

Losartan v klinických studiích

J. Špinar, J. Vítovec

Klíčová slova

losartan – srdeční selhání – infarkt myokardu – hypertenze – nefropatie

Souhrn

Losartan je dlouhodobě působící blokátor receptoru 1 pro angiotenzin II, který je široce předepisován v USA i Evropě, včetně České republiky. Je vyráběn v silách 50 a 100 mg a v kombinaci s hydrochlorothiazidem. Jeho účinnost byla ověřena v mortalitních studiích u srdečního selhání (ELITE II), po infarktu myokardu (OPTIMAAL) i u hypertenze (LIFE). Je ověřen i u diabetické nefropatie (RENAAL). Ve studii LIFE vedl k většímu snížení počtu cévních mozkových příhod a nového diabetes mellitus než atenolol. Uvádíme i naše zkušenosti s losartanem ze 2 studií po infarktu myokardu a 1 mezinárodní studie u hypertenze.

Keywords

losartan – heart failure – myocardial infarction – hypertension – nephropathy

Summary

Losartan in clinical studies. Losartan is a long-acting angiotensin-II receptor blocker which is widely prescribed in the U.S. and in Europe including Czech Republic. It is produced in doses 50 and 100 mg and in combination with hydrochlorothiazidum. Its efficacy was proved in mortality studies in heart failure (ELITE II), after myocardial infarction (OPTIMAAL) and in hypertension (LIFE). It is verified in diabetic nephropathy (RENAAL). It has provided a greater decrease of strokes and new cases of diabetes than atenolol. We are presenting our experiences with losartan in two studies after myocardial infarction and in one international study in hypertension.

Hypertenze

AIIA patří k 5 základním lékovým skupinám, které byly Evropskou kardiologickou společností a Evropskou společností pro hypertenzi, ale i Českou společností pro hypertenzi označeny jako léky první volby hypertenze. Indikace a kontraindikace AIIA u hypertenze ukazuje tab. 1 (ESH/ESC 2003, ČSH 2004) [5,20]. Americká diabetologická asociace označila AIIA za léky první volby u hypertenze a diabetes mellitus 2. typu již v roce 2002 [1].

Studie LIFE

(*Losartan Intervention For Endpoints*)

Studie sledovala 9 193 nemocných ve věku 55–80 let s krevním tlakem při randomizaci 160–200/95–115 mmHg a s prokázanou hypertrofií levé komory [6,15,18]. Jedna polovina nemocných byla léčena losartanem v dávce titrované od 50 do 100 mg, druhá polovina atenolem se stejnou titrací. Podle krevního tlaku mohl být přidán hydrochlorothiazid. Průměrná doba sledování byla 4 roky. Hlavní výsledky ukazuje tab. 2 a graf 1.

Ve studii LIFE byly bedlivě sledovány i parametry renálních funkcí. Hladina draslíku byla 4,2 mmol/l na začátku studie u obou skupin nemocných a po 4 letech léčby losartanem 4,1 mmol/l a atenolem taktéž 4,1 mmol/l. Hladina kreatininu se u nemocných léčených losartanem změnila po 4 letech z 85,9 mmol/l na 97,0 mmol/l a u nemocných léčených ate-

Úvod

V roce 1971 popsal Pals účinky saralazinu jako přímého neselektivního antagonisty angiotenzinu II (AIIA). Hypotenzní efekt saralazinu se ukázal být velmi cenný k průkazu hypertenze závislé na reninu. Při nízkých plazmatických koncentracích angiotenzinu II však saralazin způsoboval výraznou presorickou odpověď, což bránilo jeho širšímu klinickému použití. Teprve vývoj preparátu DuP 753, který byl později pojmenován losartan, vyřešil většinu problémů s předchozími substancemi (především krátkou dobu působení a nízkou dostupnost při perorálním podávání) a vedl k mohutnému rozvoji a dalšímu výzkumu v této oblasti i k vývoji dalších AIIA. AIIA blokují RAS oproti ACE-inhibitorům (ACEI) selektivněji a úplněji. Nadto stimulace AT₂-receptorů patrně působí protektivně na orgány a antiproliferativně; AII totiž při blokádě AT₁-receptorů v plazmě stoupá, váže se pravděpodobně na AT₂-receptor. Jeho stimulace má právě opačné účinky než stimulace AT₁-receptoru, tj. zprostředkuje vazodilataci a brzdí buněčný růst

[3,13,16]. Navíc má losartan též urikosurické účinky [16].

Losartan se po orálním podání dobře vstřebává a je rychle metabolizován při prvním průtoku játry. Průměrné špičkové koncentrace losartanu jsou dosahovány asi za 1 hodinu. K vylučování losartanu přispívá jak cesta renální, tak i eliminace žlučí. Farmakokinetika losartanu je lineární až do dávky 200 mg per os. Biologický poločas je asi 2 hodiny. Ani losartan ani jeho metabolit nejsou dialyzovatelné.

Tab. 1. ESH/ESC doporučení 2003 a ČSH doporučení 2004.

stavy podporující užití	nefropatie u diabetiků 2. typu diabetická mikroalbuminurie proteinurie hypertrofie levé komory kašel po ACEI
relativní kontraindikace	není
absolutní kontraindikace	těhotenství hyperkalemie oboustranná stenóza renálních tepen

Tab. 2. Hlavní výsledky studie LIFE.

	losartan n = 4 605, n (%)	atenolol n = 4 588, n (%)	p
kombinovaný cíl (úmrtí, CMP, IM)	508 (11)	588 (13)	0,021
kardiovaskulární úmrtí	204 (4)	234 (5)	0,206
CMP	232 (5)	309 (7)	0,001
infarkt myokardu	198 (4)	188 (4)	0,491
srdeční selhání	153 (3)	161 (4)	0,765
nový diabetes	241 (6)	319 (8)	0,001

zán. Zajímavé jsou však některé vedlejší sledované ukazatele. Pro nežádoucí účinky byla léčba losartanem přerušena ve 12,2 %, zatímco léčba kaptoprillem ve 20,8 % (p = 0,002). Ani jeden nemocný léčený losartanem nepřerušil studii pro kašel, na rozdíl od 14 nemocných ve skupině kaptoprilové.

Studie ELITE II

(Effects of Losartan Versus Captopril on Mortality in Patients With Symptomatic Heart Failure)

nololem z 85,2 mmol/l na 96,2 mmol/l (ns mezi skupinami). Rozdíl byl ve výskytu nové albuminurie, která se po 4 letech vyskytla v 5 % případů po losartanu a v 6 % případů po atenololu (absolutní rozdíl 80 pacientů, p = 0,0002), přitom pokles tlaku nebyl mezi skupinami rozdílný. Větší výskyt albuminurie je částečně vysvětlitelný větším výskytem nového diabetes mellitus po atenololu (6 % vs 8 %, p = 0,001), viz graf 2.

Studie LIFE je dosud největší studie provedená s losartanem a z jejích výsledků vyplývá, že za základní dávku bychom měli považovat 100 mg, a ne dávku poloviční, kterou zkoumaly některé studie u srdečního selhání či po infarktu [15,18,19].

S terapií losartanem u hypertenze jsme udělali dobré osobní zkušenosti i na našem pracovišti v rámci mezinárodní srovnávací studie. U dávky 50 mg jsme losartanu pozorovali podobný anti-hypertenzní efekt jako u dávky 2krát 50 mg metoprololu. Výskyt nežádoucích účinků byl statisticky nesignifikantně nižší po losartanu než po metoprololu [14].

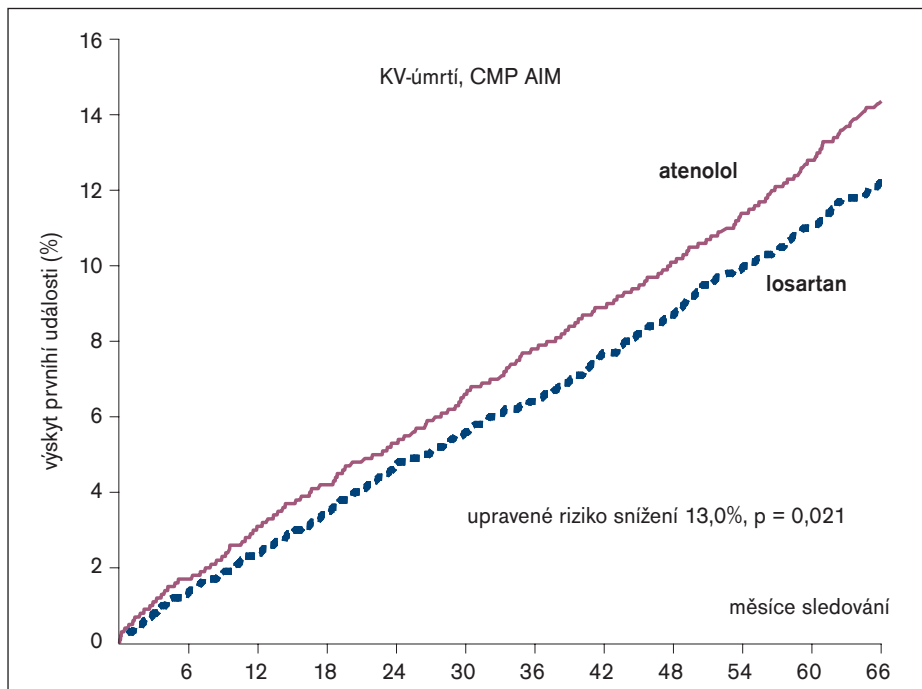
Chronické srdeční selhání

První klinické studie s losartanem u chronického srdečního selhání jsou ze začátku 90. let a prokazují jeho hemodynamickou účinnost a zlepšení tolerance zátěže [17].

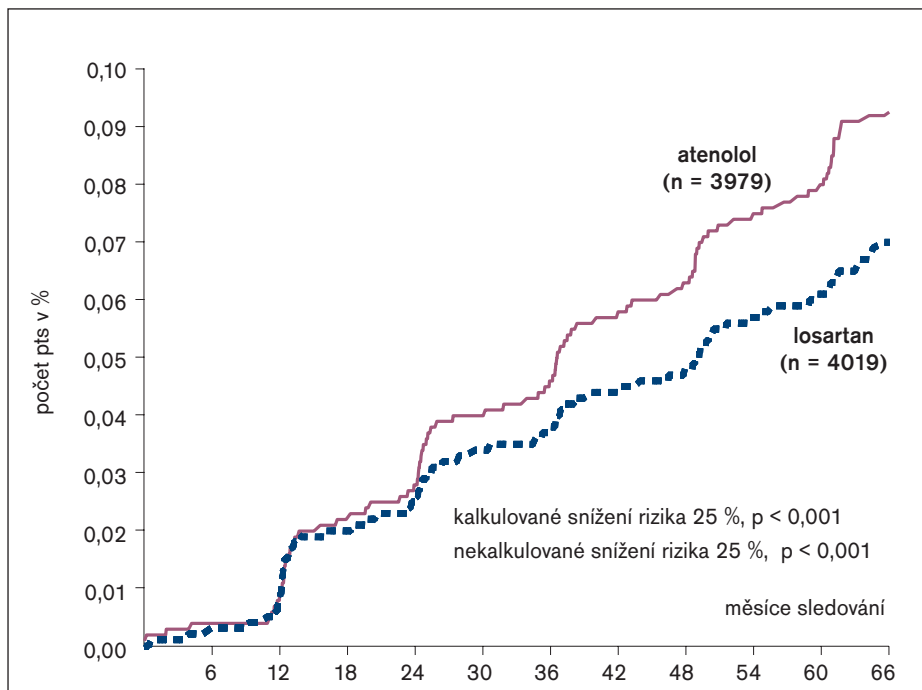
Studie ELITE

(Evaluation of Losartan In The Elderly. Randomised trial of losartan versus kaptopril in patients over 65 with heart failure)

Studie sledovala 722 nemocných s chronickým srdečním selháním funkční klasifikace NYHA II-IV, s ≤ EF 40 %, starších 65 let, kteří do té doby nebyli léčeni ACE-inhibitory. K dosavadní léčbě byl nemocným přidán buď kaptopril v dávce 50 mg 3krát denně (n = 370) nebo losartan v dávce 50 mg 1krát denně (n = 352). Nemocní byli sledováni po dobu 48 týdnů a hlavním cílem studie bylo určit změny renálních funkcí, především hladiny kreatininu. Vzestup plazmatické koncentrace kreatininu byl na konci studie v obou skupinách stejný (asi 10,5 %); primární cíl, menší snížení renálních funkcí po losartanu, tedy nebyl proká-



Graf 1. Primární cíl ve studii LIFE.



Graf 2. Výskyt nového diabetes mellitus ve studii LIFE.

První mortalitní studie srovnávající ACEI a AII-antagonisty u srdečního selhání je známa pod názvem ELITE II a zahrnuje 3 152 nemocných.

Hlavní cíl vyplýval z překvapivého, ale velmi slibného výsledku studie ELITE, během níž bylo pozorováno 46% snížení celkové úmrtnosti a 64% snížení úmrtnosti na náhlou smrt v losartanové skupině. Primárním cílem studie bylo sledování celkové mortality, sekundárním cílem pak sledování úmrtnosti na náhlou smrt.

Vstupním kritériem byl věk ≥ 60 let, NY-HA II–IV, EF ≤ 40 %, léčba ACEI nesměla být delší než 7 dní v posledních 3 měsících, digitalis a/nebo diuretika byly doporučeny, léčba betablokatory byla součástí samostatné randomizace a celkově neměly být betablokatory použity u více než 25 % nemocných. K léčbě kaptoprilem v dávce 3krát 50 mg bylo randomizováno 1 574 nemocných, k léčbě losartanem v dávce 1krát 50 mg 1 578 nemocných. Studie byla ukončena po dosažení 530 úmrtí a průměrná doba sledování činila 555 dní.

Průměrná roční mortalita byla 11 %. Ostatní výsledky jsou uvedeny v tab. 3.

Z pohledu úmrtnosti a/nebo hospitalizací nebyl losartan lepší než kaptopril a oba léky byly svou účinností srovnatelné.

Ve skupině léčené kaptoprilem se v 15,9 % vyskytl kašel a ve 3 % byl příčinou vyřazení ze studie, ve skupině léčené losartanem se kašel vyskytl v 8,6 % a příčinou ukončení studie byl v 1 % ($p < 0,001$). Výskyt kašle potvrzuje předchozí údaje o nižším výskytu tohoto nežádoucího účinku po losartanu než po kaptoprilu. Nebyl nalezen rozdíl v ovlivnění plazmatické koncentrace draslíku či kreatininu mezi oběma skupinami.

AII-antagonisté byly porovnávány s ACE-inhibitory v mnoha větších i menších klinických studiích u srdečního selhání, jejich účinek byl srovnatelný s menším výskytem kašle po AIIA [8,9,19].

Akutní infarkt myokardu

V posledních letech došlo k výraznému zlepšení léčby akutní fáze infarktu myokardu a stále více nemocných tuto akutní fázi přežívá, a je tedy třeba nalézt jejich optimální dlouhodobou léčbu.

První větší klinická práce s AIIA u srdečního infarktu, která byla provedena na našem pracovišti, prokázala především jejich bezpečnost, neboť výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s ACEI [10].

Echokardiografické nálezy u skupiny nemocných léčených losartanem vykazovaly o něco lepší výsledky než u nemocných léčených kaptoprilem (graf 3). V jiné práci jsme u nemocných s akutním infarktem myokardu prokázali

Tab. 3. Výsledky studie ELITE II.

počet nemocných	kaptopril n = 1 574 n (%)	losartan n = 1 578 n (%)	p <
celková úmrtnost	250 (15,9)	280 (17,7)	Ns
náhlá smrt a resuscitace	115 (7,3)	142 (9,0)	Ns
celková úmrtnost a hospitalizace	707 (45)	752 (48)	Ns
kašel	236 (15,0)	136 (8,6)	0,001

Tab. 4. Výsledky studie OPTIMAAL.

	losartan n = 2 744 n (%)	kaptopril n = 2 733 n (%)	p
celková úmrtnost	499 (18,2)	447 (16,4)	0,069
náhlá smrt/KPRe	239 (8,7)	203 (7,4)	0,072
reinfarkty	384 (14,0)	379 (13,9)	0,722
CMP	140 (5,1)	132 (4,8)	0,587
CABG	404 (14,7)	375 (13,7)	0,228
PTCA	466 (17,0)	492 (18,0)	0,358
angioedém	10 (0,4)	22 (0,8)	0,032
kašel	256 (9,3)	512 (18,7)	0,0001
hypotenze	365 (13,3)	445 (16,3)	0,002

menší výskyt hypotenze po první dávce losartanu než po kaptoprilu, což opět potvrzuje bezpečnost losartanu v akutní fázi infarktu myokardu [11].

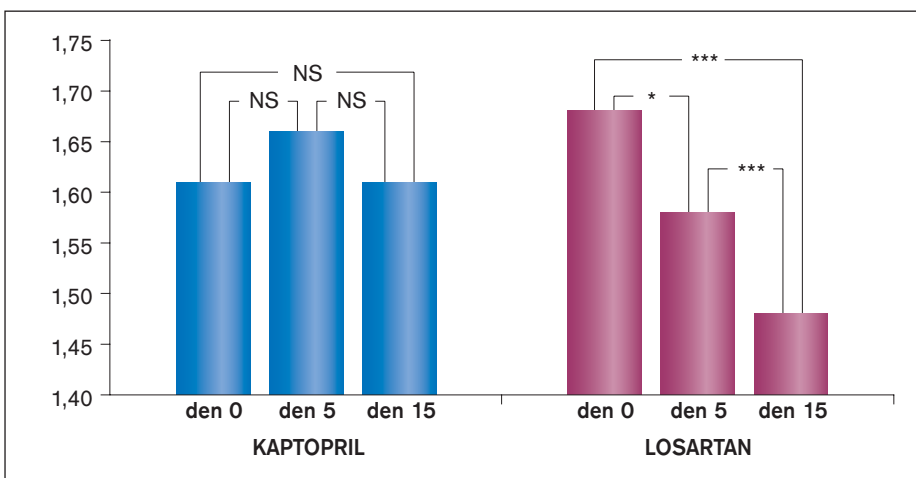
Studie OPTIMAAL

(the Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)

Do první mortalitní studie s AII-antagonisty po infarktu myokardu OPTIMAAL bylo zařazeno 5 477 nemocných starších 50 let s prokázaným infarktem myokardu k léčbě kaptoprilem v dávce 3krát 50 mg nebo losartanem v dávce 50 mg [7]. Veškerá další léčba byla povolena (kyselina acetylsalicylová byla podávána v 95,4 %, resp. 95,8 %, betablokatory v 79,1 %, resp. 78,1 % a statiny v 30,4 %, resp. 31,0 %). Studie byla ukončena po dosažení

946 úmrtí, průměrná doba sledování byla 2,7 let. Výsledky ukazuje tab. 4.

Z tabulky je patrné že, ve studii OPTIMAAL je naznačen trend u tvrdých cílů – úmrtnost, resuscitace, reinfarkty či CMP ve prospěch kaptoprilu, který však ani v jednom z parametrů nedosáhl statistické významnosti, a tedy z pohledu medicíny založené na důkazech (EBM – evidence based medicine) nebyl rozdíl mezi kaptoprilem a losartanem. V 2. části tabulky jsou 3 hlavní nežádoucí účinky, u nichž byl ve všech případech statisticky významně lepší losartan než kaptopril. V této souvislosti je nejvíce diskutována celková dávka; průměrná dávka losartanu byla 41 mg a kaptoprilu 130 mg, což by odpovídalo srovnání střední a vysoké dávky, čemuž na-



Graf 3. Wall-motion-index ve studii po infarktu myokardu.

svědčuje i větší výskyt hypotenze v kaptoprilové skupině.

Renální funkce

Mnoho studií z 90. let prokázalo, že ACEI snižují proteinurii a zabraňují strukturálním změnám v ledvinách u zvířecích modelů. Tyto příznivé účinky byly potvrzeny i velkými klinickými studiemi. Tento efekt je připisován především snížením působení angiotenzinu II na receptor 1. Některá data ukazují, že současná stimulace receptoru 2 angiotenzinem II (tzv. „yin-yang“ účinek), pozorovaná po AII-antagonistech (ARB), by mohla mít taktéž pozitivní účinek. Není zcela jasné, zda vyšší hladina bradykininu, způsobená jeho sníženou degradací ACE-inhibitory, ale ne AII-antagonisty, má klinický význam pro ledvinné funkce.

Angiotenzin II působí mohutnou konstrikcí vas efferens stimulací AT_1 -receptorů, které v této lokalizaci mají dominantní výskyt, a naopak má jen malý efekt na vas afferens, protože zde je počet AT_1 -receptorů relativně nízký [4]. Tímto mechanismem ATII zachovává glomerulární filtraci (GFR) a zabraňuje jejímu snížení při poklesu perfuzního tlaku. Neselektivní blokáda ACEI způsobuje pokles GFR při snížené renální perfuzi, což není popisováno po AIIA. Spolupůsobit by mohla i stimulace AT_2 -receptorů ve vas afferens, která vede k lokálnímu uvolnění prostaglandinů a endoteliálního relaxačního faktoru, tj. NO.

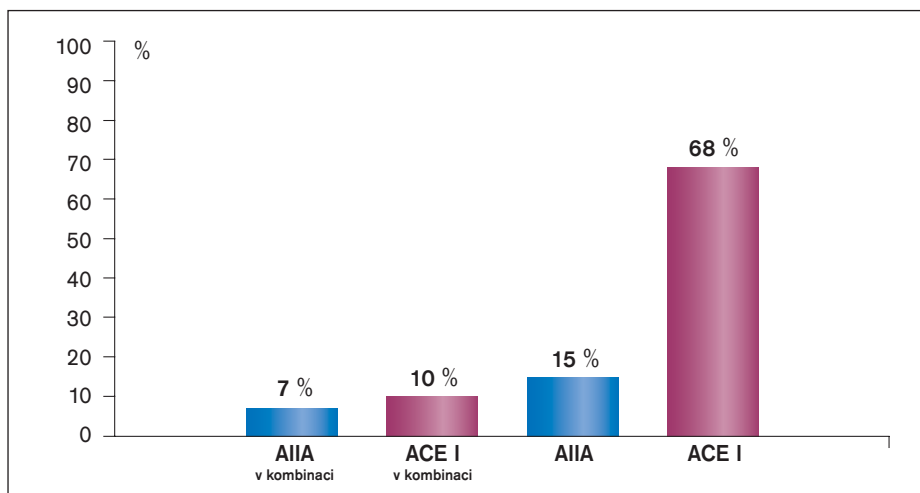
Studie RENAAL

(Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)

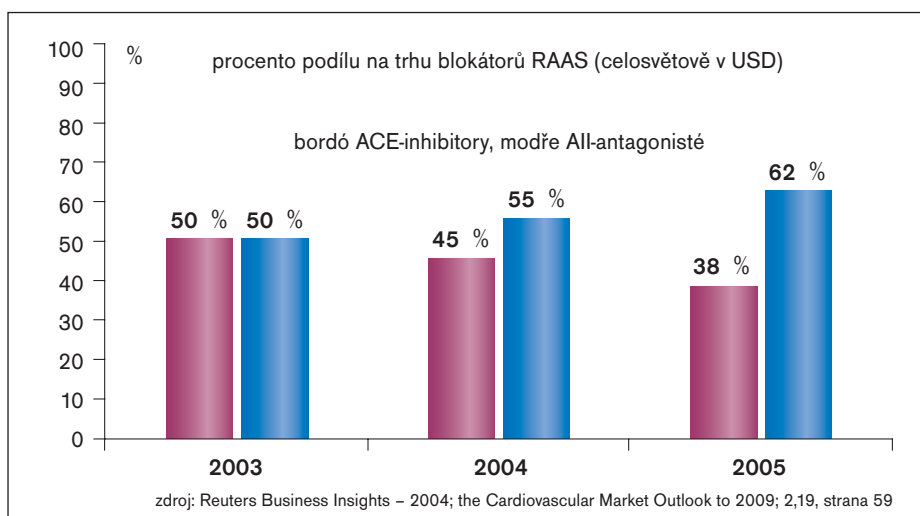
Studie sledovala diabetiky 2. typu s diabetickou nefropatií; porovnáván byl losartan s placebem, nemocní museli mít dobře kontrolovanou hypertenzi jiným léky než AII-antagonisty či ACE-inhibitory [2]. Při léčbě losartanem bylo zdvojnásobení kreatininu o 25 % nižší a renální smrt byla nižší o 28 %. Výskyt sekundárního složeného cíle kardiovaskulární morbidity a mortality byl obdobný v obou léčených skupinách. Losartan potvrdil signifikantní přínos pro zpomalení rozvoje diabetické nefropatie u diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií ve srovnání s placebem.

Závěr

Losartan má dnes dvě základní indikace: hypertenzi a srdeční selhání. Vhodný je v prevenci rozvoje postižení ledvin u diabetické nefropatie. Osvědčil se po infarktu myokardu s i bez srdečního selhání. Doporučovaná dávka u hypertenze je 1krát 50–100 mg, u srdečního selhání zahájíme dávkou 1krát 25 mg s možným zvýšením na 1krát 100 mg. Do kombinace je vhodný především s hydrochlorothiazidem. Ve Spojených státech amerických jsou dnes schváleny již 3 fixní kombinace losartanu a hy-



Graf 4. Spotřeba ACEI a AIIA v České republice 09/2004–08/2005.



Graf 5. Spotřeba ACEI a AIIA ve světě.

drochlorothiazidu (HCHT), a to 50 mg losartanu + 12,5 mg HCHT, 100 mg losartanu + 25 mg HCHT a 100 mg losartanu + 12,5 mg HCHT.

V České republice jsou AII-antagonisté předepisováni asi 4krát méně často než ACE-inhibitory (v roce 2002 to bylo 100krát méně), viz graf 4 [12], v rozvinutých zemích světa je tento poměr obrácený – 3 : 1 ve prospěch AII-antagonistů (graf 5). Účinnost AII-antagonistů na morbiditu a mortalitu je srovnatelná s referenčními ACE-inhibitory při výrazně nižším výskytu nežádoucích účinků, především kašle. AII-antagonisté dnes již jasně nahradily ACE-inhibitory u nemocných netolerujících pro kašel tuto lékovou skupinu. Do budoucna je ale nutno zvažovat, zda jsou to vzájemně soutěžící lékové skupiny, nebo zda bude spíše vhodná jejich kombinace s komplexnější blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron [21].

Podporováno VVZ 0021 622 402

Literatura

1. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25(Suppl 1): 85–89.

2. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D for the RENAAL investigators: RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

3. Bultas J. Blokátory receptorů AT_1 i světle medicíny založené na důkazech. *JACC-CZ* 2003; 4: 247–248.

4. Carson P, Gilda T, Higginbotham M et al. Angiotensin Receptor Blockers: Evidence for Preserving Target Organs. *Clin Cardiol* 2001; 24: 183–90.

5. Cifková R, Horký K, Widimský J sr et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 2004; 50: 709–22.

6. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

7. Dickstein K, Kjekshus J and OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan nad captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760.

8. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin Receptor Blockers in Heart Failure. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 463–470.

9. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al on behalf of the ELITE II Investigators. ELITE II (Effects of Losartan Versus Captopril on Mortality in Patients With Symptomatic Heart Failure). *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
10. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L et al. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 91–100.
11. Špinar J, Vítovec J, Pluháček L et al. First dose hypotension after angiotensin converting enzyme inhibitor captopril and angiotensin II blocker losartan in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2000; 75: 197–204.
12. Špinar J, Ludka O, Svoboda J et al. Srovnání léčby hypertenze na interní klinice FN, na interním oddělení malé nemocnice a na specializované kardiologické klinice. *Kardiol Rev* 2005; 7(2): 83–89.
13. Špinar J. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II a ledviny. *Cor Vasa* 2002; 44: 433–436.
14. Špinar J, Souček M, Vítovec J et al. Studie LORISTA: účinnost a snášenlivost losartanu u pacientů s esenciální hypertenzí: multicentrická, dvojité slepá srovnávací studie losartanu s metoprololem. *Kardiol Rev* 2002; 4: 225–231.
15. Špinar J, Vítovec J. All antagonisté vytáhli trumfové eso – studie LIFE a SCOPE. *Cor Vasa* 2002; 44: 537–540.
16. Šváb P. Kardiiovaskulární účinky antagonistů II. *Re-media* 2003; 13: 142–147.
17. Vítovec J, Špinar J. Blokátory receptoru I pro angiotenzin II (ARB) v léčbě srdečního selhání. *Int Med Prax* 2003; 5: 386–388.
18. Vítovec J, Špinar J. Antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) v léčbě hypertenze STUDIE LIFE. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 43–45.
19. Vítovec J, Špinar J. Mohou blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA) nahradit v léčbě srdečního selhání inhibitory ACE? *Cor Vasa* 2003; 45: 169–170.
20. Zanchetti A for the guidelines committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003; 21: 1011–23.
21. Azizi M, Ménard J. Combined Blockade of the Renin-Angiotensin System With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists. *Circulation* 2004; 109: 2492–2499.

Doručeno do redakce 21. 11. 05

Přijato k otištění po recenzii 30. 11. 05

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹Interní kardiologická klinika
 FN Brno-Bohunice

²I. interní kardiologická klinika
 FN U svaté Anny, Brno