

Ischaemic heart disease – which way can treatment of hypertension help us here?

Ischemická choroba srdca – čo ponúka liečba hypertenzie?

Murín J

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J. **Ischaemic heart disease – which way can treatment of hypertension help us here?** Cardiology Lett. 2018;27(2):94–98

Abstract. Ischaemic heart disease (IHD) is the most common disease in clinical practice with the highest morbidity and mortality. Arterial hypertension is one of most frequent risk factors for IHD together with dyslipidemia. Prevention of development/progression of IHD with good treatment of cardiovascular risk factors, mostly hypertension, is a good step in improving the cardiovascular prognosis of these patients. This article discusses pathways of IHD development through hypertension, and the pathways of development in ischaemic events. It tries to show us also the best treatment possibilities in patients with hypertension and ischaemic heart disease together. The author stresses the use of betablocker and of ACE inhibitor in the treatment of these patients, and stresses the importance of adherence to the treatment, and focusses the treatment on the fixed combination in one tablet of bisoprolol-perindopril. Ref. 28, online full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Key words: ischaemic heart disease – hypertension – treatment of a patient with hypertension and ischaemic heart disease – fixed combination of bisoprolol-perindopril

Murín J. **Ischemická choroba srdca – čo ponúka liečba hypertenzie?** Cardiology Lett. 2018;27(2):94–98

Abstrakt. Ischemická choroba srdca (ICHs) je najčastejším ochorením spôsobujúcim v klinickej praxi najvyššiu morbiditu a mortalitu. Arteriálna hypertenzia patrí k najčastejším rizikovým faktorom ICHs spolu s dyslipidémiou. Len prevenciou vzniku/progresie ICHs vďaka dobrej liečbe kardiovaskulárnych rizikových faktorov, osobitne hypertenzie, ovplyvníme priaznivo kardiovaskulárnu prognózu postihnutých.

Článok opisuje, akým spôsobom hypertenzia podporuje vývoj ICHs a vznik jej príhod. Súčasne ponúka liečebný prístup k pacientovi s hypertenziou a ICHs súčasne. Osobitne sa tu v liečbe zdôrazňuje úloha betablokátora a ACE inhibítora, pripomína sa úloha liečebnej adherencie k tejto liečbe a článok sa v tomto smere zameriava na fixnú kombináciu bisoprololu-perindoprilu v jednej tablete. Lit. 28, online full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: ischemická choroba srdca – hypertenzia – liečba hypertenzie s ischemickou chorobou srdca – fixná kombinácia bisoprolol-perindopril

Ischemická choroba srdca (ICHs) je na čele ochorení, ktoré zapríčiňujú úmrtia, invalidizáciu pacientov, ale i stratu kvality života postihnutých (1), pričom na druhom mieste je tiež iné významné kardiovaskulárne (KV) ochorenie, a to cievna mozgová príhoda. Nezriedka pacienti trpia

oboma ochoreniami súčasne. Aj na Slovensku je hlavnou príčinou úmrtia KV ochorenie (53 % prípadov), a ICHs sa na tom významne podieľa (2). Pri oboch ochoreniach má dominantnú úlohu pri ich vzniku, ale i pri progresii oboch ochorení – arteriálna hypertenzia (1). Medzi rizikovými

faktormi vzniku KV ochorenia a aj vzniku ICHS sa hypertenzia presunula zo štvrtej pozície v roku 1990 na prvú pozíciu v roku 2010 – a na tejto pozícii stále „kraľuje“ (1). Hodno tu spomenúť druhú pozíciu fajčenia, šiestu pozíciu nadhmotnosti/obezity a siedmu pozíciu zvýšenej glykémie nalačno. Mnohí pacienti trpia viacerými KV rizikovými faktormi súčasne, a sem patria osoby s metabolickým syndrómom, ktorého súčasťou je hypertenzia a uvedený syndróm hypertenziu priraduje k podpore aterosklerózy vekovo skôr a v intenzívnejšej forme oproti osobám bez metabolického syndrómu (1, 3, 4).

Ak sa máme vysporiadať, osobitne u nás, kde je prevalencia i incidencia KV ochorení vysoká, s týmito stavmi, treba riešiť niekoľko problémov súčasne a vytrvalo: edukáciou lekárov (i študentov a občanov) o týchto ochoreniach (ich prevencii), riešiť treba všetky KV rizikové faktory (edukáciou, včasným vyhľadávaním a liečbou), hľadaním včasných foriem KV ochorení (aj ICHS), pretože včasnejšia liečba býva úspešnejšia. Asi i tlak zdravotných poisťovní v tomto smere by sa mal zvýšiť – prevencia fajčenia, dnes aj metabolického syndrómu. Úloha je to veľa. Sú v klinickej praxi náročné na čas a aj na ich riešenie.

V tomto článku sa chceme venovať prevencii vzniku príhod pri ICHS a osobitne prístupu k liečbe hypertenzie u týchto pacientov.

Hypertenzia ako spolučiniteľ vzniku ischemickej choroby srdca

Viaceré epidemiologické štúdie preukázali silnú asociáciu medzi hypertenziou a ICHS: (a) Hypertenzia je nezávislým a významným rizikovým faktorom (RF) vzniku ICHS, ale i jej progresie, a je i podporovateľom vzniku príhod pri ICHS (5, 6). (b) Hypertenzia je nielen RF vývoja ICHS, ale je to i „samostatné a osobitné“ KV ochorenie s ovplyvnením arteriálneho systému (hypertrofia médií, podpora fibrotizácie ciev so stratou ich rozťažlivosti, podpora vzniku plakov i ich destabilizácie) i samotného srdca (najmä ľavej komory). Vývoj hypertrofie ľavej komory, ischemizácia jej myokardu pre redukovanú kapilárnu sieť/mikrocirkuláciu pri hypertrofii, zvýšená citlivosť hypertrofovaného srdca k vzniku arytmií (i náhlej smrti), neskôršie v čase dochádza k dysfunkcii ľavej komory (srdcovému zlyhávaniu, často v úvode len „s poruchou plnenia“ ľavej komory, no neskôr, najmä po prekonaní ischemickej príhody ako je infarkt myokardu, aj k systolickému srdcovému zlyhávaniu). Hypertrofia ľavej komory narušuje autoreguláciu perfúzie v myokarde, t. j. koronárna vazodilatácia počas diastoly zvyšuje svoju prahovú hodnotu diastolického krvného tlaku (jeho dolný limit pre vazodilatáciu) asi o 15 mmHg, no a to redukuje diastolickú perfúziu myokardu (7, 8). (c) Hypertenzia podporuje tiež vývoj renálnej dysfunkcie, neskôr renálne-

ho zlyhávania. A renálna insuficiencia sa následne stáva silným RF akcelerácie/progresie KV ochorenia, osobitne ICHS (náhlej smrti, infarktu myokardu, fibrilácie predsiení, srdcového zlyhávania), ale i cerebrovaskulárneho ochorenia. (d) Hypertenzia má bezprostrednú súvislosť s cerebrovaskulárnym systémom. Ťažká či nekontrolovaná hypertenzia vedie k mozgovým príhodám (porážke), alebo ischemického typu (trombóza v mieste ruptúry aterosklerotického plaku), alebo hemoragického typu (9). Postihnutý môže pri takejto komplikácii zomrieť. Významne je tiež redukovaná jeho telesná aktivita, ale i mentálna aktivita (často sa vyvíja demencia, často aj progredujúca depresia), ktoré podporujú progresiu ICHS, napríklad vývojom poruchy „compliance“ pri užívaní liekov, niekedy odmietaním liečby. Preto je tu potrebná podpora od rodiny či spoločnosti dohliadnutím na liekovú adhérenciu pacienta, čo je obťažné pre chorého i jeho rodinu, a ten potom často trpí sociálnou izoláciou, podporujúcou depresiu.

Metaanalýza 61 veľkých randomizovaných klinických štúdií (> 1 milión dospelých hypertonikov) preukázala nárast výskytu príhod ICHS od hodnoty tlaku 115/75 mmHg po hodnotu 185/115 mmHg. Každé zvýšenie krvného tlaku o 20/10 mmHg zdvojnásobuje riziko fatálnej príhody ICHS – a úlohu hrá i vek, pretože dvojnásobné zvýšenie veku (z 40 – 49 rokov na 80 – 81 rokov) zvyšuje výskyt fatálnych príhod ICHS až 16-násobne (10), takže obrovskú úlohu tu má nielen trvanie vplyvu hypertenzie, ale aj intenzita hypertenzívneho vplyvu.

Také silné je teda pôsobenie hypertenzie pri vývoji KV ochorení i pri vývoji a progresii samotnej ICHS.

Prístup k liečbe hypertenzie pri ischemickej chorobe srdca

Cieľom je nevyhnutne redukovať KV mortalitu i morbiditu – osobitne výskyt infarktů myokardu, záchvatů predsieňovej fibrilácie, prípadov srdcového zlyhávania, ale aj výskyt mozgových cievnych (dočasných/dokonaných) príhod (11, 12). Väčšina týchto chorých má i ďalšie komorbidity a vzhľadom na cieľ kontroly hypertenzie (tlaku krvi) sú dôležité najmä dve komorbidity, a to diabetes mellitus (2. typu) a chronická renálna choroba (s glomerulárnou filtráciou < 60 ml/min). U diabetikov sa snažíme dostať k hodnote tlaku krvi $\leq 140/90$ mmHg (čo je veľmi náročné, treba siahnuť po kombinačnej antihypertenzívnej liečbe, nezriedka až v počte 3 – 4 antihypertenzív z rôznych skupín ich pôsobenia). U nediabetikov sa snažíme ísť aj nižšie (prípadne k hodnote < 120/80 mmHg) (13), zohľadňujúc pritom ale pôvodnú výšku tlaku krvi (pred liečbou), vek chorého, renálne funkcie – a u rizikovejších chorých tlak upravujeme liečbou pomalšie a uspokojujeme sa často s (vyššou) úrovňou liečeného krvného tlaku, ale v úrovni

tlaku < 140/90 mmHg. Hovoríme o individualizovanej či personalizovanej liečbe.

Ak pacient trpí symptómami ICHS (ischémiou či arytmiou) alebo prekonal infarkt myokardu či má prejavy srdcového zlyhávania, potrebuje liečbu betablokátormi (u nás často bisoprolol, metoprolol, asi menej často nebivolol a karvedilol), a to v takej dávke, aby sme sa u chorého priblížili k srdcovej frekvencii v pokoji okolo 60/min (14). Okrem antihypertenzívneho efektu sa tu rieši nielen ischémia (a jej prejavy) či arytmia, ale tiež problém srdcového (systolického) zlyhávania (kde je to štandardná liečba podľa odporúčaní). Kontrola tlaku však u pacienta s ICHS obvykle ešte vyžaduje ďalšiu liečbu: a) obvyčajne ide o použitie blokátora renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), predovšetkým ACE inhibítora v dávke postupne nahor a napokon sa chceme dostať na dávku, ktorá bola otestovaná v príslušnej klinickej štúdii (ak má pacient nežiaduce účinky, siahame po sartane, ale kombinácia ACE inhibítora – sartan sa neužíva, pokladá sa za kontraindikovanú) (15). Okrem úpravy tlaku krvi vedie táto liečba aj ku kardioprotekcii (pri srdcovom zlyhávaní, myokardiálnej ischémii) a nefroprotekcii. Ak ide o ťažšiu hypertenziu, volíme často kombináciu RAAS blokátora s diuretikom pre lepšiu antihypertenzívny efekt (indapamid 1,25/1,5/2,5 mg, hydrochlorotiazid 12,5 mg). V prípade rezistentnej hypertenzie ($\geq$ tri liečivá v účinných dávkach vrátane i s použitím diuretika) siahame obvykle po kalciovom blokátore (často amlodipín v dávke 5 – 10 mg/denne). Obvykle tu uspejeme s kontrolou krvného tlaku. V ďalšom poradí možno siahnuť po spironolaktóne, prípadne ďalších antihypertenzívach (to už je individualizovaný prístup). Snažíme sa kontrolovať i diastolický krvný tlak a chceme sa vyhnúť jeho poklesu pod 70 mmHg (prevencia ischémie myokardu) (16).

Kombinačná liečba hypertenzie pri ischemickej chorobe srdca – pozornosť zameraná na kombináciu „betablokátor a ACE inhibítora“

Treba sa tu zamerať na dve vecné a dôležité otázky:

1. Kedy a prečo použiť betablokátor v liečbe hypertenzie pri ICHS? – ak pacient trpí ICHS, najmä po prekonaní infarktu myokardu, ak trpí arytmiami, ak má vysokú srdcovú frekvenciu a ak trpí srdcovým zlyhávaním. Bisoprolol je významným predstaviteľom betablokátorov (je to tzv. „čistý beta-1 receptorový blokátor“, ktorý možno použiť aj u chorých s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc) pre svoju vynikajúcu antihypertenzívnu, antiischemickú a antiarytmickú účinnosť, tiež pre svoju účinnosť pri srdcovom zlyhávaní (preukázané v mnohých klinických štúdiách: CIBIS, I, II, III, ELD, CREATIVE, TIBBS a ďalšie). U nás ho máme k dispozícii od roku 1991, je preto tiež bezpečným liečivom a preskúšaný našou

praxou. V štúdiách u pacientov so srdcovým zlyhávaním bisoprolol redukoval celkovú mortalitu o 34 % a riziko náhlej smrti o 46 % (17, 18). Tento betablokátor je vhodný i na liečbu pacientov s predsieňovou fibriláciou (najčastejšou arytmiou v klinickej praxi a pri jej chronickej forme zabezpečuje upokojenie komorovej frekvencie pacienta).

2. Kedy a prečo použiť ACE inhibítora v liečbe hypertenzie pri ICHS? Býva to „1st line“ liečba, najmä u chorých s KV ochorením (ICHS, po prekonanom infarkte myokardu, pri srdcovom zlyhávaní, pri predsieňovej fibrilácii), u chorých s renálnou dysfunkciou, ktorá je významným akcelerátorom vývoja mnohých KV ochorení a tiež u chorých s metabolickým syndrómom pre vaskulárnu a renálnu protekciu (pre) diabetikov. Sem patrí popri iných ACE inhibítoroch aj perindopril, často využívaný v klinickej praxi: má veľmi dobrú účinnosť a bezpečnosť testovanú/preukázanú v mnohých klinických štúdiách (ADVANCE, PROGRESS, HYVET), u nás je k dispozícii od roku 1992 a vo fixných kombináciách od roku 1997 (s indapamidom), 2009 (s amlodipínom) a 2017 (s bisoprololom), je teda u nás už i klinickou praxou preskúšaný. V štúdiách u hypertonikov redukoval celkovú mortalitu o 13 % a u vysoko rizikových pacientov výskyt infarktu myokardu redukoval o 28 % (19, 20). Na tomto mieste treba tiež pripomenúť významnú štúdiu EUROPA (21), kde došlo k 20 % redukcii KV príhod a mortality u osôb s ICHS.

Ďalším klinickým i praktickým problémom je užívanie liekov pacientom, pretože ak lieky pacient neužíva či vynecháva, t. j. ak nemá správnu „liekovú compliance“, tak u neho v ochrane progresie ochorenia neuspejeme. Asi 10 % KV príhod spôsobuje zlá adherencia pacientov k liečbe (22), asi 60 % pacientov s ICHS nedodržiava liečebný režim (23, 24). A pri vynechaní liečby betablokátormi či ACE inhibítormi sa výrazne zvyšuje celková i KV mortalita (25). A pre tieto dôvody v Odporúčaní európskych spoločností (kardiologickej a hypertenziologickej) sa zdôrazňuje použitie kombinácie dvoch antihypertenzív vo fixnej dávke v jednej tablete – to značne zlepšuje adherenciu k liečbe a zlepšuje u chorých kontrolu krvného tlaku (26, 27).

A tak fixná kombinácia „bisoprolol-perindopril arginín“ sa stáva novým štandardom v liečbe pacientov s ICHS a trpiacich hypertenziou (28). Na slovenskom trhu je táto kombinácia zatiaľ dostupná len v dvoch liečivách bisoprololiumfumarát/perindoprilarginín (28).

Čo zdôrazniť na záver?

Krajiny strednej Európy, Slovensko nevynímajúc, patria medzi krajiny s veľmi vysokou KV mortalitou, s vyše 50 % podielom na celkovej mortalite. Dominujúcim ochorením

je u nás ischemická choroba srdca. V pozadí ochorenia je aterosklerotické progredujúce arteriálne ochorenie v oblasti koronárneho systému. Kardiovaskulárne rizikové faktory sú vždy pri ICHS prítomné, pričom dominuje frekvenciou výskytu hypertenzia, ale obvykle je sprevádzaná dyslipidémiou, zlým štýlom života bez telesnej aktivity (často s fajčením), stúpa výskyt metabolického syndrómu (vrátane diabetu 2. typu). Zlepšiť mortalitu/morbiditu hypertonikov s ICHS je potrebné, ale neľahké. Treba sa pokúsiť edukáciou o chorobe motivovať pacienta (zvýšenie telesnej aktivity, prevencia obezity i fajčenia) a následne riešiť všetky jeho KV rizikové faktory i KV ochorenia.

Osobitne treba pri edukácii chorého zdôrazniť potrebu adherencie chorého k liečbe. Adherentný pacient k liečbe má lepšiu prognózu ako neadherentný. Jedným z prístupov k adherencii je fixná liečebná kombinácia dvoch liekov v jednej tablete.

V oblasti riešenia hypertenzie pri myokardiálnej isché- mii má významné miesto kombinálny preparát (bisoprolol- perindopril arginín). Je potvrdený klinickými štúdiami, dokladujúcimi bezpečnosť, ale i účinnosť antihypertenzív- nej, antiischemickej, vaskuloprotektívnej i antiarytmickej liečby. Treba ho preto v klinickej praxi u týchto chorých aj využívať.

Literatúra

- Murray ChJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013;369:448-457.
- Murín J, Kamenský G. Register CLARIFY – pohľad na Slovenské údaje po piatich rokoch. *Cardiology Lett* 2017;26:236-246.
- Svihrova V, Barakova A, Szaboova M, et al. Trends in standardized mortality rates for select groups of cardiovascular diseases in Slovakia between 1980 and 2010. *Public health* 130 (2016) 43-50 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2015.09.006>)
- Kamenský G, Murín J a kolektív. Kardiovaskulárne ochorenia – najväčšia hrozba. Biela kniha. Bratislava: AEPress s.r.o.; 2009:221. (ISBN 978-80-88880-86-8)
- Fihn SD, Gardin J, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/ACAI/STS Guideline on the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of many societies. *Circulation* 2012;126:e354-e471.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force of the ESC. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- Canty JM jr. Coronary pressure- function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circ Res* 1988;63:821-836.
- Rouleau J, Simard D, Blouin A, Kingma JG Jr. Angiotensin Inhibition and Coronary Autoregulation in a Canine Model of LV Hypertrophy. *Basic Research in Cardiology* 2002;97:384-391.
- Ghanem WMA, Murín J, Bulas J. Hypertrofia ľavej komory – etiopatogenéza, klinické dôsledky a prognóza. *Vnitr Lek* 1999;45:421-428.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. (prospective studies collaboration). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903/1913.
- Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. *Eur Heart J Suppl.* 2009;11(Suppl. D):D13-D18.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-2840.
- SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood/pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2016.
- Steg PG, Ferrari R, Ford I, et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PloS One* 2012;7:e 36 284
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper/DeHoff RM, et al for the INVEST Investigators A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
- Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study.* *Am Heart J* 2002;143(2):301-307.
- Krum H, van Veldhuisen D, Funck-Brentano Ch, et al. Effect on mode of death of heart failure treatment started with bisoprolol followed by enalapril, compared to the opposite order: results of the randomized CIBIS III Trial. *Cardiovascular Therapeutics.* 2011(29):89-98.
- Patel, A and ADVANCE Collaborative Group. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-840.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
- Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and betablocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J* 2015;170:1092-1098.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-2948.

23. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613-621.
24. Mathews R, Peterson ED, Honeycutt E, et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction Insights into Actionable Opportunities From the Treatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:347-356.
25. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155:772-779.
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-2221.
27. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610-618.
28. SPC Prestilol