proLékaře.cz | 28.3.2024

Strategie kardiovaskulární prevence: to je oč tu běží!

A strategy for cardiovascular prevention: that's what matters!

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.** | michal.vrablik@lf1.cuni.cz | www.cuni.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 24. 9. 2019
Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii 30. 9. 2019

Abstrakt
Nová pravidla pro management dyslipidemií zveřejněná v září 2019 přinesla nové paradigma pro kardiovaskulární prevenci, které lze shrnout do principu „čím dříve níže, tím lépe". Již delší dobu víme, že pro manifestaci velké aterosklerotické cévní komplikace musí být cévní stěna vystavena tzv. kumulativní zátěži LDL-cholesterolem (LDL-C) ve výši 150 mmol/l. Určujeme ji jako průměrnou roční koncentraci LDL-C násobenou počtem let, po která působí. Dosavadní přístup je příliš konzervativní a lze konstatovat, že „lipidovou" intervenci si zaslouží prakticky každý nemocný s vyšším krevním tlakem. Nicméně odstup mezi diagnózou arteriální hypertenze a dyslipidemie stále zůstává téměř 10 let. Pro úspěšnost preventivní intervence je mimo jiné důležitá adherence pacienta, kterou lze ovlivnit volbou osvědčených léčiv s dobrým bezpečnostním profilem. Mezi taková léčiva patří fixní kombinace. V případě prevence aterosklerózou zapříčiněných kardiovaskulárních nemocnění je to kombinace atorvastatinu s perindoprilem (přípravek Euvascor), který nabízí více fixních kombinací umožňujících titraci dávky perindoprilu k maximu.

Klíčová slova: ateroskleróza – atorvastatin – dyslipidemie – Euvascor – HDL-cholesterol hypertenze – kardiovaskulární onemocnění – kardiovaskulární riziko – LDL-cholesterol – perindopril – statiny

Abstract
The new guidelines for the management of dyslipidemia published in September 2019 brought a new paradigm for cardiovascular prevention, which can be summarized in the principle "the sooner the lower, the better". We have known for a long time that manifestation of a major atherosclerotic vascular complication, underlies exposition of the vascular wall to a so-called cumulative burden of LDL-C (LDL-C) of 150 mmol/L. This could be determined as the average annual concentration of LDL-C multiplied by the number of years it acts. The current approach may be too conservative for some patients and it can be stated that practically every patient with other risk factors deserves a "lipid" intervention. The most common of these is undoubtedly arterial hypertension. However, the gap between the diagnosis of arterial hypertension and dyslipidemia remains nearly 10 years. Patient adherence is also important for the success of preventive intervention, which can be influenced by the selection of proven drugs with a good safety profile. One of the proven and simple ways to improve adherence is the choice of fixed combinations. A fixed combination of atorvastatin with perindopril, the two most common active substances in the treatment of dyslipidemia and hypertension, has recently entered clinical practice. It will certainly be widely used as initial treatment as well as in more complex combination regimens

Key words: atherosclerosis – atorvastatine – cardiovascular disease – cardiovascular risk – dyslipidemia – Euvascor – HDL-cholesterol – hypertension – LDL-cholesterol – statins

Několik slov úvodem

Září 2019 přineslo hned několik nových doporučených postupů shrnujících principy snižování rizika kardiovaskulárních onemocnění. Rychlost kumulace nových údajů vynutila inovaci guidelines pro management cévního rizika u diabetiků i pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční. Již po 3 letech dostáváme do rukou nová pravidla pro management dyslipidemií [1–3]. K posledně jmenovanému doporučení již bylo vypracováno Stanovisko výboru ČSAT [4]. Při listování těmito obsáhlými dokumenty však zjistíme, že základní principy zůstávají neměnné: v rámci individualizace přístupu začínáme rozvahou nad stratifikací rizika, které nám po-

proLékaře.cz | 28.3.2024

mohou stanovit léčebné cíle a následně zvolit terapii. Léčebné možnosti se přitom rozšiřují, do kardiologie, respektive oblasti kardiovaskulární prevence a snižování rizika, vtrhla antidiabetika, testovány jsou řady novinek zahrnující stále více principy cílené biologické léčby atd [5]. Výsledky preventivních opatření lze však zlepšit dalšími způsoby s využitím nových přístupů a strategií. V posledních letech se pozornost zaměřuje na možnosti zapojení pacienta do terapie a využití jeho aktivní role v terapii. Víme, že adherence a dlouhodobá spolupráce představuje zásadní předpoklad úspěchu i velmi nesnadno ovlivnitelný aspekt péče. Zlepšením adherence jistě posouváme výsledky prevence i léčby správným směrem. Další možností může být změna strategie léčby ve smyslu jejího časování.

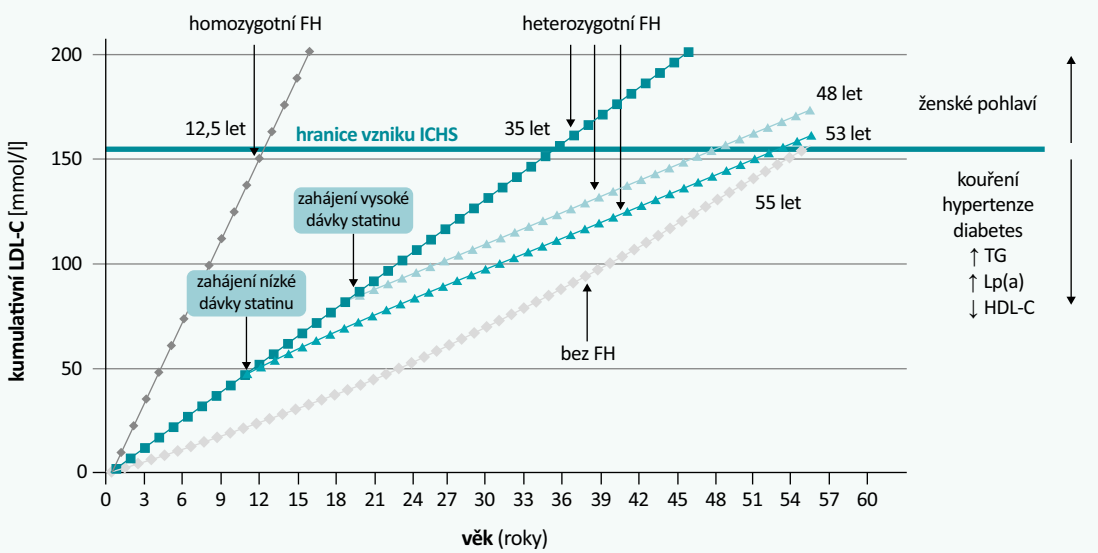
Ateroskleróza není onemocnění seniorů

Při úvahách o možnostech ovlivnění aterosklerózou zapříčiněných kardiovaskulárních nemocnění (ASKVO) si musíme připomenout, že aterosklerotické léze se v cévách dají detekovat i u osob bez silné genetické dispozice v 2. dekádě života [6]. Většinou se jedná o plně reverzibilní stadia tukových proužků. V závislosti na konstelaci rizikových faktorů pak ateroskleróza progreduje a do stadia klinických komplikací se většinou dostává po několika desítkách let. Tyto situace si vybavíme jako první a jejich výskyt má samozřejmě maximum ve vyšších věkových kategoriích- právě proto máme aterosklerózu fixovanou jako nemoc seniorů. Věk zůstává nejsilnějším prediktorem rizika cévních příhod. Měli bychom na něj však nahlížet jako na míru expozice kauzál-

Tab. 1 | Etiopatogenetická klasifikace rizikových faktorů aterosklerózy. Upraveno podle [12]

epidemiologický rizikový faktor aterosklerózy	patologická reklasifikace	důkazy z klinických intervenčních *nebo* genetických studií
zvýšená koncentrace T-C, LDL-C, non-HDL-C *nebo* remnantního cholesterolu	KAUZÁLNÍ	LDL-C má důkazy ze statinových i nestatinových studii i MRS, ostatní z MRS
kouření cigaret	exacerbátor	U kuřáků s celoživotně nízkým LDL-C v důsledku genetických vloh je riziko příhod AS nízké
diabetes mellitus	exacerbátor	Obdobně geneticky disponovaní s velmi nízkou hladinou LDL-C mají nízké riziko příhod AS
arteriální hypertenze	exacerbátor	Obdobně je těžká hypertenze příčinou vaskulárních příhod i při nízkých hladinách LDL-C, ale nejedná se o příhody AS
mužské pohlaví (věk)	exacerbátor	U osob s geneticky celoživotně nízkým LDL-C se nerozvíjejí AS komplikace ani ve vysokém věku
nízké koncentrace HDL-C	exacerbátor *nebo* doprovodný faktor	V klinických studiích nebyl prokázán žádný benefit ze zvyšování hladiny HDL-C
infekce *Chlamydia pneumoniae*	doprovodný faktor	Kauzalita byla vyloučena klinickými studiemi s antibiotiky
zvýšení hodnot homocysteinu	doprovodný faktor	Kauzalita byla vyloučena klinickými studiemi se snižováním hodnot homocysteinu

Graf | Kumulativní LDL-C a možnosti jeho ovlivnění



proLékaře.cz | 28.3.2024

ním příčinám aterosklerózy – aterogenním lipidům – jejichž „úspěch“ při tvorbě aterosklerotických lézí podporují další rizikové faktory (označované podle této koncepce jako exacerbátory, tab. 1). Infarkt myokardu nevzniká v 60 letech v důsledku cévního poškození, k němuž došlo v posledních 5 letech. Je výsledkem relativně pomalu probíhajícího procesu aterogeneze, který pouze dospěl do stadia ireverzibilní klinické komplikace. Proto bychom měli při rozvaze o způsobech, jak riziko ASKVO snížit, časování intervence zařadit na přední místo důležitosti.

Čím níže a čím dříve, tím lépe!

Dlouhou dobu prosazujeme pro korigování hodnot aterogenních lipidů krevní plazmy (především LDL-cholesterolu) princip „čím níže, tím lépe“. Novým paradigmatem kardiovaskulární prevence se však pomalu také stává princip „čím dříve níže, tím lépe“! Již delší dobu víme, že pro manifestaci velké aterosklerotické cévní komplikace musí být cévní stěna vystavena tzv. kumulativní zátěži LDL-cholesterolem (LDL-C) ve výši 150 mmol/l. Určujeme ji jako průměrnou roční koncentraci LDL-C násobenou počtem let, po které působí. Trajektorie, na níž se ke kritické zátěži LDL-C pohybujeme, je individuálně rozdílná: nemocný s familiární hypercholesterolemií s průměrnou LDL-cholesterolemií 5 mmol/l se k této manifestaci dostane již ve 4. dekádě života, zatímco osobě s „populační“ průměrnou hladinou okolo 3 mmol/l bude tato cesta trvat o 20 let déle (graf) [8]. Abychom však o intervenci mohli uvažovat, musíme rizika znát. Přestože požadavek na provedení kompletního screeningu rizikových faktorů u každého nově zjištěného pacienta s hypertenzí nebo při novém záchytu dyslipidemie není v doporučených postupech vůbec novinkou, odstup mezi diagnózou arteriální hypertenze a dyslipidemie zůstává téměř 10 let [9]. Příčinou tohoto pozorování jistě není fakt, že by rozvoj dyslipidemie měl oproti zvýšení krevního tlaku 10leté zpoždění. I s ohledem na nově postulované cílové hodnoty plazmatických lipidů (tab. 2) lze předpokládat, že dřívější odhad výskytu dyslipidemie asi u tří čtvrtin hypertoniků, je příliš konzervativní a „lipidovou“ intervenci si zaslouží prakticky každý nemocný s vyšším krevním tlakem.

Intervence časně a současně

Ideální scénář představuje situace, v níž odchylky zachytíme brzy ještě před rozvojem ireverzibilních aterosklerotických změn a intervenujeme. Zejména u mladších můžeme očekávat dobrý efekt režimové změny, samozřejmě za předpokladu, že se jí podaří prosadit. Vysoká pohybová aktivita a dieta respektující „antisklerotické“ zásady (tab. 3) od dětství jsou z hlediska populace bezpochyby nejlepší způsoby, jak ateroskleróze předcházet.

Prosadit je však není snadné u mladších, ve vyšším věku to bývá ještě podstatně horší. Přitom režimová opatření naplňují jeden ze zásadních předpokladů úspěchu, kterým je současná intervence všech ovlivnitelných rizik. Faktem tedy

Tab. 2 | Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apolipoproteinu B. Upraveno podle [4]

HODNOTY	RIZIKO				
	nízké	středně zvýšené	vysoké	velmi vysoké	extrémní*
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
nonHDL-C (mmol/l)[x]	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0, 55

Tab. 3 | Doporučené změny diety a jejich vliv hladiny plazmatických tuků

Jak snížit T-C a LDL-C?	Jak to pomůže?	Jak snížit triglyceridy?	Jak to pomůže?	Jak zvýšit HDL-C?	Jak to pomůže?
snížit příjem saturovaných tuků	+++	snížit nadměrnou tělesnou hmotnost	+++	snížit příjem tzv. transtuků	+++
snížit příjem tzv. transtuků	+++	snížit příjem alkoholu	+++	zvýšit fyzickou aktivitu	+++
snížit konzumaci cholesterolu	++	snížit příjem jednoduchých cukrů (sacharidů)	+++	snížit tělesnou hmotnost	++
zvýšit konzumaci vlákniny	++	zvýšit fyzickou aktivitu	++	nahradit sacharidy v dietě nenasycenými (rostlinnými) tuky	++
používat potraviny obohacené rostlinnými steroly	+++	snížit konzumaci sacharidů	++	mírně konzumovat alkohol	++
zařadit do jídelníčku sójové produkty	+	používat doplňky s obsahem omega-3 mastných kyselin	++	preferovat potraviny s vysokým obsahem vlákniny	+
snížit nadměrnou tělesnou hmotnost	+	nahradit nasycené (živočišné) tuky nenasycenými (rostlinnými)	+	snížit konzumaci monosacharidů a polysacharidů	+

proLékaře.cz | 28.3.2024

zůstává, že většina pacientů s dyslipidemií a arteriální hypertenzí nakonec potřebuje farmakologickou léčbu. Její indikaci bychom při neúspěchu nefarmakologických opatření neměli příliš odkládat. Intenzita režimových opatření nutná k dosažení významné změny lipidogramu nebo krevního tlaku je pro řadu i spolupracujících pacientů nedosažitelná. A v takové situaci je čas na změnu přístupu k léčbě a její iniciaci. Neměli bychom zahájení podávání farmakoterapie odkládat několik let. Nezbytným předpokladem je souhlas pacienta, který se často bude „tabletě“ bránit. Jako argument může posloužit demonstrace nedostatečného efektu režimových opatření a vysvětlení principu, že i relativně malá změna v úrovni kontroly cholesterolemie nebo krevního tlaku avšak po dlouhou dobu, zásadním způsobem mění (snižuje) celoživotní riziko. Připomeňme stále platný princip: 10% snížení hladiny krevního tlaku a současný 10% pokles cholesterolemie vede ke snížení rizika ASKVO o 45 % [10]. Zásadní výhodu představuje současné zahájení intervence arteriální hypertenze a dyslipidemie i z hlediska adherence. Zdá se, že pacient lépe rozumí potřebě udržovat krevní tlak v požadovaných hladinách, ale význam snižování hladin aterogenních lipidů tak pevnou pozici nemá. Bylo zjištěno, že při současném zahájení farmakoterapie antihypertenzivem a statinem stoupá šance udržení dlouhodobé dobré adherence o třetinu [11].

Bezpečnost a tolerance především

Zejména u mladších asymptomatických nositelů rizikových faktorů, jimž nabízíme farmakologickou léčbu, bychom měli volit osvědčená léčiva s dobrým bezpečnostním profilem. Adherence k léčbě a ochota užívat lék, který pacientovi dosud zcela bez problémů způsobí obtíže, jistě nebude velká. Proto vybíráme farmaka s nízkým výskytem nežádoucích účinků a věnujeme pozornost těm nežádoucím účinkům, které se případně objeví. I přes všechnu negativní mediální pozornost nežádoucím účinkům statinů je nadále považujeme za jedny z nejbezpečnějších léčiv užívaných ve vnitřním lékařství. Z hlediska intervence arteriální hypertenze se léky první volby jeví blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron, jejichž bezpečnostní profil je také velmi dobrý.

Euvascor – nová fixní kombinace pro kardiovaskulární prevenci

Na český trh se aktuálně dostává další fixní kombinace léčiv sloužící k intervenci dvou nejdůležitějších a nejčastějších rizikových faktorů ASKVO. Přípravek Euvascor obsahující 5 až 10 mg perindoprilu a atorvastatin v dávkách 10 až 40 mg vhodně rozšiřuje současné portfolio léčiv. Obsažené účinné látky není třeba představovat. Nejenže patří k vůbec nejlépe dokumentovaným, ale také k nejčastěji používaným v klinické praxi. Dokumentace z klinických studií obsahuje i jednoznačné údaje o synergickém působení kombinace atorvastatin + perindopril na úrovni cévní stěny (zpomalení progrese aterosklerózy, zamezení růstu plátu a jeho stabilizace) i na úrovni sledovaných klinických ukazatelů (ovlivnění výskytu příhod i mortality).

Euvascor se zdá velmi vhodný jako zahajovací strategie u nově zachycených pacientů, ale najde své využití i v komplexnějších lékových schématech u polymorbidních nemocných. V nich může sloužit i k dosažení požadovaných dávek různých složek více fixních kombinací (titrace dávky perindoprilu k maximu při zachování nižších dávek ostatních složek fixní kombinace).

V každém případě se jedná o účinné a vítané obohacení léčebných možností.

Literatura

1. Knuuti J, Winjs W, Saraste A et al. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2019; pii: ehz425. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurhearj/ehz425>.

2. 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 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseasesEur Heart J 2019; pii: ehz486. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.

4. Vrablík M, Piťha J, Blaha V et al (za výbor ČSAT). Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. Atheroreview 2019; 4(3): XXX-XXX.

5. Vrablík M. Současné a budoucí trendy v léčbě dyslipidemií. Vnitr Lek 2019; 65(10). V tisku.

6. Gidding SS, Rana JS, Prendergast C et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Risk Score in Young Adults Predicts Coronary Artery and Abdominal Aorta Calcium in Middle Age: The CARDIA Study. Circulation 2016; 133(2): 139–146. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018042>.

7. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. Curr Opin Lipidol 2016; 27(5): 473–483. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>.

8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34(45): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht273>.

9. Chmelík Z, Vrablík M, Vaclová M et al. Vysoká prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů a neuspokojivá kontrola hladin LDL-cholesterolu v populaci 40letých mužů a 50letých žen v České republice. AtheroRev 2016; 1(3): 111–115.

10. Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25(6): 484–491. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.012>.

11. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med 2005; 165(10): 1147–1152. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.

12. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. Curr Opin Lipidol 2016; 27(5): 473–483. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>.