

LÉČBA HYPERLIPIDÉMIÍ V PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCI ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ

MUDr. Richard Česka

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

Pokles kardiovaskulární morbidity a mortality v ČR lze jistě alespoň z části vysvětlit zlepšením péče o nemocné s hyperlipoproteinémiemi. V současné době vstupují v platnost nová pravidla pro předepisování statinů, ze kterých lovastatin a simvastatin mohou předepisovat v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) i praktičtí lékaři. Předložený článek se snaží ukázat základní principy diagnostiky a léčby hyperlipoproteinémií pro lékaře v praxi. Jsou diskutována moderní doporučení evropská, americká i domácí.

Klíčová slova: hyperlipoproteinémie, statiny, fibráty, primární a sekundární prevence ICHS.

PATIENT WITH HYPERLIPIDAEMIA IN THE PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF ISCHAEMIC HEART DISEASE

Decreasing of cardiovascular morbidity and mortality in the Czech Republic is possible explain nearly partly by bettering of care in patients with hyperlipoproteinaemia. This time new rules for statins administration are valid, where lovastatin and simvastatin could in the secondary care against ischaemic heart disease administrate a generale practicionar too. The presented article will tray to show the basic principles of diagnostics and treatment of hyperlipoproteinaemia to the physicians providing practice. The modern recomanding from Europe, Americam and Czech are discused.

Key words: hyperlipoproteinaemia, statins, fibrats, primary and secondary prevention of ischemic heart disease.

V České republice máme v posledních letech možnost sledovat, společně s Polskem jako v jedinečných zemích bývalého východního bloku trvalý, statisticky významný pokles kardiovaskulární mortality. Tento pokles dosahuje za poslední desetiletí u mužů 27 % a u žen 25 %. Je neoddiskutovatelné, že tento pokles se významnou měrou podílí i na prodloužení průměrného věku obyvatel naší země. Neexistují přesné analýzy příčin tohoto pozitivního jevu v ČR, ale budeme-li vycházet z některých zahraničních studií zabývajících se touto problematikou (1), dojdeme k zajímavým závěrům. Aniž by totiž byl popírán význam zlepšení metod a zvýšení dostupnosti kardiovaskulární chirurgie, nových postupů intervenční kardiologie, nových farmak pro léčbu ischemické choroby srdeční (ICHS) či zlepšení organizace péče o tyto nemocné, je v pozadí většiny „zachráněných“ prevence. A touto prevencí je potom zlepšení kontroly arteriální hypertenze, omezení kouření a především léčba hypercholesterolemie a dalších hyperlipoproteinémií (HLP).

A právě v oblasti terapie poruch metabolismu tuků došlo u nás v posledních letech k dramatické pozitivní změně, kvantitativní i kvalitativní. Na druhé straně nelze přehlédnout, že na farmakoterapii HLP bylo v roce 2000 vynaloženo 1,7 miliardy Kč!!! S trochou nadsázky můžeme říci, že z farmakoterapie HLP (dokonce již z léčby „hraničních“ koncentrací lipidů) by profitovala téměř celá dospělá populace, nebo alespoň její velká část. To by však byla situace, kterou nedokáže „financovat“ žádný zdravotní systém, dokonce ani v případě, že je podpořen nejvýkonnější ekonomikou na světě v USA.

Novinky v pravidlech preskribce hypolipidemik

Terapie HLP je (a jistě bude i v budoucnosti) ovlivňována celou řadou zcela nemedicínských faktorů. Nelze se tomu divit, léčba je nákladná (za rok 2000 jeden a půl miliardy korun za hypolipidemika!) a musí být racionálně re-

gulována. Za nejpodstatnější změnu regulací je třeba vidět zrušení preskripčního omezení na některé statiny, které se týká i velké skupiny praktických lékařů. Pro zjednodušení formulací si dovoluji v následujících řádcích použít termínu „praktický lékař“ pro případ preskripčního uvolnění ze sféry „specialistů“. Jaké tedy jsou nejdůležitější změny, které platí od 1. 7. 2001.

- Preskribce lovastatinu a simvastatinu již nadále není vázána na specialistu (internistu, kardiolog, lipidová poradna).
- „Praktický lékař“ je však smí předepsat pouze u nemocných v sekundární prevenci! V primární prevenci NE!
- Nelze předepsat dvě hypolipidemika na jedno rodné číslo, tedy „praktický lékař“ nemůže vést kombinační léčbu.

Ostatní statiny nadále předepisuje specialista (internista, kardiolog, lipidová poradna), který může indikovat i kombinační léčbu a při vysokém riziku zahájit farmakologickou léčbu HLP i v primární prevenci. Indikací je nadále pro všechny statiny čistá hypercholesterolemie nebo kombinovaná (smíšená) HLP s převahou elevace LDL-cholesterolu a s jen mírně zvýšenými triglyceridy (TG).

Péče o nemocného s HLP v praxi

Péče o nemocného s HLP nemůže být zjednodušena pouze na léčbu poruchy tukového metabolismu. Nikdy neléčíme pouze biochemické nálezy, neléčíme cholesterol ani triglyceridy, vždy léčíme pacienta (2)! A právě proto musí být součástí této péče i snaha o ovlivnění všech dal-

Tabulka 1. Cílové hodnoty vybraných rizikových faktorů

Obezita	BMI	25
Hypertenze	krevní tlak	140/90 mmHg
Diabetes mellitus	glykémie	6,5 mmol/l lačná
		9,0 mmol/l postprandiální
	HbA _{1c}	6,2–7,5 %

Tabulka 2. Přístup k nemocnému s HLP

- | |
|--|
| 1. Diagnostika
biochemická
komplikace (ICHs, ICHDK) |
| 2. Odhad rizika
zhodnocení přítomnosti rizikových faktorů |
| 3. Zahájení komplexní intervence
léčba dalších onemocnění |
| 4. Léčba HLP |

ších, nelipidových rizikových faktorů. Lékař, který má v péči nemocného s HLP, musí mít rovněž velmi slušnou erudici v diagnostice a léčbě ICHs i dalších klinických manifestací aterosklerózy. Komplexní přístup k nemocnému s HLP zdůrazňují i nejnovější doporučení evropských společností pro prevenci ICHs (3), která stanovují cílové hodnoty pro další rizikové faktory (tabulka 1).

Komplexní přístup k nemocnému s HLP je rovněž schematicky znázorněn v tabulce 2.

Základním biochemickým vyšetřením je stanovení CH, TG, HDL-CH a LDL-CH, vhodné je vyšetření tyreotropinu (TSH), glykémie, enzymů jaterního souboru a pokud je zvažována hypolipidemická léčba i kreatinkinázy (CK).

Z dalších vyšetření považujeme za vhodné provedení sonografie karotid, podle stavu pak zvážíme provedení dalších, převážně neinvazivních vyšetření: vyšetření tepen dolních končetin, zátěžové EKG a echokardiografické vyšetření. Řídíme se obecnými indikacemi k provedení těchto vyšetření, samozřejmě stejně jako při indikacích invazivního vyšetření jako je koronarografie, arteriografie tepen dolních končetin apod.

Nemocnému s HLP je třeba kontrolovat krevní tlak, zjistit změny jeho hmotnosti, vypočítat BMI a pátrat po přítomnosti diabetu a dalších rizikových faktorů. Zvláštní pozornost si zaslouží kouření. Na základě přítomnosti rizikových faktorů zjistíme celkové riziko nemocného. Jednotlivé rizikové faktory se pak snažíme ovlivnit.

Léčba HLP

Léčba HLP zahrnuje především nefarmakologickou léčbu, v indikovaných případech farmakoterapii. Ve specializovaných centrech je možno použít agresivní léčebné postupy jako je LDL-aferéza a ileální by-pass. Genová terapie se zdá být stále spíše futurizmem. Přehled léčby HLP je uveden v tabulce 3.

Tabulka 3. Terapie HLP

- | |
|---|
| A. Nefarmakologická léčba
zvýšení pohybové aktivity
opatření k omezení kouření
dieta |
| B. Farmakoterapie
statiny
fibráty
pryskyřice
niacin (t. č. v ČR nedostupný) |
| C. Agresivní nefarmakologická léčba
LDL aferéza
chirurgická léčba |
| D. Genová terapie |

Nefarmakologická léčba

Zvýšení pohybové aktivity

Mezi režimová opatření patří samozřejmě pravidelná fyzická aktivita – aerobní cvičení 20–30 min. 4–5× týdně nebo 45–60 min. 2–3× týdně. Cvičení by mělo být pro nemocného příjemné a měl by při něm dosahovat 60–75 % maximální tepové frekvence pro daný věk. Výsledky studií zabývajících se preventabilitou kardiovaskulárních onemocnění z posledních let prokazují velmi pozitivní účinky pravidelných procházek rychlejší chůzí.

Dieta

Dieta doporučovaná pro prevenci ICHs s maximálním zaměřením na léčbu HLP, ale i obezity a hypertenze by měla být respektována celou populací jako racionální dieta. Pro nemocné s HLP je její respektování imperativem. Různé poruchy tukového metabolismu vyžadují v podrobnostech odlišná dietní opatření. Je však možno uvést základní principy platné obecně. Vycházejí vesměs z diety doporučované americkou kardiologickou společností (tzv. dieta AHA, stupeň 1). V současné době byla tato dieta revidována posledním doporučením Národního cholesterolového edukačního programu (NCEP) z roku 2001 (4). Shrnout je lze do několika následujících bodů:

1. Restrikce kalorií, má-li nemocný nadváhu.
2. Snížení obsahu všech tuků v dietě, tuky by nemělo být hrazeno více než 25–35 % energie. Nasycené (tedy živočišné) tuky nesmí krýt více než 7 % za den přijaté kalorie. Preferujeme nenasycené tuky, z nich pak zejména tuky, které obsahují monoenoové mastné kyseliny (kyselinu olejovou obsaženou např. v olivovém oleji).
3. Obsah cholesterolu v dietě by neměl být vyšší než 200 mg/den.
4. Zvýšení obsahu vlákniny na 10–25 g/den.

Novinkou je přidávání rostlinných sterolů do pomazánkových rostlinných tuků. Popisovaný pokles LDL-cholesterolu kolísá mezi 5–10 %, což představuje z hlediska prevence kardiovaskulárních onemocnění signifikantní efekt. Na náš trh byl nedávno uveden přípravek Flora pro activ, obohacený beta-sitosterolem. Doporučovaná dávka rostlinných sterolů je 2 g denně, což odpovídá 20 g pomazánky (2 namazané krajice chleba) denně.

Opatření k omezení kouření – léčba závislosti na nikotinu

Mimořádný význam má v terapii HLP zákaz kouření. Nekuřák má výrazně nižší riziko ICHs, které nemusí i při stejných hodnotách lipidů jako u kuřáka vyústit ve farmakologickou intervenci! Za méně významné lze považovat změny v lipidovém profilu, ke kterým pravděpodobně kouření vede. U kuřáků jsou často prokazovány především vyšší LDL-cholesterolu a nižší HDL-cholesterolu.

Agresivní nefarmakologická léčba HLP

Agresivní nefarmakologickou léčbu reprezentovanou ileálním by-passem a extrakorporální aferézou, stejně jako

Tabulka 4. Běžná hypolipidemika, dávkování

účinná látka (název léku)	obvyklá dávka/den
Statiny	
lovastatin (Mevacor, Apo-lovastatin, Holetar, Medostatin)	20–40 mg
simvastatin (Zocor, Simvacard, Simvor, Simgal, Vasilip)	20–(40) mg
pravastatin (Lipostat)	20–40 mg
fluvastatin (Lescol)	40–80 mg
atorvastatin (Sortis)	10–(20) mg
Pryskyřice	
colestipol (Colestid)	10–15 g
cholestyramin (Questran)	8–12 g
Fibráty	
mikronizovaný fenofibrát (Lipanthyl 200M)	200 mg
(Lipanthyl 267 M)	267 mg
(Lipanthyl supra)	160 mg
retardovaný mikr. fenofibrát (Fenofibrate 250 SR)	250 mg
ciprofibrát (Lipanon)	100 mg
gemfibrozil (Gevilon)	900 mg
bezafibrát (Regadrin)	400–600 mg

genovou terapii, nemůžeme v tomto krátkém sdělení zaměřeném pro praxi rozebírat. O jejich indikaci rozhodnou superkonziliární pracoviště, na kterých jsou alespoň omezeně i u nás tyto léčebné metody dostupné.

Farmakoterapie HLP

Farmakoterapie HLP je oproti metodám uvedeným v předešlém odstavci nesrovnatelně častějším léčebným postupem. Hypolipidemika a jejich obvyklé dávkování jsou uvedeny v tabulce 4.

Farmakoterapie je nyní považována za racionální přístup v léčbě HLP a její význam se stále rozšiřuje. Přesto je třeba uvést, že nezbytným základem léčby je respektování výše uvedených zásad diety a režimu.

Statiny

Mechanismus účinku – Statiny snižují cholesterol v krvi tím, že blokují jeho nitrobuňčnou syntézu. Důsledkem snížené syntézy cholesterolu v buňce je zvýšená exprese LDL-receptorů s následným zvýšením vychytávání LDL z plazmy. Ne zcela jasný je mechanismus, kterým statiny snižují TG. Postuluje se snížení syntézy VLDL i zvýšení clearance a odbourávání VLDL cestou LDL receptorů.

Statiny jsou indikovány především u nemocných s izolovanou hypercholesterolémií, jsou alternativou i v terapii nemocných s kombinovanou hyperlipidémií, především u nemocných s nepříliš zvýšenými triglyceridy.

Mezi nepříliš časté nežádoucí účinky této skupiny léků patří myopatie (0,5 %) a asymptomatické zvýšení enzymů jaterního souboru (1,9 %). Tyto efekty jsou však přechodné a mizí po vysazení léčby. Pod pojmem myopatie je obvykle uváděna bolest ve svalch provázená vzestupem kreatinínů. Byly však popsány i těžší reakce, včetně rabdomyolýzy. K těmto komplikacím však dochází raritně a především u nemocných užívajících současně další medikaci. Nejčastěji tuto další medikaci představují imunosupresiva včetně cyklosporinu A, erytromycin a další. Myopatie se někdy objevuje při současně probíhajícím virovém onemocnění, „chřipce“, a také je častější u nemocných, kteří konzumují ve větší míře alkohol.

Důležitou kombinací, která vedla u některých nemocných k myopatii, byla kombinace statinů s kyselinou nikotinovou a fibráty. V současné době však stále přibývá prací, které kombinační léčbu prakticky všemi dostupnými statiny v kombinaci s fibráty považují za bezpečnou a účinnou. V každém případě však jde o léčbu, kterou je třeba pečlivě sledovat. Proto by měla být vyhrazena specialistům se zkušeností ve farmakoterapii HLP.

Statiny mají některé „nelipidové“ efekty např. antiagregační působení, které je nejvíce vyjádřeno u pravastatinu.

Dalším typicky nelipidovým účinkem statinů je inhibice proliferace hladkých svalových buněk ve stěně cévní. Tento účinek je nejvíce vyjádřen u fluvastatinu a simvastatinu.

Po podání statinů dochází k úpravě endoteliální dysfunkce a ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Jako další pozitivní účinek statinů je uváděno protizánětlivé působení.

Pryskyřice

Sekvestranty žlučových kyselin jsou nevstřebatelné ze zažívacího traktu. Místem jejich působení je střevo, ve kterém přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin. V důsledku zvýšené potřeby cholesterolu na jejich novou syntézu se zvyšuje aktivita a počet LDL-receptorů.

Pryskyřice dále zvyšují syntézu VLDL v játrech, což vede k mírnému vzestupu plazmatické koncentrace triglyceridů.

Základní indikací pro léčbu pryskyřicemi je izolovaná hypercholesterolémie. Vzhledem k tomu, že jsou nevstřebatelné a tudíž netoxické, jsou jedinými hypolipidemiky, která je možno bez rizika podávat dětem i ženám ve fertilním věku.

Přerušeni enterohepatálního cyklu a snížení koncentrace žlučových kyselin v séru využíváme někdy k symptomatické léčbě úporného pruritu při obstrukčním ikteru.

Limitujícím faktorem při podávání pryskyřic je špatná tolerance nemocnými. Nežádoucí účinky udává 30–50 % nemocných. Jde především o příznaky ze strany zažívacího ústrojí, kterým dominuje úporná zácpa. Moderním terapeutickým trendem v podávání pryskyřic je podávání nižších dávek (8 g cholestyraminu nebo 10 g colestipolu) ať v monoterapii, nebo v současnosti především v kombinované léčbě. Výskyt nežádoucích účinků je při těchto dávkách skutečně nesrovnatelně nižší.

Při podávání pryskyřic je třeba zvážit možnost ovlivnění vstřebávání některých vitaminů (A, D, E, K), které je nutno zejména v dětském věku suplementovat. Dále je třeba pomyslet na možné ovlivnění vstřebávání současně podávané medikace. Interferenci lze zabránit podáním další medikace buď hodinu před anebo nejméně 3 hodiny po aplikaci pryskyřice.

Fibráty

I když jsou fibráty nejčastěji používanými hypolipidemiky, přesný mechanismus jejich účinku není dosud přesně objasněn.

Asi nejdůležitější je zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy. V důsledku zvýšení aktivity tohoto enzymu dochází k urychlení katabolizmu VLDL.

Fibráty snižují syntézu VLDL v játrech. Současně se snižuje i jaterní syntéza apolipoproteinu B.

Konečně pak fibráty snižují syntézu mastných kyselin a současně zvyšují jejich katabolismus cestou beta-oxidace. Podle posledních výzkumů jsou výše uvedené účinky fibrátů zprostředkovány tím, že ovlivňují aktivitu nitrojaderných receptorů, tzv. PPAR (peroxysome proliferator activated receptor).

Nejvýraznější efekt fibrátů můžeme očekávat u kombinovaných hyperlipoproteinémií s vyšším cholesterolem i triglyceridy a u hypertriglyceridemických forem HLP.

Fibráty jsou často podávány nemocným s diabetem mellitem a je třeba uvést, že právě diabetické dyslipoproteinémie (vyšší TG, nízký HDL-CH a někdy zvýšený CH) jsou jimi dobře ovlivnitelné.

Po terapii fibráty se snižuje počet tzv. „small dense LDL“, které mají velký aterogenní potenciál.

Po podání fibrátů byly rovněž popsány svalové bolesti, někdy provázené i elevací CK. Závažnější myopatie byly pozorovány při kombinované léčbě se statiny. Mezi další nežádoucí účinky fibrátů jsou řazeny poruchy potence, svědění, urtika a zvýšené vypadávání vlasů. Naopak za velmi pozitivní efekt léčby je třeba považovat snížení koncentrace fibrinogenu.

Kombinovaná léčba

Kombinovaná léčba dvěma nebo více hypolipidemiky současně představuje moderní směr ve farmakoterapii hyperlipoproteinémií.

Výhody a nevýhody kombinované léčby můžeme shrnout:

Výhody:

- zvýšení hypolipidemického účinku monoterapie
- dosažení co nejpríznivějších změn ve spektru lipoproteinů (nejen pokles LDL-cholesterolu, ale současně zajistit i vzestup HDL-cholesterolu)
- eliminace nepříznivého vlivu monoterapie na některé parametry (pryskyřice zvyšující TG- fibrát tento efekt eliminuje, navíc se prohloubí efekt na LDL a zvýší se HDL-cholesterolu)
- snížení výskytu nežádoucích účinků při nižší dávce jednotlivých léků
- snížení ceny (obdobného ovlivnění parametrů lipidového metabolismu lze někdy dosáhnout spíše kombinací dvou léků v nižší dávce než zvyšováním dávky drahé monoterapie).

Nevýhody:

- specifické komplikace kombinované léčby, nežádoucí účinky (především těžké myopatie až rhabdomyolýza s akutním selháním ledvin popsána být raritně při současném podání statinu s niacinem nebo statinu s fibrátem, gemfibrozilem)
- vyšší cena.

Jaké kombinace lze použít?

Dlouho byla jedinou užívanou kombinací léčba pryskyřicí s fibrátem. Je účinná, nemocnými dobře tolerovaná.

Za nejúčinnější kombinaci u nemocných s izolovanou hypercholesterolemií včetně heterozygotů familiární hyper-

cholesterolemie je považována kombinace pryskyřice se statiny.

U smíšené HLP je nejúčinnější kombinací podání statinu s fibrátem. Léčbu je třeba považovat za potenciálně rizikovou, přesto je užívána stále častěji a přibývá dokladů o její bezpečnosti. Musí ji však indikovat lékař se zkušeností v terapii HLP, který bude monitorovat především CK, ale i enzymy jaterního souboru. Důležitou podmínkou je rovněž dobrá spolupráce nemocného.

U těžkých hypertriglyceridemií nebo u smíšené HLP jen s mírnou elevací cholesterolu a LDL-cholesterolu je někdy doporučována kombinace fibrátů s niacinem. Sami s ní máme jen velmi omezenou zkušenost s ohledem na současnou nedostupnost niacinu na našem trhu.

Výběr hypolipidika podle typu HLP

Při izolované hypercholesterolemii jsou lékem volby statiny a pryskyřice. Ke známému lovastatinu a simvastatinu přibýly na našem trhu postupně fluvastatin, pravastatin, atorvastatin. Z pryskyřic můžeme použít colestipol, stejně jako další přípravek cholestyramin. Tyto dvě skupiny léků lze při těžší poruše s výhodou kombinovat, podáváme ráno a v poledne pryskyřici, večer statin, abychom zabránili možnému ovlivnění vstřebávání statinu.

Při kombinované hyperlipoproteinémii se při výběru hypolipidika rozhodujeme podle převažující metabolické odchylky. Dominuje-li elevace LDL-cholesterolu a triglyceridy jsou zvýšeny jen mírně, podáme statin. Jsou-li naopak výrazněji zvýšeny triglyceridy současně se snížením HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu je zvýšen jen mírně, zvolíme fibrát. Při těžší poruše stále častěji volíme od počátku kombinovanou léčbu statinem a fibrátem, s vědomím možných, ale ve skutečnosti téměř raritních komplikací jako je myopatie apod. Místo fibrátu by zejména američtí autoři někdy doporučili niacin, který však není t. č. dostupný na našem trhu. Jedná se však o dovozu přípravků niacinu jak v základní, tak v retardované formě.

Při hypertriglyceridémii je nutno především zdůraznit nutnost respektování diety. Z medikamentů jsou opět lékem volby fibráty, eventuálně kyselina nikotinová. Nelze nezmínit, že hypertriglyceridémie často provází dekompenzaci diabetu mellitu. Zlepšení kompenzace cukrovky pak často významně zlepši i lipidový profil.

Doporučení pro diagnostiku a léčbu HLP

Z praktického hlediska je důležité určit hodnoty lipidů, při kterých zahajujeme dietní nebo farmakologickou intervenci. Vždy si uvědomujeme, že neléčíme cholesterol nebo triglyceridy, ale pacienta. U vysoce rizikových nemocných, nebo dokonce u pacientů s ICHS jsme v terapii nejagresivnější, naproti tomu v primární prevenci se spokojíme s mírnějším kritériem pro zahájení léčby. I když u každého nemocného postupujeme individuálně, je jistě velkou výhodou, můžeme-li se opřít ve svém rozhodnutí o obecně akceptované doporučení „autorit“, odborných společností nebo skupin odborníků doma i v zahraničí. Vzhledem k množství stále nových guidelines si dovolím malý průřez historií jejich vzniku a podrobněji se zastavím u sou-

časných českých = evropských a amerických (nejnovějších, z roku 2001) doporučení.

Na tomto místě je nutno výrazně podtrhnout, že to byl právě jeden ze zakladatelů klinické lipidologie u nás, profesor Šobra, kdo asi jako vůbec první na světě vypracoval komplexní program vyhledávání a péče o nemocné s HLP. Bohužel, jeho návrhy zůstaly dlouhou dobu organizátory našeho zdravotnictví bez povšimnutí. Teprve při práci skupiny expertů na tehdy ještě československém konsenzu o cholesterolu byly Šobrovovy návrhy zapracovány do konečné verze. Zatím posledním doporučením, zaměřeným pouze na léčbu HLP jsou guidelines České společnosti pro aterosklerózu z roku 1997 (5).

Výrazem sblížení s celoevropskou snahou po jednotném a komplexním přístupu v prevenci ICHS je potom společné doporučení devíti českých odborných společností (6), vydané v souladu s představou Evropské kardiologické společnosti.

Doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu (7) přinesla klinické praxi neocenitelnou, jednoduchou, klinickou klasifikaci hyperlipoproteinémií do tří skupin:

- I. hypercholesterolémie
- II. smíšená HLP
- III. hypertriglyceridémie.

Současné evropské doporučení

Je velmi těžké vybrat z komplexního a nejrenomovanějšími odborníky vytvořeného díla to nejvýznamnější. Já osobně vidím tři hlavní přínosy.

1. Jednoduchost stanovení cílových hodnot (v mmol/l)
 - cholesterol 5
 - LDL-cholesterol 3a rizikových hodnot:
 - triglyceridy 2
 - HDL-cholesterol 1
2. Vytvoření snadno použitelného postupu pro odhad celkového rizika nemocného. Nesmírně důležitý je princip posouzení celkového rizika jako základního ukazatele pro terapeutický postup (viz tabulky pro odhad rizika na konci publikace).
3. Zdůraznění rizikovitosti nemocných s diabetes mellitus.

Zásadním krokem v organizaci boje proti vysokému cholesterolu byl, a to nejen v USA, vznik tzv. „Prvního panelu“ Národního cholesterolového výchovného programu (NCEP). Toto doporučení, publikované již v roce 1988, kladě při rozhodování o postupu největší důraz na hladinu LDL-cholesterolu, nicméně prvním doporučeným vyšetřením je vyšetření celkového cholesterolu.

NCEP samozřejmě nemohl zohlednit nejvýznamnější události v oblasti prevence ICHS, které se udály v 90. letech. Všechny statinové megatriály, ale i další důležité studie jako VA-HIT, byly publikovány později (8–12). A proto je nejvýznamnějším pokrokem nového doporučení, že je skutečně „evidence based“, založen na důkazech. Zohledňuje samozřejmě nejen intervenční studie, ale i pokrok v oblasti výzkumu. Srovnáme-li NCEP III s doporučením evropským, za jeho největší výhodu je třeba považovat právě to, že je prostě nejnovější!

Co přináší NCEP III nového? Zmíňme jen heslovitě.

1. Základní je odhad absolutního rizika! Nemohu si v tomto kontextu odpustit malou poznámku z Evropy. Američané konečně doporučují to, co v evropském doporučení již dávno máme! Důležité jistě není, že konstrukce odhadu rizika je od našich guidelines technicky poněkud odlišná.
2. Kromě samozřejmého základního vodítka mezi lipidy, LDL-CH, je kladen důraz na nízký HDL-CH jako významný rizikový faktor.
3. Zvláštní pozornost je věnována metabolickému syndromu (jako u nás diabetu II. typu?!), v cíli pro hladinu triglyceridů jsou Američané přísnější a doporučují (správně) jako cílovou hladinu 1,7 mmol/l.
4. I nemocní ve vyšším věku mohou být kandidáty hypolipidemické léčby.
5. Postmenopauzální ženy v sekundární prevenci ICHS neprofitují z hormonální substituční léčby, z léčby hypolipidemiky ano!

Celkové riziko nemocného – základ pro stanovení terapeutického postupu u nemocných s HLP

Terapeutický plán u konkrétního nemocného bude vždy záležet na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, který jediný komplexně uváže rizika a celkový stav pacienta. Za zcela zásadní je třeba považovat rizikovost nemocného z hlediska manifestace koronární příhody v nejbližších letech.

Zjistíme-li u nemocného poruchu tukového metabolismu, musíme již v anamnéze začít pátrat po přítomnosti rizikových faktorů. Zejména na rodinnou anamnézu se velmi často zapomíná, jindy se naopak chybí v její interpretaci.

Pro další rozhodování o léčbě je za zcela zásadní považován odhad rizika ICHS nebo jejích komplikací v nejbližší době. Za nejrizikovější jsou samozřejmě považováni především ti jedinci, kteří již ICHS nebo jinou cévní komplikaci aterosklerózy mají, tedy nemocní v **sekundární prevenci**. Za vysoce rizikové je třeba považovat ty nemocné, kteří si ce ještě nemají manifestní ICHS ani jinou manifestaci aterosklerózy (tedy nemocné v **primární prevenci**), u kterých jsou však kromě HLP přítomny ještě nejméně dva významné rizikové faktory. V nejvyšším riziku jsou rovněž nemocní s diabetem mellitem. Riziko ICHS je u diabetiků totiž 2–4× vyšší než v běžné populaci (13). Pacient s diabetes mellitus (DM) dosud bez manifestní ICHS má stejně vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací jako pacient po koronární příhodě, v sekundární prevenci ICHS. Vysokou rizikovost diabetiků reflektují jako první „Doporučení českých odborných společností pro prevenci ICHS“ (6). Stejně jako v tomto materiálu, i podle nejnovějších guidelines Americké diabetologické společnosti (14) i NCEP III je doporučován stejně „agresivní“ léčebný režim, jako u nemocných s manifestní ICHS.

Při odhadu rizika nám může pomoci známá tabulka „Coronary Risk Chart“, jak ji připravily ve svém doporučení „Evropské společnosti“. Tabulku pro diabetiky však již nepoužíváme, jak je uvedeno výše, postupujeme u nich stejně jako u nemocných v sekundární prevenci ICHS.

Kdy zahájit farmakologickou léčbu HLP?

Důležitým rozhodnutím je rozhodnutí, zda podat hypolipidemikum ihned po zjištění diagnózy HLP. V primární prevenci je situace poměrně jednoznačná. Farmakoterapie je zahájena teprve po neúspěchu 3–6měsíční nefarmakologické léčby. Sekundární prevence přináší četné otázky. Dosud platné doporučení o postupu stejném jako v prevenci primární nachází stále více oponentů. Profit z časného zahájení hypolipidemické léčby v sekundární prevenci ICHS má oporu zejména ve dvou studiích.

První publikovanou studií zabývající se touto problematikou je studie MIRACL. V té vedla 16týdenní léčba atorvastatinem v dávce 80 mg/den, zahájená 24–96 hodin po akutním koronárním syndromu, ke snížení relativního rizika komplikace ICHS o 16 %. Zajímavá data pocházející z analýzy registru nemocných po infarktech myokardu ve Švédsku. Více než 14 000 nemocných nedostalo před propuštěním statiny, u 5 528 byla léčba statinem zahájena. Sledování mortality rok po IM prokázalo snížení mortality o 25 % u skupiny, ve které byla hypolipidemická léčba zahájena „časně“, tedy ještě za hospitalizace.

Literatura

1. McIntosh, H. D.: Risk factors for cardiovascular disease and death: A clinical perspective, *JACC*, 14, 1989, 24–30.
2. Česka, R.: Cholesterol a ateroskleróza: Léčba hyperlipidemií, Maxdorf, Praha, 1999.
3. Wood, D. et al. on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention, *Eur. Heart J.* 19, 1998, 1434–1503.
4. Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III), *JAMA*, 285, 2001, 2486–2497.
5. Česka, R. et al.: Doporučení pro léčbu hyperlipoproteinémií v dospělosti, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu *Čas. Lék. čes.* 136, 1997, 257–261.
6. Cífková, R. za členy společné pracovní skupiny: Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku, *Kapitoly z kardiologie*, 2, 2000, 122–139.
7. EAS: Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2, 1992, 113–156.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease The Scandinavian Survival Study (4S), *Lancet*, 1994, 344, 1383–1389.

I když jsou výsledky uvedených dvou studií velmi slibné, definitivní odpověď na otázku profitu časné léčby hypolipidemikem dosud jednoznačně neznáme.

Co můžeme v současné době považovat za prokázané je fakt, že léčba nasazená ihned v nemocnici bude užívána ve výrazně vyšším procentu, než bude-li rozhodnutí ponecháno na fázi ambulantní, posthospitalizační. Například francouzská studie PREVENIR prokázala výrazný rozdíl v dodržování léčby u nemocných s nestabilní anginou pectoris po 6 měsících v závislosti na tom, zda byla léčba zahájena již na koronární jednotce, nebo bylo rozhodnutí ponecháno na po-hospitalizační fázi. Rozdíl byl dramatický, 95 % proti 13 %!

Kdy ukončit farmakologickou léčbu HLP?

Je třeba si uvědomit, že rozhodnutí o zahájení farmakologické léčby HLP je velmi odpovědné. Jde totiž prakticky vždy o rozhodnutí na celý život pacienta. Je-li hypolipidemická léčba nasazena, neměla by být vysazena po normalizaci biochemických nálezů. V současné době nedoporučujeme ani krátkodobé přerušování léčby, které jsme dříve někdy používali např. v letním období s představou vyšší fyzické aktivity i „lepší“ diety.

9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1349–1357.
10. Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D. et al. for the Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 410–418.
11. Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I. et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 1301–1307.
12. Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S. et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels, *JAMA*, 1998, 279, 1615–1622.
13. Haffner, S. M.: Coronary heart disease in patients with diabetes, *N. Engl. J. Med.*, 342, 2000, 1040–1042.
14. ADA: Management of dyslipidemia in adults with diabetes, *Diabetes Care*, 24, Suppl. 1, 2001, S58–S61.