

# Včasná intervence kardiovaskulárního rizika znamená kumulaci příznivých účinků v čase

Early cardiovascular risk intervention means cummulation of positive impacts in time

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | vrablikm@seznam.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 12. 2020

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 29. 1. 2021

## Abstrakt

Bylo zjištěno, že geneticky determinovaná příznivá konstelace kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů je spojena s významně nižším rizikem KV-příhod. To vedlo k myšlence napodobit toto geneticky dané nízké riziko farmakologickou intervencí rizikových faktorů. Včasná kompenzace vysokého krevního tlaku a LDL-cholesterolu znamená dlouhodobé příznivé působení lepší kontroly těchto rizik. Kardiovaskulární rizikové faktory se často vyskytují již v mladších věkových kategoriích a často se objevují společně. Včasná intervence, zejména při současném zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie, může zabránit progresi aterosklerózy a vzniku následných KV-příhod.

**Klíčová slova:** ateroskleróza – dyslipidemie – hypertenze – kardiovaskulární příhody – rizikové faktory

## Abstract

It was found that a genetically determined favorable constellation of cardiovascular (CV) risk factors is associated with a significantly lower risk of CV-events. This led to the idea of mimicking this genetically determined low risk by pharmacological intervention of risk factors. Early control of high blood pressure and LDL-cholesterol results in long-term benefits due to shortening time of exposure to these risk factors. Cardiovascular risk factors often occur in younger age categories and often appear together. Early intervention, especially when concomitant treatment of hypertension and dyslipidemia is initiated, may prevent the progression of atherosclerosis and the occurrence of subsequent CV-events.

**Key words:** atherosclerosis – cardiovascular events – dyslipidemia – hypertension – risk factors

## Časný výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů

Rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na podkladě aterosklerózy je dlouhodobý proces. Ke klinické manifestaci důsledků aterosklerózy dochází až po 3–5 dekadách jejího rozvoje. Určitý stupeň aterosklerózy se vyskytuje u každého dospělého, i když na klinickém významu začíná většinou nabývat až od 40. roku věku u mužů a od 50. roku věku u žen. V českém průzkumu provedeném u 40letých mužů (n = 960) a 50letých žen (n = 851) publikovaném v roce 2016 [1], který byl zaměřen na KV-rizikové faktory, byla zjištěna prevalence arteriální hypertenze 43 % u mužů a 45 % u žen, což je mírně vyšší hodnota, než jakou uvádí Česká společnost pro hypertenzi (což můžeme vysvětlit metodikou výběru sledovaných).

V porovnání s údaji Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR byla mírně vyšší i prevalence diabetu 2. typu, 11 % u obou pohlaví. Dyslipidemie byla zjištěna u 39 % mužů a 41 % žen. Její definice použitá v průzkumu byla stejná jako ve studii MONICA: alespoň jeden z následujících parametrů: celkový cholesterol > 5 mmol/l, LDL-cholesterol > 3 mmol/l, triglyceridy > 1,7 mmol/l, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen. To ukazuje, že i přes průměrný pokles hladiny LDL-cholesterolu v populaci v posledních 20 letech zůstává dyslipidemie problémem. K nejvýznamnějším zjištěním tohoto průzkumu patří ale údaje o incidenci KV-rizikových faktorů. Incidence dyslipidemie dosáhla u obou pohlaví 20 %, což potvrzuje, že stále jde o aktuální problém. Incidence hypertenze činila v uvedených věkových skupinách

8 % u mužů a 5 % u žen a incidence diabetu 3 % u obou pohlaví. U 101 pacientů z tohoto průzkumu byla zjištěna hladina LDL-cholesterolu > 5 mmol/l. Všichni tito jedinci jsou potenciálními kandidáty hypolipidemické, především statinové terapie. Z této populace se suspektní familiární hypercholesterolemií bylo léčeno statinem pouze 44 %. Navíc dávky statinů podávané u některých pacientů nemusely být dostatečné.

### Mýty o KV-riziku u mladých dospělých

Důvodem této nedostatečné farmakologické kompenzace dyslipidemie a setrvávání u opatření na úpravu životního stylu může být řada mýtů, které panují ohledně KV-rizika mladých dospělých, např.:

- KV-riziko mladých je vždy nízké
- statiny nemá smysl podávat u osob s nízkým KV-rizikem
- výskyt KV-rizikových faktorů je u mladších osob významně nižší než u starších
- u mladších jedinců není dosažení nízké hladiny LDL-cholesterolu nutné

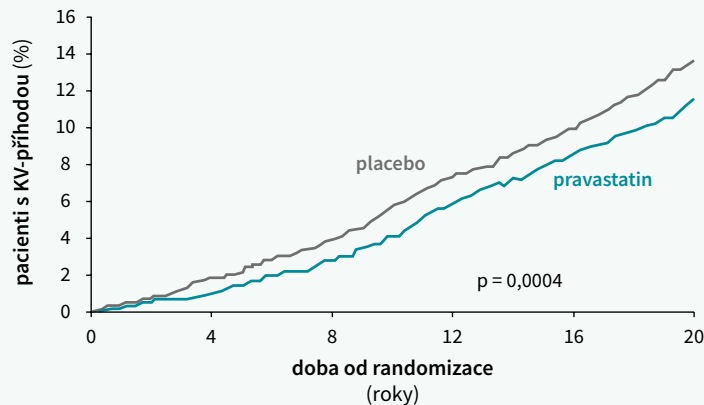
- nemáme údaje o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti statinů a další KV-protektivní léčby

Svoji roli zde může hrát i využívání tabulek SCORE ke stanovení KV-rizika. Tyto tabulky implikují, že ve věku 40 let je riziko vždy nízké. Je třeba si ale uvědomit, že tabulky SCORE predikují riziko fatální KV-příhody v následujících 10 letech. Nejsou určeny k predikci dlouhodobého rizika aterosklerotických KVO. Bylo prokázáno, že i přítomnost jediného KV-rizikového faktoru významně zvyšuje kumulativní incidenci KV-příhod u mužů i žen [2]. Přítomnost více rizikových faktorů riziko násobí.

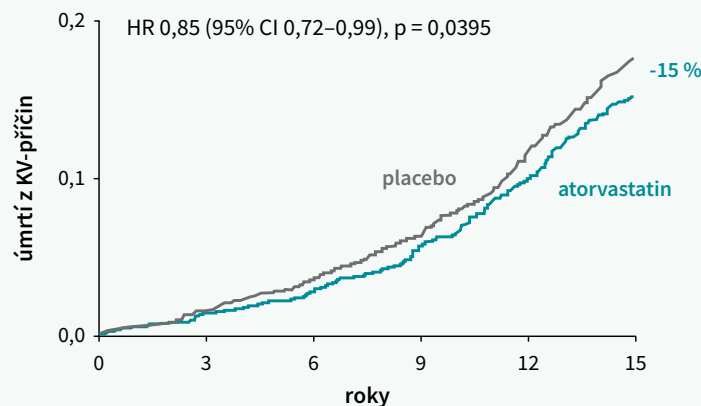
### Napodobení genetiky sníženého KV-rizika farmakoterapií

V roce 2019 byly publikovány výsledky analýzy velkého souboru osob využívající údaje z UK Biobank [3]. Tato analýza hodnotila vliv genetiky daného nízkého systolického tlaku krve (STK) a nízkého LDL-cholesterolu, tedy efekt celoživot-

Graf 1 | Vývoj výskytu KV-příhod u pacientů ze studie WOSCOPS podle přiřazené léčby v randomizované části studie. Upraveno podle [5]



Graf 2 | Vývoj KV-mortality u pacientů ze studie ASCOT podle přiřazené léčby v randomizované části studie. Upraveno podle [6]



ního působení absence těchto dvou rizikových faktorů na výskyt koronárních a dalších KV-příhod a mortalitu z koronárních příčin. Analýza zahrnovala 38 952 osob průměrného věku 65 let (rozmezí 40–80 let), z nichž 54 % tvořily ženy. K první velké koronární příhodě došlo během 8–12 let sledování u 24 980 účastníků a na koronární příhodu zemřelo 2 907 účastníků. Každé snížení hladiny LDL-cholesterolu o 1 mmol/l a STK o 10 mm Hg bylo spojeno s poklesem rizika koronární příhody o 78 % a rizika úmrtí z koronárních příčin o 68 %. Riziko velkých KV-příhod bylo nižší o 73 %.

Vyvstala tedy otázka, zda umíme napodobit geneticky dané nízké KV-riziko farmakoterapií. Výsledky klinických studií ukazují, že efekt snížení LDL-cholesterolu se s délkou terapie prohlubuje. Bylo prokázáno, že absolutní změna LDL-cholesterolu při podávání hypolipidemik predikuje změnu relativního KV-rizika a při delším trvání je efekt výraznější [4]. Dokládají to i výsledky sledování pacientů z klinických studií s odstupem 15–20 let. KV-mortalita bývalých účastníků studie WOSCOPS je v rameni s pravastatinem i po 20 letech nižší než v rameni s placebem (graf 1) [5]. Podobný rozdíl mezi rameny s atorvastatinem a s placebem v KV-mortalitě přetrvává po 16 letech i u bývalých účastníků studie ASCOT Legacy (graf 2) [6]. Také pacienti s diabetem 2. typu, kteří se účastnili studie STENO a byli randomizováni k intenzifikované multifaktoriální léčbě, mají po 21 letech nižší KV- i celkovou mortalitu než pacienti randomizovaní k běžné terapii [7]. Znamená to, že při pozdějším zahájení léčby cílené na kompenzaci rizikových faktorů se přínos časné intervence již nedožene.

### Časně zahájení intervence přináší dlouhodobý kumulativní efekt

Časně zahájení léčby umožní dlouhodobé příznivé působení redukce KV-rizikových faktorů. Navíc se ukázalo, že intenzita léčby nemusí být při časně intervenci maximální, protože i malá úprava rizikového faktoru působící dlouhou dobu přináší velký užitek. Již v roce 2004 bylo prokázáno, že 10% snížení STK (o 14 mm Hg) a hladiny celkového cholesterolu (o 0,6 mmol/l) trvajících 10 let je spojeno s poklesem rizika KV-příhod o 45 %. Cílem takovéto intervence je přiblížit cévní věk osob s KV-rizikovými faktory jejich biologickému věku [8].

### Současné zahájení kompenzace hypertenze a dyslipidemie zvyšuje adhezenci

Vysoký krevní tlak a dyslipidemie patří mezi nejvýznamnější farmakologicky ovlivnitelné KV-rizikové faktory. Často se navíc vyskytují společně. Zhruba 85 % pacientů s hypertenzí má také neoptimální lipidový profil. Současná kompenzace těchto dvou rizikových faktorů přínos pro pacienta násobí. Bylo prokázáno, že současné zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie zvyšuje adhezenci k této terapii. Ve velké studii zahrnující 8 406 účastníků bylo nasazení antihypertenziva a hypolipidemika v rozmezí 30 dnů spojeno s lepší adhezencí léčbě v průběhu času [9].

### Modelová kazuistika

Na vyšetření přichází 47letá žena, kuřačka, trpící obezitou 1. stupně dle BMI. Systolický krevní tlak naměřený v ordinaci činí 160 mm Hg, i když pacientka uvádí výsledky domácího měření 140–150 mm Hg. Má také zvýšenou hladinu celkového cholesterolu, poslední kontroly ukazují hodnoty 6,7; 6,5 a 6,9 mmol/l. Pacientka udává, že se jí nedaří snížit tělesnou hmotnost. Její otec zemřel ve 42 letech na infarkt myokardu. Z tabulek SCORE v čekárně si vyčetla, že její KV-riziko je nízké.

Lékař ale posuzuje stav u dané pacientky jako významné KV-riziko. Vysvětluje, že vzhledem k rodinné anamnéze, kouření, obezitě, zvýšenému krevnímu tlaku a hladině LDL-cholesterolu má pacientka 7krát vyšší riziko aterosklerotických KV-příhod než stejně stará žena bez všech uvedených rizikových faktorů. Tabulky SCORE ukazují výhled pouze na následujících 10 let. Podle analýzy cévního věku má pacientka cévy starší o 14 let, než je její biologický věk. Teprve tento argument považuje pacientka za významný.

Lékař nabízí lék na snížení krevního tlaku s pohodlným užíváním 1krát denně, kdykoliv během dne. Doporučuje také lék na snížení hladiny cholesterolu. Pacientka považuje přechod z „plného zdraví“ na náhlou nutnost užívání 2 léků za nepřijatelný. Lékař nabízí, že po zavedení léčby přípravkem na snížení krevního tlaku a přípravkem na snížení cholesterolu, je možné přejít na kombinovaný lék, který umožňuje snížit krevní tlak i cholesterol při užívání jediné tablety denně. Vysvětluje pacientce, že tento postup u ní významně sníží riziko cévních příhod.

Pacientka se zajímá o vedlejší účinky léčby. Lékař vysvětluje, že žádná léčba není prostá rizika nežádoucích reakcí. Upozorňuje na možnost bolestí svalů při užívání statinů a dráždivého kašle při užívání ACE-inhibitorů. V případě výskytu těchto příhod i dalších potenciálních nežádoucích reakcí má pacientka ihned kontaktovat svého ošetřujícího lékaře.

Pacientka doporučenou léčbu kombinací statinu s ACE-inhibitorem akceptuje s výhledem možnosti budoucího užívání jediné tablety denně. Lékař jí doporučí na konzultaci s nutriční terapeutkou z důvodu úpravy jídelníčku. Pozve pacientku na kontrolu za 3–4 týdny.

### Závěr

Uvedená fakta ukazují, že časování intervence KV-rizika je rozhodujícím faktorem úspěchu. Důležitá je časná diagnostika a zahájení intervence. Vedoucím příznakem u mladších pacientů (u mužů od 40. roku věku a žen od 50. roku věku) bývá hypertenze. Častý současný výskyt dyslipidemie u osob s hypertenzí nabízí možnost časněho zachytu i tohoto rizikového faktoru a časně nasazení farmakologické léčby obou rizik. Současné zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie navíc zvyšuje adhezenci k léčbě. Účinným nástrojem pro komunikaci s pacienty je cévní věk. Příznivý vliv kompenzace rizikových faktorů se kumuluje v čase, napodobuje geneticky dané nízké KV-riziko a vede k prevenci progresu aterosklerózy a manifestace kardiovaskulárních onemocnění.

## Literatura

1. Chmelík Z, Vrablík M, Vaclová M et al. Vysoká prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů a neuspokojivá kontrola hladin LDL-cholesterolu v populaci 40letých mužů a 50letých žen v České republice. *Athero-Rev* 2016; 1(3): 111–115.
2. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121(4): 586–613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>>.
3. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019; 322(14): 1381–1391. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14120>>.
4. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2017; *Eur Heart J* 2018; 39(27): 2540–2545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx450>>.
5. Ford I, Murray H, McCowan C et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016; 133(11): 1073–1080. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014>>.
6. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial [published correction appears in *Lancet* 2018 Oct 20;392(10156):1402]. *Lancet* 2018; 392(10153): 1127–1137. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8)>.
7. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59(11): 2298–2307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>>.
8. 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>>.
9. 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>>.