

volbu v léčbě hypertenze a v léčbě specifických závažných indikací (infarkt myokardu, srdeční selhání, proteinurie), při poškození konkrétních cílových orgánů (hypertrofie levé komory, mikroalbuminurie) nebo v případě přidružených rizikových faktorů (diabetes mellitus) (2). Nadměrná aktivita RAAS vede k excesivní vazokonstrikci, která je spojena s hypertenzí, poškozením ledvin, aterosklerózou a dysfunkcí levé komory. Tyto choroby jsou spojeny s vysokou hladinou tkáňového ACE. Klinicky nejdůležitějšími zástupci farmakologických látek blokujících RAAS jsou v současné době ACEI a AT<sub>1</sub>-blokátory.

Inhibitory ACE jsou důležitými léky využívanými v léčbě arteriální hypertenze, v terapii a profylaxi dysfunkce levé komory srdeční a v prevenci progresu nefropatie (především diabetické). Inhibují konverzi angiotenzinu I na angiotenzin II (jenž má vazokonstrikční a mitogenní účinky, stimuluje uvolnění aldosteronu a vede též k uvolnění noradrenalinu) a zpomalují odbourávání bradykininu (s vlastní vazodilatační aktivitou, danou stimulací NO syntázy). Výsledkem je pokles periferní cévní rezistence, mírný venodilatační, natriuretický a diuretický účinek a zlepšení endotelální dysfunkce (Tab. 1).

AT<sub>1</sub>-blokátory jsou pak indikovány k léčbě arteriální hypertenze, kardiální insuficience a ke zpomalení progresu dysfunkce levé komory srdeční. Mechanismus jejich působení spočívá v kompetitivním antagonismu angiotenzinu II na AT<sub>1</sub>-receptorech – jejich účinek se tak projevuje i v případech, kdy dochází ke konverzi angiotenzinu II jinými cestami než prostřednictvím ACE. Nezpomalují tedy degradaci bradykininu (ani dalších vazoaktivních peptidů), což jednak souvisí s jejich lepší snášenlivostí (nižší výskyt kašle a angioedému), zároveň je však tímto oslaben přídavný antihypertenzní (vazodilatační) účinek bradykininu. Je proto velmi pravděpodobné, že AT<sub>1</sub>-blokátory nejsou plně rovnocenné ACEI.

Důležitá role ACEI byla prokázána celou řadou klinických studií u širokého spektra pacientů.

## Inhibitory RAAS a celková mortalita

Je zřejmé, že antihypertenzní léčba vede k poklesu jak KV, tak cerebrovaskulární mortality a že blokáda RAAS (ACEI a AT<sub>1</sub>-blokátory) hraje v tomto ohledu významnou roli. Otázkou zůstává, jaký vliv mají antihypertenziva na snížení celkové mortality u pacientů s hypertenzí, jako nejtvrďšího parametru léčby hypertenze, a zda ve vlivu na celkovou mortalitu existují rozdíly mezi jednotlivými antihypertenzivy. Odpověď na tuto důležitou otázku přinesla alespoň z části metaanalýza prof. Bertranda a kolektivu holandských autorů (3). Jednalo se o největší metaanalýzu na poli hypertenze, do které bylo zařazeno

20 morbiditně-mortalitních studií s inhibitory RAAS s 158 998 pacienty (7 studií s ACEI a 13 studií s AT<sub>1</sub>-blokátory). Průměrná doba sledování byla 4,3 roky. Zavzaty byly všechny studie s inhibitory RAAS provedené v letech 2000–2011, kde alespoň u 2/3 pacientů byla stanovena diagnóza hypertenze a celková mortalita musela být předem definovaným sledovaným parametrem. Vyřazeny byly studie se srdečním selháním, akutními koronárními syndromy, hemodialýzou, fibrilací síní a studie, v nichž byly inhibitory RAAS podávány současně v obou větvích (důvod vyřazení studií INVEST, ACCOMPLISH a ONTARGET). Cílem metaanalýzy bylo zhodnotit vliv inhibitorů RAAS na další snížení celkové mortality v jejich hlavní indikaci hypertenze. Studie byly vybrány tak, aby zařazení pacienti s hypertenzí byli léčeni moderní terapií včetně statinů a protidestičkových preparátů, a tvořili tak reprezentativní vzorek pacientů, s kterými se setkáváme v běžné praxi.

Základní otázkou studie bylo, zda je snížení celkové mortality závislé na typu léčby a která antihypertenziva blokující RAAS se jeví z tohoto pohledu jako nejvýhodnější. V souhrnné analýze všech 20 studií byla inhibice RAAS spojena s 5% snížením celkové mortality a se 7% snížením KV mortality. I když obě lékové skupiny blokují angiotenzin II, charakteristickou vlastností ACEI je snížení degradace bradykininu vedoucí k uvolňování oxidu dusnatého a prostaglandinů s následnou další vazodilatací. Tyto odlišnosti v mechanismu účinku mohou mít pro hyperteniky klinický význam. Proto byly také ACEI a AT<sub>1</sub>-blokátory hodnoceny odděleně (Obr. 1, 2).

V následné analýze 7 studií z tohoto souboru, ve kterých byl v aktivním ramenu použit inhibitor ACE, ALLHAT, ANBP-2, pilot HYVET, JMIC-B, ASCOT-BPLA, ADVACE a HYVET (v pěti ze sedmi z nich tvořili hypertenici 100 % souboru), byl zjištěn rozdílný účinek jednotlivých ACEI na snížení celkové mortality, přičemž pouze léčba obsahující ACEI perindopril byla spojena se statisticky významným poklesem celkové mortality (RRR: 13 %; p < 0,001). Inhibitory ACE souhrnně snížily celkovou mortalitu o 10 %, z čehož je patrné, že benefit celé skupiny ACEI byl dán výsledky studií s perindopilem. AT<sub>1</sub>-blokátory snížení celkové mortality neprokázaly. Rozdíl mezi ACEI a AT<sub>1</sub>-blokátory byl statisticky významný.

Signifikantní rozdíl mezi léčebnými rameny byl zaznamenán pouze ve třech studiích, a sice ASCOT-BPLA, HYVET a ADVANCE, v nichž došlo ke snížení celkové mortality o 11–21 % (v průměru o 13 %).

První studie představuje významný mezník v hodnocení různých typů léčby. Zahrnuje více než 19 000 starších pacientů se třemi a více rizikovými faktory. Porovnávala v randomizované studii léčbu, opírající se o dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů (BKK) amlodipin, kombinovaný podle potřeby s ACEI perindopilem, s léčbou opírající se o atenolol, kombinovaný podle potřeby s diuretikem bendroflumethiazidem. Studie byla předčasně ukončena pro významný rozdíl v celkové mortalitě (11 %) ve prospěch novějších léků (amlodipin s perindopilem) oproti starším lékům atenolol s bendroflumethiazidem. Většina nemocných byla léčena kombinační léčbou. Kombinační léčba amlodipinem s perindopilem významně snížila rovněž KV mortalitu o 24 %, fatální a nefatální cévní mozkové příhody o 23 %, výskyt nestabilní anginy pectoris o 32 % a onemocnění periferních tepen o 35 %. Kombinace amlodipin s perindopilem se ukázala vhodnější než kombinace s betablokátelem a diuretikem i v ovlivnění nově vzniklého diabetes mellitus

**Tab. 1.** Účinky ACE inhibitorů zprostředkované bradykininem

Zvýšení hladin bradykardinu (brání rozvoji aterosklerózy)
■ Oponuje negativním účinkem angiotenzinu II.
■ Vede k vazodilataci uvolňováním oxidu dusnatého, což vede k vzestupu cyklického GMP.
■ Zachovává funkci endotelu.
■ Má specifické kardiiovaskulární remodelační účinky.
■ Má nepřímý antioxidační účinek.
■ Zvyšuje hladinu tkáňového aktivátoru plasminogenu a fibrinolýzu.
■ Vede k antiadhezi monocytů.
■ Zvyšuje expresi endotelální NO syntázy.