

# „Mozaika kardiovaskulárních onemocnění aneb Co nám ve farmakoterapii chybělo“

Symposium firmy ABBOTT na výročním sjezdu České kardiologické společnosti

Jindřich Špinar

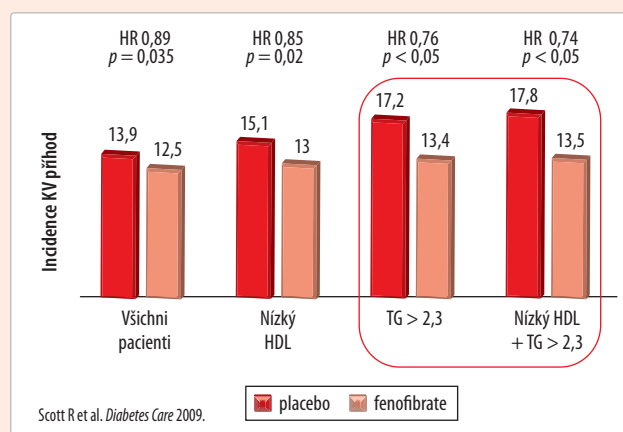
Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta MU, Brno

**Adresa:** prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Prvním přednášejícím symposia byl **prof. MUDr. Richard Česka, CSc.**, předseda České internistické společnosti ČLS JEP. Ve své prezentaci se zamyslel nad současným postavením fibrátů, především v kontextu studií ACCORD a FIELD, a úloze těchto léčiv při redukcí reziduálního rizika.

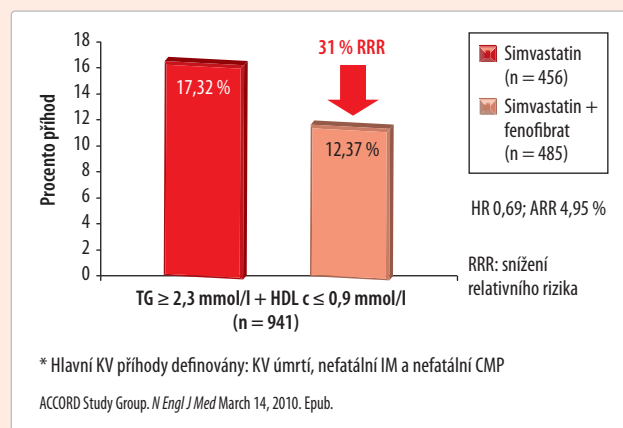
Prof. Česka uvedl, že důkazy pro pozitivní účinky fibrátů na kardiovaskulární morbiditu pocházejí již z několika historických prací. Šlo například o Helsinskou studii, která prokázala snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o 34 % nebo studii VA-HIT. Z jejích závěrů vyplývá, že účinek fibrátů na zvýšení HDL cholesterolu se projevil snížením výskytu koronárních onemocnění a cévních mozkových příhod, a to navzdory tomu, že hodnota LDL cholesterolu nebyla léčbou ovlivněna. „Pokud bychom se měli podívat do minulosti, tak čeští lékaři tohoto účinku využívali. Česká republika spolu s Francií nebo Belgií patřila mezi typicky fibrátové země, zatímco například Skandinávie byla spíše na opačném pólu tohoto spektra. V USA tato léková skupina zažívá renesanci v posledních deseti letech,“ uvedl prof. Česka.

Dlouho však chyběly velké intervenční mortalitní studie – tuto mezeru zaplnily až studie ACCORD a FIELD – a jejich závěrům se dostalo nejrůznější, mnohdy zavádějící interpretace. „Hlavní problém byl už s vymezením vstupní populace. Možná bylo původní ambicí uspořádání těchto studií otevřít cestu k fibrátům skoro všem. Dopadlo to ale tak, jako by vlastně neměly být podávány nikomu.“ Takový závěr je ale podle prof. Česky chybný. „Tyto studie nevyšly proto, že tam byla celá řada neindikovaných pacientů. Mnoho z nich nemělo sníženou koncentraci HDL cholesterolu nebo měli jen lehkou hypercholesterolemii. Neměli tedy onemocnění, které mohou fibráty ovlivnit. Jakmile se provedla subanalýza u skupiny nemocných s typickou diabetickou dyslipidemií, tedy se zvýšenými triglyceridy a nízkou koncentrací HDL, hned závěry vypadají jinak. Studie FIELD ukázala, že pokud u těchto pacientů použijeme fenofibrát, snížíme riziko kardiovaskulárních příhod o 26 % (obrázek 1). Podobně studie ACCORD přinesla u pacientů s vysokou koncentrací triglyceridů a nízkým HDL 31% snížení relativního kardiovaskulárního rizika – a co je asi nejdůležitější, o 5 % se v této skupině snížilo absolutní kardiovaskulární riziko (obrázek 2).“



Obrázek 1 Studie FIELD: fenofibrát je účinný u diabetiků

Důvod, proč pacientům s tímto typem dyslipidemie věnovat zvláštní pozornost, je zřejmý – tato kombinace rizikových faktorů zvyšuje celkové kardiovaskulární riziko o 70 %. V praxi to ale



Obrázek 2 Studie ACCORD: 31% snížení hlavních KV příhod\* u pacientů s vysokou koncentrací TG (≥ 2,3 mmol/l) a nízkou koncentrací HDL cholesterolu (≤ 0,9 mmol/l)

až příliš často zůstává nezohledněno. „Máme skvělé léky na dyslipidemie, statiny snižují kardiovaskulární riziko o 30–35 %. To nás leckdy uspokojí a zapomínáme na zbylých 60–70 % dalšího rizika, které bychom měli ovlivnit,“ uvedl prof. Česka s tím, že neúčinnějším nástrojem pro snížení reziduálního rizika je kombinační léčba. „Nabízí se paralela s léčbou hypertenze. Když snížíme systolický tlak skoro k normě a diastolický ne, co uděláme? Přidáme další lék. Většinu hypertoniků léčíme kombinací. Když se nám při léčbě dyslipidemie podaří dostat LDL cholesterol lehce pod normu a triglyceridy a HDL ještě ne, co uděláme? Obvykle nic. Kombinací je léčeno pouze 10–15 % pacientů s dyslipidemií. Zbytečně mnoho nemocných tak zůstává v reziduálním riziku.“

Navíc samotná koncentrace LDL cholesterolu ještě nemusí mít vypovídající hodnotu. „Jestliže je vysoký podíl malých denzních LDL částic, může být koncentrace LDL nízká, přesto prognóza nebude dobrá. Statiny nemají potenciál zcela ovlivnit koncentraci apolipoproteinu B, a tím pádem koncentraci malých partikulí. Tu sníží právě kombinace statinu a fibrátu, tak jako tomu bylo ve studii SAFARI,“ upozornil prof. Česka. V této studii se porovnával simvastatin v monoterapii oproti kombinaci simvastatinu s fenofibrátem. V kombinované větvi došlo k významné redukci malých denzních LDL částic, tedy té části lipidového spektra, která při monoterapii simvastatinem zůstala netknutá.

Jak tedy zvýšit koncentraci HDL cholesterolu? „Určitě je na místě usilovat o změnu životního stylu. Musíme si ale přiznat, že naši pacienti mají určitou zálibu v jídle, které se nedokážou vzdát, a že většina z nich nebude cvičit tak, jak je nabádáme. Farmakoterapie tedy bývá nutností. Jediné léky, které skutečně zvyšují HDL, jsou fibráty a niacin. Nemělo by nám být lhostejné ani riziko mikrovaskulárních komplikací, i to fenofibrát snižuje, jak dokládají subanalýzy zaměřené na výskyt diabetické retinopatie a nutnost amputace končetin,“ dodal prof. Česka.

## Fibráty doplňují statiny

Zahraniční host symposia, **prof. MUDr. Daniel Pella, Ph.D.**, z Univerzity v Košicích se ve svém sdělení zaměřil na kombinaci statinů a fibrátů v běžné klinické praxi. I on konstatoval, že se taková léčba nepoužívá tak často, jak by se používat měla – a platí to jak pro Česko, tak pro Slovensko. „Pacienti nemají jen jednu lipidovou odchylku. Takovým moderním parametrem, který hodnotí kardiovaskulární riziko, je aterogenní index plazmy, jehož výpočet je založen právě na koncentraci HDL cholesterolu a triglyceridů,“ řekl prof. Pella a dodal, že nutnost komplexního ovlivnění lipidového spektra dokládají například post-analýzy studie PROVE-IT či studie TNT.

Podle prof. Pelly je škoda nevyužít komplementární lipidové účinky statinů a fibrátů, neméně důležitý je ale i nelipidový efekt těchto léků. „Z hlediska antioxidačního působení vyniká především atorvastatin. Aterosklerózu dnes jednoznačně považujeme za zánětlivé onemocnění a fibráty i statiny mají protizánětlivý účinek a na různých úrovních mají i účinek antitrombotický. Hovoří se také o antiproliferačním působení statinů. U fibrátů může zase být pro diabetiky a pacienty s metabolickým syndromem prospěšný urikosurický účinek.“

Prof. Pella se zamyslel i nad některými možnými důvody, proč se kombinační terapie statiny a fibráty nepoužívá tak často. „Důvěru v ní poněkud narušila aféra spojená s kombinací gemfibrozilu a cerivastatinu, kde byl pozorován vyšší výskyt svalových příznaků včetně rhabdomyolýzy. Fenofibrát však se statiny neinterferuje, má zanedbatelný vliv na jejich glukuronizaci,“ uvedl prof. Pella. Kombinační léčba s fenofibrátem rovněž nevede k většímu výskytu hepatálních komplikací. „Na druhou stranu u středně těžké a těžké renální nedostatečnosti není pro využití

kombinace statinu a fibrátu prostor. Stejně tak bychom měli vyloučit subklinické hypotyreózy, kde bývají častější komplikace, a s velkou opatrností bychom měli postupovat u osob nad 70 let.“

Své sdělení zakončil citacemi několika doporučených postupů, které kombinační léčbu statinu a fibrátu již zahrnují. „Například v doporučení Americké diabetologické asociace se říká, že kombinace statinů s fibrátem může být účinná u pacientů, kteří vyžadují léčbu všech tří frakcí lipidového spektra. Myslím, že ve světle posledních studií můžeme už s jistotou tvrdit, že tato kombinace je účinná.“

## Blokátory vápníkového kanálu v léčbě hypertenze

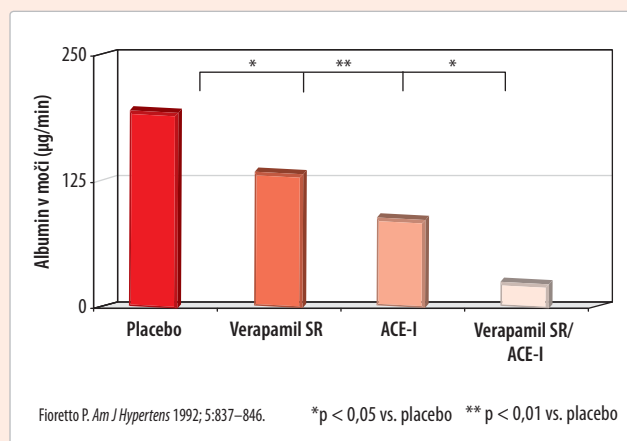
Místopředseda České společnosti pro hypertenzi **prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.**, se věnoval aktuálním poznatkům o postavení blokátorů kalciových kanálů v léčbě hypertenze. „Tato léková skupina je preferována například z hlediska prevence cerebrovaskulárních příhod. Z výsledků několika metaanalýz vyplývá, že blokátory kalciových kanálů snižují výskyt CMP nad rámec pouhého snížení krevního tlaku. Může to být dáno jejich účinkem na centrální tlak v aortě, který je možná významnějším faktorem než tlak periferní.“

Podobně prof. Widimský zmínil variabilitu krevního tlaku. Ta představuje významný prediktor první i následné CMP. Vztah mezi fluktuací hodnot krevního tlaku a koronárními příhodami je méně strmý, ale také existuje. Přesvědčivě to dokládá například studie ASCOT. Z metaanalýzy zveřejněné loni v časopisu *Lancet* vyplývá, že nejvíce tlumí zvýšenou variabilitu právě blokátory kalciových kanálů, nejhůře v tomto ohledu dopadly beta-blokátory a alfa-blokátory.

Blokátory kalciových kanálů (BKK) však ani zdaleka netvoří homogenní skupinu. Tradičně se dělí na dihydropyridiny (DHP) a non-dihydropyridiny (non-DHP). „Non-DHP BKK mají vyváženější farmakodynamický účinek jak na koronární, tak periferní cirkulaci a pozitivně ovlivňují převodní systém srdeční,“ zmínil některé rozdíly prof. Widimský. Liší se i nežádoucí účinky. U DHP se častěji objevují otoky, flush a návaly horka, u non-DHP obstrukce a bradykardie, která ale nebývá závažná. „U naprosté většiny pacientů je bradykardizující účinek naopak vítán. Zvýšená SF je nezávislý rizikový faktor pro celkovou či kardiovaskulární mortalitu.“

Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu stimulují produkci reninu, angiotensinogenu a aldosteronu, kdežto non-DHP, respektive verapamil, působí v tomto směru neutrálně. Pokud jde o ledvinné funkce, tak DHP zvyšují glomerulární tlak, což negativně ovlivňuje riziko proteinurie. Non-DHP naproti tomu vedou k dilataci aferentní i eferentní arterioly, což tlak v glomerulu snižuje a s ním i riziko proteinurie. Z pohledu proteinurie je výhodná především kombinace non-dihydropyridinů s inhibitory ACE (*obrázek 3*).

U non-DHP BKK (respektive u verapamilu SR) je prokázán významný tlumivý účinek na sympatický nervový systém. V této souvislosti se prof. Widimský zmínil o studii VAMPHYRE. Ta porovnávala účinek verapamilu s prodlouženým uvolňováním a amlodipinu u pacientů s mírnou až středně závažnou hypertenzí po dobu osmi týdnů. „Jedním z hlavních cílů bylo ovlivnění koncentrace noradrenalinu. Byly popsány signifikantní rozdíly, pacienti užívající verapamil měli nižší plazmatickou koncentraci noradrenalinu jak v klidu, tak po zátěži. Léčba verapamilem SR také zvyšovala baroreflexní senzitivitu – ta je určitým markerem účinnosti fyziologické regulace tlaku a její snížení může být příčinou vyšší mortality především u rizikových pacientů. Podobně dopadlo i srovnání variability – fluktuace hodnot krevního tlaku byla ve verapamilové větvi nižší,“ shrnul prof. Widimský.



Obrázek 3 Albuminurie při různé antihypertenzní léčbě u diabetiků 1. typu s hypertenzí

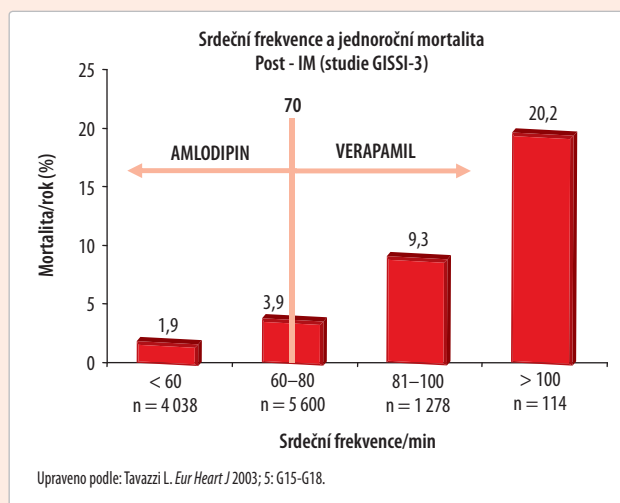
Na toto sdělení navázal **prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.**, přednosta Interní kardiologické kliniky FN Brno. Ten se již přímo zaměřil na duální regulaci systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému. Vycházel přitom z českých i evropských doporučení z roku 2007 a z přehodnocení (reappraisal) evropských guidelines z roku 2009. „V tomto přehodnocení je již věta, že beta-blokátory podáváme jen tehdy, je-li k tomu další indikace jiná než hypertenze. Lze to přeložit i tak, že beta-blokátory by se neměly primárně používat v léčbě hypertenze. Většina hypertoniků je ve zvýšeném kardiometabolickém riziku, má hyperlipidemii, inzulinovou rezistenci, respektive diabetes mellitus. Diuretika – podobně jako beta-blokátory – metabolické parametry zhoršují. Proto je otázkou, zda by neměly následovat již zmíněné beta-blokátory.“

Pokud jde o samotné snížení krevního tlaku, není mezi jednotlivými skupinami antihypertenziv podstatný rozdíl. Nejvíce doprovodných indikací svědčí pro inhibitory ACE, které se staly lékem volby při nekomplikované hypertenzi. Nejvíce doporučovanou dvojkombinací je pak inhibitor ACE spolu s blokátorem kalciového kanálu. „Tyto dvě látky by měly být pokud možno v jedné tabletě, abychom dosáhli dobré compliance,“ uvedl prof. Špinar.

Současná úroveň léčby hypertenze může být podle něj zdrojem ambivalentních pocitů. „Na jedné straně můžeme být hrdi, že 40 % našich hypertoniků má krevní tlak pod kontrolou – to nás řadí na evropskou špičku. Na druhé straně bychom měli být smutní – 60 % hypertoniků stále nemá krevní tlak nižší než 140/90 mm Hg. Jednoznačně musíme klást větší důraz na kombinační léčbu. Víme, že ji potřebuje až 80 % pacientů, reálně ji dostává 50 %. Zde jsou obrovské rezervy.“

V této souvislosti prof. Špinar připomněl evropská i česká doporučení z roku 2007. Ta pro eskalaci léčby pracovala se třemi strategiemi. „První spočívala v tom, že vybereme antihypertenzivum, o němž si myslíme, že se pro daného pacienta hodí, a při nedostatečné kontrole tlaku zvýšíme jeho dávku. Druhou strategií představovala záměna přípravku s tím, že ztratíme část efektu, pro který jsme původní lék vybrali. Třetí postup byl založen na přidání dalšího antihypertenziva z jiné lékové skupiny.“

Během posledních let ale došlo k narušení tohoto základního schématu. Velkou roli při tom hrála metaanalýza,



Obrázek 4 Kdy použít v kombinační léčbě hypertenze amlodipin a kdy verapamil SR?

kteřou publikoval prof. Wald v roce 2009 v *American Journal of Medicine*. Zahrnovala 42 randomizovaných studií s téměř 11 000 hypertoniky a mimo jiné z ní vyplývá, že přidání druhého antihypertenziva vede až k pětkrát vyššímu účinku na krevní tlak než maximalizace dávky prvního léku – a platí to u všech skupin antihypertenziv. „Tato podle mého názoru překrásná práce logicky ústí k závěru, že zvyšovat dávku je nesmysl. Stejně tak není účelná záměna jednoho léku za jiný – podle této metaanalýzy to s výší krevního tlaku nic nedělá.“

Podle zmíněného přehodnocení z roku 2009 by při tlaku nad 160/100 mm Hg měla léčba začínat již dvojkombinací. „V naší reálné praxi budeme především léčit pacienty s metabolickým syndromem, budeme tedy potřebovat zablokovat systém RAAS a inhibovat sympatický nervový systém. RAAS blokují inhibitory ACE a sartany, sympatikus z druhé preferované skupiny blokátory kalciových kanálů inhibuje verapamil, zatímco amlodipin jej naopak stimuluje. Tím je dána základní kombinace. Diuretika a beta-blokátory přidáváme jako druhý lék jen tehdy, když je k tomu nějaký další důvod, nejčastěji srdeční selhání.“

Verapamil má při fibrilaci síní významné postavení jako antiarytmikum – snižuje výskyt paroxysmů fibrilace síní, ale i tepovou frekvenci u nemocných, kteří ve fibrilaci zůstanou, inhibitory ACE zase mají zásadní význam v „up-stream“ terapii. Inhibitory ACE s verapamilem by tedy měly být základem léčby u pacientů, kteří mají hypertenzi kombinovanou s touto arytmií.

Zvýšená srdeční frekvence je nezávislý rizikový faktor celkové či kardiovaskulární mortality. Jednou z možností, jak se velmi jednoduše rozhodnout, který blokátor kalciového kanálu v kombinační léčbě hypertenze použít, je právě na základě srdeční frekvence. Inhibitor ACE s verapamilem by tak měly být základem léčby u pacientů, kteří mají tepovou frekvenci > 70 tepů/min, u pacientů s tepovou frekvencí < 70 tepů/min by se měl použít spíše např. amlodipin (obrázek 4).

U mnoha pacientů se lékář dříve nebo později dostane k otázce, jaké antihypertenzivum zvolit jako třetí do trojkombinace. V guidelines je uvedeno, že to má být diuretikum. Alternativou by mohly být blokátory imidazolinových receptorů, což jsou centrálně působící látky druhé generace, které představují vhodnou součást kombinační léčby u pacientů s vysokým kardiometabolickým rizikem.