

Mozaika kardiovaskulárních onemocnění

Jedno z doprovodných symposií letošního výročního sjezdu České kardiologické společnosti uspořádala ve spolupráci s Českou společností pro hypertenzi a Slovenskou kardiologickou společností firma Abbott. Bylo věnováno problematice srdečního selhání se zachovalou systolickou funkcí levé komory a kombinací léčby arteriální hypertenze.

Pozvání k předsednickému stolu kromě tří významných českých kardiologů přijala také předsedkyně SKS doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., která se v úvodní přednášce věnovala problematice srdečního selhání u nemocných se zachovalou ejekční frakcí. V úvodu doc. Gonçalvesová připomněla, že se pro tuto klinickou jednotku někdy užívá i termín diastolické srdeční selhání nebo srdeční selhání se zachovalou systolickou funkcí levé komory. Upozornila však také, že srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí neznamená automaticky diastolickou dysfunkci, protože tu je někdy obtížné prokázat. Ani parametr systolické funkce srdce nelze úplně zaměňovat za ejekční frakci, protože existují nemocní se zachovalou ejekční frakcí, avšak alterovanou systolickou funkcí myokardu. Etiologicky se na uvedené klinické jednotce podílejí různá onemocnění myokardu, která brání jeho dokonalému plnění (amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza či restriktivní, hypertrofická nebo metabolická kardiomyopatie a dále konstriktivní perikarditida a perikardiální výpotek). Kromě těchto jasných klinických jednotek se srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí častěji vyskytuje u osob s následujícími rizikovými faktory: vyšší věk, ženské pohlaví, přítomnost arteriální hypertenze, diabetu, obezity, ICHS nebo chronické renální insuficience. „Jistě nepřekvapí výsledky epidemiologických studií, které ukazují na nárůst prevalence srdečního selhání obecně. V závislosti na věku se však zvyšuje i podíl nemocných se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí. U osob starších 70 let je to až 60 % pacientů se srdečním selháním,“ říká doc. Gonçalvesová. Diagnostika srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí je podle ní poměrně komplikovaná a opírá se o výskyt znaků a příznaků srdečního selhání. K tomu musí mít nemocný normální systolickou funkci levé komory, která je definována jako ejekční frakce $> 50 \%$, index LVEDVI $< 97 \text{ ml/m}^2$ a LVESVI $< 49 \text{ ml/m}^2$. Také je potřeba prokázat poruchy relaxace, distenzibility, tuhosti a plnění srdce. „Význam diagnostiky tohoto syndromu spočívá i ve faktu, že na rozdíl od pacientů se srdečním selháním a redukovanou ejekční frakcí se nám u nemocných se zachovalou systolickou funkcí křivky přežívání nedaří v poslední době příliš zlepšovat. Jejich prognóza se v posledních přibližně dvaceti letech příliš nezměnila.“

V léčbě nemocných se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí se využívají přípravky, jejichž účinnost je doložena klinickými studiemi – CHARM, I-PRESERVE, PEP-CHF, SENIORS. Jsou to sartany, inhibitory ACE, beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů. „Cílem léčby je snížení plnicího tlaku levé komory, eliminování tachykardie, zachování síňových kontrakcí a zlepšení tolerance zátěže aerobním cvičením. Dalším cílem je ovlivnění základních onemocnění, jež k tomuto syndromu vedou. Doporučuje se důkladná léčba hypertenze,

prevence a léčba ischemie, prevence a regrese hypertrofie levé komory nebo fibrózy a těsná kontrola diabetu,“ uzavřela doc. Gonçalvesová.

Jaký inhibitor ACE je účinnější?

V další části symposia se prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., z I. interní kardioangiologické kliniky LF MU a FN u svaté Anny v Brně snažila najít odpověď na otázku, zda mají všechny inhibitory ACE stejnou účinnost. Podnět k této diskusi daly již před časem dvě nezávislé kanadské retrospektivní observační studie ONTARIO I a II, organizované plátcí zdravotní péče, které porovnávaly účinnost vybraných inhibitorů ACE v sekundární prevenci po infarktu myokardu a u chronického srdečního selhání. Jako referenční byl v obou srovnáních zvolen ramipril, jehož účinnost se v prvním případě srovnávala s perindoprilem, lisinoprilem, enalaprilem, quinaprilem, fosinoprilem a captoprilem. Trandolapril nebyl do porovnávání zařazen, protože v době konání studie nebyl v Kanadě dostupný. V případě studie ONTARIO II k porovnáváním ještě přibyl cilazapril. Podle výsledků obou studií by se mohlo zdát, že při léčbě jak nemocných po infarktu myokardu, tak se srdečním selháním by měly být preferovány hlavně přípravky s obsahem ramiprilu a perindoprilu, jež vykazovaly v retrospektivním srovnání nejlepší účinnost. Při následných analýzách těchto výsledků však jejich oponenti poukazovali na to, že mezi jednotlivými skupinami pacientů je patrný rozdíl jak co do počtu nemocných podstupujících určitou léčbu, tak i vlastního způsobu léčby. Na mortalitu u nemocných v sekundární prevenci infarktu myokardu má totiž značný vliv např. i provedení katetrizace a použití beta-blokátorů.

Jak upozornila prof. Špinarová, odlišné výsledky přinesla lépe uspořádaná dánská studie Hansena a spol., v níž se srovnával trandolapril, ramipril, enalapril, captopril a perindopril, přičemž jako referenční byl zvolen první z nich. Výsledkem bylo zjištění, že pokud se inhibitory ACE podávají ve srovnatelné dávce, je jejich vliv na mortalitu podobný, bez signifikantních rozdílů, a že trandolapril má na snížení mortality a morbiditu u pacientů po infarktu myokardu anebo se srdečním selháním podobný vliv jako ramipril.

Jaký tedy z těchto protichůdných výsledků učinit závěr? Prof. Špinarová upozornila, že kvalitní data z prospektivních studií dokládající ovlivnění mortality pacientů máme pro captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril a trandolapril. Je ovšem třeba dodržovat dávky, jež byly ve studiích použity. Při volbě medikace je však výhodnější vybrat přípravek, který umožňuje užívání jednou denně.

Výhody non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů

V další přednášce se naopak prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc., ze III. interní kliniky I. LF UK a VFN v Praze zamýšlel nad tím, zda jsou srovnatelné všechny blokátory kalciových kanálů.

Připomněl, že blokátory kalciových kanálů jsou heterogenní skupinou a podle struktury je lze dělit na dihydropyridinové a non-dihydropyridinové. Přípravky z obou skupin mají přibližně srovnatelný účinek na snižování krevního tlaku, nicméně obě skupiny mají poněkud rozdílné mechanismy účinku. „Zástupci dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů působí jako selektivní vasodilatátory a ty s rychlejším nástupem účinku mohou reflexně zvyšovat srdeční frekvenci a lehce zvyšovat kontraktilitu myokardu, což může způsobit nárůst spotřeby kyslíku v srdeční svalovině, na rozdíl od non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů, zejména verapamilu, který má spíše bradykardizující a do určité míry inotropní účinek,“ popisuje prof. Widimský a dodává: „Rozdíly najdeme také v ovlivnění sympatického nervového systému, protože u některých zástupců dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů můžeme pozorovat vliv na zvýšení této aktivity, verapamil a další zástupci non-dihydropyridinových přípravků naopak aktivitu sympatického nervového systému snižují, přičemž je známo, že nárůst koncentrace noradrenalinu může hrát roli při vzniku hypertenze a přispívat ke zvýšení kardiovaskulárního rizika u již rozvinuté hypertenze. Odlišnosti mezi oběma skupinami blokátorů kalciových kanálů jsou i v přítomnosti nežádoucích účinků. U dihydropyridinových jsou jimi nejčastěji otoky, návaly horka a eventuálně palpitace, zatímco u non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů se spíše setkáváme se zácpou a sklony k bradykardií, která však nebývá významná.“ Blokátory kalciových kanálů mají rovněž odlišný účinek na renální cévy – dihydropyridinové kalciové blokátory vedou k výraznější dilataci aferentní arterioly (to vede ke zvyšování glomerulárního tlaku a někdy i albuminurie), zatímco verapamil jako zástupce non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů dilatuje aferentní i eferentní cévy proporcionálně, což způsobuje pokles glomerulárního tlaku a mikroalbuminurie.

V další části přednášky se prof. Widimský krátce zastavil u studií s retardovanou formou verapamilu, aby demonstroval jeho účinnost. Například ve studii EVEREST^H, již se účastnilo téměř 14 000 hypertoniků, vedla léčba založená na podávání retardované formy verapamilu v dávce 240 mg jednou denně k významnému ovlivnění systolického i diastolického tlaku. Na konci sledování byl pozorován pokles systolického krevního tlaku větší než 25 mm Hg a u diastolického TK činil téměř 13 mm Hg, což u 75 % pacientů znamenalo normalizaci krevního tlaku. „Zajímavá byla i studie VAMPHYRE, která porovnávala účinek verapamilu v retardované formě v dávce 240 mg vs. amlodipinu v dávce 6 mg na sympatický nervový systém u nemocných s mírnou až středně těžkou hypertenzí v klidu a po zátěži. Hypertenze je často spojována s nárůstem aktivity sympatického nervového systému a zvýšenou mortalitou. Z toho vyplývá požadavek, že antihypertenzní terapie by aktivitu sympatického nervového systému neměla zvyšovat. Bylo zjištěno, že léčba verapamilem byla spojena se signifikantně nižšími koncentracemi noradrenalinu jak v klidu, tak při zátěži v porovnání s podáváním amlodipinu. „Ve studii VHAS byl po dobu dvou let u 1 414 hypertoniků porovnáván účinek verapamilu v dávce 240 mg/den s chlorthalidonem v dávce 25 mg/den jakožto diuretikem s nejsilnějším antihypertenzním účinkem. Výsledky hovoří o srovnatelném poklesu krevního tlaku (-16,6 % vs. -16,2 %) v obou skupinách, nicméně verapamil výrazněji zpomalil progresi aterosklerotických změn karotid a jeho podání vedlo k menšímu počtu kardiovaskulárních příhod oproti chlorthalidonu. Studie DAVIT II zase potvrdila, že dlouhodobá léčba verapamilem v porovnání s placebem zlepšuje prognózu nemocných po infarktu myokar-

du. V aktivně léčené větvi se snížila celková mortalita a riziko vzniku všech kardiovaskulárních příhod o 20 % a také riziko reinfarktu se snížilo, tentokrát o 23 %,“ říká prof. Widimský. Poměrně často je v souvislosti s léčbou verapamilem citována také studie INVEST, která u 22 500 hypertoniků s ICHS porovnávala kombinaci verapamilu s trandolaprilem oproti kombinační léčbě beta-blokátorem a diuretikem s ohledem na celkovou mortalitu, nefatální infarkty myokardu a nefatální CMP. Z tohoto pohledu byly výsledky porovnatelné, nicméně signifikantní rozdíly mezi skupinami ve prospěch strategie založené na retardovaném verapamilu byly ve výskytu nově vzniklého diabetu a také v parametru úmrtí a nově diagnostikovaný diabetes a první kardiovaskulární příhoda a nově vzniklý diabetes.

Kterou dvojkombinaci preferovat?

Na závěr symposia se prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., z Interní kardiologické kliniky FN Brno věnoval fixním kombinacím antihypertenziv. Připomněl, že podle platných evropských i českých doporučení je pro dosažení normotenze nutné snížit tlak pod 140/90 mm Hg (u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem je cílová hodnota ještě nižší) a že ve velkých studiích se snížení u 80 % nemocných podařilo dosáhnout až po podání dvou či dokonce tří antihypertenziv. „Navzdory tomu je v ČR stále 50 % nemocných léčeno monoterapií,“ říká prof. Špinar. Jako nejvýhodnější se v posledních dvou letech zdá především kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů, a to zejména pro její vysokou účinnost, nefroprotektivitu, antiischemický účinek a schopnost zabránit vzniku nového diabetu. Již studie ASCOT v roce 2007 prokázala výhody podání amlodipinu a perindoprilu v porovnání s tehdy velmi používanou kombinací beta-blokátoru a diuretika (atenolol + thiazid). Následně studie ACCOMPLISH porovnávala kombinační terapii založenou na inhibitoru ACE s diuretikem vs. inhibitor ACE a blokátor kalciových kanálů u rizikových nemocných, kteří kromě hypertenze v 50 % byli obézní a v 60 % trpěli diabetem. Třebaže strategie založená na inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů umožňovala srovnatelnou korekci krevního tlaku v porovnání s podáním inhibitoru ACE s diuretikem, vedla k 20% redukci rizika kardiovaskulární morbidity a mortality. Také ve studii STAR (fixní kombinace verapamil + trandolapril vs. fixní kombinace losartan + thiazidové diuretikum u hypertoniků s metabolickým syndromem) byl porovnatelný pokles krevního tlaku v obou skupinách, nicméně fixní kombinace verapamil + trandolapril nezvyšovala glykemii (kombinace losartan + thiazidové diuretikum ji zvýšila), snížila HbA_{1c} a koncentraci inzulinu (kombinace losartan + thiazidové diuretikum ji zvyšovala).

Uvedené poznatky se odrážejí v oficiálním dokumentu s názvem „Přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze“. Podle něj je u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem nutné zahájit léčbu hypertenze rovnou dvojkombinací antihypertenziv, přičemž jako vhodné jsou následující kombinace: inhibitor ACE (sartan) a blokátor kalciových kanálů, inhibitor ACE (sartan) a diuretikum, popř. blokátor kalciových kanálů s diuretikem. Naopak nevhodnou kombinací je beta-blokátor s diuretikem a inhibitor ACE se sartanem.

MUDr. Tomáš Novotný

(Článek vyšel též v *Medical Tribune* 14/2010.)