

Sartany v léčbě hypertenze

MUDr. Jiří Slíva,
MUDr. Pavel Kostíuk, CSc.

¹ Ústav farmakologie 2. a 3. LF UK
² Edukafarm, Praha

Léčba hypertenze je předmětem neutuchajících odborných diskusí. Současnou situací odrážejí i schválené doporučené léčebné postupy (společně s ekonomickými hledisky léčby jsou podrobně diskutovány např. na webových stránkách britské společnosti NICE – www.nice.org.uk) či nově registrovaná léčiva. Zmíníme např. nový beta-blokátor nebivolol, inhibitor reninu aliskiren, antagonisty endotelinových receptorů bosentan či ambrisentan. V následujícím textu se však zaměříme především na význam antagonistů receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany).

Historie sartanů v Evropě

Celosvětově prvním registrovaným sartanem byl losartan, jenž byl poprvé uveden na trh v roce 1994 v Dánsku a do ledna 1997 byl registrován ve všech zemích Evropské unie. Do České republiky přišel o dva roky později. V současné době je v ČR kromě řady generik losartanu registrováno i několik dalších sartanů – candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan-medoxomil a valsartan.

Mechanismy účinku

Sartany jsou vysoce selektivní antagonisty angiotensinu II na receptorech AT₁ – **obrázek 1**. Jednotlivé účinné látky mají rozdílné vlastnosti, shodná je pouze vysoká vazba na plasmatické bílkoviny a vylučování převážně extrarenální cestou. Sartany mají srovnatelnou antihypertenzní účinnost jako inhibitory ACE, a to při lepší toleranci. Díky odlišnému mechanismu účinku sartany podstatně méně vyvolávají suchý persistující kašel, který postihuje až 10 % pacientů užívajících inhibitory ACE.

Předpokládá se dále i působení sartanů na receptory PPAR-alfa i gama; tento mechanismus by mohl stát v pozadí jejich pozitivních účinků na metabolismus glukózy a lipidový profil. Sartany navíc zlepšují i endoteliální dysfunkci.

Klinické studie

Účinnost a bezpečnost sartanů byla zkoumána v řadě studií. Z těch nejdůležitějších jmenujme studii LIFE, v níž byl porovnáván účinek losartanu s účinkem atenololu u hypertoniků s levostrannou srdeční hypertrofií po dobu průměrně 4,8 let. Podávání losartanu bylo spojeno

se signifikantním 13% poklesem výskytu závažných kardiovaskulárních příhod, a to hlavně vzhledem k významnému 25% ($p = 0,001$) poklesu incidence cévních mozkových příhod. V hodnotách tlaku krve nebyly mezi oběma léčebnými skupinami zjištěny žádné rozdíly. Ve studii SCOPE byla porovnávána účinnost candesartanu s placebem u hypertoniků ve vyšším věku, avšak později byla z etických důvodů u 85 % pacientů původně placebové skupiny zahájena standardní antihypertenzní terapie (diuretika, beta-blokátory či blokátory kalciových kanálů), a byla tedy porovnávána antihypertenzní léčba s candesartanem nebo bez něj. Po 3,7 letech byl zjištěn nesignifikantní pokles incidence závažných kardiovaskulárních příhod (o 11 %) a signifikantní 28% ($p = 0,04$) pokles incidence nefatálních cévních mozkových příhod ve skupině léčené candesartanem. Ve studii PREVAIL byl valsartan srovnatelně účinný jako inhibitor ACE lisinopril u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí, avšak podávání valsartanu bylo provázáno podstatně nižším výskytem nežádoucích

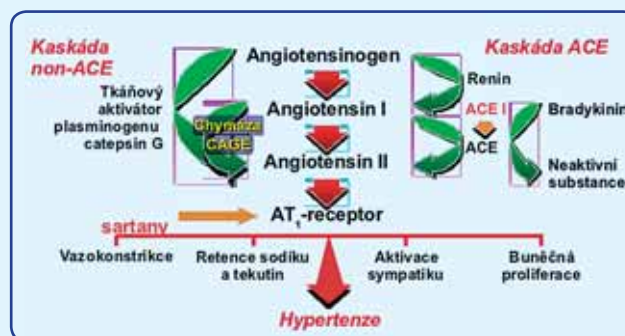
účinků. Účinnost telmisartanu je podložena mnoha srovnávacími studii se zástupci všech hlavních skupin antihypertenziv. Telmisartan vykázal srovnatelnou antihypertenzní účinnost jako betablokátor atenolol během 8týdenní placebové ověřované studie u pacientů s mírnou nebo středně těžkou hypertenzí. Podobné byly výsledky při 26týdenní studii. V porovnání s hydrochlorothiazidem byl telmisartan v dosahování cílových hodnot účinnější. Při kombinaci telmisartanu s hydrochlorothiazidem byl prokázán doplňkový efekt – účinnost kombinace ve studiích byla významně vyšší než oba typy monoterapie. Telmisartan byl v několika randomizovaných dvojité slepých klinických studiích o délce trvání 4 až 52 týdnů porovnáván také s inhibitory ACE enalaprilem a lisinoprilem. V jedné 12týdenní studii snižoval telmisartan hodnoty diastolického a systolického tlaku účinněji než enalapril. V dalších studiích byla účinnost telmisartanu a enalaprilu srovnatelná. Pokud jde o porovnání s blokátory kalciových kanálů, byl ve srovnávací studii telmisartan srovnatelně účinný jako amlodipin. S telmisartanem však bylo účinněji dosahováno úpravy diastolického tlaku krve v nočních hodinách a ke konci dávkovacího intervalu.

Zajímavá jsou porovnání sartanů mezi sebou. Např. ve studii SMOOTH bylo prokázáno výraznější snížení tlaku krve u pacientů léčených telmisartanem oproti valsartanu, vždy v kombinaci s hydrochlorothiazidem. Autoři lepší účinek telmisartanu přičítají především jeho delšímu biologickému poločas.

Podobně i při porovnání s losartanem byly obě použité dávky telmisartanu účinnější ve snižování diastolického tlaku krve v posledních šesti hodinách dávkovacího intervalu.

Posledními studii, v nichž byla zkoumána účinnost telmisartanu při snižování ohrožení srdce a cév, byly studie ONTARGET a TRANSCEND. Ve studii ONTARGET (25 515 pacientů) byl porovnáván telmisartan s inhibitorem ACE ramiprilem a kombinací obou léčiv. Ve studii TRANSCEND (6 000 pacientů, kteří nesnášeli léčbu inhibitory ACE) byli účastníci randomizováni do podskupin léčených telmisartanem a placebem. Do obou studií byli zařazováni pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V primárním sloučeném výsledném ukazateli byly v obou studiích zahrnuty kardiovaskulární úmrtnost, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a hospitalizace pro srdeční selhání. Výsledky by měly být publikovány v blízké době.

Literatura u autorů



účinků. Obdobně tomu bylo i u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí při porovnání s amlodipinem.

Telmisartan v porovnání s placebem v klinických studiích významně snižoval hodnoty tlaku krve v závislosti na dávce. Tyto výsledky byly potvrzeny při 24hodinovém ambulantním monitorování tlaku krve. Při snižování tlaku krve u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí byl telmisartan výrazně účinnější než placebo. Významným parametrem setrvalé antihypertenzní účinnosti je poměr minimální a maximální hodnoty tlaku krve v rámci dávkovacího intervalu (trough/peak ratio). Americká FDA definovala minimum této hodnoty na 50 %. Poměr trough/peak u telmisartanu byl sledován v placebové ověřované studii. Tato hodnota se pro většinu dávek telmisartanu pohybovala nad hranicí 80 %. Devítiměsíční terapie telmisartanem vedla u hypertoniků k regresi hypertrofie levé komory srdeční, která korelovala s hodno-