Jak na to, aby léčba byla rychlejší než ateroskleróza

How to make treatment faster than atherosclerosis

[1,2]Prof. MUDr. Jan Piťha, CSc.
[1]Kardiocentrum, Klinika kardiologie IKEM, Praha
[2]Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Abstrakt

Pokročilé aterosklerotické změny mohou vzdorovat i naší velmi účinné terapii. Proto stále častěji zvažujeme možnost zastavit jejich vznik terapií, která by sice byla méně intenzivní, zato včas nasazená. Tato léčba by měla být zaměřena na muže a ženy i nižšího středního věku s mírně zvýšenými hodnotami aterogenních lipidů a krevního tlaku, u kterých s farmakoterapií váháme. Zásadní je vybrat skutečně ty osoby, které budou z hypolipidemické a antihypertenzní léčby s velkou pravděpodobností profitovat, a následně je přesvědčit, že by měly užívat léky ve věku, ve kterém se necítí být v ohrožení a nic jim neschází. Jedním z prostředků, jak uspět, je zahájit terapii menšími dávkami léků ovlivňujících příznivě krevní tlak, lipidové spektrum případně další metabolické parametry, ideálně antihypertenziva a statinu ve fixní kombinaci, tedy v jedné tabletě. Tím by bylo dosaženo jednak výrazného snížení rizika nežádoucích účinků, jednak zjednodušení léčby, tedy zvýšení její přijatelnosti. Tím však není jakkoli snížen význam režimových opatření. Tuto problematiku se pokusíme přiblížit v následujícím krátkém přehledu.

Klíčová slova: dyslipidemie – hypertenze – načasování léčby

Abstract

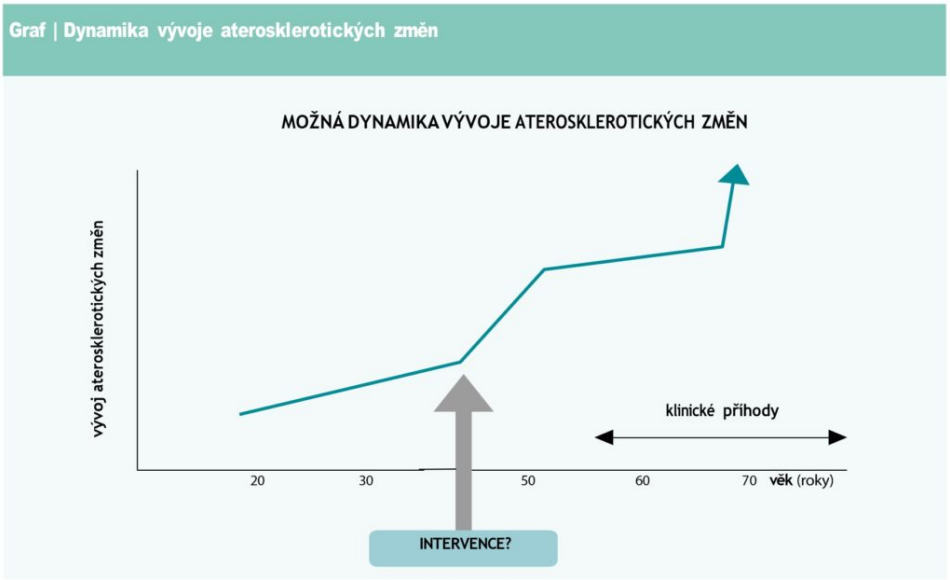
Advanced atherosclerotic changes can resist even very effective therapy. Therefore, to stop development of such changes at its beginning, it is intensively discussed less intensive, but early initiated pharmacotherapy. This treatment should be considered in men and women already of lower middle age with even moderately elevated values of atherogenic lipids and blood pressure, in which we are generally hesitating to start drug treatment. The first step is to select individuals who will very probably benefit from the treatment, the second step is to convince them that they should take the medicine at age when they

feel no discomfort and no risk for developing cardiovascular disease. One solution is to start therapy with smaller doses of drugs that favorably affect blood pressure, the lipid spectrum or other metabolic parameters, optimally antihypertensive drug and statin in a fixed combination, in one tablet. This could achieve not only a significant reduction in the risk of drug side effects but could also simplify the treatment and, in general, to increase its acceptability. It is of importance to tell that these considerations do not in any way diminish the importance of healthy lifestyle. We will try to address this issue in the following overview.

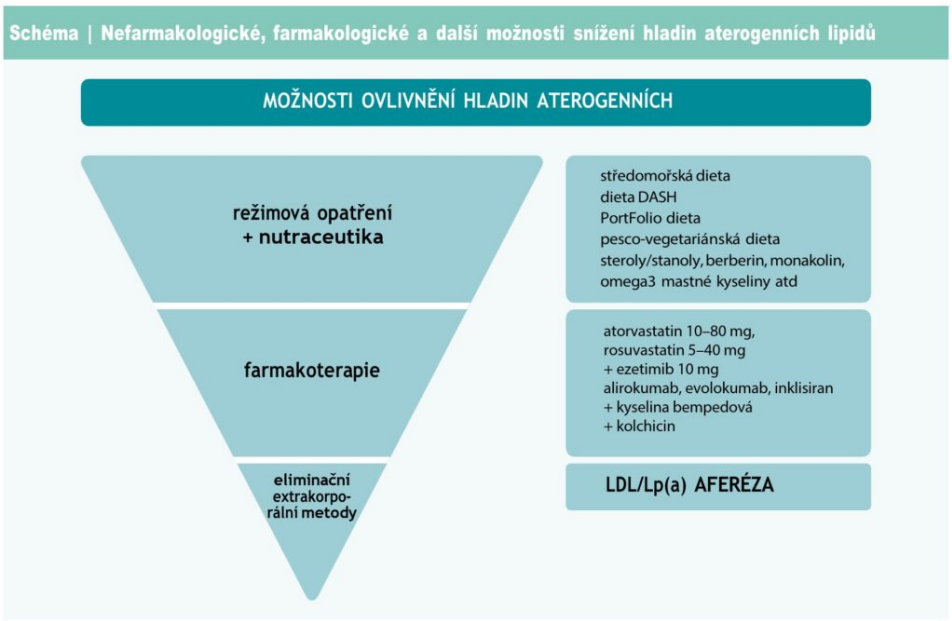
Key words: dyslipidemia – hypertension – timing of treatment

Úvod

Tři a půl tisíce let hledali lékaři lék proti vzteklině. Tato nemoc přinášela postiženým krutou smrt. Způsobovalo ji něco neznámého a neviditelného. Louis Pasteur (1822 – 1895) v roce 1861 objevil existenci infekčních onemocnění včetně vztekliny a byl jedním z prvních, kdo zavedl jako ochranu proti infekcím včetně vztekliny očkování. V jedné hře věnované tomuto vědci je přirovnáno očkování k záchrannému kočáru, který musí dopravit ochranné látky do mozku dříve, než tam dorazí smrtící kočár s původcem vztekliny. Další nebezpečný smrtící kočár, který v době L. Pasteura nebyl tak patrný jako nyní, je naložen faktory způsobujícími aterosklerotické změny a často míří poměrně velkou rychlostí a pravidelně do našich tepen již od dětství. Smutné studie v pitevnách ukazují na počátek jeho destruktivní cesty ve velmi mladém věku, ačkoliv je navenek také dlouhou dobu neviditelný.[1,2] Záludnost aterosklerotických změn je právě v tom, že se vyvíjejí pomalu, skrytě, mají stadia „dřímoty“ a relativní stability. Následně však může dojít k jejich velmi rychléprogresi a destabilizaci (***graf***); v této fázi své nositele velmi úspěšně a rychle zabíjejí – ne tak krutě jako vzteklina, ale o to účinněji. Data ukazují, že až 50 – 60 % prvních atak aterosklerózy je smrtících, a to u původně zcela asymptomatických osob.[3] Kromě toho, i u těch, kteří první smrtící ataku aterosklerotického postižení přežijí a jsou úspěšně ošetřeni v kardiocentrech, nepřináší ani velmi účinná léčba dyslipidemií zdaleka stoprocentní ochranu. Například v nedávné studii s velmi úspěšným snižováním LDL-cholesterolu (LDL-C) až k hodnotám desetin milimolů byla v relativně starší a vysoce rizikové populaci kumulativní incidence všech sledovaných příhod (úmrtí, infarktů myokardu, mozkových příhod, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a koronárních revaskularizací) během 7 – 8letého trvání studie přibližně 27 % v léčené skupině.[4,5] Vysvětlení pro vysoký výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod i přes zdánlivě účinnou terapii je, že při dosažení pokročilého stadia aterosklerotických změn může dojít k jejich destabilizaci nezávisle na lipoproteinových částicích v cirkulující krvi a hlavní roli v tomto procesu mohou přebírat faktory, které zatím nejsme schopni zachytit, a tím ani ovlivnit. Ještě pesimističtější vysvětlení je, že pokročilé aterosklerotické pláty se vyvíjejí zcela bez ohledu na vlastnosti cirkulující krve, tedy podobě jako nádory. Slovy z počátku našeho článku, smrtící kočár aterosklerózy se již řítí takovou rychlostí, že jej nelze ničím zastavit, ani výrazně zpomalit. Mírný optimismus sice nabízí první studie s protizánětlivou terapií s poměrně dostupným lékem, kolchicinem,[6] ale ani účinek této terapie není zdaleka stoprocentní.



V zásadě se snažíme ohrožené osoby před kardiovaskulárními katastrofami ochránit stanovením přítomnosti tradičních rizikových faktorů, tedy věku, pohlaví, genetické dispozice, přítomnosti kouření, dyslipidemie, hypertenze, diabetes mellitus s tím, že poslední čtyři umíme přinejmenším teoreticky pozitivně ovlivnit. V současnosti máme sice záchranný kočár plný nástrojů proti ateroskleróze (***schéma***); naprosto zásadní je však rozhodnutí, kdy jej vyslat na cestu. Právě u asymptomatických osob bez extrémně zvýšených hladin aterogenních lipidů nebo krevního tlaku často panují rozpaky. Týká se to například mladších osob, především žen a mladších pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Situace také není jasná u osob výrazně starších, hemodialyzovaných, v konečné fázi srdečního selhání s jaterní cirhózou – u těchto skupin spíše uvažujeme o deeskalaci léčby, která spíše pacienty zatěžuje. To je však další argument pro to začít něco dělat s prevencí cévních onemocnění již v mladším středním věku, abychom, obrazně řečeno, nemuseli házet flintu do žita v konečných fázích zmíněných onemocnění.



DASH – Dietary approaches to stop hypertension

Za kardiovaskulárně rizikové obecně považujeme muže starší 45 let a ženy starší 55 let. Pokud však v rodinné historii nalézáme kardiovaskulární katastrofy typu infarktů myokardu a/nebo ischemických cévních mozkových příhod u sourozenců, rodičů nebo prarodičů před 60. rokem věku, je možné, že riziková věková hranice již byla překročena mnohem dříve. Je také možné pátrat po již přítomných změnách cévního systému funkčními a zobrazovacími metodami, ale stále se jedná o ne zcela standardizovaný či široce dostupný přístup. Další možností je stanovení dalších laboratorních parametrů typu remnantních částic lipoproteinů, lipoproteinu (a) – poslední doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu doporučují jej

změřit u všech,[7] případně zánětlivých parametrů jako C-reaktivního proteinu měřeného vysoce citlivou metodou.

Bez sofistikovaných laboratorních a zobrazovacích měření lze za jedno z velice citlivých období vzniku aterosklerotických změn označit přechod do menopauzy u žen, bezpochyby operačně navozený, ale zřejmě i přirozený.[9,10] Toto období je přitom možné poměrně jednoduše stanovit anamnézou nepravidelného menstruačního cyklu. Například v naší epidemiologické studii jsme pozorovali výrazně vyšší citlivost arteriální stěny ke kouření u žen v přirozeném přechodu do menopauzy.[11] Přechod do menopauzy by tedy skutečně mohl být kritickým obdobím pro rozvoj aterosklerotických změn u žen a stav KV-rizikových faktorů právě v této periodě rozhoduje o akceleraci aterosklerotického procesu. Právě v této periodě se nabízí možnost jej účinně zastavit. Tento postup však nelze aplikovat na celou populaci.

V prevenci kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu (ASKVO) je prvním krokem přesvědčit pokud možno všechny naše spoluobčany, aby nekouřili, méně solili a sladili, jedli 150 g ryby alespoň 1krát týdně a alespoň 3krát týdně se 4 – 5 km prošli rychlejším krokem. Ne všichni jsou však ochotni tyto dobře míněné rady vyslyšet, navíc řadě z nich zásadně nepomohou, neboť jejich geny jim „zajistí“ vysoké hladiny aterogenních lipidů či vysoký krevní tlak i přes vzorné chování. Proto je dalším diskutovaným krokem farmakologická léčba. Poměrně jednoduché je vystavit recept pacientovi, který má plazmatický LDL-C > 10 mmol/l a krevní tlak > 180/100 mm Hg. Většinou jsou při těchto hodnotách vystrašení i jinak k prevenci skeptičtí lékaři, jsou proto i přirozeně přesvědčiví a adherence pacienta k léčbě může být v tomto případě velmi dobrá.

Nicméně stále platí více než 30 let staré pravidlo profesora Geoffrey Rose, že na koronární jednotky, jednotky mozkových příhod jsou v naprosté většině přiváženi pacienti s hodnotami lipidů, krevního tlaku, glykemie, které příliš nepřevyšují průměrné hodnoty v populaci mimo zdi nemocnic. Zásadnější význam má kombinace rizik, která jednotlivě nemusí být příliš vysoká.[12]

Proto je spíše inspirativní než provokativní návrh, zda dobré rady ohledně životního stylu nedoplnit malou tabletou, která by mírně, ale dlouhodobě korigovala více rizikových faktorů najednou, například nepříliš zvýšený krevní tlak, nebo nepříliš vyšší LDL-C /non-HDL-cholesterol. Tedy zda zpočátku nepřemístit velkou část pacientů skrývajících se v šedé zóně nejdříve do té černé z hlediska rozhodnutí o farmakoterapii, a tím je fakticky dostat do té převážně bílé s mnohem nižším rizikem.

Pokud se rozhodneme k farmakologické léčbě nad rámec současných doporučení, na základě naší racionální úvahy, je nesmírně důležité, abychom osoby, které takto vytipujeme, přesvědčili k trvalému a celoživotnímu užívání léků. Je to docela obtížný úkol, protože se jedná o mladší jedince, kteří jistě nejsou většinou pravidelnému užívání léků příliš nakloněni. Jednou z možností je nezdůrazňovat tolik konkrétní hodnoty lipidových parametrů, krevního tlaku či glykemie, ale zdůraznit konečný efekt této terapie – tedy snížení rizika často devastující KV-příhody.

Příklad na modelovém pacientovi

Představme si 38letého muže, nekuřáka, bez jakýchkoli zdravotních obtíží, budujícího svou kariéru i osobní život, s body mass indexem 29 kg*m^{-2} a obvodem pasu 102 cm. V posledním roce je jeho krevní tlak opakovaně v rozmezí 140 – 145/85 – 90 mm Hg, LDL-C 3,0 – 3,5/non-HDL-cholesterol 3,8 – 4,2 mmol/l a glykemie na lačno 5,5 – 5,8 mmol/l. Předtím tyto hodnoty nebyly nikdy měřeny. Jistě je vhodné okamžitě doporučit výše uvedená režimová opatření. K dalšímu postupu by nám mohla pomoci spolehlivá rodinná anamnéza. Ale otec pacienta zemřel tragicky v 35 letech, matce je 57 let, prarodiče zemřeli okolo 60. roku věku, ale příčinu nezná a jeho sestře je 30 let. Rodinná anamnéza tedy není příliš nápomocná. Určení rizika dle algoritmů (rizikových skóre) založených na přítomnosti rizikových faktorů není vzhledem k nízkému věku spolehlivé, pokud spočteme celoživotní riziko, dostaneme se zhruba k 15 – 20 %, pacient stále zůstává v šedé zóně. Z hlediska další rozvahy si lze pomoci změřením plazmatické koncentrace lipoproteinu (a), jeho hladina je 85 nmol/l (referenční hodnoty jsou < 75 nmol/l), tedy se také nejedná o zcela rozhodující číslo. Máme sice to štěstí, že můžeme stanovit kalciové skóre koronárních tepen, které je

0, a doplnit ultrasonografické vyšetření, na němž nejsou přítomny pláty v karotických a femorálních tepnách. Tyto nálezy ale stále nevylučují přítomnost méně stabilních lézí v koronárních tepnách, které se schovávají v tepenné stěně a mohou být skryty i CT-angiografii. V případě takto ne zcela jednoznačného nálezu můžeme pacientovi nabídnout dvě cesty a nechat na něm, aby se rozhodl. První je ještě zpřísnit režimová opatření a zkontrolovat za 6 – 12 měsíců, zda fungují. Druhá cesta je zahájení terapie menšími dávkami léků, které uspokojivě snižují krevní tlak a hladinu lipidů a budou zřejmě dobře tolerovány i díky tomu, že jsme schopni je nabídnout v jedné tabletě.

Autor tohoto článku by nechal rozhodnutí na pacientovi, ale řekl by mu o výhodném poměru diskomfort/prospěch, opatrné zástupce plátců zdravotní péče/revizní lékaře by se snažil přesvědčit o slušném poměru cena/efekt a spíše se klonil k druhé cestě, i když by zcela respektoval konečné rozhodnutí pacienta, kterému by poctivě řekl, že zcela spolehlivá data pro tuto část léčby zatím nemáme. Možná by zmínil i možnost menší dávky metforminu (500 mg denně) včetně dat o možném omlazujícím účinku tohoto léku například cestou obnovy mitochondrií.[13] Na závěr by autor určitě zmínil před pacientem, že někteří z nás jsou geneticky výrazně chráněni před vznikem KV-příhod, protože mají vrozeně nižší hladiny cholesterolu anebo hodnoty krevního tlaku, a tuto „genetickou ochranu“ právě chceme napodobit tou jednou tabletou léku.

Je však třeba dát pozor i na určitou stigmatizaci a skutečně vysvětlit, že se jedná o redukci rizika závažné příhody v budoucnosti a ne o přítomnou limitující nemoc. Navíc je vhodné dodat, že léčba dyslipidemie a/nebo vyššího tlaku může způsobit obtíže, i když malé a vzácné. Proto je vhodné na skutečné obtíže pacienta upozornit a probrat je, tedy nenechat jej na pospas matoucím informacím na internetu ani dlouhým výčtům nežádoucích účinků v souhrnu informací o léčivém přípravku (SPC). I když uvedená doporučení jsou na hraně banality, značné části pacientů mohou skutečně zachránit zdraví a život.

Závěr

Máme velmi spolehlivá data, že snížení aterogenních lipoproteinů včetně LDL-C či vyššího krevního tlaku prospívá. Otázkou je, zda jejich použití dříve a v menších dávkách, tedy dlouhodobě, může přinést žádoucí účinek, tedy prevenci klinických příhod. Převládá odpověď, že ano. V klinických studiích byl příznivý účinek léků snižujících aterogenní LDL-C a krevní tlak prokázán u naprosté většiny osob s minimem nežádoucích účinků a nyní jsou dostupná data o kombinaci velmi malých dávek těchto léků. Proto u rizikových osob, které mají hladiny aterogenních lipidů či hodnoty krevního tlaku zvýšeny mírně, ale dlouhodobě, je vhodné zahájit léčbu menšími dávkami, ale včas, a tím omezit právě „dlouhodobost“ působení těchto rizikových faktorů. Konkrétně snížení LDL-C o desetiny milimolu, ale po desítky let, může být prospěšnější než jeho agresivní snižování v horizontu 3 – 5 let u osob, které měly to štěstí a přežily kardiovaskulární příhodu. Možná ještě výrazněji to platí u krevního tlaku.

V úplném závěru lze napsat, že časná a mírná terapie hraniční dyslipidemie a hypertenze menšími dávkami léků i v relativně mladším věku nabízí poměrně stabilní a klidnou jízdu „záchranným kočárem“ k ochraně našich tepen. Tento postup se jeví přínosnější než zběsilý závod mezi kočárem naloženým všemi dostupnými antiaterosklerotickými léčebnými postupy a kočárem trvale zásobujícím aterosklerotický proces, který se již vymyká kontrole.

Částečně podpořeno grantem: TAČR, VZ TAČR Trend č. FW01010285 – HYPOLITHE

Literatura

1. *Gidding SS, Colangelo LA, Nwabuo CC et al. PDAY risk score predicts cardiovascular events in young adults: the CARDIA study. Eur Heart J 2022; 43(30): 2892 – 2900. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac009>.*
2. *St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL et al. Detection of coronary atherosclerosis in young adult hearts using intravascular ultrasound. Circulation 1992; 86(3): 756 – 763. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01. cir.86.3.756>.*
3. *Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol*

1985; 5(6 Suppl): 141B-149B. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0735 – 1097(85)80545 – 3>.

4. *O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circulation 2022; 146(15): 1109 – 1119. Dostupné z DOI: <http://dx.doi. org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>.*
5. *Shapiro MD. Prolonged and Pronounced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering: The Gift That Keeps Giving. Circulation 2022; 146(15): 1120 – 1122. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061727>.*
6. *Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2016(1): CD011047. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011047.pub2>.*
7. *Kronenberg F, Mora S, Stroes ES et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2022; 43(39): 3925 – 3946. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.*
8. *Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions. Trends Cardiovasc Med 2020; 30(3): 179 – 185. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.007>.*
9. *Miller VM, Naftolin F, Asthana S et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? Menopause 2019; 26(9): 1071 – 1084. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ GME.0000000000001326>.*
10. *Matthews KA, El Khoudary SR, Brooks MM et al. Lipid Changes Around the Final Menstrual Period Predict Carotid Subclinical Disease in Postmenopausal Women. Stroke 2017; 48(1): 70 – 76. Dostupné z DOI: <http:// dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014743>.*
11. *Pitha J, Králová-Lesná I, Sekerková A et al. Menopausal transition enhances the atherogenic risk of smoking in middle aged women. Int J Cardiol 2013; 168(1): 190 – 196. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j. ijcard.2012.09.095>.*
12. *Rose G. ABC of vascular diseases. Epidemiology of atherosclerosis. BMJ 1991; 303(6816): 1537 – 1539. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ bmj.303.6816.1537>.*
13. *Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? Metabolism 2022; 133: 155223. Dostupné z DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223Z>.*

Článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom autora a odbornej redakcie Atheroreview a zároveň s láskavým súhlasom hlavného odborného redaktora prof. M. Vrablíka a vydavateľstva Facta Medica, s. r. o. Článok bol po prvý krát uverejnený v odbornom časopise AtheroRev 2023; 8(1): 32–37

Páčil sa Vám článok?

Stiahnuť článok

Edukačný partner

Athero Review