

Blokátory receptorů pro angiotenzin II a inhibitory ACE u infarktu myokardu – v kombinaci nebo každý zvlášť?

Jiří Vitovec, Jindřich Špinar*

I. interní-kardioangiologická klinika, *II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron má své pevné místo v léčbě nejen srdečního selhání, ale i u nemocných po infarktu myokardu.^(3,10) Jako u chronického srdečního selhání či u hypertenze, tak i u infarktu myokardu, nastává otázka zda blokátory receptorů 1 (AT1) pro angiotenzin II (ARB) mohou nahradit inhibitory ACE (ACE-I), nebo zda nebude výhodnější kombinace těchto dvou lékových skupin. Receptory AT1 jsou odpovědné za většinu klinicky známých účinků angiotenzinu II; mají podle experimentálních studií výraznější farmakologický účinek než jen pouhá zábrana přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II konvertujícím enzymem.⁽¹⁾

Zatímco u chronického srdečního selhání je dnes již jasné, že obě lékové skupiny jsou stejně účinné a jejich kombinace může přinést v určitých případech prospěch,^(5,9) v případě infarktu myokardu nebylo dosud jasné, zda ARB či kombinace s ACE-I by nemohla být pro nemocné větším přínosem než léčba ACE-I.

Pilotní srovnávací studie u akutního infarktu myokardu (AIM) jsme již publikovali, byl v nich srovnáván losartan s captoprilem.^(6,7) Primárním cílem bylo ovlivnění funkce levé komory a výskyt hypotenze, kdy losartan vykazoval lepší ovlivnění remodelace LK, především snížením konečného systolického objemu. Výskyt hypotenze i jiných nežádoucích účinků byl v obou skupinách stejný.

První mortalitní studie, která byla provedena u nemocných s infarktem myokardu s ACE-I a ARB – studie OPTIMAAL (the Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotenzin II Antagonist Losartan) – srovnávala captopril a losartan po infarktu myokardu z pohledu celkové mortality a morbidity.⁽²⁾ Celkem v ní bylo zařazeno 5 477 nemocných starších 50 let s potvrzeným infarktem myokardu na léčbu 3x 50 mg captoprilu nebo 50 mg losartanu. Veškerá další léčba byla povolena (kyselina acetylsalicylová byla podávána v 95,4, resp. 95,8 %, betablokátory 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 ukazují *tabulka I*.

Z *tabulky I* je patrné, že studie OPTIMAAL naznačuje trend u tvrdých cílů – úmrtnost, resuscitace, reinfarkty či cévní mozkové příhody (CMP) ve pro-

spěch captoprilu, který však ani v jednom z parametrů nedosáhl statistické významnosti, a tedy z pohledu medicíny založené na důkazech (EBM – evidence based medicine) nebyl rozdíl mezi captoprilem a losartanem. V druhé části této tabulky jsou tři hlavní nežádoucí účinky, kdy ve všech případech byl statisticky významně lepší losartan než captopril. V této souvislosti se nejvíce diskutuje o celkové dávce, 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-I, při výskytu nežádoucích účinků – kašel, angioedém, hypotenze – je můžeme zaměnit za ARB.⁽²⁾

Druhá, rozsáhlejší studie VALIANT, byla představena na sjezdu americké kardiologické společnosti (AHA) v Orlandu v roce 2003 a následně publikována v *New England Journal of Medicine*.⁽⁴⁾ 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 10 dnů v případě, že nemocní měli známky porušené funkce levé komory (klinicky či laboratorně). Do studie bylo zařazeno 14 703 nemocných, kteří byli randomizováni do tří skupin: valsartan (n = 4 909) v cílové dávce 2x 160 mg, captopril (n = 4 909) v cílové dávce 3x 50 mg nebo kombinace (n = 4 885) v cílových

Tabulka I
Výsledky studie OPTIMAAL

Sledované cíle	Losartan n = 2 744 (%)	Captopril n = 2 733 (%)	p
Celková úmrtnost	499 (18,2)	447 (16,4)	0,069
Náhla smrt /resuscitace	239 (8,7)	203 (7,4)	0,072
Reinfarkty	384 (14,0)	379 (13,9)	0,722
CMP	140 (5,1)	132 (4,8)	0,587
CABG	404 (14,7)	375 (13,7)	0,228
PTCA	466 (17,0)	492 (18,0)	0,358
Nežádoucí účinky			
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

CMP – cévní mozková příhoda, CABG – koronární bypass, PTCA – perkutánní transluminální koronární angioplastika

Adresa: prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., I. interní-kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: jvitovec@med.muni.cz

Tabulka II
Kardiovaskulární mortalita a morbidita ve studii VALIANT

Sledované cíle	Valsartan n = 4 909 n (%)	Captopril n = 4 909 n (%)	Kombinace n = 4 858 n (%)	p Valsartan vs. captopril	p Valsartan + Captopril vs. Captopril
Kardiovaskulární úmrtnost	827 (16,8)	830 (16,9)	827 (19,9)	0,62	0,95
Kardiovaskulární úmrtnost nebo IM	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, IM nebo srdeční selhání	1 529 (31,1)	1 567 (31,9)	1 518 (31,1)	0,20	0,37
Kardiovaskulární úmrtnost, IM, SS, KPR nebo CMP	1 612 (32,8)	1 641 (33,4)	1 580 (32,3)	0,25	0,26

IM – infarkt myokardu, SS – srdeční selhání, KPR – kardiopulmonární resuscitace, CMP – cévní mozková příhoda

dávkách: valsartan 2× 80 mg + captopril 3× 50 mg. Jako primární cíl byla určena celková úmrtnost. Nemocní byli průměrně sledováni 24,7 měsíce. Výsledkem bylo 979 úmrtí ve valsartanové větvi, 958 v captoprilové a 941 v kombinální skupině, což znamená statisticky shodné výsledky. Při kombinální léčbě byl větší výskyt nežádoucích účinků pozorovaný u jednotlivých lékových skupin (kašel, hypotenze, poruchy ledvinných funkcí). Závěr prof. Pfeffera a spol. je, že valsartan je stejně účinný jako captopril u rizikových nemocných po srdečním infarktu a současně, že kombinální léčba nepřináší žádnou výhodu, jen více nežádoucích účinků.⁽⁴⁾

Jaký lze vyvodit závěr pro klinickou praxi? U nemocných po akutním infarktu myokardu, kteří mají klinické známky srdečního selhání a/nebo porušenou systolickou funkci levé komory, je blokáda systému renin-angiotenzin-andosteron jasně prospěšná. To prokázaly všechny velké klinické studie s ACE-I – SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy).^(3,11) Studie VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) přináší obdobné výsledky jako studie OPTIMAAL, kdy není rozdíl mezi ARB a ACE-I; větší výskyt hypotenze při kombinální léčbě je pravděpodobně z důvodu vysoké dávky obou preparátů. Všechny výše uvedené studie navíc prokazují výrazně nižší výskyt kašle po ARB než po ACE-I, tedy lepší toleranci.

Je tedy třeba se rozhodnout na základě na klinické zkušenosti, snášenlivosti, bezpečnosti a ceně léčby, jakou lékovou skupinu použijeme. ACE-I a AII antagonisté jsou rovnocenné v léčbě nemocných po

infarktu myokardu, komplikovaném srdečním selháním a/nebo dysfunkcí levé komory. V případě kašle jsou lékem volby ARB. Je nezbytné snažit se dosáhnout cílových hodnot v doporučených dávkách.^(3,11) Kombinace obou lékových skupin, která se jeví výhodná u chronického srdečního selhání,^(5,8) u srdečního infarktu s poruchou funkce levé komory není v časně fázi indikována.

LITERATURA

1. Csikos T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. *J Hum Hypertens* 1998;12:311–8.
2. 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; 360:752–60.
3. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575–81.
4. Pfeffer MA, McMurray J, 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.
5. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
6. Špinar J, Vítovec J, Pluháček L, Špinarová L, Fischero-ová B, Toman J. First dose hypotension after angiotensin converting enzyme inhibitor captopril and angiotensin II blocker losartan in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2000;75:197–204.
7. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L, Pluháček L, Fischero-ová B, Toman J. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 2000;2:91–100.
8. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001;345:1667–75.
9. Vítovec J, Špinar J. Mohou blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA) nahradit v léčbě srdečního selhání inhibitory ACE? *Cor Vasa* 2003;45:169–70.
10. Widimský J. ACE inhibitory v léčbě nemocných po infarktu myokardu. *Vnitř Lék* 1993;38:527–35.
11. Widimský J. Vysoké nebo nízké dávky inhibitorů ACE v léčbě srdečního selhání. Výsledky studie ATLAS. *Cor Vasa* 1998;40:206–8.

Tabulka III

Výskyt nežádoucích účinků se studii VALIANT

Nežádoucí účinky	Valsartan n = 4 909 n (%)	Captopril n = 4 909 n (%)	Kombinace n = 4 858 n (%)
Hypotenze	739 (15,1)*	582 (11,9)	884 (18,2)*
Kašel	85 (1,7)*	245 (5,0)	225 (4,6)
Pokles renálních funkcí	239 (4,9)*	148 (3,0)	232 (4,8)*
Jakýkoliv nežádoucí účinek	1 437 (29,4)	1 388 (28,4)	1 690 (34,8)*

*p < 0,05 ve srovnání s captoprilem