

Snižování reziduálního kardiovaskulárního rizika v roce 2013

Podle přednášek prof. MUDr. Jiřího Widimského jr., CSc. (Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze) a prof. MUDr. Richarda Češky, CSc. (Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze) prezentovaných na symposiu „Různými cestami ke stejnému cíli: řešení pro pacienty s arteriální hypertenzí a dyslipidemií“, které proběhlo v rámci XX. kongresu České internistické společnosti 4. října 2013 v Praze, připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Přestože se v posledních 20 letech díky úpravě rizikových faktorů podařilo snížit výskyt kardiovaskulárních příhod, reziduální riziko zůstává vysoké. Toto riziko tvoří např. nedostatečně kompenzovaná hypertenze, které lze čelit volbou vhodných kombinací antihypertenziv. Jak ukázal prof. Widimský, fixní kombinace trandolapril + verapamil SR je přínosem nejen při snižování kardiovaskulárního rizika, ale také z hlediska metabolismu glukózy, zachování renálních funkcí a prevence postižení srdce. Další součástí reziduálního rizika může být vysoká koncentrace triglyceridů a zvýšený podíl malých denzních LDL. Jak vysvětlil prof. Češka, tyto nemocní profitují z kombinované hypolipidemické léčby, jejíž součástí je fibrát. Přínos fenofibrátu byl prokázán také při snižování mikrovaskulárních komplikací diabetu (retinopatie, nefropatie, neuropatie, diabetická noha), které tvoří další součást reziduálního rizika.

Snížení reziduálního rizika kombinovanou antihypertenzní léčbou

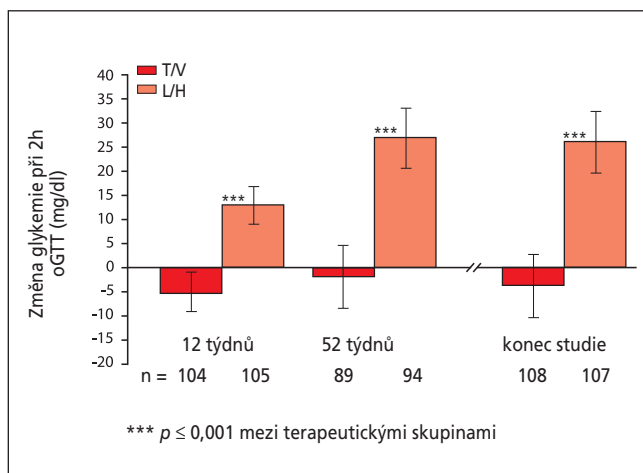
Snižování kardiovaskulárního (KV) rizika prostřednictvím léčby arteriální hypertenze se věnoval prof. Widimský. Jak uvedl, pro dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK) je u většiny hypertoniků nutná kombinovaná léčba. V ČR vzrostlo užívání kombinované antihypertenzní medikace za posledních deset let z 51 na 60 %. Metaanalýza 42 studií zahrnujících 10 969 hypertoniků ukázala, že kombinace dvou antihypertenziv je při snižování systolického TK až pětkrát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho antihypertenziva. Proto jsou v léčbě hypertenze přínosem **fixní kombinace**, které **snížují počet užívaných tablet, zvyšují adheenci k léčbě, zlepšují její snášenlivost a přinášejí finanční úspory**. Je prokázáno, že dobrá compliance k léčbě vede k lepší kontrole hypertenze a podle lombardské studie snižuje KV riziko. Kombinace antihypertenziv může být vhodná i při zahájení léčby, a to nejen z hlediska snížení TK, ale především snížení výskytu KV příhod. Kombinovaná farmakoterapie hypertenze je často nutná zejména u diabetiků a u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, u nichž je cílová hodnota TK nižší (130/80 mm Hg). U těchto pacientů je preferována blokáda systému renin-angiotensin (RAS)

a nutná je také komplexní intervence všech KV rizikových faktorů.

Pokud se týká **vhodných kombinací antihypertenziv**, Česká společnost pro hypertenzi ve svých doporučeních upřednostňuje kombinaci **inhibitoru enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI), popřípadě blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) + blokátoru Ca kanálů (BKK)**, která má nejširší použití zejména při vysokém KV riziku (ateroskleróza, nefropatie, diabetes mellitus [DM] 2. typu), dále **ACEI/ARB + diuretikum**, zejména po cévní mozkové příhodě (indapamid), při hypertrofii levé komory, DM 2. typu a nefropatii. Dobrá antihypertenzní účinnost i schopnost snížit výskyt KV příhod byla prokázána také u kombinace **BKK + diuretikum**. Tato doporučení vycházejí především ze studie ASCOT, kde kombinace amlodipinu s perindopilem v léčbě hypertenze zajistila o 24 % nižší KV mortalitu v porovnání s kombinací atenolol + thiazidové diuretikum. Předběžná analýza studie ACCOMPLISH provedená u hypertoniků s vysokým KV rizikem ukázala o 20 % nižší KV morbiditu/mortalitu při kombinaci benazepril + amlodipin v porovnání s kombinací benazepril + hydrochlorothiazidové diuretikum.

Přínos kombinace trandolapril + verapamil SR pro metabolismus glukózy

Kombinace ACEI + BKK byla porovnávána s kombinací ACEI + diuretikum také u hypertoniků s diabetem a albuminurií. Tato randomizovaná dvojité zaslepená studie ukázala, že kombinace trandolaprilu s verapamilem SR zajistila větší počet pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty glykemie, a lepší kompenzaci glykovaného hemoglobinu než kombinace enalapril + hydrochlorothiazid. Randomizovaná otevřená studie **STAR/STAR-LET** porovnávala fixní kombinace trandolapril + verapamil SR (T/V) a losartan + hydrochlorothiazid (L/H) u 240 hypertoniků s porušenou glukózovou tolerancí. Léčba probíhala 52 týdnů a poté byli všichni pacienti sledováni 26 týdnů při léčbě T/V. Primárním sledovaným parametrem byla změna glykemie po dvou hodinách při perorálním glukózovém tolerančním testu (2h oGTT). Po 52 týdnech léčby došlo ve skupině s T/V k poklesu 2h oGTT o 21 %, zatímco ve skupině s L/H se průměrný výsledek 2h oGTT zvýšil o 144 % ($p < 0,001$) (obr. 1). Plazmatická koncentrace inzulinu klesla při léčbě T/V o 30,1 pmol/l, ale při léčbě L/H vzrostla o 84,9 pmol/l



Obr. 1. – Změna glykémie při 2h oGTT u hypertoniků s porušenou glukózovou tolerancí ve studii STAR-LET při léčbě trandolapril + verapamilem SR (T/V) nebo losartanem + hydrochlorothiazidem (L/H)

($p = 0,025$). Nový vznik diabetu definovaný jako glykémie nalačno ≥ 126 mg/dl byl zjištěn u 11,0 % pacientů ve skupině s T/V a u 26,6 % pacientů s L/H ($p = 0,002$).

Ve studii INVEST s postupným přidáváním antihypertenzní léčby, která porovnávala kombinaci trandolapril + verapamil SR a atenolol + hydrochlorothiazid, bylo dosaženo podobného snížení TK, ale významně nižší incidence DM při kombinaci trandolaprilu s verapamilem SR.

Přínos kombinace trandolapril + verapamil SR pro renální funkce

Další studie hodnotily vliv antihypertenzní léčby na albuminurii a proteinurii u hypertoniků s diabetickou nefropatií nebo s jiným poškozením ledvin. U DM 1. typu byly prokázány nižší hodnoty albuminurie v porovnání s placebem při léčbě ACEI, verapamilem SR a zejména při jejich kombinaci. U DM 2. typu vedla antihypertenzní léčba verapamilem SR k poklesu proteinurie o 27 %, trandolapril o 33 % a jejich fixní kombinace o 62 %. U nediabetické nefropatie snížil trandolapril proteinurii o 41 % a jeho fixní kombinace s verapamilem SR o 48,5 %. Ve studii BENEDICT zajistilo podávání kombinace verapamil SR + trandolapril o 61 % nižší incidenci mikroalbuminurie u hypertoniků s DM 2. typu a normálním vylučováním albuminu.

Přínos kombinace trandolapril + verapamil SR pro srdce

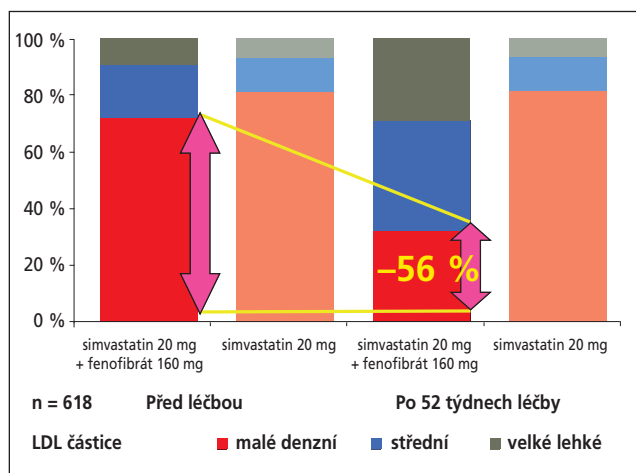
Při léčbě hypertoniků kombinací trandolapril + verapamil SR lze využít také účinku této terapie na snížení srdeční frekvence, jejíž vyšší hodnoty jsou prokazatelně spojeny s vyšší mortalitou. Ve studii TRACE bylo také prokázáno, že verapamil SR snižuje riziko vzniku fibrilace síní. Podávání fixní kombinace trandolaprilu s verapamilem SR tak může zajistit komplementární příznivý vliv na srdce v podobě prevence hypertrofie levé komory, snížení cévní rezistence, regrese fibrózy myokardu, snížení jeho kontraktility, snížení srdeční frekvence a také antiarytmického potenciálu.

Snížení reziduálního rizika léčbou fenofibrátem

Reziduální riziko lze definovat jako incidenci KV onemocnění u pacientů s optimální preventivní léčbou zahrnující antihypertenziva, protidestičkové přípravky, léky snižující LDL cholesterol, eliminaci kouření, úpravu stravy a životního stylu. Prof. Češka se ve své přednášce zaměřil na léčbu dyslipidemie. Primárním cílem léčby u hyperlipoproteinemie a dyslipidemie je snížení LDL cholesterolu. Při nedostatečné účinnosti nefarmakologické léčby je prvním lékem volby statin. Metaanalýza studií se statiny prokázala, že každé snížení LDL cholesterolu o 1 mmol/l znamená pokles rizika KV příhod o 21 %. Přesto u pacientů s dyslipidemií určité (reziduální) riziko přetrvává. Při snaze o jeho snížení bychom se měli zaměřit na triglyceridy, HDL cholesterol, postprandiální lipidemii a snad i lipoprotein (a). Právě tyto faktory jsou společně s abdominální obezitou a zvýšenou lačnou glykemií zdrojem reziduálního rizika.

Snížení koncentrace triglyceridů a podílu malých denzních LDL částic

Copenhagen Male Study ukázala jasnou závislost koncentrace triglyceridů (TG) a rizika ischemické choroby srdeční (ICHS). Aterogenní potenciál různě velkých částic LDL, HDL i VLDL cholesterolu se liší. S vysokým KV rizikem jsou spojeny zejména malé denzní částice LDL cholesterolu. Celková koncentrace LDL cholesterolu tak může být zavádějící, protože např. u diabetiků může být při stejné hodnotě LDL cholesterolu vyšší podíl malých denzních LDL částic a apoB, který s sebou nese vyšší riziko ICHS. Možností, jak snížit počet malých denzních LDL částic, je kombinovaná léčba statinem a fibrátem. Ve studii SAFARI snížila kombinace simvastatinu s fenofibrátem koncentraci malých denzních LDL částic o 56 %, na rozdíl od monoterapie simvastatinem, který ovlivnil pouze LDL cholesterol jako celek, nikoliv poměr jeho jednotlivých frakcí (obr. 2). Řada studií ukázala, že přínos fibrátů je zjevný zejména u pacientů s vysokou koncentrací triglyceridů a nízkým HDL cholesterolem. Např. ve studii ACCORD Lipid zajistil fenofibrát u podskupiny pacientů s TG $\geq 2,3$



Obr. 2 – Snížení podílu malých denzních LDL částic při léčbě kombinací simvastatin + fenofibrát a při monoterapii simvastatinem

mmol/l a HDL cholesterolem $\leq 0,9$ mmol/l pokles výskytu hlavních KV příhod o 31 %.

Snížení výskytu diabetické retinopatie

Kromě makrovaskulárního rizika je součástí reziduálního rizika také riziko zahrnující mikrovaskulární komplikace diabetu. Ve **studii FIELD** bylo prokázáno, že fenofibrát snižuje výskyt mikrovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu. V této studii snížilo podávání fenofibrátu počet pacientů, kteří potřebovali první laserovou terapii diabetického makulárního edému o 31 % ($p = 0,002$) a výskyt proliferativní retinopatie o 30 % ($p = 0,015$). Příznivý vliv fenofibrátu byl patrný již po osmi měsících léčby. Snížení absolutního rizika bylo větší u pacientů, kteří již měli retinopatii v anamnéze. Také ve **studii ACCORD-Eye** vedlo podávání **fenofibrátu ke snížení progresu diabetické retinopatie** o 40 %. Účinky fenofibrátu na diabetickou retinopatii jsou pravděpodobně založeny na jiných mechanismech než lipidových. Možným vysvětlením je inhibice exprese receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), protože VEGF je významným mediátorem diabetické retinopatie.

Snížení renálního postižení u diabetiků

Prevence rozvoje diabetické nefropatie zahrnuje kromě striktní kompenzace glykemie a úpravy TK také korekci koncentrace lipidů. Ve **studii FIELD** zvýšila léčba **fenofibrátem** statisticky významně počet pacientů s DM, kteří dosáhli **regrese albuminurie** o 18 %, a naopak o 14 % snížila počet pacientů s progresí albuminurie. Fenofibrát **zpomalil** v porovnání s placebem **pokles rychlosti glomerulární filtrace** (–1,19 vs. –2,03 ml/min za rok). Ve **studii ACCORD Lipid** vedlo **přidání fenofibrátu k simvastatinu ke snížení podílu pacientů s mikroalbuminurií** (38,2 vs. 41,6 %, $p = 0,01$) i **makroalbuminurií** (10,5 % vs. 12,3 %, $p = 0,03$).

Snížení výskytu diabetické neuropatie a amputací

Ve Freemantle Diabetes Study vedlo podávání hypolipidemické léčby (fibráty nebo statiny) po dobu pěti let ke snížení incidence periferní senzorické neuropatie u diabetiků ($p = 0,04$). Ve **studii FIELD** **fenofibrát** v porovnání s placebem významně **snížil rozvoj nové neuropatie a zvýšil zotavení z existující neuropatie** ($p < 0,002$). Léčba fenofibrátem vedla rovněž ke snížení celkového počtu amputací z důvodu diabetické nohy HR = 0,63 ($p = 0,04$).