

# Léčba dyslipidemie u pacientů s hypertenzí



MUDr. Peter Wohlfahrt<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerova nemocnice

<sup>2</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM

## Souhrn pro praxi

Hypertenze a dyslipidemie jsou provázané rizikové faktory, které při současném výskytu výrazně akcelerují proces aterosklerózy a násobně zvyšují kardiovaskulární riziko. V České Republice má třetina osob ve věku 40–65 let současně hypertenzi a dyslipidemii, přičemž pouze 10 % z nich dosahuje kontrolu obou rizikových faktorů. Indikace hypolipidemické terapie je závislá jak na hodnotě LDL cholesterolu tak na výši kardiovaskulárního rizika. Vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku pacientů s hypertenzí, hypolipidemická terapie je indikována u více než poloviny. Proto u každého pacienta s hypertenzí je důležité zvážit indikaci hypolipidemické terapie.

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí v Česku. Hypertenze je nejvýznamnější a nejčas-

tější rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění odpovědná za přibližně polovinu ischemických iktů i infarktů myokardu<sup>1</sup>. Po hypertenzi a kouření představuje dyslipidemie třetí nejčastější příčinu úmrtí na světě. Hypertenze a dyslipidemie jsou provázané a vzájemně se potencující kardiovaskulární rizikové faktory. Hypertenze více než dvojnásobně zvyšuje pravděpodobnost výskytu dyslipidemie. Přítomnost dyslipidemie až 5násobně zvyšuje riziko infarktu myokardu u pacienta s hypertenzí<sup>2</sup>. Dyslipidemie predikuje riziko vzniku hypertenze<sup>3</sup> a závažnost dyslipidemie koreluje se závažností hypertenze.

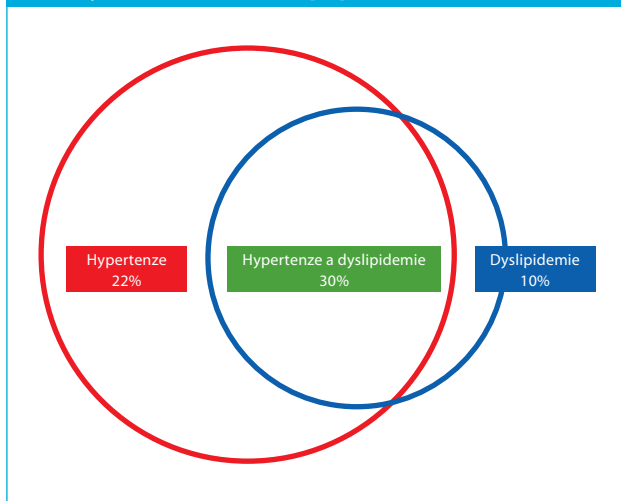
## Výskyt hypertenze a dyslipidemie v ČR

Podle studie post-MONICA, ve věkové skupině 40–65 let 52 % osob trpí hypertenzí, 40 % dyslipidemií a 30 % má současně hypertenzi a dyslipidemii (Obrázek 1). U pacientů s hypertenzí je hypolipidemická terapie indikována u více než poloviny, ale dostává ji jenom 39 % z nich. Pouze 42 % léčených pacientů dosahuje cílové hladiny LDL cholesterolu (Obrázek 2).

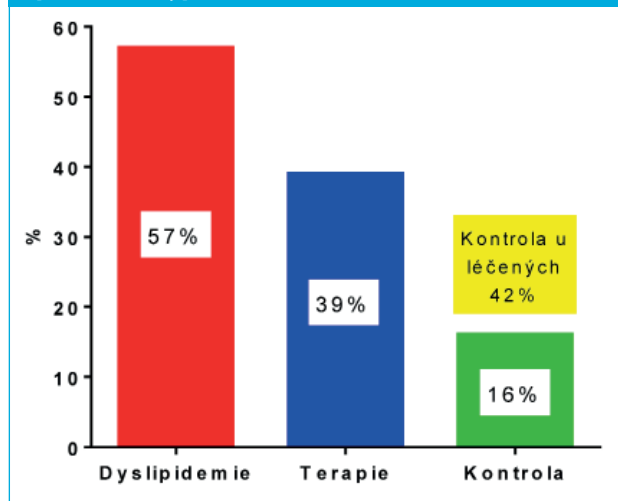
## Farmakoterapie dyslipidemie

Podle Evropských doporučení pro léčbu dyslipidemie<sup>4</sup> je indikace farmakoterapie závislá na hodnotě LDL cholesterolu a kardiovaskulárním riziku. Stanovení kardiovaskulárního rizika ukazuje Tabulka 1. U osob v primární prevenci stanovujeme kardiovaskulární riziko pomocí tabulek SCORE. Postup při léčbě dyslipidemie ukazuje Tabulka 2. Primárním cílem léčby je LDL cholesterol. Výše cílového LDL cholesterolu je závislá od kardiovaskulárního rizika. U pacientů s velmi vysokým rizikem je cílem LDL-C < 1,8 mmol/l nebo alespoň jeho

Obrázek č. 1. Výskyt hypertenze, dyslipidemie a obou rizikových faktorů v České populaci



Obrázek č. 2. Prevalence, léčba a kontrola dyslipidemie u pacientů s hypertenzí v ČR



snížení o 50 % z výchozí hodnoty. Pro osoby ve vysokém riziku je cílem LDL-C < 2,5 mmol/l, u osob ve středním riziku má být zvážen cílový LDL-C < 3,0 mmol/l.

Lékem první volby farmakoterapie dyslipidemie jsou statiny. Metaanalýza statinových studií u pacientů v primární prevenci prokázala redukci kardiovaskulární morbidity i kardiovaskulární a celkové mortality<sup>5</sup>. Vliv terapie statiny na kardiovaskulární riziko u pacientů v primární prevenci s hypertenzí sledovala studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Atorvastatin v dávce 10 mg vedl k poklesu primárně sledovaného cíle (nefatální infarkt myokardu, fatální kardiovaskulární příhody) o 36 %<sup>6</sup>. Uvedená studie naznačila i synergistický účinek atorvastatinu a antihy-

pertenzní terapie založené na terapii amlodipin/perindopril. Ve srovnání s placebem, atorvastatin snížil riziko primárně sledovaného cíle o 53 % v kombinaci s terapií amlodipin/perindopril, ale jenom o 16 % při kombinaci s terapií atenolol/bendroflumethiazide<sup>7</sup>. V nedávno publikované studii HOPE 3, hypolipidemická terapie statinem u pacientů se středním kardiovaskulárním rizikem bez kardiovaskulárního onemocnění snížila riziko kardiovaskulární morbidity a mortality o 24 %<sup>8</sup>.

Studie u osob s geneticky podmíněnou nízkou hladinou LDL cholesterolu ukazují, že osoby s celoživotně nízkým LDL cholesterolem mají až 3× nižší kardiovaskulární riziko ve srovnání se skupinou osob, u které dosáhneme stejnou hladinu LDL cholesterolu pomocí statinů

**Tabulka 1. Stanovení kardiovaskulárního rizika**

Velmi vysoké	Vysoké	Střední	Nízké
ICHS	SCORE 5–9%	SCORE 1–4%	SCORE < 1%
Ischemická CMP	DM		
DM s albuminurií	Familiární hyperlipidemie		
SCORE ≥ 10%			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
Subklinická ateroskleróza			

ICHS – ischemická choroba srdeční, CMP – cévní mozková příhoda, DM – diabetes mellitus 1. nebo 2. typu, albuminurie – poměr albumin/kreatinin > 30 mg/g, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace dle CKD EPI

**Tabulka 2. Intervence dyslipidemie dle kardiovaskulárního rizika a hodnoty LDL cholesterolu**

Kardiovaskulární riziko	LDL cholesterol (mmol/l)				
	< 1,8	1,8–2,5	2,5–4,0	4,0–4,9	> 4,9
<b>Nízké</b>	Žádná intervence	Žádná intervence	Změna životního stylu	Změna životního stylu	Změna životního stylu, farmakoterapie při selhání
<b>Střední</b>	Změna životního stylu	Změna životního stylu	Změna životního stylu, farmakoterapie při selhání	Změna životního stylu, farmakoterapie při selhání	Změna životního stylu, farmakoterapie při selhání
<b>Vysoké</b>	Změna životního stylu, zvážít farmakoterapii	Změna životního stylu, zvážít farmakoterapii	Změna životního stylu a okamžitá farmakoterapie	Změna životního stylu a okamžitá farmakoterapie	Změna životního stylu a okamžitá farmakoterapie
<b>Velmi vysoké</b>	Změna životního stylu, zvážít farmakoterapii	Změna životního stylu a okamžitá farmakoterapie ii	Změna životního stylu a okamžitá farmakoterapie	Změna životního stylu a okamžitá farmakoterapie	Změna životního stylu a okamžitá farmakoterapie

až ve středním věku<sup>9</sup>. Uvedený rozdíl v riziku lze vysvětlit rozdílnou délkou expozice kardiovaskulárního systému zvýšeným hladinám lipidů. V iničiálních stadiích aterosklerotického procesu, agresivní snížení LDL cholesterolu vede k regresí aterosklerotických změn a normalizaci funkcí cévní stěny<sup>10</sup>. To poukazuje na důležitost včasné iniciace hypolipidemické terapie.

V současné době přichází na český trh moderní fixní kombinace antihypertenziv se statinem, od které lze očekávat zlepšení kompenzace obou rizikových faktorů a snížení kardiovaskulárního rizika. Dle recentní Cochranově metaanalýzy, použití fixní kombinace statinu a antihypertenziva vede k vyšší redukci LDL cholesterolu o 0,8 mmol/l ve srovnání s běžnou terapií<sup>11</sup>. Přitom redukce LDL cholesterolu o 1 mmol/l snižuje kardiovaskulární riziko o 22 %. Tento benefit lze částečně vysvětlit zlepšením compliance k léčbě, která byla popsána při použití fixní kombinace. Dalším vysvětlením je možný synergický účinek antihypertenzní terapie perindopril/amlodipin s atorvastatinem, který naznačila studie ASCOT.

Často diskutovanou je otázka doby podání statinu. Vzhledem k cirkadiální variabilitě syntézy cholesterolu v játrech a nejvyšší produkci během hladovění v nočních hodinách, podáváme krátkodobě působící statiny (simvastatin, fluvastatin) obyčejně ve večerních hodinách. Dlouhodobě působící statiny (atorvastatin, rosuvastatin) lze naopak podávat v kteroukoliv dobu. To umožňuje podání atorvastatinu ve fixní kombinaci s perindopilem a amlodipinem v ranních hodinách.

### Závěr

Hypertenze a dyslipidemie jsou jedny z nejsilnějších kardiovaskulárních rizikových faktorů. Vzhledem k časté koincidenci obou rizikových faktorů je vhodné u každého pacienta s hypertenzí zvážit indikaci hypolipidemické terapie. Léčba a kontrola dyslipidemie je u pacientů s hypertenzí v ČR nedostatečná. Použití nové fixní kombinace Atorvastatin/Perindopril arginin/Amlodipin může zlepšit kontrolu obou vzájemně provázaných rizikových faktorů.

### Reference:

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 May 3;371(9623):1513-1518.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. Prospective data on the primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med*. 1986 Feb 14;80(2a):33-39.
3. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006 Jan;47(1):45-50.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011 Jul;217 Suppl 1:S1-44.
5. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):Cd004816.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mclnnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average

- cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs*. 2004;64 Suppl 2:43-60.
7. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, Mclnnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(24):2982-2988.
8. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, Lopez-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khuntti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2021-2031.
9. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley THJ, Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(12):1264-1272.
10. Robinson JG, Gidding SS. Curing Atherosclerosis Should Be the Next Major Cardiovascular Prevention Goal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 7/1;/63(25, Part A):2779-2785.
11. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):Cd009868.