Výhody současné léčby hypertenze a hypercholesterolemie fixní kombinací

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie UK LF v Plzni, 2. interní klinika FN Plzeň

Společný výskyt vysokého krevního tlaku a vysoké hladiny cholesterolu je velmi častý, v naší populaci se vyskytuje u 30 % a představuje násobně vyšší riziko pro aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění. Na druhé straně jejich současná léčba synergicky snižuje toto riziko. Nová fixní kombinace rosuvastatinu a ramiprilu (Kastel) je vhodná volba pro pacienty s hypercholesterolemií a mírnou hypertenzí, která hned nevyžaduje kombinaci antihypertenziv.

Klíčová slova: léčba hypertenze a hypercholesterolemie, prevence kardiovaskulárních onemocnění, ramipril a rosuvastatin ve fixní kombinaci.

Advances of the contemporary treatment of hypertension and hypercholesterolemia by a new fixed combination

Parallel occurrence of high blood pressure and high plasma cholesterol level is very frequent, in our population in 30 %, and brings multiplicative higher risk for atherosclerotic cardiovascular diseases. On the other hand the contemporary treatment of them reduces that risk synergically. New fixed combination pill of rosuvastatin and ramipril (Kastel) is very felicitous choice for patients with hypercholesterolemia and mild hypertension, in which two antihypertensive drugs are not required immediately.

Key words: hypertension and hypercholesterolemia treatment, cardiovascular disease prevention, the fixed combination of ramipril and rosuvastatin.

Úvod

Společný výskyt vysokého krevního tlaku (TK) a vysoké hladiny cholesterolu (CHOL) je velmi častý a představuje násobně vyšší riziko pro aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) než pouhý součet rizik těchto významných rizikových faktorů. Z experimentálních studií je známo, že existuje společný patofyziologický mechanismus, který se podílí na vyšší koncentraci CHOL a zvyšování TK; hypercholesterolemie (HYPERCHOL) zvyšuje (kromě jiného) aktivitu především tkáňového renin-angiotenzinového systému (RAS), který má vztah k patofyziologii arteriální hypertenze. Vysoká koncentrace CHOL se podílí na rozvoji endotelové dysfunkce a na strukturálních změnách tepen, které jsou citlivější k vazokonstriktorům. V ledvinách narušuje membránu renálních buněk a brání dostatečnému vylučování natria močí. To vše jsou mechanismy, které vedou ke zvyšování TK a rozvoji hypertenze (1, 2). Hypertenze a HYPERCHOL spouští postupně kaskádu patofyziologických pochodů, které vedou k rozvoji aterosklerotických plátů a atherotrombotických

příhod na srdci i mozku, ale i jinde. Prevalence společného výskytu těchto významných rizikových faktorů v české dospělé populaci ve věku 40–65 let byla sledována ve studii post-MONIKA (n = 2 508). HYPERCHOL, definovaná podle celkového KV rizika jednotlivých osob, se vyskytovala u 40 % mužů a žen a hypertenze (TK 140/90 mmHg a vyšší) u 52 % souboru. Společný výskyt obou se vyskytoval u 30 % souboru. Relativní riziko HYPERCHOL bylo 2,4krát vyšší u hypertenziků oproti normotenzikům (3). Ve velké francouzské studii, která zahrnovala více než 190 tisíc osob, mělo HYPERCHOL 46 % hypertenzních mužů, což bylo 2× více než u normotenzních mužů. Výskyt HYPERCHOL u hypertenzních žen byl dokonce 3× vyšší než u normotenzních žen (4). Data z velké epidemiologické studie mužů středního věku MRFIT (Multiple Risk Factor Interventional Trial) ukázala, že věkově adjustované riziko pro KV úmrtí bylo 10× vyšší pro muže, kteří patřili do 5. kvintilu TK a CHOL ve srovnání s muži vyskytujícími se v 1. kvintilu hodnot těchto faktorů (5).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., rosolova@fnplzen.cz
Centrum preventivní kardiologie UK LF v Plzni, 2. interní klinika FN Plzeň
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(1):64–67
Článek přijat redakcí: 23. 12. 2021
Článek přijat po recenzích: 30. 12. 2021

INZERCE

Léčebné možnosti u hypertenze a hypercholesterolemie

Medicína založená na důkazech ukazuje na základě velkých prospektivních intervenčních studií, že včasná léčba hypertenze významně snižuje kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost v primární i sekundární prevenci ASKVO, ale i riziko krvácivých cévních mozkových příhod, srdeční a ledvinové selhání i celkovou úmrtnost (6). Na základě popsání patofyziologického mechanismu společného výskytu hypertenze a HYPERCHOL je zřejmé, že lékem první volby v léčbě hypertenze u pacientů s HYPERCHOL budou inhibitory ACE nebo inhibitory AT1 receptorů pro angiotenzin II. Ve studii SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) bylo sledováno 1 500 pacientů s akutním infarktem myokardu; léčba inhibitory ACE zofenopilem redukovala o 57 % více relativní riziko fatálních i nefatálních KV příhod u pacientů s HYPERCHOL ve srovnání s pacienty bez HYPERCHOL (7).

Na základě všech statinových studií provedených za posledních více než 30 let mají statiny v sekundární i primární prevenci ASKVO nejvyšší úroveň důkazů (A) a nejvyšší třídu doporučení (I). Primárním cílem léčby HYPERCHOL, ale i jiných dyslipidemií, je hladina LDL-cholesterolu definovaná podle celkového KV rizika. Cholesterol je v současné době považován za nejkauzálnější rizikový faktor pro aterosklerózu a její komplikace. Nejmodernější a nejvíce používané statiny v současné době jsou atorvastatin a rosuvastatin. Jejich účinnost na koncentraci cholesterolu je srovnatelná v jejich ekvivalentních dávkách: 20 mg atorvastatinu odpovídá 10 mg rosuvastatinu apod. (8). Statiny mají také pleiotropní účinky, mezi které patří mimo jiné i snižování TK, jak ukázala metaanalýza studií (9). I když nebyly vytvořeny velké prospektivní studie, které by sledovaly vliv statinů na změnu TK jako primárního cíle studie, rosuvastatin v kombinaci s ramipilem by mohl podpořit antihypertenzní efekt inhibitoru ACE.

Výhoda současné léčby hypertenze a hypercholesterolemie fixní kombinací

U pacientů se společným výskytem hypertenze a HYPERCHOL je vhodné začít léčbu obou rizikových faktorů, resp. chorob, současně. Snižuje se nejen jednotlivé faktory, tj. TK a koncentrace CHOL, ale snižuje se

Obr. 1. Souběžná léčba hypertenze a dyslipidemie. Současné snížení krevního tlaku a cholesterolu o 10 % vede ke snížení výskytu kardiovaskulárních onemocnění o 45 %. Upraveno podle citace 10

také výskyt ASKVO, a to synergicky; snížení TK o 10 % a současné snížení koncentrace CHOL o 10 % vedlo ke snížení výskytu KV onemocnění o 45 % (Obr. 1) (10).

Přesto se doporučuje u pacientů s hypertenzí a hypercholesterolemií zahájit léčbu oběma léky odděleně, abychom mohli dobře posoudit jejich snášenlivost, vytitrovat potřebnou dávku a poté nahradit fixní kombinací. Pokud jsou již pacienti léčeni inhibitorem ACE a statinem, je možné nahradit tyto dvě tablety jednou tabletou s fixní kombinací obou léků. Tím se významně zlepší adherence (tj. počet tbl. užitých za určité časové období) a peristence (tj. dlouhodobá adherence) k léčbě, která je nejdůležitější pro významné snížení rizika ASKVO.

Kastel – fixní kombinace pro léčbu hypertenze a hypercholesterolemie – nově v ČR

Na našem trhu se objeví nová fixní kombinace rosuvastatinu a ramiprilu v různých dávkách (Tab. 1). Oba léky mají dostatek důkazů ze studií, že jsou prospěšnými léky hojně užívanými v léčbě dyslipidemií, resp. hypertenze. Oba léky jsou plně indikovány v léčbě a prevenci ASKVO. Ramipril má kromě antihypertenzního účinku prokázaného ve studii CARE také důkazy o účinnosti v primární a sekundární prevenci cévních mozkových příhod a infarktu myokardu (studie HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE TOO, AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy), a o nefroprotektivních účincích u diabetické i nediabetické nefropatie (MICRO-HOPE, REIN Ramipril Efficiency in Nephropathy). Ramipril může být indikován i u pacientů s chronickým srdečním selháváním (AIRE, AIREX AIRE Extension study).

Bylo opakovaně popsáno, že inhibitory ACE, a tedy i ramipril, účinkují protizánětlivě, upravují dysfunkci endotelu, zlepšují fibrinolýzu a působí antiproliferativně na stěnu cév i na myokard. Z těchto výsledků vyplývá, že kombinace rosuvastatinu s ramipilem je velmi protektivní v primární a sekundární prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění.

Pro které pacienty je tedy vhodná tato kombinace rosuvastatinu a inhibitoru ACE ramiprilu (Kastel)? Tak např. 55letý muž, kuřák cigaret od 16 let (průměrný počet vykouřených cigaret za den 15), s BMI 27,8 kg/m², obvodem pasu 100 cm (nadváha s abdominální distribucí tuku), krevním tlakem 150/96 mmHg (průměr ze tří měření tlaku v klidu vsedě), celkovým cholesterolem 7,2 mmol/l, LDL-cholesterolem 4,5, HDL 0,9, TG 3,5 mmol/l, glukózou 6,2 mmol/l. Jedná se o nově zjištěného hypertonika bez orgánových komplikací, se smíšenou dyslipidemií a porušenou lačnou glykemií. Tento pacient splňuje všechna kritéria metabolického syndromu a patří do velmi vysokého celkového kardiovaskulárního rizika. Kromě změny životních

Tab. 1. Kvalitativní a kvantitativní složení přípravku Kastel (tvrdá želatinová tobolka se dvěma tabletami)

	Rosuvastatinum calcium (mg)	Ramiprilum (mg)
Kastel 10 mg/5 mg	10	5
Kastel 10 mg/10 mg	10	10
Kastel 20 mg/5 mg	20	5
Kastel 20 mg/10 mg	20	10

Seznam pomocných látek je uveden v SPC.

návyků (zanechání kouření, redukce hmotnosti pomocí racionální nízkokalorické diety a pravidelné pohybové aktivity) je třeba zahájit farmakologickou terapií mírné hypertenze (nejlépe inhibitory ACE pro příznivé metabolické účinky – zlepšení inzulinové rezistence) a smíšené dyslipidemie (statin je lék první volby). Fixní kombinace ramiprilu a rosuvastatinu je tedy ideální volba. Intervence u tohoto pacienta by měla být včasná, neboť jeho vysoké kardiometabolické riziko by mohlo vyústit do aterotrombotické příhody, nejčastěji do infarktu myokardu, a mohl by dospět do diabetu 2. typu. Zanechání kouření a redukce hmotnosti spolu s farmakologickým snížením krevního tlaku a aterogenních lipoproteinů je důležitou prevencí těchto chorob. Včasná intervence všech rizikových faktorů prodlouží život nemocného a zlepší i jeho kvalitu.

LITERATURA

1. Strehlow K, Wassmann S, Böhm M et al. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolemia. *Ann Med* 2000;32:386-389.
2. Stulak JM, Lerman A, Caccitolo JA et al. Impaired renal vascular endothelial function in vitro in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001;154:195-201.
3. Wohlfahrt P, Krajčovičová A, Bruthans J et al. Hypertenze a hypercholesterolemie v české populaci. *Vnitř. Lék.* 2016;62:863-867.
4. Thomas F, Bean K, Guize L et al. Combined effect of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (< 55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002;23:528-535.
5. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary artery disease: overall findings and differences by age for 316 099 white men. MRFIT Research group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
6. 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

Závěr

Fixní kombinace rosuvastatinu a ramiprilu (přípravek Kastel) je kombinací významně kardioprotektivních léků, které byly testovány v minulosti v řadě velkých prospektivních studií. Kastel je vhodný pro pacienty s hypercholesterolemií vyžadující farmakologickou léčbu statinem, tj. mají vysoké nebo velmi vysoké celkové kardiovaskulární riziko a mírnou až středně těžkou hypertenzi. Podle tíže hypertenze jej lze kombinovat s dalšími antihypertenzivy. Pacienti vhodní pro léčbu Kastelem mohou být v primární nebo sekundární prevenci ASKVO. Vhodní jsou i pacienti s chronickou nefropatií, diabetici i pacienti bez diabetu, avšak jejich clearance kreatininu by měla být 60 ml/min a vyšší. Kontraindikace tohoto přípravku jsou totožné s kontraindikacemi jednotlivých komponent.

European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*, 2018;39:3021-3104.

7. Borghi C, Cicero F, Bacchelli S et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the SMILE trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23:641-648.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz455
9. Briassoulis A, Agarwal B, Valachis A et al. Antihypertensive effects of statins: a metaanalysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens* 2013;15:310-320.
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;25:484-491.