

Symposium firmy Abbott na XVI. kongresu České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně 2009

J. Špínar

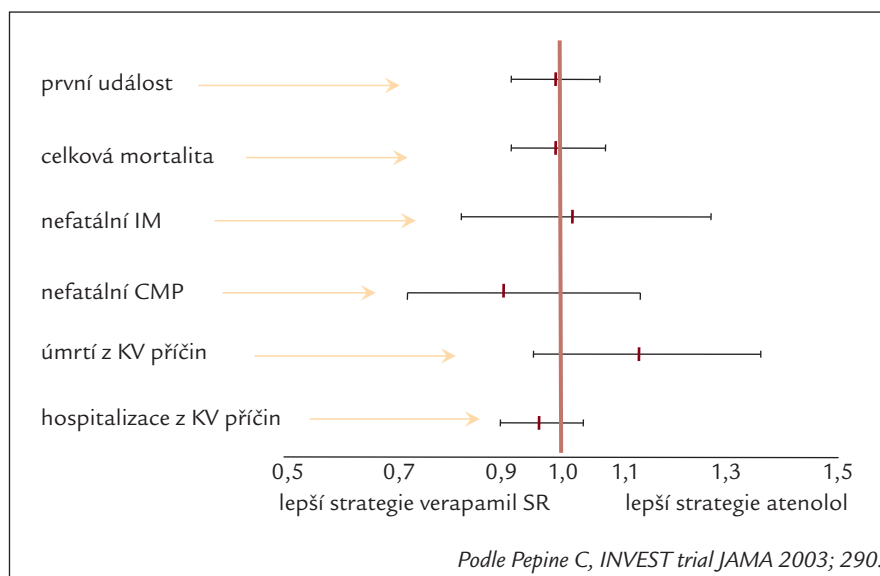
Díky edukačnímu grantu farmaceutické firmy Abbott bylo uspořádáno symposium o kombinační léčbě hypertenze a metabolickém syndromu na XVI. kongresu České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně v Praze, který se konal v září roku 2009. Hlavním poselstvím celého symposia bylo upřesnit postavení kombinační léčby hypertenze a především postavení kombinovaného preparátu TARKA (isoptin/trandolapril) a dále pak příprava na dlouho očekávané výsledky studie SCOUT se silbutraminem u obézních osob.

Přednáškový blok zahajoval prof. Widimský (předseda České společnosti pro hypertenzi), který hovořil o cílových hodnotách krevního tlaku a výběru antihypertenziv. Podle nových Doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze je nejdůležitějším opatřením v léčbě hypertenze dosažení cílových hodnot TK. Přesto tato nová doporučení vyjmenovávají řadu klinických situací, ve kterých je díky evidenci/důkazům upřednostňována jedna třída antihypertenziv před druhou. K těmto situacím patří např. hypertenze + srdeční selhání, hypertenze + metabolický syndrom/zvýšené riziko diabetes mellitus/diabetes mellitus, hypertenze + fibrilace síní, hypertenze + hypertrofie levé komory srdeční aj.

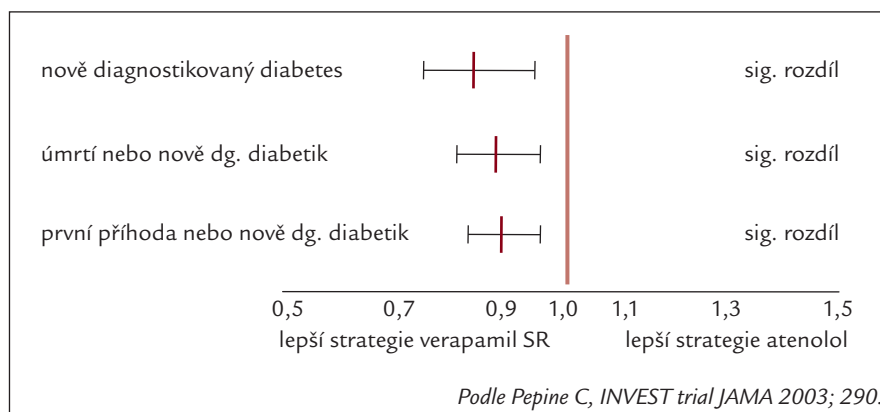
Prakticky ve všech výše zmíněných situacích jsou vhodné inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory), které tak patří k základním třídám kardiovaskulárních léků. Výčet klinických indikací se tak v nových doporučeních neustále rozšiřuje. Při používání ACE-inhibitorů v léčbě hy-

pertenze bychom měli používat látky s delším poločasem umožňujícím dávkování 1krát denně, které navíc mají řadu důkazů o příznivém ovlivnění kardiovaskulární mortality/morbidity. Trandolapril oba tyto požadavky splňuje. Studie s využitím 24hodinového monitorování krevního tlaku (TK) prokázaly, že podávání trandolaprilu 1krát denně vede k výraznému sní-

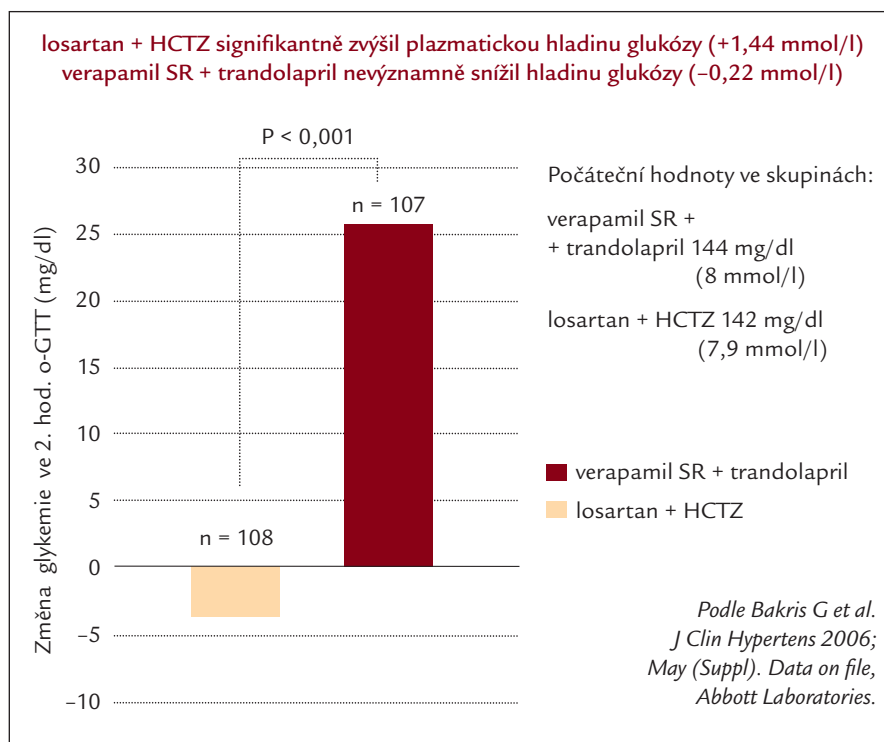
žení TK v průběhu celých 24 hod. Z klinického hlediska je rovněž důležité, že významný antihypertenzní účinek trandolaprilu přetrvává v menší míře i v dalších 24 hod (mezi 24 a 48 hod). Tato skutečnost je klinicky užitečná a přínosná s ohledem na častou non-compliance nemocných k dlouhodobému podávání antihypertenzivních látek. U trandolaprilu máme do-



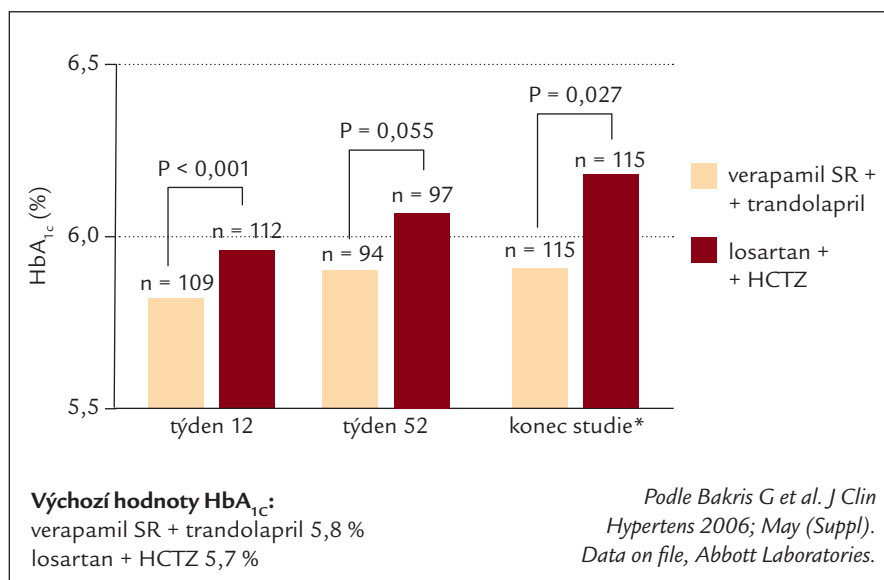
Obr. 1. INVEST – primární výsledky.



Obr. 2. INVEST – analýza diabetických pacientů.



Obr. 3. Primární výsledky studie STAR.

Obr. 4. STAR – účinek na HbA_{1c}.

statek důkazů o příznivém ovlivnění KV mortality/morbidity.

Prof. Widimský zdůraznil i výhody kombinovaných preparátů a vyzdvihl studii ACCOMPLISH, kde ACE-inhibitor + dihydropyridin měl významně menší kardiovaskulární morbiditu a mortalitu než kombinovaný preparát ACE-inhibitor a diuretikum a studii INVEST, kde kombinace isoptin + trandolapril byla u hypertoniků s ischemic-

kou chorobou srdeční stejně účinná na kardiovaskulární příhody jako atenolol s diuretikem a měla navíc pozitivní metabolické účinky s menším výskytem diabetes mellitus (obr. 1 a 2).

Dnes převažuje názor, že:

- je pro pacienty významně výhodnější kombinace dvou antihypertenziv než zvyšování dávky jednoho přípravku,
- počet pacientů léčených kombinací léčbou by měl dosahovat 70–90%,

- by se mělo více využívat fixních kombinací z důvodu vyšší compliance pacientů,
- kontroly hypertenze lze dosahovat i u vysoce rizikových populací.

Inhibitory ACE patří k antihypertenzním látkám s největším počtem klinických indikací a trandolapril (Gopten®) mezi nimi zaujímá vzhledem k řadě svých vlastností přední místo.

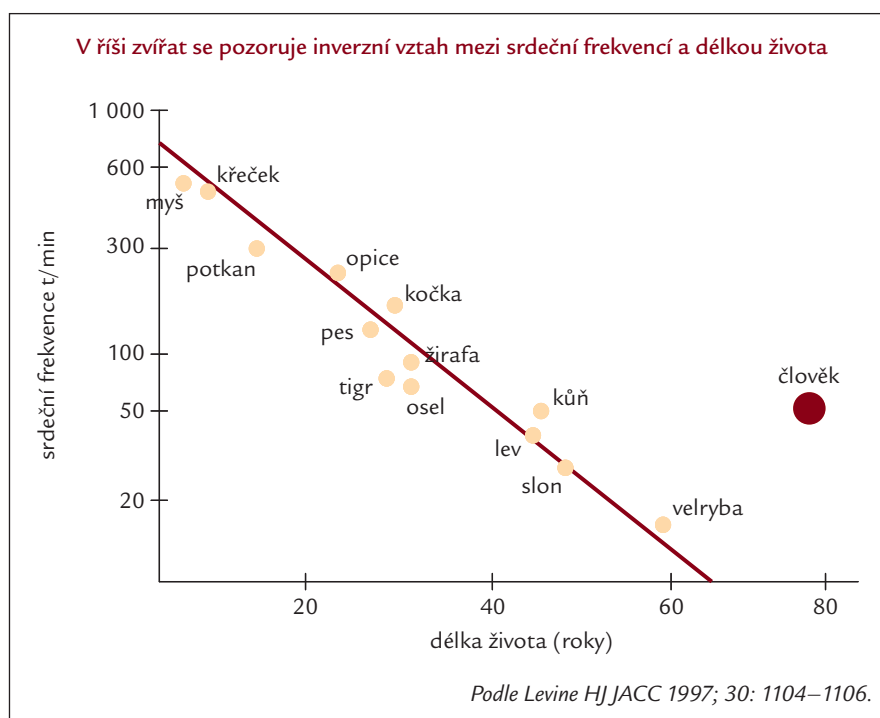
Prof. Rosolová z Plzně představila výsledky studie STAR a STAR-LET. Nejčastější aterosklerotické vaskulární nemoci, tj. kardiovaskulární nemoci, a nejčastější metabolické nemoci, tj. diabetes mellitus 2. typu (DM 2T) a prediabetická stadia (metabolický syndrom a porušená glukózová homeostáza: porušená glukózová tolerance nebo porušená lačná glykémie) se vyskytují velmi často současně. Epidemiologické studie prokázaly, že ženy diabetičky mají 3–4krát vyšší a muži diabetici 2–3krát vyšší výskyt kardiovaskulárních komplikací oproti osobám bez diabetu; 80 % diabetiků umírá na kardiovaskulární příčinu.

Zásadní krok v prevenci kardiovaskulárních onemocnění a diabetes mellitus je správná léčba hypertenze vhodnými antihypertenzivy u osob s vysokým kardiometabolickým rizikem, např. u hypertoniků s diabetem nebo u nemocných s metabolickým syndromem aj. Léčba hypertenze standardními antihypertenzivy, tj. thiazidovými diuretiky a beta-blokátory, zhoršuje inzulinovou senzitivitu i lipidový profil. Preferována by měla být novější antihypertenziva – inhibitory renin-angiotenzinového systému – ACE-inhibitory nebo sartany – a blokátory kalciového kanálu (především fenylalkylaminy), které nenarušují metabolismus lipidů a glukózy a snižují zvýšenou sympatickou aktivitu. Do kombinované terapie je pak možno přidat nízké dávky kardi-oselektivních beta-blokátorů nebo diuretik (nejlépe metabolicky neutrálního indapamidu) nebo centrálně působících antihypertenziv se sympatolytickým účinkem.

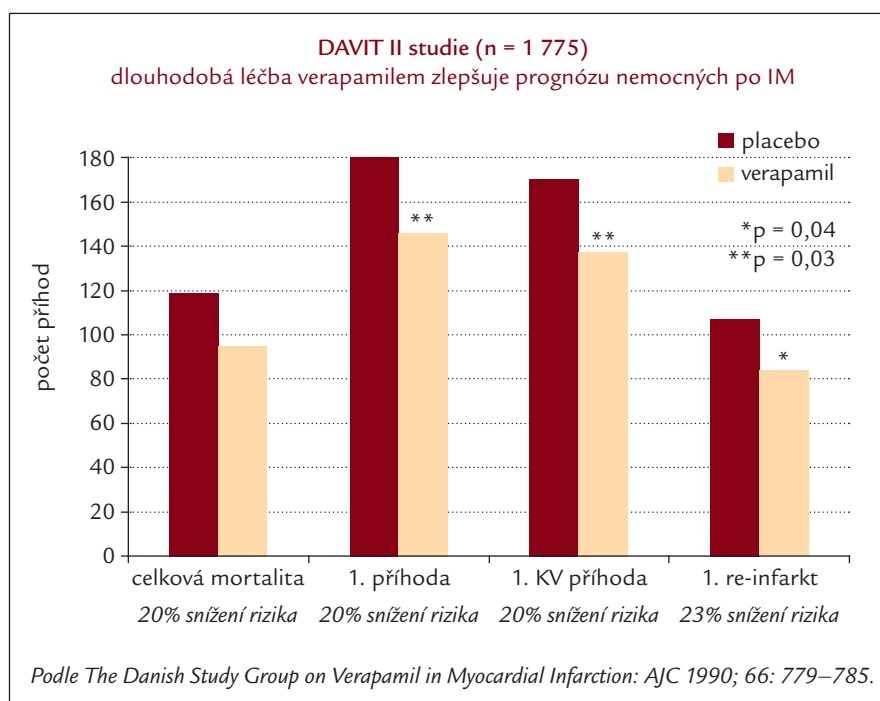
Studie STAR (The Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance) prokázala, že kombinovaná terapie trandolaprilem v dávce 2–4 mg a verapamilem v dávce 180–360 mg denně významně snížila hladinu glykémie ve 2. hod orálního glukózového tolerančního testu, hladinu glykovaného hemoglobinu i inzulinu v plazmě u nemocných s metabolickým syndromem a hypertenzí, zatímco kombinovaná terapie losartanem 50–100 mg a hydrochlorothiazidem v dávce 12,5–25 mg denně tyto parametry významně zvýšila. Terapie trandolaprilem v kombinaci s verapamilem významně snížila vznik nového DM 2T v průběhu studie a byla hodnocena jako velmi vhodná léčba pro nemocné s metabolickým syndromem a hypertenzí (obr. 3 a 4).

Nová Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) označují KVN a DM za dvě strany jedné mince. Tato doporučení jsou výzvou pro lékaře v praxi, aby pečovali o své nemocné komplexně a mysleli na současný výskyt KVN a metabolických poruch. Studie STAR přispěla svým výsledkem ke správnému výběru antihypertenziv pro osoby s hypertenzí a metabolickým syndromem.

Prof. Špinar (Brno) zahájil svůj příspěvek výrokem Aristotela, že život začíná s prvním tepem a končí s posledním. Aristoteles tím samozřejmě myslel narození a úmrtí, moderní embryologie ale ví, že první tep v primitivním srdci se objevuje již ve 4. týdnu intrauterinního života. Tepová frekvence předpovídá mortalitu u zdravých lidí, u hypertoniků, pacientů po infarktu myokardu, se srdečním selháním, s metabolickým syndromem i u starších osob a v řadě zvířat existuje těsná závislost na délce života a tepové frekvenci (obr. 5). Klidová tachykardie přispívá ke snížení délky života. Zda se jedná pouze o odraz aktivace sympatiku nebo jiné patofyziologické mechanismy, není zcela jasné. Proto se zdá být rozumné snížit tepovou frekvenci, a tím i nároky myokardu na kyslík. Přitom ale zvýšená klidová



Obr. 5. Vztah mezi srdeční frekvencí a délkou života u zvířat.



Obr. 6. DAVIT II studie.

frekvence dosud není považována za významný rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Je to tomu tak proto, že chybí prospektivní studie prokazující, že snížení tepové frekvence snižuje i kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Obdobně není známo, jaká tepová frekvence je pro člověka optimální, resp. fyziologická. Z epidemio-

logických dat vyplývá, že kardiovaskulární příhody se zvyšují již od tepové frekvence 70/min, a že bychom tedy měli posunout hranici tachykardie hodně pod 100.

Snížením zvýšené tepové frekvence se snažíme ovlivnit jak úmrtnost, tak komplikace, včetně srdečního selhání. Není však zatím zcela jasné, zda-li při-

znivý účinek bradykardizujících léků je dán spíše jejich dalšími farmakologickými vlastnostmi a snížení tepové frekvence je pouze jejich vedlejší vliv. Je mnoho léků, které ovlivňují tepovou frekvenci, v kardiologii používáme cíleně 4 lékové skupiny – kalciové antagonisty verapamilového typu (fenylalkylaminy), beta-blokátory (bez ISA aktivity), digitalis a látky blokující If kanál (bradiny).

V dánské studii DAVIT II byl podáván 878 nemocným po infarktu myokardu verapamil v dávce 360 mg/den nebo 897 nemocným placebo. Léčba byla zahájena 2. týden po vzniku infarktu myokardu po dobu 18 měsíců a nemocní nesměli užívat beta-blokátory. Mortalita po 1,5 roce při podávání verapamilu byla 11,1 % a po placebu 13,8 % (ns), riziko výskytu velkých kardiovaskulárních příhod byl nižší o 20 % ($p = 0,03$) ve prospěch verapamilu (obr. 6).

Je mnoho léků, které ovlivňují tepovou frekvenci. V kardiologii používáme cíleně 4 lékové skupiny:

- srdeční glykosidy (digitalis), které neovlivňují mortalitu u pacientů se srdečním selháním a sinusovým rytmem,
- látky blokující Ifkanál (bradiny) – ivabradin ve studii Beautiful snížil tepovou frekvenci, ale neovlivnil prognózu pacientů s tepovou frekvencí pod 70 tepů/min, a jasné indikace tedy ještě nemá,
- beta-blokátory snižují celkovou i kardiovaskulární mortalitu současně s tepovou frekvencí, ale většina z nich zhoršuje metabolické parametry léčených pacientů,
- blokátory kalciových kanálů verapamilového typu (fenylalkylaminy). Hlavním představitelem této skupiny je verapamil (Isoptin® SR), který má

prokázáno snížení mortality a nezhoršuje metabolické parametry léčených pacientů.

Výsledky léčby sibutraminem v iniciální 6týdenní fázi studie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) shrnul pro účastníky symposia prof. Svačina z III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha. Všichni lékaři se ve svých praxích setkávají s obézními pacienty, kteří již kardiovaskulární onemocnění mají, nebo s pacienty ještě bez projevů kardiovaskulárního onemocnění, ale s vysokým rizikem jeho výskytu. U těchto pacientů je bohužel dnes nejužívanější a dobře tolerované antiobezitikum sibutramin kontraindikováno, ačkoli léčba sibutraminem by byla více než logická nejen pro účinek na obezitu, ale i pro komplexní efekt na další rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění. A právě efekt na lipidový a glykemický profil, redukce viscerálního tuku, pokles krevního tlaku, tedy nad rámec účinku sibutraminu na obezitu, by mohl napomoci k redukci kardiovaskulární morbidity a mortality. Proto jsou s napětím očekávány výsledky SCOUT, v níž byl sibutramin podáván právě těmto nemocným a byl sledován výskyt infarktů myokardu, cévních mozkových příhod, resuscitací pro srdeční zástavu a kardiovaskulární mortalita. Do studie bylo v 300 centrech a 16 zemích zařazeno celkem 10 742 pacientů, kteří byli sledováni po dobu minimálně 3 let.

První publikované výsledky studie SCOUT se týkají úvodního období léčby před randomizací na placebovou a sibutraminovou větev. Z 10 742 účastníků studie mělo 97 % kardiovaskulární onemocnění, 88 % hypertenzi a 84 % diabetes 2. typu.

Ukázalo se, že současně s poklesem tělesné hmotnosti klesal i krevní tlak. Během 6 týdnů podávání sibutraminu poklesla průměrná hmotnost o 2,2 kg, obvod pasu o 2,0 cm u mužů a 2,9 cm u žen. Systolický krevní tlak poklesl o 3,0 mmHg a diastolický o 1,0 mmHg. Pulsová frekvence se zrychlila o 1,5 pulsu za minutu. Všechny změny byly statisticky signifikantní na hladině $p = 0,001$. Vstup krevního tlaku (při opakovaném měření o 10 mmHg) byl zjištěn pouze u 4,7 % osob.

Celkem 15 pacientů zemřelo a u 26 pacientů byla v uvedených prvních 6 týdnech studie zaznamenána kardiovaskulární příhoda, což odpovídá výskytu v placebových větvích jiných kardiovaskulárních studií. Zvýšení krevního tlaku lze očekávat u nízkého procenta pacientů, převážně u normotoniků a u diabetiků s normotenzí. U hypertoniků naopak převažuje centrální sympatikolytický efekt sibutraminu a krevní tlak se snižuje.

Iniciální sledování ve studii SCOUT ukázalo, že u pacientů, u kterých je dnes podání sibutraminu kontraindikováno, je efekt velmi výhodný. Komplikace léčby jsou velmi vzácné. Rovněž u hypertoniků jsou nežádoucí účinky méně vyjádřeny a krevní tlak obvykle klesá. Sibutramin je tedy podle této části studie vhodný i u vysoce rizikové populace s rizikem dalších kardiovaskulárních příhod, a lze tedy předpokládat, že pro ně bude představovat lepší alternativu než dnes jediné dostupná bariatrická chirurgie.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 12. 10. 2009