

Doporučení pro léčbu hyperlipoproteinémií v dospělosti

Češka, R., Cífková, R., Poledne, R., Rosolová, H., Soška, V., Šimon, J., Šobra, J., Vaverková, H.,
Widímský, J. jun., Widímský, J. sen., Zadák, Z.,
za výbor České společnosti pro aterosklerózu
ČLČ 136 (8), 1997: 257-261

Ischemická choroba srdeční /ICHS/ a další komplikace aterosklerózy představují stále jednu z nejzávažnějších příčin mortality i morbidity nejen u nás, ale prakticky ve všech vyspělých státech světa. Navzdory tomu, že terapie ICHS i dalších komplikací aterosklerózy doznala v posledních letech významných změn (revaskularizační výkony, nové terapeutické i diagnostické postupy) je třeba si uvědomit, že se jedná o léčbu již rozvinutého onemocnění. Navíc řada nemocných umírá na ICHS i další komplikace aterosklerózy dříve, než se dostanou do zdravotnického zařízení.

O to více se pak dostává do popředí význam jejich prevence, ve které hraje léčba hyperlipoproteinémií mimořádně významnou úlohu.

Obsah:

[Populační přístup a strategie individuální prevence](#)

[Rizikové faktory](#)

[Klasifikace hyperlipoproteinémií](#)

[Praktický postup v dg. a terapii](#)

[Odhad rizika ICHS](#)

[Režimová opatření](#)

[Dieta](#)

[Farmakoterapie hyperlipoproteinémií](#)

[Typy hyperlipoproteinémií a výběr hypolipidemika](#)

[Kdy a jak léčit hyperlipoproteinémiie](#)

[Ovlivnění dalších rizikových faktorů](#)

[APPENDIX 1 - Zásady pro odběr krve a biochemické vyšetření](#)

[APPENDIX 2 - Diagram rizika koronární příhody](#)

[Tabulka č.1 - Rizikové faktory](#)

[Tabulka č.2 - Klasifikace hyperlipoproteinémií](#)

[Tabulka č.3 - Priority pro prevenci ICHS v praxi](#)

[Tabulka č.4 - Běžně užívaná hypolipidemika v ČR](#)

[Tabulka č.5 - Běžná hypolipidemika, dávkování](#)

[Tabulka č.6 - Průvodce léčbou Hyperlipoproteinémií](#)

[Tabulka č.7 - Cílové hodnoty pro terapii hyperlipoproteinémií \(vše v mmo1/1\)](#)

POPULAČNÍ PŘÍSTUP A STRATEGIE INDIVIDUÁLNÍ PREVENCE

Komplexní opatření pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění zahrnují podle komise expertů WHO následující přístupy:

- 1/ Populační přístup - který zahrnuje celospolečenská opatření, která by měla vést ke zlepšení životního prostředí a pozitivním změnám v životním stylu
 - 2/ Vyhledávání a léčbu vysoce rizikových jedinců
 - 3/ Sekundární prevenci u osob s již manifestní ICHS či jinou manifestací aterosklerózy
- Presentované doporučení se týká převážně bodů 2 a 3.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Prevence ICHS pak v praxi znamená především ovlivnění rizikových faktorů. Ty nejzávažnější jsou uvedeny v následující tabulce č.1.

Hyperlipoproteinémie představují skupinu onemocnění masového výskytu, která jsou způsobena zvýšenou syntézou nebo sníženým odbouráváním lipoproteinů. Jejich význam spočívá v tom, že jsou jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů ICHS a předčasné aterosklerózy vůbec.

Na vzniku hyperlipoproteinémie se podílí kombinace genetických faktorů s faktory zevního prostředí, tedy především se životním stylem konkrétního jedince.

KLASIFIKACE HYPERLIPOPROTEINÉMÍ

V současné době je v klinické praxi nejvíce rozšířena klasifikace Evropské společnosti pro atherosklerosu z roku 1992. Viz tabulka č.2.

PRAKTICKÝ POSTUP V DG. A TERAPII

V první řadě je třeba připomenout, že přístup k nemocnému s poruchou tukového metabolismu je komplexní a to jak při diagnostické tak i terapeutické rozvaze. **Nikdy neléčíme** cholesterol nebo triglyceridy, ale **vždy pacienta!**

V terénu si musíme také jednoznačně uvědomit **koho, kdy a jak** budeme vyšetřovat, a **z jakých laboratorních výsledků** budeme vycházet.

Vzhledem k tomu, že z řady důvodů nelze a ostatně ani není nutno vyšetřovat i léčit velmi intenzivně celou populaci, je třeba uvést priority, jak je přijala doporučení "Evropských společností" (Evropská kardiologická společnost, Evropská společnost pro atherosklerosu a Evropská společnost pro hypertensi). Tyto priority jsou uvedeny v tabulce č.3.

Komplexní interní vyšetření osob s ICHS a osob vysoce rizikových je nezbytností dobré lékařské praxe. Samozřejmostí je zjištění výškových parametrů, opakované změření TK lege artis atd. Vyšetření bude specificky zaměřeno na možné zjevné projevy hyperlipoproteinémií (xanthomy, arcus lipoides corneae..).

Hladina celkového cholesterolu by měla být vyšetřena u všech osob nad 20 let, které z jakékoliv příčiny navštíví lékaře. Toto vyšetření by mělo být i v případě normálního výsledku opakováno za 5 let. Není obecně doporučován screening dětské populace, na druhé straně je nutné vyšetření dětí z rizikových rodin.

U nemocných s ICHS, vysoce rizikových osob a jejich příbuzných, stejně jako u osob, které mají cholesterol nad 5,2mmol/l při "screeningu" je indikováno vyšetření triglyceridů, HDL- cholesterolu a stanovení LDL- cholesterolu (třeba jen výpočtem). Další vyšetření (elfo lipoproteinů, stanovení

apolipoproteinů a další) by měla být rezervována pro specialistu, a nejsou pro základní rozhodovací postupy praktického lékaře nutná. Na druhé straně je vhodné vyšetření doplnit stanovením glykémie.

Protože byla prokázána aterogenita větších lipoproteinů než jsou částice LDL, je vhodnou orientací pro stanovení celkového individuálního rizika údaj o koncentraci tzv. non-HDL cholesterolu. Tato hodnota získaná prostým odečtením HDL-cholesterolu od celkového cholesterolu v séru je optimální do hodnoty 3,8mmol/l. Cílovou hodnotou v sekundární prevenci jsou ale hodnoty nižší, pod 3mmol/l.

ODHAD RIZIKA ICHS

Zjistíme-li u nemocného poruchu tukového metabolismu, musíme již v anamnése začít pátrat po přítomnosti rizikových faktorů. Zejména na rodinnou anamnézu se velmi často zapomíná, jindy se naopak chybuje v její interpretaci (viz tab 1).

Pro další rozhodování o léčbě je za zcela zásadní považován odhad rizika ICHS nebo jejích komplikací v nejbližší době. Za nejrizikovější jsou samozřejmě považováni především ti jedinci, kteří již ICHS nebo jinou cévní komplikaci aterosklerosy mají. Za vysoce rizikové je třeba považovat ty nemocné, kteří sice ještě nemají manifestní ICHS ani jinou manifestaci aterosklerosy, u kterých jsou však kromě hyperlipoproteinémie přítomny ještě nejméně 2 významné rizikové faktory. Naproti tomu především mladí muži a premenopausální ženy bez dalších rizikových faktorů kromě hyperlipoproteinémie, jsou z hlediska rozvoje ICHS v relativně nízkém riziku. V jejich léčbě mají prioritu dietní a režimová opatření, farmakologickou léčbu je vhodné oddálit. Při odhadu rizika nám může pomoci tabulka "Coronary Risk Chart", jak ji připravily ve svém doporučení "Evropské společnosti". Viz APPENDIX 2.

Po zjištění rizikové situace konkrétního nemocného (nejen z tabulky, ale se zvážením všech údajů, které jsme o nemocném zjistili) můžeme začít uvažovat o léčbě.

Léčba hyperlipoproteinémií je komplexní a v praxi zahrnuje následující přístupy:

1/ Změnu životního stylu

- režimová opatření: zákaz kouření, zvýšení fyzické aktivity
- dietní opatření

2/ Farmakologickou léčbu

3/ Komplexní ovlivnění dalších rizikových faktorů (dietou, režimem i farmakologicky)

REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

Mezi režimová opatření patří především pravidelná fyzická aktivita /aerobní cvičení 20-30 min. 4-5x týdně nebo 45-60 min. 2-3x týdně/. Druh cvičení volíme podle věku, předchozích onemocnění, fyzické kondice i stavu pohybového ústrojí pacienta. Doporučuje se běh, indiánský běh, procházky rychlou chůzí, jízda na kole ale i doma na ergometru, běh na lyžích, plavání, veslování, intenzivní tanec. Cvičení by mělo být pro nemocného příjemné a měl by při něm dosahovat 60-75% maximální tepové frekvence pro daný věk.

Mimořádný význam má zákaz kouření. Nekuřák má výrazně nižší riziko ICHS, které nemusí i přístejných hodnotách lipidů jako u kuřáka vyústit ve farmakologickou intervenci!

DIETA

Dieta doporučovaná pro prevenci ICHS s maximálním zaměřením na léčbu hyperlipoproteinémie, ale

i obesity a hypertenze by měla být respektována celou populací, jako racionální dieta. Pro nemocné s hyperlipoproteinémiemi je její respektování imperativem. Různé poruchy tukového metabolismu vyžadují v podrobnostech odlišná dietní opatření. Je však možno uvést základní principy, platné obecně. Vycházejí vesměs z diety doporučené americkou kardiologickou společností (tzv. dieta AHA, stupeň 1). Shrnout je lze do několika následujících bodů:

1/ Restrikce kalorií, má-li nemocný nadváhu

2/ Snížení obsahu všech tuků v dietě, tuky by nemělo být hrazeno více než 30% energie. Nasycené /tedy živočišné/ tuky nesmí tvořit více než 1/3 za den přijatého tuku. Preferujeme nenasycené tuky, z nich pak zejména tuky, které obsahují monoenové mastné kyseliny /kyselinu olejovou obsaženou např. v olivovém oleji/.

3/ Obsah cholesterolu v dietě by neměl být vyšší než 300mg/den.

4/ Zvýšení obsahu vlákniny

5/ Zvýšení konzumace potravin, s patřičným obsahem některých vitaminů s předpokládaným antioxidačním účinkem. Doporučená dávka zeleniny a ovoce je 400g/den. Arteficiální doplňování diety vitaminy (A,E,C) ale není obecně doporučováno!

6/ U nemocných s hypertenzí je vhodné omezit sůl na 7-8g /24hod.

7/ Je třeba vyloučit nadměrnou konzumaci alkoholu, zejména u hypertoniků, obézních a u osob s hypertriglyceridemií.

Uvedená dietní a režimová opatření by měla vést u většiny našich nemocných minimálně k dosažení limitu normální hmotnosti za kterou je považován BMI do 25kg/m².

FARMAKOTERAPIE HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ

Hypolipidemika, která se v praxi běžně užívají můžeme rozdělit do dvou skupin na léky ovlivňující především cholesterol a léky ovlivňující cholesterol i triglyceridy viz též tabulka č.4. V tabulce č.5 pak najdeme u nás již nyní nebo v blízké budoucnosti dostupná hypolipidemika a jejich obvyklé dávkování.

TYPY HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ A VÝBĚR HYPOLIPIDEMIKA

Již v předchozím textu byla uvedena nová klasifikace hyperlipoproteinémií. Proberme nyní jednotlivé typy hyperlipoproteinémií z hlediska výběru optimální terapie.

Při izolované hypercholesterolemii jsou lékem volby statiny a pryskyřice. Ke známému lovastatinu (Mevacor) a simvastatinu (Zocor) přibýly na našem trhu fluvastatin, (Lescol) a pravastatin (Lipostat). Z pryskyřic přibyl k nejužívanějšímu colestipolu (Colestid) a delší dobu registrovanému cholestyraminu (Vasosan) i další přípravek cholestyraminu, Questran light.

Alternativou výše uvedených léků mohou být fibráty, zejména při lehčí formě onemocnění. Při kombinované hyperlipoproteinémii jsou lékem volby fibráty a kyselina nikotinová. Ta je však v současné době nedostupná na našem trhu, dostupný je však acipimox.

Z fibrátů je u nás nejrozšířenější fenofibrát (Lipanthyl, Lipanthyl 200M) a gemfibrozil (Gevilon). Další fibráty se u nás užívají jen velmi omezeně.

Acipimox, derivát kyseliny nikotinové (Olbetam) je tolerován lépe než mateřská látka, ale je bohužel

i méně účinný.

Jako alternativu lze podat i u kombinované hyperlipoproteinémii statin, je však třeba respektovat fakt, že statiny neovlivňují příliš významně triglyceridy. Obecně se proto doporučuje podání statinu u kombinované hyperlipidemie jen do hladiny triglyceridů 4 mmol/l.

Při hypertriglyceridémii je nutno především zdůraznit nutnost respektování diety. Z medikamentů jsou opět lékem volby fibráty, ev. acipimox.

Kombinovaná léčba několika hypolipidemiky současně je velmi moderním směrem ve farmakologickém ovlivnění poruch tukového metabolismu. Kromě klasických kombinací jako pryskyřice s fibrátem, pryskyřice se statinem, pryskyřice s acipimoxem nebo fibrát s acipimoxem se nabízí nová varianta. V terapii kombinovaných hyperlipoproteinémií se jeví jako velmi užitečná kombinace statinu a fibrátu. Ta však přináší určitá rizika specifických nežádoucích účinků a patří vždy do rukou specialisty.

KDY A JAK LÉČIT HYPERLIPOPROTEINÉMIE

Terapeutický plán u konkrétního nemocného bude vždy záležet na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, který jediný komplexně uváží rizika a celkový stav pacienta. Pro základní orientaci mu může posloužit upravené doporučení Evropských společností, uvedené v tabulce č.6.

Dalším vodítkem pro terapii hyperlipoproteinémií mohou být tzv. cílové hodnoty, jak je formulovala zmíněná evropská doporučení, které naleznete v tabulce č.7.

OVLIVNĚNÍ DLAŠÍCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

Na tomto místě nelze, byť jen heslovitě probírat základní principy léčby dalších rizikových faktorů v prevenci ICHS. Je však třeba znovu zdůraznit, že péče o nemocného s hyperlipoproteinémií je komplexní a patří do ní i racionální ovlivnění hypertenze, diabetu mellitu, obesity a dalších současně se vyskytujících onemocnění. Adekvátní léčba vlastní ICHS nebo komplikací atherosklerosy je nezbytnou podmínkou péče o tyto nemocné.

Nikdy nezapomínejme na genetickou podmíněnost hyperlipoproteinémií i jejich komplikací. Je třeba vyšetřit pokrevní příbuzné našich nemocných!

APPENDIX 1

Zásady pro odběr krve a biochemické vyšetření

Vzhledem k biologické variabilitě hladin lipidů a laboratorní chybě stanovení je nutné k rozhodnutí o výši rizika a léčbě nemocného provést alespoň na počátku opakované vyšetření (ve stejné laboratoři) alespoň ze dvou odběrů krve, mezi kterými musí být interval 1-8 týdnů. Dále se pracuje s průměrnými hodnotami získaných výsledků. Před odběrem krve má nemocný dodržovat svůj běžný životní styl a stravovací návyky.

Žilní krev musí být odebrána bez dlouhé venostasy po 5-10 minutách v klidu, vsedě. U nemocných s infarktem myokardu lze výsledky považovat za validní do 24 hodin od počátku stenokardie. Jinak lze

další vyšetření provést minimálně po 6, ale optimálně 12 týdnech od infarktu. Stejný odstup je nutný pro vyšetření lipidů a lipoproteinů po jiném těžkém interkurentním onemocnění. Po lehčím interkurentním onemocnění je považován za dostatečný odstup 3 týdnů.

Výsledky u diabetiků lze zodpovědně hodnotit za předpokladu dobré kompenzace cukrovky.

S ohledem na fyziologickou hyperlipidémii v těhotenství, nemá vyšetování lipidů u těhotných žen smysl.

Pro stanovení celkového a HDL-cholesterolu nemusí být pacient lačný. Odběr krve na stanovení triglyceridů musí být proveden po 12-14 hodinách lačnění před odběrem krve. LDL-cholesterol je většinou stanovován výpočtem ze tří výše uvedených parametrů a proto je i zde nutné 12-14ti hodinové lačnění. Výpočet LDL-cholesterolu lze provést pouze tehdy, nepřesahuje-li koncentrace triglyceridů 4,5 mmol/l, nesmějí být přítomna chylomikra a nelze jej použít u nemocných s dysbetalipoproteinémií (typ III dle Fredricksona).

Vyšetření krevních lipidů metodami suché chemie je možno použít pouze jako orientační screeningové vyšetření a není možné z něho vycházet při stanovování rizika ani při rozhodování o léčbě.

APPENDIX 2

Diagram rizika koronární příhody

Z věku nemocného, jeho pohlaví, kuřácké anamnesy, systolického tlaku a hladiny cholesterolu můžeme odhadnout riziko kardiovaskulární příhody v nejbližších 10 letech.

U nemocných s již manifestní aterosklerózou koronární nebo v jiné lokalisaci je třeba zvýšit riziko nejméně o 1 stupeň.

Tab. č.1

Rizikové faktory
Neovlivnitelné RF
osobní anamnesa ICHS nebo jiná časná manifestace atero (ischemická CMP, ICHDK..) rodinná anamnesa ICHS nebo jiné manifestace athero u příbuzného prvního stupně, muže do 55 a ženy do 65 let mužské pohlaví věk nad 45 let u mužů, nad 55 u žen
Ovlivnitelné RF
hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie kouření cigaret arteriální hypertenze diabetes mellitus, porucha glycidové tolerance, hyperinsulinismus obezita centrálního typu nedostatek tělesné aktivity další, např. trombogenní faktory aj. Negativní RF (čím vyšší hodnota, tím lépe) HDL-cholesterol nad 1,6 mmol/l Hyperlipoproteinémie

Tab. č. 2

Klasifikace hyperlipoproteinémií
I. Hypercholesterolemie (isolované zvýšení celkového cholesterolu, převážně na vrub LDL)
II. Kombinovaná hyperlipidémie (současné zvýšení cholesterolu i triglyceridů)
III. Hypertriglyceridémie (isolované zvýšení triglyceridů v kombinaci s normálním cholesterolem)

Tab. č. 3

Priority pro prevenci ICHS v praxi
1/ Pacienti s ICHS nebo jinou manifestací aterosklerosy
2/ Asymptomatictí jedinci s výrazným rizikem ICHS (kombinace několika rizikových faktorů, těžká hyperlipoproteinémie, hypertenze nebo diabetes, obesita centr. typu)
3/ Nejbližší pokrevní příbuzní osob uvedených pod body 1/ a 2/
4/ Další osoby, které se dostanou do kontaktu s lékařskou praxí např při preventivní prohlídce, předoperačním vyšetření apod.

Tab. č. 4

Běžně užívaná hypolipidemika v ČR
Léky ovlivňující především cholesterol
statiny
pryskyřice
Léky ovlivňující cholesterol a triglyceridy
fibráty
acipimox

Tab. č. 5

Běžná hypolipidemika, dávkování		
účinná látka	název léku	obvyklá dávka/den
Statiny		
lovastatin	Mevacor	20-40mg
simvastatin	Zocor	10-20 (40)mg
pravastatin	Lipostat	10-40mg
fluvastatin	Lescol	20-80mg
Pryskyřice		
colestipol	Colestid	10-15g
cholestyramin	Questran light	8-12g
Vasosan S,P		
Fibráty		
fenofibrát	Lipanthyl	200-300mg
mikronis.feno.	Lipanthyl 200M	200mg
gemfibrozil	Gevilon	900mg
bezafibrát	Regadrin	400-600mg
Derivát kys.nikot.		
acipimox	Olbetam	500-750mg

Tab. č. 6

Průvodce léčbou Hyperlipoproteimémií		
cholesterol	základní opatření	medikamenty
5-6mmol/l	dieta a režim	možno v sek. prevenci k dosažení cílových hodnot
6-7mmol/l	intenzivně dieta a režim	
7-8mmol/l	viz výše	ANO, při vyšším riziku
8-9mmol/l	viz. výše	ANO

Tab. č. 7

Cílové hodnoty pro terapii hyperlipoproteinémií (vše v mmol/l)			
	nízké riziko	vysoké riziko	sek. prevence
cholesterol	< 5-6	<4,5-5	<4,5-5
LDL-cholesterol	<4-4,5	<3-3,5	< 2,5
triglyceridy	< 2,3	< 2,3	< 2,3
HDL-cholesterol	> 0,9	> 0,9	> 0,9

Adresa pro korespondenci:

Česká společnost pro aterosklerózu

Vídeňská 800

140 00, Praha 4