Novinky v léčbě hypertenze a dyslipidemie

Jan Václavík

I. interní klinika – kardiologická LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Souhrn

V přehledném článku jsou shrnuty výsledky nových významných studií v kardiovaskulární prevenci. Studie HOPE-3 prokázala, že osoby se středně vysokým kardiovaskulárním rizikem, které dosud neprodělaly kardiovaskulární příhodu a mají normální krevní tlak, mají benefit z léčby statinem a při hypertenzi mají benefit z nasazení kombinace statinu a antihypertenziv. Studie hodnotící genetické predispozice přinesla nové důkazy o tom, že jak LDL-cholesterol, tak i systolický krevní tlak mají nezávislý, multiplikativní a kauzální vliv na riziko kardiovaskulárních příhod. Dlouhodobé mírné snížení krevního tlaku a LDL-cholesterolu má potenciál výrazně snížit celoživotní riziko těchto příhod. V závěru článku jsou diskutovány možnosti zlepšení adherence pacientů k léčbě hypertenze a dyslipidemie a nové fixní kombinace pro léčbu hypertenze a dyslipidemie.

Klíčová slova: arteriální hypertenze – dyslipidemie – fixní kombinace – kardiovaskulární prevence – léčba

News in the treatment of hypertension and dyslipidemia

Summary

This review article presents the results of major recent studies in cardiovascular prevention. HOPE-3 study showed that people with medium cardiovascular risk who have not experienced a cardiovascular event, and have normal blood pressure, benefit from deploying a statin, and in the presence of hypertension benefit from deploying a combination of a statin and antihypertensive drugs. Studies evaluating genetic predisposition brought new evidence that both LDL cholesterol and systolic blood pressure are independent and multiplicative causal risk factors for cardiovascular events. A mild long-term reduction in blood pressure and LDL cholesterol has the potential to significantly reduce the lifetime risk of cardiovascular events. In the final section the article discusses options for improving patient adherence to antihypertensive and lipid treatment and the new available fixed combinations for these diseases.

Key words: arterial hypertension – cardiovascular prevention – dyslipidemia – fixed combinations – treatment

HOPE-3: léčba hypertenze a dyslipidemie v primární prevenci

Studie HOPE-3 je jednou z největších primárně preventivních studií poslední doby. Bylo do ní zařazeno 12 705 pacientů (z 21 různých zemí celého světa včetně České republiky) bez manifestního kardiovaskulárního (KV) onemocnění, muži > 55 let a ženy > 65 let, kteří měli alespoň jeden další rizikový faktor: zvýšený poměr pas/boky (> 0,85 u žen a > 0,9 u mužů), kouřili, měli nízký HDL-cholesterol (< 1,0/< 1,3 mmol/l muži a ženy), prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu (DM2T) na dietě, pozitivní rodinnou anamnézu předčasných kardiovaskulárních (KV) příhod nebo počínající nefropatii (albuminurie, kreatinin > 124 µmol/l nebo odhadovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min) [1,2]. Většina pacientů měla alespoň dva z těchto rizikových faktorů. Zajímavé je, že pacienti mohli být do studie zařazeni bez ohledu na hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C) nebo krevního tlaku.

Pacienti byli randomizováni ke 2 intervencím současně: k hypolipidemické léčbě (rosuvastatin 10 mg nebo placebo) a antihypertenzní léčbě (fixní kombinace kandesartan/hydrochlorothiazid 16/12,5 mg nebo placebo).

Jako účinná se ukázala pouze hypolipidemická léčba, která vedla oproti placebo k snížení LDL-C ze vstupní hodnoty 3,3 mmol/l průměrně o 0,89 mmol/l (o 26,5 %). Během následujících 5,6 let sledování došlo k významnému snížení výskytu KV příhod ve statinové větvi o 24 % (absolutní riziko bylo sníženo z 4,8 % na 3,7 %, $p = 0,002$) [3]. K zabránění jedné KV příhody tedy bylo zapotřebí léčit 72 pacientů po dobu 5,5 let (NNT – number needed to treat). Preventivní účinek statinové léčby byl stejný ve všech podskupinách bez ohledu na výši vstupního KV rizika, hodnoty sérových lipidů, CRP, krevní tlak nebo etnikum.

Průměrný vstupní krevní tlak při zařazení byl 138/82 mm Hg a 38 % zařazených pacientů splňovalo

kritéria hypertenze. Většina pacientů tedy neměla hypertenzi, pouze prehypertenzi. Antihypertenzní léčba vedla oproti placebu k průměrnému poklesu TK o 6,2/3,2 mm Hg, což ale nepřineslo významné snížení KV příhod (4,1 % vs 4,4 %, $p = 0,40$) [4]. Přínos antihypertenziv byl zaznamenán pouze u 1/3 pacientů s nejvyšším TK > 143 mm Hg systoly při zařazení (průměrně 154 mm Hg).

Souhrnné výsledky studie jsou shrnuty na grafu 1. Kombinace statinu a antihypertenzní léčby vedla oproti skupině dostávající dvě placeba k významnému 29% snížení výskytu KV příhod ($p < 0,01$) [1]. Výskyt infarktu myokardu byl kombinovanou léčbou snížen o 45 %, výskyt akutních CMP o 44 %. Z Kaplanových-Meierových křivek je ale jasně zřetelné, že k redukci KV příhod došlo pouze ve skupinách užívajících statin.

Studii HOPE-3 lze tedy shrnout tak, že osoby se středně vysokým KV rizikem, které dosud neprodělaly infarkt

myokardu a mají normální krevní tlak, mají benefit z podávání statinu. Osoby se středně vysokým kardiovaskulárním rizikem a hypertenzí mají benefit z indikace kombinace statinu a antihypertenziv.

Tato studie potvrzuje v současnosti platná doporučení ESH/ESC z roku 2013, že bychom neměli indikovat antihypertenziva pacientům s prehypertenzí (TK v rozmezí 130–140/80–90 mm Hg) [5].

Otázkou zůstává, zda a jak se na základě této studie rozšíří spektrum pacientů pro preventivní podávání statinů. Nová guidelines ESC pro léčbu dyslipidemie z roku 2016 byla finalizována ještě před publikací výsledků studie HOPE-3, její výsledky proto do nich nejsou zavzaty, a tudíž ani komentovány [6]. Odhaduje se, že kritéria pro zařazení do studie by splnily asi tři čtvrtiny všech mužů ve věku nad 55 let a žen nad 65 let. Pokud by pacient podle současných tabulek SCORE měl 10leté

Graf 1. Výskyt KV příhod (kombinace výskytu nefatálního infarktu myokardu, nefatálních CMP a úmrtí z KV příčin) ve studii HOPE-3

Tab. U velké části mužů ve věku > 55 let a žen > 65 let, kteří v současnosti nejsou k hypolipidemické léčbě v primární prevenci indikováni (vyznačení černými ovály), bude na základě studie HOPE-3 vhodné indikování statinu zvažovat

ženy										muži												
systolický krevní tlak (mm Hg)	nekuřačka					kuřačka					věk	nekuřák					kuřák					
	180	7	8	9	10	12	13	15	17	19		22	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47
	160	5	5	6	7	8	9	10	12	13		16	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34
	140	3	3	4	5	6	6	7	8	9		11	6	8	9	11	13	13	15	17	20	24
	120	2	2	3	3	4	4	5	5	6		7	4	5	6	7	9	9	10	12	14	17
180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	60	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33	
160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9		6	7	9	10	12	12	14	17	20	24	
140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	8	10	12	14	17	
120	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4		3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	
180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	55	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22	
160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5		4	5	6	7	8	8	9	11	13	16	
140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3		3	3	4	5	6	5	6	8	9	11	
120	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2		2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
celkový cholesterol (mmol/l)																						

riziko úmrtí na KV příhodu 4 % nebo nižší, ale byl by u něj přítomen některý z výše uvedených rizikových faktorů, měl by lékař na základě těchto nových poznatků podávání statinu zvážit (tab). I současná guidelines totiž doporučují zvažovat při hodnotě LDL-C > 2,6 mmol/l indikování statinu u pacientů s rizikem SCORE $\geq$ 1 % a < 5%, pokud se LDL-C nedaří snížit nefarmakologickými opatřeními [6].

Kombinovaná intervence dyslipidemie a hypertenze

K tomu, abychom dosáhli vysokého účinku preventivní intervence, je zapotřebí působit na širokou populaci. Britští autoři ve své analýze zjistili, že agresivní farmakologická intervence (zahrnující statiny, betablokátory, ACE inhibitory a aspirin) zaměřená na 6 % pacientů s nejvyšším KV rizikem by snížila v populaci výskyt KV příhod nejvýše o 11 % [7]. Oproti tomu mírné 10% snížení cholesterolu a krevního tlaku na úrovni populace by vedlo k mnohem výraznějšímu poklesu KV příhod o 45 % [7].

Další důkazy o tom, že efekt současného snížení hodnot krevního tlaku a cholesterolu je multiplikativní, přinesla nová tzv. „přirozeně randomizovaná studie“, představená na kongresu Evropské kardiologické společnosti ESC v roce 2016. Tato studie zahrnuje 102 773 osob z prospektivních kohortových studií a studií případů a kontrol, u kterých bylo vyšetřeno 46 polymorfizmů ovlivňujících hodnoty LDL-C a 33 polymorfizmů ovlivňujících krevní tlak [8]. Na základě toho, zda měli pacienti v důsledku genetické

predispozice TK a LDL-C nad nebo pod mediánem, byli pacienti rozděleni do 4 skupin (schéma).

Díky tomu mohla být vyhodnocena celoživotní expozice nižšímu tlaku nebo cholesterolu a následně porovnána s výskytem KV příhod během života pacientů. Skupiny se lišily jen mírně – pacienti s vrozeně vyšším krevním tlakem měli průměrný systolický TK 128,2 oproti 125,1 mm Hg pacientů s nižším tlakem, pacienti s vrozeně vyšším a nižším cholesterolem průměrné hodnoty LDL-C 3,5 vs 3,16 mmol/l [8].

Celoživotní expozice těchto pacientů hodnotám LDL-C nižším o 0,31 mmol/l vedla ke snížení rizika KV příhod o 24 %, celoživotní expozice o 3 mm Hg nižšímu systolickému TK (STK) snižovala výskyt KV příhod o 18 %. Kombinace celoživotně nižších hladin cholesterolu i nižších hodnot krevního tlaku měla multiplikativní efekt a vedla k významné 46% redukci výskytu KV příhod (graf 2) [8]. Bylo dosaženo obdobného efektu, jakého bylo dosaženo předtím v „krátkodobých“ (několik let trvajících) randomizovaných studiích při farmakologickém snížení LDL-C o 1 mmol/l nebo TK o 10 mm Hg.

Autoři vypočítali, že pokud by byla u pacientů celoživotně snížena hladina LDL-C o 1 mmol/l a současně STK o 10 mm Hg, vedlo by to k velmi výraznému snížení celoživotního rizika KV příhod a úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 86 % (odds ratio 0,139, 95 % CI 0,114–0,170) [8].

Závěry této studie lze shrnout tak, že jak LDL-cholesterol, tak i systolický TK mají nezávislý, multiplikativní a kauzální vliv na riziko KV příhod. Dlouhodobé mírné

Schéma. V „přirozeně randomizované studii“ jsou pacienti rozděleni do skupin dle toho, zda mají na základě genetických polymorfizmů v porovnání s mediánem vyšší nebo nižší krevní tlak (STK skóre) a LDL-cholesterol (LDL-C skóre)

LDL-C – LDL-cholesterol STK – systolický krevní tlak

snížení hodnot TK a LDL-C má potenciál dramaticky snížit celoživotní riziko kardiovaskulárních příhod (a to i u osob se zdánlivě normálními hodnotami cholesterolu a krevního tlaku). Dle autorů by proto bylo vhodné organizovat preventivní programy snižující hodnoty TK a LDL-C již od časně dospělosti.

Možnosti zlepšení adherence pacientů k léčbě hypertenze a dyslipidemie

Adherence bývá definována jako schopnost nebo ochota pacienta dodržovat doporučený léčebný režim, compliance jako chování pacienta v souladu s tím, co mu doporučil zdravotník nebo lékař (ať se to týká medikace, diety nebo životního stylu) [9]. Oba pojmy se vesměs v dnešní době používají jako synonyma.

Na adherenci pacientů k léčbě se v poslední době zaměřuje pozornost lékařů stále častěji, neboť se ukazuje, že to je zásadní faktor, který rozhoduje o úspěšnosti léčby a účinnosti prevence kardiovaskulárních příhod.

Adherenci nemocných k farmakoterapii ovlivňuje řada faktorů, zejména jejich motivace k léčbě, počet užívaných léků, počet denních dávek, účinnost léčby a také případný výskyt nežádoucích účinků [9]. Bylo prokázáno,

že čím větší počet antihypertenziv a čím více denních dávek pacienti užívají, tím je jejich adherence k léčbě nižší [10,11]. Ve velké kohortě pacientů z USA byla nejvyšší adherence pacientů užívající 1 lék (77,2 %) a klesala při užívání režimu skládajícího se ze 2 (69,7 %), 3 (62,9 %) a 4 léků (55 %) [10]. Frekvence denního dávkování antihypertenziv ovlivňuje adherenci mírněji: v metaanalýze byla zjištěna průměrná adherence při dávkování 1krát denně 92 %, 2krát denně 87 % a vícekrát denně 83 % [11]. Ve velké americké studii zahrnující více než 8 000 pacientů po zahájení antihypertenze i hypolipidemické medikace adherence k léčbě v čase velmi rychle klesala – po 3 měsících bylo k léčbě plně adherentních 44,7 %, po 6 měsících 35,9 % a po 12 měsících pouze 35,8 % pacientů [12]. Ukázalo se, že pokud byla antihypertenze a hypolipidemická léčba zahájena současně, adherence pacientů se tím významně (o 34 %) zlepšovala (graf 3).

V praxi je možné zlepšit adherenci pacientů k léčbě kromě volby účinných a dobře tolerovaných antihypertenziv zejména zjednodušením léčebného režimu, což umožňují fixní kombinace antihypertenziv. Metaanalýzy prokázaly, že použití fixních kombinací u hyper-

Graf 2. Celoživotní efekt mírně nižší hladiny LDL-C, systolického TK a kombinace obou na redukcí KV příhod

Graf 3. Současné zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie zlepšuje adherenci k oběma režimům

DLP – dyslipidemie HT – hypertenze IC – interval spolehlivosti (confidence interval) OR – poměr šancí (odds ratio) PDC – proportion of days covered (systém vyhodnocení adherence k léčbě – hodnoty jsou udávány v procentech)

toniků snižuje riziko nonkompliance o 26 % oproti podávání volných kombinací léčiv a daří se s nimi dosahovat lepší kontroly hypertenze [13,14]. Z těchto důvodů poslední evropská guidelines upřednostňují podávání antihypertenziv ve fixních kombinacích [5].

Fixní trojkombinace antihypertenziv je v České republice dostupná již více než 2,5 roku. Na konci loňského roku se na českém trhu objevila první fixní trojkombinace obsahující atorvastatin a 2 antihypertenziva perindopril a amlodipin, dostupná v 5 různých kombinacích sil účinných látek [15]. Vzhledem k obsahu nižších až středních dávek statinu je tato fixní kombinace velmi vhodná pro pacienty s arteriální hypertenzí a dyslipidemií v primární prevenci, kteří při dosavadní monoterapii nebo dvojkombinaci antihypertenziv a statinu nedosahují cílových hodnot TK nebo LDL-C. Jelikož moderní statiny (atorvastatin a rosuvastatin) mají dlouhý poločas účinku, mohou být podávány i v ranních hodinách, což u starších statinů nebylo možné. Informace o tom, jak výrazně tato fixní trojkombinace zlepší kontrolu hypertenze a dyslipidemie, by měla přinést probíhající česká randomizovaná studie FILIP.

Závěr

Recentní studie potvrzují jednoznačný benefit léčby hypertenze a dyslipidemie. Prokázaly, že podávání statinu rizikovým pacientům v primární prevenci snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod bez ohledu na jejich krevní tlak či hodnoty cholesterolu. Podávání antihypertenziv je přínosné pouze u pacientů s arteriální hypertenzí, nikoliv v prehypertenzních stádiích. I malé dlouhodobé snížení krevního tlaku a LDL-cholesterolu má potenciál výrazně snížit celoživotní riziko kardiovaskulárních příhod. K zajištění lepší adherence pacientů k léčbě, a tím i pravděpodobně lepších výsledků léčby je vhodné co nejvíce využívat fixní kombinace.

Literatura

1. Yusuf S, Lonn E, Pais P et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2032–2043. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600177>>.
2. Widimský J. Komentář ke článku HOPE-3: Statins Lower CV Events in Intermediate-CHD-Risk Patients. *Vnitř Lék* 2016; 62(6): 474–476.
3. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2021–2031. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>>.
4. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2009–2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600175>>.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281–1357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>>.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
7. 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.
8. Ference B, Ference T, Brook RD et al. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to lower LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. *ESC Congr* 2016. Rome: 2016. p. FP Number: 3163.
9. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(1): 269–286.
10. Fung V, Huang J, Brand R et al. Hypertension treatment in a medicare population: Adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007; 29(5): 972–984.
11. Iskenderian M, Einarson TR, MacKeigan LD et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24(2): 302–316.
12. 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.
13. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713–719.
14. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59(6): 1124–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167>>.
15. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Lipertance. Souhrn údajů o přípravku. [Internet]. 2016. Report No.: suks288225/2016. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC106789.pdf&type=spc&as=lipertance-spc>>.

doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

✉ vaclavik.j@centrum.cz

I. interní klinika – kardiologická LF UP v Olomouci
a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 12. 4. 2017

Přijato po recenzi 28. 5. 2017