Fixní kombinace inhibitoru ACE a betablokátoru pro srdeční selhání a ICHS

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.²,

¹I. interní kardiologická klinika, LF MU a FN USA, Brno

²Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno

Fixní kombinace dvou léků zlepšuje adherenci/compliance pacientů k léčbě, a vede tak i ke zlepšení kontroly základního onemocnění. V případě ischemické choroby srdeční, případně srdečního selhání, je doporučena kombinace s betablokátory. Cosyrel je první fixní kombinace betablokátoru (bisoprolol fumarát) a ACE inhibitoru (perindopril arginin) dostupná na českém trhu. Preparát je indikován u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí a u stabilního srdečního selhání (v dávce 5 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/5 mg per).

Klíčová slova: ICHS, srdeční selhání, perindopril, bisoprolol.

Fixed combination of ACE inhibitor and betablocker for heart failure and IHD

Fixed combinations increase the adherence/compliance of patients to treatment and so increase the disease control. The combination with betablockers is recommended in patients with ischemic heart disease.

Cosyrel is the first fixed combination of betablockers (bisoprolol fumarate) and ACE inhibitor (perindopril arginin) available on Czech market. The drug is indicated in patients with ischemic heart disease, hypertension and/or heart failure (doses 5 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/5 mg per).

Key words: Ischemic Heart Disease, heart failure, perindopril, bisoprolol.

Blokátory renin angiotenzinového systému, především ACE inhibitory, jsou základem léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze, ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. Betablokátory patří mezi 5 základních skupin antihypertenziv a jsou doporučovány všem nemocným v sekundární prevenci po koronární příhodě a všem nemocným s dysfunkcí levé komory, resp. srdečním selháním.

Farmakologické vlastnosti jak perindoprilu erbuminu, tak argininu jsou uvedeny v přehledných člancích Špinara (1) a Remka, kde v této práci jsou zdůrazněny lepší farmakologické vlastnosti argininové soli perindoprilu (2). Aktivní forma perindoprilu je kompetitivním inhibitorem ACE s vysokou afinitou. Následkem inhibice ACE dochází k významnému poklesu plazmatické koncentrace A II a významnému

snížení vazokonstrikce. Výsledkem je pokles cévní rezistence, krevního tlaku a předtížení (preloadu) a dotížení (afterloadu). V tabulce 1 uvádíme výhody perindoprilu ve srovnání s jinými inhibitory ACE (3).

Většina léčebných účinků betablokátorů je dána bloádou beta 1 receptorů („kardioselektivita“), naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán bloádou beta 2 receptorů. Beta 1 receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Betablokátory se také dělí na lipofilní (betaxolol, carvedilol, metoprolol, propranolol) a hydrofilní (acetabutol, atenolol, sotalol). Ostatní betablokátory mají více méně stejnou eliminační cestu jak játry, tak ledvinami, což platí pro bisoprolol, celiprolol, nebivolol (4).

Antianginózní účinek beta blokátorů je především v potlačení sympatoadrenergní aktivity, čímž dojde ke snížení tepové frekvence i srdeční stažlivosti. K jejich účinku přispívá i současné snížení krevního tlaku. Při antianginózní terapii betablokátory je využíván i jejich antiarytmický efekt. Mezi tepovou frekvencí a antianginózním efektem je úzká korelace, nejlépe hodnotitelná vzestupem tepové frekvence při zátěži (5).

Betablokátory v sekundární prevenci po infarktu myokardu jsou indikovány již několik desítek let. Při podrobnějším rozboru preventivních studií po infarktu myokardu zjistíme, že největší účinek z léčby beta blokátory budou mít nemocní starší 60 let, trpící komorovými extrasystolami a arytmiemi. Není zatím známo, jakou účinnost mají betablokátory u nemocných

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, jvitovec@med.muni.cz

1. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Interní Med. 2019; 21(2): 110–111

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2019

po PCI s normální funkcí LK, a jsou v této indikaci opakovaně zpochybňovány (5, 6). U chronického podávání se projevuje dlouhodobý příznivý biologický efekt betablokátorů, který má ve svém závěru pozitivní účinky. Snížená tepová frekvence zlepšuje plnění levé komory v diastole, dochází ke snížení plnicích tlaků levé komory, zvýšení tepového výdeje a ejekční frakce a rovněž ke snížení objemů levé komory a k příznivému ovlivnění remodelace (6).

Bisoprolol se ukázal jako velmi účinný betablokátor v léčbě chronického srdečního selhání ve studiích CIBIS I–III, kde kromě zlepšení funkce levé komory prokázal současně snížení úmrtnosti na srdeční selhání (7).

Obě lékové skupiny inhibitory ACE a betablokátorů jsou jasně indikovány u chronického srdečního selhání, kde kromě evidentního zlepšení kvality života také snižují mortalitu. V roce 2016 byla publikována nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání a jejich český překlad vyšel v časopise Cor Vasa (8). Tato doporučení jasně říkají, že cílem léčby srdečního selhání je snížení mortality i snížení morbidit, ale také zlepšení kvality života a snížení hospitalizací. Základem léčby jsou ACE inhibitory, ke kterým přidáváme blokátorů mineralokortikoidních receptorů. V případě intolerance ACE jsou indikovány AI antagonisté. K blokátorům renin angiotenzinového systému přidáváme betablokátorů opět v maximálně tolerované dávce. Totéž platí pro nemocné po srdečním infarktu, kde tato kombinace tvoří nedílnou součást farmakoterapie

Tab. 1. Výhody perindoprilu ve srovnání s ostatními inhibitory ACE

Vyšší plazmatická a tkáňová inhibice ACE
Delší doba působení, perindopril poskytuje kompletní 24hodinovou kontrolu TK
Není třeba titrace k dosažení maximální efektivní dávky
Navzdory větší selektivitě pro bradykininový receptor výskyt kašle je poměrně nízký, ve studiích EUROPA a PROGRESS nutnost přerušení pro kašel pod 2 %
Nízký výskyt hypotenze po první dávce u srdečního selhání
Zlepšení koronárního průtoku u ICHS
Vyšší inhibice endotheliální buněčné apoptózy ve srovnání s jinými inhibitory ACE
Nižší mortalita u infarktu myokardu ve srovnání s jinými ACE inhibitory
Výraznější snížení hladiny resistinu u stabilní ICHS
Účinnější ACE inhibice v mozku ve srovnání s quinapilem

ACE = angiotensin-converting enzyme; EUROPA = European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease; PROGRESS = Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, TK = krevní tlak, ICHS = ischemická choroba srdeční

Tab. 2. Pozitivní účinky blokady beta receptorů u chronického srdečního selhání

Snížení spotřeby kyslíku snížením tepové frekvence a lepší prokrvení myokardu prodloužením průtoku krve v diastole
Pokles nitro-buněčné koncentrace vápníkových iontů, který se projeví zlepšením plnění komor a vymizením třetí srdeční ozvy
Zlepšení metabolismu: snížení anaerobní glykolýzy a vzestup oxidativní fosforylace. Vzestup energetické rezervy se projeví zlepšením systolické funkce
Zvýšení senzitivity beta1 i beta2-receptorů
Ochrana myokardu před toxickými účinky katecholaminů
Snížení aktivace renin-angiotenzinového systému

v sekundární prevenci spolu se statiny a duální antiagregační léčbou (9). Také v indikaci chronické ischemické choroby srdeční, která není indikována k invazivnímu řešení, je kombinace betablokátorů a inhibitorů ACE silně doporučena (10).

Závěr

Fixní kombinace perindoprilu a bisoprololu je jednoznačně indikována v léčbě chronického srdečního selhání, ischemické choroby srdeční, jak po akutním infarktu myokardu, tak

v chronické fázi. Též u nemocných s hypertenzí a srdečním selháním či ICHS je doporučena.

Od ledna 2017 je na český trh uváděna nová fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu pod názvem Cosyrel v silách 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg a 5 mg/10 mg a 5 mg/5 mg, kdy první hodnota je dávka bisoprololu druhá perindoprilu (11). S přípravkem Cosyrel přichází vstřícný krok k našim nemocným, kteří musejí často užívat velké množství léků. Dva léky v jedné tabletě vedou ke zlepšení pohodlí, compliance nemocného, a tedy i účinnosti léčby.

LITERATURA

- Špinar J, Vítvec J. Perindoprilum. Remedica 2005; 15: 121–135.
- Remko M, Remková A. Perindopril arginin: nová sůl inhibitoru ACE perindoprilu a její přínos. Remedica 2007; 17: 421–424.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G, et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. Am J Med 1992; 92:79 s-83s.
- Špinar J, Vítvec J. Betablokátorů. Acta medica 2016; 6: 10-17.
- Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. Vnitřní Lek 2015; 61: 410-416.
- Vítvec J, et al. Léčba kardiovaskulárních onemocnění. 1. vydání Praha; Grada Publ. 2018; s. 208.
- Metra M, Nodari S, Bordonali T, et al. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure: from pathophysiology to clinical pharmacology and trial results. Ther Clin Risk Manag. 2007; 3: 569-578.
- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítvec J. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor Vasa 2016; 59: 63-63.
- Kala P, Mates M, Želízko M, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor Vasa 2017; 59: e613–e644.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37: 2315-2381.
- Špinar J, Vítvec J, Špinarová L. Bisoprolol a perindopril – optimální kombinace pro nemocné s ICHS a srdečním selháním. Farmakoterapie 2017;13(1): 80–86.