

# Studie LipitenCliDec – profil pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v primární péči v Česku: výsledky 2. fáze

LipitenCliDec Study – the profile of patients with uncontrolled arterial hypertension and/or dyslipidemia in primary care in the Czech Republic: the 2<sup>nd</sup> phase results

Martin Šatný<sup>1</sup>, Eva Tůmová<sup>1</sup>, Michal Vrablík<sup>1</sup>, Jana Mašková<sup>2</sup>, Jiří Laštůvka<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>NEOX s.r.o, Clinical Research, Praha

<sup>3</sup>Interní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z, Krajská zdravotní, a.s.

✉ MUDr. Martin Šatný | martin.satny@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 26. 4. 2020

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 11. 5. 2020

## Abstrakt

V předchozím vydání tohoto časopisu – AtheroReview 2020; 5(1): 47–52 – byla publikována základní data studie LipitenCliDec (tj. výsledky 1. fáze), jejímž cílem bylo zmapovat charakteristiky pacientů s dekompenzovanou arteriální hypertenzí (AH) a/nebo dyslipidemií (DLP), identifikovat možné vysvětlující příčiny neuspokojivé kompenzace těchto rizikových faktorů (RF), vyhodnotit změny jejich kontroly s odstupem 3–6 měsíců od vstupní intervence a v neposlední řadě také selekce pacientů se suspektní familiární hypercholesterolemií (FH). Metodika a základní charakteristiky byly již uvedeny v předchozím článku, proto nebudou dále probírány. Cílem tohoto sdělení je zhodnocení změny kompenzace AH/DLP a podrobnější analýza farmakoterapie sledované populace s následnou diskusí o získaných datech. Z výsledků prezentované studie je zřejmé, že i v krátkém časovém horizontu lze docílit uspokojivější kontroly AH/DLP, protože v závěru studie došlo takřka ke zdvojnásobení procenta pacientů, u nichž jsou tyto parametry pod kontrolou. Tak jako tomu bylo například i v sérii studií EUROASPIRE nebo LIPiControl. Také ve studii LipitenCliDec dokumentujeme lepší kontrolu AH, pokud je správně volena kombinační léčba (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu + blokátory kalciových kanálů + diuretikum), zatímco DLP je sice správně léčena moderními statiny (atorvastatin nebo rosuvastatin), bohužel však podávanými v relativně malých dávkách (10–20 mg) a využití kombinační léčby k ovlivnění hladin LDL-cholesterolu je spíše sporadické, tudíž i procento pacientů s nekontrolovanou DLP je daleko vyšší než s nekontrolovanou AH. Studie LipitenCliDec dokládá uspokojivou penetraci aktuálních doporučených postupů do běžné klinické praxe, tedy že je správně volena adekvátní kardioprotektivní léčba, avšak tato léčba je často títrována až s přílišnou opatrností nebo je opomíjena vhodná léčba kombinační.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze – dyslipidemie – familiární hypercholesterolemie – kardiovaskulární prevence – kardiovaskulární riziko

## Abstract

In the previous issue of this journal – AtheroReview 2020; 5(1): 47–52 – the baseline data of the LipitenCliDec study (ie, the results of the first phase) were published. Study aim was to map the characteristics of patients with decompensated arterial hypertension (AH) and / or dyslipidemia (DLP), to identify possible explanatory causes of poor control of these risk factors (RF), to evaluate changes in their control 3–6 months after the initial intervention and, last but not least, the selection of patients with suspected familial hypercholesterolemia (FH). The methodology and basic characteristics have already been mentioned in the previous article, so it will not be discussed further. The aim of this paper is to evaluate the change in control of AH/DLP and to analyze in detail the pharmacotherapy of the population and to discuss the obtained data. The results of the presented study show that even in the short term more satisfactory controls of AH/DLP can be achieved,

almost doubling the percentage of patients in which these parameters are controlled. As in the series of EUROASPIRE and LIPiControl, for example, we again document a better control of AH, when combination therapy (ACEi + BKK + diuretics) is correctly selected, while DLP is properly treated with modern statins (atorvastatin or rosuvastatin), but unfortunately in relatively small doses (10–20mg) and the use of combination therapy to affect LDL-cholesterol levels is rather sporadic, so the percentage of patients with uncontrolled DLP is much higher than with AH. The LipitenCliDec study demonstrates the satisfactory penetration of current guidelines into routine clinical practice, when adequate cardioprotective therapy is correctly selected, but this is often titrated with too much caution or omitted with appropriate combination therapy.

**Key words:** arterial hypertension – cardiovascular prevention – cardiovascular risk – dyslipidemia – familial hypercholesterolemia

## Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují navzdory všem dosavadním intervencím nejčastější příčinu předčasně morbidity a mortality jak v Evropě, tak stále častěji i v rozvojových zemích [1]. V klinické praxi se samozřejmě setkáváme především s KVO souvisejícími s aterosklerózou (ASKVO), jakkoli může být jejich etiologie multifaktoriální.

Je popisována řada RF ASKVO, přičemž nejužívanější je prosté dělení na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi ovlivnitelné faktory patří kouření, nedostatek tělesné aktivity nebo dietní návyky, dále však také arteriální hypertenze (AH), diabetes mellitus 2. typu (DM2T) nebo dyslipidemií (DLP). K neovlivnitelným rizikovým faktorům (RF) pak řadíme věk, pohlaví nebo genetické pozadí jedince [2].

V současnosti je problematice prevence KVO věnována velká pozornost. K dispozici máme řadu doporučených postupů odborných společností a množství dostupných léčebných prostředků k ovlivnění dílčích RF. V České republice jsou aktuálně platná Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze vydaná Českou společností pro hypertenzi v roce 2017 a Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu DLP z roku 2019 (pozn. studie LipitenCliDec byla provedena v době platnosti předchozích doporučení z roku 2016) [2,3]. Přesto se však v mnoha případech nedaří dosahovat (často smělých) cílových hodnot diskutovaných RF,

což může být v klinické praxi obtížné z mnoha důvodů. Svou roli sehraje jak lékař, tak pacient. Popisována je omezená platnost výsledků klinických studií pro každodenní praxi, osobní preference a zkušenosti lékařů, nedostatek času, ekonomické faktory nebo postoje pacientů. K neuspokojivé kontrole RF KVO přispívá také jejich nedostatečný screening, nepřesné stanovení kardiovaskulárního (KV) rizika a váhavost v prosazování cílových hodnot daných doporučenými postupy [4,5].

V předchozím vydání tohoto časopisu- AtheroReview 2020; 5(1) – byla publikována základní data studie LipitenCliDec (tj. výsledky 1. fáze). Cílem tohoto sdělení je zhodnocení změny kompenzace AH/DLP a podrobnější analýza farmakoterapie sledované populace s následnou diskuzí získaných dat [6].

## Pacienti a metody

Hlavním cílem observační prospektivní multicentrické studie LipitenCliDec byla charakteristika pacientů s nekontrolovanou AH (krevní tlak > 140/90 mm Hg) a/nebo nekontrolovanou DLP (dle doporučení ČSAT 2016 [12]), identifikace možných vysvětlujících příčin nedobré kompenzace těchto RF, vyhodnocení změny jejich kontroly s odstupem 3–6 měsíců od vstupní intervence a v neposlední řadě také selekce pacientů se suspektní FH.

Do studie byli zařazeni pacienti praktických lékařů na území celé České republiky, přičemž účast byla nabídnuta

Tab. 1 | Doba od diagnózy AH a DLP

|     | počet pacientů | průměr (roky) | SD (roky) | medián (roky) |
|-----|----------------|---------------|-----------|---------------|
| AH  | 1 857          | 8,45          | 7,10      | 6,92          |
| DLP | 1 791          | 5,65          | 5,33      | 3,92          |

Tab. 2 | Četnost pacientů s dosaženou kontrolou krevního tlaku a/nebo lipidů při V1 a V2

| dosažená kontrola                    | V1<br>n (%)   | V2<br>n (%)   | rozdíl mezi V2 a V1<br>(%) |
|--------------------------------------|---------------|---------------|----------------------------|
| kontrolovaná AH i DLP                | 219 (5,81)    | 910 (24,84)   | 19,03                      |
| kontrolovaná AH a nekontrolovaná DLP | 1 008 (26,76) | 1 304 (35,60) | 8,84                       |
| nekontrolovaná AH a kontrolovaná DLP | 396 (10,51)   | 426 (11,63)   | 1,12                       |
| nekontrolovaná AH i DLP              | 2 144 (56,92) | 1 023 (27,93) | -28,99                     |
| CELKEM                               | 3 767 (100,0) | 3 663 (100,0) | 0,0                        |

všem konsektivním pacientům, kteří splnili kritéria. Známá diagnóza familiární hypercholesterolemie (FH) byla vyřazujícím kritériem. Data byla sbírána ze zdravotnické dokumentace během 2 návštěv (V1 a V2) v rozmezí 3–6 měsíců a zpracována metodami popisné statistiky. Výsledky laboratorních vyšetření nesměly být starší 3 měsíců od zařazení a rozstup mezi laboratorním vyšetřením při V1 a při V2 musel být alespoň 8 týdnů. Studie byla schválena etickou komisí a pacienti podepisovali s účastí ve studii informovaný souhlas.

## Výsledky

### Základní charakteristika

Celkem bylo do studie LipitenCliDec zařazeno 3 769 pacientů z 382 pracovišť. Populace zahrnovala 55,4 % mužů s mediánem věku 61 let a 44,6 % žen s mediánem věku 64 let, 28,3 % pacientů bylo aktivních kuřáků a 17,0 % kuřáků bývalých.

Tab. 1 poukazuje na dobu od stanovení diagnózy AH, respektive DLP v populaci zařazených, přičemž medián byl v případě AH 6,92 let, respektive 3,92 let v případě DLP. Nutno podotknout, že rozdíl mezi minimální a maximální hodnotou byl velmi značný (0–49,2 let u AH, u DLP pak 0–30,7 let).

### Dosažení kontroly

Při 2. návštěvě (V2) v rámci studie LipitenCliDec byl vyhodnocen podíl pacientů, u kterých se podařilo dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku (TK) a/nebo DLP. Tab. 2 uvádí přehled zastoupení pacientů s uspokojivě kontrolovanou AH a/nebo DLP při V1 a při V2. Při 1. návštěvě (V1) byl podle očekávání nejvyšší počet pacientů ve skupině s nekontrolovanými oběma sledovanými RF (56,92 %), naopak nejméně bylo pacientů s TK i s hladinami plazmatických lipidů v cílových hodnotách (5,81 %, tito nemocní byli do studie zařazeni nesprávně, protože nesplňovali vstupní kritéria). Při první (V1) i kontrolní (V2) návštěvě měl větší počet pacientů kon-

trolovanou AH než DLP (celkem 32,57 % vs 16,32 % při V1 a 60,44 % versus 36,47 % při V2).

Největší změnou mezi sledovanými návštěvami, tj. po 3–6 měsících, byl pokles zastoupení pacientů bez kontroly obou sledovaných RF z 56,92 % na 27,93 %; obdobně došlo k nárůstu pacientů, kteří mají naopak oba tyto parametry kontrolovány (z 5,81 % na 24,84 %).

### Změny sledovaných parametrů

Tab. 3 uvádí přehled hodnot lipidového panelu, krevního tlaku, glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>), obvodu pasu a BMI v populaci pacientů z obou návštěv a jejich procentuální změnu. Největší rozdíl mezi návštěvami pozorujeme u non-HDL-cholesterolu (non-HDL-C) – pokles o 11,45 %, následovaný poklesem celkového cholesterolu o 11,17 % a LDL-cholesterolu (LDL-C) o 9,59 %.

### Charakteristika léčby

Během studie LipitenCliDec se u každého pacienta na obou návštěvách (V1 i V2) zaznamenávala aktuální léčba, tj. užívaná hypolipidemika, antihypertenziva a antidiabetika. Data z první návštěvy dokumentují terapii podávanou v době zařazení pacienta (před případnou změnou léčby, o které lékař rozhodl při V1). Pro přehlednost jsou v následujících tabulkách uvedena jen nejčastěji zastoupená léčiva.

Z 2 730 pacientů s vyplněnými údaji o režimových opatřeních jich 2 035 (74,5 %) bylo o nutnosti upravit životní styl informováno.

Během návštěvy V1 bylo 1 961 pacientů léčeno hypolipidemikou, přičemž 95,0 % z nich užívalo 1 účinnou látku, 4,8 %, respektive 0,2 % z těchto pacientů pak 2 nebo 3 účinné látky.

Pokud se podíváme na léčbu antihypertenzivy, byla tato medikace podávána v době V1 u 2 438 pacientů, přičemž pouze 35,8 % pacientů bylo léčeno monoterapií a dle očekávání převážná většina dvojkombinací nebo vícekombinací účinných látek (2 účinnými látkami – 35,4 %, 3 účinnými lát-

Tab. 3 | Přehled klinických a laboratorních parametrů z obou návštěv (V1 a V2) a procentuální změna mezi návštěvami

| parametr                     | počet pacientů<br>n | V1 průměr<br>(SD) | počet pacientů<br>n | V2 průměr<br>(SD) | počet pacientů<br>n | změna mezi V1 a V2<br>(průměr %) |
|------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|
| T-C [mmol/l]                 | 3 768               | 5,82 (1,34)       | 3 666               | 5,03 (1,08)       | 3 665               | -11,17 %                         |
| LDL-C [mmol/l]               | 3 766               | 3,52 (1,12)       | 3 667               | 2,89 (0,93)       | 3 665               | -9,59 %                          |
| HDL-C [mmol/l]               | 3 766               | 1,44 (0,59)       | 3 667               | 1,45 (0,57)       | 3 665               | 0,45 %                           |
| non-HDL-C [mmol/l]           | 3 763               | 4,38 (1,32)       | 3 654               | 3,59 (1,09)       | 3 650               | -11,45 %                         |
| triglyceridy [mmol/l]        | 3 763               | 2,11 (1,37)       | 3 667               | 1,81 (1,01)       | 3 661               | -4,43 %                          |
| systolický TK [mm Hg]        | 3 769               | 143,91 (16,29)    | 3 670               | 134,37 (11,96)    | 3 670               | -5,93 %                          |
| diastolický TK [mm Hg]       | 3 769               | 85,37 (10,45)     | 3 670               | 80,24 (8,10)      | 3 670               | -5,13 %                          |
| HbA <sub>1c</sub> [mmol/mol] | 562                 | 47,67 (13,67)     | 372                 | 43,99 (11,52)     | 284                 | -5,87 %                          |
| obvod pasu [cm]              | 1 780               | 101,62 (15,36)    | 1 349               | 101,21 (15,20)    | 1 222               | -0,63 %                          |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]     | 2 918               | 29,92 (5,30)      | 2 035               | 29,89 (5,30)      | 1 982               | -0,63 %                          |

BMI – index tělesné hmotnosti/Body Mass Index T-C – celkový cholesterol/total cholesterol TK – krevní tlak

kami – 20,5 %, 4 účinnými látkami – 6,6 % a 5 nebo 6 účinnými látkami – 1,6 %).

Ze skupiny 604 pacientů, u kterých bylo při V1 zaznamenáno podávání antidiabetik, byla u 83,1 % využita monoterapie, kombinační léčba pak byla evidována u necelých 20 % vyšetřených (2 účinné látky – 14,6 % pacientů, 3 účinné látky – 2,3 % pacientů).

Tabulky níže uvádí přehled všech podávaných účinných látek s uvedením počtu a průměru podávaných dávek u jednotlivých terapeutických skupin (tab. 4 u hypolipidemik, tab. 5 u antihypertenziv, tab. 6 u antidiabetik).

### Počet tablet užívaných denně pacienty

Pro zmapování kontextu, ve kterém se rozhoduje o podávání antihypertenziv nebo hypolipidemik pacientům s nekontrolovanou AH a/nebo DLP, se ve studii LipitenCliDec zaznamenával

**Tab. 4 | Seznam podávaných hypolipidemik při V1 s uvedením počtu a průměrné dávky podávané denně ve studijní populaci pacientů**

| podávaná hypolipidemika | počet léčených pacientů n | průměrná dávka [mg] |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|
| statiny                 | atorvastatin              | 1 134               |
|                         | rosuvastatin              | 647                 |
| fibráty                 | fenofibrát                | 162                 |
| ezetimib                | ezetimib                  | 25                  |

**Tab. 5 | Seznam podávaných antihypertenziv při V1 s uvedením počtu a průměrné dávky podávané denně ve studijní populaci pacientů**

| podávaná antihypertenziva  | počet léčených pacientů n | průměrná dávka [mg] |
|----------------------------|---------------------------|---------------------|
| ACE-inhibitory             | perindopril               | 1 308               |
|                            | ramipril                  | 336                 |
| AT <sub>1</sub> -blokátory | kandesartan               | 188                 |
|                            | telmisartan               | 102                 |
| BKK                        | amlodipin                 | 950                 |
|                            | nitrendipin               | 60                  |
| diuretika                  | indapamid                 | 631                 |
|                            | hydrochlorothiazid        | 189                 |
| BB                         | bisoprolol                | 244                 |
|                            | metoprolol                | 155                 |
|                            | betaxolol                 | 100                 |
| CAH                        | rilménidin                | 64                  |
|                            | monoxin                   | 28                  |

CAH – centrálně působící antihypertenziva BB – betablokátory BKK – blokátory kalciového kanálu

počet tablet, které pacienti denně užívali bez ohledu na účel terapie. Tab. 7 níže uvádí četnost pacientů podle počtu tablet užívaných denně v době zařazení (před V1) a v době po případné změně při V1 (v období mezi návštěvami V1 a V2). Pro zjednodušení jsou v tab. 7 uvedeny pouze celé tablety, nicméně dalších 9 pacientů při obou návštěvách uvedlo, že denně tablety půlí, dále 2 pacienti před V1 a 1 pacient mezi V1 a V2 denně tablety čtvrtili. V celé populaci pacientů s dostupnými daty je medián počtu tablet užívaných denně 3,0 v obou sledovaných obdobích (interval minima a maxima – 0 až 20 před V1, resp. 0 až 17 mezi V1 a V2).

### Provedené změny terapie

Při první návštěvě (V1) byla změněna hypolipidemická léčba u 1 326 (43,4 %) pacientů (z celkem 3 058 zařazených) a antihypertenzní léčba u 1 165 (39,6 %) pacientů (z celkem 2 940 pacientů ve studii). Vzhledem k tomu, že u 1 pacienta bylo možné provést více než 1 změnu, není překvapující, že při V1 bylo zaznamenáno celkem 4 169 změn indikovaných hypolipidemik a 3 298 změn indikovaných antihypertenziv.

Změny ve farmakoterapii pacientů s ohledem na dosažení kontroly AH/DLP shrnuje tab. 8.

**Tab. 6 | Seznam podávaných antidiabetik při V1 s uvedením počtu léčených pacientů ve studijní populaci**

| podávaná antidiabetika | počet léčených pacientů n |    |
|------------------------|---------------------------|----|
| metformin              | 540                       |    |
| PAD                    | deriváty sulfonylurey     | 81 |
|                        | glinidy                   | 28 |
| jiná                   | 71                        |    |

**Tab. 7 | Četnost pacientů podle počtu užívaných tablet denně bez ohledu na účel terapie v období před V1 a mezi V1–V2**

| počet tablet užívaných denně | před V1 n (%) | mezi V1 a V2 n (%) |
|------------------------------|---------------|--------------------|
| 0                            | 20 (1,1 %)    | 15 (1,0 %)         |
| 1                            | 294 (15,8 %)  | 197 (12,7 %)       |
| 2                            | 449 (24,1 %)  | 351 (22,6 %)       |
| 3                            | 350 (18,8 %)  | 300 (19,3 %)       |
| 4                            | 268 (14,4 %)  | 251 (16,2 %)       |
| 5                            | 181 (9,7 %)   | 166 (10,7 %)       |
| 6                            | 109 (5,8 %)   | 106 (6,8 %)        |
| 7                            | 65 (3,5 %)    | 61 (3,9 %)         |
| 8                            | 46 (2,5 %)    | 34 (2,2 %)         |
| 9                            | 24 (1,3 %)    | 21 (1,4 %)         |
| 10 a více                    | 47 (2,6 %)    | 41 (2,6 %)         |
| celkem                       | 1 864 (100 %) | 1 553 (100 %)      |

V kategorii hypolipidemik se nejčastěji jednalo o přidání nového preparátu (atorvastatin – 400 pacientů, rosuvastatin – 340 pacientů, fenofibrát – 62 pacientů, ezetimib – 29 pacientů) následované změnou dávky (nejčastěji atorvastatinu u 212, respektive rosuvastatinu u 140). Pouze 44 změn vedlo k ukončení léčby, a to statiny u 38 pacientů, fenofibrátem a ezetimibem u 4, respektive 2 dosud léčených. Tab. 9 dále podrobněji uvádí počet změn daných hypolipidemik a jejich průměrnou dávku.

V kategorii antihypertenziv je rovněž nejpozorovanější změnou přidání dalšího léčiva k dosavadní terapii následované úpravou dávky. Ukončení podávání antihypertenziva bylo indikováno pouze ve 3 případech. Nejčastěji se jednalo o změnu u perindoprilu (zahájení u 296 pacientů a změna dávky u 195 pacientů), amlodipinu (zahájení u 260 pacientů a změna dávky u 153 pacientů) a indapamidu (zahájení u 130 pacientů a změna dávky u 91 pacientů), což zcela odpovídá skutečnosti, že se jedná zároveň o 3 nejužívanější léčiva.

Podrobněji počet změn v indikacích antihypertenziv a hypolipidemik uvádí tab. 10, respektive tab. 11. Kromě uvedených „jednoduchých“ změn, ale docházelo i k tvorbě řady kombinací (např. zahájení jednoho léčiva a vysazení druhého, nebo zahájení jednoho a změna dávky u druhého).

Hypolipidemika byla změněna jen u 1 271 (49,7 %) pacientů s nekontrolovanou DLP při V1; naopak změna terapie proběhla u 54 (10,8 %) pacientů, kteří cílových hodnot dosáhli.

Podobně u antihypertenziv došlo ke změně jen u 857 (42,6 %) pacientů s nedosaženou kontrolou AH, ale také u 55 (5,6 %) osob s dostatečnou kontrolou tohoto RF.

Tab. 8 | Přehled počtu pacientů, u nichž byla změněna antihypertenziva/hypolipidemika při V1 (uvedeny počty pacientů s provedenou změnou) v závislosti na kontrole AH/DLP

| kontrola RF                          | změna indikovaných antihypertenziv | změna indikovaných hypolipidemik |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| kontrolovaná AH i DLP                | 13                                 | 19                               |
| kontrolovaná AH a nekontrolovaná DLP | 55                                 | 419                              |
| nekontrolovaná AH a kontrolovaná DLP | 178                                | 54                               |
| nekontrolovaná AH i DLP              | 692                                | 872                              |

AH – arteriální hypertenze DLP – dyslipidemie RF – rizikové faktory

Tab. 9 | Počet změn daných hypolipidemik a jejich průměrná dávka [mg]

|              | zahájení podávání |            | ukončení podávání |            | změna dávky |            |
|--------------|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------|------------|
|              | počet n           | dávka [mg] | počet n           | dávka [mg] | počet n     | dávka [mg] |
| atorvastatin | 400               | 18,3       | 20                | 21,0       | 212         | 29,1       |
| rosuvastatin | 340               | 15,3       | 14                | 17,1       | 140         | 21,7       |
| fenofibrát   | 62                | 207,1      | 4                 | 197,5      | 11          | 197,4      |
| ezetimib     | 29                | 10,0       | 2                 | 10,0       | 3           | 10,0       |

S ohledem na danou kategorii KV-rizika, jak popisuje tab. 12, četnost pacientů se změnou hypolipidemické léčby roste přímo úměrně výši kategorie KV-rizika (od 24,0 % do 53,8 %). U změny antihypertenziv se jedná o pozvolnější pokles od nejvyššího rizika ke střednímu (od 35,3 % po 26,5 %); s nejvyšším podílem pacientů se změnou v kategorii nízkého KV-rizika (38,1 %).

## Diskuse

### Co vyplývá z charakteristiky souboru?

Studie LipitenCliDec hodnotila vliv intervence (farmakologické, respektive nefarmakologické) na změnu kompenzace zásadních RF KVO – AH a DLP, a to v takřka rovnocenné populaci mužů a žen s mediánem věku kolem 60 let, přičemž necelá třetina probandů byla kuřáky. Je tedy zřejmé, že se jednalo o převážně KV rizikové subjekty, u nichž je zcela zásadní role primárně preventivních léčebných opatření [6].

V souladu s dříve prezentovanými daty (např. studie EURO-ASPIRE či LIPIcontrol) opět dokumentujeme, že u pacientů byla dříve stanovena diagnóza AH než DLP (v průměru o 3 roky), což evokuje domněnku, že na DLP není završeno pomýšleno [5,7]. Ačkoliv to nemusí být vysvětlením, je nutno na tomto místě zmínit, že RF ASKVO se nevyskytují izolovaně, ale typicky se kumulují a z nich vyplývající KV-riziko se nesčítá, ale násobí [8]. U všech pacientů s AH je tedy nutností vyšetření lipidogramu, na což je také apelováno v aktuálních doporučeních [3].

Poohlédneme-li se za dopady vstupních intervencí, tj. změnou kontroly AH a DLP, je zřejmé, že nárůst počtu paci-

Tab. 10 | Přehled počtu změn hypolipidemik při V1

| změny v indikacích hypolipidemik     | zahájení podávání | ukončení podávání | změna dávky |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| kontrolovaná AH i DLP                | 28                | 0                 | 31          |
| kontrolovaná AH a nekontrolovaná DLP | 746               | 68                | 354         |
| nekontrolovaná AH a kontrolovaná DLP | 57                | 5                 | 46          |
| nekontrolovaná AH i DLP              | 1 881             | 112               | 960         |
| CELKEM                               | 2 655             | 185               | 1 329       |

entů s oběma kontrolovanými RF byl takřka 5násobný (5,81 % vs 24,84).

### Jak se tedy promítl v dílčích hodnotách a jak si tento fakt vysvětlujeme?

Pokud se budeme zabývat hlavním (a jediným kauzálním) RF ASKVO – LDL-cholesterolem, došlo během doby sledování k poklesu jeho hladiny o necelých 10 %, avšak procento pacientů s kontrolou DLP ve srovnání V1 s V2 bylo 2násobné (16,32 % vs 36,57 %), což je jistě pozitivní výsledek, avšak numericky jsou průměrné hodnoty LDL-C velmi pravděpodobně daleko od cílových hodnot pro dílčí kategorie KV-rizika (jakkoli přesná analýza nebyla provedena). V této souvislosti je také důležité si uvědomit, že studie byla navržena v době platnosti doporučení pro léčbu DLP z roku 2016, přičemž, jak dobře známo, v aktualizovaném vydání z roku 2019 byly cílové hodnoty pro jednotlivé parametry lipidového spektra daleko přísnější a lze očekávat, že procento kontrolovaných pacientů bude daleko nižší [2,9].

Kontrola krevního tlaku byla zlepšena o přibližně 5 %. Procento pacientů s kontrolovanou AH bylo obdobně jako u DLP 2násobné oproti vstupním hodnotám (32,57 % vs 60,44 %).

Ze srovnání kontroly AH a DLP vyplynulo, že v krátkém časovém horizontu se daří úspěšněji dosahovat cílových hodnot AH, jelikož parametry lipidového spektra se mění pravděpodobně pomaleji, respektive často není vyžadována rychlá kompenzace této poruchy, ačkoliv by dle doporučení i léčba DLP měla rychle a razantně směřovat k cílovým hodnotám.

Glykovaný hemoglobin, zbylé parametry lipidogramu, obvod pasu a BMI se měnily výrazně méně (do 6 %), což je jistě vysvětlitelné krátkou dobou sledování, jež činila v průměru pouze 3–6 měsíců.

### Jak byli pacienti léčeni?

Rozebereme-li si léčbu **dyslipidemie**, je evidentní, že většina pacientů byla úvodem léčena monoterapií, a to nejčastěji statinem – atorvastatinem nebo rosuvastatinem – spíše v nižších dávkách (10–20 mg). Během V1 byla pouze u necelé poloviny pacientů s nekontrolovanou DLP (49,7 %) provedena změna hypolipidemické medikace, přitom bylo nejčastěji zaznamenáno navýšení dávky (v průměru o 10 mg nezávisle na účinné látce) nebo nově zahájené podávání atorvastatinu

nebo rosuvastatinu. Kombinační léčba ezetimibem byla využita v malém procentu pacientů, což dobře odráží běžnou klinickou praxi – jeho nedostatečné a často odkládané nasazování [5,7]. Tato skutečnost může být vysvětlena jednak (více nebo spíše méně vhodným) vyčkáváním na efekt režimových opatření, jednak dosud nezažitou „uvolněnou“ preskripcí této lékové skupiny. Jistě důležitou roli sehrála také krátká doba sledování, a proto byla v souladu s doporučenými postupy častěji navýšena dávka statinů (nebo zahájeno jejich podávání) před iniciací léčby kombinační. Zde je na místě jedna poznámka. Je známo, že monoterapie ezetimibem vede k redukci hladiny LDL-C přibližně o 10–15 %, zatímco v kombinaci se statinem může být tento pokles až 2násobný. Využití kombinační léčby je tedy nasnadě, ale vždy bychom měli usilovat o podávání jakékoliv (byť malé) tolerované dávky statinu nebo jeho podávání alternativní [10].

V případě **arteriální hypertenze** je terapeutický trend v současnosti již očekávaný a souhlasný s medicínou založenou na důkazech (EBM). Ve studované populaci byla tedy správně volena vesměs kombinační antihypertenzní léčba inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi; nejčastěji perindopilem), blokátory kalciového kanálu (BKK, zejména amlodipinem) a diuretiky (preferenčně indapamidem). Jedná se o lékové skupiny s robustními daty jak z primární, tak sekundární prevence KVO, a proto lze konstatovat velmi dobrou integraci doporučených postupů do běžné klinické praxe. Další lékové skupiny byly využity spíše okrajově, v kontextu lékových intolerancí nebo nedostatečné kompenzace AH zvyklou kombinační léčbou. Význam podávání léčiv ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) tkví kromě kompenzace tlaku také ve zlepšení endotelální dysfunkce, poddajnosti a roztažnosti cév a zpomalení růstu aterosklerotických plátů. Bradykinin, jemuž jsou připisovány zejména negativní účinky léků blokujících RAAS (převážně ACEi), hraje také důležitou roli v řízení svalového tonu cévní stěny, protože působí jednak přímo, jednak zvyšuje dostupnost oxidu dusnatého [8].

Poslední sledovanou lékovou skupinou byla **antidiabetika** zastoupená především metforminem, který je stále považován ve světle doporučení za zlatý standard léčby diabetu, a to zejména pro jeho pleiotropní účinky. Měl by být podáván u všech pacientů s DM2T nebo porušenou glukózovou tolerancí, není-li kontraindikace jeho podání [11].

Změny medikace byly dle očekávání sice nejčastější, ale pouze v necelé polovině případů, provedeny u pacientů s ne-

Tab. 11 | Přehled počtu změn antihypertenziv na V1

| změny v indikacích antihypertenziv   | zahájení podávání | ukončení podávání | změna dávky |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| kontrolovaná AH i DLP                | 17                | 5                 | 20          |
| kontrolovaná AH a nekontrolovaná DLP | 84                | 56                | 39          |
| nekontrolovaná AH a kontrolovaná DLP | 285               | 83                | 208         |
| nekontrolovaná AH i DLP              | 1462              | 314               | 809         |
| CELKEM                               | 1814              | 448               | 1036        |

Tab. 12 | Četnost pacientů, u kterých byla provedena změna léčby dle kategorie KV-rizika

| změna v medikaci      | kategorie KV-rizika |                 |                 |                 |
|-----------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                       | velmi vysoká        | vysoká          | střední         | nízká           |
| změna hypolipidemik   | 377<br>(53,8 %)     | 432<br>(48,1 %) | 423<br>(39,6 %) | 94<br>(24,0 %)  |
| změna antihypertenziv | 239<br>(35,3 %)     | 261<br>(30,1 %) | 274<br>(26,5 %) | 138<br>(38,1 %) |

dostatečnou kontrolou jednoho či obou sledovaných RF – AH nebo DLP. Vysoké procento nekompenzovaných bez změny terapie může demonstrovat fakt, že se částečně jednalo o nemocné, u nichž byla upřednostněna nefarmakologická (režimová) opatření nebo byl nárůst hodnot AH/DLP dokumentován po delším období kompenzace, po němž bylo provedeno kontrolní vyšetření.

### Jak objasnit pozorované snížení počtu užívaných tablet?

Poněkud překvapivým nálezem byla pozorovaná redukce počtu tablet dokumentovaná na druhé návštěvě (V2). Jak tuto skutečnost objasnit? Možným vysvětlením může být, že k redukci tablet došlo díky preferenci fixní kombinací léčby. V současnosti jsou k dispozici fixní kombinace anti-hypertenziv, relativně nově také hypolipidemik a v neposlední řadě „šikovné“ fixní kombinace obojího. Za další od-povědi může stát polypragmatie, protože během vstupní intervence byla v rámci racionalizace medikace některá léčiva vysazena (obava z lékových interakcí, nežádoucích účinků, vyššího věku nebo komorbidit pacientů), respektive nová nepřidána, a naopak posílena nefarmakologická opatření, ostatně více než 75 % pacientů bylo intervenováno touto cestou. Tato skutečnost by mohla být také vysvětlením, proč u 20, respektive 15 pacientů nebylo zaznamenáno užívání žádné léčby ani při jedné z návštěv V1 a V2. Mohlo se také jednat o nízkorizikové pacienty, u kterých se čekalo první měsíce na efekt režimových opatření, případně mohlo jít o pacienty s intolerancí léčiv.

### Jak zhodnotit změny farmakoterapie AH/DLP v závislosti na kategorii KV-rizika?

V diskusi nelze opomenout také změny farmakoterapie AH/DLP v závislosti na kategorii KV-rizika. Je potěšujícím zjištěním, že medikace byla upravována také s ohledem na rizikovitost probandů. Přestože výsledky těchto změn nebyly v krátkém horizontu sledování nemocných výrazné, dokumentuje tento trend správnost strategie intervence založené na hodnocení celkového rizikového profilu nemocných.

### Závěr

Z výsledků prezentované studie je zřejmé, že i v krátkém časovém horizontu lze docílit zlepšení kontroly arteriální hypertenze a dyslipidemie, neboť byl pozorován takřka 2násobný nárůst počtu pacientů, u nichž došlo ke zlepšení kontroly těchto parametrů. To jsou výsledky, které odpovídají i poznatkům například ze série studií EUROASPIRE nebo LIPIcontrol – opět dokumentujeme lepší kontrolu AH, pokud je správně volena kombinací léčba (ACEi + BKK + diuretikum), zatímco DLP je sice správně léčena moderními statiny (atorvastatinem nebo rosuvastatinem), bohužel však v relativně nízkých dáv-

kách (10–20 mg) a využití kombinací léčby k ovlivnění hladin LDL-C je spíše sporadické.

Studie LipitenCliDec dokládá uspokojivou penetraci aktuálních doporučených postupů do běžné klinické praxe – je správně využita adekvátní kardioprotektivní léčba, avšak tato léčba je často titrována až s přílišnou opatrností a pomalu nebo je opomíjena vhodná léčba kombinací.

### Poděkování

Děkujeme všem kolegyním a kolegům, kteří se na sběru dat v projektu LipitenCliDec podíleli. Projekt LipitenCliDec probíhá pod záštitou České společnosti pro aterosklerózu. Podporu projektu poskytuje společnost KRKA. Sběr dat a statistické zpracování zajišťuje společnost NEOX Clinical Research.

### Literatura

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3232–3245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>>. Erratum in Corrigendum to: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. [*Eur Heart J*. 2019].
2. Vrablík M, Piňha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 126–137.
3. Widimský J jr, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze KV Prevence* 2018; 7(Suppl): 3–22. Dostupné z WWW: <<http://www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf>>.
4. Widimský J. Léčba hypertenze v každodenní praxi. *Interní Med* 2010; 12(5): 236–246.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373(9667): 929–940. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60330-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60330-5)>.
6. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M et al. Profil pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v primární péči v Česku – studie LipitenCliDec: výsledky 1. fáze. *AtheroRev* 2020, 5(1): 47–52.
7. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M. LIPIcontrol: daří se zlepšovat úroveň kontroly hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v každodenní praxi?. *Hypertenze KV Prevence* 2018; 7(1): 15–21.
8. Šatný M, Vrablík M. Moderní kombinací léčba ke snížení kardiovaskulárního rizika. *Practicus* 2018, 17(3): 19–23.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
10. Vrablík M, Laštůvka J, Tůmová E et al. Šest otázek použití ezetimibu v roce 2018. *Farmakoterapie* 2018; 14(1): 88–93.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
12. Vrablík M, Piňha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *AtheroRev* 2017; 2(3): 185–193.