

Stačí dosahovat cílového LDL-cholesterolu, nebo je nutná komplexní intervence reziduálního rizika?

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

II. interní klinika LF MU Brno a Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

I při dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu statiny zůstává u většiny pacientů vysoké reziduální riziko kardiovaskulárních onemocnění. Toto reziduální riziko je v případě dyslipidemií dáno nejčastěji sníženou hladinou HDL-cholesterolu, zvýšenými triglyceridy a zmnožením malých částic LDL₃. Dobrým ukazatelem tohoto rizika je hladina apolipoproteinu B. Reziduální riziko je často vysoké u osob s inzulinorezistencí, diabetes mellitus 2. typu, metabolickým syndromem. Pro snížení reziduálního rizika je většinou nutná léčba kombinací hypolipidemik s cílem dosáhnout nejen cílových hodnot LDL-cholesterolu, ale optimálních hodnot HDL cholesterolu a triglyceridů.

Klíčová slova: reziduální riziko, HDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein B.

Is achieving the target LDL cholesterol level enough or is a complex residual risk intervention necessary?

Even when the target LDL cholesterol levels are achieved with statins, the residual risk of cardiovascular disease remains high in most patients. In the case of dyslipidaemias, this residual risk is most commonly due to a decreased HDL-cholesterol level, elevated triglycerides, and elevated small LDL₃ particle count. The apolipoprotein B level is a good predictor of this risk. The residual risk is often high in persons with insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, or metabolic syndrome. Reducing the residual risk mostly requires treatment with a combination of hypolipidaemic drugs aimed at achieving not only the target LDL cholesterol levels, but also optimal levels of HDL cholesterol and triglycerides.

Key words: residual risk, HDL cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B.

Interní Med. 2009; 11(10): 449–451

Úvod

Zvýšená hladina LDL-cholesterolu (LDL-ch) je jedním z hlavních a nezpochybnitelných rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění (KVO), především pro ischemickou chorobu srdeční (IChS). Z intervenčních studií vyplývá, že snížení LDL-ch o 1 % snižuje riziko IChS asi o 2 %, a snaha o dosažení cílových hodnot LDL-ch patří proto k základním opatřením u osob ve vysokém riziku KVO. Lékem volby jsou zde statiny a intervenční studie se statiny prokázaly, že tato léčba u osob ve vysokém kardiovaskulárním riziku snižuje kardiovaskulární příhody, kardiovaskulární mortalitu a může snižovat i mortalitu celkovou. Metaanalýza 14 randomizovaných statinových studií prokázala, že u osob s vysokým rizikem vede snížení LDL-ch o 1 mmol/l ke snížení hlavních koronárních příhod o 25 %, ke snížení koronární mortality o 19 % a snížení celkové mortality o 12 % (1). I přes tyto impozantní výsledky ale většina pacientů léčených statiny nadále umírá na KVO.

Reziduální riziko

Po zveřejnění klinických studií se statiny (i antihypertenzivy) zavládla euforie nad významným poklesem kardiovaskulárního rizika a jen málokdo se zajímal o to, jak vysoké je „zby-

lé“ riziko nemocných léčených statiny. Pokles koronární mortality o 20 % znamená, že u 80 % nemocných se jejich prognóza nezměnila. Je proto načase podívat se na výsledky statinových studií z perspektivy těch, kteří léčeni jsou. Pokud se zaměříme na to, kolik kardiovaskulárních příhod proběhne při aktivní léčbě, je zřejmé, že léčba statiny není vše a že nemůžeme být se stávajícími výsledky spokojeni. Dokonce i při agresivní léčbě statiny, kdy jsou dosahovány hodnoty LDL-ch pod 2 mmol/l, dochází u léčených pacientů ke kardiovaskulárním příhodám, např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě. Podobná je situace i v léčbě hypertenze či diabetes mellitus: s pomocí současně používané farmakoterapie můžeme předejít asi jedné čtvrtině až jedné třetině všech kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod, zbylé (reziduální) riziko zůstává. Reziduálním rizikem se tedy rozumí výše rizika kardiovaskulární příhody u osoby, která má dobře léčené základní rizikové faktory (hypercholesterolemii, hypertenzi, diabetes mellitus). O reziduálním riziku se nejčastěji mluví v souvislosti s dyslipidemií u osob léčených statiny. V tomto případě reziduálním rizikem rozumíme riziko kardiovaskulárních příhod při zavedené léčbě statiny. Toto reziduální riziko

je zodpovědné za asi 70 % kardiovaskulárních příhod proběhlých při statinové terapii.

Rozpoznání výše reziduálního rizika

Pro stanovení vhodného postupu v ovlivnění reziduálního rizika je nutné nejprve vyšetřit vhodné ukazatele tohoto reziduálního rizika. Klasická kalkulace rizika úmrtí na KVO vychází z tabulek SCORE, které ale zohledňují jen hlavní rizikové faktory: věk, pohlaví, kuřáctví, celkový cholesterol a krevní tlak. Pokud je pacient léčený statinem a má cílové hodnoty LDL-ch (tabulka 1), podílejí se na jeho reziduálním riziku další lipidové faktory, které v tabulkách SCORE zohledněny nejsou: nízký HDL-ch, zvýšené triglyceridy, zvýšený apolipoprotein B, zvýšený lipoprotein (a), zvýšená frakce tzv. malých částic LDL₃. Tyto rizikové faktory jsou velmi často přítomny u osob s diabetes mellitus 2. typu a/nebo s inzulinorezistencí a s nadváhou (obezitou), tedy u osob splňujících kritéria metabolického syndromu.

Nízký HDL-ch a reziduální riziko KVO

Nízká koncentrace HDL-ch je samostatným nezávislým rizikovým faktorem předčasné

Tabulka 1. Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (13)

	Populace obecně	Bez KVO, riziko ≥ 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*
Vysvětlivky: KVO – kardiovaskulární onemocnění; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; DM1 – diabetes mellitus 1. typu; MAU – mikroalbuminurie; * u pacientů s velmi vysokým rizikem (osoby s KVO a současně další rizikové faktory – diabetes mellitus, metabolický syndrom, časné po akutním koronárním syndromu, po aorto-koronárním bypassu) jsou cílové hodnoty až 1,5 mmol/l.			

ICHS a KVO (3) a zvýšení HDL-ch riziko redukuje. Metaanalýza velkých epidemiologických studií prokázala, že vyšší hladina HDL-ch o 0,025 mmol/l znamená nižší riziko ICHS o 3 % u žen a o 2 % u mužů (3). Z hlediska reziduálního rizika jsou velmi zajímavé výsledky subanalýz intervenčních studií se statiny. Pacienti se sníženým HDL-ch užívající statin měli stejně vysoké riziko jako pacienti na placebo, kteří měli hladinu HDL-ch fyziologickou (4, 5). Pokud tedy chceme snížit reziduální riziko u osob léčených statiny, měli bychom se snažit hladinu HDL-ch zvýšit na optimální hodnoty (tabulka 2).

Zvýšené triglyceridy
a reziduální riziko KVO

Zvýšená koncentrace triglyceridů je samostatným rizikovým faktorem ICHS pro muže i pro ženy, bez ohledu na další rizikové faktory (6). Hypertriglyceridemie zvyšuje riziko ICHS nezávisle na koncentraci LDL-ch i HDL-ch. Metaanalýza 22 studií (46 619 mužů, 10 864 žen) publikovaná v roce 1998 prokázala, že zvýšení koncentrace Tg o 1 mmol/l znamená zvýšení relativního rizika koronární příhody u mužů o 15 % a u žen o 37 % (7).

Malé denzní LDL₃
a reziduální riziko KVO

Zmnožení frakce malých LDL₃ je rizikovým faktorem, který může zvyšovat riziko ICHS až 4x a riziko infarktu myokardu až 6x (8). Byla prokázána pozitivní korelace, nezávislá na přítomnosti dalších rizikových faktorů (věk, krevní tlak, kouření), mezi hladinou LDL₃ a progresí angi-

ografických změn na koronárních arteriích (9). Existuje pozitivní korelace mezi velikostí LDL částic a rizikem infarktu myokardu (10). Přítomnost LDL₃ je spjata především s hypertriglyceridemií a s hyperinzulinémií (inzulinorezistencí).

Apolipoprotein B (apo B) jako
ukazatel reziduálního rizika

Koncentrace apo B v krvi odráží počet všech aterogenních lipoproteinových částic (nejen částic LDL, ale i VLDL a IDL) a může být i ukazatelem přítomnosti malých LDL₃. Je dobrým ukazatelem reziduálního rizika u osob s hypertriglyceridemií, metabolickým syndromem a s diabetes mellitus či s inzulinorezistencí, u nichž lze předpokládat zmnožení dalších lipoproteinů bohatých na Tg. U těchto osob je apo B lepším prediktorem prognózy než LDL-ch (11). Cílové hodnoty apo B jsou uvedeny v tabulce 3. Známkou zvýšeného rizika je koncentrace apo B > 1,2 g/l, vysoké riziko mají osoby, které mají současně apo B > 1,2 g/l a Tg > 1,5 mmol/l.

Ovlivnění reziduálního rizika

Intervenční studie prokázaly, že zvýšení HDL-ch a snížení mírně zvýšené hladiny Tg vede ke snížení rizika KVO, a to i bez ovlivnění LDL-ch (12). Ke snížení reziduálního rizika zatím neexistuje univerzální lék, řešením ale může být kombinace vhodných hypolipidemik, které pomáhají dosáhnout nejen cílového LDL-ch, ale i optimálních hodnot HDL-ch, triglyceridů, apo B, a které sníží počet malých LDL₃, ev. i lipoproteinu (a). Základem všech kombinací hypolipidemik je statin, který sníží LDL-ch. Prvním

Tabulka 2. Optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triglyceridů

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

Tabulka 3. Cílové hodnoty apolipoproteinu B (4)

	Populace obecně	Bez KVO, riziko ≥ 5 %, DM2, DM1 s MAU	Přítomnost KVO
apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l*
Vysvětlivky: KVO – kardiovaskulární onemocnění; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; DM1 – diabetes mellitus 1. typu; MAU – mikroalbuminurie; * u pacientů s velmi vysokým rizikem (osoby s KVO a současně další rizikové faktory – diabetes mellitus, metabolický syndrom, časné po akutním koronárním syndromu, po aortokoronárním bypassu) jsou cílové hodnoty až 1,5 mmol/l.			

krokem ke zvýšení HDL-ch a snížení triglyceridů by měla být opatření nefarmakologická: nekouření, racionální strava, úprava tělesné hmotnosti a pravidelná fyzická aktivita. Pokud to nestačí k dosažení optimálních hodnot HDL-ch a triglyceridů (tabulka 2), je vhodné přidat do kombinace další hypolipidemikum. Nejčastěji jsou u nás přidávány fibráty, největšího vzestupu HDL-ch a poklesu triglyceridů lze ale dosáhnout kyselinou nikotinovou, která současně snižuje významně LDL-ch a jako jediné hypolipidemikum snižuje i koncentraci lipoproteinu (a). Pro kyselinu nikotinovou jsou také důkazy z intervenční studie CDP (Coronary Drug Project) o tom, že snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu (13). Při monitorování účinnosti léčby kombinací hypolipidemik je velmi dobrým ukazatelem poklesu rizika (kromě hladiny LDL-ch, triglyceridů a HDL-ch) koncentrace apo B (cílová hodnota viz tabulka 3). Časnou, intenzivní a kombináční léčbou zaměřenou na ovlivnění jednotlivých komponent reziduálního rizika lze dosáhnout snížení počtu cévních příhod až na polovinu. Příkladem významu komplexní intervence rizikových faktorů je např. dánská studie STENO, ve které je po dobu 15 let sledována skupina nemocných s diabetes mellitus 2. typu s mikroalbuminurií (14). Nemocní byli rozděleni do dvou skupin podle způsobu léčby: v první skupině byly rizikové faktory (krevní tlak, krevní lipidy, glykemie) léčeny intenzivně, ve druhé pak „běžným“ či „konvenčním“ způsobem. Intenzivní komplexní léčba vedla ke snížení počtu kardiovaskulárních příhod o více než polovinu, kardiovaskulární mortalita poklesla o 59 %, celková úmrtnost se snížila o neuvěřitelných 46 %. Léčba přitom neprobíhala na specializovaných pracovištích, ale v podmínkách primární péče, a přinesla pro nemocné i zvýšení kvality jejich života.

Závěr

Při léčbě nemocných s dyslipidemií s vysokým rizikem KVO je třeba komplexní intervence zaměřené nejen na LDL-ch (statiny), ale i na ovlivnění tzv. reziduálního rizika, které je u osob s DLP dáno především sníženou hladinou HDL-ch a zvýšenými triglyceridy. Součástí snahy o snížení reziduálního rizika musí být režimová opatření, farmakologická intervence reziduálního rizika u osob s DLP pak spočívá v kombinaci hypolipidemik. V současné době je dostupná kombinace statin + fibrát, ideální se ale jeví (zatím nám nedostupná) kombinace statin + niacin. Cílovou skupinou pro tuto léčbu jsou nemocní s kombinovanou dyslipidemií, nejčastěji osoby s metabolickým syndromem,

diabetes mellitus 2. typu nebo s inzulinorezistencí. Dobrým ukazatelem výše rizika i úspěšnosti intervence je apo B. Uvedenými postupy lze snížit reziduální riziko KVO a zlepšit prognózu nemocných ve vysokém riziku.

Literatura

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
2. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. HDL cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
3. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835.
4. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 1998; 97: 1453–1460.
5. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. The effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. *Circulation* 2000; 102: 1893–1900.
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219.
7. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B–12B.
8. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*, 106, 1994: 241–253.
9. Watts GF, Mandalia S, Brunt JN, et al. Independent associations between plasma lipoprotein subfraction levels and the course of coronary artery disease in the St. Thomas' Atherosclerosis regression study (STARS). *Metabolism* 1993; 42: 1461–1467.
10. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1996; 18, 276(11): 882–888.
11. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten country panel. *J Intern Med* 2006; 259: 247–258.
12. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. 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.
13. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 1245–1255.
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 7, 358 (6): 580–591.
15. Vavrková 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: 181–197.

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

*Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
vladimir.soska@fnusa.cz*
