

# Kombinace ACE inhibitorů a sartanů – kdy je doporučena?

J. Václavík

I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

## Souhrn

ACE inhibitory i sartany jsou v současné době velmi často používány jak v léčbě arteriální hypertenze, tak i ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, chronických onemocnění ledvin a diabetes mellitus. V léčbě arteriální hypertenze vede současné podávání ACE inhibitoru a sartanu k mírně výraznějšímu poklesu krevního tlaku, ale protože neovlivňuje výskyt kardiovaskulárních příhod a vede k častějšímu výskytu komplikací, není již v současné době doporučováno. Z podobných důvodů by neměli být pacienti s ischemickou chorobou srdeční a nefropatií léčeni současně ACE inhibitorem a sartanem. V léčbě srdečního selhání se od duální inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron rovněž ustupuje, ale stále je podání sartanu v kombinaci s ACE inhibitorem a betablokátozem indikováno u symptomatických pacientů s dysfunkcí levé komory při intoleranci antagonistů mineralokortikoidního receptoru.

## Klíčová slova

ACE inhibitory – sartany – kombinace – hypertenze – ischemická choroba srdeční – srdeční selhání – nefropatie

## When to recommend a combination of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers

### Abstract

ACE-inhibitors (ACE-I) and angiotensin receptor blockers (ARB) are frequently used in the treatment of arterial hypertension, coronary artery disease, heart failure, chronic kidney disease and diabetes mellitus. The combination of both drug classes in hypertension leads to a small additional blood pressure reduction, but does not lower the rate of cardiovascular events and has more complications, and therefore is now no longer recommended. Because of the increased number of complications, the combination of ACE-I and ARB is also not recommended in patients with coronary artery disease and chronic kidney disease. This combination is also being used less frequently in heart failure, but is still indicated in symptomatic patients with left ventricular dysfunction who do not tolerate mineralocorticoid receptor antagonists.

### Keywords

ACE-inhibitors – angiotensin receptor blockers – combination – hypertension – coronary artery disease – chronic kidney disease

## Úvod

Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je hormonální systém, který reguluje krevní tlak a rovnováhu tekutin v organismu. Při poklesu průtoku krve ledvinami dochází v juxtaglomerulárních buňkách ledvin k sekreci reninu do oběhu. Renin katalyzuje přeměnu angiotenzinogenu na angiotenzin I. Působením angiotenzin konvertujícího enzymu dochází k jeho další přeměně na angiotenzin II, který má vazokonstrikční účinky a stimuluje sekreci aldosteronu vedoucího k retenci sodíku ledvinami. Podávání ACE inhibitorů (ACEI) snižuje tvorbu angiotenzinu II a vede k vazodilataci a poklesu krevního tlaku. Angiotenzin II však může vznikat i alternativními cestami nezávislými na ACE (chymáza, katepsin G apod.). Proto byla vyvinuta třída blokátorů receptorů AT1 pro angiotenzin II (dále sartany). Obě třídy mají v současnosti velmi bohatou evidenci

v léčbě kardiovaskulárních chorob a jsou široce používány jak v léčbě arteriální hypertenze, tak i ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, chronických onemocnění ledvin, diabetes mellitus 2. typu s orgánovým postižením a také v dalších indikacích.

Kombinace obou skupin, ACEI a sartanů, by teoreticky měla vést ke kompletnější blokádě RAAS, a tím potenciálně více chránit pacienty před nežádoucími účinky jeho nadměrné aktivity přítomné u řady kardiovaskulárních chorob. Teoretické předpoklady však někdy v praxi selhávají. Pojďme se nyní podrobněji podívat, zda a u kterých z výše zmíněných onemocnění je kombinace ACEI a sartanů vhodná a doporučena.

## Arteriální hypertenze

ACE inhibitory i sartany patří mezi pět základních skupin antihypertenziv používaných

v monoterapii i kombinační léčbě hypertenze. Jejich kombinace v řadě klinických studií a metaanalýz vedla k výraznějšímu poklesu krevního tlaku (TK) než monoterapie ACEI nebo sartanem.

V jedné z prvních studií Azizho et al vedlo podávání kombinace 50 mg losartanu s 10 mg enalaprilu denně po dobu šesti týdnů k výraznějšímu poklesu TK v ambulanci o 2,5/3,2 mm Hg oproti monoterapii losartanem a o 4,1/4,0 mm Hg oproti monoterapii enalapilem (statisticky významný byl pouze rozdíl v diastolických tlacích). Odpovídající aditivní účinky kombinace na snížení průměrného 24hodinového TK nebyly statisticky významné ani oproti losartanu (1,8/1,5 mm Hg), ani oproti enalaprilu (3,9/1,8 mm Hg) [1].

Stergiou et al pozorovali po šestitýdenním užívání kombinace valsartanu s benazeprilem významný pokles průměrného 24hodinového

nového TK o 6,8/4,9 mm Hg oproti monoterapii benazeprilem [2].

Ve studii AMAZE byli pacienti s neuspokojivě kompenzovanou arteriální hypertenzí na monoterapii 20 mg lisinoprilu randomizováni buď k navýšení lisinoprilu na 40 mg denně, nebo přidání candesartanu v dávce 16 nebo 32 mg denně. U obou větví došlo po navýšení léčby k poklesu tlaku, který byl o 3,1/1,7 mm Hg statisticky významně větší u kombinace lisinopril + candesartan [3].

Metaanalýza Doultona et al potvrdila, že kombinace ACEI a sartanu vede k významně většímu poklesu ambulantního tlaku než monoterapie ACEI (o 4,7/3,0 mm Hg) i než monoterapie sartanem (o 3,8/2,69 mm Hg). Autoři však upozornili na skutečnost, že v řadě studií zahrnutých do metaanalýzy byly podávány submaximální dávky nebo krátkodobě působící ACEI pouze 1x denně. Pokud byly podávány vyšší dávky nebo dlouhodobě působící ACEI, nebyl pozorován aditivní efekt sartanů na pokles TK [4]. Proteinurie byla kombinací léčbou snižována výrazněji než monoterapií, a to bez závislosti na výši TK. Autoři metaanalýzy také zdůraznili skutečnost, že žádná z provedených studií neměla dostatečnou velikost ani trvání k posouzení potenciálních nežádoucích účinků.

Potenciální využití duální blokády RAAS se nabízí u rezistentní hypertenze. Alvarez et al zjistili, že po 12 týdnech léčby vedla duální inhibice RAAS (přidání ACEI k již podávanému sartanu nebo sartanu k ACEI) k poklesu TK v ordinaci o 12,9/2,2 mm Hg a při 24hodinovém ambulantním monitorování o 7,1/3,4 mm Hg. Následně se pacienti opět vrátili ke kombinací léčbě s jedním inhibítorem RAAS a po měsíci byl do terapie přidán spironolakton v dávce 25 mg, případně posléze titrované výše. Přidání spironolaktonu mělo mnohem výraznější aditivní efekt a vedlo k poklesu TK o 32,2/10,9 mm Hg v ordinaci a 20,8/7,8 mm Hg při ambulantním monitorování [7]. Ačkoli by tedy u pacienta s rezistentní hypertenzí nemuselo být vzhledem k výše uvedenému účinku podávání duální blokády RAAS považováno za chybu, mnohem účinnějším postupem je přidání spironolaktonu ke kombinaci antihypertenziv obsahujících buď ACEI nebo sartan. Zůstávala nezodpovězená otázka, zda tyto mírné redukce krevního tlaku kombinací ACEI a sartanu povedou k pozitivnímu ovlivnění kardiovaskulárních příhod. Odpověď přinesla studie ONTARGET, ve které bylo podáváno 80 mg telmisartanu společně s 10 mg ramiprilu denně pacientům po pro-

dělané kardiovaskulární příhodě nebo diabetikům s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Hypertenzi mělo 69 % pacientů zařazených do studie, a to poměrně dobře kompenzovanou: průměrný vstupní TK byl 142/82 mm Hg. Kombinace telmisartanu s ramiprilem nevedla i přes výraznější redukci tlaku (oproti ramiprilu o 3,4/2,0 mm Hg a oproti telmisartanu o 2,4/1,3 mm Hg) ke snížení výskytu kardiovaskulárních úmrtí, infarktu myokardu, CMP a srdečního selhání oproti monoterapiím těmito léky. Naopak, byl při ní pozorován častější výskyt hypotenze (4,8 vs 1,7 %), průjmu, hyperkalemie nad 5,5 mmol/l (5,7 vs 3,3 %) a renální insuficience (1,1 vs 0,7 %) v porovnání s monoterapií ramiprilem [5].

Nová doporučení ESH/ESC pro léčbu hypertenze z roku 2013 proto současné podávání ACEI a sartanů hypertonikům nedoporučují [6].

### Ischemická choroba srdeční

Zásadní informace o účincích kombinace ACEI a sartanu u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nám přinesla již výše zmíněná studie ONTARGET. Anamnézu ICHS v této studii mělo 75 % pacientů, anamnézu infarktu myokardu 49 % pacientů. Duální inhibice RAAS nevedla k pozitivnímu ovlivnění kardiovaskulární morbidity ani mortality [5].

Studie VALIANT srovnávala léčbu captoprilem, valsartanem nebo kombinací obou u pacientů s akutním infarktem myokardu a dysfunkcí levé komory. Téměř tři čtvrtiny pacientů zařazených do studie měly projevy srdečního selhání (třída II–IV dle Killipa), průměrná EF LK byla 35 %, průměrný vstupní TK 123/72 mm Hg [6]. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v ovlivnění mortality, recidivy infarktu myokardu ani hospitalizace pro srdeční selhání mezi skupinami léčenými kombinací captoprilu s valsartanem a jednotlivými monoterapiemi [8]. Kombinací léčba vedla oproti monoterapii captoprilem k častějšímu výskytu nežádoucích účinků vedoucích k vysazení terapie, zejm. hypotenze a renální insuficience [8]. Podávání kombinace ACEI a sartanu pacientům po infarktu myokardu ani u stabilní ICHS tedy není doporučováno.

### Srdeční selhání

Ve studii Val-HeFT byli pacienti se srdečním selháním třídy NYHA II–IV a v tehdejší době „optimální“ farmakoterapií srdečního selhání randomizováni k užívání valsartanu v dávce 2 × 160 mg denně nebo placebo. ACEI uží-

valo 93 % pacientů, zatímco betablokátory pouze 35 %. Celková mortalita v obou skupinách po 27 měsících léčby se nelišila, ale pacienti užívající valsartan měli významně méně hospitalizací pro srdeční selhání (13,8 vs 18,2 %;  $p < 0,001$ ) [9]. V analýze podskupin byl benefit přidání valsartanu k ACEI pozorován pouze u pacientů neužívajících betablokátory, zatímco při současném užívání kombinace ACEI + sartan + betablokátory byla mortalita významně zvýšena [9].

Studie CHARM-Added prokázala benefit přidání candesartanu s cílovou dávkou 32 mg denně pacientům se srdečním selháním NYHA II–IV užívajícím ACEI. Významně byla snížena jak kardiovaskulární úmrtnost (o 17 %;  $p = 0,021$ ), tak i počet rehospitalizací pro srdeční selhání (o 17 %;  $p = 0,018$ ) [10]. Betablokátory v této studii užívalo 55 % pacientů, spironolakton 17 %. Benefit candesartanu byl srovnatelný i u pacientů užívajících současně s ACEI a sartanem také betablokátory a spironolakton [11].

Duální inhibice RAAS současným podáváním enalaprilu s candesartanem ve studii RESOLVD u pacientů s chronickým srdečním selháním více zabraňovala remodelaci a nárůstu objemu levé komory oproti jednotlivým monoterapiím a vedla kromě výraznějšího poklesu TK také k vyššímu vzestupu ejekční frakce [12].

Následná metaanalýza výše zmíněných tří studií a studie VALIANT ale prokázala, že kombinace ACEI a sartanu u srdečního selhání je rovněž spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků [13]. Oproti monoterapii ACEI byl u duální blokády RAAS zvýšen výskyt hyperkalemie (3,5 vs 0,7 %), symptomatické hypotenze (2,4 vs 1,5 %), zhoršení renálních funkcí se vzestupem kreatininu o více než 44,2  $\mu\text{mol/l}$  (3,3 vs 1,5 %) a celkově pacienti častěji vysazovali léčbu z důvodu nežádoucích účinků (15 vs 11 %) [13].

Starší guidelines ESC pro léčbu srdečního selhání z roku 2008 doporučovaly u pacientů se sníženou ejekční frakcí, kteří měli přes titrovanou léčbu diuretiky, ACEI a betablokátory přetrvávající symptomy, přidat do léčby spironolakton nebo sartan [14]. V novějších doporučeních ESC z roku 2012 bylo toto schéma přehodnoceno na základě nových důkazů z klinické studie EMPHASIS-HF, ve které vedlo přidání blokátory mineralokortikoidního receptoru eplerenonu k větší redukci morbidit než přidání sartanu ve výše uvedených studiích. Ve studiích EMPHASIS-HF a RALES

(se spironolaktonem) bylo pozorováno také snížení celkové mortality [15].

V současnosti je tedy u symptomatických pacientů (NYHA II–IV) se srdečním selháním užívajících ACEI a betablokátory doporučováno přidání antagonisty mineralokortikoidního receptoru [15]. Sartany jsou u srdečního selhání s EF LK  $\leq 40\%$  indikovány v případě intolerance ACEI (v kombinaci s betablokáto-rem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru) nebo v kombinaci s ACEI a beta- blokáto-rem při intoleranci antagonisty mine- ralokortikoidního receptoru [15] (viz obr. 1).

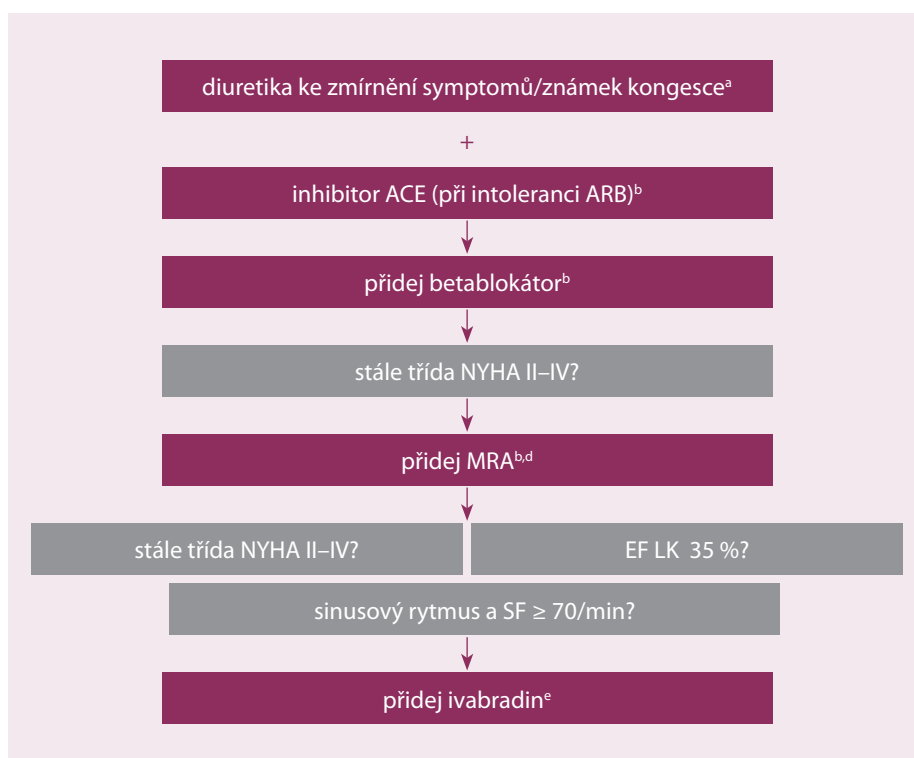
## Nefropatie

V jedné z prvních větších studií u nediabe- tické nefropatie (COOPERATE) zpomalovala duální inhibice RAAS losartanu s trandolap- rilem ve srovnání s monoterapiemi progresi nefropatie. Pozdější statistické zhodnocení ale objevilo známky vysoce suspektní pro manipu- laci s daty a statistickou analýzou [17] a studie byla editory časopisu Lancet následně stažena.

V menší studii AVOID (599 pacientů) vedlo přidání aliskirenu v dávce 150 mg a následně 300 mg denně ke 100 mg losartanu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a nefropatií ke sní- žení poměru albumin/kreatinin v moči o 20 % a autoři studie postulovali, že by aliskiren mohl mít nefroprotektivní účinky nezávislé na krevním tlaku [18]. V prosinci 2011 ale byla předčasně ukončena po 18–24 měsících sle- dování velká morbimortalitní studie ALTI- TUDE s 8 561 pacientem hodnotící bezpeč- nost a účinnost přidání aliskirenu k ACEI nebo sartanu v prevenci kardiovaskulárních a renál- ních komplikací u rizikových diabetiků 2. typu s nefropatií (proteinurií nebo albuminurií a glo- merulární filtrací  $< 60$  ml/min). Pacienti užívá- jící aliskiren v kombinaci s ACEI nebo sartanem měli více renálních komplikací, hyperkalemie, hypotenze a častější výskyt cévních mozko- vých příhod [19].

Renální subanalýza studie ONTARGET hod- notila vliv ramiprilu, telmisartanu a jejich kom- binace na renální funkce. Ačkoliv duální inhibice RAAS výrazněji snižovala proteinurii než mo- noterapie, měla významně o 9 % více renál- ních komplikací (kombinovaný cíl zdvojnásobe- ní kreatininu, dialýza a úmrtí), o 24 % častější výskyt zdvojnásobení kreatininu a nutnosti dia- lýzy a docházelo při ní k rychlejšímu poklesu glomerulární filtrace [20].

V recentně publikované studii VA NEPH- RON-D nebyl u 1 448 pacientů sledovaných po dobu 2,2 let zjištěn pozitivní vliv současného



Obr. 1. Schéma farmakologické léčby srdečního selhání (upraveno dle [16])

a) Diuretika mohou být použita podle potřeby pro úlevu od příznaků a známek retence tekutin, nesnižují ale ani mortalitu, ani počet hospitalizací. b) Mělo by být titrováno k dávce založené na důkazech nebo maximální tolerované dávce. d) Není-li MRA tolerován, může být k inhibitoru ACE jako alternativa přidán ARB. e) Evropská léková agentura (EMA) odsouhlasila použití ivabradinu pro nemocné se srdeční frekvencí  $\geq 75$ /min. Může být také zvážen pro nemocné s kontra- indikací betablokátorů nebo s jejich intolerancí.

ARB – sartan, MRA – antagonist mineralokortikoidních receptorů, EF LK – ejekční frakce levé komory, NYHA – funkční třída dle New York Heart Association

podávání kombinace ACEI lisinoprilu s losar- tanem pacientům s diabetickou nefropatií na zachování renálních funkcí či mortalitu, naopak tato kombinace vedla k častějšímu výskytu komplikací (hyperkalemie a akutního renál- ního poškození) [21]. Guidelines KDIGO z roku 2012 pro léčbu chronických onemocnění ledvin (CKD) uvádějí, že „nejsou dostatečné důkazy k doporučení kombinace ACEI a sartanu k za- bránění progresu CKD“ [22]. Obecně lze shr- nouť, že ACEI a sartan by již pacientům s nefro- patii současně podáván být neměl.

## Literatura

1. Azizi M, Linhart A, Alexander J et al. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1139–1147.
2. Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM et al. Additive hy- potensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin-receptor antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 937–941.
3. Izzo JL Jr, Weinberg MS, Hainer JW et al. Antihyper- tensive efficacy of candesartan-lisinopril in combi-

nation vs. up-titration of lisinopril: the AMAZE trials. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2004; 6: 485–493.

4. Doultou TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–886.

5. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investi- gators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.

6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the man- agement of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hy- pertens* 2013; 31: 1281–1357. doi: 10.1097/01. hjh.0000431740.32696.cc.

7. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernan- dez-Cruz A et al. Management of resistant arte- rial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldoste- rone system. *J Hypertens* 2010; 28: 2329–2335. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833d4c99.

8. Pfeiffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsar- tan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction

complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.

9. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.

10. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.

11. Weir RA, McMurray JJ, Puu M et al. CHARM Investigators. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 157–163. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.12.006.

12. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.

13. Phillips CO, Kashani A, Ko DK et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for

left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930–1936.

14. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442. doi: 10.1093/eurheartj/ehn309.

15. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.

16. J. Hradec, J. Vitovec, J. Špinar. Summary of the ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2013; 55: e25–e40.

17. Kunz R, Wolbers M, Glass T et al. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575–1576. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60681-9.

18. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446. doi: 10.1056/NEJMoa0708379.

19. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213. doi: 10.1056/NEJMoa1208799.

20. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.

21. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892–1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.

22. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [online] Available from [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).

*Doručeno do redakce: 31. 10. 2014*

*Přijato po recenzi: 14. 11. 2014*

**doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.**

[www.fnol.cz](http://www.fnol.cz)

[vaclavik.j@centrum.cz](mailto:vaclavik.j@centrum.cz)

**www.eonkologie.cz**