

Hřešit je lidské aneb cesty ke snížení kardiovaskulárního rizika

Podle přednášek prof. MUDr. Miloše Táborského, CSc., FESC, MBA (*I. interní klinika – kardiologická, UPOL a Fakultní nemocnice Olomouc*), MUDr. Ivana Řiháčka, Ph.D. (*II. interní klinika, MU a FN u sv. Anny v Brně*) a doc. MUDr. Michala Vrablíka, Ph.D. (*Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze*) prezentovaných na symposiu „Hřešit je lidské aneb kardiovaskulární prevence zcela jinak“, které proběhlo v rámci XX. kongresu České internistické společnosti 4. října 2013 v Praze, připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Kardiovaskulární (KV) riziko je ovlivněno řadou faktorů včetně složek stravy. Jak ukázal prof. Táborský, nadměrná konzumace alkoholu je sice spojena s výrazným nárůstem mortality a morbidity, ale mírná nenárazová konzumace 1–2 standardních alkoholických drinků denně může KV riziko snížit. Nová česká studie *In vino veritas* ukázala stejný přínos červeného i bílého vína. Příznivý KV vliv má také zelený čaj, káva, tmavá čokoláda, olivový olej a ořechy. Dalším důležitým faktorem, který ovlivňuje KV riziko, je chování pacienta a dodržování předepsané léčby. Jak uvedl MUDr. Řiháček, nízká adherence k léčbě je u nemocných s rizikovými KV faktory velmi častá. Možnosti, jak adherenci zlepšit, zahrnují edukaci pacientů, optimalizaci farmakoterapeutického režimu a využití fixních kombinací a nových lékových forem. Právě volba kombinované farmakoterapie při snižování KV rizika je zcela v rukou lékaře. Jak připomněl doc. Vrablík, kombinovaná léčba hypertenze je nutná zhruba u 75 % hypertoniků. Základem takové kombinace by měl být většinou blokátor systému renin-angiotensin s přidáním blokátorem Ca kanálu nebo diuretikem. Provéřené kombinace perindoprilu s amlodipinem a perindoprilu s indapamidem mají nejen dobré teoretické předpoklady k účinnému snížení TK a dalším příznivým KV vlivům, ale také jasné důkazy, které potvrzují její místo v KV prevenci.

In vino veritas aneb mírná konzumace alkoholu snižuje kardiovaskulární riziko

Vliv alkoholu na celkovou morbiditu a mortalitu hodnotila řada seriózních studií. Shodně potvrdily tzv. francouzský paradox: u osob konzumujících 1–2 standardní alkoholické drinky denně je mortalita a morbidita nižší než u abstinentů. S přibývajícím množstvím vypitého alkoholu ovšem křivka morbidita a mortalita prudce stoupá. Množství alkoholu spadající do uvedené kategorie představuje asi 20 g čistého alkoholu denně pro ženy a 30 g pro muže. 10 g čistého alkoholu odpovídá přibližně 1/3 10° piva a 0,1 l vína a 0,04 l destilátu. Nárazové pití velkého množství alkoholu je ale spojeno se zvýšením krevního tlaku či rozvojem alkoholové kardiomyopatie. Ženy mají nižší toleranci alkoholu. Nurses' Health Study přesto ukázala 17% snížení celkové mortality při konzumaci 1–2 alkoholických drinků denně. Vyšší míra

pití alkoholu je u žen spojena s rizikem karcinomu prsu, jaterní cirhózy i s vyšší mortalitou. V Minnesota Alcohol in Diabetes type II Study vedla konzumace 1–2 dl alkoholu denně u diabetiků ke zvýšení koncentrace HDL cholesterolu a nesnížila inzulinemii. Podle US Health Professionals Follow-up Study je konzumace jednoho alkoholického drinku denně spojena se snížením výskytu cévních mozkových příhod (CMP) včetně fatálních komplikací. Více než dva drinky denně ale již znamenají vysoké riziko CMP. Uplatňovat se může také typ konzumovaného alkoholu nebo dietní návyky spojené s jeho konzumací. Dánská studie, která hodnotila 3,5 milionu transakcí v supermarketech, ukázala, že konzumenti vína často současně kupují ovoce, zeleninu, olivy a nízkotučné sýry, zatímco pivaři chipsy, uzeniny, maslo a vepřové maso. **Metaanalýza 54 studií s alkoholem zahrnujících přes 16 000 pacientů s KV onemocněním ukázala, že mírná až střední konzumace alkoholu (5 až 25 g/den) je spojena s významně nižší KV i celkovou mortalitou.**

Česká práce prof. Šamánka potvrdila na 50 mužích, kteří konzumovali 4 týdny 350 ml moravského bílého vína denně, příznivý vliv této konzumace na rizikové faktory aterosklerózy a infarktu myokardu (pokles hodnot fibrinogenu a vzestup HDL cholesterolu). Nedávno publikovaná česká studie *In vino veritas* **neprokázala významný rozdíl mezi konzumací červeného a bílého vína** z hlediska vlivu na rizikové faktory aterosklerózy. Studie EUROASPIRE III a Stroke Survey zahrnující 820 pacientů v sekundární prevenci ukázala, že se vzrůstající spotřebou alkoholu klesá prevalence obezity, zlepšuje se kompenzace hypercholesterolemie, není ovlivněna hypertenze a glykemie a klesá prevalence zvýšeného BNP, subklinické deprese a zhoršené kvality života.

Nejen víno má za určitých podmínek příznivý vliv na KV prognózu pacientů. Výskyt KV onemocnění může být ovlivněn také dalšími potravinami. Japonská studie s více než 80 000 probandy došla k závěru, že **pití zeleného čaje a kávy je spojeno s nižším rizikem ICHS a CMP** v obecné populaci. Ve švýcarské randomizované studii vedla každodenní **konzumace tmavé čokolády** s vysokým obsahem flavonoidů po dobu čtyř týdnů **ke zlepšení cévních funkcí** u pacientů s chronickým srdečním selháním. Tento přínos byl spojen s inhibicí funkce trombocytů. **Příznivý KV vliv byl prokázán i u tzv. středomořské stravy s vysokým obsahem panenského olivového oleje a ořechů.**



Hřešit je lidské aneb adherenci lze zvýšit úpravou farmakoterapie

Dodržování léčby (**compliance**) zahrnuje jednak **adherenci**, tj. procento předepsaných dávek léku, které byly užity ve sledovaném období, a jednak **perzistenci**, definovanou jako počet dní od zahájení do přerušení léčby. Pacienti s rizikovými KV faktory mají nižší adherenci k léčbě než většina ostatních pacientů. K nejméně pečlivým uživatelům terapie patří hypertonici. Přitom bylo prokázáno, že nižší adherence k léčbě vede ke zhoršení KV prognózy. Je známo, že adherence k farmakoterapii závisí na počtu užívaných tablet, dávce léků, závažnosti onemocnění, délce léčby, věku nemocného, doplatku za léky aj. Mezi faktory adherence, které může lékař ovlivnit, patří počet předepsaných tablet, dávkovací schéma, výskyt nežádoucích účinků, sekvenční zahájení léčby, ale i porozumění významu terapie ze strany pacienta. **Lékař tedy může zlepšit adherenci předepsáním léku s dávkováním jednou denně, zahájit kombinovanou léčbu současně, podávat fixní kombinace, využít nových lékových forem a zaměřit se na edukaci pacienta.**

Cílem léčby hypertenze je snížení mortality pacientů. Snížení celkové mortality bylo prokázáno pouze ve 3 studiích s blokátory systému renin-angiotensin: ASCOT-BPLA u hypertoniků s kombinací amlodipin + perindopril, HYVET u starších hypertoniků s kombinací indapamid + perindopril a ADVANCE u diabetiků s kombinací indapamid + perindopril. Snížení KV rizika a zvýšení adherence je tedy možné dosáhnout fixními kombinacemi uvedených antihypertenziv. Fixní kombinaci perindoprilu s amlodipinem nabízí přípravek Prestance, perindoprilu s indapamidem přípravek Prestarium Neo Combi. **Perindopril arginin jako základní složka výše zmiňovaných fixních kombinací je k dispozici také v nové orodisperzní formě.** Orodisperzní tablety stejně jako sublingvální tablety není třeba zapíjet. Rozdíl spočívá v tom, že orodisperzní tablety se vkládají na jazyk, nikoliv pod jazyk, absorpce účinné látky zůstává nezměněna a jsou na rozdíl od sublingválních tablet určeny spíše pro chronické podávání. Nástup účinku je u orodisperzních tablet stejný jako u klasických tablet, které se zapíjejí, a doba účinku je spolehlivě celých 24 hodin. Orodisperzní tableta se na jazyku nechá samovolně rozpustit a poté je spolknuta se slinami. Užívá se jednou denně před jídlem (jako klasické tablety), a pokud ji pacient spolkne nebo zapije, účinnost léku to neovlivní. Výhodou orodisperzní formy je **jednoduchost, diskrétnost a flexibilita podávání. Rozpustná léková forma je preferována samotnými pacienty, a proto se očekává lepší adherence k tomuto modernímu způsobu léčby hypertenze.** Orodisperzní tablety se ukázaly jako vhodné zejména u mladších aktivních pacientů s monoterapií, u pacientů s poruchou polykání, s bolestmi a nauseou a u pacientů s depresí.

Ideální pár aneb prokázané snížení kardiovaskulárního rizika při kombinované léčbě

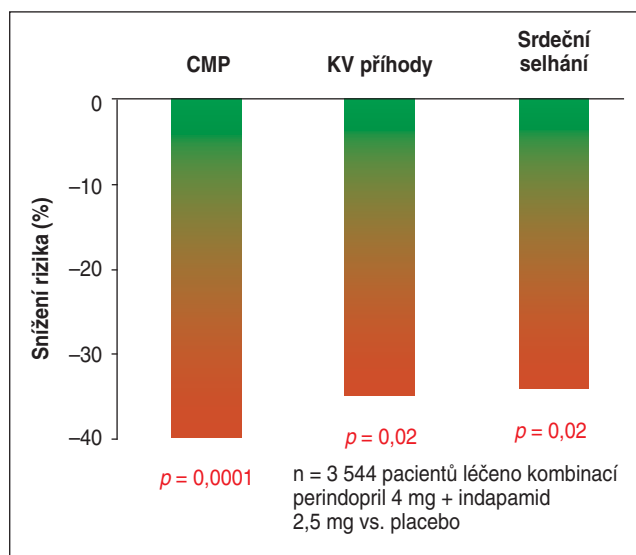
Ideální antihypertenzivum by mělo zajistit dlouhodobou a účinnou kontrolu krevního tlaku doloženou v klinických studiích. Mělo by být dobře kombinovatelné, s dlouhodo-

bým účinkem tak, aby byla zajištěna prevence rizikového ranního vzestupu TK, s dobrou snášenlivostí a minimálními nežádoucími účinky, cenově dobře dostupné. A mělo by blokovat systém renin-angiotensin (RAS). Ani takovéto ideální antihypertenzivum většinou samo na kompenzaci krevního tlaku nestačí. Jak bylo prokázáno, **kombinace dvou antihypertenziv je při snižování systolického krevního tlaku až pětkrát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho antihypertenziva. Kombinace antihypertenziv je možná, a často vhodná již při zahájení léčby.** Podle doporučení České společnosti pro hypertenzi tvoří nejideálnější páry tyto kombinace antihypertenziv:

- **inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI) (popř. blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II, ARB) + blokátor Ca kanálu (BKK),**
- **ACEI (popř. ARB) + thiazidům podobná/thiazidová diuretika.**

Je-li to možné, je vždy doporučeno použít fixní kombinaci. Bylo prokázáno, že fixní kombinace antihypertenziv zvyšuje adherenci pacientů o 24 % a je účinnější než podávání stejných účinných látek ve stejných dávkách v oddělených tabletách.

Preference kombinace ACEI + BKK vychází především ze **studii ASCOT-BPLA a ACCOMPLISH.** Ve **studii ASCOT-BPLA** zajistila **kombinace amlodipin + perindopril o 34 % nižší výskyt KV příhod než kombinace atenolol + thiazidové diuretikum.** Tento výsledek byl dán s největší pravděpodobností účinkem na snížení centrálního krevního tlaku. **Ve studii ACCOMPLISH** **zajistilo podávání kombinace inhibitoru ACE s amlodipinem o 20 % nižší výskyt fatálních i nefatálních KV příhod než kombinace inhibitoru ACE s hydrochlorothiazidem.** Přínos kombinace ACEI + BKK je dán synergickým působením těchto tříd léků na cévní stěnu. Oba léky vedou k vasodilataci, zlepšují funkci endotelu, snižují arteriální tuhost, odraz pulsovou vlnu, centrální krevní tlak a z hlediska struktury cév snižují poměr mezi tloušťkou cévních stěn a jejím průsvitem, ACEI navíc snižuje fibrózu

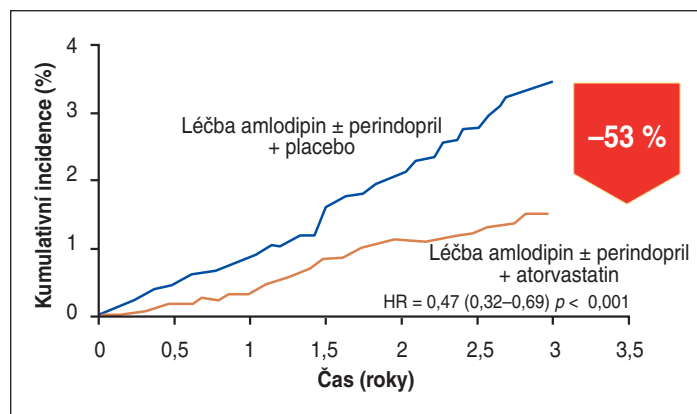


Obr. 1 – Snížení výskytu kardiovaskulárních příhod při léčbě kombinací perindopril + indapamid ve studii PROGRESS

CMP – cévní mozková příhoda; KV – kardiovaskulární.

stěny cév a tlumí zánět v cévní stěně, BKK přidává příznivý vliv na aterosklerózu a tloušťku intimy a medie karotických tepen. Výběr antihypertenziva s dlouhodobým účinkem, jako je perindopril nebo amlodipin, navíc zajistí prevenci rizikového ranního vzestupu TK.

Velká většina nemocných (70–80 %) s hypertenzí potřebuje k dosažení kontroly krevního tlaku dvě a více antihypertenziv. Volba nejvhodnější dvojkombinace antihypertenziv závisí na okolnostech. Beta-blokátor budeme do kombinace zařazovat nejspíše u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a chronickým srdečním selháním. Alfa-blokátor u hypertenze při feochromocytomu. Kombinace ACEI + BKK má nejširší použití. Je vhodná zejména u hypertoniků s vysokým KV rizikem, manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a diabetem. Kombinace ACEI + diuretikum se doporučuje zejména u starších nemocných, v primární a sekundární prevenci CMP, při hypertrofii levé komory, při diabetu 2. typu a při nefropatii. Výsledky studií ukazují, že záleží nejen na volbě ACEI s dlouhodobým účinkem, ale také na **výběru diuretika**. Při použití thiazidu podobného diuretika, **indapamidu, zajistíte na rozdíl od hydrochlorothiazidu metabolicky neutrální léčbu, ochranu před CMP, ochranu srdce, snížení mikroalbuminurie a snížení mortality. Jako ideální pár při kombinaci ACEI + diuretika se tedy zdá perindopril s indapamidem.** Ve studii PROGRESS zajistila léčba kombinací perindopril + indapamid **snížení výskytu CMP o 43 %, KV příhod o 35 % a srdečního selhání o 34 %** v porovnání s placebem (obr. 1). Ve studii ADVANCE **snížila** tato kombinace po pěti letech **celkovou mortalitu pacientů s hypertenzí a s diabetem o 14 % a KV mortalitu o 18 %**. Čtyřletá studie HYVET provedená u **starších hypertoniků** potvrdila **snížení celkové mortality** při kombinaci perindoprilu s indapamidem i u této populace pacientů. Přínos této kombinace byl patrný již po jednom roce léčby. Studie PICASSO sledující vliv této kombinace při použití v běžné praxi na velké kohortě hypertoniků dokumentovala **nejen velmi dobrou antihypertenzní účinnost u všech stupňů arteriální hypertenze, ale také metabolickou neutralitu. Po převedení nemocných na kombinaci perindopril + indapamid došlo k významnému**



Obr. 2 – Snížení relativního rizika nefatálního infarktu myokardu a fatální ischemické choroby srdeční při přidání atorvastatinu ke kombinaci amlodipin ± perindopril

snížení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů i glykemie ve srovnání se vstupní hodnotou.

Asi u 30 % hypertoniků je nutné pro dosažení cílových hodnot TK použít **trojkombinaci antihypertenziv**, kdy se nabízí blokátor RAS s BKK a diuretikem. U pacientů s dalšími KV rizikovými faktory, konkrétně s dyslipidemií, lze využít synergického působení hypolipidemické a antihypertenzní léčby. Jak ukázala studie ASCOT-LLA za placebem kontrolovaných podmínek, kombinace amlodipinu ± perindoprilu s atorvastatinem snížila relativní riziko infarktu myokardu o 53 % v porovnání s léčbou samotným amlodinem ± perindoprilem (obr. 2). **Statin** by měl být tedy další součástí kombinace léků při snižování KV rizika u pacientů s více rizikovými faktory. A samozřejmě s dalšími rizikovými faktory je třeba do kombinace přidávat další farmakoterapii, jako jsou **fibráty** nebo **antidiabetika**. Tu však volíme individuálně, protože pouze menšina nemocných bude profitovat například z kombinace hypolipidemické léčby statin + fibrát. To však nic nemění na faktu, že úspěšná prevence KV příhod je založena na kontrole hypertenze a dyslipidemie a její výsledky může dále zlepšit časná intervence dalších rizikových faktorů.