



# Kardiovaskulární kontinuum. Rozhodují komorbidity o volbě terapie?

V rámci XX. výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně proběhlo sympodium připravené s Českou společností pro hypertenzi a společností Abbott Laboratories. Prof. MUDr. J. Widimský jr., CSc., (III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha) a prof. MUDr. R. Česka, CSc., (III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha) se v rámci tohoto sympodia věnovali problematice rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob, jako je fibrilace síní a dyslipidemie, a jejich vlivu na volbu terapie. Prof. MUDr. J. Špinar, CSc., (FN Brno a LF MU) navíc představil nový blokátor receptoru pro angiotensin II – eprosartan, a prof. Česka novou formu fenofibrátu s nanočásticemi, uváděnou v současné době na český trh.

## Léčba arteriální hypertenze a fibrilace síní

Přednáška profesora Widimského vycházela především ze stanoviska Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) věnovaného hypertenzi a fibrilaci síní (FS), nedávno publikovaného v *Journal of Hypertension* [1]. Jak ukazují četné studie, hypertenze je rizikovým faktorem vzniku FS, a naopak asi dvě třetiny pacientů s FS mají současně hypertenzi. Fibrilace síní je zodpovědná za 15 % všech cévních mozkových příhod (CMP), permanentní FS zvyšuje riziko CMP 3,5krát a nově vzniklá FS u léčených hypertoniků asi pětinašobně. Mechanismus, který vede od hypertenze k FS, zahrnuje strukturální poškození cílových orgánů, přičemž nejvýznamnějšími prokázanými markery zvýšeného rizika FS jsou zvýšená tuhost aorty a zvětšení průměru levé síně [2].

Jak tedy můžeme předcházet vzniku FS u pacientů s hypertenzí? ESH ve svém stanovisku uvádí jako hlavní cíl snížení krevního tlaku. Riziko nového vzniku FS snižují blokátory systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) [3], tento účinek je prokázán zejména u vysoce rizikových pacientů. Pro zachování sinusového rytmu jsou přínosné beta-blokátory, u nichž ovšem nejsou k dispozici údaje o prevenci FS u hypertoniků.

Analýza studií s blokátory RAAS ukázala snížení rizika FS, přičemž významného snížení o 55 % bylo dosaženo ve

studii TRACE s trandolaprem (obr. 1) [4]. Rozdíl ve výskytu FS v této studii mezi skupinou s trandolapremem a s placebem byl patrný již po šesti měsících léčby a dále narůstal během čtyř let trvání studie. Vysvětlením tohoto příznivého vlivu trandolapremu na prevenci FS může být regrese hypertrofie levé komory, která byla při léčbě trandolapremem opakovaně prokázána [5,6].

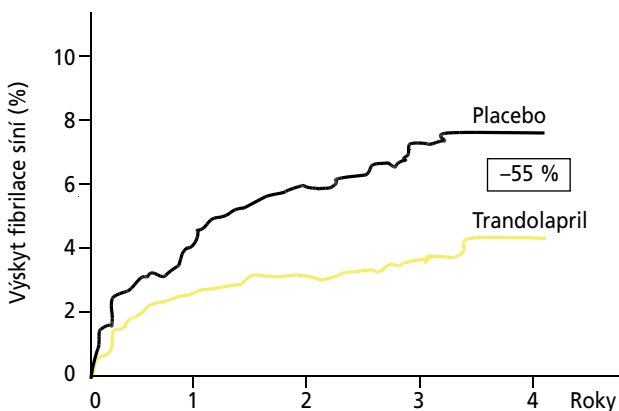
U většiny hypertoniků je ke kompenzaci krevního tlaku nutná kombinovaná terapie. Trandolapril máme k dispozici také ve fixní kombinaci s verapamilem SR. Právě tato kombinace má potenciál v prevenci FS. Verapamil je jako nedihydropyridinový blokátor Ca kanálu doporučen ve standardech Evropské kardiologické společnosti jako lék pro kontrolu srdečního rytmu. Verapamil přidán k antiarytmiku propafenonu významně snížil výskyt recidiv FS u pacientů s chronickou FS, kteří podstoupili elektrickou kardioverzi [7]. V další studii významně zkrátil celkovou dobu trvání paroxysmů FS v porovnání s kontrolní skupinou [8]. Fixní kombinace trandolapremu s verapamilem má tedy i antiarytmický potenciál daný prevencí hypertrofie levé komory, snížením cévní rezistence a regresí fibrózy myokardu ze strany inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI) a snížením kontraktility myokardu, srdeční frekvence a prodloužením atrioventrikulárního převodu ze strany blokátoru Ca kanálu.

Jak uzavřel prof. Widimský, v prevenci FS jako rizikového faktoru CMP je při antihypertenzní léčbě prokázána pouze účinnost blokátorů RAAS. I mezi těmito léky existují zřejmě z hlediska uvedeného účinku rozdíly. V prevenci FS u hypertoniků je velmi účinný trandolapril. Jeho fixní kombinace s verapamilem navíc nabízí vzájemně se doplňující antiarytmický potenciál.

## Eprosartan – je jiný než ostatní

Nový blokátor receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II představil účastníkům sympodia prof. Špinar. V úvodu vyzdvihl význam blokady RAAS, která vede k poklesu krevního tlaku, brání remodelaci cév, hypertrofii myokardu, zlepšuje inzulinovou senzitivitu, snižuje proteinurii, předchází vzniku FS a snižuje morbiditu i mortalitu. Poté se věnoval indikacím sartanů: od srdečního selhání (studie ELITE II, Val-HeFT, CHARM) přes léčbu hypertenze u diabetiků (IRMA, IDNT, RENAAL, MARVAL), sekundární prevenci CMP (LIFE), infarkt myokardu (VALIANT, OPTIMAAL), ICHS (ONTARGET) k prevenci FS u hypertoniků. Vyzdvihl prokázaný vliv sartanů na snížení morbiditu i mortality srovnatelný s ACEI a vynikající snášenlivost sartanů, kterou dokládá nejvyšší míra dodržování léčby ze všech tříd antihypertenziv, kdy po jednom roce léčby užívá sartany 79 % pacientů.

Účastníky jistě nejvíce zajímaly údaje o eprosartanu, který je nově k dispozici na českém trhu. Eprosartan se chemickou strukturou liší od ostatních léků ze své třídy. Chemická struktura významně ovlivňuje jeho účinky, především vazbu k receptorům AT<sub>1</sub>. Kromě vysoké afinity k těmto receptorům [9] je vazba eprosartanu kompeti-

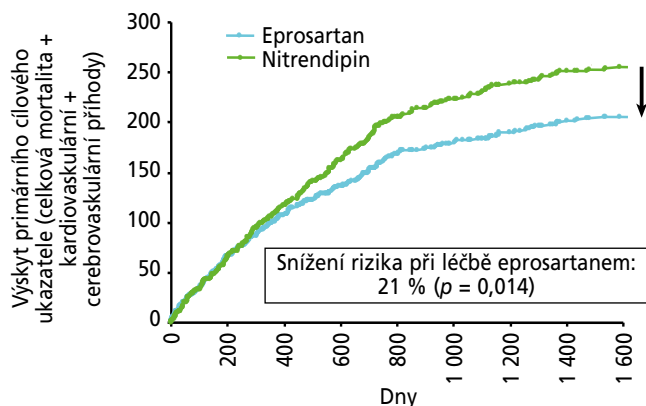


Obr. 1 – Snížení rizika fibrilace síní při léčbě trandolapremem ve studii TRACE



tivní [10], tzn. že může být vytěsněn angiotensinem II při jeho vysoké produkci v organismu, např. v důsledku velkého poklesu objemu krve (což snižuje riziko kritické hypotenze při krvácení). Eprosartan navíc neinhibuje enzymy cytochromu P450, proto má nízký potenciál lékových interakcí a lze ho bezpečně kombinovat např. s hypolipidemikou, warfarinem či digoxinem. Eprosartan je označován jako duální inhibitor receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II, neboť se váže nejen na receptory ve stěně cév, ale i v sympatickém nervovém systému a díky tomu zabraňuje vazokonstrikci ještě dalším mechanismem zprostředkovaným noradrenalinem. Bylo prokázáno, že eprosartan snižuje na rozdíl od ostatních sartanů aktivitu sympatického nervového systému [11].

Nejvýznamnější informací byly výsledky dvou velkých studií s eprosartanem, které hodnotily jeho antihypertenzní účinnost a snížení morbiditu a mortality hypertoniků. V první studii [12] u 3 133 hypertoniků, z nichž mělo 895 izolovanou systolickou hypertenzi, snížil eprosartan významně pulsní tlak po 12 týdnech léčby průměrně o 13,5 mm Hg oproti vstupní hodnotě ( $p < 0,001$ ). U pacientů se systolicko-diastolickou hypertenzí významně snížil systolický (sTK -27,2 mm Hg) i diastolický (dTK -16,7 mm Hg) tlak a u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí snížil převážně sTK o 25,6 mm Hg, dTK jen o 3,1 mm Hg, což je klinicky významné zejména u starších pacientů z důvodu prevence nadměrného snížení dTK a poruchy perfuze tkání. Druhá studie, studie MOSES [13], zahrnující 1 405 pacientů po CMP hodnotila jako primární cílový ukazatel celkovou mortalitu a výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod během průměrné doby sledování 2,5 roku při léčbě eprosartanem v porovnání s nitrendipinem. Výsledky ukázaly zcela srovnatelné snížení TK i procento kompenzovaných pacientů (76,8 % vs. 79,0 % po třech měsících a 72,6 % vs. 73,3 % na konci sledování). Velmi důležité jsou výsledky týkající se kardiovaskulární morbiditu a mortality, které prokázaly o 25 % nižší výskyt CMP při léčbě eprosartanem v porovnání s nitrendipinem ( $p = 0,02$ ), o 25 % nižší výskyt kardiovaskulárních příhod ( $p = 0,06$ ) a o 21 % nižší výskyt primárního cílového ukazatele zahrnujícího také mortalitu (obr. 2).



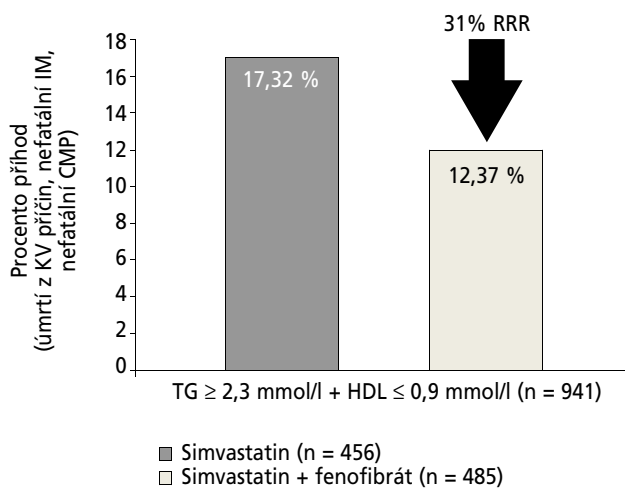
Obr. 2 – Výskyt primárního cílového ukazatele (celková mortalita + kardiovaskulární + cerebrovaskulární příhody) ve studii MOSES při léčbě eprosartanem a nitrendipinem

Jak uzavřel prof. Špinar, eprosartan je více než sartan, protože díky své duální inhibici receptorů  $AT_1$  nejen že snižuje krevní tlak, ale také blokuje sympatický nervový systém, což se odráží ve snížení výskytu cerebrovaskulárních a kardiovaskulárních příhod hypertoniků i jejich mortality.

### Nové (nano)trendy v léčbě aterogenní dyslipidemie

Prof. Česka se ve své přednášce věnoval problematice hyperlipidemie a dyslipidemie. Vyšel z faktu, že při **hyperlipidemii** je primárním cílovým ukazatelem snížení LDL cholesterolu. Po nefarmakologické léčbě, jejíž dodržování je ze strany pacientů velmi nedostatečné, přichází na řadu podávání statinů s prokázanou účinností při snižování výskytu kardiovaskulárních příhod. Metaanalýza studií se statiny ukázala, že každé snížení LDL cholesterolu o 1 mmol/l znamená pokles všech významných vaskulárních příhod o 21 %.

Většina pacientů s vysokým LDL cholesterolem má ovšem i další poruchy metabolismu lipidů. Ve spojitosti s metabolickým syndromem a abdominální obezitou jde o tzv. lipidovou trias, nazývanou také **aterogenní dyslipidemie**. Tuto trias tvoří zvýšení koncentrace triglyceridů, postprandiální lipemie a snížení HDL cholesterolu. Studie 4S [14] prokázala největší přínos hypolipidemické léčby právě u této lipidové trias. Podle Copenhagen Male Study [15] stoupá s rostoucí koncentrací **triglyceridů** riziko ICHS. Hodnota triglyceridů  $> 2$  mmol/l také zvyšuje úmrtnost na akutní koronární syndromy i při normálních hodnotách LDL cholesterolu [16]. Mechanismem aterogenního působení triglyceridů je jejich nepříznivý vliv na kvalitu lipoproteinových částic. Podle některých odborníků je aterogeneze postprandiální fenomén. Ukázalo se, že **postprandiální lipemie** zvyšuje koncentraci malých denzních LDL a chylomikronových remnant a snižuje koncentraci HDL cholesterolu. Studie ukazují, že asi 60 % pacientů s ICHS a akutními koronárními syndromy má **snížený HDL cholesterol**. Metaanalýza sedmi studií se sta-



Obr. 3 – Snížení výskytu významných kardiovaskulárních příhod při kombinované léčbě simvastatinem a fenofibrátem u pacientů s aterogenní dyslipidemií (studie ACCORD)

tiny a devíti studií s fibráty [17] prokázala, že koncentraci triglyceridů nalačno a postprandiální lipemii snižují výrazněji fibráty (–26 až –64 %, resp. –32 až –60 %) než statiny (–8 až –30 %, resp. –5 až –34 %).

Při aterogenní dyslipidemii je tedy třeba terapeuticky ovlivňovat všechny její složky. Studie SAFARI [18] porovnávala vliv monoterapie statinem s kombinací simvastatin (20 mg) + fenofibrát (160 mg) na snížení hodnoty triglyceridů (TG) u pacientů s kombinovanou hyperlipidemií. Po 12 týdnech léčby vedla kombinovaná léčba k lepším výsledkům u všech měřených parametrů (TG, LDL, HDL), množství malých denzních částic kleslo při kombinované léčbě o 56 %. Ve studii ACCORD [19] byla u pacientů se zvýšenými TG a sníženým HDL cholesterolem rovněž porovnávána monoterapie simvastatinem s kombinací simvastatin + fenofibrát, která vedla ke snížení rizika významných kardiovaskulárních příhod o 33 % (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP) (obr. 3). Podle těchto výsledků je třeba léčit touto kombinací 20 pacientů po dobu pěti let, abychom předešli jedné kardiovaskulární příhodě.

Na závěr prof. Česka představil nově registrovanou formu fenofibrátu (Lipanthyl NT 145 mg) s nanočásticemi, u které zmenšení velikosti částic zajistí ještě lepší biologickou dostupnost účinné látky oproti předchozím formám. Ta se projeví vyšší absorpcí léku, např. i při jeho užívání s jídlem, což má klinický dopad na zvýšení compliance pacientů s léčbou.

Z přednášky vyplynula nutnost individuálního přístupu k léčbě pacientů s hyperlipidemií a komplexního přístupu k ovlivnění všech složek aterogenní dyslipidemie, u které byl prokázán přínos kombinované terapie statinem a fibrátem.

*Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC,  
I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta  
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno,  
e-mail: jspinar@fnbrno.cz*

## Literatura

- [1] Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012;30:239–52.
- [2] Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:218–23.
- [3] Schaer BA, Schneider C, Jick SS, et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152:78–84.
- [4] Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–80.
- [5] De Luca N, Rosiello G, Lamenza F, et al. Reversal of cardiac and large artery structural abnormalities induced by long-term antihypertensive treatment with trandolapril. *Am J Cardiol* 1992;70:52D–59D.
- [6] Ruggenti P, Iliev I, Costa GM, Parvanova A, et al. Preventing left ventricular hypertrophy by ACE inhibition in hypertensive patients with type 2 diabetes: a prespecified analysis of the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT). *Diabetes Care* 2008;31:1629–1634. Epub 2008 Apr 28.
- [7] De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:810–4.
- [8] Niwano S, Fukaya H, Sasaki T, et al. Effect of oral L-type calcium channel blocker on repetitive paroxysmal atrial fibrillation: spectral analysis of fibrillation waves in the Holter monitoring. *Europace* 2007;9:1209–15. Epub 2007 Sep 26.
- [9] Gayle WR, Lesley JS. Eprosartan. A review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2005;65:2356.
- [10] Edwards RM, Aiyar N, Ohlstein EH, et al. Pharmacological characterization of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&F 108566. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:175–81.
- [11] Ohlstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, et al. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997;55:244–51.
- [12] de la Sierra A, Muñoz A, Arcos E, et al. The effect of treatment with eprosartan on pulse pressure: factors predicting response. *Can J Cardiol* 2004;20 Suppl C:17C–22C.
- [13] Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–26. Epub 2005 May 5.
- [14] Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–51.
- [15] Jeppesen J, Hein HO, Suadcani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029–36.
- [16] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724–30.
- [17] Karpe F. Postprandial lipemia – effect of lipid-lowering drugs. *Atheroscler Suppl* 2002;3:41–6.
- [18] Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
- [19] Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010;362:1628–30. Epub 2010 Mar 14.