

PRAKTICKÁ LÉČBA HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ

MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Centrum preventivní kardiologie, Praha

U osob s ICHS a srovnatelnými riziky snižuje hypolipidemická terapie, zaměřená na LDL-cholesterol, výraznou měrou riziko závažné koronární příhody a je ve svém konečném součtu vysoce nákladově efektivní. Pokles kardiovaskulární morbidity a mortality v ČR v posledních letech lze jistě, alespoň z části, vysvětlit zlepšením péče o nemocné s hyperlipoproteinémií, a to hlavně možnostmi použití moderní farmakoterapie. Je velmi důležité, že v současnosti u nás mohou v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) indikovat a preskribovat generické preparáty lovastatinu a simvastatinu i praktičtí lékaři. Předkládaný článek se snaží ukázat základní principy moderní diagnostiky a léčby hyperlipoproteinémií na základě nejnovějších evropských, amerických i našich doporučení.

Klíčová slova: hyperlipoproteinémie, statiny, fibráty, ICHS, NCEP III.

PRACTICAL TREATMENT OF HYPERLIPIDAEMIAS

LDL-cholesterol lowering therapy decreasing risk of acute coronary event in patients with CHD and with other risk factors and in final result is cost-benefit. Decreasing of cardiovascular morbidity and mortality in the Czech Republic is possible explain nearly partly by bettering of care in patients with hyperlipoproteinaemia, especially by using new form of therapy. 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 try to show the basic principles of modern diagnostics and treatment of hyperlipoproteinaemia. The modern recommending from Europe, American and Czech are discussed.

Key words: hyperlipoproteinaemia, statins, fibrats, NCEP III.

Výsledky z několika rozsáhlých epidemiologických a intervenčních studií ukazují na vysokou významnost jak LDL-cholesterolu, zvláště malých denzních LDL partikulí, tak i triacylglycerolů v patogenezi aterosklerózy a rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS), která celosvětově stále představuje jednu z vůbec nejzávažnějších příčin morbidity i mortality (2, 3, 10).

V naší republice sledujeme statisticky významný pokles kardiovaskulární mortality. Tento pokles dosahuje za poslední desetiletí u mužů 27 % a u žen 25 % a významnou měrou se podílí i na prodloužení průměrného věku obyvatel. Pokud bychom chtěli analyzovat příčiny tohoto pozitivního jevu v ČR, zjistíme, že vedle zlepšení diagnostických a intervenčních metod a zvýšení dostupnosti kardiovaskulární chirurgie, či zlepšení organizace péče o nemocné v léčbě ICHS, je na prvním místě prevence. To znamená zlepšení kontroly arteriální hypertenze, omezení kouření a především moderní způsoby léčby hyperlipoproteinémií (HLP) (9).

A právě v oblasti terapie hyperlipoproteinémií došlo u nás v posledních letech k dramatické pozitivní změně, kvantitativní i kvalitativní. I když současně nelze opomenout ekonomická hlediska, neboť jen na farmakoterapii HLP bylo v roce 2000 u nás vynaloženo 1,7 miliardy Kč!

Komplexnost péče o nemocného s HLP v praxi

Je nutné opakovaně zdůrazňovat, že nikdy neléčíme pouze biochemické nálezy, neléčíme cholesterol ani triglyceridy, vždy léčíme pacienta (4)!

Péče o nemocného s HLP nemůže být zjednodušena pouze na léčbu poruchy tukového metabolismu. Právě proto musí být součástí této péče i snaha o ovlivnění všech dalších nelipidových rizikových faktorů.

Základním biochemickým vyšetřením je stanovení základního cholesterolu (CH), triglyceridů (TG), HDL-CH a LDL-CH, vhodné je vyšetření tyreotropinu (TSH), gly-

kémie, enzymů jaterního souboru a pokud je zvažována hypolipidemická léčba i kreatinkinázy (CK). Nemocnému s HLP je třeba kontrolovat krevní tlak, zjistit změny jeho hmotnosti, vypočítat BMI a pátrat po přítomnosti dalších rizikových faktorů. Zvláštní pozornost si zaslouží kouření. Na základě přítomnosti rizikových faktorů zjistíme celkové riziko nemocného s použitím rizikovostních tabulek. Jednotlivé rizikové faktory se pak snažíme ovlivnit.

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 a event. invazivní vyšetření (koronarografie, arteriografie tepen dolních končetin apod.).

Komplexní přístup k nemocnému s HLP zdůrazňují i nejnovější doporučení evropských společností pro prevenci ICHS (13), která stanovují cílové hodnoty pro další rizikové faktory (tabulka 1).

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

Nefarmakologická léčba

Zvýšení pohybové aktivity

Mezi režimová opatření patří 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 tabulkové tepové frekvence pro daný věk. Jako velmi prospěšné se ukazují zvláště pravidelné procházky rychlejší chůzí.

Dieta

Dieta doporučovaná pro prevenci ICHS s maximálním zaměřením na léčbu HLP, ale i obezity a hypertenze

Tabulka 1. Cílové hodnoty vybraných rizikových faktorů

obezita	BMI pod 25
hypertenze	krevní tlak pod 140/90 mm Hg
diabetes mellitus	glykémie max. 6,5 mmol/l (nalačno) 9,0 mmol/l (postprandiální) HbA1C 6,2-7,5 %

Tabulka 2. Přístup k nemocnému s HLP

diagnostika	biochemická komplikace (ICHs, ICHDK)
odhad rizika	zhodnocení přítomnosti rizikových faktorů
zahájení komplexní intervence	léčba dalších onemocnění
léčba HLP	nefarmakologická léčba zvýšení pohybové aktivity opatření k omezení kouření dieta farmakoterapie statiny fibráty pryskyřice niacin (t. č. v ČR nedostupný) agresivní nefarmakologická léčba LDL aferéza chirurgická léčba genová terapie

by měla být respektována celou populací jako racionální dieta. Vychází vesměs z diety doporučené americkou kardiologickou společností (tzv. dieta AHA, stupeň 1). Tato dieta byla v loňském roce revidována posledním doporučením Národního cholesterolového edukačního programu (NCEP III) (6).

Její základní principy lze shrnout do několika následujících bodů:

1. Restrikce kalorií, má-li nemocný nadváhu. Snaha o dosažení BMI pod 25 kg/m².
2. Snížení obsahu všech tuků v dietě, tuky by mělo být hrazeno max. 25–35 % energie. Nasycené (tedy živočišné) tuky nesmí krýt více než 7 % energie. Preferujeme nenasyčené 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.

Opatření k omezení kouření

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 hladiny LDL-cholesterolu a nižší HDL-cholesterolu.

Agresivní nefarmakologická léčba HLP

Agresivní nefarmakologická léčba je reprezentována ileálním by-passem a extrakorporální aferézou, stejně jako

Tabulka 3. Běžná hypolipidemika, obvyklé 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–(40) mg
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 (Lipantor)	100 mg
gemfibrozil (Gevilon)	900 mg
bezafibrát (Regadrin)	400–600 mg
pryskyřice	
colestipol (Colestid)	10–15 g
cholestyramin (Questran)	8–12 g

event. genovou terapií. O indikaci těchto speciálních metod rozhodují pouze superkonziliární pracoviště, na kterých jsou tyto léčebné metody dostupné. Genová terapie je spíše otázkou budoucnosti, ale zcela jistě otázkou zásadní.

Farmakoterapie HLP

V současnosti u nás dostupná hypolipidemika a jejich obvyklé dávkování jsou uvedeny v tabulce 3.

Je třeba uvést, že nezbytným základem léčby je respektování výše uvedených zásad diety a režimu.

Statiny

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 (11). 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 hypercholesterolemií, 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 kreatinkinázy. 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. Kombinační terapii je proto nutné pečlivě sledovat a měla by být vyhrazena specialistům se zkušeností ve farmakoterapii HLP.

Statiny mají některé „nelipidové“ vlastnosti. Po podání statinů dochází k úpravě endoteliální dysfunkce a ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Jako další pozitivní účinek statinů je uváděno protizánětlivé působení.

Fibráty

Fibráty zvyšují aktivitu 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 betaoxidace. Podle posledních výzkumů jsou výše uvedené účinky fibrátů zprostředkovány tím, že ovlivňují aktivitu nitrojaderných receptorů, tzv. PPAR (peroxysome proliferator activated receptor) (12). Velmi významný je i jejich „nelipidový“ efekt (8).

Nejvýraznější účinek 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 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 (7).

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.

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.

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

ba pomyslet na možné ovlivnění vstřebávání současně podávané medikace.

Kombinovaná léčba

Dlouho byla jedinou užívanou kombinací léčba pryskyřicí s fibrátem. Je účinná, nemocnými dobře tolerovaná. Za neúčinnější kombinaci u nemocných s izolovanou hypercholesterolémií včetně heterozygotů familiární hypercholesterolémie je považována kombinace pryskyřice se statiny.

U smíšené HLP je neúčinnější 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.

Výběr hypolipidemika podle typu HLP

Při izolované hypercholesterolémii jsou lékem volby statiny a pryskyřice. 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 hypolipidemika rozhodujeme podle převládající metabolické odchylky. Dominuje-li elevace LDL-cholesterol a triglyceridy jsou zvýšeny jen mírně, podáme statin. Jsou-li naopak výrazněji zvýšeny triglyceridy současně se snížením HDL-cholesterolu a LDL-cholesterol je zvýšen jen mírně, zvolíme fibrát. Při těžší poruše stále častěji volíme od počátku kombinovanou léčbu statinem a fibrátem.

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

Za podstatnou změnu je třeba vidět zrušení preskripčního omezení od července 2001 na některé statiny, které se týká i velké skupiny praktických lékařů. Preskripce lovastatinu a simvastatinu již nadále není vázána na specialistu (internista, kardiolog, lipidová poradna). Praktický lékař je však smí předepsat pouze u nemocných v sekundární prevenci!

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. I když u každého nemocného postupujeme individuálně, je jistě velkou výhodou, můžeme-li se opřít ve svém rozhodnutí o obecně akceptované doporučení odborných společností doma i v zahraničí.

Doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu (5) přinesla klinické praxi neocenitelnou jednoduchou klinickou klasifikaci hyperlipoproteinémií do tří skupin:

jsou však kromě HLP přítomny ještě nejméně dva významné rizikové faktory.

V nejvyšším riziku jsou rovněž nemocní s diabetem mellitem. Podle nejnovějších amerických doporučení (1, 6) je nutné u těchto nemocných vést stejně „agresivní“ léčebný režim, jako u nemocných s již manifestní ICHS!

V primární prevenci je farmakoterapie zahájena teprve po neúspěchu 3–6měsíční nefarmakologické léčby. V sekundární prevenci je nyní postupně upřednostňován trend o co nejčasnější podávání hypolipidemické terapie, prakticky ješ-

tě za hospitalizace nemocného s akutní koronární příhodou, i když současná výše uvedená doporučení, jak evropská, tak i americká, jednoznačný postup v tomto případě v sobě ještě nezahrnují.

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.

Literatura

1. ADA: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001; Suppl. 1: 24: 58–61.
2. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein and lipoprotein(a) as risk of coronary heart disease. *Medic Clin of North Am* 1994; 78: 99–115.
3. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3H–9H.
4. Česka R. Cholesterol a ateroskleróza: Léčba hyperlipidemií. Maxdorf Praha 1999.
5. EAS: Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 113–156.
6. 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* 2001; 285: 2486–2497.
7. Kvasnička T, Česka R, Haas T. Sledování klinického efektu terapie ciprofibrátem u pacientů s kombinovanou hyperlipoproteinémií. *Kardiolog Revue* 2001; 1: 1–4.
8. Kvasnička T, Česka R, Kvasnička J, Vrablík M. Ovlivnění endoteliální dysfunkce a zánětlivých parametrů u nemocných s kombinovanou hyperlipoproteinémií po terapii ciprofibrátem. *Interní medicína pro praxi* 2001; 9: 419–423.
9. McIntosh HD. Risk of factors for cardiovascular disease and death: A clinical perspective. *JACC* 1989; 14: 24–30.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
12. Schoojans K, Staels B, Auwerx J. Role of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 27: 907–925.
13. Wood D, et al. on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–1503.

KLINICKÉ STUDIE V KARDIOLOGII 100 nejvýznamnějších studií roku 2001

J. Špinar, J. Vítovec, I. Kubecová, J. Pařenica

ISBN 80-247-0281-9, 192, stran, 199 Kč

První rok 21. století v kardiologii navázal na druhou polovinu století minulého, která se vyznačovala neustále se zvyšujícím počtem klinických studií, které by měly potvrdit tzv. medicínu založenou na důkazech – Evidence Based Medicine. V minulém roce editoři 12 předních lékařských časopisů vydali prohlášení, že budou publikovány ty studie, kde autoři mohou svobodně zveřejnit všechny výsledky, které byly studií získány. Z tohoto důvodu předkládaná publikace, navazující na úspěšnou knihu *Klinické studie v kardiologii*, předkládá 72 mezinárodních nejvýznamnějších studií uveřejněných v roce 2001 in extenso v renomovaných časopisech. Z českých studií jsou dále v knize všechny, které byly uvedeny v recenzovaných časopisech s výjimkou dvou. Zbytek uvedených studií nebyl publikován, ale byl přednesen na významných sjezdech Americké nebo Evropské kardiologické společnosti.

KONTAKT: Grada publishing, tel. 02/2038 6511, 6512, fax 02/2038 6400, e-mail: obchod@gradapublishing.cz

