

Farmakologická léčba dyslipidemií u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin

MUDr. Jan Piňha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny,
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úspěšná léčba poruch metabolismu lipidů (dyslipidemií) je zásadní pro prevenci vzniku aterosklerózy a jejích komplikací – kardiovaskulárních onemocnění. Léčba dyslipidemií však může být komplikovanější u specifických skupin osob. Mezi jedny z nejrizikovějších a zároveň nejzanedbávanějších rizikových skupin patří pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin. Pozornost je většinou věnována lokálním obtížím těchto pacientů, tedy klaudikacím, řešení akutních ischemických příhod v oblasti dolních končetin, případně trofickým změnám v této oblasti. Většinu z těchto pacientů přitom postihne často fatální kardiovaskulární příhoda z jiného tepenného řečiště, především z oblasti koronárních tepen. Přitom intervence všech klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů, především dyslipidemií, může být pro osud těchto pacientů zcela zásadní. Další komplikací je, že tito pacienti často kouří a mají diabetes mellitus; přitom oba tyto faktory mohou samy o sobě výrazně modifikovat hladiny lipidů. I vzhledem k těmto vlivům nacházíme u většiny pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin smíšené dyslipidemie. Cílem tohoto článku je prezentovat úskalí a možná řešení při léčbě dyslipidemií u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin.

Klíčová slova: ateroskleróza, ischemická choroba dolních končetin, dyslipidemie, terapie.

Pharmacological treatment of dyslipidemia in patients with peripheral arterial disease

Successful treatment of dyslipidemias is essential for the prevention of atherosclerosis and its complications – cardiovascular diseases in general. Treatment of dyslipidemia may be more difficult in specific patient groups. One of the most risky and the most neglected groups are patients with peripheral arterial disease. The attention in these patients is usually focused on claudications, local trophical changes and acute ischemic events. However, most of these patients succumb to fatal cardiovascular events from other arterial beds, especially from affected coronary arteries. Therefore, intervention embracing all traditional cardiovascular risk factors, particularly dyslipidemia is in this group of patients essential. Another complication is that these patients often smoke and have diabetes mellitus; both of these factors may themselves significantly modify lipid levels. Most of patients with peripheral artery disease are carriers of mixed dyslipidemias. The aim of this paper is to present the challenges and possible solutions for the treatment of dyslipidemia in patients with peripheral arterial disease.

Key words: atherosclerosis, peripheral artery disease, dyslipidemia, management.

Interní Med. 2014; 16(4): 145–147

Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je v naprosté většině případů způsobená aterosklerotickými změnami/stenózami tepen zasahujícími tuto oblast. Ateroskleróza je difuzní onemocnění, na jejím počátku je zřejmě ztráta flexibility endotelu v různých částech tepenného řečiště. Tím ztrácí endotel schopnost pružně reagovat na změny v krevním toku, což vede k poruše jeho funkce, větší prostupnosti a následně vzniku morfologických změn typu aterosklerotických plátů s následnými klinickými příhodami. K těmto procesům přispívají hlavně tradiční rizikové faktory – kouření, diabetes mellitus, poruchy látkové výměny lipidů a hypertenze.

Ze všech rizikových faktorů jsou dyslipidemie zřejmě hlavním a počátečním faktorem, který stojí na počátku procesu aterosklerózy a zásadně tak přispívá k její progresi a následně klinické, často fatální, manifestaci. Je nutné při-

pomenout, že dyslipidemie znamená i mírně vyšší sérovou/plazmatickou koncentraci cholesterolu (více než 4,0 mmol/l) a/nebo triglyceridů (více než 1,7 mmol/l) a/nebo sníženou hodnotu HDL cholesterolu (méně než 1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen). Na vzniku dyslipidemií se podílí kombinace faktorů genetických a faktorů daných životním stylem každého jedince, především složením a množstvím stravy, kouřením, příjmem alkoholu, rozsahem fyzické aktivity a množstvím, rozložením a metabolickou aktivitou tělesného tuku. Pokud se na vzniku dyslipidemie podílí i jiná onemocnění, pak je nazýváme sekundárními, která právě u pacientů s ICHDK mohou hrát důležitou roli. Situaci u pacientů s ICHDK z hlediska léčby dyslipidemií totiž komplikuje, že dva z hlavních rizikových faktorů této choroby – kouření a diabetes mellitus (1) – mohou výrazně ovlivnit i lipidové parametry. Kouření má zřejmě výrazný vliv na

inzulinovou rezistenci, která je často spojena se smíšenou dyslipidemií (2). Podobný mechanismus inzulinové rezistence a následně nepříznivé změny lipidogramu se uplatňuje i u pacientů postižených diabetes mellitus 2. typu. Obě poruchy vytvářejí podobný vzorec poruchy lipidů – mírně vyšší celkový/LDL cholesterol, mírně vyšší triglyceridy a snížený ochranný HDL cholesterol, tedy smíšenou dyslipidemii. V případě dalšího rizikového faktoru – vyššího krevního tlaku – nebylo kauzální/patofyziologické spojení s dyslipidemiemi prokázáno, nicméně i hypertenze je velice často provázena smíšenou dyslipidemií – jedná se však spíše o koincidenci; u obou rizikových faktorů je zřejmě společným jmenovatelem centrální obezita, opět spojená s inzulinovou rezistencí. Pouze jedna vrozená porucha metabolismu lipidů postihuje často tepny dolních končetin specificky a ve větší míře než ostatní tepenná řečiště. Jedná se o poruchu

projevující se hromaděním remnatních lipoproteinů – dysbetalipoproteinemii. Zde nalézáme srovnatelně výrazně zvýšené hladiny cholesterolu i triglyceridů (například 8 a 8 mmol/l). Tato porucha je však poměrně vzácná a vyskytuje se řádově u maximálně stovek pacientů v České republice; pro srovnání, pacientů s familiární hypercholesterolemií je přibližně 20–25 000, několiknásobně více je pacientů s familiární kombinovanou hyperlipidemií.

Jaká je nejčastější porucha lipidového metabolismu u pacientů s ICHDK?

Nejčastěji se jedná o mírnou až středně závažnou smíšenou dyslipidemii, tedy nijak závratně zvýšený celkový/LDL cholesterol, většinou pouze mírně vyšší triglyceridy (2–5 mmol/l), provázené mírně sníženým ochranným HDL cholesterolem – většinou pod 1,0 mmol/l u obou pohlaví (Obrázek 1).

Jaké hlavní lipidové parametry chceme u pacientů s ICHDK ovlivnit?

Podobně jako u všech ostatních rizikových skupin se snažíme snížit LDL cholesterol k nelehko dosažitelné hranici 1,8 mmol/l. Současně je vhodné snížení triglyceridů k hodnotě 1,7 mmol/l a zvýšení ochranného HDL cholesterolu na více než 1,1 mmol/l u mužů a 1,3 mmol/l u žen.

U pacientů s vyššími triglyceridy (nad 2,5–4 mmol/l) se k monitoraci úspěšnosti léčby navíc doporučuje stanovení apolipoproteinu B – hlavního proteinu téměř výlučně spojeného s aterogenními LDL částicemi. Jeho hodnota by měla být pod 0,9–0,8 g/l. Většina laboratorí ho stanovuje a cena je kolem 50 Kč. Konkurentem apolipoproteinu B je non-HDL cholesterol, který si z běžných výsledků lipidů můžeme stanovit sami a zadarmo – odečtením HDL cholesterolu

Tabulka 1. Cílové hodnoty aterogenních krevních lipidů u pacientů s ICHDK (5)

	Přítomnost KVO*
LDL-cholesterol	< 2,0 mmol/l**
non-HDL-cholesterol	< 2,8 mmol/l
apolipoprotein B	< 0,8 g/l***

Legenda:

* KVO – kardiovaskulární onemocnění

** pacienti s velmi vysokým rizikem by mohli profitovat z ještě většího snížení LDL-cholesterolu až k hodnotám 1,5 mmol/l, sem patří právě pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin, jsou-li navíc diabetici

*** pacienti s velmi vysokým rizikem by také mohli profitovat z ještě většího snížení apolipoproteinu B až k hodnotám 0,75 g/l

Obrázek 1. Typický obraz smíšené dyslipidemie u pacienta s ischemickou chorobou dolních končetin, s diabetes mellitus, kuřáka

Material číslo	101 ze dne	02/02/2011-10:21	LVA LL	02/02-10:24
PACIENT 2				
Narozen(a)	12/12/1953		EXT LL LVA	1000
Diagnóza...	E78.0	Rodné číslo...		1.5238
Komentář...		Pojistka....111	Vyska...	0 cm
			Hmotnost	0.0 kg
Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
10 Cholesterol	5.64	mmol/l	(4.00... 5.20)	H (..x)
11 S-triacylglyc.	2.81	mmol/l	(0.50... 2.20)	H (..x)
13 HDL-CHOL	0.72	mmol/l	(1.10... 2.59)	L x(..)
14 LDL-CHOL	3.64	mmol/l	(2.00... 3.88)	(..x)
38 % HDL-CH/celk.CH	13	%		

od celkového. Jeho cílové hodnoty jsou zhruba o 0,8 mmol/l vyšší než LDL cholesterol (tabulka 1). Nicméně jako parametr ke sledování (ne)úspěchů hypolipemické terapie je zřejmě méně spolehlivý a v některých doporučeních se objevuje pouze jako jeden z ukazatelů rizika u pacientů s vyššími triglyceridy. Novější doporučení jsou opět zaměřená především na LDL cholesterol, jehož cílové hodnoty by měly být méně než 1,8 mmol/l u vysoce rizikových pacientů, kam pacienti s ICHDK jistě patří (3, 4).

Jak cílových hodnot lipidů dosáhnout?

Jako první krok ke kontrole lipidového spektra jsou zásadní a první na řadě režimová opatření. Nicméně je třeba upozornit, že pacient s již prokázanou ICHDK by neměl odejít z naší ambulance bez farmakologické léčby hypolipemiky, pokud nemá výrazně až extrémně nízké hodnoty LDL cholesterolu (pod 1,5 mmol/l). Jedná se totiž o vysoce až extrémně rizikového pacienta. Je tedy nutné již při první návštěvě zahájit intenzivní farmakologickou léčbu hypolipemiky i u pacienta, který kouří 40 cigaret denně a s dietou se také příliš nezátěžuje, nicméně má jasně prokázané postižení tepen dolních končetin aterosklerózou. Pokud se i při prvním setkání omezíme pouze na režimová opatření, mohl by být náš postup označen jako non-lege artis. Je samozřejmé, že spolu se zahájením terapie je nutné pacienta důrazně a jasně poučit o nutnosti režimových opatření včetně abstinence kouření. K překvapení autora tohoto článku, po vhodném proslovu i zdánlivě zcela nespokojení pacienti často přistoupí na rozumné úpravy životního stylu včetně omezení/ukončení kouření, pokud se je podaří přesvědčit o nutnosti snížit jejich vysoké riziko.

K léčbě dyslipidemií máme k dispozici několik skupin léků, které se liší účinky na lipidové spektrum. Kromě léčby režimové a farmakologické jsou pro pacienty s těžkými poruchami dostupné i invazivnější způsoby léčby (LDL aferéza).

Novým přístupem je podávání protilátek proti určitým faktorům ovlivňujícím metabolismus lipidů. Velice nadějně z tohoto pohledu vypadají studie s antagonisty proprotein konvertázy subtilisinu/kexinu typu 9 (PCSK9) s výrazným účinkem na snižování LDL cholesterolu. Nyní čekáme na potvrzení, zda tato léčba může snížit i počet kardiovaskulárních příhod způsobených aterosklerózou.

Farmakologická terapie se v současnosti stále opírá především o inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statiny), deriváty kyseliny fibroové (fibráty), sekvestranty žlučových kyselin (reziny), dále o niacin a ezetimib. U pacientů s ICHDK je hlavním cílem dosažení co nejnižších hodnot LDL cholesterolu, zvláště mají-li diabetes mellitus. Dalším vhodným krokem je odstranění tak zvaného reziduálního rizika v podobě vyšších triglyceridů a nižšího HDL cholesterolu (6,7).

V oblasti farmakoterapie jsou stále hegemónem statiny. V zásadě se jejich účinky příliš neliší, mezi nejúčinnější patří rosuvastatin, atorvastatin a simvastatin (přibližně v uvedeném pořadí klesá relativní účinnost). Fluvastatin a pravastatin jsou méně účinné, na druhé straně mají méně nežádoucích účinků. Rosuvastatin má velice příznivý efekt na HDL cholesterol, atorvastatin pak příznivý efekt na triglyceridy. Na HDL cholesterol dobře funguje i simvastatin, navíc v kombinaci s ezetimibem – blokátorem vstřebávání cholesterolu – byl prokázán příznivý efekt na kardiovaskulární příhody u pacientů s renálním selháním. Naopak u pacientů s postižením ledvin by se neměly vyšší dávky rosuvastatinu (40 mg) podávat.

Kombinace fibrátů či niacinu se statiny je jistě dobrá k úpravě lipidového spektra, nicméně spolehlivá data o účinnosti této terapie na snížení kardiovaskulárních příhod stále nemáme – žádná ze studií zaměřená na účinek této kombinace léčby neprokázala snížení kardiovaskulárních příhod. Posledním zklamáním byly studie kombinující niacin se statiny, které pokles závažných kardiovaskulárních příhod

neprokázaly (8, 9). Dle přesvědčení (nás) lipidologů u řady pacientů tyto léky stále smysl mají; tyto konkrétní podskupiny, u kterých máme ze subanalýz nadějná data, jsou však ve studiích méně zastoupeny a nedovolí nám ve studiích dosáhnout statisticky významných výsledků. Do této skupiny patří například pacienti s poměrem LDL cholesterolu k HDL cholesterolu nad 5 mmol/l a hladinou triglyceridů nad 2,3 mmol/l. Z tohoto pohledu je paradoxem, že jedna z prvních průlomových studií zaměřená na regresi aterosklerotických změn hypolipemickou terapií prokázala snížení postižení femorálních tepen právě při léčbě niacinem (10). V současnosti je také ověřován možný příznivý účinek fibrátů na mikrovaskulární komplikace u pacientů s diabetes mellitus, který vyplynul ze studií původně zaměřených na komplikace makrovaskulární (11).

Je také důležité si uvědomit, že u diabetiků je snaha izolovaně příznivě ovlivňovat lipidové spektrum boj s větrnými mlýny, pokud není dosaženo dobré kontroly diabetes mellitus. U pacienta s glykemií trvale nad 10–12 mmol/l a glykovaným hemoglobinem nad 50–60 mmol/mol je zásadní kompenzovat tyto hodnoty.

Co očekáváme od úspěšné úpravy lipidového spektra u pacientů s ICHDK?

Především zabránění vzniku srdečních infarktů a ischemických mozkových příhod u pacientů s ICHDK. Příznivý vliv na klaudikace, absenci amputací a obecně regresi aterosklerotických změn na tepnách zásobujících dolní končetiny vnímáme spíše jako příjemný bonus, ale ne vždy jako hlavní cíl terapie. Byly však publikovány i práce, které prokázaly příznivý účinek statinů přímo na klaudikace (12, 13) včetně již zmíněné studie prof. Blankenhorna o morfologické regresi aterosklerotických změn na femorálních tepnách při hypolipemické léčbě, včetně niacinu (10). Jak už bylo zmíněno, kromě pěkných čísel plazmatických lipidů je zásadní absence kouření, cvičení a dobrá korekce dalších rizikových faktorů, především diabetes mellitus. Optimální stav pacienta/pacientky s ICHDK je uveden v tabulce 2.

Závěr

U pacientů s ICHDK se nejčastěji vyskytují smíšené dyslipidemie. Je to zřejmě způsobeno jednak častou přítomností kouření a vznikem inzulinové rezistence, jednak častou přítomností diabetes mellitus 2. typu, také spojeného s inzulinovou rezistencí. Nejspolehlivějším lékem k léčbě těchto poruch jsou statiny, které výrazně snižují aterogenní LDL cholesterol a zároveň pacienty

Tabulka 2. Optimální stav pacienta/pacientky s ischemickou chorobou dolních končetin

Kouření	Úplná abstinence
Pohybová aktivita	Nejméně 3 x 30 minut týdně alespoň rychlejší chůze; u pacientů s výrazně limitujícími klaudikacemi pomáhá i cvičení zaměřené na horní končetiny
Obvod pasu	Méně než 80 cm a určitě méně než 88 cm u žen Méně než 94 cm a určitě méně než 102 cm u mužů
Krevní tlak	130–140/80–90 mm Hg U starších osob (nad 75 let) systolický krevní tlak 140–150 mm Hg
LDL cholesterol	Méně než 2,0 mmol/l Méně než 1,5 mmol/l u diabetiků a u pacientů s mnohočetným tepenným postižením
Triglyceridy	Méně než 1,7 mmol/l
HDL cholesterol	Více než 1,1 mmol/l u mužů Více než 1,3 mmol/l u žen
Non-HDL cholesterol	Méně než 2,8 mmol/l
Apolipoprotein B	Méně než 0,8 g/l
Diabetes mellitus 2. typu	Co nejlepší kompenzace – přísnější u mladších pacientů, mírnější starších osob

chrání před manifestací závažných koronárních příhod. Zároveň tyto léky příznivě ovlivňují i tepny zásobující dolní končetiny. Druhým cílem terapie dyslipidemií u pacientů s ICHDK je korekce vyšších triglyceridů a nižšího ochranného HDL cholesterolu. Toho je možné dosáhnout především režimovými opatřeními – ukončením kouření, zvýšenou pohybovou aktivitou a úpravou dietních návyků, zejména snížením příjmu jednoduchých cukrů. Jistě účinnými léky jsou i fibráty a především kyselina nikotinová. U těchto léků však nebyl v současnosti jasně prokázán jejich příznivý účinek na fatální koronární příhody. Navíc v současnosti není u nás niacin dostupný. U stále dostupných fibrátů z některých analýz studií zaměřených na makrovaskulární komplikace byl pozorován příznivý efekt i na mikroangiopatické postižení, což by mohlo hrát významnou roli například u pacientů se syndromem diabetické nohy, kde je kombinované postižení makro- a mikrovaskulární.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“)

Literatura

1. Fowkes FG, Housley E, Riemersma R, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992; 135, No. 4, p. 331–340.
2. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6): 1044–1047.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, Volume 217, Supplement 1, 1–44.
4. Soška V, Vavřková H, Vrablík M, et al. Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dys-

lipidemias issued in 2011 [Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011 (2013) *Vnitřní Lekarství* 59(2): 120–126.

5. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181–197.

6. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (10 Suppl): 1K–34K. 1.

7. Sharma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 793–799.

8. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365(24): 2255–2267.

9. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013; 34(17): 1279–1291.

10. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation*. 1991; 83(2): 438–447.

11. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373 (9677): 1780–1788.

12. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7–22.

13. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81(3): 333–335.

*Článek přijat redakcí: 11. 4. 2014
Článek přijat k publikaci: 27. 5. 2014*

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
japi@ikem.cz