

Je prevence kardiovaskulárních příhod otázkou zvolené terapie?

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Možností intervence rizikových faktorů aterosklerózy (a kardiovaskulárních onemocnění) přibývá. Je ale zřejmé, že ne všechny způsoby modifikace rizikového profilu účinkují stejně na výskyt klinických příhod. O úspěchu intervence rozhoduje správné načasování, rozhodnutí o způsobu léčby, volba konkrétního léčebného postupu a v neposlední řadě i compliance pacienta s navrženými postupy. Dnes je jednoznačně prokázáno, že ve většině klinických situací jsou hlavními pilíři farmakologické léčby ke snížení KV rizika antihypertenzivní režimy založené na kombinaci blokátoru RAS a blokátoru kalciového kanálu většinou v kombinaci s hypolipidemickou léčbou statinem. Tento postup s prokázanou synergií účinku jistě není univerzální, ale bude vhodný pro velkou skupinu nemocných v primární i sekundární prevenci oběhových komplikací.

Klíčová slova: kardiovaskulární riziko, arteriální hypertenze, dyslipidemie, blokáda RAS, statiny, compliance.

Is prevention of cardiovascular events a question of the treatment chosen?

There are increasing options of intervention on risk factors for atherosclerosis (and cardiovascular diseases). However, it is apparent that not all methods of modifying the risk profile have the same effect on the occurrence of clinical episodes. The success of an intervention is determined by correct timing, the decision on the method of treatment, the selection of a particular treatment strategy as well as patient compliance with the proposed strategies. In most clinical settings today, antihypertensive regimens based on a combination of a RAS blocker and a calcium channel blocker usually combined with hypolipidaemic statin treatment are well established as the cornerstones of pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. This strategy with an established synergistic effect certainly is not universal, but may well be suitable for a large group of patients in primary as well as secondary prevention of circulatory complications.

Key words: cardiovascular risk, arterial hypertension, dyslipidaemia, RAS blockade, statins, compliance.

Med. praxi 2012; 9(2): 48–52

Prevencí oběhových komplikací aterosklerózy se s v posledních letech zabýváme hodně a že to není práce zbytečná potvrzují statistiky. Pohled na poslední údaje Zdravotnické ročenky potvrzuje naši úspěšnost. S trendy kardiovaskulární mortality můžeme být jednoznačně spokojeni. Úmrtnost na oběhová onemocnění představuje jedinou ze sledovaných příčin s trvale klesajícím trendem. Za období hodnocení od roku 1970 dodnes dosahuje celkový pokles počtu úmrtí z kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příčin 50 % u obou pohlaví (graf 1) (1).

Prodlužující se střední délka života v naší zemi tedy může být přičtena k dobru především úspěchům kardiovaskulární prevence. Někdy se stáváme svědky „přetahování“ o největší míru zásluh na tomto výsledku, kdy jedni přikládají největší význam změnám stravovacích zvyklostí, druhí možnostem a širšímu použití farmakoterapie a další vidí největší přínos v intervenční kardiologii. Přitom pozitivní výsledek preventivních opatření je v konečném důsledku způsoben všemi uvedenými faktory. Co tedy rozhoduje o výsledku preventivních opatření? Pokusme se určit alespoň nejdůležitější prvky úspěšné „antisklerotické“ strategie.

Stanovení rizika je základ

V úrovni individuální prevence stojí na začátku stanovení rizika. Přestože jsou skórovací systémy nedokonalé a jistě nikdy neodhadneme pravděpodobnost vaskulárních komplikací s jistotou, stratifikace rizika je nezbytná pro volbu léčebné i preventivní strategie. V případě nemocných po cévní příhodě je situace relativně jednoduchá, takový pacient spadá do kategorie nejvyššího rizika a musíme u něj využít všechny prostředky k ovlivnění rizikových faktorů. Nebudeme se rozpakovat předepsat antihypertenzivní, antiagregační a hypolipidemickou léčbu. U pacientů v primární prevenci je situace obtížnější. Pro základní orientaci použijeme odhad rizika fatální vaskulární příhody podle tabulek SCORE specifických pro Českou republiku (2). Pro určení výsledného rizika musíme zohlednit i běžné rizikové faktory, s nimiž SCORE nepočítá – metabolický syndrom a jeho jednotlivé komponenty, rodinnou anamnézu atd. Navíc tabulky SCORE nelze použít pro věkovou kategorii nižší než 40 let, ačkoli všichni chápeme, že i mezi mladšími pacienty najdeme osoby s výrazně odlišným rizikovým profilem. Proto je potěšitelné, že v posledních evropských doporučeních pro diagnostiku a léčbu dyslipi-

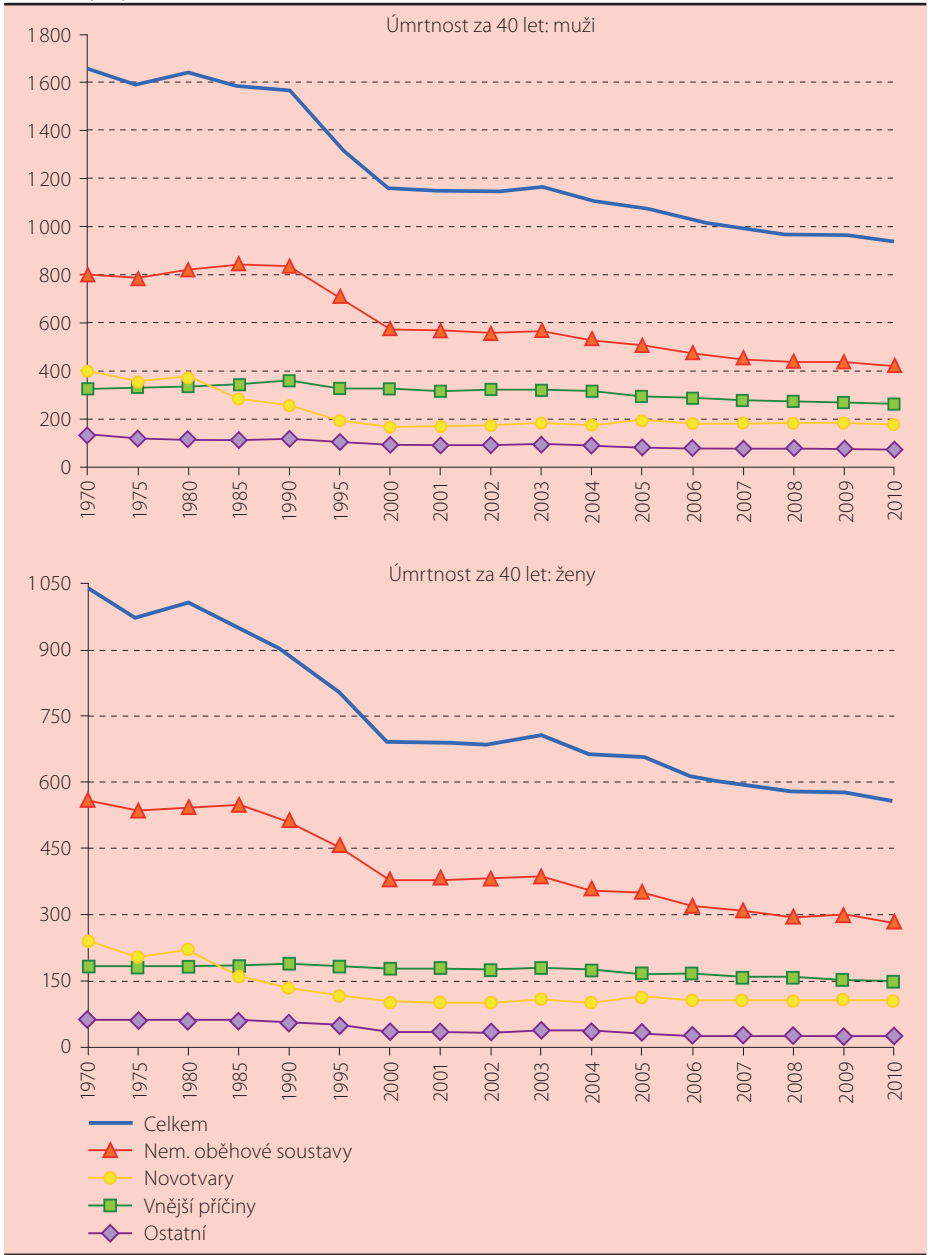
demií najdeme tabulku relativního rizika. Tu lze použít pro jakoukoli věkovou kategorii a udává relativní nárůst rizika vyšetřovaného ve vztahu k referenční osobě s charakteristikami v levém dolním rohu tabulky (graf 2) (3).

Tedy nekuřák s optimálním krevním tlakem a hladinou celkového cholesterolu má 12× nižší riziko než kouřící hypertonik s hypercholesterolemii. Podle stanoveného rizika volíme léčebný cíl i prostředky, jak ho dosáhnout. V neposlední řadě se na základě rizikovosti rozhodujeme o časování léčby – zdali můžeme odložit případnou indikaci farmakoterapie a vyčkat efektu režimových opatření nebo musíme zahájit medikamentózní léčbu ihned.

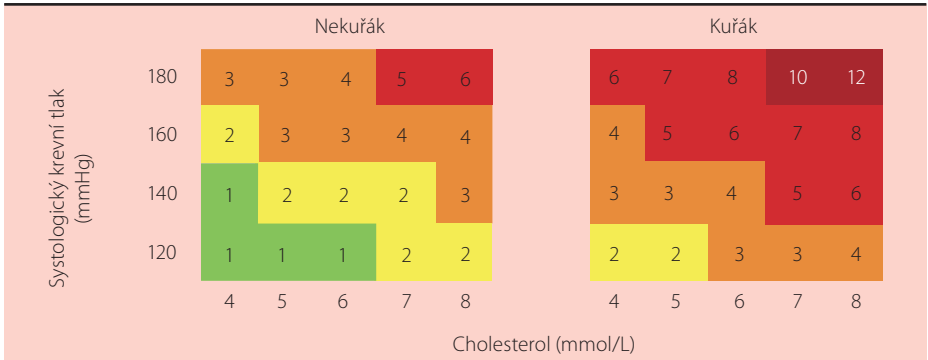
Kdy zahájit intervenci?

Časování intervence je zásadní podmínkou úspěchu antiaterosklerotických strategií. Jak ukázaly klinické studie s nemocnými s manifestním srdečním nebo renálním selháním nebo dlouho trvajícím diabetem (tedy stavy téměř vždy provázené nebo přímo způsobené pokročilou aterosklerózou), ani intenzivní modifikace rizikových faktorů nepřináší u takových pacientů potřebný efekt (4, 5, 6). Příčiny není třeba rozebírat. Cévní poškození stojí v centru začarovaného kruhu

Graf 1. Vývoj úmrtnosti v ČR od roku 1970 (na 100 000 osob)



Graf 2. Tabulka relativního kardiovaskulárního rizika



vedoucího k orgánovému poškození ústícího v další proaterogenní změny vnitřního prostředí. Proto je třeba intervenci zahájit včas. V ideálním světě by taková intervence probíhala od nejnižších věkových kategorií formou zavedení zdravých dietních a pohybových návyků – tedy

přirozené dodržování zásad zdravého životního stylu „od kolébky“. Vraťme se ale do reality každodenní praxe, v níž se snažíme k dodržování režimových opatření přesvědčit alespoň ty, u nichž zjistíme rizikové faktory. Na druhé straně, režimovou intervencí můžeme skutečně zahájit

velmi brzy a bez rizika vedlejších účinků. Navíc existují důkazy o tom, že kardiovaskulární riziko lze takovými změnami podstatně ovlivnit (7). Obecná doporučení (nekouřit, udržovat přiměřenou tělesnou hmotnost, konzumovat hojně ovoce a zeleniny, co nejvíce se pohybovat) mají téměř univerzální platnost a lze je široce využít ve všech věkových kategoriích. Naproti tomu rozhodnutí o zahájení farmakologické léčby musí být vždy individuální a není možné dát jednotný návod. Přesto i v oblasti medikamentózní terapie můžeme určit některé obecné vlastnosti, které předurčují úspěch léčby v prevenci oběhových komplikací.

Účinnost především

Jakkoli se poznámka o účinnosti jako hlavní podmínce úspěchu preventivního působení farmakoterapie může zdát zbytečná, je velmi podstatná. Samozřejmě, že chceme, aby podávaná farmakoterapie účinně ovlivňovala rizikové faktory, pro kterou ji indikujeme. Potřebujeme antihypertenziva, která dovedou léčeného k cílové hodnotě krevního tlaku, hypolipidemika umožňující dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu, antikoagulanty účinně ovlivňující koagulační časy. Údaje o tomto druhu účinnosti jsou známy a dostupné u všech používaných léčiv a uvědomujeme si rozdíly mezi jednotlivými lékovými skupinami i molekulami v rámci nich. S účinností souvisí i další parametr úspěchu kardiovaskulární prevence a tím je použití dostatečných dávek medikamentů. Víme z různých sledování, že dávkování antihypertenziv i hypolipidemik, jako hlavních pilířů KV prevence, je nedostatečné a tak můžeme vysvětlit i nespokojivý stav v dosahování cílových hodnot i v nejrizikovějších skupinách nemocných (8, 9). Volba správné dávky studiemi (a klinickou praxí) ověřeného léčiva tedy zcela jistě ovlivňuje úspěch preventivních opatření. Nejdůležitějším parametrem účinnosti zůstává ovlivnění výskytu vaskulárních příhod a úmrtnosti. Tuto úroveň důkazů nemusí nutně mít každý z používaných léků; preferovaná by měla být ta varianta farmakoterapie, která touto úrovní důkazů disponuje. Zajímavé ale je, že i při srovnatelné účinnosti hodnocené ovlivněním primárního léčebného cíle (kontrola hypertenze, snížení koncentrace aterogenních lipidů) hovoří výsledky přímého srovnání různých léčebných postupů často ve prospěch jednoho z nich. Tuto situaci známe dobře z použití různých antihypertenzivních režimů.

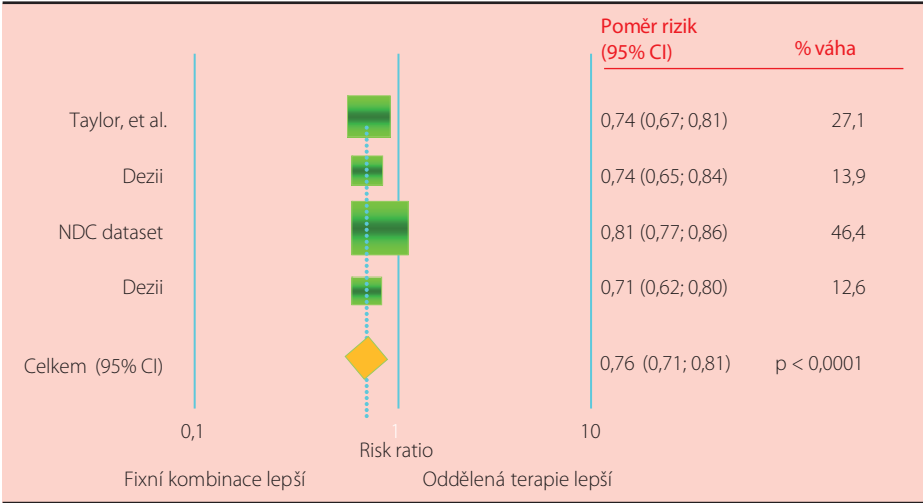
Několik opakovaně citovaných studií srovnávalo použití různých kombinací antihyper-

tenzivní léčby a jejich vliv na výskyt vaskulárních příhod. Přestože účastníci hodnocení dosahovali téměř shodné kontroly krevního tlaku, byly výsledky zásadně odlišné podle typu intervence. Nejprve nás studie ASCOT přesvědčila, že léčba inhibitory ACE v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu je lepší než kombinace betablokátoru+thiazidové diuretikum a poté nám studie ACOMPLISH ukázala, že první z těchto kombinací působí příznivěji než ACE inhibitor podávaný s thiazidovým diuretikem (10, 11). Dnes tedy můžeme říci, že při léčbě arteriální hypertenze založené na kombinaci blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu (BKK) můžeme očekávat lepší dlouhodobý výsledek než při použití jiných kombinací antihypertenziv. Tuto skutečnost ostatně odráží i poslední revize evropských doporučení pro léčbu arteriální hypertenze (12). Když se však zmiňujeme o kombinacích antihypertenziv, nelze se vyhnout problematice kombinované farmakoterapie při nutnosti intervence více rizikových faktorů.

Možnost použití v kombinaci – zásadní předpoklad úspěchu

Účinná modifikace rizikových faktorů nepochybně představuje zásadní faktor úspěchu prevence oběhových komplikací. Vzhledem k faktu, že většina nemocných má rizikových faktorů více a my víme, že jediné jejich současné intervence vede k razantnímu snížení celkového rizika, používáme většinou kombinaci farmakologickou léčbu. A proto je požadavek na kombinovatelnost dalším zásadním předpokladem úspěchu. Jenom dva příklady za všechny. Víme, že přidáme-li k terapii BKK inhibitor systému RAS může se synergické působení těchto lékových skupin projevit zmírněním výskytu nežádoucích edémů dolních končetin způsobovaných terapií BKK. Změna distribuce průtoku krve glomerulem při kombinaci BKK (vedoucí k dilataci vas afferens) za současné léčby inhibitory RAS (způsobující dilataci vas efferens) napomáhá ke zmírnění nepříjemné retence tekutin (13). Jak ukázal uvedený příklad, tato kombinace je nejen dobře tolerovaná, ale přináší i synergické pozitivní působení. A synergii působení známe i z kombinace antihypertenzivních a hypolipidemických strategií – tedy dvou nejosvědčenějších postupů kardiiovaskulární prevence. Ve výše citované studii ASCOT byla prokázána významná synergie kombinace perindopril-amlodipin+atorvastatin. Ta snižovala výskyt fatálních i nefatálních infarktů myokardu o 53 %. Přitom přidání atorvastatinu

Graf 3. Použití fixních kombinací antihypertenziv zlepšuje compliance. Metaanalýza čtyř klinických studií



k léčbě betablokátor + diuretikem snížilo výskyt infarktů myokardu pouze o 16 %, jak ukazuje graf 3 (14). Vysvětlením příčin se zabývala řada autorů a dnes víme, že existují významné odlišnosti v ovlivnění metabolických parametrů, centrálního krevního tlaku a další popisované rozdíly. V každém případě, v rámci široké palety možností terapie arteriální hypertenze, dyslipidemie a dalších rizikových faktorů se některé kombinace léčebných postupů zdají být úspěšnější než jiné. Pozoruhodné jsou v nedávné době publikované analýzy sledující výsledky ovlivnění „nejtvrdšího“ ze sledovaných ukazatelů efektu léčby – celkové mortality – v rámci klinických studií s antihypertenzivy. Tato metaanalýza shrnula výsledky 19 velkých klinických sledování hodnotících terapii inhibitory ACE a AT1 blokátory u více než 165 000 nemocných. Zajímavým výsledkem bylo zjištění, že celkovou mortalitu ovlivnila pouze terapie inhibitory ACE a nejpřesvědčivěji z nich perindopril (o 13 %, p < 0,001), zatímco terapie AT1 blokátorem celkovou mortalitu neovlivnila (15). Vysvětlení hledáme nejspíše v odlišnostech farmakokinetiky a farmakodynamiky. Ve srovnání se AT1 blokátory navozuje terapie ACEi vzestup koncentrací bradykininu, který zodpovídá za manifestaci hlavního nežádoucího účinku ACEi (dráždivého kašle), ale jak se ukázalo, představuje rovněž klíčový faktor pro kardioprotektivitu inhibitorů ACE. Právě perindopril má k bradykininu vysokou afinitu a zachovává tak jeho normální hladinu (16). Spolu s obecnými předpoklady, které musí splňovat každé úspěšné antihypertenzivum, resp. blokátor RAS (vysoké trough-to-peak ratio zaručující dlouhodobou účinnost, vysoká afinita k tkáňovému ACE, příznivé působení na metabolismus glukózy a inzulinovou senzitivitu) jsou to

pravděpodobně nejdůležitější příčiny zjištěných rozdílů v ovlivnění celkové mortality.

A na co nesmíme zapomenout?

Všechny výše uvedené úvahy mají své opodstatnění a vědomě (nebo podvědomě) se jimi řídíme při volbě léčebné strategie. Nesmíme ale zapomenout na jeden velmi důležitý aspekt. Je jím spolupráce nemocného a jeho ochota dodržovat stanovený léčebný režim dlouhodobě. Víme z literárních údajů i klinických hodnocení, že nemocní léčení antihypertenzivy a hypolipidemiky patří k nejméně „spořádaným“ uživatelům léčiv. Obecně se compliance léčených těmito lékovými skupinami zmenšuje s časem od indikace a perzistence nemocných (délka jejich setrvání u předepsané léčby) závisí i na řadě dalších faktorů na straně léčiva (např. profil nežádoucích účinků, denní doba dávkování, celkový počet předepsaných tablet atd.) i na straně pacienta (věk, kognitivní funkce, polymorbidita, sociální statut apod.). Jistě nemůžeme být spokojeni s faktem, že až 60 % indikovaných k léčbě statinem terapii přeruší během prvního roku a v populaci hypertoniků to není jinak (17). Důraz na compliance a dlouhodobou adherenci k léčbě přitom představuje základní požadavek. Ani nejlépe fungující, zdokumentovaná a tolerovaná léčba nemůže fungovat, v případě, že ji nemocný neužívá. Kromě toho, že pacienty opakovaně edukujeme o správném užívání předepsané medikace a důvodech, proč je důležitá, můžeme compliance s farmakologickou léčbou zlepšit volbou léčiv s nízkým výskytem nežádoucích účinků, jednoduchým dávkovacím schématem a samozřejmě, racionální indikací terapie. V rámci posledního požadavku naplňujeme i další předpoklad úspěchu – nízký celkový počet užívaných tablet. V posledním bodě jsou nám nápomocny

v poslední době populární fixní kombinace léčiv. Nejvíce jich máme k dispozici v terapii arteriální hypertenze (typicky a delší dobu dostupné blokátory RAS + diuretikum, nověji blokátory RAS + BKK), ale známe je i z léčby metabolických onemocnění (např. fixní kombinace statin+BKK, kombinace metformin+inhibitor DPP-IV apod.). Je známo, že použití fixní kombinace zvyšuje compliance přinejmenším o jednu čtvrtinu (graf 3, podle 17).

Není divu, že poslední verze doporučení pro léčbu arteriální hypertenze výslovně uvádí, že by fixní kombinace měla být použita vždy, když je to možné (12).

Je úspěch prevence kardiovaskulárních příhod otázkou zvolené terapie?

Zcela určitě je volba léčebné strategie podstatná a spolurozhoduje o výsledku preventivních strategií. Hledání odpovědi na tuto otázku bychom ale mohli pojmut výrazně komplexněji. Existuje jistě nemálo dalších důležitých faktorů, které bychom měli také zohledňovat. Nakonec se však tváří v tvář konkrétnímu pacientovi ve zcela unikátní konstelaci rizik musíme rozhodovat individualizovaně a léčbu přizpůsobit jeho konkrétní situaci. Tedy obecný recept na úspěch preventivních opatření opět neposkytneme. Na druhé straně je pravdou, že účinnost prevence KV příhod založené na léčbě hypertenze kombinací ACEi + BKK a léčbě dyslipidemie statinem patří k nejlépe zdokumentovaným nejen v kardiologii, ale i v medicíně vůbec. Proto lze předpokládat, že její použití u nemocných

s vysokým kardiovaskulárním rizikem povede nejen k dobré kontrole rizikových faktorů, ale (především) k zabránění manifestace vaskulárních příhod.

Literatura

1. Zdravotnická ročenka České republiky 2009. Ústav zdravotnických informací, www.uzis.cz.
2. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitr Lek 2007; 53(2): 181–197.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis. 2011; 217(1): 3–46.
4. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007 Nov 29; 357(22): 2248–2261.
5. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009 Apr 2; 360(14): 1395–407.
6. The Accord Study Group. Effects of intensit blood-pressure kontrol in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010, Mar 14, dostupné na www.nejm.org.
7. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. Circulation. 2006 Jul 11; 114(2): 160–167.
8. Vrablík M, Freiburger T, Lánská V, et al. Projekt Atraktiv: zlepšení kardiovaskulární prevence v podmínkách primární péče v České republice. Vnitr Lek 2008; 54(12): 1131–1139.
9. Mayer O jr., Šimon J, Galovcová M, et al. Úroveň sekundární prevence ischemické choroby srdeční u českých pacientů ve studii EUROASPIRE III. Cor Vasa 2008; 50: 156–162.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366: 895–906.

11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008; 359: 2417–2428.

12. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009 Oct 15.

13. Osterloh I. The safety of amlodipine. Am Heart J 1989; 118: 1114–1120.

14. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J 2006; 27: 2982–2988.

15. Bertrand ME, Mourad J, Boersma E, et al. Impact of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality in hypertension trials. European Society of Cardiology Congress 2011, oral session.

16. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. Eur J Pharmacol 2007; 577: 1–6.

17. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487–497.

18. Bangalore S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. J Clin Hypertens 2006; 8(Suppl A): P-157.

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 26. 1. 2012

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 1, 128 02 Praha
vrablikm@seznam.cz

