

# Fixní kombinační léčba hypertenze a dyslipidémie

MUDr. Jaroslav Brotánek

Interní oddělení Thomayerovy nemocnice

**K nejdůležitějším rizikovým faktorům aterosklerózy stále neoddiskutovatelně patří hypertenze a dyslipidémie. U velkého množství pacientů se navíc tyto faktory vyskytují společně. Při jejich léčbě však mnohdy nedosahujeme cílových hodnot. Jednou z možných významných příčin může být špatná adherence nemocných k léčbě, jak demonstrují naše kazuistiky. Fixní kombinace antihypertenziv a hypolipidemika v jedné tabletě nám mohou v tomto směru výrazně pomáhat. Jejich účinnost na jedné a zjednodušení léčby na druhé straně mohou vést k úspěšnému dosažení léčebných cílů.**

**Klíčová slova: ateroskleróza – hypertenze – dyslipidémie – adherence – Lipertance**

## Úvod

Hypertenzní nemoc v dnešní době nesporně patří mezi nejuvýznačnější rizikové faktory aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Podle posledních údajů trpí hypertenzí v České republice asi 3,5 milionů osob.<sup>1</sup> Mezi další významné rizikové faktory řadíme dyslipidémii, diabetes mellitus a kouření. Je velmi nepříznivé, že se tyto rizikové faktory často vyskytují společně a vzájemně se mezi sebou kombinují. Pro hypertenzi a dyslipidémii to platí dvojnásob. Celosvětově každý druhý hypertonik má dyslipidémii. V České republice je to dokonce až 70 % hypertoniků!<sup>2</sup> Společný výskyt těchto dvou chorob u pacientů výrazně akceleruje aterosklerotický proces. I přes účinné léky, které máme v současnosti k dispozici, nedosahujeme ve velkém měřítku kontroly obou rizikových faktorů. Proč tomu tak je? Na některou z příčin se pokusím najít odpověď v následujících dvou krátkých kazuistikách.

## Kazuistiky

Asi před osmi lety do mé ambulance začal docházet pacient ZP, kterému je v dnešní době 64 let. Má pozitivní rodinnou anamnézu, o které jsem již věděl, protože jsem dříve sledoval i jeho matku, která prodělala několik infarktů myokardu (první již před šedesátým rokem věku) a nakonec zemřela na terminální fázi chronického srdečního selhání. Sám nemocný se léčil pro hypertenzi, kterou měl neuspokojivě kompenzovanou, ač již vyzkoušel různá antihypertenziva. Při péči o své zdraví se pacient rozhodně nechová příliš zodpovědně. Kouří 30 cigaret denně a přísun alkoholu, převážně tvrdého, jednoznačně přesahuje doporučené dávky pro hypertonika. A o nějakých zdravých stravovacích návycích už vůbec nemluvě. Takže vůbec nepřekvapí, že dalším

onemocněním v anamnéze byla dna. V laboratoři byla jeho dominantním problémem hypercholesterolemie (celkový cholesterol 6,8 mmol/l, HDL cholesterol 1 mmol/l, LDL cholesterol 4,7 mmol/l, TAG 1,8 mmol/l), dále hyperurikémie 610 μmol/l. Ostatní výsledky, překvapivě ve vztahu k životnímu stylu, byly kupodivu v normě, včetně jaterních testů a glykémie. Při vstupní návštěvě při fyzikálním vyšetření byla patrná obezita (BMI 34 kg/m<sup>2</sup>), vstupní tlak měl 180/105 mmHg a tepová frekvence byla 86 pulsů za minutu. Ostatní somatický nálezy byly v normě, až na šelest nad pravou karotidou. Sonografie karotid prokázala její významnou stenózu, takže pacient v 56 letech prodělal chirurgickou endarterektomií. Sám si sice dobře uvědomoval, že mu operace třeba zachránila život, ale na jeho přístupu k životnímu stylu se moc nezměnilo. Prakticky vůbec nic se nezměnilo... Veškerá doporučení se mýjela účinkem. Krevní tlak se sice při kombinaci Prestance 10/10 mg 1x1, Indapamid 2,5 mg 1x1 a Concor 10 mg 1x1 znormalizoval. Tedy „znormalizoval“: velmi často jsem na kontrole slyšel: „Doktore, mně už došly prášky!“ Rozumějme, že došly před třemi týdny. „Doktore, já si zapomněl léky na chalupě a týden už je neberu.“ Nebo: „Byl jsem několik dnů na služební cestě a nechal jsem léky doma.“ Takže ve výsledku, když při kontrole náhodou léky nedošly, byl krevní tlak 130/80 mmHg, jinak kolem 170/100 mmHg. Podobně to bylo i s ostatní medikací (Atoris 40 1x1, Milurit 300 1x1 a Godasal 100 1x1). Lipidogram byl stále patologický a dnové záchvaty v mezidobí jsem už přestal počítat.

Jenže jak praví jedno české přísloví, tak dlouho se chodí se džbánem pro vodu, a komplikace na sebe nenechala dlouho čekat. Pacient byl přivezen sanitou RZP pro asi tři dny postupně progresivně narůstající náhovou dušnost, která se v noci před zavoláním o pomoc změnila v klidovou. Samozřejmě, příhodě předcházelo opět několikadenní vysazení medikace. Již v sanitce byl naměřen krevní tlak 220/110 mmHg. Dušnost byla provázena opresí na hrudi, takže bylo primárně pomýšleno na možnou koronární příhodu. Ale EKG bylo bez vývoje, troponin byl sice lehce zvýšený (21 ng/l), ale nevykazoval dynamiku, zato bylo vysoce abnormální NT-proBNP (4413 ng/l). Na zadopředním snímku hrudníku byly známky plicního edému, echokardiografie prokazovala difúzní hypokinezi stěn levé komory srdeční a její ejekční frakci 40 %. Stav byl zvládnut podáváním intravenózních diuretik a nitrátů, při kterém došlo k rychlé normalizaci krevního tlaku i ústupu městnání. Elektivně provedená koronarografie zjistila pouze difúzní postižení věnčitých tepen s maximálními stenózami

do 50 %. Po dimisi při dalším sledování jsem pacientovi nasadil preparát Lipertance 40/10/10 mg 1x1. Nebyl již nutný furosemid, proto jsem se v léčbě navrátil k indapamidu. Echokardiograficky stanovená ejekční frakce se zlepšila na 50 %.

Příhoda byla pro pacienta přeci jenom trochu ponaučením. Snaží se dodržovat dietu a nezapomínat brát léky. Jen s kouřením se nemůže rozřehnat, ale omezil ho na 5–6 cigaret denně. Při kombináční léčbě (hypolipidemikum + antihypertenziva ve fixní kombinaci) se mu vylepšil lipidogram a krevní tlak je v mezích normy.

Druhá kazuistika je příběhem 68leté ženy, která před třemi roky pro nestabilní anginu pectoris prodělala dvojnásobný bypass na RIA a RC. Angioplastiky nebyly pro anatomické poměry v místě stenóz technicky schůdné. Anamnesticky měla pacientka ještě léčenou hypertenzi a hypercholesterolemii, jinak nikdy nebyla vážněji nemocná. V medikaci užívala Betaloc SR 1x1, Godasal 100 mg 1x1, Prestance 10/10 mg 1x1 a Tulip 40 mg 0-0-1. Krevní tlak měla zcela v normě, ale cílových hodnot LDL cholesterolu se i přes hypolipidemickou léčbu nedařilo dosáhnout (LDL byl stále kolem 3,2 mmol/l). Navýšení statinu na 80 mg pacientka odmítala z obavy z nežádoucích účinků, o kterých slyšela ve sdělovacích prostředcích. Eventuální přidání ezetimibu rovněž neakceptovala, protože už takhle užívá hodně tablet.

Zkusil jsem léčbu zjednodušit nasazením Lipertance 40/10/10 mg 1x1, což by mi umožnilo přidat ezetimib a setrvat na stejném počtu tablet. K mému údivu však při další kontrole LDL cholesterol poklesl na 1,7 mmol/l! Když jsem se pacientky zeptal, jak je to možné, tak mi tato distingovaná dáma s mírným uzarděním řekla, že většinou Tulip zapomínala (a nebo nechtěla?) brát. Nyní, když je hypolipidemikum spolu s léky na tlak v jedné tabletě, tak ho prostě užívá. Jak nečekaně snadné rozuzlení...

## Diskuze

Jak jsem již nastínil v úvodu, kombinace hypertenze a dyslipidémie je velmi častá. Je známo, že cílových hodnot při léčbě hypertenze dosahuje pouze 30,9 % pacientů. <sup>1</sup> Když se podíváme na současnou léčbu obou rizikových faktorů, zjistíme, že až 70 % pacientů nedosahuje cílových hodnot. <sup>3</sup> Dle posledních údajů z České republiky u pacientů mezi 40–65 lety života je kontrola těchto dvou rizikových faktorů pouze 10 %. <sup>4</sup> Podobné výsledky přinesly i studie EUROASPIRE I – IV, ve kterých hodnoty cholesterolu < 1,8 mmol/l nedosáhlo více než 3/4 pacientů se stabilní ICHS a cílových hodnot krevního tlaku nedosáhlo 50 % hypertoniků. <sup>5</sup> Přitom na druhou stranu je známo, že dyslipidémie přítomná u pacienta s hypertenzí zvyšuje riziko vzniku infarktu myokardu až pětkrát. <sup>6</sup>

Riziko neúspěchu léčby je mnohdy dáno nedostatečnou léčbou, nenasazením maximálních dávek statinů či suboptimální kombinací antihypertenziv. Ale velké procento neúspěchu je dáno samotným pacientem. Nespolupráce pacienta s léčbou představuje v dnešní době velký problém, který vede k neúčinnosti léčby a ve svém konečném důsledku zvyšuje morbiditu a mortalitu. Literatura v dnešní době rozlišuje několik pojmů, které se zabývají spoluprací pacienta. Asi nejdůležitějším je adherence, která udává shodu chování pacienta s doporučeným typem léčby. Dříve byla běžným pojmem compliance, která ukazovala ochotu pacienta podvolit se doporučením lékaře (mnoho literárních pramenů ale považuje adherenci a compliance za synonyma). Adherence však na rozdíl od compliance více odráží pacientovy postoje k léčbě a možnost spolurozhodování o terapii. Ještě více to zvýrazňuje termín konkordance, který staví zdravotníka a pacienta do rovnocenného vztahu (názor pacienta ale pak nemusí vždy odrážet optimální řešení navržené lékařem). Velmi důležitá je ale perzistence, která znamená setrvání pacienta na léčbě po doporučenou dobu. <sup>7, 8, 9, 10</sup> Jak je vidět v obou kazuistikách, tak adherence a perzistence hrály dominující úlohu. Literární data toto potvrzují. Bylo zjištěno, že u hypertoniků ve středním věku (40–59 let) polovina vysadí medikaci do jednoho roku! <sup>11</sup> Toto rozhodnutí pacientů však může mít fatální následky, protože nepokračování v léčbě zvyšuje výskyt CMP o 28 % a infarkt myokardu o 15 %. K těmto výsledkům dospěli autoři v Holandsku, kteří na obrovském souboru pacientů (77 193) bez kardiovaskulární příhody v anamnéze sledovali perzistenci k antihypertenzní léčbě v průběhu dvou let s následným výskytem infarktu myokardu či CMP v dalších 10 letech. Non perzistence byla prokázána u 55 % pacientů. Autoři odhadují, že pravidelné užívání antihypertenziv u těchto pacientů by ročně snížilo vznik infarktu myokardu či CMP až o 200 případů. Dalším zajímavým údajem je fakt, že nejmenší perzistence byla u pacientů užívajících od nasazení diuretika a betablokátorů (54–61 %) oproti pacientům, kteří užívali ACE inhibitory či sartany (40 %) <sup>12</sup> K podobným závěrům dospěla i další studie, která prokázala, že vyšší adherence než 80 % k antihypertenzní léčbě snižuje vznik cerebrovaskulárních příhod o 22 %. <sup>13</sup> Nyní je nutno si položit otázku, jak asi vypadá adherence u pacientů, kteří jsou nuceni užívat k antihypertenzní léčbě ještě hypolipidemika? Na to se pokusil dát odpověď ve své práci Chapman se spolupracovníky. Výsledky nebyly povzbudivé. Retrospektivní studie s 8 406 pacienty ukázala, že pouze jeden nemocný ze tří po šesti měsících užívá doporučenou kombinovanou léčbu. <sup>14</sup> Nechtěl bych ale, abychom se zabývali pouze neúspěchy v léčbě. Na druhé straně máme nespočet důkazů a velmi

povzbudivých informací o tom, jak můžeme moderními léky pacientům prospět. V dnešní době při kombinaci léčbě hypertenze preferujeme podávání ACE inhibitorů a blokátorů kalciových kanálů. Při nutnosti ovlivnit zároveň dyslipidémii saháme nyní po moderních statinech, zvláště po atorvastatinu. Dobrý efekt ve volné kombinaci perindoprilu, amlodipinu a atorvastatinu nám prokázalo několik velkých studií. Klíčovou byla studie ASCOT, kdy synergické působení těchto léků snížilo riziko nefatálního infarktu myokardu a fatální ICHS o 53 % proti 16 % u kombinace atenolol, thiazidové diuretikum a atorvastatin.<sup>15</sup> I v post-hoc analýze studie EUROPA přidání perindoprilu k amlodipinu a hypolipidemické léčbě zcela jasně dokázalo prospěšnost této terapie, protože tato kombinace vedla ke snížení celkové mortality o 58 % a kardiovaskulární mortality dokonce o 71 %.<sup>16</sup>

V naší kazuistice pacientka vyslovovala obavy z nežádoucích efektů statinu. U této skupiny léků se jedná hlavně o svalové potíže. Ty se ale vyskytují, jak dokládají literární prameny, jen u asi 10 % pacientů a u 30 % z nich vedou k vysazení léčby (tedy asi u 3 % pacientů).<sup>17</sup>

Statiny jsou rovněž velmi často doporučovány užívat večer. Tato zvyklost se odvíjí od doby, kdy byl hlavně předepisován simvastatin. Vzhledem k jeho krátkému biologickému poločasu a maximu syntézy cholesterolu v organismu mezi půlnocí a 3. hodinou ráno to bylo dávkování oprávněné. U atorvastatinu je tomu ale zcela jinak. Jeho biologický poločas je 14 hodin a jeho aktivních metabolitů až 30 hodin. Proto může být podáván ráno. A abychom nepracovali jen s domněnkou, i zde máme medicínu založenou na důkazech. Americká

studie prokázala, že ovlivnění hladin celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridů je naprosto stejné při podávání 40 mg atorvastatinu ráno nebo večer.<sup>18</sup>

K tomu, abychom dosáhli kýžených léčebných výsledků u našich pacientů a úspěšně překonali záudnost non adherence a non persistence, nám kromě neustálé mravenčí práce v edukaci nemocných přispívá i zjednodušení léčebných režimů ve formě tzv. polypill. Polypill jsou tablety obsahující několik účinných látek a podávaných jedenkrát denně. Literární data uvádějí, že fixní kombinace jsou schopny zvýšit adherenci nemocných až o 44 %.<sup>19</sup>

### Závěr

Můžeme s potěšením konstatovat, že v dnešní době máme právě jednu takovou fixní kombinaci na trhu. Jedná se o preparát Lipertance, který v sobě zahrnuje nejenom kombinaci dvou nesmírně účinných antihypertenziv perindoprilu a amlodipinu, ale zároveň obsahuje i atorvastatin. Všechny tři v něm zastoupené složky nám díky svým biologickým vlastnostem umožňují podávat tento lék ráno a jedenkrát denně. To nám výrazně pomůže v ovlivnění adherence a persistence u našich pacientů. Nemocným se zlepší životní komfort při užívání léků, ale zároveň, a to je to nejdůležitější, komplexně se jim ovlivní dva kardiovaskulární rizikové faktory. Práci lékaře navíc zjednoduší i možnost volby z pěti možných kombinací dávek, obsažených v preparátu, což mu umožní jemnou titraci léčby, která se pak stává pro každého pacienta takzvaně „šitou na míru“.

### Literatura:

- Cífková R, Bruthans J, Adámková V et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006 – 2009. Studie Czech post-MONICA. *Cor et Vasa* 2011;53: 220 – 229
- Thoenes M, Bramlage P, Zhong S et al. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract* 2012; Article ID925046; doi10.1155/2012/925046
- Egan BM, Li J, Quanungo S et al. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination surveys 1988-2010. *Circulation* 2013;128: 29 – 41
- Wohlfart P. Léčba dyslipidemie u pacientů s hypertenzí. *Practicus* 2016;7: 16 – 19
- Nussbaumerová B, Rosolová H, Mayer O jr., et al. Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the last 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I – IV surveys). *Cor et Vasa* 2014;56: e98 – e104
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. Prospective data on the primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 1986;80(2a): 33 – 39
- Vráblík M. Adherence v léčbě hypertenze: pomohou nové lékové formy? *Interní Med* 2012;14(11): 415 – 418
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1): 44 – 47
- Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009;19: 225–230
- Linhartová A, Kotlářová L. Compliance pacienta s léčbou z pohledu lékárníka. *Praktik lékáren* 2006;3: 135 – 136
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005;23: 2101 – 2107
- Breekveldt-Postma NS, Beest FJAP, Siiskonen SJ, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin* 2008;24: 121 – 127
- Kettani FZ, Dragomir A, Côte R, et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009;40: 213 – 220
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictor of adherence with antihypertensive and lipid lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165: 1147 – 1152
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27: 2982 – 2988
- Bertrand J, Mourad JJ. Combining perindopril with a calcium channel blocker and a lipid lowering agent significantly decreases mortality: a subgroup analysis of EUROPA. *Circulation* 2013;128(22 suppl.) Abstract A 18906
- Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, et al.