

Jak nejlépe léčit hypertenzi u nemocných s metabolickým syndromem?

Studie STAR (the Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance)

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc, F.E.S.C.

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Metabolický syndrom znamená současnou přítomnost několika rizikových faktorů pro aterosklerózu a její vaskulární komplikace a pro vznik diabetu 2. typu. Jeho součástí je často zvýšení krevního tlaku nad 130/85 mm Hg. Včasná léčba vysokého normálního krevního tlaku vhodnými antihypertenzivy může zlepšit glykemickou kontrolu a snížit riziko nemocných s metabolickým syndromem. Cílem studie STAR bylo zjistit, která léčba fixní kombinací antihypertenziv je pro tyto nemocné vhodná.

Základní hypotéza a uspořádání studie STAR

Autoři studie STAR si položili otázku, jaká kombinovaná terapie hypertenze příznivě ovlivní postprandiální glykémii u osob s MS, hypertenzí a porušenou glukózovou tolerancí. Byl porovnáván účinek jednorocní kombinované léčby trandolapril + verapamil ($n = 119$) oproti léčbě losartan + hydrochlorothiazid ($n = 121$) na hodnotu glykemie ve 2. hodině orálního glukózového testu (oGTT) za použití standardní perorální zátěže glukózou 75 g. Nemocní byli pro tuto studii vybíráni podle krevního tlaku $\geq 130/85$ mm Hg a podle porušené glukózové tolerance zjištěné oGTT (glykemie ve 2. hodině oGTT $\geq 7,8$ a < 11 mmol/l); dále nemocní museli splňovat některé z dalších kritérií MS: obvod pasu u mužů > 102 cm a u žen > 88 cm nebo triglyceridy $> 1,7$ mmol/l nebo HDL-cholesterol u mužů < 1 a u žen $< 1,3$ mmol/l. Tito nemocní byli randomizováni buď k terapii 2 mg trandolaprilu + 180 mg verapamilu, nebo 50 mg losartanu + 12,5 mg hydrochlorothiazidu. Jestliže systolický TK neklesl pod 130 mm Hg, byla léčba zvýšena na dvojnásobek (ve větvi užívající trandolapril + verapamil mohl být podáván přípravek Tarka ve vyšší koncentraci, tj. 240 mg verapamilu + 4 mg trandolaprilu); zvýšení dávek kombinační terapie bylo provedeno přibližně u 75% nemocných v obou léčených skupinách.

Výsledky studie STAR

Na konci studie STAR bylo dosaženo stejného poklesu TK v obou léčebných větvích. Pouze mezi 12. a 26. týdnem byl zaznamenán významně větší pokles systolického TK ve větvi léčené losartanem a thiazidovým diuretikem oproti větvi, v níž byl podáván trandolapril v kombinaci s verapamilem. Přesto tento větší účinek na snížení systolického TK neovlivnil příznivě hlavní sledovaný ukazatel, tj. hodnotu glykemie ve 2. hodině oGTT, naopak glykemie se v tomto období zhoršila. U nemocných léčených trandolaprilem v kombinaci s verapamilem došlo k významnému snížení postprandiální glykemie (v průměru o 0,22 mmol/l), zatímco ve větvi léčené losartanem a hydrochlorothiazidem se glykemie ve 2. hodině oGTT významně zvýšila (v průměru o 1,44 mmol/l). Podobně hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a plazmatického inzulínu byly významně vyšší ve větvi léčené losartanem a thiazidovým diuretikem oproti skupině léčené trandolaprilem a verapamilem. Při porovnání účinku nižší a vyšší dávky diuretika v kombinaci s nižší a vyšší dávkou losartanu bylo zjištěno, že i nižší dávky této kombinace vedly u 21% nemocných ke zhoršení kontroly glykemie.

Dalším velmi důležitým výsledkem studie STAR bylo snížení rizika vzniku diabetu 2. typu (DM2) u nemocných léčených přípravkem Tarka oproti druhé léčebné větvi; léčba trandolaprilem v kombinaci s verapamilem snížila relativní riziko vzniku DM2 u hypertoniků s metabolickým syndromem (MS) a porušenou glukózovou tolerancí oproti nemocným léčeným losartanem s hydrochlorothiazidem téměř o 17%. Ve studii STAR nebyly zjištěny žádné změny v plazmatických koncentracích celkového, LDL- a HDL-cholesterolu ani triglyceridů. Zároveň byla sledována hodnota C-reaktivního proteinu, avšak při porovnání hodnot na začátku a na konci studie v obou větvích rovněž nebyl zjištěn významný rozdíl.

Studie STAR byla prodloužena (zúčastnilo se 53% původního souboru) a výsledky po 6měsíčním prodloužení byly prezentovány na kongresu **American Society of Hypertension 2007 Scientific Sessions**.

Nemocní původně léčení losartanem + thiazidovým diuretikem přešli na léčbu Tarkou. Primárním cílem byla změna glykemie ve 2. hodině oGTT. Hodnota glykemie významně klesla u nemocných, kteří byli převedeni z původní léčby (losartan + diuretikum) na léčbu trandolapril + verapamil. Bylo zaznamenáno také významné příznivé ovlivnění hladin inzulínu.

Na začátku studie bylo ve větvi léčené diuretikem + losartanem 10 nemocných s DM2; po změně léčby na trandolapril + verapamil se jejich počet snížil na polovinu.

Význam studie STAR pro klinickou praxi

Studie STAR představuje velice důležitou klinickou studii, která svými výsledky významně přispěla k problematice léčby vysokého krevního tlaku u pacientů s prediabetem. Byl prokázán účinek různých kombinací antihypertenzních léků na TK a na glukózový a lipidový metabolismus u osob s prediabetem, tj. u nemocných s MS a porušenou glukózovou tolerancí. Kontrola arteriální hypertenze v populaci, u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem (tj. např. u osob s MS) a u nemocných (např. hypertoniků, v sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob nebo u diabetiků) není uspokojivá. Prognosticky důležitější je ovlivnění systolického TK, což je obtížnější než snížení diastolického TK. K dosažení cílových hodnot TK je téměř vždy potřebná kombinace antihypertenziv (dle velkých studií až v 75%). U nemocných s mnoha rizikovými faktory včetně inzulínové rezistence je třeba vybírat vhodná antihypertenziva, tj. účinná na systolický TK, metabolicky neutrální, nebo ještě lépe metabolicky protektivní, a dobře snášená. Studie STAR jasně prokázala, že kombinace trandolaprilu a verapamilu ve vyšších dávkách (Tarka, 4 mg trandolaprilu + 240 mg verapamilu) je tou nejvhodnější kombinací antihypertenziv pro osoby s MS, inzulínovou rezistencí, hypertenzí a porušenou glukózovou tolerancí.

Literatura u autorky