

# Léčba hypertenze u nemocných s ICHS – STUDIE INVEST

Jiří Vítovec<sup>1</sup>, Jindřich Špinar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

<sup>2</sup>II. interní klinika, FN u sv. Anny, Brno

Studie INVEST ukázala že kombinace verapamilu a trandolaprilu je vhodnou alternativou betablokátoru a diuretika u nemocných s hypertenzí a ICHS.

**Klíčová slova:** hypertenze, ICHS, kombináční léčba.

## TREATMENT OF HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE – STUDY INVEST

Results of study INVEST presented in hypertensive with CAD, verapamil and trandolapril were effective alternative to betablockers and diuretics.

**Key words:** hypertension, CAD, combination therapy.

V dnešní době se léčba hypertenze řídí dle přidruženého onemocnění. Ischemická choroba srdeční (ICHS) patří mezi nejčastější současné postižení u nemocných s vysokým krevním tlakem. Proto výběr léků musí příznivě postihovat nejen obě onemocnění, ale též ovlivnit i další přidružené rizikové faktory<sup>(1, 2)</sup>. Podle současných evropských doporučení by pacienti po infarktu myokardu měli být léčeni ACE inhibitorem (ACE I) a/nebo betablokátozem (BB), pacienti s anginou pectoris blokátozem vápníkového kanálu (BVK) a/nebo betablokátozem<sup>(3)</sup>. Bude-li se navíc jednat o starší osoby měli by mít BVK a/nebo diuretikum a budou-li mít navíc např. diabetes měli by mít ACE inhibitor či antagonistu receptoru pro angiotenzin II (ARB)<sup>(3)</sup>. Podle studie ALLHAT bychom u všech měli začínat diuretikem a další léky postupně přidávat<sup>(4)</sup>. Podle posledních amerických doporučení bychom navíc u všech nemocných s tlakem nad 160/100 mmHg mohli rovnou začít dvojkombinací<sup>(5)</sup>. Z uvedeného přehledu posledních doporučení je patrné, že vybrat vhodné antihypertenzivum není snadné, je značně individuální a především různé kombináční možnosti budou předmětem dalších studií, případně zpětných analýz již proběhlých studií<sup>(6, 7)</sup>.

INVEST (INternational VERapamil SR Trandolapril Study) je mezinárodní, multicentrická, randomizovaná dvojité slepá klinická studie, srovnávající léčbu kardioselektivním betablokátozem – atenolem samotného nebo v kombinaci s diuretikem (hydrochlorothiazidem) oproti blokátozem vápníkového kanálu v retardované formě – verapamilu SR samotného nebo v kombinaci s inhibitorem angiotensin konvertujícího enzymu – trandolaprilem. Jako třetí

krok léčby je přidání trandolaprilu k BB a diuretikum nebo ev. hydrochlorothiazidu k BVK s ACE-I<sup>(8)</sup>.

Studie testovala hypotézu (primární cíl studie), zda u vysoce rizikových pacientů (hypertoniků s ICHS a event. některými dalšími riziky) je konvenční léčba (BB event. s diuretikem) srovnatelná s modernější léčbou (BVK s event. s ACE I) s ohledem na celkovou úmrtnost, dále na riziko nefatálního infarktu myokardu (IM) a nefatální cévní mozkové příhody (CMP). Sekundárním cílem studie bylo porovnat účinnost léčby hypertenze, ovlivnění ischemických symptomů, výskyt nežádoucích účinků, vývoj nádorového onemocnění, Parkinsonovy nemoci, Alzheimerovy nemoci a krvácení do trávicího traktu. Do studie bylo zahrnuto 22 576 nemocných (tabulka 1). Studie byla zahájena v září 1997 a byla ukončena v únoru 2003. Průměrná délka sledování byla 2,7 roku.

Nemocní byli léčeni podle doporučení pro léčbu hypertenze JNC VI<sup>(2)</sup>, s cílem dosáhnout hodnot TK ≤ 140/90 mm Hg, resp. TK ≤ 130/85 mm Hg u hypertenze s diabetes mellitus nebo postižením ledvin. Pro nemocné se chronickým srdečním selháním, diabetes mellitus a onemocněním ledvin byla doporučena léčba v kombinaci s ACE inhibitorem – 6 % nemocných.

Léčba byla zahajována 1 × 50 mg atenololu nebo verapamilu SR 1 × 240 mg. Pokud nebylo dosaženo cílové hodnoty, byl k verapamilu přidán inhibitor ACE trandolapril v dávce 2 až 4 mg, k atenololu bylo přidáno 25 mg HCTZ. Další stupeň zvýšení představovalo podávání verapamilu SR 2 × 180 mg v kombinaci se 2 mg trandolaprilu. Druhá skupina dostávala 50 mg atenololu a 25 mg HCTZ dvakrát denně. Poslední možností bylo přidání 25 mg HCTZ ve skupině léčené kombinací verapamilu SR a trandolaprilu. V atenololové větvi pak přidání 2 až 4 mg trandolaprilu.

V obou skupinách byla léčba celkově dobře snášena, také vedlejší účinky byly, co do frekvence, podobné. Nicméně dušnost, závratě a symptomatická bradykardie byly častější u atenololové skupiny, naopak zácpa a kašel byly častěji udány u verapamilu s trandolaprilem. Nemocní v obou skupinách vykazovali podobný pokles hodnot krevního tlaku – 18,6/9,9 mmHg u verapamilu SR a 18,9/10,2 mmHg u atenololu.

Nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly ve výskytu primárních cílů – celkové úmrtnosti, IM, CMP (obrázek 1). Zemřelo 848 pacientů v BVK skupině a 862 ve skupině BB. Co však bylo

**Tabulka 1.** Vstupní demografické charakteristiky studie INVEST

průměrný věk	66 let
zastoupení žen	52 %
běloši	49 %
hispanci	37 %
afroameričané	14 %
průměrný BMI	29
po IM nebo s abnormální koronarografií	52 %
námahová angina pectoris	67 %
diabetes mellitus	27 %
dyslipidémie	53 %
kuřáci	46 %
na antihypertenzní léčbě v době zařazení	87 %

významné, že skupině léčených verapamilem SR, byl významně nižší počet nově vzniklého diabetes mellitus, méně úmrtí či vzniku IM ev. CMP u nemocných s cukrovkou (obrázek 2). Podskupina diabetiků bude ještě předmětem další analýzy studie.

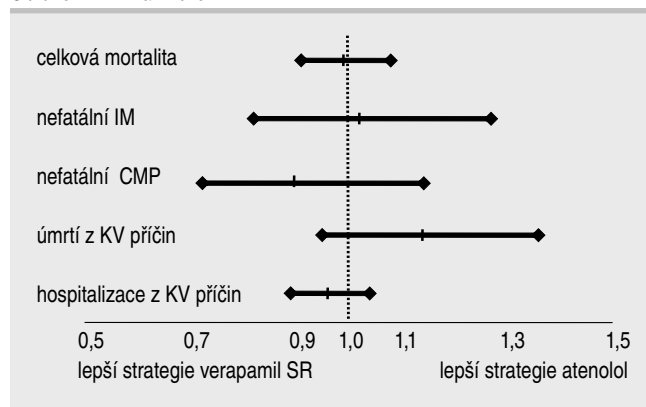
Studie INVEST prokázala, že antihypertenzní léčba u nemocných s ICHS verapamilem SR a trandolapriem je stejně účinná jako kombinační léčba doposud tradičními léky atenolem a hydrochlorotiazidem. K dosavadnímu standardu léčby hypertenze se současnou ICHS – beta-blokátorem – tak přibyla pro určité nemocné vhodnější alternativa – jednak z důvodů existence kontraindikací nebo možného výskytu vedlejších účinků dosavadní léčby BB a diuretiky (počínaje únavou, dechovými obtížemi po sexuální dysfunkci a zhoršení metabolického syndromu konče).

Z klinické praxe je známo, že pouze kolem 30% hypertoniků může být úspěšně léčeno monoterapií. Ostatní naopak musí být léčeni kombinací léků – tedy dvěma i více preparáty najednou<sup>(2, 5, 6)</sup>. Také většina nemocných studie INVEST vyžadovala kombinační léčbu k dosažení cílových tlaků. Po dvou letech trvání studie bylo více než 70% pacientů léčeno kombinací antihypertenziv, protože monoterapií nebylo možné úspěšně kontrolovat krevní tlak u této vysoce rizikové populace. Navíc je ze současných studií známo, že přidání blokátorů vápníkového kanálu k inhibitorům ACE má aditivní účinek na snížení proteinurie u nemocných s diabetes mellitus 2. typu, nezávisle na snížení krevního tlaku. Proteinurie je nejen časnou známkou renálního onemocnění, ale také prediktorem kardiovaskulární mortality a morbidity u hypertoniků s diabetes mellitus<sup>(2, 3)</sup>.

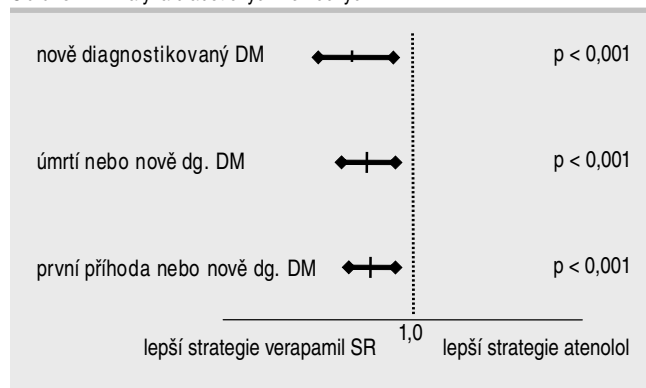
Takto rozsáhlá studie bude samozřejmě předmětem mnoha dalších rozborů a diskuzí, zejména při analýze efektu u jednotlivých podskupin a po vyhodnocení podstudií. Je proto nutné vyčkat na písemnou verzi studie, která má být publikována v časopise JAMA. Definitivní životnost pak prověří klinická praxe. Už nyní je však jasné, že léčba hypertenze musí být agresivnější než dosud. Už předchozí antihypertenzní studie prokázaly, že úspěšná kontrola tlaku (pod 140/90 mmHg, resp. 130/85 u rizikové populace) může signifikantně snížit celkovou mortalitu, studie INVEST tyto dřívější závěry potvrdila. Kombinační léčba je dnes základem léčby u minimálně 2/3 hypertoniků. Její součástí je také zařazování fixních kombinací antihypertenziv, které zvýší adherence k léčbě tzv. „compliance“ nemocných a pomohou tak dosáhnout cílových hodnot TK, které vedou ke snížení jak morbidity tak mortality.

Po ukončení této studie se zájem kardiologů opět obrátil k verapamilu. Verapamil u ischemické choroby srdeční byl testován již

Obrázek 1. Primární cíle



Obrázek 2. Analýza diabetických nemocných



před více jak deseti lety a to ve studiích DAVIT I a II<sup>(10, 11)</sup>. Ve studii DAVIT-I (1 436 nemocných) mortalita po verapamilu byla 12,8% a po placebo 13,8% (NS), počet reinfarktů byl 7,0% vs 8,3% (NS). Ve studii DAVIT-II (1 775 nemocných) byla celková mortalita 11,1% po verapamilu a 13,8% po placebo (NS). Studie předem definovala 9 podskupin, které byly odděleně hodnoceny, statisticky významně nižší mortalita byla u nemocných bez známek srdečního selhání (7,7% vs 11,8%, p=0,02). V nedávno ukončené studii VERAPAF se dále verapamil ukázal jako velmi účinný v prevenci recidiv fibrilace síní po elektrické verzi<sup>(12)</sup>. Verapamil se tedy jeví jako vhodná alternativa k betablokátorům u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez srdečního selhání a u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a fibrilací síní. Plně doporučen je do kombinace s ACE inhibitorem u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a diabetes mellitus<sup>(3, 5, 8)</sup>.

## Literatura

- Horký K, Widimský J, Cífková R, Widimský J Jr. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze (verze 2000). Cor Vasa 2001; 43 :K6–K14.
- Špinar J, Vitovec J, Zicha J a kol. Hypertenze – diagnostika a léčba. Grada Publishing 1999 228 s.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–2146.
- Zanchetti A for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21: 1011–1023.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.
- Chobanian AV. JNC 7 Express. NIH publication 2003; 03-5233: 1–52.
- Vitovec J, Špinar J. Hypertension and combination drug therapy. Cor Vasa 2000; 42: 461–465.
- Widimský J, Dzúrik E. Studie TEAM – studie účinnosti a snášenlivosti léčby esenciální hypertenze fixní kombinací trandolaprilu a verapamilu. Vnitřní lékařství 1998; 44: 326–331.

- Pepine CJ for the INVEST Group. Outcomes from randomized trial of a calcium antagonist and non calcium antagonist blood pressure treatment strategy in patients with coronary artery disease: The International Verapamil-trandolapril Study (INVEST). ACC Chicago Meeting, 2. 4. 2003, Late-Breaking Clinical Trials III.
- Špinar J, Vitovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Grada 2001: 485 s.
- The DAVIT II investigators. DAVIT II: Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II- Davit II). Am J Cardiol 1990; 66: 779-785.
- De Simone A, De Paquale M, De Matteis C, et al. Verapamil Plus Antiarrhythmic drugs Reduce Atrial Fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VERAPAF Study). Eur Heart J 2003; 24: 1425–1429.

prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc.  
I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz