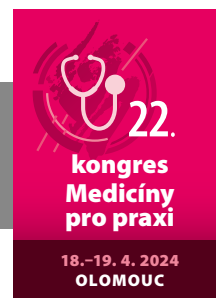


Zaznělo na 22. kongrese Medicíny pro praxi

V Olomouci 18.–19. dubna 2024



Kam kráčí kardiovaskulární prevence aneb jak žít déle

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Jaromíra Ožany

Diabetologická, endokrinologická a kardiologická ambulance Zábřeh
Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace FN Olomouc

Problematikou cévního věku a jeho využití k motivaci pacientů k léčbě hypertenze a dyslipidemie se ve své přednášce na 22. kongresu Medicíny pro praxi, který proběhl v dubnu 2024 v Olomouci, zabýval MUDr. Ožana. Ukázal, že stáří cév určuje KV riziko a je prediktorem délky přežití. Koncept předčasného stárnutí cév je také vysvětlením, proč zahájit léčbu uvedených KV rizikových faktorů včas a nejlépe současně. Na kazuistice 40letého kuřáka s nově zjištěnou hypertenzí a zvýšenou hladinou LDL cholesterolu demonstroval, jak KV riziko a potřebu léčby mladému asymptomatickému jedinci vysvětlit. Podrobněji se věnoval adherenci k léčbě. Rozdělil pacienty s nízkou adherencí k léčbě do 3 skupin a prezentoval praktické tipy, jak u jednotlivých skupin adherenci zvýšit. Zdůraznil výhodu fixních kombinací antihypertenziv se statinem, které prokazatelně nejen zvyšují adherenci a vedou k lepší kompenzaci KV rizikových faktorů než volné kombinace stejných účinných látek, ale snižují také riziko KV příhod, a dokonce i KV mortalitu. Jediná tableta denně tak může být pro pacienta s hypertenzí a dyslipidemií elixírem mládí.

Cévní věk jako ukazatel KV rizika

Pro kardiovaskulární (KV) zdraví je zásadní zdravý cév, které odráží tzv. cévní věk. V době, kdy jsou hlavní příčinou smrti KV onemocnění, platí, že člověk je tak starý, jak staré jsou jeho cévy. Nová evropská doporučení (ECS/EAS)

zdůrazňují faktor času pro celoživotní management KV rizika (1–3). Stárnutí cév podporuje řada faktorů ovlivnitelných i neovlivnitelných. Ty ovlivnitelné zahrnují kouření, vysokou hladinu LDL cholesterolu, vysoký krevní tlak, nadváhu/obezitu a fyzickou inaktivitu.

Příznivým faktem je, že 80 % KV příhod včetně infarktů myokardu a cévních mozkových příhod je preventabilních. S ovlivněním rizikových faktorů je ale třeba začít včas. Bylo totiž doloženo, že i malá změna krevního tlaku nebo hladiny LDL cholesterolu může významně zlepšit prognózu jedince, trvá-li dostatečně dlouho. Celoživotní expozice kombinací hladiny LDL cholesterolu nižší o 1 mmol/l a systolickému tlaku krve nižšímu o 10 mmHg byla spojena s 80% snížením celoživotního rizika KV onemocnění a 68% snížením rizika úmrtí z KV příčin (4). Metaanalýza 38 randomizovaných kontrolovaných studií prezentovaná na kongresu ESC 2023, která zahrnovala přes 275 tisíc pacientů, ukázala, že snížení hladiny LDL cholesterolu o 1 mmol/l po dobu necelých 4 let při léčbě statiny, ezetimibem, jejich kombinací nebo PCSK9 inhibitory vede ke snížení KV mortality o 22 % (5).

Jak hypercholesterolemie, tak hypertenze jsou faktory, které urychlují stárnutí cév. K akceleraci stárnutí cév přispívají i další faktory, které mohou být přítomné již v mladém věku, jako je obezita, kouření, nedostatek pohybové aktivity či vznik diabetu. U mladších jedinců je proto vhodné stanovit cévní věk.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

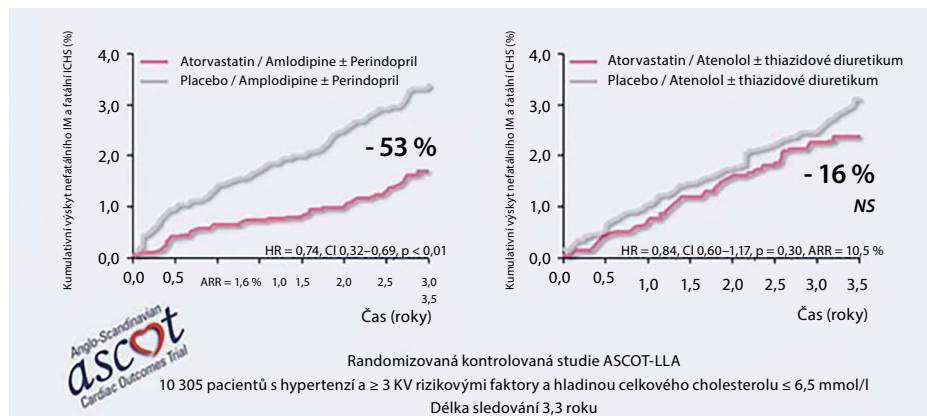
Cit. zkr: Med. Praxi. 2024;21(3):177-182

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová

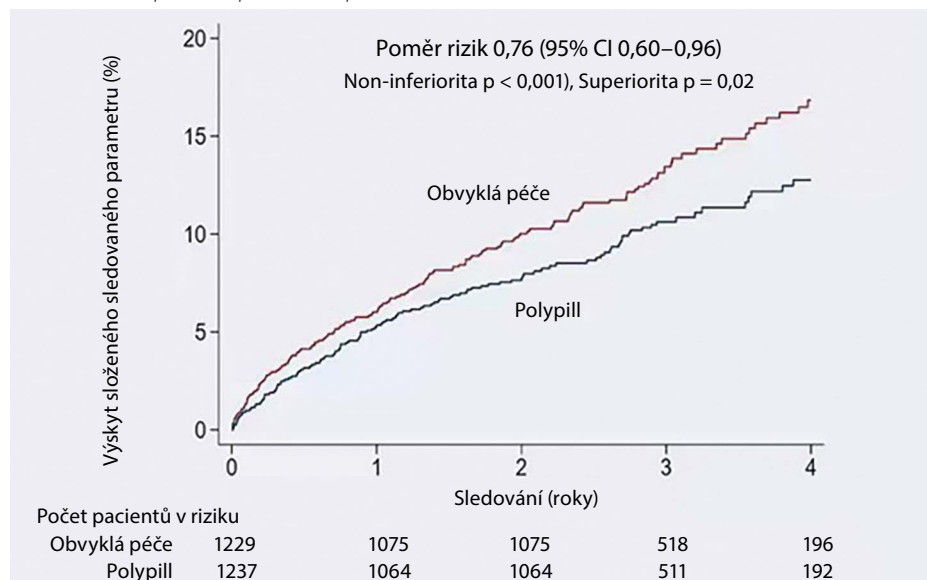
zafarova@seznam.cz

Obr. 1. Snížení rizika KV příhod při přidání atorvastatinu k perindoprilu + amlodipinu nebo k atenololu + thiazidovému diuretikum ve studii ASCOT-LLA (10)



IM – infarkt myokardu, ICHS – ischemická choroba srdeční, KV – kardiovaskulární

Obr. 2. Snížení rizika složeného parametru (KV mortalita, infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda, urgentní koronární revaskularizace) při volné a při fixní kombinaci kyseliny acetylsalicylové, statinu a ACEI u pacientů po IM nebo po CMP (17)



Z konceptu časného stárnutí cév vyplývá, že absence včasné intervence KV rizikových faktorů znamená promarněný čas, kdy dochází k postupnému ireverzibilnímu poškození stěny cév. Naopak včasná intervence může vývoj zvrátit a stárnutí cév významně zpomalit (6).

Kazuistika – 40letý muž s náhodně zjištěnou hypertenzí a dyslipidemií

U 40letého muže, který pracuje jako IT specialista, s ničím se neléčí, chodí 4–5x týdně do fitness a kouří IQOS 20 náplní/den, byl náhodně naměřen krevní tlak (TK) 154/110 mmHg. 24hodinové monitorování TK ukázalo průměrnou hodnotu 155/94 mmHg. Následně u něj byla zjištěna také dyslipidemie – celkový cholesterol 6,6 mmol/l a LDL

cholesterol 4,8 mmol/l (triglyceridy a HDL cholesterol byly v normě).

Uvedený nález u 40letého pacienta nelze bagatelizovat, přestože nejsou přítomny žádné příznaky, nález je náhodný a pacient intervenci odmítá. Takovému pacientovi lze význam hypertenze a dyslipidemie vysvětlit pomocí cévního věku. Tabulky cévního věku vycházející z tabulek SCORE ukazují na základě přítomných rizikových faktorů, jakému stáří odpovídají cévy daného pacienta (7). Na argument, že např. žena stará 50 let má cévy odpovídající 66leté ženě, nebo že 50letý muž s akumulací KV rizikových faktorů má cévní věk 90 let, pacienti obvykle dobře reagují. U popisovaného pacienta byl použit online kalkulátor cévního věku, kam se zadává věk a zjištěné rizikové faktory. Kalkulátor vypočítal

cévní věk pacienta na 62 let a 9 měsíců. Tento kalkulátor lze použít i k ilustraci efektu léčby, po dosažení hodnot TK a LDL cholesterolu dosažených při léčbě.

Léčba hypertenze je rozdělena do postupných kroků. U většiny pacientů je podle současných doporučení nutné zahájit léčbu dvojkombinací antihypertenziv, pouze asi u 20 % hypertoniků stačí monoterapie. V prvním kroku je doporučen ACEI nebo sartan + blokátor kalciového kanálu (BKK) nebo diuretikum. Dávku je třeba vytitrovat na maximální tolerovanou. Dvojkombinací antihypertenziv lze dosáhnout kompenzace TK asi u 60 % pacientů. V každém kroku léčby hypertenze jsou preferovány fixní kombinace (8). Pro tohoto pacienta zvolil lékař perindopril + amlodipin.

Kromě dvojkombinace antihypertenziv je u něj potřeba nasadit léčbu dyslipidemie. Zvolen byl atorvastatin. U pacientů s hypertenzí a dyslipidemií prokázal atorvastatin v porovnání s placebem snížení rizika KV příhod o 36 % během 3,5 let (9). Navíc bylo prokázáno synergické působení atorvastatinu s perindopilem a amlodipinem. Přidání atorvastatinu k této kombinaci ACEI + BKK vedlo ve studii ASCOT-LLA v porovnání s přidáním placeba ke snížení rizika KV příhod o 53 % během 3,3 roku (Obr. 1) (10).

Jak zlepšit adherenci k léčbě hypertenze a dyslipidemie

Asymptomatické zdánlivě zdravé pacienty s hypertenzí a dyslipidemií je třeba k intervenci KV rizika nejen přesvědčit, ale dosáhnout i dlouhodobé adherence k léčbě. Adherence k léčbě hypertenze a dyslipidemie v čase rapidně klesá. Již po 6 měsících užívá předepsanou terapii jen 36 % nemocných (11). Je to dáno asymptomatickou povahou těchto onemocnění.

Důvody non-adherence lze rozdělit do 3 skupin. Do první skupiny spadají osobnostní charakteristiky pacientů. Jde o jedince, kteří léčbu primárně odmítají, nebo na její užívání zapomínají. Tyto pacienty je třeba identifikovat a věnovat jim zvýšenou pozornost.

Asi největší skupinu pacientů s non-adherencí k léčbě tvoří jedinci, kteří nechápou, že mají vysoké KV riziko a jak toto riziko medikace snižuje. Právě u těchto nemocných je potřebná pečlivá, pravidelná a opakovaná

INZERCE

INZERCE

edukace s využitím nástroje výpočtu cévního věku, který dokáže zvýšit jejich motivaci k léčbě. Takovým pacientům je třeba také vysvětlit, co to znamená infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, jaké mají důsledky a dopad na kvalitu života pacienta (dušnost, otoky, omezení pohyblivosti, inkontinence apod.). Hmatatelně je možné stáří cév ukázat pomocí metod, často dostupných v ambulancích, jako je měření rychlosti šíření pulzní vlny (poměr kotníkových tlaků), pomocí něhož lze pacientovi demonstrovat tuhnutí cév a pokročilost aterosklerózy, nebo ultrasonografie karotických tepen, pomocí které je možné pacientovi vizualizovat větší tloušťku intima/media nebo aterosklerotické pláty.

Třetí skupinu pacientů s nízkou adheencí tvoří jedinci s vysokým počtem tablet, které musejí denně užívat, se složitým schématem dávkování nebo s nežádoucími účinky. S tím lze velmi dobře pracovat. Bylo prokázáno, že se stoupajícím počtem tablet denně klesá adherence (12). Studie, na které se podílela i česká centra, ukázala, že užívání 1 tablety denně nedodrží 10 % léčených, non-adherence při 2 tabletách denně se zvyšuje na téměř 20 % a zvýšení počtu předepsaných léků ze 2 na 3 opět zdvojnásobí počet pacientů, kteří nedodrží léčebný režim. Z pacientů, kteří užívají 5 tablet denně, nedodrží léčebný režim téměř 50 % a z pacientů, kteří mají denně polypil, je to většina (12).

Vysoký počet tablet u 1 pacienta lze snadno vyřešit použitím fixních kombinací. U pacientů s KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem bylo použití fixních kombinací účinných

láték v porovnání s obvyklou péčí spojeno se zvýšením adherence o 44 % (13–16).

Již delší dobu je znám efekt fixních kombinací antihypertenziv a hypolipidemik na větší snížení TK a hladiny LDL cholesterolu v porovnání s volnými kombinacemi stejných účinných látek. Nedávná studie SECURE ale hodnotila dopad fixních kombinací těchto látek na KV riziko pacientů po IM nebo CMP. Všichni pacienti dostali standardní léčbu – kyselinu acetylsalicylovou, statin a ACEI, přičemž jedna skupina užívala tuto terapii v samostatných tabletách a druhá skupina dostala tzv. polypil obsahující všechny 3 účinné látky v 1 tabletě. Během 4 let sledování bylo u skupiny s polypil zjištěno o 24 % nižší riziko složeného sledovaného parametru zahrnujícího KV mortalitu, infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu a urgentní koronární revaskularizaci (HR = 0,76, p = 0,02), (Obr. 2). Navíc KV mortalita byla u pacientů s polypil o 33 % nižší než při standardní léčbě. Tato studie jako první prokázala mortalitní přínos při používání fixních kombinací s cílem zlepšení adherence k léčbě (17). Znamená to o třetinu KV úmrtí méně pouze díky použití fixní kombinace.

Fixní kombinace perindoprilu, amlodipinu a atorvastatinu

Přínos fixních kombinací dokládají i výsledky dosažené s konkrétním přípravkem obsahujícím fixní kombinaci perindoprilu, amlodipinu a atorvastatinu (Lipertance®) v porovnání s fixní dvojkombinací perindopril + amlodipin ve volné kombinaci s atorvastatinem. Zatímco trojkombinace podávaná ve 2 tabletách vedla

ke snížení rizika velkých KV příhod (srdeční selhání, fibrilace síní, akutní koronární syndrom, koronární revaskularizace, CMP, intermitentní klaudikace, akutní ischemie končetin, recidivující ischemická příhoda, náhlá smrt) o 9 %, stejná trojkombinace v jediné tabletě denně dosáhla 18% snížení rizika těchto příhod (18). Fixní kombinace perindoprilu, amlodipinu a atorvastatinu je k dispozici v různých kombinacích sil, takže ji lze využít v nízkých dávkách u mladších pacientů, u nichž se zahajuje léčba, ve vyšších dávkách u starších polypragmatických pacientů, kde využitím fixní kombinace sníží počet denně užívaných tablet, ale i třeba u obézních diabetiků nebo pacientů starších 60 let.

Závěr

Hypertenzi a dyslipidemii je výhodné intervenovat včas a současně. U pacientů s nově zachycenou hypertenzí je na místě pátrat také po případné dyslipidemii a využít společnou intervenci obou rizikových faktorů najednou, nejlépe ve fixní kombinaci. Včasná léčba může být navíc méně agresivní, protože využívá dlouhodobý efekt malého snížení rizikových faktorů. Účinným nástrojem pro zvýšení motivace pacientů k léčbě těchto asymptomatických poruch je cévní věk. Informace o cévním věku a jeho vývoji během léčby dokáže zvýšit adheenci, podobně jako využití fixních kombinací antihypertenziv a hypolipidemik, které lze pacientům podávat jako „elixír mládí“ v jediné tabletě denně hrazené ze zdravotního pojištění.

24C2LIPAR768

LITERATURA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Vráblík M, Piňha J, Blaha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Hypertenze a KV prevence* 2019;2:68-77.
3. Čiličková K. Čas, klíčový hráč v redukci srdečněcévního rizika. *Medical Tribune* 25/2019. Available from: <https://www.tribune.cz/archiv/cas-klucovy-hrac-v-redukci-srdecnecevnioho-rizika/>.
4. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Oct 8;322(14):1381-1391. doi: 10.1001/jama.2019.14120. PMID: 31475726; PMCID: PMC6724415.
5. Burger PM, Dorresteyn JAN, Koudstaal S, et al. Course of the

- effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: a meta-analysis of 59 trials. *Eur heart J* 2023;44(Suppl 2):ehad655.2515.
6. Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016 Nov 26; 388(10060):2665-2712.
7. Cuende JJ, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2351-2358.
8. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.

9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-1158.
10. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(24):2982-2988.
11. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1147-1152.
12. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017 Nov;70(5):1042-1048.
13. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A po-

lypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 12;64(6):613-621.

14. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014 May 27;348:g3318.

15. Thom S, Poulter N, Field J, et al; UMPIRE Collaborative

Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):918-929.

16. Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Med*. 2015 Aug 11;12(8):e1001862.

17. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention.

N Engl J Med. 2022 Sep 15;387(11):967-977.

18. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al; Brisighella Heart Study Group. Impact of simultaneous management of hypertension and hypercholesterolemia with ACE inhibitors and statins on cardiovascular outcomes in the Brisighella Heart Study: A 8-year follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Sep;32(9):2246-2254. doi: 10.1016/j.numecd.2022.06.017. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35843791.