

Zaznělo na XVI. kongrese Medicíny pro praxi

Praha, 4.–5. října 2019



Vaskulární věk

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Na XVI. kongrese Medicíny pro praxi, konaném 4. října 2019 v Praze, zazněla přednáška prof. MUDr. Vladimíra Sošky z Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně na téma Vaskulární věk. Profesor Soška se ve své přednášce věnoval problematice kardiovaskulárního rizika (KVR), a zejména pak otázkám hypercholesterolemie a arteriální hypertenze z pohledu dopadů jejich dlouhodobého působení na lidský organismus. Součástí přednášky bylo i shrnutí nejnovějších trendů v léčbě hypercholesterolemie, a to jak s ohledem na nová doporučení z roku 2019, tak s ohledem na poznatky o významu a vlivu adherence pacientů k farmakoterapii ve vztahu k úspěchu léčby.

Jsou naše tepny stejně staré jako my? Jak rychle tepny stárnou?

Podobně jako jiné tkáně a orgány našeho těla i tepny podléhají kumulativní zátěži. Nadměrná kumulativní zátěž tepen vede k jejich rychlejší degeneraci a biologický stav arterií pak v takovémto případě nemusí korelovat s kalendářním věkem daného jedince. Pro jednoduchý odhad stáří tepen u konkrétního člověka lze využít tabulek SCORE. Pokud chceme zjistit, jakému kalendářnímu věku odpovídají cévy našeho pacienta, v tabulce SCORE vyhledáme hodnotu kardiovaskulárního rizika této konkrétní osoby a následně hledáme v tabulce SCORE, jakému věku odpovídá toto kardiovaskulární riziko při hodnotě TK 120 mmHg a hodnotě celkového cholesterolu 5 mmol/l u nekuřáka/nekuřačky. Tedy čtyřicetiletý kuřák s hladinou cholesterolu 6 mmol/l a TK 140 mmHg má vaskulární věk 60 let (viz obr. 1). Při správné léčbě toho pacienta a při dosažení dostatečné kontroly krevního

tlaku a hladiny cholesterolu, jsme pak schopni dosáhnout snížení jeho cévního věku.

Základní rizikové faktory stárnutí tepen a jejich efekt

Typickými základními faktory, které se na kumulativní zátěž tepen podílejí největší měrou, jsou hypercholesterolemie, arteriální hypertenze a diabetes mellitus. Podklady pro tato tvrzení nacházíme v analýzách dat ze sledování pacientů z velkých intervenčních studií WOSCOPS a ASCOT. Ve studii WOSCOPS byla sledována kardiovaskulární mortalita u pacientů na terapii pravastatinem proti kardiovaskulární mortalitě pacientů na placebo. Vzhledem k významnému pozitivnímu efektu pravastatinu na redukci kardiovaskulární mortality byla tato studie po pěti letech předčasně ukončena a pacienti z placebové větve byly převedeny na léčbu pravastatinem. Překvapujícím zjištěním bylo, že i po dvaceti letech od počátku studie WOSCOPS nacházíme signifikantní rozdíl v kardiovaskulární mor-

talitě pacientů z obou větví, přičemž pacienti zařazení na terapii pravastatinem již od samého počátku studie mají kardiovaskulární mortalitu signifikantně nižší než pacienti převedení na pravastatin z placebové větve se zpožděním pěti let. Obdobné výsledky nacházíme pak i ve sledování pacientů ze studie ASCOT, která srovnávala kardiovaskulární mortalitu pacientů užívajících atorvastatin proti kardiovaskulární mortalitě pacientů užívajících placebo. Studie ASCOT byla po necelých třech a půl letech předčasně ukončena pro jasný benefit pacientů v atorvastatinové větvi a pacienti z placebové větve studie byli převedeni na terapii atorvastatinem. Při analýze kardiovaskulární mortality po patnácti letech od počátku této studie nacházíme, obdobně jako v předchozím případě, signifikantní rozdíl mezi kardiovaskulární mortalitou pacientů v obou větvích, a to ve prospěch skupiny pacientů užívajících atorvastatin od samého počátku studie ASCOT. Z těchto dat tedy zcela jednoznačně vyplývá, že včasná intervence rizikových faktorů



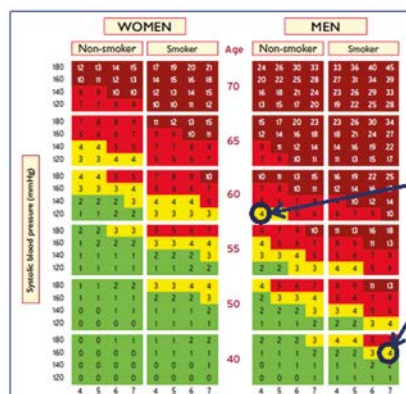
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Rutar, pavel.rutar@homolka.cz

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(5): 324–326

Článek přijat redakcí: 4. 11. 2019

Obr. 1. Výpočet vaskulárního věku pomocí SCORE

Výpočet vaskulárního věku dle doporučení Evropské kardiologické společnosti

Riziko 40letého kuřáka s rizikovými faktory je stejné (4 %) jako riziko 60letého muže bez RF

Vaskulární věk = 60

Mach F, et al. European Heart Journal 2019; 00: 178.

Obr. 2. Časový vývoj progresu aterosklerózy

Převzato z Peppe CJ. Am J Cardiol. 1998; 82(Suppl. 10A): 235–275.

prokazatelně vede k dosažení lepších klinických výsledků, a že tepny mají jakousi „biologickou paměť“, a jsou-li po několik let vystaveny nižším hodnotám krevního tlaku či nižším hodnotám cholesterolu, pak „stárnou pomaleji“.

Principy intervence základních rizikových faktorů

Zjednodušeně tedy můžeme říct, že čím dříve začneme kontrolovat rizikové faktory aterosklerózy, zahájíme léčbu arteriální hypertenze a hypercholesterolemie (a přimějeme pacienta přestat kouřit), tím lépe. Rovněž platí i to, že čím déle udržíme tyto rizikové faktory pod kontrolou, tím lépe a v případě hodnot LDL-cholesterolu ještě můžeme dodat, že čím nižší jsme schopni hodnoty LDL-cholesterolu terapií stlačit, tím lépe. Nicméně i malé snížení hodnot LDL-cholesterolu, kterého včas docílíme a které dlouhodobě udržíme, je vysoce prospěšné a má významně vyšší

klinický benefit než intenzivní farmakologická intervence zahájená s delším časovým prodlžením. Pro konečný biologický efekt arteriální hypertenze a hypercholesterolemie na cévní stěnu a rozvoj aterosklerózy je totiž podstatné nejen to, jakou měrou faktory působí, ale i po jakou dobu se tak děje. Obecně známým faktem je pak i to, že souběžné působení těchto faktorů v kombinaci výsledný patologický efekt na cévní stěnu násobí, a tedy že právě současná intervence všech rizikových faktorů je pro zdárný výsledek léčby zásadní. U hypertoniků tedy aktivně pátráme po hypercholesterolemii a naopak, u pacientů s hypercholesterolemií musíme věnovat pozornost krevnímu tlaku a léčbě arteriální hypertenze.

A jsme vůbec schopni stav tepen léčbou vylepšit?

Odpověď na tuto otázku zní ano, jsme, nicméně ne ve všech fázích. Ateroskleróza (viz

obrázek 2) je děj, který je reverzibilní jen ve své časně fázi. Jen včas zahájenou a správně vedenou terapií jsme tedy schopni dosáhnout regrese aterosklerotických změn, konkrétně jde o regresi nekalcifikovaných aterosklerotických plátů. Tohoto terapeutického efektu dosahujeme, mimo jiné, terapií statiny. Statiny ale nejsou jediné léky, které mají tento klinický efekt. Nově byla publikována data ze studie Perspective, která jasně prokázala příznivý vliv perindoprilu na regresi nekalcifikovaných aterosklerotických plátů. U pacientů ve studii Perspective užívajících perindopril byla prokázána desetkrát vyšší regrese nekalcifikovaných aterosklerotických plátů oproti pacientům užívajících jinou anti-hypertenzní terapii, a tedy kombinace statinu s perindopilem je kombinací působící synergicky proti stárnutí tepen.

Kdy zahájit terapii hypercholesterolemie

Z pohledu kardiiovaskulárního rizika rozlišujeme čtyři skupiny pacientů – pacienti s velmi vysokým, vysokým, středním a nízkým KVR. U pacientů s velmi vysokým a vysokým KVR je indikováno bezodkladné zahájení farmakoterapie hypercholesterolemie vždy. I u těchto skupin pacientů samozřejmě doporučujeme úpravu životního stylu, nicméně nečekáme na její efekt a hypercholesterolemii ihned léčíme.

Mezi osoby se středním KVR řadíme pacienty s KVR 1–5 % dle tabulek SCORE, diabetiky 1. typu do 35 let a diabetiky 2. typu do 50 let bez dalších rizikových faktorů a současně trváním diabetu méně než 10 let. U těchto pacientů individuálně zvažujeme zahájení farmakoterapie – jistě je v této skupině indikováno zahájení léčby u pacientů, kteří dosahují hodnot LDL-cholesterolu nad 4,9 mmol/l a má být vážně zváženo u pacientů s hodnotami LDL-cholesterolu 2,6–4,9 mmol/l. K pacientům se středním KV rizikem se současným výskytem dalšího rizikového faktoru, jako např. zvýšená hodnota Lp(a), albuminurie, nízká hodnota HDL-cholesterolu, hypertrofie levé komory srdeční, fibrilace síní, nealkoholická steatohepatitida, centrální obezita, fyzická inaktivita, pozitivní rodinná anamnéza a další, přistupujeme pak jako k osobám s vysokým KVR a vždy zahajujeme farmakoterapii hypercholesterolemie.

V případě pacientů v nízkém KVR, tedy s KVR pod 1 % dle tabulek SCORE, paušálně nezaha-

jujeme farmakoterapii hypercholesterolemie, ale má být zahájena při záchytu hodnot LDL-cholesterolu nad 4,9 mmol/l (kdy je důvodné podezření, že se jedná o pacienta s familiární hypercholesterolemií) a má být zvážena v případě hodnot LDL-cholesterolu 3–4,9 mmol/l.

Cílové hodnoty léčby hypercholesterolemie

Pokles hodnot LDL-cholesterolu o 1 mmol/l vede k poklesu kardiovaskulárních příhod o zhruba 20 %. Ze studií s biologickou hypolipidemickou léčbou vyplývá, že právě pacienti s extrémně nízkými hodnotami LDL-cholesterolu (kolem 0,2–0,5 mmol/l) mají nejnižší kardiovaskulární riziko a z těchto poznatků také vycházejí nové, přísnější cílové hodnoty LDL-cholesterolu.

Cílem farmakoterapie hypercholesterolemie u velmi rizikových pacientů je snížení hodnot LDL-cholesterolu alespoň o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty pod 1,4 mmol/l, u osob ve vysokém riziku pod 1,8 mmol/l. Nově byla definována skupina pacientů po recidivě akutního koronárního syndromu, kde je cílem léčby dosažení hodnot LDL-cholesterolu dokonce pod 1 mmol/l. U pacientů se středním rizikem se také zpřísnila cílová hranice LDL-cholesterolu, konkrétně na hodnotu 2,6 mmol/l, u pacientů s nízkým KVR zůstala cílová hodnota LDL-cholesterolu stejná, tedy 3 mmol/l.

Adherence

Podmínkou účinnosti farmakoterapie je dobrá adherence pacienta k terapii, neboť klinický efekt může mít jen léčba, kterou pacient skutečně užívá. Adherence pacientů k farmakoterapii je obecně nízká, a to zejména u mladších pacientů. Adherence pacienta k léčbě prokazatelně klesá s dobou trvání léčby a rovněž s počtem užívaných tablet. Do dvou let přerušuje nebo ukončuje svévolně terapii statiny až 40 % pacientů. Nízká adherence k terapii pak prokazatelně zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod, zvyšuje počty hospitalizací i celkovou mortalitu našich pacientů.

Jak adherenci pacienta k terapii vylepšit a udržet? Kromě edukace a motivace můžeme pro zlepšení adherence pacientů udělat i další krok – snížit počet tablet a zjednodušit léčebné schéma (ideální rozpis terapie z pohledu adherence pacienta je jedna tableta jednou denně ráno). Snížení počtu užívaných tablet vede

prokazatelně ke zlepšení adherence pacienta k terapii. Rovněž tak i současné zahájení terapie arteriální hypertenze spolu s terapií hyperlipidemie vede k dosažení lepší adherence pacienta k léčbě a k lepšímu dosažení cílových hodnot a významnějšímu snížení kardiovaskulárního rizika pacienta. V motivačním pohovoru s pacientem lze využít i tabulek SCORE, a to buď k demonstrování poklesu kardiovaskulárního rizika na zavedené terapii či k demonstrování vaskulárního věku pacienta, jak bylo uvedeno výše.

Závěr

Arteriální hypertenze a hypercholesterolemie jsou, spolu s diabetes mellitus, základními rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění. Jejich efekt se při současném působení na lidský organismus násobí a při současném výskytu těchto faktorů tedy naše léčebná intervence musí směřovat současně na všechny tyto faktory. Z tohoto důvodu u všech hypertoniků zcela rutinně aktivně pátráme po přítomnosti hypercholesterolemie či diabetu a naopak.

Z dostupných dat sledování pacientů v minulosti zařazených do klinických studií WOSCOPS a ASCOT jednoznačně vyplývá, že nejlepších výsledků na redukci kardiovaskulárního rizika dosáhneme jen včas zahájenou léčebnou intervencí. Čím dříve tedy zahájíme u pacienta terapii arteriální hypertenze a hypercholesterolemie a čím déle jsme pak schopni jej na terapii udržet, tím větší benefit náš pacient díky snížení kumulativní zátěže touto terapií získá. V problematice hypercholesterolemie pak za současného pohledu platí, že čím níže jsme schopni snížit plazmatické hodnoty LDL-cholesterolu, tím lépe.

Velký přínos časně zahájené farmakoterapie hypercholesterolemie se odráží i v nových doporučeních pro léčbu hypercholesterolemie z roku 2019, kde se větší pozornost věnuje pacientům se středním KVR. Jde o skupinu pacientů, kteří byli dle starších doporučení povětšinou jen sledováni, a byla jim doporučována pouze režimová opatření. Naším úkolem je mezi těmito pacienty aktivně vyhledávat ty, kteří jsou dle nových doporučení indikováni k zahájení farmakoterapie hypercholesterolemie, neboť v obrazu dat z klinických studií víme, že právě oni budou z časně zahájení léčby doživotně profitovat

a že benefit, o který je pozdním nasazením léčby připravíme, již v budoucnu nebude možné ani další léčbou dohnat. U pacientů ve středním kardiovaskulárním riziku se současným výskytem dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění je doporučeno nevyčkávat a zahájit terapii statiny okamžitě, stejně jako je tomu u pacientů s velmi vysokým a vysokým kardiovaskulárním rizikem. U pacientů se středním KVR dále zahajujeme farmakoterapii hypercholesterolemie u těch, kteří dosahují hodnot LDL-cholesterolu nad 4,9 mmol/l a vážně ji zvažujeme u pacientů s hodnotami LDL-cholesterolu 2,6–4,9 mmol/l. U pacienta s nízkým KVR zvažujeme farmakoterapii při hodnotách LDL-cholesterolu 3–4,9 mmol/l a zahajujeme ji v případech hodnot LDL-cholesterol nad 4,9 mmol/l, kdy je důvodné podezření, že se jedná o pacienta s familiární hypercholesterolemií.

Cílové hodnoty cholesterolu dle doporučení z roku 2019 jsou povětšinou přísnější oproti hodnotám uváděným v dosud platných doporučeních. Nově je definována skupina pacientů po recidivě akutního koronárního syndromu, kde je cílem léčby dosažení hodnot LDL-cholesterolu pod 1 mmol/l. Ve skupině pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem cílíme LDL-cholesterol pod hodnoty 1,4 mmol/l, u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem pod 1,8 mmol/l a u pacientů se středním kardiovaskulárním rizikem pod 2,6 mmol/l.

Podmínkou účinné farmakoterapie a dosažení kýžených výsledků léčby, tedy redukce kardiovaskulární morbidita a mortality pacienta, je bezesporu jeho dobrá adherence k terapii. Nízká adherence k terapii zejména u mladších pacientů je obecně známý fakt. Nonadherence pacientů k léčbě stoupá s rostoucím počtem užívaných tablet a s délkou trvání léčby. Ve snaze zajistit co nejvyšší adherenci pacienta k terapii se snažíme zahajovat léčbu arteriální hypertenze a hyperlipidemie současně a za pomoci jednoduchých dávkovacích schémat, využívajících minimální počet tablet – ideálně jednu. Právě fixní kombinace statinu a antihipertenziv se stávají moderním trendem, a jsou tedy naším významným pomocníkem v cestě za zvýšením spolupráce pacienta a jeho adherence k námi doporučované terapii. Od října 2019 se rozšiřují terapeutické možnosti o novou fixní kombinaci atorvastatin/perindopril (Euvascor).