

CO PŘINÁŠEJÍ NOVÁ DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU DYSLIPIDEMIÍ

prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc.¹, doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.²

¹III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc

²Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny, Brno

Nová Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu, vycházejí z výsledků nových epidemiologických a intervenčních studií s hypolipidemií a z poznatků z patofyziologie dyslipidemií. Uvádějí do praxe nové cílové hodnoty LDL-cholesterolu, upozorňují na možnost použití apolipoproteinu B a non HDL-cholesterolu jako sekundárního cíle u vybraných skupin osob (diabetes mellitus, metabolický syndrom, hypertriglyceridemie, přítomnost kardiovaskulárního onemocnění s relativně nízkou hladinou LDL-cholesterolu). Zpřesňují odhad individuálního rizika kardiovaskulárních komplikací se zohledněním jak klasických, tak i některých nových rizikových faktorů a uvádějí možnosti detekce preklinické aterosklerózy. Dále jsou uvedeny priority pro léčbu, konkrétní postupy pro léčbu jednotlivých typů dyslipidemií (monoterapie i kombinace hypolipidemik). Zmíněny jsou i postupy nefarmakologické intervence u osob s dyslipidemií.

Klíčová slova: dyslipidemie, LDL cholesterol, apolipoprotein B, kardiovaskulární onemocnění, hypolipidemika.

WHAT IS NEW IN NEW GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LIPID DISORDERS IN ADULTHOOD

New guidelines of diagnosis and treatment of lipid disorders in adulthood, prepared by the committee of the Czech society of atherosclerosis are based on results of new epidemiological and interventional studies with hypolipidemics and on new knowledge on pathophysiology of lipid disorders. They introduce new recommended target levels of LDL-cholesterol, inform about the use of apolipoprotein and non-HDL cholesterol as secondary targets in selected groups of individuals (with diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypertriglyceridemia, cardiovascular disease with relatively low level of LDL-cholesterol). They improve the estimation of individual risk of cardiovascular complications taking into account both classical and some of new risk factors and present also the options of detection of preclinical atherosclerosis. Priorities of treatment, algorithms of treatment of individual disorders (monotherapy and combination of hypolipidemics) are discussed as well as nonpharmacological intervention in patients with lipid disorders.

Key words: lipid disorders, LDL-cholesterol, apolipoprotein B, cardiovascular disease, hypolipidemics.

Interní Med. 2008; 10 (3): 117–120

Nová Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu, byla publikována začátkem roku 2007 ve 4 časopisech (6). Tato doporučení navazují na publikaci z roku 2005 „Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku“, která byla výsledkem konsenzu 9 českých odborných společností a pracovní skupiny pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP (1). Od roku 2005 však byla publikována celá řada prospektivních i intervenčních studií, jejichž výsledky by se měly zohlednit v naší každodenní klinické praxi. Tuto potřebu odráží i fakt, že koncem roku 2007 byla publikována též nová evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (2), která podrobně rozebírají jednotlivé rizikové faktory a možnosti jejich ovlivnění. Naše nová doporučení se zásadně neliší od evropských doporučení v cílových hodnotách lipidů ani v dalších aspektech.

V nových doporučeních ČSAT zůstávají beze změny priority pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií, zaměřené na skupiny populace s nejvyšším rizikem kardiovaskulárního (KV) onemocnění, **a dále odhad rizika mortality na kardiovaskulární onemocnění podle tabulek SCORE pro Českou republiku.** Za vysoké riziko mortality na KV onemoc-

nění v následujících 10 letech je nadále považováno riziko $\geq 5\%$.

V diagnostice dyslipidemií je nově při fyzikálním vyšetření kladen důraz na měření obvodu pasu. Obvod pasu je velmi užitečným ukazatelem přítomnosti viscerální obezity, která je téměř pravidelně asociována s celou řadou dalších symptomů, jako je porucha glukózové homeostázy, dyslipidemie, arteriální hypertenze, hyperurikémie, prozářlivý a protrombogenní stav. Obvod pasu je tedy velmi dobrým, jednoduchým a levným ukazatelem kardiometabolického rizika, v klinické praxi se však stále velmi málo používá.

V laboratorní diagnostice dyslipidemií je nově doporučeno u vybraných subpopulací stanovení apolipoproteinu B (apo B), který je lepším ukazatelem rizika KVO a adekvátnosti hypolipidemické léčby než celkový cholesterol (T-Ch) a LDL-Ch, a to především u osob s diabetes mellitus, metabolickým syndromem, s hypertriglyceridemií a dále u osob s přítomností KVO a relativně nízkými koncentracemi LDL-Ch (viz cílové hodnoty). Nejlépe vyjadřuje bilanci mezi proaterogenními a antiaterogenními lipoproteinovými částicemi poměr apo B/apo A I, který je nejpřesnějším ukazatelem rizika KVO, a to jak ischemické choroby srdeční, tak cévních mozkových

příhod. Finanční nákladnost tohoto poměru však bude zatím limitovat jeho širší použití, které bude vyhrazeno pro individuální případy.

Další vyšetření vhodná k modifikaci výsledné hodnoty rizika úmrtí na KVO

Záludnost aterosklerózy spočívá v tom, že jejím prvním klinickým příznakem může být náhlá smrt nebo akutní infarkt myokardu, což se stává až v 50 % případů. Tito pacienti se už nedožijí efektivní léčby nebo přežívají s trvalými, v mnoha případech invalidizujícími následky. V zemích, kde většina populace má alespoň jeden rizikový faktor (mezi něž patří i Česká republika), odhad rizika podle tabulek SCORE nemusí být zcela přesný a řada KV příhod se může vyskytovat i u osob s intermediárním rizikem (3–4 % podle tabulek SCORE).

Tito pacienti nejsou podle dosavadních doporučení indikováni k farmakoterapii dyslipidemie a i při ovlivnění dalších rizikových faktorů se důraz klade především na intervenci v oblasti životního stylu.

V nových doporučeních je proto zdůrazněna možnost použít u těchto osob s intermediárním rizikem (zejména s přítomností více rizikových faktorů) další vyšetření k modifikaci výsledné hodnoty rizika úmrtí na KVO.

Tabulka 1. Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu

	Populace obecně	Bez KVO, riziko $\geq 5\%$, DM2, DM1 s MAU*	Přítomnost KVO
celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l**

Legenda: KVO-kardiovaskulární onemocnění, DM2-diabetes mellitus 2. typu, DM1-diabetes mellitus 1. typu, MAU-mikroalbuminurie.
*Průkaz subklinické aterosklerózy u osob s diabetes mellitus je nutno považovat za ekvivalent přítomnosti KVO a tyto osoby mají být léčeny k nižším cílovým hodnotám.

Tabulka 2. Cílové hodnoty non-HDL-cholesterolu a apolipoproteinu B

	Populace obecně	Bez KVO, riziko $\geq 5\%$, DM2, DM1 s MAU*	Přítomnost KVO
non-HDL-cholesterol	< 3,8 mmol/l	< 3,3 mmol/l	< 2,8 mmol/l
apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l**

Legenda: KVO-kardiovaskulární onemocnění, DM2-diabetes mellitus 2. typu, DM1-diabetes mellitus 1. typu, MAU-mikroalbuminurie.
*Průkaz subklinické aterosklerózy u osob s diabetes mellitus je nutno považovat za ekvivalent přítomnosti KVO a tyto osoby mají být léčeny k nižším cílovým hodnotám.

Průkaz subklinické aterosklerózy k modifikaci výsledné hodnoty rizika úmrtí na KVO

Prakticky všichni pacienti náchylní ke vzniku KV příhody („vulnerabilní pacienti“) mají preklinickou aterosklerózu a cévní příhody vznikají hlavně na podkladě vulnerabilního AS plátu. Většina vulnerabilních plátů (asi 2/3) není před vznikem akutní cévní příhody hemodynamicky významná, a nevede tudíž ke klinické symptomatologii. Ta se objeví náhle až při destabilizaci plátu, nejčastěji v důsledku jeho ruptury či exulcerace. Detekce subklinické aterosklerózy je proto u pacientů s hraničním rizikem a vícečetnými rizikovými faktory, u nichž si nejsme jisti oprávněností farmakoterapie, důležitá. Mezi metody k průkazu subklinické aterosklerózy patří:

1. ultrazvukový průkaz aterosklerotických plátů v karotickém nebo femorálním řečišti
2. šířka intimomediální tloušťky (IMT) karotid ≥ 1 mm
3. poměr systolických tlaků kotníků/paže menší než 0,9
4. u hypertoniků průkaz hypertrofie levé komory srdeční (EKG nebo echokardiografie)
5. vysoké (100–399) nebo velmi vysoké (≥ 400) koronární kalciové skóre
6. v indikovaných případech pozitivní zátěžový EKG test.

Průkaz subklinické aterosklerózy přesouvá pacienta do kategorie vysokého rizika ($\geq 5\%$ podle SCORE).

Laboratorní vyšetření k modifikaci výsledné hodnoty rizika úmrtí na KVO

Hodnota rizika může být vyšší než odečtená z tabulek SCORE při zvýšené koncentraci Tg nad 1,7 mmol/l (při Tg > 10 mmol/l převládá už riziko akutní pankreatitidy), snížené koncentraci HDL-Ch, zvýšené koncentraci apolipoproteinu B, opakovaně zjištěné mírně zvýšené koncentraci hs-CRP, při zvýšené koncentraci lipoproteinu (a), pozitivní rodinné

anamnéze předčasné klinické manifestace aterosklerózy u prvostupňových příbuzných, při přítomnosti poruchy glukózové tolerance nebo poruchy lačné glykemie a při velmi vysokém riziku při projekci do věku 60 let.

Nové jsou cílové hodnoty lipidů

Základními cílovými hodnotami zůstávají T-Ch a LDL-Ch (tabulka 1).

Pacienti s velmi vysokým rizikem, což jsou osoby s přítomností KVO a současnou přítomností dalších rizikových faktorů, jako jsou diabetes mellitus, metabolický syndrom, nedávno prodělaná akutní koronární příhoda či stav po aortokoronárním bypassu s žilními štěpy, by měli být léčeni ještě agresivněji, neboť **mohou mít prospěch z léčby až k hodnotám LDL-Ch 1,5 mmol/l**, při kterých byla popsána regrese aterosklerózy.

Při nemožnosti dosáhnout cílové hladiny je důležité snížení LDL-Ch alespoň o 40 %, u vysoce rizikových pacientů o 50 %.

Nové sekundární cílové hodnoty

Pro vybrané skupiny populace, jako jsou osoby s diabetes mellitus, s metabolickým syndromem, s hypertriglyceridemií, s přítomností KVO, jsou doporučeny sekundární cílové hodnoty apolipoproteinu B, event. non HDL-cholesterolu (tabulka 2).

Apolipoprotein B odráží přesněji než LDL-Ch počet aterogenních částic, neboť každá aterogenní částice obsahuje 1 molekulu apolipoproteinu B a různé množství cholesterolu. Zejména v případě zmnožení nejvíce aterogenních „malých hustých LDL částic“, které nacházíme obvykle u výše zmíněných skupin populace, může LDL-Ch podhodnocovat riziko. Pacienti v těchto případech sice dosahují cílových hodnot LDL-Ch, ale přetrvávají u nich vysoké koncentrace apolipoproteinu B (tj. vysoký počet aterogenních částic) a vysoké riziko KVO. Stanovení apolipoproteinu B je dostupné na většině pracovišť

Tabulka 3. Optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triglyceridů (stejně pro všechny kategorie rizika)

HDL-cholesterol	muži > 1,0 mmol/l	ženy > 1,2 mmol/l
triglyceridy	muži < 1,7 mmol/l	ženy < 1,7 mmol/l

na automatických analyzátoch, nevyžaduje vyšetření nalačno a je možné ho stanovit i při zvýšené koncentraci triglyceridů (Tg) až asi do 10 mmol/l. Jeho vyšší cena oproti stanovení Ch či Tg je při správné indikaci vyvážená přesnějším odhadem rizika. Z tohoto hlediska je **vhodným doplňujícím parametrem zejména při rozhodování o agresivnosti hypolipidemické léčby.**

Non-HDL-Ch (celkový Ch – HDL-Ch) odráží množství cholesterolu neseného ve všech aterogenních částicích. Lze ho použít k rozhodování místo LDL-Ch v případě zvýšených Tg nad 2,3 mmol/l, zejména však při Tg vyšších než 4,5 mmol/l, kdy již nelze použít LDL-Ch výpočet podle Friedewaldovy rovnice. Cílové hodnoty non-HDL-Ch jsou o 0,8 mmol/l vyšší než cílové hodnoty pro LDL-Ch.

Pro hodnoty HDL-Ch a triglyceridů nejsou ani v těchto nových doporučeních stanoveny cílové hodnoty, stanoveny jsou pouze optimální hodnoty (tabulka 3). Snížené hodnoty HDL-Ch a zvýšené hodnoty triglyceridů jsou však ukazateli zvýšeného KV rizika, což může vést k přesunutí pacienta do vyšší kategorie rizika nebo může ovlivňovat výběr farmakoterapie.

Léčba dyslipidemií

Beze změn zůstává, že základem léčby dyslipidemií by měla být režimová opatření, sestávající ze zanechání kouření, diety, pravidelné pohybové aktivity a kompenzace stresu.

Nově je v doporučeních zdůrazněno, že **arteficiální obohacování stravy o vitaminy s předpokládaným antioxidačním účinkem (C, E, betakaroten) nelze doporučit**, protože intervenční studie s těmito vitaminy neprokázaly žádný pozitivní vliv na mortalitu na KVO.

Farmakoterapie dyslipidemií

Farmakoterapie jednotlivých typů dyslipidemií nebyla v předchozích doporučeních (1) rozebrána, této kapitole je proto v nových doporučeních věnována větší pozornost.

Jelikož nejvíce důkazů z intervenčních studií máme pro statiny, tato třída hypolipidemik by měla být v většině osob základem hypolipidemické léčby. Pro kombinovanou léčbu máme zatím méně tvrdých důkazů z intervenčních studií, lze jen předpokládat, že příznivé ovlivnění lipidového profilu bude mít též příznivý dopad na prognózu onemocnění. Ani tento předpoklad však nemusí být vždy správný, pokud použijeme do kombinace se statinem lék, jehož příznivý účinek na KV příhody nebyl dosud ověřen

v mortalitních studiích. Jako příklad z poslední doby možno použít kombinaci statinu s torcetrapibem. Tato kombinace sice výrazně zlepšila lipidový profil ve srovnání se samotným statinem atorvastatinem, vedla však ke zvýšení počtu KV příhod.

U osob s izolovanou hypercholesterolemií a kombinovanou hyperlipidemií s triglyceridy < 5 mmol/l by lékem volby měly být statiny, a to i u osob s diabetes mellitus a s metabolickým syndromem. Druh statinu je třeba volit, dávkovat a titrovat tak, aby bylo možno dosáhnout výše uvedených cílových hodnot. Není-li to možné, je vhodné dosáhnout snížení LDL-Ch alespoň o 40 %, u osob s velmi vysokým rizikem o 50 %. U některých pacientů je nutné volit léčbu kombinovanou, ať už k dosažení cíle LDL-Ch (statin + ezetimib nebo statin + pryskyřice) či k ovlivnění triglyceridů a HDL-Ch (statin + fibrát nebo statin + omega-3 mastné kyseliny; nejvhodnější do kombinace se statinem by byla kyselina nikotinová, která zatím není na našem trhu).

U osob s hypertriglyceridemií 5–10 mmol/l by základem léčby měla být intervence nefarmakologická (omezení alkoholu, jednoduchých sacharidů, při nadváze redukce hmotnosti a fyzická aktivita). Vodítkem pro volbu farmakoterapie může být hladina triglyceridů a apolipoprotein B. Při hladině triglyceridů nad 7 mmol/l začínáme fibráty k prevenci akutní pankreatitidy a následně se snažíme dosáhnout cílových hodnot non HDL-Ch nebo apolipoproteinu B přidáním statinů. Při vstupních hodnotách triglyceridů pod 7 mmol/l se můžeme rozhodovat podle

hodnoty apolipoproteinu B – při vysokých hodnotách začínáme léčbu statiny, při normálních hodnotách fibráty. Ve většině případů je však nutná kombinace statin+fibrát. Alternativou by mohla být kombinace statin + kyselina nikotinová (byla by nejlepší, neboť má nejvíce důkazů z intervenčních studií, zatím však není na našem trhu) nebo statin + omega-3 mastné kyseliny.

Těžká hypertriglyceridemie s hodnotami triglyceridů > 10 mmol/l. U těchto pacientů je hlavním rizikem akutní pankreatitida. V pozadí je často vysoká konzumace alkoholu na geneticky predisponovaném terénu. Pro tuto etiologii svědčí většinou přítomnost makrocytózy v krevním obraze a vysoké hodnoty GMT a CDT. **Abstinence alkoholu** dokáže upravit tuto hypertriglyceridemii během několika dnů. Kromě zvýšené konzumace alkoholu se může podílet i vrozená porucha lipolýzy, kde je nutné též **výrazné omezení příjmu všech tuků** (méně než 10 % celkového energetického příjmu). Z farmakoterapie lze použít léčbu fibráty k prevenci akutní pankreatitidy.

V závěru doporučení je též zmíněn **projekt MEDPED** a uvedeny hodnoty T-Ch a LDL-Ch, diagnostické pro familiární hypercholesterolemii.

V současné době máme již velké možnosti pro farmakoterapeutické ovlivnění rizika KVO a jak ukázala studie Euroaspire III, u pacientů v sekundární prevenci jsou hojně využívány.

I když došlo v posledních letech k výraznému poklesu T-Ch a LDL-Ch, velkým zklamáním je poznání, že většina koronárních pacientů nedosahuje cílové hodnoty krevního tlaku a dramaticky roste prevalence diabetu. Tyto špatné výsledky jsou velmi pravděpodobně důsledkem selhání ovlivnění životního stylu, zejména v oblasti obezity a kouření. Je tedy zjevné, že pouhý předpis medikamentů je nedostatečný. Pacienti nejsou v současné době schopni ovlivnit svůj životní styl a to je výzva pro budoucnost, jak pro lékařskou veřejnost, tak pro celou populaci!

prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc.
III. interní klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: helena.vavrkova@fnol.cz

Literatura

1. Cífková R, Býma S, Češka R, Horký K, Karen I, Kunešová M, Králíková E, Rosolová H, Roztočil K, Soška V, Škrha J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitřní lékař 2005; 51: 1021–1036.
2. Cor Vasa 2007; 49(3): K73–K86.
3. Čas Lék Čes 2007; 146(6): I–XV.
4. DMEV 2007; 10(2): 106–120.
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Four Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2007; 14 (Suppl 2): E1–E40.
6. Vavrková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiburger T, Piha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vráblík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitřní lékař 2007; 53(2): 181–197.