Trandolapril je vhodnou volbou u hypertoniků s metabolickým syndromem či s rizikem rozvoje diabetu a u pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu

Zvýšení inzulinové senzitivity pozorované u trandolaprilu a neutrální vliv na další metabolické parametry při jeho kombinaci s verapamilem předurčuje tuto kombinaci k léčbě hypertoniků s metabolickým syndromem (MS). Díky preventivním účinkům proti vzniku a progresi diabetu je kombinace trandolapril + verapamil vhodná také u hypertoniků, kteří mají diabetes nebo vysoké riziko jeho vzniku. Morbi-mortalitní studie u pacientů po infarktu myokardu (IM) se srdečním selháním prokázaly přínos inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI) (včetně trandolaprilu), beta-blokátorů a blokátorů aldosteronu. Výběru správné léčby pro pacienty s hypertenzí na XXII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2014 v Brně věnovali své přednášky prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. (II. interní klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno), prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. (III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha) a prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D. (I. interní kardiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno).

Kombinace trandolapril + verapamil SR má v léčbě hypertenze příznivý profil metabolických účinků

Většina hypertoniků potřebuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK) dvě nebo více antihypertenziv z různých tříd. Kombinace verapamilu s trandolaprilem vykazuje komplementární účinky na TK a má příznivý profil metabolického působení. Jak objasnil prof. Souček, díky neutrálnímu vlivu obou těchto látek na lipidemii, neutrálnímu vlivu verapamilu na metabolismus cukru a zlepšení inzulinové senzitivity při podávání trandolaprilu je tato kombinace vhodná u hypertoniků s MS.

Metabolický syndrom zvyšuje mortalitu pacientů 3,6násobně. Jeho prevalence v ČR dosahuje více než 30 % u mužů a více než 20 % u žen. Podíl hypertoniků s MS bude tedy značný. Prof. Souček přiblížil účastníkům symposia důvody, proč je u těchto pacientů vhodná právě kombinace verapamilu s trandolaprilem.

Účinky **verapamilu a trandolaprilu na TK se vzájemně doplňují**, protože navozují vasodilataci různými mechanismy účinku, oba inhibují retenci sodíku a vody a zajišťují účinnost u pacientů s nízkou (verapamil) i s vysokou (trandolapril) koncentrací reninu. Inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin i blokátory Ca kanálů (BKK) mají synergické účinky na strukturu a funkci cév, především zlepšují poměr mezi tloušťkou stěny a lumen arteriál. Dále bylo prokázáno, že ACEI i BKK patří mezi třídy antihypertenziv, které omezují variabilitu TK. Variabilita TK je přitom významným prediktorem cévních mozkových příhod (CMP) i kardiovaskulárních (KV) příhod. Trandolapril i verapamil patří mezi antihypertenziva s nejvyšším poměrem „trough/peak“.

Přínos **trandolaprilu** u pacientů se složkami MS byl prokázán v řadě klinických studií. Čtyřletá léčba trandolaprilem významně snížila celkovou mortalitu diabetiků

s dysfunkcí levé komory po IM. Ve studii BENEDICT vedla léčba trandolaprilem u diabetiků 2. typu během čtyř let ke snížení kumulativní incidence albuminurie o 53 % ($p = 0,01$). Ve studii TRIS zajistilo podávání trandolaprilu u 90 hypertoniků s nadváhou významné **zvýšení inzulinové senzitivity** oproti vstupním hodnotám i oproti léčbě nifedipinem (obr. 1). Zvýšení inzulinové senzitivity při léčbě trandolaprilem bylo potvrzeno také v další studii v porovnání s atenololem ($p < 0,05$). V této studii prokázal trandolapril na rozdíl od atenololu také **neutrální vliv na koncentraci triglyceridů a HDL cholesterolu**.

Verapamil patří mezi non-dihydropyridinové BKK s vyváženým účinkem na periferní i koronární vasodilataci. Nevede k reflexnímu zvýšení srdeční frekvence, kontraktility myokardu a spotřeby kyslíku a má omezené inotropní účinky. Ve studii VHAS, která porovnávala antihypertenzní účinek verapamilu SR a chlortalidonu, byla hodnocena

Journal of Human Hypertension 14 (2000) 175–180.

Obr. 1 – Srovnání účinku trandolaprilu a atenololu na inzulinovou senzitivitu a koncentraci lipidů u hypertoniků

také regrese/progrese karotických lézí. Výsledky ukázaly významnější regresi karotických lézí a až o 50 % nižší výskyt KV příhod ve skupině s verapamilem SR. V jiné studii bylo při podávání verapamilu SR v kombinaci s ACEI u diabetiků 1. typu s hypertenzí dosaženo nižšího výskytu albuminurie než při monoterapii každým z antihypertenziv.

Jak uzavřel prof. Souček, „kombinovanou antihypertenzní léčbu je třeba zahájit u pacientů, jejichž TK je více než 20/10 mm Hg nad cílovou hodnotou. Uvedená kombinace verapamil + trandolapril patří mezi doporučené preferované kombinace antihypertenziv: inhibitory systému renin-angiotensin + BKK, inhibitory systému renin-angiotensin + sulfonamidová diuretika nebo BKK + sulfonamidová diuretika. Vyhovuje také doporučením pro antihypertenzní léčbu v rámci KV prevence, která by zejména u osob s proaterogenním anebo prediabetickým stavem měla mít metabolicky příznivé účinky.“

Kombinace trandolapril + verapamil SR zlepšuje prevenci rozvoje diabetu u hypertoniků

U hypertoniků s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) nebo s rizikem jeho rozvoje má lékař možnost volit antihypertenziva s metabolicky neutrálním, nebo dokonce příznivým účinkem. Prof. Svačina ve své přednášce připomněl, že fixní kombinace trandolaprilu s verapamilem SR je díky své metabolické neutralitě a příznivým účinkům v prevenci vzniku a progresu DM2T vhodná právě u těchto pacientů. V kombinované léčbě hypertenze u pacientů s rizikem rozvoje DM2T nebo s diabetem je díky metabolické neutralitě a zvýšení inzulinové senzitivity doporučován také moxonidin.

Diabetes mellitus 2. typu a hypertenze spolu vzájemně souvisejí. Glykemie je prediktorem rozvoje hypertenze, častěji ale hypertenze o několik let předchází vznik DM2T. Hypertonici mají 2,5krát vyšší riziko vzniku diabetu. V patogenezi rozvoje DM2T se u hypertoniků uplatňuje centrální sympatikotonie, retence tekutin a relativní hypervolemie. Pokud tedy lékař zjistí hypertenzi u diabetika, měl by uplatnit pravidla prevence DM2T, sledovat jeho případný vznik a volit antihypertenziva na základě rizika diabetu.

V prevenci DM2T je třeba uplatnit zvýšení fyzické aktivity, redukci hmotnosti a zvýšení příjmu rostlinných tuků na úkor živočišných. Pokud se týká volby antihypertenziva, studie s ACEI (HOPE, CAPP, SOLVD, ALLHAT-ACE) shodně ukázaly **snížení výskytu nových případů DM2T asi o 30–40 %**. Prokázaný účinek sartanů na prevenci diabetu u hypertoniků je nižší, asi 25 % a efekt těchto dvou tříd antihypertenziv není aditivní. Vzájemnou souvislost hypertenze a DM2T ukázala i **studie UKPDS**. Výskyt IM i mikrovaskulárních příhod vykázal v této studii jasnou závislost na systolickém TK.

Studie BENEDICT prokázala možnost prevence vývoje mikroalbuminurie u DM2T. Sledovala incidenci mikroalbuminurie u 1 204 **diabetiků 2. typu** s hypertenzí a normální albuminurií při podávání verapamilu SR a trandolaprilu samostatně nebo v kombinaci v porovnání s placebem. Po čtyřech letech léčby byla **incidence přetrvávající mikroalbuminurie významně nižší u fixní**

kombinace verapamilu SR a trandolaprilu ve srovnání s placebem (5,7 % vs. 10,0 %, $p = 0,01$).

Studie STAR porovnávala účinek **kombinace trandolapril + verapamil SR** (T + V) a losartan + hydrochlorothiazid (L + H) na glukózovou toleranci u 240 hypertoniků s MS. Výsledky po jednom roce ukázaly, že fixní kombinace T + V nezměnila glykemii ve 2. hodině orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) a **snížila riziko nově vzniklého DM2T**, zatímco fixní kombinace L + H významně zvýšila glykemii ve 2. hodině oGTT i riziko vzniku DM2T. V prodloužení studie **STAR-LET**, kde užívali všichni pacienti 26 týdnů kombinaci T + V, **došlo ve skupině pacientů převedených na tuto kombinaci k poklesu průměrné glykemie při oGTT** oproti výchozímu stavu.

Příznivý vliv na metabolismus glukózy v léčbě hypertoniků lze využít také u **moxonidinu**. Tento centrálně působící, selektivní agonista imidazolinových receptorů je **metabolicky neutrální, a navíc prokázal zvýšení inzulinové senzitivity o 21 %** ve srovnání s placebem u obézních pacientů (BMI > 27) se středně závažnou hypertenzí. Evropské standardy proto doporučují moxonidin do kombinací terapie hypertoniků a hypertoniků s DM2T.

Trandolapril splňuje všechny požadavky na léčbu pacientů po infarktu myokardu

Na základě výsledků morbi-mortalitních studií by měli být pacienti po IM se srdečním selháním léčeni ACEI (v případě intolerance sartanem), dále beta-blokátorem a blokátorem aldosteronu. U symptomatických pacientů se podává také diuretikum a v dlouhodobé léčbě má své místo kyselina acetylsalicylová. Přínos statinů ani remodelačních operací srdce z hlediska prognózy těchto pacientů nebyl prokázán. Trandolapril splňuje všechny požadavky na léčbu pacientů po IM a se srdečním selháním. Je vhodný u těchto pacientů i při současném výskytu hypertenze, DM2T nebo mírné až střední renální insuficience. Compliance s léčbou zvyšuje podávání trandolaprilu jednou denně.

Pacient po IM je ohrožen rozvojem srdečního selhání. **Cílem léčby je odvrátit remodelaci levé komory (LK), zachovat její funkci.** Výsledek závisí na včasnosti intervenčního zákroku i na průvodní a dlouhodobé farmakoterapii. Přínos z hlediska omezení remodelace LK prokázaly ACEI, u nichž je doloženo zlepšení funkce a zmenšení hmoty LK. Již starší krátkodobě působící ACEI prokázaly při včasném podání po IM (do 24–48 hodin) relativní snížení mortality, které bylo v rozsáhlých studiích s moderními dlouhodobě působícími ACEI dosaženo i při pozdějším zahájení léčby po IM u pacientů se srdečním selháním a dysfunkcí LK. Metaanalýza studií SAVE (captopril), AIRE (ramipril) a TRACE (trandolapril) ukázala **významné zlepšení prognózy pacientů po IM během čtyřleté léčby ACEI** v porovnání s placebem. Ve studii TRACE s pacienty po IM se sníženou funkcí LK **vedla čtyřletá léčba trandolapilem k významnému snížení celkové mortality o 22 %** v porovnání s placebem (obr. 2). V prodlouženém sledování, kde všichni pacienti dostávali trandolapril, byl po 6, a dokonce i po 10–12 letech léčby stále patrný rozdíl ve střední době přežívání pacientů ve prospěch skupiny, která byla od počátku

Vysoce významné snížení celkové mortality o 22 %

Obr. 2 – Snížení celkové mortality po čtyřech letech léčby pacientů po IM trandolapriem ve studii TRACE

studie léčena ACEI. Rozdíl byl zjištěn i ve výskytu hospitalizací. To svědčí pro význam včasného zahájení léčby ACEI u pacientů po IM. Ve stejné studii zajistil trandolapril po čtyřech letech léčby o 55 % nižší výskyt fibrilace síní, což naznačuje příznivý vliv ACEI také na odvrácení remodelace síní.

Studie OPTIMAAL ukázala podobný přínos sartanů u pacientů po IM. Ovšem **kombinace sartanu s ACEI ne-**

vedla k dalšímu snížení mortality pacientů po IM, naopak zvýšila výskyt nežádoucích účinků. **Přidání selektivního blokátoru aldosteronu eplerenonu** ve studii EPHEUS zajistilo **další pokles celkové i KV mortality** i počtu hospitalizací. K léčbě pacientů po IM a pacientů se srdečním selháním rozhodně patří **beta-blokátory**. Studie CAPRICORN prokázala významné **snížení mortality pacientů po IM** s dysfunkcí LK při podávání carvedilolu. Naopak přidání rosuvastatinu k optimální léčbě systolického srdečního selhání ischemické etiologie nevedlo po průměrné době sledování 2,7 roku k významnému zlepšení prognózy pacientů (KV mortalita, nefatální IM, nefatální CMP). Přínos rosuvastatinu dokonce klesal se zvyšující se závažností srdečního selhání. Proto u nemocných s chronickým srdečním selháním při systolické dysfunkci LK **není důvod zahajovat léčbu statiny**. Pokud se srdeční selhání rozvine u pacientů, kteří statin užívají, je možné tento lék nahradit některým z přípravků s prokázaným účinkem na snížení mortality. Ani snaha o nefarmakologické ovlivnění remodelace LK se nesečkala s úspěchem. Ve studii STICH, která porovnávala implantace koronárního bypassu (CABG) a CABG + **tzv. remodelační operaci, nezajistila** kombinovaná intervence **snížení sledovaných parametrů**, jako je mortalita, hospitalizace z KV příčin, akutní IM či CMP.

MUDr. Zuzana Zafarová