

# Sartany jsou v prevenci CMP účinnější než jiná antihypertenziva

Steven G. Chrysant

*Cévní mozková příhoda (CMP) je jednou z nejuvýznamnějších příčin úmrtí a dlouhodobé invalidizace a její incidence lineárně stoupá s vyšším věkem a elevovaným krevním tlakem (TK). Globálně dojde každý rok u osob nad 20 let k asi 7,6 milionu příhod, což představuje vedle zdravotních důsledků také nezanedbatelný přímý i nepřímý ekonomický náklad. Příčiny jsou multifaktoriální, uplatňuje se aterosklerotické onemocnění srdce a cév (ASKVO), systémový chronický zánět, fibrilace síní (FS) a arteriální hypertenze. Právě arteriální hypertenze je silným rizikovým faktorem a její kontrola je pro účinnou prevenci klíčová.*

V rámci tohoto review byla zpracována literatura z databáze Medline mezi léty 2014 a 2022, celkem bylo identifikováno 26 relevantních studií. Inhibitory receptoru  $AT_1$  pro angiotenzin II (sartany) byly v primární i sekundární prevenci CMP účinnější než inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a další antihypertenziva. Účinné ale byly v prevenci CMP všechny látky, které redukovaly TK.

Autor na základě uvedených dat zhodnotil, že užší kontrola se systolickým krevním tlakem (STK) pod 130 mmHg je z hlediska primární i sekundární prevence CMP účinnější než volnější cíl 130–140 mmHg, diastolický krevní tlak (DTK) by měl být pod 80 mmHg, což je uvedeno rovněž v recentních doporučeních velkých evropských a amerických odborných společností. Podstatná je především redukce STK, DTK hraje v patogenezi CMP méně významnou roli. Těsnější snížení je u diabetiků i nediabetiků bezpečné a účinné a dle dostupné evidence nevede ani u starších osob k poruše mozkové perfuze. Agresivní strategie redukce TK byla ve studii ACCORD spojena s 41% snížením rizika CMP.

Angiotenzin II působí na dva hlavní receptory –  $AT_1$  a  $AT_2$ . Receptor  $AT_1$  je ubikvitní ve všech tkáních lidského organismu a sartany ho selektivně inhibují,  $AT_2$  je přítomen především během embryonálního vývoje a postnatálně

zůstává spíše jen v krevních cévách. Exprese  $AT_2$  ale stoupá při poranění cév, jako tomu je například po CMP. Stimulace receptoru  $AT_1$  angiotenzinem II vede k vazokonstrikci a patologické remodelaci, stimulace  $AT_2$  naopak k vazodilataci a omezení remodelačních procesů. Za patofyziologickými mechanismy spojenými se superiorní prevencí CMP při užívání sartanů pravděpodobně stojí ovlivnění systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) přímo v mozku. RAAS za normálních podmínek působí v mozku jako lokálně autokrinní systém, který udržuje homeostázu. Mozek si ale angiotenzin II tvoří nejenom standardní cestou využívající angiotenzin konvertující enzym (ACE), ale zejména u starších osob i alternativně činností dalších enzymů (například chymáz), které ACE obcházejí. ACEI jsou proto pro blokádu těchto procesů méně účinné než sartany. Sartany selektivní blokádu  $AT_1$  působí proti vazokonstrikčním mechanismům, naopak po poranění upregulované  $AT_2$  receptory blokovány nejsou a posilují vazodilatační signalizaci.

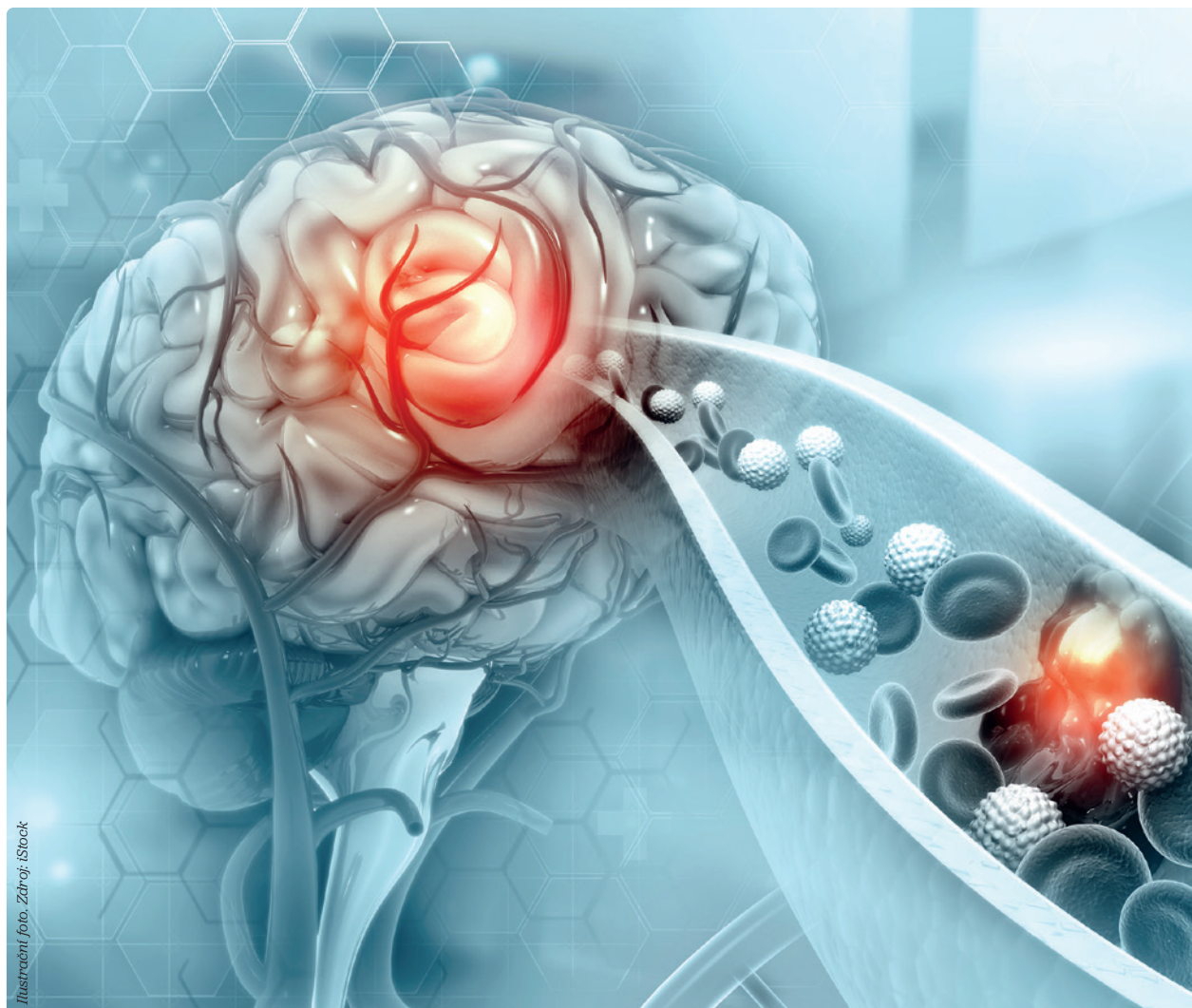
Během akutní CMP je infarktové ložisko obklopeno lemem stále reverzibilně hemodynamicky kompromitované tkáně nazývané penumbra. Právě v penumbře by lokální vazodilatace způsobená sartany mohla působit protektivně a dle studií je skutečně velikost konečného infarktového

ložiska u osob užívajících sartany menší než u osob užívajících jiná antihypertenziva. Podle několika dalších prací působí sartany proti degeneraci nervové tkáně a naopak mají vliv na regeneraci neuronů a prevenci vzniku demence. I tento jev je pravděpodobně způsoben stimulací receptorů  $AT_2$ . V experimentálních studiích vedlo podávání agonistů  $AT_2$  k angiogenezi a neurogenezi. Látky kromě toho mohou působit preventivně proti ztrátě mentální kapacity a rozvoji demence. Pacienti po CMP často trpí vaskulárním kognitivním deficitem, který je navíc většinou progresivní a pokračuje i přes intenzivní neurorehabilitaci. Také tento patologický proces je pravděpodobně alespoň částečně způsoben stimulací receptorů  $AT_1$  angiotenzinem II a jejich blokáda sartany ho může zbrzdit.

Mimořádný účinek sartanů v primární prevenci CMP popsalo několik velkých randomizovaných studií. Ve švédské studii LIFE z roku 2002 byl losartan přímo srovnáván s betablokátozem atenololem. Randomizováno bylo celkem 9 193 participantů, primárním sledovaným parametrem byl kompozit úmrtí, infarktu myokardu (IM) nebo CMP během čtyř let od randomizace. Ačkoli byla redukce TK v podstatě srovnatelná (30,2/16,6 mmHg vs. 29,1/16,8 mmHg), události primárního sledovaného parametru byly ve větvi

s losartanem méně časté (508 vs. 588,  $p = 0,021$ ). Za tímto rozdílem stála především redukce počtu fatálních i nefatálních CMP (232 vs. 309; relativní riziko 0,75 ve prospěch losartanu,  $p = 0,001$ ). Ve skupině léčené losartanem se také méně často vyskytl nově diagnostikovaný diabetes, což je v souladu s negativním metabolickým účinkem betablokátorů. Část pacientů ze studie LIFE s izolovanou systolickou hypertenzí ( $n = 1\ 326$ ) byla hodnocena v podstudii autorů Kjeldsen et al. z roku 2007. V této skupině vedla léčba losartanem k ještě výraznějšímu benefitu než režim založený na atenololu (relativní redukce rizika [RRR] 40 % pro jakoukoli CMP,  $p = 0,02$ ; RRR 70 % pro fatální CMP,  $p = 0,035$ ; RRR 45 % pro aterotrombotickou CMP,  $p = 0,022$ ). I v této podskupině byla redukce TK napříč oběma skupinami srovnatelná.

Ve studii SCOPE z roku 2003 byl srovnáván kandesartan s placebem u 4 964 osob s mírnou nebo střední arteriální hypertenzí, protokol umožňoval přidat u obou skupin další antihypertenziva při nedostatečné kontrole. V kontrolní skupině byla jiná antihypertenzivní léčba nasazena u 84 procent participantů. Během mediánu sledování 3,7 roku došlo ke kompozitu kardiovaskulárních úmrtí, nefatální CMP a nefatálního IM u 242 vs. 268 osob s nesignifikantní RRR



10,9 procenta. Statisticky významná ale byla RRR nefatální CMP o 27,8 procenta,  $p = 0,04$ , všechny CMP byly méně časté o 23,6 procenta,  $p = 0,056$ . Také ve studii SCOPE byla hodnocena podskupina 1 518 nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí v práci autorů Papademetriou et al. Konzistentně se studií LIFE i zde byl benefit pacientů ze sartanu z hlediska redukce CMP ještě výraznější než v obecné hypertenzní populaci – RRR nefatální CMP 0,58,  $p = 0,05$ .

Studie ONTARGET z roku 2008 srovnávala ACEI ramipril s telmisartanem u rizikových nemocných s vaskulárním onemocněním nebo diabetem. Celkem 25 620 pacientů bylo randomizováno do tří větví, jedna užívala telmisartan, druhá ramipril a třetí kombinaci obou látek. Primárním sledovaným parametrem byl kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, CMP a hospitalizace pro srdeční selhání. Po 56 týdnech sledování vedlo podávání telmisartanu, respektive kombinace k mírně výraznější redukci krevního tlaku s rozdílem v řádu nízkých jednotek mm Hg. Kompozit primárního sledovaného parametru se ale objevil u statisticky srovnatelných 16,5 vs. 16,7 vs. 16,3 procenta. Pacienti na telmisartanu zaznamenali méně často angioedém. Kombinační léčba nevedla k výraznějšímu benefitu, jen zvyšovala riziko nežádoucích účinků. Incidence všech CMP byla ale v ramiprilové větvi častější, vyskytly se u 4,7 vs. 4,3 procenta souboru.

Další studie – TRANSCEND – potom zahrnuje pacienty netolerantní k léčbě ACEI. Celkem 5 926 účastníků bylo randomizováno buď k telmisartanu, nebo k placebo, další antihypertenzní léčba byla i zde povolena. Kompozit primárního sledovaného parametru byl shodný jako ve studii ONTARGET. Během mediánu sledování 56 měsíců došlo k výraznějšímu snížení TK v telmisartanové větvi o 4,0/2,2 mmHg. Primární kompozit nastal u 15,7 vs. 17,0 procenta souboru, což nedosáhlo statistického rozdílu. I ve studii TRANSCEND byl ale pozorován numerický trend méně častých CMP při léčbě telmisartanem.

V prospektivní observační práci autorů Potier et al. byli účastníci párováni na základě analýzy pomocí propensity skóre. Celkem 69 055 vysoce rizikových pacientů užívalo buď ACEI, nebo sartan. Po čtyřech letech léčby byla incidence kompozitu kardiovaskulární mortality, IM, nefatální CMP a hospitalizace pro kardiovaskulární onemocnění nižší v sartanové větvi (hazard ratio 0,9;  $p < 0,001$ ).

Výsledky dostupných studií shrnuje metaanalýza autorů Reboldi et al. z roku 2008, která srovnávala účinek ACEI a sartanů na kardiovaskulární prognózu. Zahrnuje celkem šest studií s přímým srovnáním ACEI a sartanu provedených u 49 924 pacientů. Sartany a ACEI měly podobný vliv na redukci IM, kardiovaskulární i celkové mortality. Riziko CMP ale bylo při užívání sartanů nižší (odds ratio 0,92;  $p = 0,037$ ).

Analogicky v novější metaanalýze autorů Elgendy et al. z roku 2015 bylo sledováno celkem 113 386 pacientů, kteří

byli randomizováni buď k sartanům, nebo do kontrolní skupiny se sledováním v délce 1–4,8 roku. Také v této práci byla CMP méně častá v sartanové skupině (6,5 % vs. 7,0 %;  $p = 0,05$ ), redukce hodnoty TK, výskytu IM, srdečního selhání a celkové mortalita byly ovšem srovnatelné.

Sekundární prevenci CMP se věnovala studie ACCESS z roku 2003, která zahrnuje nemocné po iCMP, randomizováni byli sedm dní po příhodě buď ke kandesartanu cilexetilu, nebo k placebo, další antihypertenziva byla povolena. Práce byla předčasně ukončena pro jasný benefit kandesartanu cilexetilu. Roční mortalita totiž dosáhla 2,9 vs. 7,2 procenta ( $p = 0,07$ ), míra vaskulárních příhod potom 9,8 vs. 18,7 procenta ( $p = 0,026$ ), a to i přes podobnou redukci krevního tlaku. Látka měla pozitivní efekt na prevenci vzniku ischemických příhod mozku i myokardu.

Přímé srovnání eprosartanu s blokátorem kalciového kanálu nitrendipinem v sekundární prevenci přinesla studie MOSES. Celkem 1 405 hypertenzních osob s CMP v osobní anamnéze v posledních dvou letech bylo sledováno po mediánu 2,5 roku. Primárním sledovaným parametrem byl kompozit úmrtí ze všech příčin a všech kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. Podávání obou látek vedlo ke srovnatelné redukci TK, přesto došlo k událostem primárního kompozitu u 30,3 % vs. 38,0 % osob (incidence density ratio 0,79;  $p = 0,014$ ). Cerebrovaskulární příhody se vyskytly u 11,3 vs. 20,0 procenta z nich ( $p = 0,03$ ).

Ve studii PROFESS byl hodnocen telmisartan v sekundární prevenci CMP, randomizace proběhla po mediánu 15 dní od příhody. Celkem 20 332 pacientů bylo randomizováno buď k podávání telmisartanu, nebo placebo. Primárním sledovaným parametrem byla rekurence CMP, ke které došlo u 8,7 vs. 9,2 procenta souboru ( $p = 0,23$ ), telmisartan vykázal nesignifikantní numerický trend snížení. K separaci křivek došlo spíše později, což naznačilo lepší dlouhodobou kontrolu při použití telmisartanu, která by při delším sledování možná dosáhla statistické významnosti. Během mediánu sledování 2,5 roku došlo k výraznějšímu snížení TK v telmisartanové větvi o 3,8/2,0 mm Hg.

Autor na základě uvedených dat a platných doporučení shrnul, že k účinné kontrole krevního tlaku je vhodné použít nejprve základní antihypertenzivní třídy (ACEI, sartany, diuretika, blokátory kalciového kanálu), betablokátory jsou méně účinné a jsou vyhrazeny pro specifické skupiny nemocných. Z hlediska prevence iCMP je výhodou použití těch antihypertenziv, která mají navíc přídavný protizánětlivý a antioxidační potenciál (inhibitory RAAS, třetí generace betablokátorů). Vzhledem k tomu, že sartany mají díky selektivní inhibici receptoru AT<sub>1</sub> v mozku superiorní vliv na primární i sekundární prevenci CMP, měly by být tyto látky přinejmenším u rizikových pacientů preferovány.

*Review Stevena G. Chrysanta z University of Oklahoma Health Sciences Center v USA uveřejněné v časopise Expert Opinion on Drug Safety v březnu 2023*