Dyslipidemie a hypertenze – čeho se obávat více?

Jan Václavík

I. interní klinika - kardiologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Dyslipidemie je přítomna u každého druhého hypertonika. S rostoucími hodnotami krevního tlaku i cholesterolu se úměrně zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod. Ukazuje se, že léčba dyslipidemie může snížit kardiovaskulární úmrtnost výrazněji než léčba hypertenze. Značná část pacientů s dyslipidemií indikovaných k farmakoterapii není léčena vůbec, nebo je léčena nedostatečně a nedosahují stanovených cílových hodnot. Účinek současné léčby hypertenze a dyslipidemie se násobí a vede k mnohem výraznější redukci výskytu kardiovaskulárních příhod, než léčba pouze jednoho z těchto onemocnění. Lepší účinnosti kombinované léčby hypertenze a dyslipidemie můžeme díky zlepšení adherence pacientů dosáhnout při podávání fixních kombinací.

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

Dyslipidemia and hypertension – what to worry about more?

Summary

Dyslipidemia is present in every other patient with arterial hypertension. With increasing blood pressure and cholesterol levels, the risk of cardiovascular events increases proportionally. Treatment of dyslipidemia appears to lower cardiovascular mortality to a greater extent than treatment of hypertension. A significant proportion of patients with dyslipidemia indicated for drug therapy are not treated at all or treated insufficiently and do not reach the target values. Concurrent treatment of hypertension and dyslipidemia reduces the incidence of cardiovascular events significantly more than treating only one of these diseases. An even better efficacy of combined treatment of hypertension and dyslipidemia can be achieved by improving patient adherence using fixed drug combinations.

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

Úvod

Etiologie kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je multifaktoriální. Různé kardiovaskulární (KV) rizikové faktory, jako např. dyslipidemie, arteriální hypertenze nebo diabetes mellitus, se u velké části pacientů vyskytují současně, vzájemně potencují své nepříznivé účinky na organismus a zvyšují tím riziko vzniku KV příhod. Současné klinické doporučené postupy proto zdůrazňují důležitost multifaktoriálního přístupu ke snížení KV rizika, jehož podstatou je důsledné léčebné ovlivnění všech přítomných rizikových faktorů [1–3].

U pacientů s arteriální hypertenzí je nejčastějším přidatným rizikovým faktorem dyslipidemie, která je celosvětově přítomna u 49 % hypertoniků [4]. V nedávno publikované české studii byl výskyt dyslipidemie u hypertoniků dokonce ještě vyšší, a to 57,7 % [5]. Diabetes mellitus je přítomen u 29 %, kouří 39 %, manifestní kardiovaskulární onemocnění je přítomno u více než třetiny pacientů trpících hypertenzí (ischemickou chorobu srdeční má v anamnéze 25 %, ischemickou chorobu periferních tepen 5 % a cévní mozkovou příhodu také 5 % hypertoniků) [4]. Podívejme se nyní podrob-

něji, jak arteriální hypertenze a dyslipidemie ovlivňují riziko KV příhod.

Arteriální hypertenze a riziko kardiovaskulárních příhod

Observační studie prokázaly lineární vztah mezi vyšším systolickým krevním tlakem (STK) a diastolickým tlakem (DTK) a zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění [6,7]. V metaanalýze 61 prospektivních studií se riziko KVO zvyšovalo lineárně z úrovně STK <115 mm Hg na > 180 mm Hg a u DTK z hodnot < 75 mm Hg na hodnoty > 105 mm Hg [6]. V této analýze byl vzestup STK o 20 mm Hg a DTK o 10 mm Hg spojen se zdvojnásobením rizika úmrtí na cévní mozkovou příhodu, srdeční onemocnění nebo jiné cévní onemocnění (graf 1).

V recentní observační studii zahrnující více než 1 milion dospělých pacientů ve věku ≥ 30 let byl rostoucí STK a DTK nezávisle asociován se zvýšeným rizikem výskytu každého z následujících onemocnění: anginy pectoris, infarktu myokardu, srdečního selhání, cévní mozkové příhody, onemocnění periferních tepen a aneuryzmatu břišní aorty [7]. Hypertonici (TK $\geq 140/90$ mm Hg) měli ve

věku 30 let celoživotní riziko vzniku KVO 63,3 % ve srovnání s 46,1 % pro osoby s normálním krevním tlakem, a k manifestaci KVO u nich docházelo o 5 let dříve [7]. V roce 2010 byla arteriální hypertenze hlavní globální příčinou úmrtí smrti a nemocnosti, zapříčiňující dle různých studií 25–50 % všech KV příhod a úmrtí [8,9].

Ve světle těchto zjištění vydaly americké kardiologické a hypertenzní společnost koncem roku 2017 nová doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, ve kterých je hypertenze 1. stupně definována jako STK ≥ 130 mm Hg nebo DTK ≥ 80 mm Hg, a hypertenze 2. stupně jako TK $\geq 140/90$ mm Hg [9]. V důsledku zpřísnění definice se rázem prevalence arteriální hypertenze v USA zvýšila z 31,9 % na 45,6 % [10].

Cílem této zásadní změny v amerických doporučeních je zlepšit a zintenzivnit kontrolu hypertenze u nejrizikovějších skupin, a díky tomu také snížit v americké populaci morbiditu a mortalitu z KV příčin. Farmakoterapie hypertenze je těmito novými doporučeními u pacientů s TK $\geq 130/80$ mm Hg indikována pouze u pacientů s 10letým rizikem vzniku KV příhody 10 % a vyšším a pacientů, kteří již nějakou KV příhodu prodělali. Nárůst podílu americké populace užívající antihypertenziva v důsledku této změny proto bude pravděpodobně méně než 2% (z 34,3 % na 36,2 %) [10]. Bude zajímavé sledovat, jaké další konsekvence a dopady budou s touto změnou definice hypertenze spojeny.

Cholesterol a riziko kardiovaskulárních příhod

Jak ilustruje graf 2, relativní riziko úmrtí na koronární příhodu rovněž narůstá úměrně hladině cholesterolu [11]. Každé snížení celkového cholesterolu o 0,6 mmol/l

snižuje riziko koronárních příhod u hypertoniků o 27 % a tato asociace je poměrně konstantní pro hodnoty celkového cholesterolu v širokém rozmezí 4,0–9,0 mmol/l [12,13]. Přítomnost hypercholesterolemie s celkovým cholesterolem nad 7 mmol/l dokonce u hypertoniků 5leté riziko výskytu kardiovaskulárních příhod zdvojnásobuje [14].

Graf 2. Mortalita na ischemickou chorobu srdeční v jednotlivých věkových dekáдах ve vztahu k celkovému cholesterolu.
Upraveno podle [26]

Graf 1. Mortalita na ischemickou chorobu srdeční v každé věkové dekádě ve vztahu k obvyklému krevnímu tlaku (1.1 STK a 1.2 DTK) na počátku každé dekády. Upraveno dle [6].

DTK – diastolický TK CI – confidence interval/konfidenční interval FAR – floating absolute risk/plovoucí absolutní riziko ICHS – ischemická choroba srdeční STK – systolický TK

V tab. 1 je uvedeno průměrné relativní snížení koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) různými dávkami běžně užívaných statinů. V klinické praxi by u pacientů se vstupní koncentrací LDL-C 4 mmol/l při intenzivnější léčbě zeleně zvýrazněnými středními nebo vysokými dávkami atorvastatinu či rosuvastatinu snížení LDL-C asi o 50 % představovalo pokles LDL-C o 2 mmol/l.

Řada randomizovaných studií a metaanalýz prokázala, že léčba statinem snižuje vzniku KV příhod (koronární úmrtí nebo infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a koronární revaskularizace) o přibližně 25 % na každé snížení LDL-C o 1 mmol/l během každého roku léčby, kdy je statin užíván [11]. Výše zmíněné snížení LDL-cholesterolu o 2 mmol/l redukuje výskyt KV příhod o 45 % [11] (graf 3).

Je důležité si také uvědomit, že absolutní přínos léčby statiny závisí na absolutním riziku KVO daného jednotlivce a dosažené hladině LDL-C. Např. snížení LDL-C o 2 mmol/l účinným a v dnešní době i levným statinovým režimem (např. 40 mg atorvastatinu denně) po dobu 5 let u 10 000 pacientů by typicky zabránilo vzniku

KV příhody u 1 000 pacientů v sekundární prevenci (tj. 10% snížení absolutního rizika u osob s již existujícím manifestním cévním onemocněním) a u 500 osob v primární prevenci (5% snížení absolutního rizika u těch, kteří dosud cévní příhodu neměli) [11], graf 4.

Bylo prokázáno, že terapie statinem snižuje riziko vaskulárních onemocnění během každého roku, v němž se v léčbě pokračuje, takže absolutní přínosy léčby se s prodlouženou léčbou zvyšují [11].

Co v praxi děláme v léčbě dyslipidemie špatně?

V současnosti bohužel v České republice stále není dyslipidemie léčena u značné části osob, které by k terapii byly indikovány. Dle posledních doporučení ESC/EAS pro léčbu dyslipidemie z roku 2016 by farmakologická intervence dyslipidemie (u drtivé většiny pacientů statinem) měla být neprodleně zahájena společně s režimovými opatřeními u všech osob s vysokým KV rizikem nebo kalkulovaným rizikem SCORE v rozmezí 5–10 % při hodnotě LDL-C 2,6 mmol/l nebo vyšší. U pacientů

Tab. 1. Průměrné relativní snížení koncentrace LDL-C různými dávkami běžně užívaných statinů.

Zeleně jsou zvýrazněny režimy, které dokážou snížit LDL-C přibližně o polovinu, a to bez ohledu na další charakteristiky pacientů nebo vstupní hodnoty cholesterolu. Upraveno podle [11]

	denní dávka různých statinů				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
simvastatin	23 %	27 %	32 %	37 %	42 %
atorvastatin	31 %	37 %	43 %	49 %	55 %
rosuvastatin	38 %	43 %	48 %	53 %	58 %

Graf 3. Vliv méně či více intenzivního snížení LDL-C léčbou na výskyt KV příhod ilustruje v současnosti uznávaný tzv. „LDL-princip“: čím více snížíme LDL-C, tím více se snižuje výskyt KV příhod.

Upraveno podle CCT Collaboration (<https://www.cttcollaboration.org/efficacy-web-page>).

s velmi vysokým KV rizikem nebo kalkulovaným rizikem SCORE 10 % a vyšším bychom měli zahájit farmakoterapii vždy při hodnotě LDL-C >1,8 mmol/l [2].

Rád bych nyní upozornil na několik aspektů, které bývají v praxi často opomíjeny nebo špatně interpretovány:

1. Riziko **SCORE** je u pacientů nutné hodnotit a kalkulovat na základě jejich hodnot celkového cholesterolu a krevního tlaku **před léčbou**, nikoliv až poté, co tyto faktory terapeuticky ovlivníme – pokud hodnoty tlaku před léčbou neznáme, riziko SCORE před léčbou je zhruba 1,5násobkem aktuální hodnoty při léčené hypertenzi [2]
2. Riziko **SCORE se nepočítá** u osob, které již mají jiná závažná přidružená onemocnění. Za osoby s vysokým KV rizikem jsou automaticky považováni pacienti se středně pokročilou renální insuficiencí (odhadovaná GF v rozmezí 0,5–1,0 ml/s/1,73 m²) nebo diabetes mellitus a také osoby s výraznou elevací některého rizikového faktoru, např. těžkou hypertenzí s TK ≥ 180/110 mm Hg nebo celkovým cholesterolem > 8 mmol/l – velmi vysoké KV riziko mají všichni pacienti s již dříve prodělaným manifestním KVO (prodělaný infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, ischemické postižení periferních tepen, prodělaná koronární nebo jiná tepenná revaskularizace), diabetici s postižením cílových orgánů (jako např. proteinurii) nebo dalším přídatným rizikovým faktorem (např. kouření, hypertenze nebo dyslipidemie) a pacienti s pokročilou renální insuficiencí (GF < 0,5 ml/s/1,73 m²) [2]
3. Mírně se také pozměnily **cílové hodnoty** pro primární cíl léčby dyslipidemie – LDL-cholesterol :
 - u osob s vysokým KV rizikem je doporučováno snížit LDL-C na hodnoty < 2,6 mmol/l, ale pokud mají vstupní LDL-C v rozmezí 2,6–5,2 mmol/l, je cílem léčby redukce LDL-C alespoň o 50 %! [2]

- podobně u osob s velmi vysokým KV rizikem je cílová hodnota < 1,8 mmol/l, ale pokud mají vstupní LDL-C v rozmezí 1,8–3,5 mmol/l, měli bychom opět LDL-C redukovat alespoň o 50 % [2]

Co to tedy v praxi znamená?

Máme-li např. pacienta po infarktu myokardu (tedy s velmi vysokým KV rizikem), který má vstupní LDL-C při přijetí 2,0 mmol/l, je jeho cílová hodnota LDL-C minimálně o polovinu nižší, tedy < 1,0 mmol/l. K dosažení tohoto cíle je zapotřebí použít minimálně středně vysokou, většinou ale vysokou dávku statinu.

Bohužel, ani s dosahováním cílových hodnot LDL-C není situace v reálné praxi vůbec uspokojivá. Výzkumný projekt STEP (Statin Therapy REsults in the Real World Practice in the Czech Republic), prováděný v České republice (ČR) u 3 190 nemocných v roce 2010 zjistil, že cílové hodnoty LDL-C odpovídající příslušnému KV riziku bylo po minimálně 12měsíční léčbě statinem dosaženo pouze u 46 % všech nemocných [15]. U pacientů s velmi vysokým KV rizikem bylo cílových hodnot dosaženo méně než u pětiny (19,5 %) pacientů [15].

Dalším problémem, zjištěným v projektu STEP bylo, že lékaři v ČR nejčastěji (u nadpoloviční většiny pacientů) užívají denní dávku statinu 20 mg bez ohledu na to, o který statin se jedná a jak je účinný (tab. 2) [15].

Je přínosnější léčba hypertenze, nebo léčba dyslipidemie?

V rozsáhlé studii Canadian Heart Health Survey byly hodnoceny potenciální přínosy léčby hypertenze a dyslipidemie u 8,44 miliónu dospělých věku 40–74 let bez manifestního KVO nebo diabetes mellitus. Dle platných doporučení by farmakoterapie dyslipidemie byla indikována u 2,33 miliónu osob, farmakoterapie hypertenze u 2,34 miliónu. Pacienti trpící dyslipidemií byli více rizikováni, jelikož měli vyšší průměrné 10leté Framinghamské koronární riziko než pacienti s hypertenzí (12,4 % oproti 9,6 %) [16].

Graf 4. Predikované absolutní snížení rizika vzniku KV příhod (po 1. roce léčby) dosažené snížením LDL-C statinovou léčbou po dobu 5 let u osob s různým KV rizikem. Je zřejmé, že největšímu počtu příhod zabráníme nejintenzivnější léčbou nejvíce rizikových skupin pacientů. Upraveno dle [11]

Autoři studie odhadli, že použitím běžné dostupných statinů by bylo možné snížením LDL-C o 1,8 mmol/l dosáhnout cílové hodnoty u 90 % léčených pacientů. Antihypertenzní monoterapie by při předpokládaném poklesu STK o 9 mm Hg vedla k dosažení cílového TK u asi 40 % pacientů, podávání trojkombinace antihypertenziv by díky poklesu STK o 20 mm Hg vedlo k dosažení cílového tlaku asi u 80 % pacientů [16].

Léčba dyslipidemie u všech indikovaných osob byla asociovaná s průměrným prodloužením délky života o 1,67 roku, léčba hypertenze o 0,94 roku. Délku života bez KVO by léčba dyslipidemie prodloužila o 1,81 roku, léčba hypertenze o 1,29 roku [16]. K prodloužení života jedné osoby o 1 rok by bylo zapotřebí léčit dyslipidemií po dobu 20 let, zatímco hypertenzi po dobu 38 let.

V této studii byl tedy potvrzen zásadní přínos jak důsledné léčby hypertenze, tak léčby dyslipidemie. Vzhledem k vyšší rizikovosti pacientů s dyslipidemií by absolutní přínosy její léčby byly téměř 2násobně vyšší, než přínosy léčby hypertenze [16].

Proč máme snižovat krevní tlak a cholesterol současně?

Efekt současného snížení TK a cholesterolu je multiplikativní – navzájem se násobí. Již dřívější studie britských autorů ukázala, že dlouhodobé 10% snížení TK a 10% snížení hodnot cholesterolu léčbou by vedlo k velmi významnému 45% poklesu výskytu KV příhod [17].

Další důkazy o tom přinesla nová rozsáhlá klinicko-genetická studie, zahrnující 102 773 osob z několika prospektivních studií. Na základě vyšetření genetických polymorfizmů, díky nimž měli pacienti krevní tlak a LDL-C nad nebo pod mediánem, byli rozděleni do 4 skupin (referenční, s nižším STK, s nižším LDL-C a s nižším STK a zároveň i LDL-C). Rozdíly mezi skupinami nebyly velké – pacienti s vrozeně vyšším krevním tlakem měli průměrný STK 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 [18].

Celoživotní expozice pacientů LDL-C nižšímu o 0,31 mmol/l vedla ke snížení rizika KV příhod o 24 %, celoživotní expozice o 3 mm Hg nižšímu STK snižovala výskyt KV příhod o 18 %. Kombinace celoživotně mírně nižšího cholesterolu i krevního tlaku měla multiplikativní efekt a vedla k významné 46% redukci výskytu KV příhod [18]. Pokud by pacientům byl celoživotně

snížen LDL-C o 1 mmol/l a současně STK o 10 mm Hg, vedlo by to k velmi výraznému snížení jejich celoživotního rizika KV příhod a úmrtí o 86 % (odds ratio 0,139, 95% CI 0,114–0,170) [18].

Tato studie potvrdila, že jak LDL-C, tak i STK mají nezávislý a multiplikativní vliv na riziko KV příhod. Dlouhodobé mírné snížení TK a LDL-cholesterolu má potenciál dramaticky snížit celoživotní riziko KV příhod.

Jsou k léčbě hypertenze a dyslipidemie vhodnější fixní kombinace?

V současnosti, kdy máme k dispozici velmi účinné léky ke snížení krevního tlaku i cholesterolu, se jako stále zásadnější faktor, rozhodující o úspěšnosti léčby a účinnosti prevence KV příhod, ukazuje adherence pacientů k léčbě [19].

Adherenci nemocných k farmakoterapii ovlivňuje řada faktorů, jako např. jejich motivace k léčbě, počet užívaných léků, počet denních dávek, účinnost léčby a také případný výskyt nežádoucích účinků [20]. Bylo prokázáno, že čím více antihypertenziv a čím více denních dávek pacienti užívají, tím je jejich adherence k léčbě nižší [21].

Na adherenci má zásadní vliv také délka léčby. V americké studii zahrnující více než 8 000 pacientů po zahájení antihypertenzní 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 [22]. Ukázalo se, že pokud byla antihypertenzní a hypolipidemická léčba zahájena současně nebo do 1 měsíce, adherence pacientů se tím významně, a to o 34 %, zlepšovala.

V praxi je možné zlepšit adherenci pacientů k léčbě kromě volby účinných a dobře tolerovaných léčiv zejména zjednodušením léčebného režimu, což umožňují fixní kombinace. V léčbě hypertenze jsou v současnosti fixní kombinace jednoznačně preferovány, neboť jejich použití u hypertoniků snižuje riziko nonadherence oproti podávání volných kombinací léčiv o 26 % a daří se s nimi také dosahovat lepší kontroly hypertenze [23,24].

Výsledky studie UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events) prokázaly, že fixní kombinace statinu a 2 antihypertenziv oproti běžné péči zlepšuje adherenci pacientů k léčbě o 36 % a vede také oproti běžné péči k sice malé, ale statisticky významné redukci rizikových faktorů – snížení STK o 2,6 mm Hg i LDL-C o 0,11 mmol/l ($P < 0,001$ pro obě hodnoty), **graf 5**

Tab. 2. Denní dávky 3 nejpoužívanějších statinů v průzkumu STEP. Upraveno dle [15]

účinná látka	ODTD	< 10 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
atorvastatin n = 1 735	10 mg	16 (0,9%)	263 (15,2%)	949 (54,7%)	442 (25,5%)	60 (3,5%)
simvastatin n = 656	20 mg	9 (1,4%)	78 (11,9%)	360 (55,0%)	202 (30,8%)	6 (0,9%)
rosuvastatin n = 607	5 mg	12 (2,0%)	150 (24,7%)	383 (63,1%)	61 (10,1%)	1 (0,2%)

ODTD – obvyklá denní terapeutická dávka podle SÚKL

[25]. Ještě výraznější efekt byl pozorován u pacientů s nízkou adharencí k léčbě, u kterých fixní kombinace zvýšila v průběhu studie adharenci z 23 % na 77 % a redukovala oproti běžné léčbě STK o 4,9 mm Hg a LDL-C o 0,17 mmol/l [25].

V současnosti již máme v ČR dostupné i fixní kombinace statinu a antihypertenziv v 1 tabletě. Jejich nasazení je vhodné zvažovat u pacientů s arteriální hypertenzí a dyslipidemií, kteří na stávající monoterapii nebo dvojkombinaci antihypertenziv a statinu nedosahují cílových hodnot krevního tlaku či LDL-cholesterolu, nebo u nich bylo zatím léčeno pouze jedno z uvedených onemocnění, ale mají indikaci k léčbě obou. Rozhodně by tyto fixní kombinace měly být použity u všech pacientů, u kterých máme podezření na jejich horší adharenci k léčbě.

Závěr

Dyslipidemie je nejčastějším přídatným rizikovým faktorem přítomným u každého druhého hypertonika. S rostoucími hodnotami krevního tlaku i cholesterolu se úměrně zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod. Ukazuje se, že léčba dyslipidemie může ovlivnit kardiovaskulární úmrtnost výrazněji, než léčba hypertenze.

Značná část pacientů s dyslipidemií indikovaných k farmakoterapii v naší i ostatních zemích, bohužel, není léčena vůbec nebo je léčena nedostatečně a nedosahují stanovených cílových hodnot.

Studie poslední doby potvrdily, že současná léčba hypertenze a dyslipidemie snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod výrazněji, než léčba pouze jednoho z těchto onemocnění. K zajištění lepší adharence pacientů k léčbě

a dosažení lepší kontroly rizikových faktorů je vhodné co nejširší využívání fixních kombinací.

Literatura

1. 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>>.
2. 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). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze Kardiovask Prevence* 2018; 7(Supplementum): 1–19.
4. 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>>.
5. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Bruthans J et al. Hypertension and hypercholesterolemia in the Czech population. *Vnitř Lék* 2016; 62(11): 863–867.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903–1913. Erratum in *Lancet* 2003; 361(9362): 1060.
7. Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 125 million people. *Lancet* 2014; 383(9932): 1899–1911. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)>.
8. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2224–2260. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)>.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2017; pii: HYP.0000000000000065. <<http://dx.doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>>.
10. Muntner P, Carey RM, Gidding S et al. Potential U.S. Population Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association High Blood Pressure Guideline. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(2): 109–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.073>>.
11. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388(10059): 2532–2561. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)>. Erratum in Department of Error. [*Lancet* 2017].
12. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 56–64.
13. Zhang X, Patel A, Horibe H et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32(4): 563–572.
14. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365(9457): 434–441. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17833-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17833-7)>.
15. Hradec J, Bultas J, Kmínek A et al. Jak se léčí statiny v České republice? Výsledky průzkumu STEP. *Cor Vasa* 2011; 53(10): 527–534.

Graf 5. Adherence k indikované léčbě ve studii UMPIRE. Na konci studie byl průměrný rozdíl v adharenci k fixním kombinacím a běžné léčbě 21 % (86 % pro fixní kombinace a 65 % pro běžnou léčbu, $P < 0,001$).

16. Grover SA, Coupal L, Kaouache M et al. Preventing cardiovascular disease among Canadians: what are the potential benefits of treating hypertension or dyslipidemia? *Can J Cardiol* 2007; 23(6): 467–473.
17. 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>>.
18. 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 Congress 2016. Rome; 2016. FP Number: 3163.
19. Kolańska K, Leiden BB, O'Gara PT et al. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J* 2014; 35(46): 3267–3276. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu364>>.
20. 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.
21. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.05.010>>.
22. 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>>.
23. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>>.
24. 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>>.
25. Thom S, Poulter N, Field J et al. Effects of a Fixed-Dose Combination Strategy on Adherence and Risk Factors in Patients With or at High Risk of CVD. *JAMA* 2013; 310(9): 918. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.277064>>. Erratum in *JAMA* 2013; 310(14): 1507.
26. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. [Prospective Studies Collaboration]. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829–1839. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)>. Erratum in *Lancet*. 2008; 372(9635): 292.

doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

✉ vaclavik.j@centrum.cz

I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 6. 2. 2018

Přijato po recenzi 22. 3. 2018