

KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ A HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Hypolipidemika jsou standardní součástí léčby nemocných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Riziko stanovujeme vyhonocením co největšího počtu rizikových faktorů s pomocí algoritmů (např. SCORE). Odhad rizika lze zpřesnit při využití moderních metod neinvazivní detekce aterosklerózy. Rozhodnutí o hypolipidemické farmakologické léčbě závisí na míře rizika a koncentraci sérových lipidů. V první řadě se intervence zaměřuje na dosažení cílových hladin LDL-c, dalšími cíli jsou normalizace hladiny triglyceridů a zvýšení koncentrací HDL-c. Řada nemocných bude profitovat z péče specializovaných pracovišť, která povedou léčbu vysokými dávkami či kombinací hypolipidemik, budou zajišťovat péči o nemocné s geneticky podmíněnými riziky.

Klíčová slova: hypolipidemická léčba, statiny, ezetimib, fibráty, kardiovaskulární riziko, zobrazovací techniky, specializovaná péče.

Med. Pro Praxi 2007; 2: 70–72

Léčiva ovlivňující hladiny krevních tuků (tradičně hypolipidemika) mají dobře popsané příznivé působení na snižování rizika kardiovaskulárních příhod, které je významné bez ohledu na věk, pohlaví, přidružená onemocnění a v zásadě i bez ohledu na koncentrace aterogenních lipidů před léčbou (1). Není divu, že hypolipidemická léčba se stala (nebo alespoň měla stát) standardní součástí léčby nemocného se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Jaké jsou v současnosti správné postupy indikace hypolipidemické léčby? Jak vyšetřit nemocného se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem? Kdy pacienta odesílat k vyšetření specialistou? Na tyto a další otázky se snaží nalézt odpovědi následující text.

Stanovení kardiovaskulárního rizika

Existuje řada algoritmů, které s větší či menší přesností odhadují pravděpodobnost, že v určitém sledovaném období dojde u vyšetřovaného k infarktu myokardu nebo mozkové mrtvici. Míra rizika závisí nejen na konstelaci rizikových faktorů u jedince, ale také na celkové míře kardiovaskulárního rizika ve sledované populaci. Šance, že vyšetřovaný z oblasti s obecně nízkým rizikem (např. jižní Evropa) bude mít cévní příhodu, je při stejné konstelaci rizik relativně nižší než v oblasti vysokého rizika (severní Evropa). Proto mělo smysl zavést v Evropě nový skórovací systém – SCORE, který vychází z rozsáhlého sledování více než 200 000 osob v Evropě (2). Je ale nutné si uvědomit, že tento systém není vhodný pro osoby, které řadíme přímo do kategorie vysokého rizika (tabulka 1). Existuje také řada faktorů, které vypočtené riziko podle algoritmu SCORE zvyšují a mohou tak měnit i naše rozhodování o terapeutickém přístupu (tabulka 2). Stanovení rizika podle SCORE vyžaduje znalost základních laboratorních parametrů, anamnézy a samozřejmě fyzikální vyšet-

ření. Zjištěné riziko ve většině případů jednoznačně určí další postup, ale u části vyšetřovaných spadajících do „přechodné zóny“ intermediárního rizika je nutné odhad rizika dále zpřesnit a k tomu mohou sloužit další možnosti.

Další metody pro odhad KV rizika

Při nejednoznačné klasifikaci nemocného do rizikové kategorie a tam, kde váháme s indikací invazivních vyšetření a (nejčastěji) se zahájením farmakologické léčby, máme v současnosti možnosti, jak odhad rizika dále zpřesnit. Z biochemických vyšetření je to především stanovení koncentrace apoproteinů (apo) – apoA1 a apoB, jejichž poměr je v epidemiologických sledováních nejpřesnějším rizikovým ukazatelem (vyjadřuje rovnováhu anti- a pro-aterogenních lipoproteinů). Přesvědčivě to ukázala například celosvětová studie INTERHEART, ve které

byl poměr apoB/apoA1 nejcitlivějším prediktorem rizika koronárních příhod ze všech sledovaných parametrů (tabulka 3) (3).

Zvláštní postavení mají zobrazovací metody, kterými ověřujeme přítomnost aterosklerotického postižení tepenné stěny. Nejdostupnější a nejrozšířenější metodou je ultrazvuk krčních tepen. Nález aterosklerotických plátů či stenóz v karotickém řečišti je u většiny „sporných“ pacientů jednoznačnou indikací k zahájení hypolipidemické léčby. Rozšíření tloušťky intimomediálního komplexu naproti tomu samo o sobě farmakologickou léčbu nezdůvodňuje. Z dalších zobrazovacích metod nám může pomoci zjištění kalcifikovaných aterosklerotických lézí ve velkých tepnách (aorta, ilické tepny) na prostých rentgenových snímcích. Zvláštní postavení má CT angiografie koronárních tepen, případně tzv. kalciové skóre nebo kalciový scan,

Tabulka 1. Stavy s vysokým kardiovaskulárním rizikem

stav po kardiovaskulární příhodě aterosklerotické etiologie

diabetes mellitus 2. typu nebo 1. typu s mikroalbuminurií
závažné familiární dyslipidémie (LDL cholesterol > 6 mmol/l, celkový cholesterol > 8 mmol/l)
arteriální hypertenze s TK > 180/110 mmHg
chronické renální onemocnění
prokázaná subklinická ateroskleróza

Tabulka 2. Stavy zvyšující riziko odhadnuté pomocí tabulek SCORE

1. věk blíží se další věkové kategorii	
2. pozitivní rodinná anamnéza KVO	u prvorodných příbuzných: muži < 55 let, ženy < 65 let
3. asymptomatická preklinická ateroskleróza	UZ karotid, kalcifikace tepen, pozitivní kalciový CT scan
4. nižší koncentrace HDL-c	muži < 1 mmol/l, ženy < 1,2 mmol/l
5. vyšší koncentrace TG	TG > 1,7 mmol/l
6. porušená glukózová tolerance	glykémie: nalačno < 7,0 mmol/l ve 2. hodině OGTT 7,8–11,0 mmol/l
7. zvýšení Lp(a), apoB, hsCRP	
8. fyzická inaktivita, nadváha nebo obezita	

Tabulka 3. Rizikové faktory infarktu myokardu ve studii INTERHEART

	prevalence	případy (%)	OR adjustované k věku, pohlaví a kouření (99% CI)
	kontroly (%)		
kouření	48,12	65,19	2,27 (2,11–2,44)
diabetes	7,52	18,45	3,08 (2,77–3,42)
hypertenze	21,91	39,02	2,48 (2,30–2,68)
abdominální obezita	33,32	46,31	2,24 (2,06–2,45)
ovoce a zelenina denně	42,36	35,79	0,70 (0,64–0,77)
fyzická aktivita	19,28	14,27	0,72 (0,65–0,79)
konzumace alkoholu	24,45	24,01	0,79 (0,73–0,86)
apoB/apoAI	20,0	33,49	3,87 (3,39–4,42)
kombinace všech rizik			129,2 (90,24–184,99)

tedy vyšetření kvantifikující množství kalcia depovaného ve změněné stěně koronárních arterií (4). Posledně zmíněná vyšetření jsou sice dostupná, ale i vzhledem k jejich ceně by jejich indikace měla patřit do rukou specialistů.

Nález zobrazení metod je třeba korelovat s dalšími faktory (především věkem) a volba léčebného postupu bude i po zjištění tzv. subklinické aterosklerózy (asymptomatické změny tepenné stěny) záviset na celkovém zhodnocení stavu nemocného a přínosu z léčby v dané konkrétní situaci.

Rozhodnutí o hypolipidemické farmakoterapii

Indikujeme-li léčbu některým z preparátů ze skupiny hypolipidemik, musíme mít na paměti několik zásad. Jde o rozhodnutí na celý život. Výběr typu a konkrétního preparátu se řídí biochemickým nálezem, přidruženými onemocněními, nutností konkomitantní terapie a tolerancí nemocného. V současnosti platí požadavek dosáhnout v první řadě snížení hladiny LDL-cholesterolu (LDL-c) a dosažení cílové hodnoty. Podle výsledků posledních intervenčních studií byly cílové hodnoty LDL-c dále sníženy a u osob s manifestními onemocněními aterosklerotické etiologie se snažíme o snížení LDL-c pod 2 mmol/l (5). K ovlivnění LDL-c používáme statiny, ezetimib a pryskyřice v monoterapii nebo kombinaci.

U nemocných s vyšší hladinou triglyceridů (TG) platí základní požadavek na dosažení cílové hladiny LDL-c, a proto i u nich zahajujeme farmakoterapii LDL-c snižujícím lékem. Výjimku tvoří skupina nemocných s významnou hypertriglyceridémií (TG > 5 mmol/l), kde bychom měli jako lék první volby používat fibrát nebo niacin (druhý jmenovaný je v ČR bohužel nedostupný). Takové doporučení uplatníme zejména v případech nemocných s triglyceridémií nad 10 mmol/l, protože ti nemocní jsou ohroženi vznikem akutní pankreatitidy a je nutné hladinu TG snížit pod tuto

mez v co nejkratší době. Pokud monoterapie fibrátem nevede k dosažení cílové hodnoty LDL-c, je na místě kombinační léčba se statinem; nově jsou dostupná data potvrzující účinnost i pro kombinaci s ezetimibem (6, 7).

V případech nemocných s vysokým rizikem a nízkou hladinou HDL-cholesterolu (HDL-c) jako dominantní poruchou metabolismu sérových lipidů je možné indikovat farmakoterapii zaměřenou na zvyšování HDL-c. V naší praxi jsou to opět fibráty, protože nejúčinnější HDL-c zvyšující léčivo – niacin – nemáme k dispozici.

Jak může rizikovým nemocným pomoci specialista?

V době částečně uvolněné preskripce hypolipidemik (simvastatin 10–80 mg, atorvastatin 10–20 mg, fluvastatin 40 mg), po výrazném poklesu jejich cen a při možnostech relativně jednoduchého a spolehlivého odhadu rizika podle rizikových algoritmů je pravdou, že většinu osob se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a dyslipidémií může léčit lékař primární péče. Specialista má pomáhat v případech, kdy monoterapie nevede k dosažení terapeutických cílů. Ačkoli je kombinační hypolipidemická farmakoterapie stejně bezpečná jako monoterapie, je jistě lépe, jestliže léčbu více hypolipidemiky indikuje a zahajuje specialista (8). Další skupinou nemocných, kteří by měli specialistu navštívit, jsou ti, kteří hypolipidemickou léčbu netolerují. S narůstajícími poznatky o prospěchu z hypolipidemické léčby v různých skupinách nemocných se zvyšuje absolutní počet uživatelů hypolipidemik, a proto i přes vynikající snášenlivost stou-

pá počet osob s lékovou intolerancí. Třetí oblastí, v níž má konzultace se specialistou zcela jistě své místo, jsou pacienti s předčasnou aterosklerózou bez zjevných rizikových faktorů, u kterých je třeba pátrat po příčinách a případně indikovat speciální vyšetření. Návštěva specialisty je samozřejmostí u nemocných s recidivou vaskulární příhody při léčbě. V neposlední řadě by specialistou měli být kontrolováni polymorbidní nemocní s nutností intervence více rizik současně, s nezbytností polyfarmakoterapie a obecně také osoby s velmi vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací (nemocní s manifestní aterosklerózou a přetrvávajícími rizikovými faktory) (9). Spolupráce se specialistou může probíhat formou pravidelných kontrol nebo nepravdivých konzultací k nastavení léčby případně stanovení dalšího postupu. V České republice je dobrá síť odborníků, kteří mohou v případě potřeby nemocné vyšetřit a kontrolovat. Kontakty na pracoviště specializovaná na léčbu poruch metabolismu lipidů a kardiovaskulární prevenci lze mimo jiné nalézt na stránkách České společnosti pro aterosklerózu (www.athero.cz).

Závěr

Používání hypolipidemik jako jednoho ze základních nástrojů ke snížení výskytu kardiovaskulárních onemocnění se (naštěstí) stalo běžnou součástí léčebných strategií. Na druhé straně dochází v této oblasti k neustálým změnám a tak, jak se mění odborná doporučení, jsme nuceni měnit své praktické postupy (10, 11). Některá vyšetření se přenesla z oblasti výzkumné do oblasti praktické. Postupně si zvykáme na častější indikaci vyšší dávky statinů, stále více nemocných je léčeno kombinací dvou hypolipidemik, někteří jsou léčeni trojkombinací. Hledáme způsoby, jak se vyrovnávat s nežádoucími účinky a jak jim předcházet. Lze jen doufat, že spolu s dalšími postupy se podaří i zlepšeným využitím hypolipidemik dále snížit počet nemocných s kardiovaskulárními příhodami.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR 8328–3.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika
1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: vrablikm@seznam.cz

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. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A et al. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.

3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952. imaging techniques.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey CN et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239
5. Bultas J. Kombinační léčba dyslipidemií. *Interní Med* 2006, 7–8:314–322.
6. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 897–905.
7. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 746–755.
8. Vrablík M, Štulc T, Králíková E et al. Statiny, fibráty a jejich kombinace v léčbě hyperlipoproteinemií. *Medicína po promoci* 2004, 5 (4): 53–59.
9. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007 Jan 2;115(1):114–126. Epub 2006 Dec 27.
10. Cífková R a členové pracovní skupiny. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Cor Vasa* 2005, 47(9Suppl): 3–14.
11. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al.; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.