

Antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) v léčbě hypertenze

STUDIE LIFE

Jiří Vítovec¹, Jindřich Špinar²

¹I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny Brno

²II. interní klinika, FN u sv. Anny Brno

V roce 1999 WHO uznala blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) lékovou skupinou první volby v léčbě hypertenze, společně s dalšími pěti lékovými skupinami (diuretika, betablokátory, Ca blokátory, ACE inhibitory a alfa antagonisté). Jasnou indikací pro ARB však byl pouze suchý dráždivý kašel po ACE inhibitorech u pacientů, kde jsou ACE-I plně indikovány (srdeční selhání, hypertrofie levé komory, stavy po infarktu myokardu a diabetická nefropatie)^(4,5). Tímto krokem byla rozehrána velká hra o místo v léčbě hypertenze, která má být „tailored“, tedy šitá na míru. Kde ale vzít argumenty, že dražší střih je správný a hlavně pro nemocné prospěšnější?

AII antagonisté vytáhly první trumfy již koncem roku 2001 a začátkem roku 2002, kdy byly prezentovány a publikovány výsledky čtyř velkých klinických studií s ARB, které prokázaly významný renoprotektivní efekt těchto léků ve srovnání s placebem (RENAAL a IRMA)^(2,8) a ve srovnání s amlodipinem (MARVAL a IDNT)^(6,9). Studie CALM pak naznačila, že ještě větší renoprotektivní účinek by mohla mít kombinace ACE-I a ARB⁽⁷⁾.

Do těchto studií byly zařazováni především diabetici II. typu s a nebo bez hypertenze. Tyto výsledky vedly Americkou diabetologickou společnost k zavedení nové indikace pro ARB – hypertenzní i nehypertenzní nemocní s diabetes mellitus druhého typu a mikroalbuminurií či klinickou albuminurií mají být vždy léčeni AII antagonistou⁽¹⁾.

Významnou studii, která byla prezentována v červnu 2002 na světovém kongresu o hypertenzi v Praze, je dosud největší srovnávací studie u hypertenze – LIFE – Losartan Intervention For Endpoints (první výsledky byly prezentovány již v Atlantě v březnu 2002)⁽³⁾.

Studie LIFE sledovala 9 193 nemocných ve věku 55–80 let s krevním tlakem při randomizaci 160–200/95–115 mmHg a s prokázanou hypertrofií levé komory. Polo-

vina nemocných byla léčena losartanem v dávce titrované od 50 do 100 mg, druhá polovina atenololem se stejnou titrací. Podle tlaku mohl být přidán hydrochlorotiazid. Průměrná doba sledování byla čtyři roky. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 1.

Ve studii LIFE byly bedlivě sledovány i parametry renálních funkcí. Hladina draslíku byla 4,2 mmol/l na začátku studie u obou skupin nemocných, po čtyřech letech léčby losartanem 4,1 mmol/l a atenololem taktéž 4,1 mmol/l. Hladina kreatininu se u nemocných léčených losartanem změnila po čtyřech letech z 85,9 mmol/l na 97,0 mmol/l a u nemocných léčených atenololem z 85,2 mmol/l na 96,2 mmol/l (ns mezi skupinami). Rozdíl byl ve výskytu nové albuminurie, která po čtyřech letech byla 5 % po losartanu a v 6 % po atenololu (absolutní rozdíl 80 pacientů, $p=0,0002$), kdy pokles tlaku nebyl rozdílný mezi skupinami. Větší výskyt albuminurie je částečně vysvětlitelný větším výskytem nového diabetes mellitus po atenololu (6 % vs 8 %, $p=0,001$).

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

Studie LIFE je významnou pro AII antagonisty v léčbě hypertenze. Losartan byl prospěšný na tvrdé cíle (mortalita, IM) ve srovnání s atenololem a účinnější v prevenci cévní mozkové příhody a rozvoje nového diabetes mellitus. S použitím americké klasifikace můžeme říci, že máme evidenci důkazů „A“, tedy prokázáno (dvě mortalitní studie), že AII antagonisté jsou účinná a bezpečná antihypertenziva s výrazným efektem na snížení cévních mozkových příhod a na snížení vzniku nového diabetes mellitus. Ke všem těmto faktům je třeba přičíst i poslední a nezanedbatelný fakt a to, že nemocní ve všech studiích s AII antagonisty mají výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem a mnohem nižší než po jiných antihypertenzivech.

Tato data plně podporují 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, u všech nemocných s diabetes mellitus II. typu a přednost by měli mít u nemocných po cévní mozkové příhodě. AII antagonisté jsou první lékovou skupinou s prokázaným prospěchem v léčbě hypertenze v osmém decenniu.

Jejich širokému použití v běžné praxi již tedy nebrání nedostatek odborných informací, ale pouze ekonomická náročnost a v případě České republiky i legislativní omezení.

Tabulka 1. Hlavní výsledky studie LIFE

	losartan (n=4 605) n/%	atenolol (n=4 588) n/%	p
kombinovaný cíl (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	241 (6 %)	319 (8 %)	0,001

Literatura

1. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. Diabetes Care 2002; 25 (Suppl. 1): 85–89.
2. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D for the RENAAL investigators: RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–869.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
4. Horký K, Widimský J sen, Cífková R, Widimský J jun. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2000. Vnitřní lékařství 2000; 46 (suppl.1): 5–13.
5. Chalmers J, Mancia G, van Zwieten at al. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–183.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, for the IDNT investigators: IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–860.
7. Mogensen CE, Nelam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000; 321: 1440–1444.
8. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB for the IRMA investigators: IRMA – The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870–878.
9. Viberti G, Wheeldon NM for the MARVAL Investigators: Microalbuminuria Reduction With Valsartan in patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2002; 106.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

jvitovec@med.muni.cz