

Prínos ACE inhibítorov s dôrazom na Prestarium pri liečbe kardiovaskulárnych chorôb

**XVI. European Meeting on Hypertension,
12. – 15. jún 2006, Madrid, Španielsko**

Na európskom stretnutí o hypertenzii, ktoré sa uskutočnilo tohto roku v Madride v dňoch 12. – 15. júna, sa zúčastnilo asi šesťtisíc odborníkov z oblasti klinickej, ako aj experimentálnej hypertenzie (H). Jedným z najúspešnejších satelitných sympózií bolo sympóziu „**Breaking the cardiovascular disease continuum: class of drugs versus drug of class**“, ktoré zorganizovala firma Servier 14. júna za účasti vyše 1 000 poslucháčov. Predpokladom úspechu bol nielen atraktívny vedecký program, ale najmä vhodne zvolení prednášatelia, všetci medzinárodne známe authority v oblasti hypertenzie. Sympóziu predsedali Prof. Anthony M. Heagerty (Univerzita Manchester), prezident Európskej hypertenziologickej spo-

ločnosti (EHS) v rokoch 2003 – 2005 a Prof. Faiez Zannad (Univerzita Nancy), viceprezident Francúzskej hypertenziologickej spoločnosti a spoluautor viacerých významných medzinárodných multicentrických štúdií. Obaja v úvode zdôraznili: a) nepriaznivý stav v kontrole H, ktorá je v Európe nižšia ako 10 %; b) nové poznatky liečby H. Nedávne metaanalýzy ukázali, že v porovnaní s novšími antihypertenzívami sú betablokáto-ry u hypertonikov menej účinné v predchádzaní mozgovej príhody a infarktu myokardu (IM). Naproti tomu pri rovnakom znížení tlaku krvi (TK) sú ACE inhibítory (ACEI) u hypertonikov významne účinnejšie pri prevencii koronárnej artériovej choroby (KACH) ako samotné kalcio-

vé antagonisty (KAA) a blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB). ACE inhibítory totiž zapríčiňujú pokles kardiovaskulárnej (KV) mortality a morbiditu nielen u hypertonikov, ale aj u vysoko rizikových pacientov s alebo bez H a u pacientov s diabetes mellitus, KACH, po infarkte myokardu (IM) s mozgovo-cievnu príhodou a u pacientov so srdcovým zlyháváním (SZ). Priaznivé pôsobenie ACEI tak plynule prechádza z primárnej do sekundárnej prevencie KV chorôb.

MacMahon (Sydney) sa v úvodnej prednáške venoval novým pohľadom na antihypertenznú liečbu, ktoré vyplynuli z 2. cyklu analýz štúdií zameraných na zníženie TK. Závěry 1. cyklu analýz, publikované v Lancet (2001;356) a 2. cyklu, publikované v tom istom periodiku (2003;362:1527–1535), poskytli dôkazy, že ACEI a tiež ARB znižujú riziko KV príhod. Pretrvávali nejasnosti, či tieto skupiny liekov majú antihypertenzný účinok, ktorý vyplýva zo samotného poklesu TK, alebo aj z ďalších mechanizmov. Preto sa s týmto zameraním porovnával účinok ACEI s ARB, a to v dvoch krokoch. V prvom kroku sa analyzovali štúdie, ktoré porovnávali ACEI a ARB s placebom alebo s inými skupinami antihypertenzív (26 štúdií, 146 886 probantov). Zistilo sa, že veľkosť pri znížení TK sa tesne spája s veľkosťou poklesu celkového KV rizika, pričom rozdiely vo veľkosti poklesu KV rizika medzi všetkými podávanými liečivami neboli významné ($p > 0,2$) pre všetky sledované ciele. Avšak ACEI znížili riziko mozgovej príhody o 28 %, akútnej koronárnej príhody o 20 %, SZ o 18 %, veľkých KV príhod o 22 %. ARB znížili mozgovú príhodu o 21 %; akútne koronárne príhody iba o 4 % (!), SZ o 17 % a veľké KV príhody o 10 %. Analýza ďalej ukázala, že ACEI redukujú KV riziko o 9 % navyše, ako by sa ich efekt dal pripísať iba samotnému zníženiu TK. Nijaký takýto prídavný účinok sa pri ARB nezistil. V druhom kroku sa analyzovali štúdie, ktoré ACEI a ARB priamo porovnávali (tri štúdie, 18 447 probantov). Nezistili sa nijaké rozdiely medzi týmito dvoma skupinami antihypertenzív, týkajúce sa ovplyvnenia KV cieľov, vrátane KACH (všetky $p > 0,2$). Táto komplexná analýza umožňuje tieto závery: 1. Zníženie TK s ACEI alebo s ARB znižuje riziko KV udalostí. 2. Čím je zníženie TK väčšie, tým je väčšia aj redukcia KV rizika. 3. Pokles rizika KACH a jej komplikácií pri podaní ACEI je väčší ako pri liečbe ARB a tento rozdiel nemožno prisudzovať iba vlastnému zníženiu TK. Teda ACEI u hypertonikov poskytujú väčšiu protekciu voči KACH ako ARB. **Hall (Leeds)** doplnil a rozšíril závery z predchádzajúceho vystúpenia MacMahona a na úvod zdôraznil, že množiace sa dôkazy o účinku antihypertenzných liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzínový systém (RAS), patria medzi najvýznamnejšie prístupy pri prevencii a liečbe KV chorôb. Výsledkom štúdie EUROPA s perindoprilom bolo zníženie výskytu veľkých KV príhod o 22 % ($p = 0,0034$), samotného IM o 24 % ($p < 0,002$), hospitalizácií pre SZ o 39 % ($p = 0,002$). Štúdia HOPE s ramiprilom znížila tieto ciele o 22 % ($p < 0,001$), o 20 % ($p < 0,001$) a o 22 % ($p = 0,25$). Netreba zabúdať, že ACEI a ARB zasahujú na rozdielnej úrovni RAS, čo je v pozadí rozdielov ich farmakologických účinkov. ACEI znižujú hladinu angiotenzínu II (cez inhibíciu tak AT_1 , ako aj AT_2 receptorov) a zároveň zvyšujú hladinu bradykinínu. Blokátory receptorov angiotenzínu II pôsobia cez blokádu AT_1 receptorov a súčasne cez nadmernú stimuláciu AT_2 receptorov. Kľúčovou otázkou v tejto oblasti KV bádania je funkcia AT_2 receptora v zdraví a chorobe. Farmaceutický výskum intenzívne pracuje na vývoji agonistov a antagonistov AT_2 receptorov, a to napriek nejasnostiam, ktoré existujú. Táto aktivita je v súlade s názormi propagátorov užívania ARB ako liekov prvej voľby pri liečbe H, alebo akútneho a chronického SZ, či pri kontrole pacientov s diabetes mellitus alebo obličkovým ochorením. Avšak všetci títo pacienti majú významné riziko IM, o málo menej mozgovej príhody alebo obličkového zlyhania, preto dôkazy, že ARB cez AT_2 potencujú a rozopak ACE inhibítory spomaľujú rozvoj koronárnej aterosklerózy, pri rozhodovaní o výbere liekov pôsobiacich cez RAS treba starostlivo zvážiť. Metaanalýzy dokazujú významný priaznivý účinok ACEI voči placebu vo všetkých sledovaných cieľoch, vrátane IM, kým ARB tento priaznivý vplyv na prevenciu nemajú (podštúdia CHARM Alternative poukázala na štatisticky významné zvýšenie rizika IM v kandesartanovej skupine voči placebu o 50 %). Súhrnnou metaanalýzou všetkých štúdií s ARB sa doká-

zal neutrálny účinok na výskyt IM. Strata, prípadne slabší preventívny účinok ARB proti akútnemu IM v porovnaní s ACEI, napriek rovnakému vplyvu na TK, predstavuje doposiaľ významné obmedzenie ARB. Navyše polymorfizmus génu pre AT_2 receptor silno asocjuje s predčasnou KACH. V súčasnosti treba preto uprednostniť podávanie ACEI pred ARB vo všetkých indikáciách, ak nie sú kontraindikácie podávania ACEI. **Ferrari (Brescia)** upozornil, že podrobná analýza výsledkov troch veľkých multicentrických štúdií HOPE (ramipril), EUROPA (perindopril), PEACE (trandolapril) poukázala na značné farmakologické rozdiely medzi ACEI. HOPE a EUROPA dokázali prínos inhibície ACEI u pacientov s KACH. V štúdiu EUROPA v porovnaní so štúdiou HOPE sa tento preventívny priaznivý účinok dosiahol pri vyťažení štandardnej liečby (antiagreganciá, hypolipidemiá, betablokátory). Štúdia PEACE neukázala nijaký ďalší benefit inhibície ACEI. Ferrari vysvetľuje rozdiely viacerými mechanizmami. Perindopril má najvyšší pomer trough to peak (75 – 100 %) zo všetkých ACEI, čím dosahuje 24-hodinovú kontrolu TK a KV protekciu pri dávke 4 – 8 mg/deň. Má aj vysokú tkanivovú afinitu, ktorá prispieva k vaskulárnym a kardiálnym protektívnym účinkom (v tejto oblasti originálne výsledky s pôsobením perindoprilu publikovala Remková a spol.). Experimentálne práce ukázali, že ACEI signifikantne zvyšujú expresiu a aktivitu endotelovej syntázy NO (k rovnakým výsledkom v experimente dospeli naši slovenskí autori Pecháňová, Šimko, Török a ďalší), ale iba perindopril štatisticky významne znížil apoptózu endotelových buniek (podštúdia PERTINENT, Ferrari a spol.). Vzhľadom na to, že expresia syntázy NO a veľkosť apoptózy sú významné biologické ukazovatele funkcie endotelu, pričom regenerácia endotelu a apoptóza jeho buniek musí byť pri fyziologickom stave v rovnováhe, pri ktorej by apoptóza nemala presiahnuť 3 %. Pri jej náraste vzniká porucha endotelu s následnou aterosklerózou. Tieto najnovšie nálezy odlišujú perindopril od ostatných ACEI a sčasti vysvetľujú rozdiely, ktoré sa zistili medzi veľkými klinickými štúdiami s ACEI.

Veľkú pozornosť odbornej verejnosti od zverejnenia v minulom roku (Lancet 2005;366:895–906) vzbudzuje štúdia ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA). Toto rameno, realizované u 19 257 hypertenzných pacientov s miernym rizikom KV komplikácií, sa predčasne ukončilo, pretože došlo k štatisticky významnej redukcii viacerých cieľov, ale najmä celkovej mortality (–11 %, $p = 0,025$) a KV mortality (–24 %, $p < 0,001$) v skupine, ktorá dostávala kombináciu amlodipín/perindopril (aml/per) v porovnaní so skupinou liečenou atenololom a tiazidovým diuretikom (bendroflumetiazid) (aten/tiaz). Vzhľadom na to, že štúdiu predčasne ukončili a v oboch ramenách sa vo zvyšujúcom počte pacientov podával atorvastatín, relatívnym znížením primárneho cieľa (riziko nefatálneho IM a fatálnej KVCH) o 10 % v ramene aml/per sa nedosiahla štatistická významnosť (plánovaný počet pacientov, pri ktorom sa mal dosiahnuť primárny cieľ, bol 1 150, ale štúdiu ukončili pri počte 903 pacientov). Liečba však mala významný preventívny účinok pri znížení koronárnych príhod (o 13 %, $p = 0,007$), znížení mozgových príhod (o 23 %, $p = 0,003$), redukcii všetkých KV príhod a KV výkonov (o 16 %, $p < 0,0001$) a pri redukcii novozisteného diabetes mellitus (o 30 %, $p > 0,001$). Následnou analýzou sa zistilo, že rozdiely pri znížení TK medzi oboma ramenami v prospech aml/per už v priebehu prvého roka liečby (štúdia trvala takmer šesť rokov) vysvetľujú približne 40 % rozdiel v poklese mozgových príhod, nevysvetľujú však rozdiel v znížení koronárnych príhod. V tomto roku (Circulation 2006;113:1213–1225) publikovaná práca o podštúdiu CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) štúdie ASCOT-BPLA u 2 199 pacientov ukázala, že napriek takmer rovnakému vplyvu na výšku brachiálneho TK (rozdiely medzi skupinami 0,7 mmHg; $P = 0,2$) liečba aml/per znížila podstatnejšie centrálny TK v aorte: centrálny sTK o 4,3 mmHg, centrálny pulzný TK o 3,0 mmHg, $p < 0,0001$ pre obidva ukazovatele). Táto liečba sa spájala tiež so štatisticky významnou redukciou závažných KV komplikácií, renálnych komplikácií a smrťou. Prebiehajúce štatistické analýzy naznačujú možnosť synergie medzi aml/per a hypolipidemickou liečbou (atorvastatín znížil hladinu LDL cholesterolu o 25 %). Čiže rýchla účinná

kontrola TK (v ramene aml/per) sa spájala s včasnou redukciou KV komplikácií v porovnaní so stratégiou aten/tiaz. Jestvujú predpoklady, ako zdôraznil v závere prednášky **P. Sever (Londýn)**, jeden z hlavných autorov štúdie ASCOT, že štúdia ASCOT ovplyvní nové odporúčania pri liečbe H. Týka sa to najmä skorej agresívnej liečby vysokého TK, prípadne v kombinácii s hypolipidemikami. Takáto liečba by mohla byť výrazným prínosom v porovnaní so staršou terapeutickou metódou s menej účinnými, prípadne pomalšie pôsobiacimi antihypertenzívami (poznámka autora).

Celé sympóziu, ktoré vzbudilo veľký ohlas, uzavrel **F. Zannad (Nancy)**. Sústredil sa na veľké klinické štúdie s perindoprilom, ktoré dokázali veľký prínos tohto ACEI pri liečbe celého spektra KV chorôb, vrátane ich rizikových faktorov: 1. Štúdia EUROPA v širokom rozsahu u pacientov s KACH. Jej subštúdie, ako PERFECT, PERTINENT a PERSPECTIVE spolu s ďalšou štúdiou DAPHNET, navyše jednoznačne nasvedčujú pre pozoruhodné pleiotropné účinky perindoprilu. 2. Štúdia PROGRESS, v ktorej perindopril v kombinácii s indapamidom znížili riziko novej fatálnej a nefatálnej mozgovej príhody u pacientov s prekonanou mozgovou príhodou o 28 % (> 0,0001). 3. V štúdiu PREAMI (Perindopril and

Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) perindopril 8 mg/24 h u starších pacientov po prekonanom IM so zachovanou funkciou štatisticky významne znížil kombinovaný primárny cieľ (smrť, hospitalizáciu pre SZ, remodeláciu srdca) v porovnaní s placebom. F. Zannad zdôraznil opakovane dokázanú skutočnosť, že pri H monoterapia normalizuje TK iba u časti pacientov. Nevyhnutná je kombinovaná antihypertenzná liečba, a to najmä modernými antihypertenzívami, čo jednoznačne dokázala štúdia ASCOT.

Perindopril so svojim mnohostranným priaznivým pôsobením prakticky v celej škále kontinua kardiovaskulárnej patológie (ovplyvnenie rizikových faktorov, úprava endotelovej dysfunkcie, antisklerotické pôsobenie, vplyv na všetky formy KACH, mozgovú cievnu chorobu, remodeláciu srdca a ciev, srdcové zlyhanie) sa stáva jedným zo základných liekov chorôb obehového systému.

Prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc, FESC, FASA
Katedra kardiológie a angiológie FZŠŠ SZU
Kardiologická klinika NUSCH, Bratislava