

Hypolipidemická terapie v rukou praktického lékaře

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D., MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., prof. MUDr. Richard Česka, CSc.

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou mortality a morbidit v naší zemi. Dyslipidemie je jeden z kauzálních parametrů, jehož ovlivněním můžeme KV riziko výrazně snížit. Volba vhodného hypolipidemika bývá často klíčová v cíleném ovlivnění lipidového spektra. Je nutné, pokud možno, co nejpečlivěji dodržovat doporučené cílové hodnoty. Ale na opačnou stranu je nutné si uvědomit, že léčbu musíme často individualizovat. Při terapii hypolipidemiky je důležitá kontrola jednak vlastního lipidogramu, jednak „bezpečnostních“ ukazatelů. Podávání hypolipidemik je bezpečné a laboratorní ukazatele je nutno korelovat s eventuálními subjektivními obtížemi pacienta. Pouze komplexní intervencí všech rizikových faktorů docílíme účinného snížení KV rizika pacienta.

Klíčová slova: dyslipidemie, hypolipidemická terapie.

Hypolipidemic therapy in the hands of a general practitioner

Cardiovascular disease is the most common cause of mortality and morbidity in the Czech Republic. Dyslipidemia is one of the causal parameters by affecting which the cardiovascular risk can be reduced substantially. Selecting a proper hypolipidemic drug is often crucial in selectively affecting the lipid spectrum. If possible, it is necessary to adhere to the recommended target levels as closely as possible. On the other hand, however, it is necessary to realize that the treatment often has to be individualized. In hypolipidemic therapy, monitoring the patient's lipid panel as well as the "safety" indicators is of importance. The administration of hypolipidemic drugs is safe and laboratory markers need to be correlated with possible subjective complaints of the patient. Only a comprehensive intervention with all the risk factors may result in an effective reduction in the cardiovascular risk of the patient.

Key words: dyslipidemia, hypolipidemic therapy.

Med. praxi 2011; 8(7 a 8): 316–320

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují stále nejčastější příčinu mortality a morbidit v České republice. Kardiovaskulární riziko stoupá s kumulací rizikových faktorů aterosklerózy. Věk, pohlaví a genetické dispozice ovlivnit „zatím“ nemůžeme, nicméně obezitu, arteriální hypertenzi, diabetes mellitus, kouření a zejména dyslipidemii ovlivnit umíme. Současná přítomnost dyslipidemie a arteriální hypertenze riziko KVO zvyšuje 9x a pokud je pacient navíc kuřák, stoupá riziko 16x.

Základem léčby dyslipidemie je jistě nefarmakologická terapie, nicméně většinou kauzální je léčba farmakologická. Lékem volby jsou inhibitory hydroxymethylglutaryl-, koenzym A reduktázy, statiny. Od jejich objevení v sedmdesátých letech (Japonsko) se zvyšuje jejich preskripce geometrickou řadou. Zvýšení jejich použití je dáno jednak velkou bezpečností této skupiny léků, ale zejména obrovským počtem pozitivních dat z velkých klinických mortalitně-morbiditních studií. Určitým „škrálopem“ byla cerivastatinová aféra (rabdomyolýza po podání cerivastatinu v kombinaci s gemfibrozilem), která je již historií. Nicméně tato událost nás musí nutit stále k určité obezřetnosti při podávání statinů. Tím je myšlena zejména pravidelná kontrola

jaterních testů, kreatininký a zejména cílená anamnéza eventuálních subjektivních obtíží pacienta. Pokud při monoterapii i kombinační terapii nepřesahuje hodnota kreatininký (CK) desetinásobku normy, při negativních subjektivních obtížích pacienta, není nutné statinovou terapii přerušovat či snižovat dávky. Stejně tak nemá mnoho racionálních podkladů podávání dávek statinů obden, či ½ tbl. Dnes je na českém farmakologickém trhu tolik lékových variant, že toto „alternativní“ podávání nemá opodstatnění a jistě snižuje complianci pacienta.

Výjimkou, kdy nezahajujeme hypolipidemickou terapii statinem, je významná hypertriglyceridemie, kde je lékem volby fibrát (fenofibrát). Fibráty jsou také vhodné do kombinační terapie se statinem u pacientů se smíšenou dyslipidemií. S neblahým nárůstem výskytu obezity a diabetes mellitus 2. typu se smíšená dyslipidemie

stává jednou z nejčastějších poruch metabolismu lipoproteinů. A právě kombinační terapie statin+fibrát má své místo u těchto pacientů. Zde je nutné zdůraznit, že kombinační hypolipidemická terapie má své indikace, bude stále častěji používána a eventuální obavy o bezpečnosti této formy terapie jsou zbytečné.

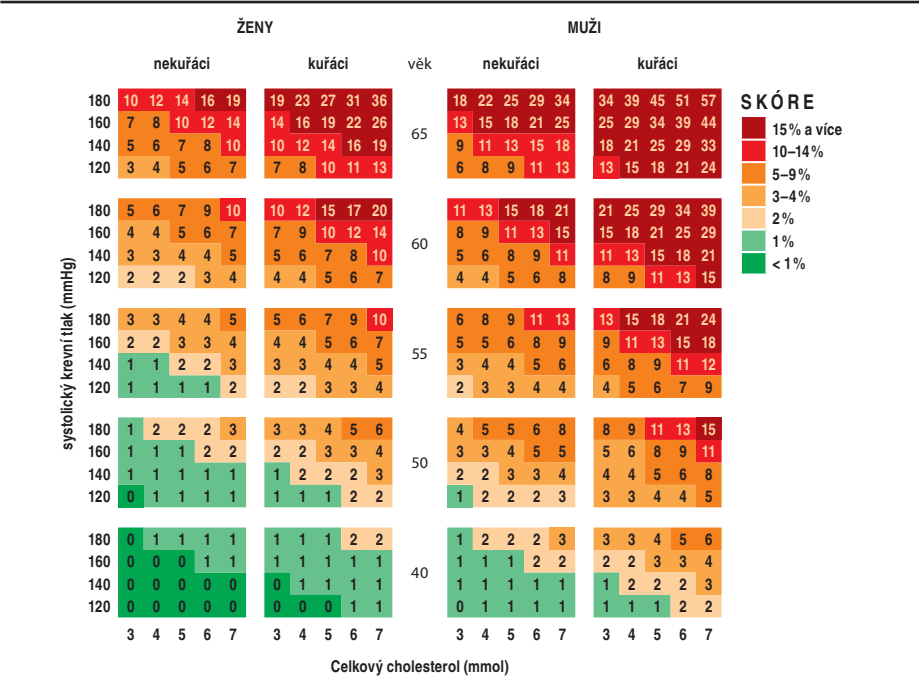
Dalším lékem do kombinační terapie je ezetimib, který je užíván u pacientů s hypercholesterolemií. Ezetimib je indikován u pacientů, kde není dosaženo cílových hodnot celkového a/či LDL cholesterolu za použití maximálních tolerovaných dávek statinů. V České republice je dostupná fixní kombinace simvastatin+ezetimib, nicméně v dávce pouze 10 nebo 20 mg simvastatinu.

Novinkou roku 2011 v hypolipidemické terapii je Tredaptive, fixní kombinace niacinu a inhibitoru prostaglandinového „flushového“ recep-

Tabulka 1. Doporučené cílové hodnoty u vybraných skupin pacientů (převzato z doporučení České společnosti pro aterosklerózu, 2007)

Pacient	obecné populace	bez KVO*, rizikem $\geq 5\%$ dle SCORE, T2DM**, T1DM s MAU***	s KVO
Celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4 mmol/l
LDL cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l
* KVO – kardiovaskulární onemocnění, ** T2DM – diabetes mellitus 2. typu, *** T1DM s MAU, diabetes mellitus 1. typu s mikroalbuminurií			

Tabulka 2. Výpočet kardiovaskulárního rizika dle projektu SCORE pro českou populaci (převzato z www.athero.cz)



toru v podkoží – laropiprantu. Tato kombinace výrazně snižuje frekvenci vzniku dominantního nežádoucího účinku podávání niacinu, flushe. Vliv niacinu na lipidové spektrum (pokles LDL, TG, vzestup HDL) zůstává identický.

Kterého pacienta léčíme?

Rozhodnutí správného načasování zahájení hypolipidemické terapie nebývá v některých případech jednoduché. Pro některé skupiny pacientů máme jednoznačná guidelines. U pacientů v sekundární prevenci či u pacientů s diabetes mellitus 2. typu je hypolipidemická terapie nedílnou součástí komplexní léčby onemocnění a nejdůležitějším kritériem je dosahování cílových hodnot. Cílové hodnoty léčby nejen u těchto pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. Další jednoznačnou indikaci k hypolipidemické farmakoterapii mají pacienti s familiární hypercholesterolemií s vysokými hodnotami cholesterolu, s rodinnou anamnézou předčasné manifestace aterosklerózy a u některých z nich

dokonce s již detekovatelnými prvními známkami aterosklerotických projevů (např. ztlustění intimo-mediální tloušťky karotid dle ultrazvuku). Tito pacienti by měli být v péči specializovaných center projektu MedPed (www.athero.cz) a zařazeni do registru tohoto projektu. I u této skupiny „indikovaných“ pacientů postupujeme u některých z nich individuálně. Jisté nelze zpochybňovat doporučení odborných společností, nicméně i tyto odborné společnosti dnes doporučují jistou individualizaci terapie. Tento myšlenkový trend preferuje zohlednit všechny faktory ovlivňující stav pacienta (komorbiditu, věk, biologický věk, rodinnou anamnézu, polypragmazií, ekonomické možnosti). De facto se vracíme ke slovům našich učitelů: „Léčme pacienta a nikoliv výsledky.“ Jiná situace nastává u asymptomatických pacientů s méně vyjádřenými, ale přítomnými rizikovými faktory aterosklerózy. Vymysleme si např. pacienta ve věku 50 let, s nadváhou, nekuřáka s hodnotou celkového cholesterolu 6 mmol/l a triglyceridů 3,4 mmol/l. Vypočítaná

Nefarmakologická terapie

Režimová opatření jsou nezbytnou součástí hypolipidemické terapie u všech skupin našich pacientů, ať zahájíme agresivní hypolipidemickou terapií, či režimová opatření zůstanou jedinou intervencí. Cílená a pravidelná edukace musí být běžnou součástí péče o rizikového pacienta. V této části terapie nám může podstatně pomoci sestra zkušená v edukaci pacienta. Podrobně rozepisovat výživová doporučení pro pacienty s dyslipidemií by bylo téma minimálně pro jedno komplexní sdělení, tato doporučení lze shrnout na preferenci nenasycených mastných kyselin nad nasycenými mastnými kyselinami s celkovým doporučeným denním příjmem tuku 30 % z celkové denní energetické bilance. Příklady některých (ne)doporučených potravin jsou v tabulce 3.

Pravidelná pohybová aktivita by měla být pevnou součástí životosprávy našich pacientů, i pokud se jedná o pacienta s zatím normálním lipidogramem. Lze předpokládat, že i tento zdravý člověk, se při dnešní energeticky bohaté stravě, sedavém způsobu života, časem může vypracovat do pacienta s poruchou metabolismu lipoproteinů. Pacienty bychom měli k pohybové aktivitě cíleně motivovat, přesvědčit je o faktu, že pohybová aktivita je nezbytnou součástí léčby a prevence metabolických chorob. Nejedná se jen o pravidelnou pohybovou aktivitu 3x týdně 30–45 min, ale i cílené vyhledávání fyzické zátěže během dne (preference schodů před výtahem, vystoupení z tramvaje o zastávku dříve a dojítí pěšky aj.).

Tabulka 3. Příklady potravin (ne)vhodných při dyslipidemií

Pacient s:	Hypercholesterolemií		Hypertriglyceridemií	
	Doporučené	Nevhodné	Doporučené	Nevhodné
Potraviny:	ryby, králík, kuře bez kůže, libové maso	vepřové, hovězí, uzeniny, paštiky, vnitřnosti	celozrnné pečivo, nízkotučné mléčné výrobky	bílé pečivo, plnotučné mléčné výrobky
	zelenina, ovoce, luštěniny, 2 dcl bílého či červeného vína denně	máslo, smetana, čokoláda	ořechy, rostlinné oleje	alkohol, zejména pivo a destiláty

Tabulka 4. Vliv jednotlivých hypolipidemik na lipidové parametry, průměrné hodnoty dle klinických studií, SPC

Dávka v mg	Triglyceridy	HDL cholesterol	LDL cholesterol
simvastatin 20	- 18 %	+ 6 %	- 38 %
simvastatin 40	- 28 %	+ 5,2 %	- 41 %
atorvastatin 10	- 20 %	+ 6,8 %	- 35 %
atorvastatin 20	- 23 %	+ 5,7 %	- 42 %
atorvastatin 40	- 27 %	+ 4,4 %	- 51 %
rosuvastatin 10	- 10 %	+ 14 %	- 52 %
rosuvastatin 20	- 23 %	+ 8 %	- 55 %
rosuvastatin 40	- 28 %	+ 10 %	- 63 %
fenofibrát 267	- 55 %	+ 10 %	- 30 %

Tabulka 5. Ekvipotentní denní dávky jednotlivých statinů, upraveno dle SUKL (www.sukl.cz)

Statin	Atorvas-tatin	Simvastatin	Rosuvas-tatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin
Dávka	10 mg	20 mg		80 mg	40 mg	40 mg
Dávka	20 mg	40 mg	5–10 mg		80 mg	
Dávka	40 mg		10–20 mg			
Dávka	80 mg		20–40 mg			

„Ale zvýšení dávky hypolipidemika bývá přeci jen méně bolestivé.“

Volba vhodného hypolipidemika

Preskripce statinů se řídí vyhláškou SUKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv): „Atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin a rosuvastatin je indikován u nemocných s dyslipidemií a manifestní aterosklerózou či diabetes nebo v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného dle systému SCORE (platného pro ČR) je větší nebo rovno 5 % (toto riziko musí být při iniciaci léčby uvedeno ve zdravotnické dokumentaci). Pro účinnost léčby je nejvýznamnějším ukazatelem LDL-cholesterol, jehož cílová hodnota je stanovena u osob bez manifestace aterosklerózy či bez diabetes na 2,5 mmol/l a u osob s manifestací aterosklerózy či s diabetes na 2,0 mmol/l.“

Simvastatin v dávkách 10, 20, 40 mg byl do nedávné doby nejběžněji používaným statinem. Postupně jej „vytlačují“ účinnější statiny. Nicméně není důvod proč simvastatin v dávkách 20 mg a 40 mg u pacientů s lehčí formou dyslipidemie nepoužít, pokud léčbou dosáhneme cílových hodnot. Dávka 10 mg je pro své malé účinky na lipidogram indikována u pacientů, kteří silnější dávku či jiný statin netolerují.

Atorvastatin v dávkách 10, 20, 40, 80 mg je dnes pilířem hypolipidemické terapie. Pro atorvastatin existuje obrovské množství dat z klinických studií, které nám dokazují jednak velkou bezpečnost jeho podávání, jednak velký benefit

jeho podávání na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Další výhodou je existence fixní kombinace s antihypertenzivem amlodipinem. Bohužel nejvyšší dávka v této fixní kombinaci na našem trhu je 10 mg atorvastatinu.

Rosuvastatin, novinka na českém trhu posledních dvou let, je zatím nejúčinnější statin na našem trhu. V dávkách 40 mg lze dosáhnout snížení LDL cholesterolu až o 63 %. Tímto efektem lze dosáhnout cílových hodnot i u pacientů s familiární hypercholesterolemií.

Efekt nejběžněji používané hypolipidemické terapie na lipidové spektrum a ekvipotentní dávky statinů jsou v tabulkách 4 a 5.

Fenofibrát je lékem volby u pacientů s významnou hypertriglyceridemií a/či nízkou hladinou HDL cholesterolu. Dnes prakticky nepoužívanější je mikronizovaný fenofibrát. Často bývá nesprávně používán jako lék volby u pacientů s hypercholesterolemií či lehkou smíšenou dyslipidemií. Je nutno přiznat, že ve srovnání se statiny fenofibrátu chybí jednoznačný průkaz vlivu léčby na KV mortalitu a morbiditu.

Pravastatin fluvastatin a lovastatin jsou skupinou statinů, které jsou indikovány u pacientů s intolerancí výše popsanych statinů. Nicméně pokud i jimi dosáhneme cílových hodnot, není důvod je vysazovat.

Ezetimib, niacin/laropiprant jsou preskripčně omezeny pro odborné ambulance.

Velkým průlomem je možnost preskripce kombinací terapie statin+fibrát pro praktické lékaře. Kombinace statinu a fibrátu je indiková-

na u nemocných s nedostatečnou kontrolou hypertriglyceridemie a sníženou hodnotou HDL cholesterolu. Tato kombináční terapie je a pravděpodobně bude stále více preskribovanou terapií. A zde je nutné opakovat, že podávání kombináční terapie je bezpečné, výskyt nežádoucích účinků se kombinací zvyšuje pouze nevýznamně.

Které parametry kontrolovat a v jakém časovém odstupu?

Délka časového intervalu kontrol je opět individuální dle jednotlivého pacienta. Plný efekt statinové terapie se projeví za cca 5 týdnů. Proto by první kontrola měla být v odstupu cca 2 (3) měsíců po zahájení či úpravě terapie. Při této kontrole by měla být provedena kontrola transamináz (ALT, AST), kreatinkinázy (CK) a samozřejmě lipidogramu. Pokud nedochází ke změnám jaterních testů, CK a neupravujeme dávku hypolipidemika, jsou vhodné pravidelné kontroly těchto parametrů v intervalu 6 měsíců.

Pokud dojde k elevaci CK do 10násobku normy a ALT a AST do 3násobku normy, kontrolu provádíme časněji, cca za 14 dní (1 měsíc), event. při obtížích pacienta ihned. Při vyšší elevaci sledovaných hodnot či subjektivních obtížích pacienta terapii přerušujeme a pátráme po event. jiné etiologii elevace (viróza, velká fyzická námaha, jiné léky, ATB aj.). Po poklesu hodnot je možno v terapii statinem pokračovat a při event. dalším vzestupu hodnot terapii přerušit a změnit hypolipidemikum. Pokud po změně hypolipidemika opět dochází k vzestupu sledovaných parametrů, je vhodné pacienta odeslat do odborného centra.

Aterogenní Index Plazmy, apolipoprotein A, apolipoprotein B

Během terapie monitorujeme základní parametry, celkový, HDL-, LDL-cholesterol a triglyceridy. Jako další parametry je možno stanovit apolipoproteiny A a B, které nám upřesní riziko pacienta. Apolipoprotein B určuje „aterogenitu“ LDL částic a stejně jako u LDL-C platí: „Čím níže, tím lépe.“

Jeho stanovení nabývá na významu u pacientů s hypertriglyceridemií. Při zvýšené hodnotě triglyceridů je hodnota LDL cholesterolu falešně nízká. Může nám pomoci rozhodnout se o terapii např. pacienta s LDL cholesterolem 3 mmol/l, kdy pacienta s hodnotou apo B 0,75 mmol/l léčit nebudeme, kdežto u pacienta s hodnotou apo B 1,2 mmol/l léčbu zahájíme či upravíme. Na opačném pólu stojí apolipoprotein A, kde naopak platí: „Čím výše, tím lépe.“

Aterogenní index plazmy zohledňuje hypertriglyceridemii a hodnotu HDL cholesterolu a koreluje se skutečným KV rizikem pacienta. Lze vypočítat dle vzorce: $AIP = \log(TG/HDL-C)$. V běžné klinické praxi lze logaritmy hůře aplikovat, ale tento index můžeme jednoduše stanovit doplněním hodnot TG a HDL-C do kalkulatoru na internetových stránkách: <http://www.biomed.cas.cz/fgu/aip/kalkulator.php>. Kdy hodnota AIP pod 0,11 určuje nízké riziko, hodnota AIP v rozmezí 0,11–0,21 určuje střední a AIP nad 0,21 zvýšené riziko.

Kdy poslat pacienta dále....

Pokud se nepodaří dostupnou hypolipidemickou terapií (nedostatečná dávka, intolerance léků, nemožnost podávání kombináční terapie) dosáhnout cílových hodnot lipidogramu, je vhodné pacienta odeslat do odborného centra či na interní ambulanci. Zde je možnost podávání zejména kombináční terapie. Ve specializovaném centru je dnes již často běžnou praxí kombinace statin+fibrát, statin + ezetimib, statin+ezetimib+fibrát, statin+niacin či statin+fibrát+niacin.

Předpokladem zůstává, že pokud je pacient v zavedené péči kardiologa, diabetologa či nefrologa, je i hypolipidemická terapie součástí komplexní terapie, vedle antiarytmik,

antiagregační či antidiabetické terapie (CAVE: lékové interakce).

V dnešní době je počet specializovaných center dán a stejně tak je dána jejich kapacitní možnost. Aby byla specializovaná centra schopna pojmout nové pacienty, je nutné, aby praktický lékař převzal do své péče pacienta, který je uspokojivě kompenzovaný na „standardní“ chronické medikaci, kterou může praktický lékař předepisovat.

Závěr

Hypolipidemická terapie je v dnešní době běžnou součástí komplexní terapie pacienta. Pokud se nejedná o pacienta v sekundární prevenci (po IM, CMP) je většinou prvním lékařem zvažujícím zahájení této terapie praktický lékař. Správné načasování farmakoterapie a volba vhodného farmaka je velmi důležitá. V rozhodování napomáhají doporučení odborných společností a tabulky na výpočet kardiovaskulárního rizika, např. SCORE, platná pro Českou republiku. Po zahájení farmakoterapie je nutná pravidelná monitorace jaterních testů (zejména ALT, AST) a kretinkinázy (CK). Pokud dojde k lehké elevaci sledovaných „bezpečnostních“ ukazatelů a pacient je bez subjektivních obtíží, není důvod terapii přerušovat. Nicméně je důležité provést časnou kontrolu a poučit pa-

cienta o nutnosti přerušení terapie při výskytu event. obtíží.

Při nedosažení cílových hodnot dostupnou terapií je vhodné pacienta odeslat do specializovaného centra, kde je možnost podávání „agresivní“ hypolipidemické terapie včetně kombinace preparátů.

Literatura

1. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, Česka R, Cífková R, Freiburger T, Piřha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vráblík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitřní lékařství 2007; 53(2): 181–197.
2. www.athero.cz.
3. <http://www.biomed.cas.cz/fgu/aip/kalkulator.php>.
4. Dobiášová M. AIP – Aterogenní index plazmy jako významný prediktor kardiovaskulárního rizika: od výzkumu do praxe, Vnitř Lék 2006; 52(1).
5. Česka R. Cholesterol a ateroskleróza, Maxdorf, 2007, Praha.
6. Vráblík M, Česka R, Fait T. Otazníky kardiovaskulární prevence, Facta Medica 2009.
7. SPC přípravku atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fenofibrát, www.sukl.cz.

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 28. 6. 2011

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie
3. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 1, Praha 2, 128 00
lukas.zlatohlavek@lf1.cuni.cz

