

např. ukázal (2003), že 200 mg losartanu inhibovalo receptor AT_1 efektivněji než 150 mg losartanu.

Komentovaná studie poskytuje mnohem cennější údaje než kterákoli ze tří posledně zmíněných. Vyšší dávka telmisartanu byla v této studii podávána nejen několik měsíců, ale v průměru déle než dva roky a hlavním sledovaným parametrem nebyl antiproteinurický účinek, ale vliv na stabilizaci renální funkce. Příznivý renoprotektivní účinek byl navíc spojen se srovnatelnou tolerancí jako léčba nižší dávkou. Nevýhodou studie je poměrně malý počet sledovaných pacientů a relativně krátká doba sledování s tím, že oba tyto parametry nebyly předem definovány. Komentovaná studie naznačuje, že inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu mají větší renoprotektivní účinek než ten, který je t.č. využíván.

Velké randomizované studie by měly porovnat vysoké (event. velmi vysoké) dávky antagonistů angiotensinu (event. inhibitorů ACE) s jinými nadějnými postupy (kombinací inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu a/nebo kombinací těchto léků s antagonisty aldosteronu).

V běžné klinické praxi bychom mohli zkusit opatrně titrovat dávky antagonistů angiotensinu u pacientů, u nichž přetrvává proteinurie $> 2 \text{ g}/24 \text{ h}$ i přes léčbu standardní dávkou léku za současného pečlivého monitorování jejich možných nežádoucích účinků (hyperkalémie, zhoršení renální funkce u pacientů s nediagnostikovanou stenózou renální tepny). Taková léčba by nepochybně měla být realizována pouze ve specializovaných nefrologických poradnách.

Literatura

- Andersen S, Rossing P, Juhl TR, et al. Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1413–1418.
- Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, et al. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003;41:31–36.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
- Rossing K, Christensen PK, Hansen BV, et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetes patients with nephropathy: A double blind randomised crossover study. *Diabetes Care* 2003;26:150–155.
- Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038–3045.

Lze snížit riziko vývoje hypertenze léčbou prehypertenzních pacientů antagonisty angiotensinu?

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.

Systolický krevní tlak v rozmezí 130–139 mm Hg a diastolický krevní tlak ≤ 89 mm Hg nebo diastolický krevní tlak v rozmezí 85–89 mm Hg a systolický krevní tlak ≤ 139 mm Hg je dle posledních amerických doporučení pro

diagnostiku a léčbu hypertenze (JNC VII, Chobanian et al., 2003) definován jako prehypertenze. Prehypertenze je spojena s rizikem vývoje prvního stadia hypertenze a s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Cílem komentované studie TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) bylo zjistit, zda lze léčbou prehypertenze antagonistou angiotenzinu snížit riziko vývoje hypertenze.

Studie měla následující východiska: 1) prehypertenze je spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a pacienti by tak měli profitovat se snížením krevního tlaku, 2) aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron hraje důležitou roli v patogenezi vaskulární hypertrofie a jeho inhibice by tak mohla zabránit rozvoji těchto orgánových změn, 3) přestože by prehypertenze měla být dle současných doporučení léčena změnou životního stylu (snížením váhy, omezením soli v dietě, cvičením a dalšími úpravami diety), je zřejmé, že výskyt prehypertenze v populaci se postupně zvyšuje a širší implementace modifikace stylu života je obtížná a často nepřilíš efektivní.

Primárním cílem studie bylo ukázat, že dvouletá léčba candesartanem sníží incidenci hypertenze i dva roky po jeho vysazení. Sekundárním cílem bylo zhodnotit incidenci hypertenze na konci dvouleté léčby prehypertenze candesartanem nebo placebem. Jako vývoj hypertenze bylo hodnoceno zjištění průměrného systolického krevního tlaku > 140 mm Hg a průměrného diastolického krevního tlaku > 90 mm Hg při kterékoli kontrole v průběhu čtyřletého sledování. U pacientů, u nichž došlo k vývoji hypertenze, byla zahájena antihypertenzní léčba metoprololem nebo hydrochlorothiazidem.

Z původně sledovaných 1 904 pacientů bylo randomizováno 809 pacientů s opakovaně naměřeným systolickým tlakem 130–139 mm Hg a diastolickým krevním tlakem do 89 mm Hg nebo s opakovaně naměřeným diastolickým krevním tlakem 85–89 mm Hg a systolickým krevním tlakem 139 mm Hg a méně. Pacienti byli randomizováni k dvouleté léčbě antagonistou angiotensinu candesartanem (409 pacientů) nebo placebem (400 pacientů) a sledování celkem čtyři roky. Pro analýzu byla k dispozici data od 772 pacientů (391 léčených candesartanem a 381 léčených placebem), průměrný věk těchto pacientů byl 48,5 roku, 59,6 % z nich byli muži, průměrný BMI byl 30, více než 50 % pacientů mělo cholesterol vyšší než 5,2 mmol/l, 40 % pacientů mělo hypertriglyceridémii, průměrná sérová koncentrace kreatininu byl 76 $\mu\text{mol/l}$ bez rozdílu mezi pacienty randomizovanými k léčbě candesartanem a placebem. Průměrný vstupní krevní tlak byl v obou skupinách cca 134/85 mm Hg.

Během prvních dvou let sledování se hypertenze vyvinula u 154 pacientů (40,4 %) v placebové skupině a u 53 pacientů (13,6 %) léčených candesartanem (snížení relativního rizika o 66,3 %, $p < 0,001$). Po čtyřech letech sledování se hypertenze vyvinula u 240 pacientů (63 %) léčených placebem a u 208 pacientů (53,2 %) léčených dva roky candesartanem (snížení relativního rizika o 15,6 %, $p < 0,007$).

V prvních dvou letech studie měli pacienti léčení candesartanem o cca 10/5 mm Hg nižší krevní tlak, rozdíl v krev-

ním tlaku ale mezi oběma skupinami perzistoval i po vysazení candesartanu a na konci sledování měli pacienti původně léčení candesartanem ve srovnání s pacienty léčenými placebem o 2,0 mm Hg nižší systolický a o 1,1 mm Hg nižší diastolický krevní tlak.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 3,5 % pacientů léčených candesartanem a u 5,9 % pacientů léčených placebem.

Během čtyřletého sledování se hypertenze vyvinula u téměř dvou třetin pacientů s prehypertenzi. Léčba candesartanem byla dobře tolerována a snížila významně riziko vývoje hypertenze během doby sledování.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

U neléčené hypertenze dochází k vývoji endotelové dysfunkce a hypertrofie arterií s postupným vzestupem krevního tlaku a přechodem z fáze prehypertenze do fáze hypertenze. Časná fáze vývoje hypertenze je spojena s neuroendokrinními abnormalitami (aktivací sympatického nervového systému a systému renin-angiotensin (Julius et al., 1991). U některých zvířecích modelů hypertenze, např. spontánní hypertenze u potkanů, vede časná krátkodobá léčba hypertenze interferující se systémem renin-angiotensin-aldosteron k celoživotnímu snížení krevního tlaku (Harrap et al., 1990). Autoři předpokládali, že podobně by mohla působit i léčba prehypertenze u lidí.

Výsledky studie potvrdily původní hypotézu autorů komentované studie, že časná léčba prehypertenze může mít příznivý vliv na incidenci hypertenze. Rozdíl ve výskytu hypertenze mezi oběma skupinami byl statisticky významný ještě dva roky po vysazení candesartanu, v neléčené skupině bylo ve srovnání s pacienty léčenými candesartanem o 26,5 % méně osob bez hypertenze.

Na konci dvouletého období byl výskyt nově vzniklé hypertenze u pacientů léčených candesartanem o 66,3 % nižší (absolutní pokles o 26,8 %). Léčbou čtyř pacientů s prehypertenzi tak bylo možno zabránit vzniku hypertenze u jednoho z nich. Farmakologická léčba prehypertenze se z tohoto pohledu jeví účinnější než ovlivnění prehypertenze změnou životního stylu, která během dvouletého sledování vedla k absolutnímu poklesu výskytu hypertenze jen o 8 % (Trial of Hypertension Prevention, 1997).

Dle studie MRFIT mají pacienti s prehypertenzi relativní riziko fatální koronární příhody 1,61 a cévní mozkové příhody 2,14. Vzhledem k tomu, že léčba antagonistou angiotensinu je účinná a současně i dobře tolerovaná a efekt režimových opatření je zřejmě nedostatečný, může být v budoucnu farmakologická léčba i u prehypertenze léčbou volby. Asi nejvýznamnějším pozorováním je, že významný efekt léčby prehypertenze candesartanem přetrvával i dva roky po jeho vysazení (Schunkert, 2006). To ukazuje, že aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron

hraje pravděpodobně roli v patogenezi esenciální hypertenze. Komentovaná studie ale nedává jasnou odpověď na otázku, zda může časná léčba prehypertenze candesartanem zabránit alespoň u části pacientů vývoji esenciální hypertenze, nebo zda je vývoj esenciální hypertenze léčbou candesartanem pouze zpomalen (odložen).

Prehypertenze je pojem používaný v amerických doporučeních pro léčbu hypertenze (JNC VII, Chobanian et al., 2003). Dle evropských doporučení (ESH/ESC Guidelines, 2003) je prehypertenze klasifikována jako vysoký normální tlak a farmakologická léčba je v této podskupině doporučena pouze u pacientů s vysokým a velmi vysokým přídatným rizikem (např. u všech pacientů s mikroalbuminurií, proteinurií a/nebo jen „mírným“ zvýšením sérové koncentrace kreatininu).

Většina pacientů s prehypertenzi (vysokým normálním tlakem) má alespoň jeden další rizikový faktor aterosklerózy. V současné době je farmakologická léčba prehypertenze doporučována dle amerických guidelines (Chobanian et al., 2003) pouze u pacientů s diabetes mellitus a chronickým onemocněním ledvin. Otevřenou otázkou zůstává, zda mohou z léčby prehypertenze z hlediska redukce kardiovaskulární mortality a morbidity profitovat i některé podskupiny pacientů s prehypertenzi bez dalších rizikových faktorů (např. starší lidé, muži, nebo některá etnika).

Případná změna doporučení léčby hypertenze bude zřejmě vyžadovat organizaci dalších (rozsáhlejších a déletrvajících) randomizovaných kontrolovaných studií zaměřených na potvrzení hypotézy, že léčba prehypertenze snižuje u léčených pacientů jejich zvýšené kardiovaskulární riziko. U prehypertenčních pacientů (pacientů s vysokým normálním krevním tlakem) bez dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů může být takový průkaz vzhledem k nízkému kardiovaskulárnímu riziku velmi obtížný.

Důležité budou také farmakoekonomické úvahy zaměřené na kalkulaci nákladů spojených s léčbou prehypertenze a ušetřených nákladů v souvislosti s předpokládanou (ale zatím neprokázanou) redukcí kardiovaskulárních příhod.

Literatura

- Harrap SB, Van der Merwe WM, Griffin SA, et al. Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure longterm. *Hypertension* 1990;16:603–614.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
- Julius S, Krause L, Schork NJ, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9:77–84.
- Schunkert H. Pharmacotherapy for prehypertension – mission accomplished? *N Engl J Med* 2006;354:1742–1744.
- The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the Trial of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657–667.