

Komplexní přístup k nemocným s vysokým kardiovaskulárním rizikem z pohledu internisty

MUDr. Pavel Havránek

Interní oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Práce uvádí diagnostické možnosti při rozpoznávání nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Všímá si významu klasických i nových rizikových faktorů. Autor probírá možnosti nefarmakologické i farmakologické léčby, směřující ke snížení zjištěného vysokého rizika. Podrobněji jsou probrány dnešní zásady pro intervenci hypolipidemiky, antihypertenzivy a antiagregačními léky.

Klíčová slova: rizikový faktor, hypertenze, statin.

Complex approach to patients at high cardiovascular risk from the perspective of an internist

The paper presents the diagnostic options in identifying patients at high cardiovascular risk. It deals with the significance of both classic and new risk factors. The author discusses the options of nonpharmacological as well as pharmacological treatment aimed at reducing the established high risk. Current principles of intervention with hypolipidemic drugs, antihypertensives, and antiplatelet drugs are dealt with in detail.

Key words: risk factor, hypertension, statin.

Interní Med. 2009; 11(3): 123–125

Úvod

Kardiovaskulární choroby zůstávají vedoucí příčinou smrti na celém světě. Regionální trendy se ale výrazně liší. Během tří posledních desetiletí je zjevný pokles úmrtnosti v západní Evropě a USA, zatímco ve východní Evropě je trend opačný, v letech 1990–2000 stoupla mortalita v některých východoevropských zemích o 50–60 %, zatímco o stejné procento úmrtnost klesala ve Skandinávii, Velké Británii a Irsku, ale také v Austrálii a na Novém Zélandu. Analýza příčin těchto rozdílů je ještě před námi. Z historické perspektivy jsme si ale zvykli vnímat morbiditu a mortalitu v souvislosti s výskytem a úrovní ovlivnění jednotlivých rizik.

Základem našeho pohledu na multivariabilní riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění a jeho komplikací zůstávají klasické framinghamské rizikové faktory, tedy **věk, systolický krevní tlak, kouření, vysoká hladina celkového a LDL cholesterolu a hypertrofie levé srdeční komory**.

Tyto údaje slouží po dlouhou dobu k rozpoznání vhodných kandidátů intervence. S narůstáním množství dalších poznatků z epidemiologických studií se objevovaly další rizikové faktory, jejichž množství je ovšem omezeno praktickými možnostmi.

Postupně byly rozpoznány klinické situace, které byly stejně rizikové jako již přítomná ischemická choroba srdeční.

Jsou to **diabetes mellitus a aterosklerotické postižení v jiných řečištích, tedy symptomatické**

ke postižení karotid, aneurysma břišní aorty a ischemická choroba dolních končetin.

K těmto klinickým jednotkám se přidávaly podmiňující a predisponující rizikové faktory.

Mezi **predisponující rizikové faktory** řadíme **pozitivní rodinnou anamnézu s předčasným úmrtím na ICHS, obezitu, inzulinovou rezistenci a metabolický syndrom, poruchu metabolismu cholesterolu v rodině, fyzickou inaktivitu, psychosociální příčiny a vlivy rasy a pohlaví a aterogenní dietu**.

Podmiňujícími riziky je stále rostoucí řada **patologických laboratorních nálezů, kam patří zvýšení zánětlivých a protrombotických faktorů, hladina homocysteinu, zvýšení malých denzních LDL částic a hladiny lipoproteinu Lp (a) a řada dalších**.

O slovo se hlásí i **klinická genetika**, která se snaží nabídnout další možnosti, jak rozpoznat zvýšené riziko u daného jedince již od narození.

Jak vybrat vhodné nemocné s vysokým kardiovaskulárním rizikem, aby naše preventivní a léčebná opatření byla účinná?

Již při prvním vyšetření nemocného jsou výše popsaná rizika jasná. O pacientovi se systolickým tlakem nad 150 mmHg víme, že jeho riziko proti zdravému vrstevníkovi ve věku 40 let je asi 1,5násobné. Vidíme-li hladinu celkového cholesterolu nad 6,5 mmol/l, stoupne pravděpodobnost kardiovaskulární příhody tohoto nemocného více než dvakrát.

Podstatné ale je, že kombinace obou těchto rizikových faktorů znásobuje možnost vzniku závažné komplikace 3,5násobně. Proto byly vytvořeny různé algoritmy a tabulky k upřesnění sdruženého kardiovaskulárního rizika. Zvykli jsme si pracovat s barevnými tabulkami SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), které umožňují odhad pravděpodobnosti fatální kardiovaskulární příhody do deseti let. Znamé tabulky kombinují údaje o systolickém tlaku, pohlaví, věku, kouření a celkovém cholesterolu, nebo jeho poměru k HDL cholesterolu. Na tabulkách lze dobře ukázat úroveň současného rizika, projekci rizika do vyššího věku, ale i účinnost jednotlivé či komplexní intervence. Pacient na první pohled vidí, jak se liší situace kuřáka a nekuřáka. Tento vizuální imperativ můžeme při vstupním pohovoru doplnit čísly.

Fakt, že nemocný přestane kouřit, znamená snížení rizika úmrtí o 36 %, nefatálního infarktu myokardu o 35 %, a riziko pro koronární příhody klesne dokonce o 50 %.

Zdůrazníme, že kouření vede také k podstatnému zvýšení rizika mozkové cévní příhody a že je v populaci odpovědné za 15 % mozkových ischemických příhod.

Multifaktoriální riziko je dle tabulek SCORE uznáno jako vysoké, když pravděpodobnost kardiovaskulárního úmrtí za 10 let přesáhne 5 %, nebo pokud se tak vysoká pravděpodobnost jeví při projekci do věku 60 let.

Máme jistotu, že tyto kalkulace spočívající na solidních číslech národních registrů, jsou

zpracovány tak, aby odpovídaly populaci příslušných evropských zemí.

Za země s nízkým rizikem jsou pokládány Belgie, Francie, Řecko, Itálie, Lucembursko, Španělsko a Švýcarsko, ty ostatní patří mezi ty méně šťastné. Vlastní grafickou podobu máme i pro Českou republiku.

Změny mortalitních trendů se jistě projeví v příští edici tabulek – prudce poklesla úmrtnost ve skandinávských zemích, hlavně v Norsku, zatímco třeba v Řecku se nemění. Středomořský paradox asi víc tamní kuřáky nedokáže ochránit.

Nejsou bohužel k dispozici zvláštní tabulky pro diabetiky. Mimořádné riziko těchto nemocných lze graficky vyjádřit tak, že příslušné číslo v tabulce SCORE vynásobíme pro muže dvakrát a pro ženu diabetičku čtyřikrát.

Tabulky SCORE jsou velkým pomocníkem při prvním odhadu rizika nemocného a dobrým základem pro intervenci. Ze studií REACT a CONTROLRISK ale plyne, že praktičtí lékaři i specialisté mají tendenci riziko spíše podceňovat. Správně ho určí specialista jen v 55 %, praktik ve 48 %, velmi vysoké riziko dokonce jen ve 45, respektive 25 %.

Kromě kalkulace současné přítomnosti diabetu či metabolického syndromu musíme v druhé fázi doplnit **zkoumání poškození cílových orgánů**.

Na prvním místě jde o zjištění přítomnosti hypertrofie levé srdeční komory u hypertoniků, přičemž dostatečně senzitivní a specifické potvrzení této diagnózy dodá **echokardiografické vyšetření**.

Pohled na rizikového pacienta tedy nad tabulkami SCORE doplňujeme o další vyšetření, která jsou sice již dobře validizovaná jako přídatné markery rizika, jsou ale v praxi lépe či hůře dostupná. Zmíněné echokardiografické vyšetření je pro odborníky i praktiky k dispozici relativně snadno. Další doplňující přístrojové zkoumání, jako **měření indexu tloušťky intimy a medie, rychlosti pulzové vlny, měření centrálního aortálního tlaku, vazodilatace pažní tepny po ischemizaci** jsou dostupná méně, nebo vůbec ne. Významnou pomocí je i zátěžové testování, případně indikace selektivní koronarografie.

Přesto se setkáme s nemocnými, kteří v tabulkách vyjdou relativně dobře, mají ale třeba rodinnou anamnézu časného úmrtí blízkých příbuzných na ICHS, vysoké hodnoty jednoho rizikového faktoru, třeba cholesterolu.

Potom bychom se měli pokusit o diagnózu subklinického aterosklerotického poškození ně-

kteou z výše uvedených metod, nebo alespoň řádně vyšetřit **stav arterií na dolních končetinách a změřit index paže/kotník**.

K dispozici máme i **další laboratorní vyšetření**. Nejcennější je pravděpodobně vyšetření **mikroalbuminurie**, dnes doporučené nejen pro diabetiky, ale také u pacientů s hypertenzí. Jde o biomarker, který ideálně koreluje s prognózou, je měřítkem mikrovaskulárního poškození ledvin a endotelové dysfunkce, a je také předmětem možné úspěšné terapeutické intervence.

Dlouho vkládané naděje do vyšetřování **mírné hyperhomocysteinémie** v poslední době pohasly. Objevují se ale další naděje markery, kde léčebná intervence byla pravděpodobně úspěšná. V poslední době jde hlavně o **hs-CRP**, tedy měření CRP vysoce senzitivní metodou.

Konečně pokrok sofistikovaných vyšetřovacích možností přináší další a další pohledy na subklinické poškození arterií. Z tomografických vyšetření budeme dostávat informace o **kalifikacích koronárních arterií**, magnetická rezonance je schopna osvětlit **charakteristiku plátu** a ukázat na možný nestabilní nestenózujiící atheromatózní plát.

Víme, že infarkt myokardu způsobí často koronární léze, které významné zúžení věnčitých tepen nezpůsobují, mnoho se ví o vlastnostech lipidového jádra plátu i fibrózní čepičky, o příčinách její ruptury, krvácení do plátu a následné koronární trombóze. V dnešní době máme mnoho informací i z intravaskulárního ultrazvuku, tyto informace vhodně doplňují selektivní koronarografická vyšetření i naše poznatky o patogenezi akutních koronárních syndromů.

Jaké jsou možnosti intervence?

K ovlivnění pacienta s komplexním vysokým kardiovaskulárním rizikem musíme přistupovat také se široce založenou, komplexní léčebnou strategií.

Některé léčebné postupy máme dobře vyzkoušené s efektivitou dokumentovanou v mnoha studiích. Dobře nám jde léčba **antidiabetiky, hypolipidemiky, léčba hypertenze, umíme užívat protidestičkové léky a antikoagulační**.

Daleko hůře dopadáme u našich rizikových nemocných s intervencí při **odvykání kouření, při léčbě obezity, ovlivnění nízké pohybové aktivity, inzulinové rezistence a nízkého HDL cholesterolu**. I v oblastech správně zavedené terapie je ale stále co zlepšovat.

Příkladem může být léčba dyslipidemie. Základním cílem je snížit **hladinu LDL cholesterolu**. Cílové hladiny jsou během posledních let stále tlačeny dolů, máme před očima jedno-

duché heslo „Čím níže, tím lépe“. Za ideální hladinu, kterou máme dosáhnout u našich nejrizikovějších nemocných, musíme pokládat **2 nebo 1,8 mmol/l**. Tyto hladiny LDL cholesterolu jsou i žádoucími hodnotami v mnohých moderních studiích. Máme k dispozici výsledky REVERSAL a ASTEROID, které dokládají účinek intenzivní terapie statiny, vedoucí ke skutečné regresi plátu, kontrolované intravaskulárním ultrazvukem.

Statiny se osvědčily v řadě studií klinicky. Od prvních ohromujících výsledků studie 4S máme v ruce obrovské množství údajů dokládajících **klinický efekt. Jeho míra je lineární závislá na poklesu LDL cholesterolu**. Heart Protection Study nám ukázala, že výchozí hladina celkového a LDL cholesterolu není důležitá, prospěch přináší důsledné snížení hladiny u všech rizikových pacientů. Od r. 2007, kdy byla uveřejněna analýza studií TNT a PROVE-IT TIMI 22, víme také, že i velmi nízké hladiny LDL cholesterolu kolem 1,5 mmol/l, dosažené vysokými dávkami atorvastatinu, jsou bezpečné. Kardiovaskulární mortalita byla u takto léčených pacientů nejnížší, přitom nebyl rozdíl ve výskytu nekardiálních úmrtí, sebevražd, výskytu hemoragických iktů a malignit. Nežádoucí vedlejší účinky při léčbě statiny jsou dobře zmapovány, rhabdomyolýza jako ten nejzávažnější je naštěstí vzácná a její riziko můžeme minimalizovat dodržением kontraindikací a bedlivým zvážením možných lékových interakcí. Velmi pomohly počítačové databáze, které se na lékové interakce zaměřily. Častější jsou svalové problémy spojené jen s malým vzestupem kreatinínázy. Ty mohou být někdy velmi úporné, hledá se vhodná léčebná strategie.

Dosáhnout cílové hladiny LDL cholesterolu s použitím menší dávky statinů je možné kombinací s **ezetimibem**, selektivním inhibitorem vstřebávání cholesterolu ze střeva.

Hodně diskutovaný je pohyb rizikového pacienta mezi internou a chirurgií. Perioperační vzestup kreatinínázy je většinou malý. Je sice popsán větší počet delirií při **perioperačním podání statinů**, na druhou stranu tato strategie s dodržением podání statinů kolem operace je provázena až čtyřnásobným snížením kardiovaskulární morbidity, zejména u vaskulární chirurgie. Jako vysvětlení je uváděn jeden z **pleiotropních účinků terapie statiny**, totiž jeho vliv na syntézu oxidu dusnatého a „rebound fenomén“ po náhlém vysazení těchto léků.

Druhotným cílem terapie dyslipidemie vysoce rizikových nemocných je ovlivnění zvýšených hladin triacylglycerolů a nízkých hladin HDL cholesterolu. Zde ideální léčebnou strategií teprve

hledáme, u **typické dyslipidemie při diabetu a metabolickém syndromu** může být ale **kombinace statinu s fibrátem** velmi vhodná.

Zcela recentně přinesla studie JUPITER další překvapující výsledky. V této primárně preventivní studii dostávali 20 mg rosuvastatinu denně prakticky zdraví lidé, s LDL cholesterolem pod 3,4 mmol/l, ale se zvýšeným CRP, při vysoce senzitivní metodě nad 2 mg/l. Klinický dopad byl velmi překvapivý, i u těchto pacientů došlo nejen k výraznému snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o zhruba 50 %, ale i k poklesu celkové mortality o 20 %. Zdali za to může další snížení LDL cholesterolu nebo přímý vliv na snížení CRP a potlačení doutnající zánětlivé aktivity aterosklerotických procesů, to zbývá ještě rozhodnout. Budou-li zapracovány výsledky této studie do doporučení, můžeme brzo podávat statin 80 % pacientů starších 50 let. V sekundární prevenci po akutních koronárních syndromech pozorujeme při terapii také výrazný pokles CRP, tento fakt se uvádí jako jeden z argumentů pro včasné zahájení terapie statiny těchto rizikových nemocných.

Další možností, jak zlepšit osud vysoce rizikového pacienta, který má diabetes, je dosáhnout **dlouhodobě ideální kompenzace cukrovky**. Musíme si uvědomit, že každý vzestup glykovaného hemoglobinu o 1 % znamená 28 % zvýšení pravděpodobnosti úmrtí na kardiovaskulární komplikace. Příznivý zvrát tohoto rizika dokládá například studie ADVANCE, cestou k úspěchu je **důsledná léčba s cílem postupně snížit patologické hodnoty HBA_{1c} ale současně minimalizovat riziko hypoglykemií**. Nemocný po infarktu má výrazně zvýšené riziko vzniku diabetu, dispenzarizace je nutná k včasné intervenci.

Další vitální skupinou farmakologické léčby rizikových nemocných, zejména po koronárních intervencích, je **agresivní dlouhodobá protidestičková léčba**. Víme, že po zákroku s použitím lékového stentu je žádoucí duální antiagregace acetylosalicylovou kyselinou s clopidogrelem po dobu až jednoho roku. Tento fakt si musíme uvědomovat hlavně při plánování nekardiálních operací našich rizikových pacientů, které musíme často odložit.

Zásadním postupem je dále **správná kombinací léčba hypertenze**. Většina našich rizikových nemocných s hypertenzí bude potřebovat k dosažení cílového tlaku 130/80 mmHg nejméně dvojkombinaci, často ale několik antihypertenziv.

Podívejme se nejprve na **betablokátory**. Jejich nezpochybnitelné místo je nadále v se-

kundární prevenci při známé ischemické chorobě srdeční. Více než 80 randomizovaných studií dokládá nutnost jejich užití u koronárních syndromů, po infarktu a u chronické stabilizované anginy pectoris. Podobně jasné je užití vybraných betablokátorů u nemocných s projevy srdečního selhání. I u této lékové skupiny jsou dnes ale internisté na rozpacích při perioperační indikaci těchto léků. Pochyby navodila studie POISE a retrospektivní kohortová studie z Texasu z r. 2008. Jsem ale přesvědčen o tom, že správné perioperační podání delší dobu před operací, s titrací na tepovou frekvenci 60–65, přináší u pacientů s vysokým rizikem výraznou ochranu a pokles mortality u velkých, hlavně cévně chirurgických výkonů.

Základem antihypertenzní terapie ostatních nemocných bez manifestní ICHS bude většinou **kombinace ACE inhibitorů, případně sartanů s kalciovými blokátory**. Tato kombinace je výhodná pro hypertoniky s diabetem, metabolickým syndromem, po mozkové cévně příhodě a při nefropatii. Opíráme se hlavně o data studie ASCOT, ADVANCE, LIFE a VALUE v primární prevenci. Benefit blokády renin-angiotenzinového systému ACE inhibitory či sartany u pacientů s různým stupněm rizika v sekundární prevenci dobře dokládají studie SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, HOPE, EUROPA, PEACE, CHARM a ONTARGET. Vliv na mortalitu byl vyšší u vysoce rizikových pacientů.

Určitou informaci o úspěchu komplexní farmakologické intervence u vysoce rizikových nemocných podává kontroverzní studie COURAGE. Velmi dobře vedená kombinací léčba všemi výše zmíněnými skupinami léků byla co do ovlivnění celkové mortality a nefatálních infarktů stejně úspěšná jako perkutánní koronární intervence. Zdá se tedy, že u nemocných s komplexním rizikem je jeho řádné ovlivnění stejně důležité jako ošetření zúžené věnčité tepny.

Je třeba zmínit i jedno důležité riziko farmakologické polypragmázie. Je jím použití nesteroidních antirevmatik. Raději je u rizikových hypertoniků a akutních koronárních syndromů vysazujeme, včetně COX-2 selektivních léků. Výjimku tvoří acetylosalicylová kyselina. Muskuloskeletální bolesti se snažíme řešit kombinací acetaminofenu a malých dávek opioidů.

Závěr

Naším rizikovým nemocným můžeme nabídnout edukaci. Důležité je zanechat kouření, začít cvičit, redukovat váhu. Budeme vždy konzultovat správnou terapii diabetu, s cílem ideální

kompenzace, s minimalizací rizika závažných hypoglykemií.

Hypertenzi léčíme na cílové hodnoty vhodnou lékovou kombinací. Využíváme léků blokujících systém renin-angiotenzin. Podle příslušných doporučení postupujeme při terapii statiny a dalšími hypolipidemiky. Všichni indikovaní nemocní musí dostat antiagregační terapii, často je potřeba užít duální terapie. Stejně tak všichni nemocní s diagnózou ICHS musí mít v medikaci betablokátory, pokud nejsou kontraindikace či známky intolerance. Při této komplexní terapii se snažíme vyvarovat se závažných lékových interakcí.

Literatura

1. Barrios V, et al. Cardiovascular risk profile and risk stratification of the hypertensive population attended by general practitioners and specialists in Spain. The CONTROLRISK study. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 1413–1426.
2. Deepak L. Identification of and Management Approaches for the High-Risk Patient. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl) 22Q–29Q.
3. Fletcher Gerald F. Efficacy of Drug Therapy in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke. *Am J Cardiol* 2007; 99.
4. Guidelines on CVD prevention, *Eu J Card Prev Rehab*; 2003; 10: 51–78.
5. Giuseppe MC, et al. Metabolic Therapy for Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl.): 14J–18J.
6. Grundy Scott M. Cardiovascular and Metabolic Risk Factors: How Can We Improve Outcomes in the High-Risk Patient? *Am J Med*. 2007; 120 (9A): 53–59.
7. Friedewald VE, et al. Lipid management Beyond Statins – Reducing Residual Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol* 2008; 102: 559–567.
8. Hlatky M. Expanding the Orbit of Primary Prevention – Moving beyond JUPITER, *N Engl J Med*; 359: 2195–2207.
9. Khosla N, et al. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26: 635–653.
10. Mitka M. Heart disease, a global health threat. *JAMA* 2004; 291: 2533.
11. Patrick E, et al. Assessment and Management of Cardiovascular Risk in Men. *Prim Care Clin Office Pract* 2006; 33: 75–91.
12. Ragavendra R, et al. Applying Hypertension Guidelines to Reduce the Burden of Heart Failure. *Cardiol Clin* 2007; 25: 507–522.
13. Ramasubbu K, et al. Anti-angiotensin Therapy: New Perspectives. *Cardiol Clin* 2007; 25: 573–580.
14. Rosenzweig JL. Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93 (10): 3671–3689.
15. Virani SS. Does Preoperative Statin Therapy Improve Outcomes in Patients Undergoing Isolated Cardiac Valve Surgery? *Am J Cardiol* 2008; 102: 1235–1239.
16. Zannad F. Cardiovascular High-Risk Patients – Treat to Protect, But Whom? *Medscape J Med*. 2008; 10 (Supp): S2.

MUDr. Pavel Havránek

Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 54, 370 87 České Budějovice
havrane@nemcb.cz