proLékaře.cz | 30.7.2025

Využitie fixnej kombinácie ramiprilu s rosuvastatínom pri manažmente lipitenzie: observačná štúdia

Use of a fixed combination of ramipril with rosuvastatin in the management of lipitension: an observational study

Štefan Tóth[1,2,3], Dominika Zábavská[4]

[1]SLOVACRIN, LF UPJŠ v Košiciach
[2]MEDIPARK, LF UPJŠ v Košiciach
[3]Kardiologická ambulancia, Kardiocomp s.r.o., Košice
[4]Katedra obchodného a hospodárskeho práva, Právnická fakulta, UPJŠ v Košisicach

✉ **doc. MUDr. Štefan Tóth, MBA, PhD., FESC** | stefan.toth@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 21. 8. 2023
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 4. 9. 2023

Abstrakt

Úvod: Ochorenia kardiovaskulárneho systému sú najčastejšou príčinou morbidity ako aj mortality. Termín „lipertenzia“ predstavuje spoločné označenie jedných z najvýznamnejších rizikových faktorov KVO, a to hypertenzie a dyslipidémie. **Cieľom** tejto práce bolo odsledovať dosahovanie cieľových lipidových a tlakových hodnôt u pacientov liečených fixnou kombináciou rosuvastatínu a ramiprilu – (Rosu+Ram), adherencie pacientov k terapii, ako aj prevalencie nežiaducich účinkov statínovej terapie. **Metódy:** V tejto observačnej štúdii sme v rámci štandardných kontrol v kardiologickej ambulancii Kardiocomp s.r.o. zaradili celkovo 54 pacientov s hypertenziou 1. stupňa s fixnou kombináciou Rosu+Ram a ako kontrolnú skupinu 80 pacientov, ktorí mali v terapii ACE-inhibítor a statín v inej forme ako polypill. U pacientov sme porovnali vstupný lipidový profil ako aj lipidový profil aspoň po 3 mesiacoch užívania antihypertenzívnej a hypolipemickej terapie. Stanovili sme úspešnosť dosahovania cieľových hodnôt krvného tlaku (% nameraných hodnôt v cieľovom pásme, posledný týždeň pred kontrolou, minimálne 2 hodnoty denne) a pacienti taktiež vyplnili dotazník na zistenie adherencie k terapii ako aj subjektívnych negatívnych účinkov statínov. **Výsledky:** V tejto práci sme zistili, že u pacientov s Rosu+Ram bolo priemerne 70 % hodnôt krvného tlaku (TK) v terapeutickom pásme, kým v prípade kontrolnej skupiny to bolo 57 %. Priemerné hodnoty TK boli v Rosu+Ram 127,4 ± 10,8 mm Hg vs 133 ± 9,7 mm Hg (p = 0,021). Cieľové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) dosahovalo 87 % pacientov zo skupiny Rosu+Ram (N = 47), v kontrolnej 52 % (N = 42), priemerné hodnoty LDL-C boli 2,1 ± 1,1mmol/l v Rosu+Ram vs 2,6 ± 1,2 mmol/l (p = 0,02). Adherencia k terapii bola výrazne vyššia v skupine s Rosu+Ram oproti kontrolnej skupine – statínu (92 % vs 65 %), ako aj prevalencia nežiaducich účinkov bola výraznej nižšia ako aj ich intenzita v skupine Rosu+Ram oproti kontrolnej skupine. **Záver:** Na základe výsledkov tejto observačnej štúdie predpokladáme, že fixná kombinácia Rosu+Ram zlepšuje dosahovanie cieľových hodnôt lipidových, ako aj krvného tlaku, zlepšuje adherenciu a znižuje prevalenciu subjektívnych nežiaducich účinkov statínovej terapie.

Kľúčové slová: dosahovanie cieľových hodnôt – hypercholesterolémia – hypertenzia – lipertenzia – ramiprilu – rosuvastatín

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of morbidity as well as mortality. The name lipertension is a common designation for one of the most important risk factors for CVD, namely hypertension and dyslipidemia. **The aim** of this study was to investigate the achievement of target lipid and blood pressure values in patients with fixed combination of ramipril and rosuvastatin (Rosu+Ram), patients' adherence to therapy, as well as the prevalence of adverse effects of statin therapy. **Methods:** In this observational study, we enrolled a total of 54 patients with stage I hypertension with fixed combination Rosu+Ram as standard controls in the cardiology outpatient clinic of Cardiocomp Ltd and 80 patients who had ACEi and statin therapy in a form other than polypill as controls. We compared the patients' baseline lipid profile as well as the lipid profile after at least 3 months of antihypertensive and hypolipemic therapy. We determined

proLékaře.cz | 30.7.2025

the success of achieving target blood pressure values (% of readings in the target range, last week before follow-up, at least 2 readings per day), and patients also completed a questionnaire to determine adherence to therapy as well as subjective negative effects of statins. **Results:** In this study, we found that on average 70% of blood pressure values in Rosu+Ram patients were in the therapeutic range, while in the control group it was 57%. Mean blood pressure values were 127.4 ± 10.8 mm Hg vs 133 ± 9.7 mm Hg in Rosu+Ram (p = 0.021). Target LDL-cholesterol (LDL-C) values were achieved by 87% of the Rosu+Ram group (N = 47) and 52% of the control group (N = 42); mean LDL-C values were 2.1 ± 1.1 mmol/L in Rosu+Ram vs 2.6 ± 1.2 mmol/L in the control group (p = 0.02). Adherence to therapy was significantly higher in the Rosu+Ram group vs the statin-control group (92% vs 65%), and the prevalence of adverse events was significantly lower, as was their severity, in the Rosu+Ram group vs the control group. **Conclusion:** Based on the results of this observational study, we hypothesize that the fixed combination of Rosu+Ram improves the achievement of target lipid as well as blood pressure values, improves adherence and reduces the prevalence of subjective adverse effects of statin therapy.

Keywords: achieving target values – hypercholesterolemia – hypertension – hypertension – lipertension – ramipril – rosuvastatin

Úvod

Aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia (ASKVO) predstavujú najčastejšiu príčinu mortality ako aj morbidity. Na základe štatistických údajov ESC z roku 2021 predstavujú prípady mortality z kardiovaskulárnych príčin 45 % všetkých úmrtí u žien a 39 % u mužov [1].

V tomto kontexte nastáva výrazná diskrepancia medzi výrazným pokrokom v manažmente akútnych kardiovaskulárnych (KV) príhod a následným ambulantným manažmentom a dosahovaním cieľových ukazovateľov u pacientov v rámci sekundárnej prevencie. Podobná situácia avšak platí aj v primárnej prevencii, čo ponecháva pacientov vo zvýšenom KV riziku aj napriek ešte neexistujúcemu ASKVO.

Dva najsilnejšie rizikové faktory ASKVO, hypertenzia a dyslipidémia, patria medzi modifikovateľné rizikové faktory s najsilnejším vplyvom na rozvoj ASKVO. V našej predchádzajúcej štúdii sme na vzorke vyše 72 000 pacientov vo veľmi vysokom riziku zistili dosahovanie cieľových hodnôt LDL len u 2–3 % pacientov a takmer až 10 % z nich malo LDL > 5 mmol/l, čo signifikantne zvyšuje ich KV-riziko [2]. Dôvodov na slabé dosahovanie cieľových hodnôt LDL-cholesterolu (LDL-C) môže byť niekoľko. V prvom rade sú to obavy pacientov z nežiaducich účinkov statínovej terapie, niekedy aj obavy lekára, negatívna kampaň voči statínom, donedávna existujúce preskripčné obmedzenie u hypolipemickej terapii, zlá adherencia pacientov ako aj rezervy v edukácii pacientov. Nedávna zaslepená štúdia SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo) preukázala, že u pacientov, u ktorých bolo reiniciované podávanie placeba, prípadne statínu, nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel v prevalencii nežiaducich účinkov statínovej terapie. Predpokladá sa, že až 90 % nežiaducich účinkov je na úrovni placebo/nocebo efektu [3].

Predpokladá sa, že až 30 % dospelej populácie na Slovensku má arteriálnu hypertenziu (AH) a z tohto počtu pacientov až 56 % nedosahuje cieľové hodnoty krvného tlaku (TK). Popritom je známe, že zníženie TK o 3,6/2,4 mm Hg znižuje výskyt KV-komplikácií, a to cievnej mozgovej príhody (CMP) o takmer 28 %, úmrtia na KVO o 25 %, koronárne príhody o 9 % a srdcového zlyhávania (SZ) o 20 % [4].

Výskyt rizikových faktorov je ojedinele izolovaný a prevalencia arteriálnej hypertenzie spolu s dyslipidémiou je taká častá, že sa začal používať termín „lipitenzia". Na základe štúdie i-SEARCH je súčasný výskyt hypertenzie a dyslipidémie až do úrovne 60 % podľa jednotlivých krajín [5].

Fixná kombinácia rosuvastatín + ramipril (Rosu+Ram) kombinuje priaznivý efekt ACE-inhibítora (ACEi) ramiprilu – okrem zníženia KV-rizika ovplyvnením AH aj redukcia príhod v podobe CMP, infarktu myokardu, pozitívny efekt u pacientov s diabetickou a nediabetickou nefropatiou a.i.), taktiež aj pozitívny efekt rosuvastatínu (pozitívny efekt na aterosklerotické postihnutie, endotelovú dysfunkciu, zápal/pokles hsCRP a.i.). Ich efekt je synergický a významne sa dopĺňajú a signifikantne znižujú KV-riziko [6].

Cieľom tejto štúdie bolo odsledovať dosahovanie cieľových lipidových a tlakových hodnôt u pacientov liečených fixnou kombináciou Rosu+Ram, mieru adherencie pacientov k terapii ako aj prevalencie nežiaducich účinkov statínovej terapie.

Metódy

Táto štúdia bola realizovaná ako observačná v časovom rozmedzí od marca 2023 do júla 2023 v kardiologickej ambulancii Kardiocomp s.r.o. v rámci bežných kardiologických vyšetrení. Pre zaradenie do štúdie museli pacienti užívať fixnú kombináciu Rosu+Ram aspoň 1 mesiac a mať AH 1. stupňa podľa klasifikácie ESC/EHS [4]. Pacienti s akútnou dekompenzáciou SZ a inými podobnými komorbiditami, ako aj pacienti vo veľmi vysokom KV-rizík, so známou nonkomplianciou k terapii, so známou statínovou intoleranciou ako aj pacienti s odmietavým stanoviskom k vyplneniu dotazníka adherencie a nežiaducich účinkov, pacienti vyžadujúci 3 skupiny antihypertenzív (okrem betablokátorov) boli vylúčení zo sledovania. Prítomná iná antihypertenzívna terapia (amlodipín, betablokátor, Ca-blokátor a.i.) ako aj inej hypolipemickej terapie (ezetimib, fenofibrát a.i.) okrem fixnej kombinácie Rosu+Ram nebola exklúznym kritériom. Ako kontrolná skupina bola zaradená náhodne vyselektovaná skupina pacientov z toho istého sledovaného, ktorí mali v terapii ACEi a statín v inej forme ako polypill a spĺňali hore uvedené inklúzne a exklúzne kritériá.

proLékaře.cz | 30.7.2025

Hodnoty TK si pacienti pravidelne zaznamenávali aspoň 2-krát za deň. Pacienti boli následne analyzovaní individuálne na základe ich cieľových tlakových a lipidoch hodnôt. U pacientov bolo stanovené percentuálne dosahovanie cieľových hodnôt TK posledný týždeň pred kardiologickým vyšetrením. Odber krvi za účelom stanovenia lipidového profilu bol realizovaný v rámci bežných kontrolných odberov, nie nad rámec štandardného vyšetrenia a vzorky boli analyzované zmluvným laboratóriom. Hodnoty dosahovania cieľových hodnôt boli uvedené ako percento pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty LDL-C, ako aj priemerná hodnota LDL-C v skupine Rosu+Ram vs kontrolnej skupine.

Na sledovanie prípadných nežiaducich účinkov vznikajúcich pri statínovej terapii sme využili nami vytvorený hodnotiaci dotazník popisovaný v našej predchádzajúcej publikácii [7]. Pacienti mali za úlohu pri kontrole označiť ich subjektívne ťažkosti. Sledovali sme výskyt svalovej bolesti, slabosti a kŕčov. Na sledovanie adherencie k terapii Rosu+Ram vs ACEi/statín sme doplnili do dotazníka otázky pravidelného užívania zmienenej terapie (pravidelne, niekedy vynechá, celkové vysadenie terapie). Hodnoty sme vyjadrili ako percentuálny počet pacientov.

Všetci pacienti boli vyšetrení v rámci štandardného kardiologického vyšetrenia. V tejto práci boli z etického hľadiska dodržané štandardné liečebné postupy, táto práca bola realizovaná ako observačná, založená na anonymnom spracovaní výsledkov štandardných vyšetrení po vyselektovaní pacientov kardiológom v databáze, spĺňajúcich inklúzne kritériá.

Štatistická analýza

Údaje, ktoré sme analyzovali v tejto štúdii, boli spracované a vyhodnotené pomocou SPSS verzie 20.0 pre Windows (IBM Corp, 2011. IBM SPSS, 20.0 Armonk,NY: IBM Corp.). Hodnoty pre každý parameter boli vyjadrené ako stredná hodnota (MEAN) so štandardnou odchýlkou (SD). Pre kategoriálne premenné sa použili absolútne a relatívne početnosti. Na porovnanie stredných hodnôt spojitých parametrov pre dve a viac skupín sa použila analýza rozptylu. Na porovnanie 2 kategoriálnych premenných sa použil χ-kvadrátový test. Na zistenie efektu liečby sa použil párový t-test porovnávajúci hodnoty parametrov. Hodnota $p < 0,05$ bola považovaná za štatisticky významnú.

Výsledky

Charakteristika súboru pacientov

Celkovo sme v období marec-júl 2023 vyselektovali 54 pacientov s fixnou kombináciou Rosu+Ram, ako kontrolná skupina bola zaradená skupina pacientov (N = 80), ktorí mali v terapii ACEi a statín v inej forme ako polypill. Priemerný vek sledovaného súboru bol v prípade skupiny Rosu+Ram 55,89 ± 11,78 roka, 54,7 % tvorili ženy, 46,3 % muži. Priemerný vek v kontrolnej skupine bol 60,13 ± 13,34 roka so zastúpením 52,5 % žien a 47,5 % mužov. V sledovanej vzorke pacientov nebol zistený signifikantný rozdiel v priemernom veku, ako ani v zastúpení mužov a žien (tab. 1).

Najčastejšie zastúpeným ACEi v kontrolnej skupine bol perindopril u 41 pacientov (s dávkou 4/5 mg u 31 pacientov, s dávkou 8/10 mg u 10 pacientov), ramipril u 25 pacientov (s dávkou 5 mg u 19 pacientov, s dávkou 10 mg u 4 pacientov a s dávkou 2,5 mg u 2 pacientov) a u 14 pacientov to bol trandalopril (s dávkou 4 mg u 9 pacientov, s dávkou 2 mg u 5 pacientov). Betablokátor malo 12 pacientov (22 %) v skupine Rosu+Ram, a to u 12 pacientov bisoprolol, kým v kontrolnej skupine malo 35 pacientov (43,8 %), a to u 29 pacientov bisoprolol a u 6 pacientov metoprolol.

Z dávok Rosu+Ram malo 32 pacientov dávku 20/5 mg (59,3 %), 17 pacientov dávku 20/10 mg (31,5 %) a 5 pacientov dávku 10/5 mg.

Priemerné hodnoty TK boli v skupine Rosu+Ram 127,4 ± 10,8 mm Hg, naproti tomu v kontrolnej skupine boli hodnoty TK 133 ± 9,7 mm Hg (p = 0,021), viď tab. 1. U pacientov s fixnou kombináciou Rosu+Ram sme zistili, že 70 % všetkých hodnôt TK bolo v rámci terapeutických cieľov, kým v prípade kontrolnej skupiny to bolo v prípade 57 % hodnôt (p = 0,00001), viď tab. 1.

Priemerné hodnoty LDL-C boli 2,1 ± 1,1 mmol/l v skupine Rosu+Ram, kým v kontrolnej skupine to bolo 2,6 ± 1,2 mmol/l

Tab. 1 | Základné sledované parametre v skupine rosuvastatín + ramipril ako aj v kontrolnej skupine

sledované parametre	skupina Rosu+Ram	kontrolná skupina	štatistický rozdiel
celkový počet (N)	54	80	N/A
priemerný vek (roky)	55,89 ± 11,78	60,13 ± 13,34	p = 0,0609 (NS)
zastúpenie žien/mužov	54,7/46,3 %	52,5/47,5 %	p > 0,05 (NS)
priemerný TK	127,4 ± 10,8 mm Hg	133 ± 9,7 mm Hg	p = 0,021
percento dosahovania cieľových hodnôt TK zo všetkých nameraných hodnôt	70 %	57 %	p = 0,00001
priemerné hodnoty LDL-C	2,1 ± 1,1 mmol/l	2,6 ± 1,2 mmol/l	p = 0,0158
percento dosahovania cieľových hodnôt LDL-C	87 %	52 %	p = 0,00033
adherencia pacientov k terapii Rosu+Ram vs statín	85 %	66 %	p = 0,05

proLékaře.cz | 30.7.2025

(p = 0,0158), viď tab. 1. Cieľové hodnoty LDL-C dosahovalo 87 % Rosu+Ram skupiny (N = 47), v kontrolnej 52 % (N = 42), p = 0,00033, viď tab. 1.

Adherencia k terapii bola výrazne vyššia v skupine s Rosu+Ram oproti kontrolnej skupine. Pravidelné užívanie fixnej kombinácie Rosu+Ram udalo až 85 % pacientov, zatiaľ čo 15 % uviedlo, že niekedy neužije terapiu. V prípade kontrolnej skupiny uviedlo pravidelné užívanie ACEi podobne 90 % pacientov, avšak v prípade statínu len 66 % (p = 0,05), viď tab. 1.

Pravidelne užíva statín len 66 % pacientov, 25 % niekedy vynechá a 11 % pacientov vynechalo terapiu statínom.

V prípade nežiaducich účinkov terapie mali pacienti v skupine Rosu+Ram signifikantne nižšiu prevalenciu subjektívnych ťažkostí, a to myalgie (p = 0,03), únavy (p < 0,001). V prípade svalovej slabosti a kŕčov bola prevalencia v skupine Rosu+Ram nižšia ako v kontrolnej skupine, avšak nie štatisticky významne (tab. 2).

Diskusia

Koncept polypill alebo taktiež nazývanej aj ako fixnej kombinácie liekov bol navrhnutý už v roku 2003 na zníženie KV-rizika v často citovanom článku Walda a Lawa, 2003 [8]. Autori tohto článku navrhli radikálnu kombináciu polypill pozostávajúcich až zo 6 liekov (aspirín, statín, betablokátor, ACEi, diuretikum a kyselina listová). Autori predpokladali, že táto kombinácia by mohla viesť k zníženiu prevalencie KVO až o 80 %. Menej drastické kombinácie sa už všeobecne dostali do klinickej praxe a fixné kombinácie tvoria základ aj odporučení ESC/EHS na manažment hypertenzie [4].

V tejto našej observačnej práci sme mali za cieľ zistiť vplyv fixnej kombinácie rosuvastatínu + ramiprilu u pacientov s lipertenziou na dosahovanie cieľových hodnôt TK, lipidových parametrov, na adherenciu pacientov k tejto terapii ako aj výskyt nežiaducich účinkov statínovej terapie.

Koncept, z ktorého vychádza termín „lipertenzia“, je vyjadrením skutočnosti, že rizikové faktory KVO – hypertenzia a dyslipidémia (DLP) sa zriedkavo vyskytujú izolovane, čo je všeobecne známe [6]. Podľa štúdie i-SEARCH [5], sledujúcej 17 092 pacientov v 26 zahrnutých krajinách, až 40–60 % pacientov malo spoločný výskyt týchto rizikových faktorov. Podobné výsledky o súčasnom výskyte AH a DLP popísala štúdia PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) [10], ako aj štúdia autorov Thomas et al (2002) [11], ktorí popísali na súbore 108 859 pacientov zistenie, že u mužov hypertonikov bol výskyt hyperlipidémie (HLP) až 70 % a v porovnaní so vzorkou nehypertonikov bola prevalencia až 2-násobne vyššia, kým u žien to bolo až na úrovni 3-násobne vyššej prevalencie. Údaje zo Slovenska a Česka sú podobné. Štúdia post-MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) z Českej republiky preukázala výskyt AH až u 52 % pacientov vo veku 40–65 rokov a súčasný výskyt AH a DLP až z 30 % pacientov [12].

V našej observačnej práci sme celkovo zaradili 134 pacientov s AH 1. stupňa so súčasným výskytom AH a HLP, z ktorých malo v terapii Rosu+Ram 54 pacientov a 80 pacientov s terapiou inou ako polypill, statín + ACEi. Nakoľko sa jedná o pilotnú štúdiu, pre zníženie vplyvu ďalších faktorov ako je ICHS, SZ, resp. AH vyžadujúca si 3 a viac kombinácií antihypertenzív, sme túto skupinu pacientov nezaradili do štúdie. Sledovali sme dosahovanie cieľových hodnôt tlaku, LDL-C, adherenciu pacientov ako aj nežiaduce účinky statínovej terapie, čo sú najčastejšie problémy pri manažmente pacientov s lipertenziou.

Celkovo sme v našej ambulancii pri dávkovaní pacientov volili dávku Rosu+Ram s vyššou dávkou rosuvastatínu, nakoľko platí, že čím nižšie hladiny LDL-C sa dosiahnu, tým nižšie je KV-riziko, a preto sme sa snažili už v prvom kroku vytitrovať vyššiu dávku statínu, ktorú by sme v prípade nežiaducich účinkov statínovej terapie znížili, k čomu sme nemuseli pristúpiť ani u jedného pacienta. U ramiprilu sme volili väčšinou dávku 5 mg, nakoľko u pacientov s AH 1. stupňa sme vedeli už pri 1. titrácii terapie dosiahnuť cieľové hodnoty TK, prípadne u polymorbídnejších pacientov na hranici AH 1. a 2. stupňa sme volili dávku 10 mg.

Viac ako dve tretiny dospelých vo veku nad 65 rokov majú hypertenziu, čo prispieva k odhadovaným 7,7–10,4 miliónom úmrtí ročne na celom svete [4]. Liečba vysokého TK môže toto riziko znížiť, no menej ako polovica pacientov liečených na hypertenziu dosahuje cieľové hodnoty TK. Nekontrolovaná hypertenzia je spojená s množstvom dlhodobých následkov, medzi ktoré patrí ICHS, CMP, SZ, KVO a smrť, ako aj demencia, funkčné a štrukturálne poškodenie orgánov alebo ochorenie obličiek. Znížením TK u pacientov s hypertenziou sa významne znižujú riziká veľkých fatálnych a nefatálnych srdcových príhod, je to aj prípad CMP, diabetickej alebo nediabetickej nefropatie a tiež kognitívnej dysfunkcie, ako uvádzajú komplexné systematické prehľady založené na veľkom počte štúdií [9]. Veľké klinické štúdie EUROASPIRE zistili, že kontrola rizikových faktorov u pacientov s vysokým rizikom KVO je nedostatočná, pričom iba 28–35 % dosahuje odporúčané hodnoty TK a len

Tab. 2 | Prevalencia (%) najčastejších nežiaducich účinkov statínovej terapie

parametre	skupina Rosu+Ram	kontrolná skupina	štatistický rozdiel
myalgia	31,5 % (N = 17)	52,5 % (N = 42)	p = 0,03
svalová slabosť	31,5 % (N = 17)	40 % (N = 32)	p = 0,15 (NS)
svalové kŕče	40 % (N = 22)	50 % (N = 40)	p = 0,38 (NS)
únava	50 % (N = 17)	70 % (N = 56)	p = 0,00025

proLékaře.cz | 30.7.2025

28–37 % cieľové hodnoty LDL-C [20]. Ohľadom hypertenzie sa predpokladá, že až 30 % dospelej populácie na Slovensku má AH a až 56 % tohto počtu pacientov nedosahuje cieľové hodnoty TK, čo týchto pacientov ponecháva vo zvýšenom KV-riziku.

V našej štúdii sme zistili, že u pacientov s fixnou kombináciou Rosu+Ram bolo priemerne 70 % hodnôt TK v terapeutickom pásme, kým v prípade kontrolnej skupiny to bolo len 57 %, čo koreluje s hodnotami, ktoré sú popisované v predchádzajúcej štúdii. Keď sme porovnávali priemerné hodnoty TK, hodnoty boli v skupine s Rosu+Ram signifikantne nižšie ako v kontrolnej skupine. Toto zistenie môže súvisieť s lepšou adherenciou pacientov, prípadne s lepšou farmakokinetikou a farmakodynamikou ramiprilu.

Medicína dôkazov (EBM) preukázala, že ramipril má okrem antihypertenzívneho účinku aj významný účinok v primárnej ako aj sekundárnej prevencii CMP ako aj IM. Tieto zistenia boli popísané už v štúdii CARE [13]. Okrem toho štúdia HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluationa) zistila signifikantné zníženie až o 21 % endpointov ako sú nefatálny IM, CMP a mortalita z KV-príčin [14]. Okrem toho má ramipril pozitívny efekt u pacientov po IM, SZ ako aj pacientov s diabetickou aj nediabetickou nefropatiou [15,17,18,6].

Ohľadom manažmentu dyslipidémii bolo realizované množstvo štúdií, ktoré hodnotili mieru dosahovania cieľových úrovní na základe odporúčaní [2]. Väčšina štúdií sa zamerala na pacientov s veľmi vysokým a vysokým KV-rizikom. Veľké štúdie ako EUROASPIRE [19], jej pokračovania ako EUROASPIRE IV [20], EUROASPIRE V [21], EPHEUS (Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [22], štúdie DYSIS (Dyslipidemia International Study) [23], popísali dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C len u niečo medzi 9–40 % pacientov vo veľmi vysokom KV-riziku. V nedávnej nemeckej kohorte pacientov s ASKVO to bolo dokonca len 8,5 % [24]. Štúdia Da VINCI [25] popísala úspešnosť dosahovania cieľových hodnôt LDL-C a najpoužívanejšie hypolipemiká. Išlo o prierezovú observačnú štúdiu realizovanú v 18 krajinách vrátane Slovenska s pacientmi podstupujúcimi hypolipemickú liečbu v rámci primárnej alebo sekundárnej prevencie. Len asi polovica (54 %) všetkých pacientov dosiahla cieľové hodnoty na základe odporúčaní primárnej prevencie z roku 2016. U pacientov s ASKVO to bolo len 30 %. Pri aplikácii odporúčaní z roku 2019 len jedna tretina (33 %) pacientov v primárnej prevencii a len 18 % s ASKVO dosiahla cieľové hodnoty, kým väčšina pacientov mala statín strednej intenzity. V našej štúdii SlovakLipid sme popísali slabé dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C v skupine pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom, ktoré bolo na úrovni 5–9 % v jednotlivých skupinách na základe odporúčaní z roku 2016 a len na úrovni 2–3 % na základe nedávnych odporúčaní. Táto naša publikácia zdôraznila potrebu lepšej titrácie hypolipemickej na dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C [2].

Väčšina lekárov sa prikláňa pri indikácii hypolipemickej terapie najčastejšie k terapii atorvastatínom. Avšak existujú nespočetné štúdie popisujúce výrazný efekt rosuvastatínu na mortalitu z KV-príčin a sledované cieľové ukazovatele. Medicína dôkazov (EBM) popisuje účinok rosuvastatínu na mnohé cieľové ukazovatele až v 20 klinických štúdiách, z ktorých najznámejšie sú STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels comparedAcross doses to Rosuvastatin), MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy) I a II, ANDROMEDA a celkovo práce integrované do programu GALAXY [6]. Dôležitá je aj štúdia JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention), ktorá sa preslávila poznatkom, že podávanie rosuvastatínu vedie k zníženiu hsCRP a zápalovej reakcii u sledovaných pacientov, čo prispelo k popisu dôležitých pleiotropných účinkov statínov [26]. V prípade podávania rosuvastatínu sú dávky ekvivalentné 2-násobným dávkam atorvastatínu pri znížení hladín LDL-C. Oproti atorvastatínu je rosuvastatín metabolizovaný len v 10 % v pečeni (CYP 2C9), a tak sa predpokladá, že môže byť lepšou alternatívou v prípade obávanej interakcie s inými liekmi u pacienta (antibiotiká, NSAID, PAD a.i.) [27].

V tejto observačnej práci sme sledovali oproti štúdii SlovakLipid [2] dosahovanie cieľových hodnôt u pacientov bez veľmi vysokého KV-rizika. Zistili sme, že cieľové hodnoty LDL-C dosahovalo 71 % pacientov v skupine s podávaním Rosu+Ram, kým v kontrolnej skupine to bolo len 52 %. Tieto výsledky a to hlavne v kontrolnej skupine sú podobné výsledkom štúdie DA-VINCI CEE pre centrálnu a východnú Európu, v ktorej v ramene s primárnou prevenciou bolo dosiahnuté cieľových hodnôt u 33 % pacientov vs 52 % v našej štúdii. Predpokladáme, že nakoľko je naša ambulancia viac zameraná na preventívnu kardiológiu, lepšia edukácia pacientov môže vysvetľovať lepšiu adherenciu k terapii a lepšie dosahovanie cieľových hodnôt [28]. Adherencia k statínovej terapii je nízka. Aj v klinických štúdiách sú miery adherencie suboptimálne, s mierou 5 rokov prerušenia liečby 33 % a 18 % v štúdiách primárnej a sekundárnej prevencie [29]. Vo väčšine pozorovacích štúdií bola dlhodobá terapia a jej dodržiavanie statínmi nízka s približne 50 % adherenciou po 6 mesiacoch a 25 % dodržiavaním po 1 roku [33].

V predchádzajúcich štúdiách autori hlásili väčšiu adherenciu u pacientov, ktorých statíny predpísal ich poskytovateľ primárnej starostlivosti. Kardiológ, bez ohľadu na stav preskripcie u lekára primárneho kontaktu, bol tiež spojený s väčšou adherenciou. Faktory systému zdravotnej starostlivosti súvisiace so zvýšenou adherenciou zahŕňajú nižšie náklady a doplatky na zaobstaranie terapie v rámci zdravotného poistenia. Autori predchádzajúcich štúdií uviedli zmiešané charakteristiky pacientov s nízkou adherenciou, vrátane veku (mladších a starších dospelých), komorbidít a vedľajších účinkov [33]).

V našej observačnej práci bola adherencia k terapii výrazne vyššia v skupine s Rosu+Ram oproti kontrolnej skupine – statínu (85 % vs 66 %) ako aj prevalencia nežiaducich

proLékaře.cz | 30.7.2025

účinkov bola výraznej nižšia v skupine Rosu+Ram oproti kontrolnej skupine, čo môže vysvetľovať subjektivitu väčšiny nežiaducich účinkov popisovanú už v zmienenej štúdii SAMSON [3].

Možné vysvetlenie lepšej adherencie k terapii podáva teória polypill a tá hlavne platí v prípade podávania statínu ešte radikálnejšie, nakoľko vynechanie kombinácie Rosu+Ram má priamy citeľný efekt u pacienta v podobe vyšších hodnôt TK, respektíve symptomatológie hypertenzie, kým samotné vynechanie statínu nevedie k citeľnému krátkodobému rozdielu len z hľadiska laboratórnych parametrov. A tak v prípade Rosu+Ram je hypolipemikum pravdepodobne „chránené" antihypertenzívnou terapiou, ku ktorej má pacient vyššiu adherenciu, čo môžeme pozorovať v našej štúdii pravidelným užívaním ACEi až v prípade 90 % pacientov. Pozitívny účinok využitia polypill stratégie boli dokumentované v mnohých štúdiách rôznym počtom zložiek, z ktorých väčšina bola licencovaná v Ázii [31]. Nedávna štúdia VULCANO preukázala noninferioritu kombinácie polypill statín, ACEi, ramipril oproti monoterapii a signifikantný efekt na zníženie LDL-C. Okrem toho post-hoc analýza v kohorte subjektov s preukázaným KVO preukázala zlepšenie celkového lipidového profilu vrátane markerov indikujúcich aterogénnu dyslipidémiu [32]. Tieto zlepšené výsledky sa čiastočne pripisujú lepšej adherencii a perzistencii u pacientov, ktorí boli liečení polypill v porovnaní s pacientmi s rovnakou voľnou kombináciou alebo konvenčnou liečbou [32], čo bolo podobné v našej pilotnej štúdii.

Záver

Na základe výsledkov tejto observačnej práce predpokladáme, že fixná kombinácia rosuvastatínu a ramiprilom zlepšuje dosahovanie cieľových hodnôt či už lipidových ako aj tlakových, zlepšuje adherenciu pacientov k terapii, znižuje prevalenciu a závažnosť nežiaducich účinkov statínovej terapie. Nakoľko sa jedná o pilotnú prácu, ktorá má limitácie vo veľkosti vzorky ako aj štatistickej sile, predpokladáme prínos ďalších väčších štúdií, ktoré by odsledovali komplexnejší efekt kombinovanej terapie u širšej skupiny pacientov ako aj vplyv ďalšej antihypertenzívnej terapie na samotnú adherenciou.

Literatúra

1. Vardas P, Townsend N, Torbica A et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J 2022; 43(8): 716–799. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>.

2. Tóth Š, Pella D. Ako sme na tom s dosahovaním cieľových hladín LDL cholesterolu na Slovensku u vysoko-rizikovej populácie? AtheroRev 2022; 7(2): 110–115.

3. Howard JP, Wood FA, Finegold JA et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. J Am Coll Cardiol 2021; 78(12): 1210–1222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>.

4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>. Erratum in Corrigendum to: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2019; 40(5): 475. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy686>.

5. Thoenes M, Bramlage P, Zhong S et al. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. Cardiol Res Pract 2012; 2012: 925046. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/925046>.

6. Čaprnda M, Kromka P, Tomášik J et al. Lipitenzia: nové možnosti kombinovanej liečby. AtheroRev 2023; 8(1): 25–31.

7. Tóth Š, Šajty M, Pekárová T et al. Addition of omega-3 fatty acid and coenzyme Q10 to statin therapy in patients with combined dyslipidemia. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2017; 28(4): 327–336. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/jbcpp-2016–0149>.

8. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003; 326(7404): 1419. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.oeg/10.1136/bmj.326.7404.1419>. Erratum in BMJ 2003; 327(7415): 586. BMJ 2006; 60(9): 823.

9. Visseren FL, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.

10. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. Hypertension 2005; 45(6): 1072–1077. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000165672.69176.ed>.

11. Thomas F, Bean K, Guize L et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. Eur Heart J 2002; 23(7): 528–535. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.2888>.

12. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Bruthans J et al. Hypertension and hypercholesterolemia in the Czech population. Vnitr Lek 2016; 62(11): 863–867.

13. Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators. Clin Ther 1993; 15(5): 810–818.

14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators]. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342(3): 145–153. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.oeg/10.1056/NEJM200001203420301>.

15. [Investigators HOPEHS Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators]. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355(9200): 253–259. Erratum in Lancet 2000; 356(9232): 860.

16. [Gisen Group]. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997; 349(9069): 1857–1863.

17. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myo-cardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet 1993; 342(8875): 821–828.

18. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet 1997; 349(9064): 1493–1497. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140–6736(97)04442–5>.

19. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. [EUROASPIRE Study Group]. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373(9667): 929–940. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(09)60330–5>.

20. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al. [EUROASPIRE Investigators]. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol 2016; 23(6): 636–648. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487315569401>.

21. De Backer G, Jankowski P, Kotseva, K et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EURO-

proLékaře.cz | 30.7.2025

ASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis 2019; 285: 135–146. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>.

22. Mert GÖ, Başaran Ö, Mert KU et al. The reasons of poor lipid target attainment for secondary prevention in real life practice: Results from EPHESUS. International Journal of Clinical Practice 2019; 73(9): 1–9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13358>.

23. Gitt AK, Drexel H, Feely J et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. Eur J Prev Cardiol 2012; 19(2): 221–230. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826711400545>.

24. März W, Dippel FW, Theobald K et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: real-world evidence from Germany. Atherosclerosis 2018; 268: 99–107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.lorg/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020>.

25. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. [DA VINCI study]. EU-Wi de Cross-Section al Observation al Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol 2021; 28(11): 1279–1289. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.

26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009; 373(9670):1175–1182. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(09)60447–5>.

27. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326(7404): 1423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1423>.

28. Vrablik M, Seifert B Parkhomenko A et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis 2021; 334: 66–75. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.035>.

29. Sonel AF, Good CB, Mulgund J et al. Racial variations in treatment and outcomes of black and white patients with high-risk non–ST-elevation acute coronary syndromes: insights from CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines?). Circulation 2005; 111(10): 1225–1232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000157732.03358.64>.

30. Tóth Š. Praktický sprievodca k hypolipemickej terapii. Vysokoškolský učebný text. Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach – Vydavateľstvo ŠafárikPress: Košice 2022. ISBN 978–80–574–0086–8. Dostupné z WWW: <https://unibook.upjs.sk/img/cms/2022/lf/prakticky-sprievodca-hypolipemickej-terapii.pdf>.

31. Hasani-Ranjbar S, Ejtahed HS. Statins alone or polypill for primary prevention of cardiovascular diseases. J Diabetes Metab Disord 2016; 15: 55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40200–016–0280–4>.

32. Mostaza, J.M., Suárez-Fernández, C., Cosín-Sales, J et al. [VULCANO investigators]. Safety and efficacy of a cardiovascular polypill in people at high and very high risk without a previous cardiovascular event: the international VULCANO randomised clinical trial. BMC Cardiovasc Disord 2022; 22(1): 560. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872–022–03013-w>.

33. Tóth Š. Praktický sprievodca k hypolipemickej terapii. ŠafárikPress: Košice 2022. ISBN 978-80-574-0086-8 (e-publikácia).