Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií z roku 2011

V. Soška[1,2], H. Vaverková[3], M. Vrablík[4], V. Bláha[5], R. Cífková[6], T. Freiberger[7], P. Kraml[8], J. Piťha[9], H. Rosolová[10], T. Štulc[4], Z. Urbanová[11]

[1] *Oddělení klinické biochemie, ICRC a FN u sv. Anny v Brně, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.*
[2] *II. interní klinika LF MU Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.*
[3] *III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.*
[4] *III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA*
[5] *III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, DrSc.*
[6] *Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTNsP Praha, vedoucí centra prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.*
[7] *Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA., FETCS*
[8] *II. interní klinika FN KV Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.*
[9] *Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM v Praze, vedoucí MUDr. Jan Piťha, CSc.*
[10] *II. interní klinika FN Plzeň a UK Praha – LF Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.*
[11] *Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.*

Úvod

Tento komentář k posledním Evropským doporučením pro léčbu dyslipidémií[1] si klade za cíl informovat ve stručné formě o tom, co je nového a/nebo co se změnilo v přístupu k nemocným s dyslipidémií od roku 2007, kdy byla publikována poslední česká „Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií v dospělosti“, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu[2]. Komentář není překladem originálního textu ani ho nenahrazuje; jeho součástí nejsou také žádné tabulky a schémata z originální publikace, na které však v případě potřeby odkazuje.

Nová doporučení pro management dyslipidémií (DLP) jsou integrální součástí doporučení pro prevenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Veškeré navrhované postupy v diagnostice či léčbě DLP jsou v nich rozděleny do 4 úrovní (tříd) v závislosti na tom, jaké existují důkazy o jejich prospěšnosti (tabulky 1 a 2 originálního textu). V textu doporučení je pak podle toho pro konkrétní postup důsledně používána vždy jedna z následujících formulací: a) je doporučeno (třída I); b) má být zváženo (třída IIa); c) může být za určitých podmínek zváženo (třída IIb); d) není doporučeno (třída III).

Posuzování celkového kardiovaskulárního rizika

Základním krokem v rozhodování o postupu u konkrétního pacienta zůstává kategorizace individuálního rizika. Způsob odhadu rizika je nezměněn: u osob v primární prevenci je to použití tabulek SCORE, které odhadují riziko fatální aterosklerotické příhody ve výhledu 10 let. Používat bychom měli již existující tabulky specifické pro ČR, vysoké je riziko ≥5 %. Tabulky se nepoužívají u osob, které jsou vždy ve vysokém nebo velmi vysokém riziku, jak uvádíme níže.

Relativně novým přístupem je **koncept kontinuálního nárůstu rizika.** Je obtížné definovat přesnou hranici rizika, od které má být zahájena intervence (např. léčba DLP), protože riziko narůstá kontinuálně se zvyšující se úrovní jednotlivých rizikových faktorů (např. hladiny cholesterolu či hodnoty krevního tlaku). Současné platné rozhodovací hodnoty jsou určeny spíše arbitrárně na základě toho, od kdy byl zřetelný benefit intervence v klinických studiích. Definovány jsou **4 kategorie rizika:**

1. Velmi vysoké riziko: manifestní KV onemocnění, subklinická ateroskleróza dokumentovaná invazivně či neinvazivně (např. karotický plát na UZ); diabetes mellitus (DM) 2. typu a DM 1. typu s orgánovým postižením (např. s mikroalbuminurií); riziko dle tabulek SCORE ≥10 %; chronické renální onemocnění (CKD) 3. a vyššího stupně s glomerulární filtrací (GF) <1 ml/s/1,73 m^2. U nemocných s DM a u nemocných s CKD však existuje nesoulad mezi textem těchto doporučení a novějšími Evropskými doporučení pro prevenci KV onemocnění z roku 2012[3]. Co se týče nemocných s DM, novější doporučení z roku 2012 zařazují do velmi vysokého rizika diabetiky 1. i 2. typu pouze za předpokladu, že mají současně orgánové postižení (např. mikroalbuminurii) a/nebo nejméně jeden další rizikový faktor. Diabetici 1. i 2. typu, kteří nemají postižení cílových orgánů ani další rizikové faktory, jsou zařazeni do kategorie vysokého rizika. Nemocné s CKD řadí novější doporučení z roku 2012 do velmi vysokého rizika pouze tehdy, mají-li GF <0,5 ml/s/1,73 m^2 (CKD 4. a 5. stupně). Mají-li GF 0,5–0,9 ml/s/1,73 m^2, jsou zařazeni do kategorie vysokého rizika. Autoři tohoto komentáře se domnívají, že by bylo vhodné u nemocných s DM a s CKD respektovat tuto novější kategorizaci rizika.

2. Vysoké riziko: riziko dle tabulek SCORE ≥5 a <10 %; osoby s jedním velmi vysokým rizikovým faktorem (např. těžká hypertenze, familiární hyperlipidemie).

3. Střední riziko: riziko dle SCORE ≥1 a <5 % Výše rizika těchto osob, většinou ve středním věku, je dále modifikována dalšími faktory, jako je rodinná anamnéza předčasné ICHS, přítomnost subklinické aterosklerózy, abdominální obezita, fyzická inaktivita, vyšší hladina triglyceridů (Tg), lipoproteinu (a), fibrinogenu, apolipoproteinu B (apoB), homocysteinu (HCy), snížená

(ev. zvýšená) hladina HDL-cholesterolu (HDL-C), mírné zvýšení CRP a také nevýhodné sociální postavení. Ačkoli komentovaná doporučení neuvádějí v této kategorii prediabetes, domníváme se, že prediabetes KV riziko zvyšuje nad rámec hodnot vypočtených dle SCORE a je nutné jeho přítomnost zohlednit.

4. Nízké riziko: riziko dle SCORE pod 1 %. Se zvyšujícím se rizikem by měla adekvátně narůstat i intensita doporučení lékaře k intervenci existujících rizikových faktorů se snahou o snížení rizika, včetně případné terapie hypolipidemiky. Rad ke snížení rizika změnami životního stylu by se mělo dostat i těm, kteří jsou v pásmu nízkého rizika a mají LDL-C nad 2,5 mmol/l. Ostatním osobám v nízkém riziku se má dostat rad/doporučení, jak nízké riziko udržet. Konkrétní intervenční strategie v závislosti na kategorii rizika a hladině LDL-cholesterolu (LDL-C) jsou podrobně uvedeny v tabulce 3 originálního textu.

Další novinkou je zavedení jednoduché tabulky, která umožňuje posoudit nikoliv absolutní, ale **relativní riziko u mladých osob** (obr. 3 v originálním textu). Ve věku pod 40 let vychází absolutní riziko prakticky vždy velmi nízké. Za tímto nízkým absolutním rizikem se ale může skrývat vysoké relativní riziko, vyžadující intervenci změnou životního stylu. Z tabulky na jmenovaném obr. 3 je dobře patrné, jak změny životního stylu mohou zásadně ovlivnit výši relativního rizika a tím i snížit budoucí absolutní riziko ve vyšším věku.

Zdůrazněna je dále problematika **odhadu rizika u osob ve vysokém věku,** kdy riziko z tabulek SCORE vždy přesahuje 5–10 %, i když úroveň ostatních rizikových faktorů je relativně nízká. Teoreticky by pak byla u všech osob vyššího věku indikována farmakoterapie hypolipidemiky. Protože však pro její paušální použití chybí důkazy z intervenčních studií, má lékař rozhodnutí o farmakoterapii vždy velmi pečlivě zvažovat. Preferovány by měly být spíše změny životního stylu (pokud jsou možné), jinak hrozí nadužívání hypolipidemik.

Velká pozornost je věnována **významu HDL-C v odhadu rizika.** Riziko odečtené z tabulky SCORE podle celkového cholesterolu (T-C) nemusí odpovídat skutečnosti při snížení/zvýšení HDL-C. Tento problém řeší nová doporučení v Příloze 1 pomocí samostatných tabulek SCORE pro hladiny HDL-C 0,8 mmol/l, 1,0 mmol/l, 1,4 mmol/l a 1,8 mmol/l. Výpočet rizika s použitím hodnoty HDL-C může být proveden též elektronicky na adrese **www.heartscore.com.** Málokdo ale asi bude pracovat s tolika verzemi tabulek; v klinické praxi proto může postačovat použití již existující varianty tabulky SCORE, která má na vodorovné ose poměr T-C/HDL-C. Týká se to především osob, u kterých je hraniční riziko kolem 5 %.

Laboratorní vyšetření lipidů a lipoproteinů

Preventivní vyšetření krevních lipidů (T-C, HDL-C, LDL-C, Tg) je i nadále doporučováno u dospělých mužů ≥40 let, u žen ≥50 let (nebo u časně postmenopauzálních žen i v mladším věku) a dále u skupin **populace se zvýšeným rizikem KV onemocnění.** K těm jsou nově zařazeni nemocní s chronickými zánětlivými autoimunitními onemocněními (revmatoidní artritida, psoriáza, systémový lupus erythematodes), nemocní léčení antiretrovirovými léky a nemocní s chronickým renálním onemocněním.

Co se týče získání **hodnoty LDL-C,** v předchozích doporoučeních byl preferován jeho výpočet, nyní jsou však výpočet a přímé měření LDL-C zrovnoprávněny a doporučení se přiklání spíše na stranu přímého měření (nová generace metod pro přímé stanovení LDL-C). Je-li to možné, má být odběr krve na krevní lipidy proveden nalačno, i když je lačnění nutné pouze pro stanovení Tg (a tím i pro výpočet LDL-C). Vyšetření Tg během dne (tedy ne nalačno) může být sice lepším ukazatelem rizika, zatím ale není jasné jak tento fakt v praxi využívat.

Doporučení konstatují, že základním vyšetřením zůstává měření T-C a LDL-C, protože: a) klinický prospěch z měření ostatních parametrů včetně apo B, non-HDL-C a různých indexů nebyl doposud jednoznačně prokázán; b) snižování KV mortality je vázáno na snížení T-C a LDL-C. Posuzování rizika podle T-C ale může být někdy zavádějící u žen (mají často vysoký HDL-C) a u metabolického syndromu (zde bývá snížený HDL-C). Z hlediska charakteristiky dyslipidémie před léčbou je proto doporučeno vyšetřovat i hodnoty HDL-C a Tg, které upřesňují velikost rizika a jsou nápomocné při výběru léčby.

Co se týče využití **apo B** k odhadu rizika, nedávají tato doporučení jasné stanovisko. Apo B sice může dát lepší informaci o počtu aterogenních částic v krvi (především u osob s DM a MS) než LDL-C, nicméně data z různých studií, týkající se klinického využití apo B, jsou rozporná. Navíc apo B není zahrnut do algoritmů kalkulace rizika a v intervenčních studiích nebyl primárním cílem léčby. Co se týče **Lp(a),** jeho měření není doporučeno ke screeningu rizika a má být zváženo pouze: a) u osob s vysokým rizikem; b) u osob se silnou RA aterotrombotických onemocnění. Měření subfrakcí lipoproteinů (LDL, HDL) není doporučováno v žádné indikaci.

Cílové hodnoty lipidů a lipoproteinů

Primárním cílem léčby zůstává LDL-C, protože jeho snížení o 1 mmol/l je spjato se snížením KV mortality a morbidity o 22 %. U pacientů s velmi vysokým rizikem je cílem LDL-C < 1,8 mmol/l nebo alespoň jeho snížení o 50 % z výchozí hodnoty. Pro osoby ve vysokém riziku je cílem LDL-C < 2,5 mmol/l, u osob ve středním riziku má být zvážen cíl LDL-C < 3,0 mmol/l. Je ale na úsudku lékaře, aby nezahajoval zbytečnou léčbu hypolipidemiky. Doporučení konstatují, že zatímco změny životního stylu mají vždy velmi důležitý a dlouhodobý vliv na zdraví, dlouhodobý přínos farmakoterapie pro nemocného je třeba zvažovat v kontextu jeho možných nežádoucích účinků.

Novinkou těchto doporučení je konstatování, že LDL-C jako cíl léčby může být nahrazen **apolipoproteinem B.** Ten může být dokonce lepším ukazatelem adekvátnosti terapie, než LDL-C. Navíc jeho stanovení je nyní zatíženo menší chybou, než stanovení LDL-C, především u osob se zvýšenými Tg. Cílová hodnota apo B pro osoby ve velmi vysokém riziku je stanovena <0,8 g/l, pro osoby ve vysokém riziku <1,0 g/l. Stanovení apo B má tedy význam především při posuzování účinku terapie (cíl léčby), zatímco jeho přínos pro odhad rizika je sporný. Cílové hodnoty **non-HDL-C** zůstávají nezměněny – jsou o 0,8 mmol/l vyšší, než cílové hodnoty LDL-C. Co se týče Tg a HDL-C je

konstatováno, že z klinických studií je zatím nedostatek důkazů pro to, že by jejich úprava dále snížila riziko KV komplikací, a proto zůstávají jen jako fakultativní cíl léčby. Jako cíl léčby není zatím doporučován hs-CRP, i když může být užitečný u osob ve vysokém riziku k lepší stratifikaci celkového rizika. Modifikace (zintenzivnění) již zavedené terapie podle sekundárních cílů léčby může být zvážena u osob ve velmi vysokém riziku, které již dosáhly cílového LDL-C.

Změny životního stylu v léčbě DLP (nefarmakologický přístup)

Poslední guidelines evropských společností pro léčbu DLP považují nefarmakologické postupy za **základ intervence u všech** a nezbytnou součást léčby i u pacientů indikovaných k farmakoterapii. Vybrané nové aspekty dietní a režimové intervence ve srovnání s českými doporučeními z roku 2007 budou komentovány níže.

Dieta: v textu doporučení EAS/ESC je detailně probrán vliv složek potravy na hladiny jednotlivých tříd lipoproteinů, velkou pozornost věnují rozboru významu tzv. funkčních potravin modifikujících lipoproteinové koncentrace. Nadále platí doporučení **omezení celkového příjmu tuků** na 25–35 % celkového energetického příjmu s důrazem na **náhradu nasycených tuků živočišného původu** (těch by mělo být do 7 % příjmu energie) tuky nenasycenými. Sacharidy mají tvořit 45–55 % celkové energetické spotřeby, přičemž jednoduché cukry by neměly být zastoupeny více jak 10 %. Z hlediska zhoršení inzulínové sensitivity a hypertriglyceridemie je nutné minimalizovat konzumaci potravin bohatých na **fruktózu** (typicky např. slazené nápoje). Naopak trvá důraz na zvýšení spotřeby **vlákniny,** jejíž denní konzumace by se měla pohybovat mezi 25–40 g. **Příjem cholesterolu** potravou by měl být limitován na méně než 300 mg denně. Ačkoli česká doporučení z roku 2007 uvádějí jako doporučenou hranici 200 mg/den, oba dokumenty se shodují, že odpověď na dietní cholesterol je velmi individuální a sledování množství saturovaných a trans-mastných kyselin má pro výslednou hladinu cholesterolu větší význam. Nezměnil se názor na konzumaci **alkoholu,** který v množství do 20–30 g denně pro muže a 10–20 g pro ženy může příznivě ovlivňovat koncentrace HDL-C i KV riziko. U osob s hypertriglyceridemií ale i toto množství může zhoršit kontrolu metabolické poruchy.

Zvláštní pozornost věnují evropská guidelines potravinovým doplňkům a funkčním potravinám. Za vhodné považují zejména zvýšení spotřeby potravin obohacených **rostlinnými steroly,** jejichž příjem kolem 2 g denně snižuje hladiny celkového a LDL-C. Nadále platí požadavek na konzumaci alespoň 1 g vícenenasycených **mastných kyselin řady omega-3** u osob s manifestní komplikací aterosklerózy v anamnéze; vyšší dávky (2–3 g denně) lze využít v léčbě hypertriglyceridemie. Záměna živočišných bílkovin za rostlinné a zvýšení příjmu sojové bílkoviny má příznivý vliv na cholesterolémii.

Jedním z hlavních cílů dietní intervence zůstává i při snaze o ovlivnění DLP dosažení **redukce hmotnosti** u pacientů s nadváhou a obezitou. Zvláště u osob s metabolickým syndromem vede i malá změna hmotnosti o 5–10 % k významnému ovlivnění hladiny Tg i HDL-C.

Pohybová aktivita a další režimová opatření: podle očekávání se názor na kouření neliší od českých doporučení a nadále platí nutnost **ukončení/abstinence kouření** u všech nemocných. Zdůrazněna je i nezbytnost vyvarovat se expozici tabákovému kouři (pasivnímu kuřáctví). Oblast dalších režimových opatření není guidelines evropských společností blíže řešena a v plném rozsahu platí stávající česká doporučení. Z nich v souvislosti s režimovými opatřeními zasluhuje připomenutí otázky managementu stresu jako důležité součásti nefarmakologických postupů v léčbě DLP i nezbytného předpokladu pro jejich prosazení u nemocných.

Farmakoterapie DLP

Farmakoterapie DLP v doporučeních ESC/EAS z roku 2011 se významným způsobem neliší od našich posledních doporučení ČSAT z r. 2007.

Statiny (inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reduktázy): zůstávají i nadále základem farmakoterapie DLP, protože významně snižují KV morbiditu a mortalitu v primární i sekundární prevenci a snižují potřebu koronárních revaskularizací. V dávkách, které snižují LDL-C o 50 %, snižují progresi či dokonce mohou navodit mírnou regresi koronární aterosklerózy. Jsou všeobecně dobře tolerovány a závažné nežádoucí účinky jsou vzácné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je myopatie, která extrémně vzácně může progredovat v rabdomyolýzu a event. vést až k renálnímu selhání a úmrtí. Zvýšení hladiny kreatinkinázy (CK) je nejlepším, byť ne nepochybným, ukazatelem statiny indukované myopatie. Za závažné zvýšení CK, které je důvodem přerušení léčby, je považováno zvýšení nad 5násobek horní hranice normy, zjištěné při 2 měřeních. Myalgie (bez zvýšení CK) se vyskytuje u 5–10 % pacientů v klinické praxi. Tito pacienti mohou pokračovat v léčbě, pokud jsou jejich potíže tolerovatelné. Pokud ovšem myalgie progredují nebo nejsou tolerovány, je nutno léčbu ukončit. Je možné vyzkoušet snížení dávky statinu, změnu statinu či lékovou kombinaci s nižší dávkou statinu. Ke snížení nežádoucích účinků je možno též podávat statiny s delším biologickým poločasem jako atorvastatin nebo rosuvastatin ob den, či dokonce 2–3× týdně. Mezi faktory, které ovlivňují vznik těchto nežádoucích účinků, patří pokročilý věk, ženské pohlaví, porucha funkce jater a ledvin, perioperační období, hypotyreóza, systémová onemocnění, vyšší konzumace alkoholu a lékové interakce. Poškození jater při léčbě statiny, hodnocené hladinou alanin aminotransferázy (ALT), se vyskytuje v 0,5–2 % léčených pacientů a je závislé na dávce statinu. Za klinicky závažné je považováno zvýšení ALT > 3násobek horní hranice normy. Pokud přetrvává při dalších vyšetřeních, terapie statiny by měla být přerušena. Nedávno zjištěný častější výskyt diabetes mellitus u pacientů léčených statiny by neměl odradit od léčby těmito přípravky, neboť snížení rizika KV onemocnění významně převažuje možné nežádoucí účinky velmi malého zvýšení rizika výskytu diabetu.

Sekvestranty žlučových kyselin: jejich hypocholesterolemický účinek je podstatně nižší než u statinů (snížení LDL-C při nejvyšším dávkování o 18–25 %). Sekvestranty neovlivňují HDL-C a mírně zvyšují hladiny Tg. I když použití sekvestrantů žlučových kyselin v klinických studiích přispělo k průkazu efektivnosti snížení LDL-C

z hlediska snížení výskytu KV příhod, jejich použití je omezené pro špatnou snášenlivost. Colesevelam je lépe snášen než cholestyramin, zatím však není na našem trhu. V současnosti je u nás dostupný pouze cholestyramin na mimořádný dovoz.

Inhibitory vstřebávání cholesterolu (ezetimib): v monoterapii snižuje LDL-C o 15–22 % a v kombinaci se statiny snižuje aditivně LDL-C o dalších 15–20 %. Je velmi dobře snášen a jeho nejčastějšími nežádoucími účinky jsou mírné zvýšení jaterních enzymů a svalové bolesti. V randomizovaných klinických studiích nebyl v monoterapii dosud zkoušen, kombinace ezetimibu se statinem ve studii SHARP vedla k signifikantnímu 17 % snížení KV příhod ve srovnání s placebem u pacientů se závažným renálním onemocněním.

Kyselina nikotinová: ovlivňuje příznivě všechny hlavní lipoproteinové třídy: zvyšuje HDL-C až o 25 %, snižuje LDL-C o 15–18 % a Tg o 20–40 %. Jako jediné hypolipidemikum snižuje též Lp(a) o 30 %. Ve studii CDP podávání kyseliny nikotinové v monoterapii signifikantně snížilo výskyt hlavních koronárních příhod a po dalších 9 letech od skončení studie i celkovou a KV mortalitu. Hlavním nežádoucím účinkem kyseliny nikotinové je kožní flush, jehož výskyt byl příznivě ovlivněn v preparátu obsahujícím pozvolna se uvolňující formu kyseliny nikotinové (niacin ER) v kombinaci se selektivním inhibitorem receptoru prostaglandinu D2 laropiprantem. Další nežádoucí účinky kyseliny nikotinové zahrnují hyperurikémii, zvýšení jaterních enzymů (<1 %) a mírné zvýšení glykemie, které občas vyžaduje u diabetiků úpravu terapie diabetu. Kombinovaný preparát niacin ER/laropiprant byl zkoušen ve velké randomizované studii HPS2-THRIVE: pacientům s přítomností KV onemocnění léčených simvastatinem nebo kombinací simvastatin + ezetimib, jejichž průměrný LDL-C byl 2,0 mmol/l a HDL-C 1,0 mmol/l, byl přidán kombinovaný preparát niacin ER/laropiprant) nebo placebo. V okamžiku přípravy tohoto stanoviska máme k dispozici první komentáře dosud nezveřejněných výsledků studie, z nichž vyplývá, že přidání niacinu nemělo u takovéto skupiny pacientů vliv na výskyt primárního sledovaného cíle. Naopak bylo provázeno vzestupem počtu závažných (nefatálních) nežádoucích účinků. Na základě těchto výsledků bylo zahájeno stahování fixní kombinace niacin ER/laropiprant z trhu.

Jde tedy o druhou velkou studii s niacinem z poslední doby (spolu se studií AIM-HIGH), která u pacientů v sekundární prevenci KVO s LDL-C < 2 mmol/l neprokázala benefit přidání niacinu k léčbě statinem (resp. ke kombinaci statin + ezetimib). Použití niacinu zcela jistě bude přehodnoceno a teprve úplné zveřejnění výsledků studie HPS-THRIVE ukáže, zdali můžeme od této léčby očekávat nějaký přínos alespoň v určitých podskupinách pacientů.

Fibráty: jsou to agonisté PPAR-α receptorů, které výrazně snižují především hladiny Tg a mírně zvyšují HDL-C. Ve velkých randomizovaných klinických studiích (HHS, VA-HIT, BIP, FIELD) vedla monoterapie fibráty ke snížení nefatálního infarktu myokardu, při čemž největšího efektu bylo dosaženo ve skupině osob se současným zvýšením Tg a snížením HDL-C. Také studie ACCORD, která porovnávala kombinovanou léčbu simvastatin + fenofibrát se samotným simvastatinem, snížila výskyt KV příhod u diabetiků 2. typu pouze u pacientů se současným zvýšením Tg (≥2,3 mmol/l) a snížením HDL-C (<0,88 mmol/l). V žádné z výše uvedených fibrátových studií nebylo prokázáno snížení KV či celkové mortality a výsledky fibrátových studií jsou tedy méně přesvědčivé než výsledky studií statinových. Nejčastějšími nežádoucími účinky fibrátů jsou myopatie a zvýšení jaterních enzymů. Riziko myopatie je srovnatelné s monoterapií statiny a i kombinace statinu s fenofibrátem je relativně bezpečná. Fibráty mírně zvyšují hladiny kreatininu, což však neodráží zhoršení renálních funkcí (hodnoceno podle glomerulární filtrace). Naopak, fenofibrát ve studiích DAIS, FIELD a ACCORD vedl ke snížení progrese mikroalbuminurie, která je známkou poškození ledvin, i dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu.

n-3 mastné kyseliny [kyselina eicosapentaenová (EPA) a docosahexaenová (DHA)]: v dávkách 2–4 g snižují hladiny Tg o ~ 30 %. V klinické studii u japonských pacientů s hypercholesterolemií kombinace n-3 mastných kyselin s malou dávkou statinu snížila výskyt KV příhod. Klinický efekt n-3 mastných kyselin se zdá být spíše v důsledku jejich nelipidových účinků.

Farmakoterapie u pacientů s hypercholesterolémií

Lékem první volby jsou zde statiny. Klinický přínos je nezávislý na typu statinu, ale závisí především na velikosti snížení LDL-C. Vhodný statin proto vybíráme podle procentuálního snížení LDL-C potřebného k dosažení cílové hodnoty LDL-C (dle rizika KV onemocnění konkrétního pacienta). Úprava dávkování za účelem dosažení cílové hodnoty LDL-C je často nezbytná, neboť odezva na léčbu je individuální. Při výběru statinu a jeho dávkování je nutné též zohlednit současnou další farmakoterapii z hlediska možných interakcí a individuální snášenlivosti dávky či daného statinu. U vysoce rizikových osob, které nedosahují cílové hodnoty LDL-C, může být zvážena kombinovaná léčba statinu s ezetimibem nebo sekvestranty žlučových kyselin; bude-li se používat kombinace s kyselinou nikotinovou, bude pravděpodobně vyhrazena speciálním indikacím. Před zahájením kombinované léčby by však statiny měly být použity v nejvyšší tolerovatelné dávce. Při intoleranci statinů nebo při jejich kontraindikaci by mělo být zváženo podání sekvestrantů žlučových kyselin nebo kyseliny nikotinové. Ezetimib v monoterapii nebo v kombinaci se sekvestranty žlučových kyselin či s kyselinou nikotinovou může být při intoleranci statinů rovněž zvážen. U vysoce rizikových osob, jakou jsou jedinci s familiární hypercholesterolemií, je možno použít i další kombinace, jako trojkombinaci statinu se sekvestrantem žlučových kyselin a ezetimibem, při intoleranci statinu pak ezetimib se sekvestrantem žlučových kyselin nebo ezetimib s kyselinou nikotinovou (jakkoli pro tento postup postrádáme důkazy z velkých klinických studií a postavení k. nikotinové bude pravděpodobně přehodnoceno).

Farmakoterapie u pacientů s hypertriglyceridemií

Farmakoterapie k ovlivnění rizika akutní pankreatitidy: Pacienti s hodnotami Tg > 10 mmol/l (někteří i s hodnotami Tg 5–10 mmol/l) jsou ohroženi především akutní

pankreatitidou. Zde jsou nutná především nefarmakologická opatření a lékem volby jsou fibráty v kombinaci s n-3 mastnými kyselinami; použití dosud doporučované kyseliny nikotinové v této indikaci se bude pravděpodobně měnit. U diabetiků je nutná úprava glykemie inzulínem. V akutních případech je možná aferéza.

Farmakoterapie k ovlivnění rizika aterosklerotických KV onemocnění: i když role Tg jako rizikového faktoru KV onemocnění je nejistá, hodnoty lačných Tg < 1,7 mmol/l jsou žádoucí. Kombinace zvýšených Tg a nízkého HDL-C – tzv. aterogenní DLP – je častá u mnoha vysoce rizikových osob včetně diabetiků 2. typu a metabolického syndromu. Zhruba jedna třetina Evropanů má hladiny Tg > 1,7 mmol/l. I při normální hladině LDL-C mají tito jedinci vysoké KV riziko. Primárním cílem je zde dosáhnout cílovou hodnotu LDL-C (event. sekundárních cílových hodnot non-HDL-C a apo B), neboť důkazy o přínosu snížení hladin Tg jsou zatím slabé. Použití farmakoterapie ke snížení hladin Tg by proto mělo být zváženo pouze u vysoce rizikových jedinců s hladinami Tg > 2,3 mmol/l, pokud je nelze ovlivnit nefarmakologickými opatřeními. Lékem první volby ke snížení KV rizika a mírně zvýšených hladin Tg jsou statiny (vhodné použít statiny s vyšším hypolipidemickým potenciálem – atorvastatin, rosuvastatin, pitavastain). Další farmakoterapie zahrnuje fibráty, kyselinu nikotinovou a n-3 mastné kyseliny v kombinaci se statiny nebo samostatně (kombinace statinu s fenofibrátem je bezpečná).

Farmakoterapie u pacientů s kombinovanou dyslipidémií

Primárním cílem zůstává dosažení cílové hodnoty LDL-C, případně vedlejších cílů (non-HDL-C a apoB) terapií statinem, jak je popsáno v předchozích odstavcích. Pokud trvá zvýšení hladin TG a/nebo nízká hladina HDL-C volíme kombinaci statinu s fibrátem ev. n-3 mastnými kyselinami; pozice dříve doporučené kyseliny nikotinové není aktuálně jasná (viz popis farmakoterapie u pacientů s hypertriglyceridemií).

Farmakoterapie k ovlivnění nízkých koncentrací HDL-C

Nízké koncentrace HDL-C, zejména v oblasti velmi nízkých hladin HDL-C 0,66–1,17 mmol/l, představují silný a nezávislý ukazatel zvýšeného rizika KV onemocnění. Nicméně, zatím neexistují žádné přímé důkazy podporující předpoklad, že zvýšení hladin HDL-C vede ke snížení rizika KV onemocnění, neboť všechna hypolipidemika použitá v intervenčních studiích ovlivňovala i ostatní lipoproteinové třídy. K ovlivnění nízkých koncentrací HDL-C je v současnosti nejúčinnější kyselina nikotinová, nad jejímž použití visí aktuálně velký otazník (viz výše). Podání statinů a fibrátů za účelem zvýšení hladin HDL-C může být rovněž zváženo; jejich účinek na HDL-C je však relativně malý a v dlouhodobých studiích většinou srovnatelný.

Léčba DLP ve specifických skupinách pacientů

Specifické aspekty léčby DLP ve vybraných skupinách pacientů uvádějí guidelines EAS/ESC ve zvláštní kapitole, jejichž hlavní závěry jsou shrnuty níže.

Léčba DLP u žen: pravidla indikace hypolipidemické farmakoterapie jsou stejná pro muže i ženy; stejné jsou i cílové hodnoty léčby. Toto platí v primární i sekundární prevenci, v obou případech statiny představují léky volby nejen k ovlivnění DLP ale zejména ke snížení KV rizika. Farmakoterapie nemá být zahajována u žen plánujících těhotenství, těhotných nebo kojících.

Léčba DLP u starších nemocných: u nemocných v sekundární prevenci platí stejná doporučení pro indikaci léčby i stejné cílové hodnoty jako pro mladší věkové kategorie. S ohledem na komorbidity a častou nutnost konkomitantní medikace se doporučuje zahajovat léčbu nízkou dávkou a postupně ji titrovat. V primární prevenci má být farmakologická léčba zvážena u osob s alespoň jedním dalším významným rizikovým faktorem KV onemocnění kromě věku. U osob nad 80–85 let není k dispozici dostatek přesvědčivých důkazů a léčba má být vedena individuálně.

Léčba DLP u diabetiků: u diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií je indikován statin k dosažení alespoň 30 % poklesu LDL-C ve srovnání s výchozí hodnotou. Diabetici 2. typu s manifestním KV onemocněním, onemocněním ledvin, starší 40 let, nositelé alespoň jednoho dalšího rizikového faktoru a/nebo ti se známkami poškození cílových orgánů mají být léčeni statinem k cílové hodnotě LDL-C < 1,8 mmol/l. U ostatních diabetiků 2. typu v primární prevenci zůstává cílem dosažení hladiny LDL-C < 2,5 mmol/l. Založení léčby diabetiků na statinech vyplývá z rozsáhlé dokumentace účinků této skupiny léčiv v této skupině nemocných a požadavek na dosažení velmi nízkých hladin LDL-C u vysoce rizikových diabetiků je oprávněný. Na druhé straně připomeňme, že diabetik 2. typu má často elevaci Tg a/nebo snížení koncentrace HDL-C a může profitovat z kombinační hypolipidemické léčby.

Léčba pacientů s renálním onemocněním: renální onemocnění se poprvé v doporučeních EAS/ESC uvádí jako rizikový ekvivalent ICHS. Česká doporučení z roku 2007 klasifikovala nemocné s nefropatií jako vysoce rizikové. Proto hlavním cílem intervence DLP zůstává i nemocných s CKD (chronic kidney disease) snížení LDL-C. Statiny by měly být zváženy ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace, zmírnění proteinurie a snížení celkového KV rizika. Cílovou hodnotou LDL-C pro nemocné s CKD 1.–3. stupně je 2,5 mmol/l, u pacientů s eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m^2 usilujeme o dosažení hodnoty LDL-C < 1,8 mmol/l.

Léčba nemocných s periferní aterosklerózou: nemocní s periferní aterosklerózou (aterosklerotické postižení karotid, ischemická choroba dolních končetin, aneuryzma abdominální aorty) představují populaci s velmi vysokým rizikem. Statiny jsou léky volby ke zpomalení progrese karotické aterosklerózy i k prevenci zvětšování aneurysmatu abdominální aorty.

Léčba pacientů se zvýšeným rizikem CMP nebo po prodělané TIA/CMP: u nemocných po TIA nebo ischemické CMP jiné než kardioembolizační etiologie je doporučeno podávání statinu. V takových situacích klasifikujeme léčeného jako velmi vysoce rizikového a usilujeme o dosažení cílové hodnoty LDL < 1,8 mmol/l. V primární prevenci u nemocného s vysokým rizikem ischemické CMP doporučují guidelines rovněž statinovou terapii k dosažení cíle LDL-C podle aktuálního celkového rizika pacienta.

Je zřejmé, že lékem první volby pro

většinu specifických skupin pacientů zůstává, tak jako u ostatních pacientů, statin. Je tomu tak mimo jiné proto, že statiny mají důkazy potvrzující jejich účinnost i bezpečnost i ve vyjmenovaných populačních skupinách. Statin by měl tvořit základ hypolidemické farmakologické intervence, ale v řadě případů jej bude třeba doplnit dalším léčivem k dosažení cílové hodnoty (T-C nebo LDL-C), či k modifikaci markerů rizika – Tg a HDL-C.

Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemiky

Tato část je pouze konsensem odborníků, protože zde existuje jen omezené množství dat z klinických studií.

Krevní lipidy: po zahájení léčby statiny (nebo při zvýšení jejich dávky) by mělo být provedeno jejich měření za 6–8 týdnů. Kontrola při léčbě fibráty či při změně životního stylu má být později, protože změny laboratorních ukazatelů jsou pomalejší. Pro další monitorování léčby pak stačí kontroly za 6–12 měsíců.

Bezpečnostní parametry: CK a ALT má být vyšetřeno před nasazením statinů s cílem identifikovat pacienty, u kterých jsou statiny kontraindikovány. Pravidelné stanovení CK při léčbě není doporučováno s výjimkou osob s vysokým rizikem myopatie (velmi vysoký věk s komorbiditami, předchozí svalová symptomatologie, riziko lékových interakcí) s frekvencí 6–12 měsíců. Další indikací jsou samozřejmě svalové bolesti nebo svalová slabost. Za závažné zvýšení CK, které je důvodem přerušení léčby považujeme vzestup nad pětinásobek horní hranice normy, potvrzený dvěma po sobě jdoucími měřeními. Při zvýšení AST, ALT nad trojnásobek horního limitu je třeba myslet v prvé řadě na abusus alkoholu či steatotické onemocnění jater a teprve při přetrvávání uvedených hodnot při opakovaných kontrolách by měly být statiny vysazeny. Mohou však být znovu s opatrností nasazeny po normalizaci jaterních testů. Sumarizace hlavních bodů, týkajících se laboratorních vyšetření při léčbě DLP, je v tabulce 33 originálního textu.

Adresa pro korespondenci:
doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
E-mail: michal.vrablik@lf1.cuni.cz

LITERATURA

1. Catapano AL, Reiner Z, Backer GD et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Aterosclerosis Society (EAS). Aterosclerosis 2011;217:3-46.
2. Vaverková 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(2):181-197.
3. Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Prev Cardiol 2012;19(4):585-667.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU. Sortis® 10, 20, 40, 80 mg, potahované tablety.
Léčivá látka: Atorvastatinum 10, 20, 40, 80 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Primární hypercholesterolémie, familiární hypercholesterolémie (včetně homozygotní formy u dospělých pacientů) nebo smíšená hyperlipidémie (typ IIa nebo typ IIb podle Fredricksona) u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších. Prevence kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody. Léčbu zahajujeme, pokud dieta a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná. **Dávkování:** Počáteční dávka je pro všechny indikace obvykle 10 mg atorvastatinu jedenkrát denně. Pro dosažení cílových hladin LDL-cholesterolu může být nutné použití vyšších dávek. Maximální denní dávka je 80 mg atorvastatinu. Dávkování u dětí: Léčba by měla být řízena pouze specialisty. Atorvastatin není indikován k léčbě pacientů mladších 10 let. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na složky přípravku, jaterní onemocnění v aktivním stavu, neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot, těhotenství, kojení, ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění:** Jaterní testy by měly být provedeny před a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transamináz, doporučuje se dávku přípravku Sortis snížit nebo terapii vysadit. Léčbu je nutné přerušit, objeví-li se významné zvýšení CK nebo je diagnostikována rabdomyolýza. **Interakce:** Riziko myopatie stoupá při současném užívání atorvastatinu a následujících léků: např. erytromycin, cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, inhibitory HIV proteázy, kyselina fusidová aj. Při současném podávání přípravku Sortis a inhibitorů cytochromu P450 3A4 je třeba opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Sortis je kontraindikován. **Nežádoucí účinky:** Časté: nasofaryngitida, alergické reakce, hyperglykémie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, myalgie, artralgie, bolest končetin, svalů a kloubů, svalové křeče, otok kloubů, zvýšení CK a jaterních testů. **Předávkování:** Speciální léčba neexistuje, pacienta je třeba léčit symptomaticky. Je třeba monitorovat jaterní testy a CK v séru. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** m.j. 30 nebo 100 tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, ČR. **Datum poslední revize textu:** 14.6.2012. **Registrační čísla:** Sortis 10-40 mg: 31/233-5/99-C, Sortis 80 mg: 31/397/03-C. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
telefon: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

Pfizer Pracujeme společně pro zdravější svět™ www.pfizer.cz

SOR-2013.01.018