhání

## Inhibitory ACE v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční

Na základě studií HOPE, EUROPA a PEACE se inhibitory ACE doporučují i u asymptomatických forem ICHS či rizikových nemocných pro ICHS.<sup>(1,8,14,31,33)</sup> Ve studii HOPE v podskupině nemocných, kde byla známa ejekční frakce nad 40 % (n = 4 676), snížil ramipril celkovou mortalitu z 15,8 % na 13,6 % (p = 0,0002), kardiovaskulární mortalitu ze 7,0 % na 5,0 % (p = 0,003), infarkty myokardu ze 13,5 % na 10,3 % (p = 0,01) a cévní mozkové příhody ze 4,2 % na 2,9 % (p = 0,0002). Výsledky studie PEACE ukazuje *tabulka 4*.

Z *tabulky 4* je patrné, že nebyl pozorován účinek na snížení sledovaného parametru, na celkovou mortalitu, či na nový infarkt myokardu. Byl pozorován významný trend ke snížení cévních mozkových příhod, statisticky významné snížení hospitalizací či úmrtí na srdeční selhání a statisticky významné snížení výskytu nového diabetes mellitus.

Výsledky studie PEACE byly pro mnohé možná zklamáním, poněvadž se očekával podobný účinek na kardiovaskulární příhody jako ve studiích HOPE či EUROPA.<sup>(8,14,24,33)</sup> Tyto studie se však v mnohém liší, jak ukazuje *tabulka 5*.

Z *tabulky* jsou vidět zásadní rozdíly mezi studiemi.<sup>(18)</sup> Studie HOPE zařadila nemocné s vysokým rizikem a velkým množstvím přidružených onemocnění, proto také její průměrná roční mortalita je nejvyšší, a jako jediná dosáhla po čtyřech letech statistické významnosti (p = 0,003). Studie EUROPA zařadila ve 100 % nemocné s ischemickou chorobou srdeční, ale s menším množstvím přidružených chorob podstatně intenzivněji léčených, neboť 59 % bylo při randomizaci po revaskularizaci ve srovnání jen se 47 % ve studii HOPE; více než 90 % nemocných užívalo antiagregační léčbu, 62 % beta-blokátory a 58 % hypolipidemika. Podávání hypolipidemik se zvyšovalo ještě během studie. Roční mortalita byla 1,6 % při podávání placeba a po více

Tabulka 4 Výsledky studie PEACE

Cíle	Trandolapril (4 158)	Placebo (4 132)	p <
Sledované ukazatele (úmrť, nefatální infarkt myokardu, aortokoronární bypass, perkutánní koronární intervence)	909 (21,9 %)	929 (22,5 %)	0,43
Kardiovaskulární úmrtí	146 (3,5 %)	152 (3,7 %)	0,67
Nefatální infarkt myokardu	222 (5,3 %)	220 (5,3 %)	1,0
Aortokoronární bypass	271 (6,5 %)	294 (7,1 %)	0,24
Perkutánní koronární intervence	515 (12,4 %)	497 (12 %)	0,65
Nekardiovaskulární úmrtí	153 (3,7 %)	182 (4,4 %)	0,09
Celková mortalita	299 (7,2 %)	334 (8,1 %)	0,13
Srdeční selhání			
Hospitalizace nebo úmrtí pro srdeční selhání	115 (2,8 %)	152 (3,7 %)	<b>0,02</b>
Hospitalizace pro srdeční selhání	105 (2,5 %)	134 (3,2 %)	<b>0,05</b>
Úmrtí na srdeční selhání	15 (0,4 %)	25 (0,6 %)	0,11
Cévní mozková příhoda	71 (1,7 %)	92 (2,2 %)	0,09
Nový diabetes mellitus	335 (9,8 %)	399 (11,5 %)	0,01

Tabulka 5 Srovnání studie HOPE, EUROPA a PEACE

Parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
Vyřazeno v průběhu	1 035 (9,8%)	1 437 (10,5%)	Neuvedeno
Ženy (%)	27	15	18
Věk (roky)	66	60	64
Infarkt myokardu (%)	53	65	55
Hypertenze (%)	47	27	45
Diabetes mellitus (%)	38	12	17
Hyperlipoproteinémie (%)	66	63	Neuvedeno
Aortokoronární bypass při randomizaci (%)	<b>25,8</b>	<b>29,4</b>	<b>39</b>
Perkutánní koronární intervence při randomizaci (%)	<b>18,0</b>	<b>29,3</b>	<b>42</b>
Antiagregancia (%)	76	92	91
Beta-blokátory (%)	39	62	60
Hypolipidemika (%)	<b>29</b>	<b>58</b>	<b>70</b>
Mortalita na placebo (%)	12,2	6,9	8,1
Mortalita na aktivní léčbě (%)	10,3	6,1	7,2
Doba trvání studie (roky)	4,5	4,2	4,8
Roční mortalita na placebo (%)	<b>2,7</b>	<b>1,6</b>	<b>1,7</b>
Roční mortalita na aktivní léčbě (%)	<b>2,3</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>
Začátek studie	12/1993	10/1997	11/1996
Konec studie	4/1999	3/2003	12/2003
Sledovaný lék	ramipril 10 mg	perindopril 8 mg	trandolapril 4 mg
Kontinent, kde bylo zařazeno nejvíce nemocných	Severní Amerika	Evropa	Severní Amerika
Země, kde bylo zařazeno nejvíce nemocných	Kanada	Česká republika	USA

než čtyřech letech nedosáhla statistické významnosti ( $p = 0,1$ ). Nemocní ve studii PEACE byli intenzivněji léčeni než pacienti ve studii EUROPA – při randomizaci bylo 72 % nemocných po revaskularizaci (perkutánní koronární intervence či aortokoronární bypass) a hypolipidemickou léčbu užívalo 70 % nemocných.<sup>(27)</sup> Mortalita při podávání placeba i mortalita při aktivní léčbě ve studiích EUROPA a PEACE jsou naprosto shodné (roční 1,6 %, resp. 1,7 % v případě placeba a 1,5 % při aktivní léčbě; obojí statisticky nevýznamné;  $p = 0,1$ ).

Z pohledu mortality pouze studie HOPE u vysoce rizikových a nedostatečně léčených nemocných prokazuje účinek inhibitoru ACE. Ovlivnění úmrtí ve studiích EUROPA a PEACE je shodné a statisticky nevýznamné.

## Blokátory receptorů $AT_1$ pro angiotensin II po infarktu myokardu

První větší klinická práce s blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II u srdečního infarktu, která byla provedena ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně, prokázala jejich bezpečnost, kdy výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s inhibitory ACE. Echokardiografické nálezy u skupiny nemocných léčených losartanem vykazovaly dokonce o něco lepší výsledky než u nemocných léčených captoprilem (tabulka 6).<sup>(26)</sup>

Do první mortalitní studie s antagonisty AII po infarktu myokardu – OPTIMAAL (the Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) bylo zařazeno 5 477 nemocných starších 50 let s potvrzeným infarktem myokardu při léčbě  $3 \times 50$  mg captoprilu nebo 50 mg losartanu.<sup>(6)</sup> 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. Výsledky ukazuje tabulka 7.

Z tabulky 7 je patrné že ve studii OPTIMAAL je naznačen trend sledovaných parametrů – úmrtnost, resuscitace, reinfarkty či cévní mozkové příhody ve prospěch captoprilu, který však ani v jednom z parametrů nedosáhl statistické významnosti, a tedy z pohledu medicíny založené na důkazech nebyl rozdíl mezi captoprilem a losartanem. Ve druhé části tabulky jsou tři hlavní nežádoucí účinky, kdy

Tabulka 7 Výsledky studie OPTIMAAL

	Losartan n = 2 744 (%)	Captopril n = 2 733 (%)	P
Celková úmrtnost	499 (18,2)	447 (16,4)	0,069
Náhla smrt/kardio-pulmonální resuscitace	239 (8,7)	203 (7,4)	0,072
Reinfarkty	384 (14,0)	379 (13,9)	0,722
Cévní mozková příhoda	140 (5,1)	132 (4,8)	0,587
Aortokoronární bypass	404 (14,7)	375 (13,7)	0,228
Perkutánní koronární intervence	466 (17,0)	492 (18,0)	0,358
Angioedém	10 (0,4)	22 (0,8)	0,032
Kašel	256 (9,3)	512 (18,7)	0,0001
Hypotenze	365 (13,3)	445 (16,3)	0,002

ve všech případech byl statisticky významně lepší losartan než captopril. 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 ve skupině, kde byl podáván captopril.

## Srovnání blokátorů receptorů $AT_1$ pro angiotensin II s inhibitory ACE po infarktu myokardu a dysfunkcí levé komory a/nebo srdečním selháním

Studie OPTIMAAL tedy nepotvrdila větší prospěch léčby losartanem než captoprilem, právě naopak, byl naznačen trend ve prospěch captoprilu.

Velká klinická studie VALIANT (Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction) srovnávala monoterapii blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II a inhibitory ACE s kombinací obou lékových skupin.<sup>(13,28)</sup>

V této studii byl srovnáván účinek valsartanu nebo captoprilu, popř. jejich kombinace u nemocných v akutním stadiu infarktu myokardu po 12. hodině od vzniku do 19 dnů v případě, že nemocní měli klinické známky srdečního selhání a/nebo prokázanou systolickou dysfunkci levé komory. Do studie bylo zařazeno 14 703 nemocných, kteří

Tabulka 6 Echokardiografické parametry v pilotní studii

	Echokardiografické parametry			Statistická analýza		
	Den 1	Den 5	Den 15	1 vs. 5	5 vs. 15	1 vs. 15
<b>Captopril (n = 76)</b>						
Ejekční frakce	36 ± 10	38 ± 10	39 ± 10	< 0,02	NS	< 0,001
WMI	1,6 ± 0,45	1,66 ± 0,46	1,61 ± 0,43	NS	NS	NS
<b>Losartan (n = 76)</b>						
Ejekční frakce	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
WMI – index motility stěn levé komory						



byli randomizováni do tří skupin: valsartan (n = 4 909) v cílové dávce 2 × 160 mg, captopril (n = 4 909) v cílové dávce 3 × 50 mg a/nebo kombinace (n = 4 885) v cílových dávkách: valsartan 2 × 80 mg + captopril 3 × 50 mg. Jako sledovaný ukazatel byla určena celková úmrtnost. Studie trvala průměrně 24,7 měsíců a výsledky ukazuje *tabulka 8*.

Při rozdělení celého souboru podle různých charakteristik, jako je věk, pohlaví, výskyt diabetes mellitus, hodnota krevního tlaku, doprovodná léčba atd., nebyl ani v jednom případě nalezen statisticky významný rozdíl mezi valsartanem a captoprilem, ani mezi monoterapií a kombinační léčbou. Při kombinační léčbě byl větší výskyt nežádoucích účinků než u monoterapie. Výskyt kašle byl významně menší u nemocných léčených pouze valsartanem.

Blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II doporučujeme těm nemocným po infarktu myokardu, u kterých je indikováno podávání inhibitorů ACE, nemocný je však netoleruje pro suchý kašel.

Srovnáme-li obě skupiny, pak není pochyb, že hlavní předností blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II proti inhibitorům ACE je jejich výborná tolerance. Neobjevuje se kašel, výrazně nižší je i výskyt angioedému.<sup>(10,12,13,15,19)</sup> Z těchto důvodů byla u sartanů pozorována větší adherence k léčbě.<sup>(29,30)</sup> Výskyt ostatních nežádoucích účinků se neliší, srovnatelné je riziko hyperkalemie (nutno počítat se zvýšením v průměru o 0,5 mmol/l), obdobný je i teratogenní účinek na vývoj urogenitálního systému v druhém trimestru gravidity, proto je nutno obě skupiny vysadit do konce 3. měsíce gravidity!

### Srovnání blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II s inhibitory ACE v sekundární prevenci ICHS

Odpověď, zda v sekundární prevenci infarktu myokardu jsou obě skupiny rovnocenné, nebo je některá lepší, přinesla až studie ONTARGET.<sup>(12,23,25)</sup> Studie sledovala 25 577 nemocných s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou chorobou dolních končetin nebo mozku nebo s diabetes mellitus a orgánovým poškozením. Studie probíhala ve 40 zemích (včetně České republiky) v 733 centrech. Studie začínala tzv. „run in“ periodou, kdy bylo užíváno 2,5 mg ramiprilu nebo 40 mg telmisartanu a byla zjišťována tolerance preparátů.

Pokud pacienti lék netolerovali, nebyli dále randomizováni. Celkem tak bylo vyloučeno 3 399 nemocných, většina pro špatnou snášenlivost, 597 pro hypotenzi, 223 pro hyperkalemii. Nemocní pak byli randomizováni na léčbu ramiprilem 10 mg nebo telmisartanem 80 mg denně nebo kombinací obou. Studie byla ukončena v souladu s protokolem po dosažení konečného počtu sledovaných ukazatelů (endpointů). Všichni nemocní měli velmi dobrou doprovodnou léčbu.

Za šest týdnů krevní tlak poklesl o 6,4/4,3 mm Hg při léčbě ramiprilem, o 7,4/5,0 mm Hg při léčbě telmisartanem a o 9,8/6,3 při léčbě kombinací. Tento trend pokračoval po celou dobu studie, kdy pokles tlaku při léčbě telmisartanem byl o 0,9/0,6 mm Hg větší a při léčbě kombinací o 2,4/1,4 mm Hg vyšší než při léčbě ramiprilem i na konci studie.

Počet nemocných, kteří ukončili studii pro nežádoucí účinky při léčbě ramiprilem, byl 2 099 (24,5 %), při léčbě telmisartanem 1 962 (23,0 %) a při kombinaci 2 495 (29,3 %) ( $p < 0,001$ ). Hlavní rozdíl byl ve vyšším výskytu hypotenze ( $p < 0,001$ ), průjmu ( $p < 0,001$ ) a renální insuficience ( $p < 0,001$ ) při léčbě kombinací.

Hlavní výsledky studie ONTARGET ukazuje *tabulka 9*.

Z *tabulky 9* je patrné, že ani jeden parametr nedosáhl statistické významnosti a z pohledu hlavních parametrů je léčba ramiprilem, telmisartanem i kombinací srovnatelná.

Z dalších sledovaných ukazatelů nebyl rozdíl v počtu revaskularizací, počtu hospitalizací pro anginu pectoris, počtu nově diagnostikovaného diabetes mellitus, počtu nových případů srdečního selhání, počtu výskytů nové fibrilace síní. Jediný rozdíl byl ve výskytu renálního selhání, které bylo statisticky významně častější při kombinační léčbě (10,2 % vs. 10,6 % vs. 13,5 %,  $p < 0,001$ ).

Studie ONTARGET potvrdila rovnocennost antagonisty AII telmisartanu a inhibitoru ACE ramiprilu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a zároveň zřetelně upozornila na nebezpečí zhoršení renálních funkcí při léčbě kombinací obou preparátů.

Výsledky studie ONTARGET jsou velmi podobné výsledkům studie VALIANT, obě studie ukazují, že léčba kombinací antagonistů AII a inhibitorů ACE je provázána významným rizikem nežádoucích účinků. Proto kombinační léčba u nemocných po infarktu myokardu není doporučena.

Studie ONTARGET a VALIANT byly provedeny u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, resp. po infark-

Tabulka 8 Kardiovaskulární mortalita a morbidita ve studii VALIANT

	Valsartan n = 4 909 (%)	Captopril n = 4 909 (%)	Kombinace n = 4 858 (%)	<i>p</i> valsartan vs. captopril	<i>p</i> valsartan + captopril vs. captopril
Kardiovaskulární úmrtnost	827 (16,8)	830 (16,9)	827 (19,9)	0,62	0,95
Kardiovaskulární úmrtnost nebo infarkt myokardu	1 102 (22,4)	1 132 (23,1)	1 096 (22,4)	0,25	0,40
Kardiovaskulární úmrtnost nebo srdeční selhání	1 326 (27,0)	1 335 (27,2)	1 331 (27,2)	0,51	0,94
Kardiovaskulární úmrtnost, infarkt myokardu nebo srdeční selhání	1 529 (31,1)	1 567 (31,9)	1 518 (31,1)	0,20	0,37
Kardiovaskulární úmrtnost, infarkt myokardu, srdeční selhání, kardiopulmonální resuscitace nebo cévní mozková příhoda	1 612 (32,8)	1 641 (33,4)	1 580 (32,3)	0,25	0,26

Tabulka 9 Hlavní výsledky studie ONTARGET

	Ramipril n = 8 576 (%)	Telmisartan n = 8 542 (%)	Kombinace n = 8 502 (%)	Telmisartan vs. ramipril (poměr rizik)	Kombinace versus ramipril (poměr rizik)
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro srdeční selhání	1 412 (16,5)	1 423 (16,7)	1 386 (16,3)	1,01	0,99
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda	1 210 (14,1)	1 190 (13,9)	1 200 (14,1)	0,99	1,00
Infarkt myokardu	413 (4,8)	440 (5,2)	438 (5,2)	1,07	1,08
Cévní mozková příhoda	405 (4,7)	369 (4,3)	373 (4,4)	0,91	0,93
Hospitalizace pro srdeční selhání	354 (4,1)	394 (4,6)	332 (3,9)	1,12	0,95
Úmrtí z kardiovaskulární příčiny	603 (7,0)	598 (7,0)	620 (7,3)	1,12	1,17
Úmrtí z non-kardiovaskulární příčiny	411 (4,8)	391 (4,6)	445 (5,2)	1,10	1,26
Úmrtí celkem	1 014 (11,8)	989 (11,6)	1 065 (12,5)	1,07	1,16

tu myokardu. Jejich výsledky jsou v rozporu s výsledky studií u srdečního selhání – CHARM a Val-HeFT, kde kombinační léčba vedla naopak ke snížení počtu hospitalizací bez zvýšení nežádoucích účinků.

### Blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II v sekundární prevenci ICHS

Poslední velkou ukončenou studií u nemocných v sekundární prevenci ICHS je studie TRANSCEND, která byla provedena u 5 926 nemocných, kteří netolerovali inhibitory ACE; byl srovnáván telmisartan s placebem.<sup>(32)</sup> Podávání telmisartanu průměrně 56 měsíců vedlo ke snížení výsledného ukazatele – kardiovaskulárního úmrtí, infarktů myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání pouze o 8 % (15,8 % vs. 17 % v placebové větvi), což nedosáhlo statistické významnosti (tabulka 10). Zajímavé jsou některé nežádoucí účinky, především nový diabetes mellitus 209 (11,0 %) vs. 245 (12,8 %,  $p = 0,08$ ) a nová hypertrofie levé komory 128 (5,0 %) vs. 202 (7,9 %,  $p < 0,001$ ).

Studie TRANSCEND je jasným potvrzením výsledků studie PEACE. V dnešní době kvalitní farmakoterapie po infarktu myokardu nelze očekávat další výrazné snižování mortality žádnou novou lékovou skupinou.

### Blokátory aldosteronu po infarktu myokardu

V poslední době řada experimentálních i klinických studií ukázala, že aldosteron, kromě dlouho známého účinku

na retenci sodíku, způsobuje při nadměrné sekreci řadu nepříznivých změn v kardiovaskulárním systému přímo aktivací lokálních mineralokortikoidních receptorů.<sup>(2)</sup> Při hypertenzi se často podílí na vzniku orgánového poškození jak přímo, tak i nepřímo nepříznivým ovlivněním krevního tlaku. U nemocných se srdečním selháním se vysoké koncentrace aldosteronu při aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron významně podílejí na remodelaci levé komory a progresi srdečního selhání. Vysoká koncentrace aldosteronu je omezeně, často jen dočasně ovlivněna podáním inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II. Význam antagonistů aldosteronu pro léčbu srdečního selhání byl přesvědčivě prokázán klinickými studiemi a slibné jsou výsledky klinických studií u hypertenze. Nadbytek aldosteronu v myokardu vede k fibróze, přičemž není zcela jasné, zda se jako hlavní mechanismus podílí více přímý účinek hormonu na fibroblasty nebo poškození mikrocirkulace.<sup>(7)</sup> Zajímavé je, že v experimentu aldosteron nevyvolá fibrózu při potravě chudé na sůl. Zřejmě je důležitá rovnováha mezi příjmem soli a koncentrací mineralokortikoidů.<sup>(21,22)</sup>

Do klinické praxe byly zavedeny dva blokátory aldosteronu – spironolacton a eplerenon.<sup>(9,16,17)</sup> Nevýhodou spironolactonu je možná gynekomastie, významným nežádoucím účinkem obou antagonistů aldosteronu je výskyt hyperkalemie, který ovšem vyplývá z podstaty jejich účinku.<sup>(4,22)</sup>

Studie RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), publikovaná v roce 1999, zahrnuje 1 663 pacientů ve funkční třídě NYHA III–IV, s ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 35 %, léčených již inhibitorem ACE (pokud tolerovali) a kličkovým diuretikem. Vyloučení byli nemocní se sérovou koncentrací kreatininu nad 220  $\mu\text{mol/l}$  a kalemíí nad 5,0  $\text{mmol/l}$ . Pacienti v aktivně léčené větvi dostávali 25 mg spironolactonu denně. Po osmi týdnech mohla být dávka zvýšena na 50 mg denně, pokud byly projevy progresu srdečního selhání bez hyperkalemie. Při hyperkalemii mohla být dávka snížena na 25 mg každý druhý den; upřednostněna však byla úprava ostatní medikace. Byla zakázána jiná kalium šetřící diuretika a perorální suplementace kalia nebyla doporučena, pokud nebyla hypokalemie pod

Tabulka 10 Výsledky studie TRANSCEND

	Telmisartan n (%)	Placebo n (%)	$p$
Kardiovaskulární úmrtí	227 (7,7)	223 (7,5)	0,778
Infarkt myokardu	116 (3,9)	147 (5,0)	0,059
Cévní mozková příhoda	112 (3,8)	136 (4,6)	0,136
Hospitalizace pro srdeční selhání	134 (4,5)	129 (4,3)	0,694

3,5 mmol/l. Kalemie byla kontrolována každé čtyři týdny po dobu dvanácti týdnů, navíc v 1. a 5. týdnu při zvýšení dávky na 50 mg, pak ještě v 9. týdnu, dále každé tři měsíce do jednoho roku a potom každých šest měsíců. Po průměrné době sledování 24 měsíců byla celková mortalita v placebové skupině 46 %, ve skupině léčené spironolactonem 35 %. Toto snížení mortality o 30 % bylo vysoce statisticky významné a podílelo se na něm snížení počtu úmrtí na progresi srdečního selhání i náhlých úmrtí. Léčba spironolactonem vedla i k významnému zlepšení symptomatologie. Z nežádoucích účinků byla nejčastější gynekomastie (u 10 % mužů). Výskyt závažné hyperkalemie byl minimální.

Studie EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study<sup>(14)</sup>) zahrnuje 6 632 pacientů 3–14 dnů po akutním infarktu myokardu, kteří měli EF LK < 40 % a známky srdečního selhání nebo EF LK < 40 % a diabetes mellitus. Vyloučení byli nemocní, kteří měli sérový kreatinin > 220 µmol/l nebo K<sup>+</sup> > 5,0 mmol/l. Celková mortalita v aktivně léčené skupině byla nižší o 15 % a na tomto poklesu se významně podílela redukce náhlé smrti o 21 %; snížil se i počet hospitalizací pro srdeční selhání. Menší přínos antagonisty aldosteronu ve srovnání se studií RALES lze vysvětlit tím, že ve studii EPHESUS byli nemocní již většinou léčeni beta-blokátory (75 % vs. 11 % v RALES) a měli lepší funkci levé komory (průměrná EF 33 % vs. 25 %). Závažná hyperkalemie nad 6,0 mmol/l se vyskytla častěji ve skupině léčené eplerenonem ve srovnání s placebovou skupinou (5,5 % vs. 3,9 %), přičemž rizikovým faktorem byla clearance kreatininu pod 50 ml/min.

Na základě těchto výsledků je spironolacton v současné době jednoznačně indikován u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory, kteří jsou ve funkční třídě NYHA III a IV, a eplerenon je doporučován k léčbě nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory a srdečním selháním po infarktu myokardu. Teoreticky lze očekávat přínos antagonistů aldosteronu i v méně pokročilých stádiích srdečního selhání a dysfunkce levé komory, ale v tomto směru zatím nejsou dostatečné klinické údaje.

## Blokátory reninu po infarktu myokardu

Přímý blokátor reninu – aliskiren – je zkoušen v celé řadě klinických studií a v různých indikacích v rámci rozsáhlého programu ASPIRE HIGHER. Z největších studií je zatím ukončena studie AVOID u nemocných s diabetes mellitus a proteinurií, studie ALLAY u nemocných s hypertrofií levé komory, a studie ALOFT u nemocných se srdečním selháním NYHA II–IV.<sup>(11,20)</sup> Studie AVANT-GARDE TIMI 43 (Effect of Aliskiren on NT-proBNP on Post-Acute Coronary Syndrome Patients) sleduje účinnost a bezpečnost léčby aliskirenem a valsartanem pomocí hodnocení NT-proBNP u pacientů s akutním koronárním syndromem. Jde o osmítýdenní studii, která probíhá v jedenácti zemích (včetně České republiky). Studie má celkem zahrnovat 1 100 nemocných; ke konci září 2008 do ní bylo zařazeno 800 pacientů. Její předpokládané ukončení je na jaře 2009.

## Závěr

Blokáda osy renin-angiotensin-aldosteron je dnes doporučována všem nemocným po infarktu myokardu. Nejvíce údajů pro snížení morbidity a mortality je dnes u inhibitorů ACE, rovnocenné jsou jim blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, kombinace obou skupin není ale pravděpodobně vhodná. K těmto lékům přidáváme blokátory aldosteronu v malé dávce za pravidelné kontroly plazmatické koncentrace draslíku. Přímé blokátory reninu jsou ve třetí fázi klinického zkoušení.

## Literatura

1. Backer G, Ambrosioni E, Borch-Jensen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601–10.
2. Bonvalet JP, Alifaidy N, Farman N, et al. Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl. N):92–7.
3. Borer JS. Angiotensin-converting enzyme inhibition: a landmark advance in treatment cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2007 (Suppl):9:B2–B9.
4. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211–4.
5. Braunwald E. ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:351–3.
6. Dickstein K, Kjeksus J. An 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: 752–60.
7. Farquharson CAJ, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci* 2002;103:425–31.
8. Fox KM. The EUROPEAN Trial On reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. 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;362:782–8.
9. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol* 2004;217:27–31.
10. Julius S, for investigators VALUE study. Outcomes in hypertensive patients at high risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2049–51.
11. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1:17–24.
12. ONTARGET study investigators: Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
13. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. (for VALIANT Investigators): Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349: 1893–906.
14. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Am J Cardiol* 1998;82:25H–30H.
15. 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;355:1582–7.
16. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–17.
18. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction—may they rest in peace? *N Engl J Med* 2004;351: 2115–7.



19. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747–52.
20. Souček M, Fráňa P, Plachý M, Řiháček I. Aliskiren. *Remedia* 2008;18: 286–92.
21. Struthers AD, Mac Donald TM. Review of aldosterone and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004;61: 663–70.
22. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Failure* 2004;10:297–303.
23. Špinar J, Vítovec J. Inhibitory ACE nebo sartany u ischemické choroby srdeční? *Inter Med pro praxi* 2008;10:273–6.
24. Špinar J, Vítovec J. Ischemická choroba srdeční. Praha: Grada, 2003:360.
25. Špinar J, Vítovec J. Studie ONTARGET. *Bulletin hypertenze* 2008;11:40–3.
26. Špinar J. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II v léčbě chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2000;42:117–8.
27. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–68.
28. 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;345:1667–75.
29. Vítovec J, Špinar J. Mohou blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA) nahradit v léčbě srdečního selhání inhibitory ACE? *Cor Vasa* 2003;45:169–70.
30. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada, 2004:248.
31. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004;46:7–8.
32. Yusuf S for the TRANSCEND investigators: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular event in high risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–83.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–53.

---

*Došlo do redakce 26. 11. 2008*

*Přijato k otištění 13. 1. 2009*