

## FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



TEVA

GENERÁLNÍ SPONZOR

**AMGEN**<sup>®</sup>



Pracujeme společně pro zdravější svět™

HLAVNÍ SPONZOŘI



GEDEON RICHTER



**AOP ORPHAN**  
FOCUS ON RARE DISEASES



**Mylan**  
Seeing  
is believing



**SANOFI**



**SANDOZ**  
a Novartis company

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 73

**Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**

# **FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDEMIE**

2. rozšířené vydání

maxdorf jessenius

## AUTOR

■ **Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**, Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika  
1. LF UK a VFN, Praha

## RECENZENT 1. VYDÁNÍ

■ **Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., F.E.S.C.**, Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika UK LF v Plzni

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřijatelné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešerší i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Michal Vrablík, FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDEMIE, 2. rozšířené vydání

© Michal Vrablík, 2012, 2016

© Maxdorf, 2012, 2016

Illustrations © Maxdorf, 2012, 2016

Cover layout © Maxdorf, 2012, 2016

Cover photo © iStockphoto.com / spanteldotru

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 73

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková

Grafické řešení, návrh obálky: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: MUDr. Jan Hugo, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-503-3**

# PŘEDMLUVA K DRUHÉMU VYDÁNÍ

Po necelých čtyřech letech vychází druhé vydání stručné Farmakoterapie dyslipidemie. Ještě před několika lety se zdálo, že stojaté vody farmakologické léčby dyslipidemií jen tak něco nezčeří. Statiny pevně držely první místo a ostatní hypolipidemika jim sekundovala z povzdálí. Ale medicína se rychle mění a vyvíjí a výjimkou není ani lipidologie.

Otevíráte tak druhé vydání praktické příručky, které je skutečně přepracované a v mnoha oddílech nové, protože množství nových informací v oblasti léčby poruch lipidového metabolismu prostě „kompletní“ přepracování vynutilo. Více prostoru dostaly léčebné možnosti doplňující běžné a osvědčené postupy. Nechybí informace o zajímavostech, s nimiž se v klinické praxi setkáme možná až za několik let. Najdete zde ale i shrnutí důležitých změn týkajících se široce používaných běžných hypolipidemik. V každém případě je knížka psána s přesvědčením, že v ní čtenář najde, co ke správnému vedení léčby pacienta s dyslipidemií potřebuje.

MICHAL VRABLÍK

# PŘEDMLUVA K PRVNÍMU VYDÁNÍ

Poruchám metabolismu plasmatických lipidů a lipoproteinů se v posledních dvaceti letech věnovalo hodně pozornosti. Pravděpodobně nejvíce vděčí téma dyslipidemie za nebývalou „popularitu“ objevu a následnému rozšíření statinů. Jisté to není důvod jediný. Dalším hnacím motorem obracejícím pozornost k problematice dyslipidemie jsou nepochybně údaje o jejím významu z hlediska vzniku a rozvoje aterosklerózy. Rozšiřující se poznání o patogenezi metabolických odchylek krevních lipidů a lipoproteinů umožnilo identifikaci nových léčených možností. Intervence dyslipidemie se stala spolu s rozšířením možností léčby arteriální hypertenze nejdůležitějším faktorem přispívajícím k pozitivním trendům výskytu kardiovaskulárních příhod, snížení kardiovaskulární mortality a v neposlední řadě i prodloužení střední délky života nejen u nás, ale v celém vyspělém světě. Uvedené výsledky nelze přičíst k dobru výhradně zavedení a rozšíření farmakologické léčby.

Epidemiologická šetření jednoznačně ukázala význam změn stravovacích zvyklostí a životního stylu, k nimž dochází spíše v rámci vývoje společnosti pod tlakem mnoha faktorů (změny politických systémů, zemědělské strategie, potravinářských technologií, obchodních podmínek atd.).

Na druhé straně význam farmakoterapie dyslipidemie patří k nejlépe dokumentovaným „pravdám“ v moderní medicíně a řada důkazů z těchto výzkumů hovoří zcela jednoznačně – správně indikovaná farmakologická léčba ovlivňující hladiny sérových lipidů a lipoproteinů přináší pacientům zisk významně převyšující potenciální rizika. Správná indikace hypolipidemik není snadná, a proto snahou publikace, kterou právě otvíráte, bude stručně a s ohledem na potřeby každodenní praxe probrat

jednotlivé možnosti použití léčiv modifikujících metabolismus sérových lipidů a lipoproteinů s důrazem na poslední informace k jednotlivým lékovým skupinám. Publikace nesoutěží s řadou dostupných a komplexnějších publikací o tomto tématu, ale věřím, že je vhodně doplní a přinese čtenářům stručnou a praktickou informaci.

S přáním příjemného čtení,

MICHAL VRABLÍK

# OBSAH

<b>Předmluva k druhému vydání</b> .....	6
<b>Předmluva k prvnímu vydání</b> .....	7
<b>1 Dyslipidemie</b> .....	11
1.1 Co je dyslipidemie a jak vzniká? .....	11
1.2 Patogeneze „Aterogenní dyslipidemie“ .....	12
1.3 Klasifikace dyslipidemií .....	19
1.4 Indikace hypolipidemické léčby .....	19
1.5 Kdy zahájit intervenci? .....	22
1.6 Cíle léčby dyslipidemií .....	24
1.7 Strategie léčby dyslipidemií .....	25
<b>2 Farmakologická léčba dyslipidemií</b> .....	29
2.1 Statiny .....	29
2.2 Fibráty .....	40
2.3 Ezetimib .....	48
2.4 Niacin .....	54
2.5 Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin) .....	54
<b>3 Nefarmakologická léčba s farmakologickými účinky</b> .....	62
3.1 Omega-3 mastné kyseliny .....	62
3.2 Rostlinné steroly a stanoly .....	66
3.3 Další doplňky stravy k ovlivnění dyslipidemie .....	69
<b>4 Kombinační hypolipidemická farmakoterapie</b> .....	74
4.1 Proč užít kombinační hypolipidemickou léčbu? .....	74
4.2 Strategie kombinační hypolipidemické léčby .....	76
4.3 Kombinace k dosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu .....	77
4.4 Kombinace k dosažení optimální hladiny triglyceridů .....	78
4.5 Kombinace k optimalizaci hladin HDL cholesterolu .....	78
4.6 Kombinace ke snížení hladin non-HDL cholesterolu .....	79
4.7 Kombinace hypolipidemik bez použití statinu .....	80
4.8 Troj- a vícekombinace hypolipidemik bez použití statinu .....	81
4.9 Fixní kombinace hypolipidemik a s hypolipidemiky .....	82
4.10 Bezpečnost kombinační hypolipidemické léčby .....	85
4.11 Jak kombinovat hypolipidemika? .....	86
<b>5 Inhibitory PCSK9</b> .....	88



<b>6</b>	<b>Budoucnost léčby dyslipidemie – aktuální stav</b> .....	98
6.1	Tradiční přístupy – nové možnosti .....	98
6.2	Nové možnosti hypolipidemické léčby schválené pro klinické použití .....	100
6.3	Inhibice CETP – má ještě budoucnost? .....	104
6.4	Nová hypolipidemika bez budoucnosti .....	106
6.5	Nové přístupy – biologická léčba dyslipidemie .....	107
6.6	Budoucnost lipidy modifikujících terapií .....	113
	<b>Přehled použitých zkratk</b> .....	115
	<b>Medailonek autora</b> .....	117
	<b>Rejstřík</b> .....	119

# 1 DYSLIPIDEMIE

## 1.1 CO JE DYSLIPIDEMIE A JAK VZNIKÁ?

Termín dyslipidemie (DLP) označuje skupinu metabolických onemocnění charakterizovaných patologickým zmnožením aterogenních lipoproteinových částic a/nebo snížením množství antiaterogenních lipoproteinů v krevní plasmě. Termínem dyslipidemie jsme si zvykli nahrazovat starší označení hyperlipidemie, které akcentovalo zejména faktor zmnožení lipoproteinů. Nyní je zřejmé, že změna vlastností lipoproteinových částic je přinejmenším stejně důležitá jako absolutní nárůst jejich koncentrace. Navíc v termínu dyslipidemie se „skryjí“ i všechny aterogenní lipidové fenotypy s hladinami běžně sledovaných parametrů sérového lipidogramu v mezích normy. Jinými slovy, dyslipidemií může mít i pacient s hladinami celkového cholesterolu a triglyceridů v doporučeném rozmezí.

Dyslipidemie rozdělujeme podle patogeneze na primární (geneticky podmíněné) a sekundární (alterace lipoproteinového metabolismu je projevem jiného onemocnění). Genetický základ potřebuje ke svému vzniku i řada dyslipidemií provázejících jiná onemocnění – hovoříme o dyslipidemii smíšené etiologie. Nechceme do detailu rozebírat patofyziologické aspekty vzniku jednotlivých dyslipidemií, a proto uvedeme jeden příklad za všechny – intenzivně zkoumaný a relativně dobře poznáný příklad diabetické (inzulinorezistentní) dyslipidemie ilustrující komplexnost vztahů metabolické přeměny sérových lipidů a lipoproteinů. V poslední době se pro tento typ dyslipidemie více vžilo označení aterogenní dyslipidemie, který budeme v tomto smyslu používat v dalším textu.

## 1.2 PATOGENEZE „ATEROGENNÍ DYSLIPIDEMIE“

### 1.2.1 Genetické faktory

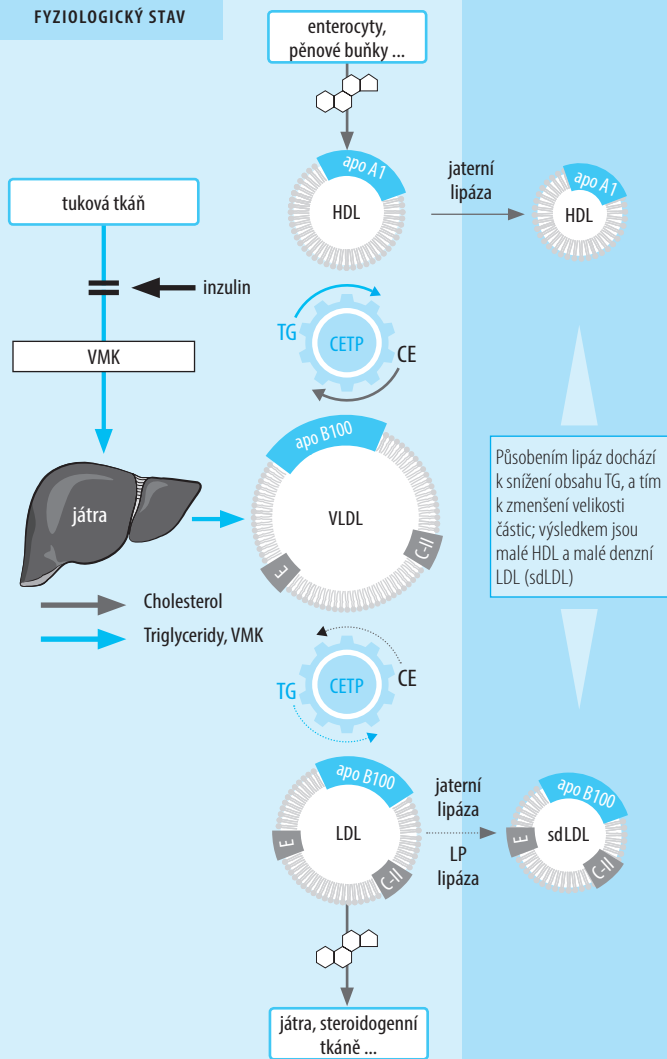
Dyslipidemie provázející inzulinovou rezistencí potřebuje ke své manifestaci genetický základ. Je pravděpodobné, že genetické základy samotné inzulinové rezistence a poruchy metabolismu lipidů spolu souvisí a dědí se nejčastěji společně. Proto není správné označovat inzulinorezistentní DLP za sekundární, jak bylo v minulosti běžné. Nejsprávnějším termínem je dyslipidemie smíšené etiologie. Tento termín vystihuje nezbytnost souhry mezi faktory genetickými a faktory prostředí. Porucha glukózové homeostázy a dyslipidemie se často vyvíjejí společně už od genetického základu a tento průběh je zachován i v dalších fázích, kdy se začnou uplatňovat vlivy vnějšího prostředí, rovněž v zásadě stejné pro rozvoj dyslipidemie jako pro zhoršování glukózové homeostázy.

### 1.2.2 Role hepatocytu v patogenezi aterogenní dyslipidemie

Zjednodušené schéma zachycující změny jaterní produkce lipoproteinů u inzulinové rezistence uvádí obr. 1.1.

Pro vznik dyslipidemie provázející inzulinovou rezistencí jsou zásadní volné mastné kyseliny excesivně uvolňované ze zmnožené tukové tkáně při viscerální/abdominální adipozitě. Jejich zvýšená koncentrace v portální krvi je signálem (i substrátem) pro zvýšení produkce na triglyceridy bohatých lipoproteinových částic VLDL v hepatocytu. Spolu s VLDL se do cirkulace dostává i větší množství hlavního lipoproteinu této částice – apolipoproteinu (apo) B-100 – citlivého markeru aterogenního rizika dyslipidemie. Velké, triglyceridy přeplněné částice VLDL vstupují do cirkulace, v níž setrvávají déle a pomocí cholesterol-ester transferázového proteinu (CETP) předávají triglyceridy částicím LDL a HDL. Triglyceridy z těchto částic jsou odštěpovány lipázami (lipoproteinovou a jaterní), a vznikají tak zbytkové částice VLDL a částice intermediární denzity. Konečným výsledkem přeměny velkých VLDL jsou malé denzní LDL a HDL částice. První snadno podléhají oxidační modifikaci, pronikají do subendoteliálního prostoru a jsou vychytávány makrofágy prostřednictvím scavengerových receptorů. Ty (na rozdíl od klasických LDL receptorů) nepodléhají mechanismu down-regulace při

## FYZIOLOGICKÝ STAV



**Obr. 1.1a** Vliv inzulínové rezistence na jaterní syntézu a intravaskulární přeměnu lipoproteinů; IR – inzulínová rezistence, VMK – volné mastné kyseliny, VLDL – lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (very low density lipoproteins), CETP – cholesterol-ester transferázový protein, CE – cholesterolové estery, TG – triglyceridy, apo – apolipoprotein, LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou (low density lipoproteins), sdLDL – malé denzní LDL částice, HDL – lipoproteiny s vysokou hustotou (high density lipoproteins)



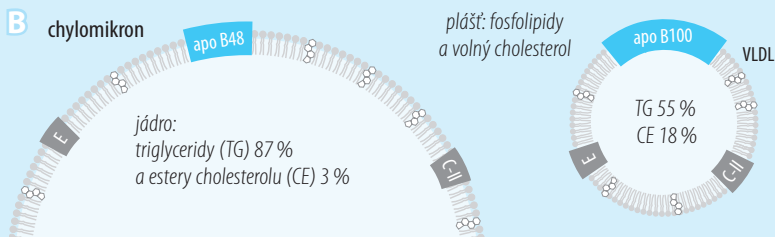
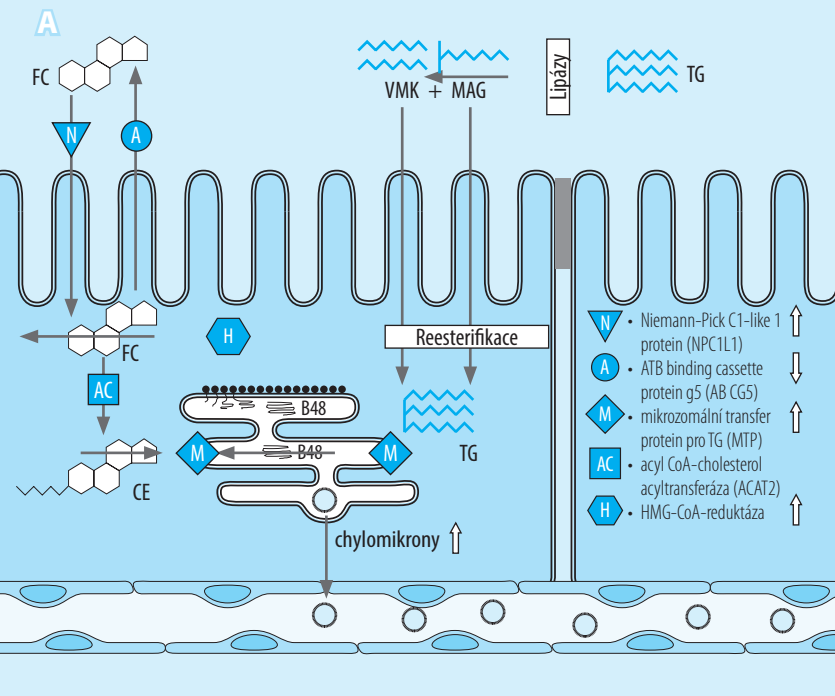
přeplnění buňky cholesterolem, a tak vzniká makrofág zcela vyplněný cholesterolem a jeho estery – pěnová buňka, základní součást aterosklerotického plátu.

Malé částice HDL jsou z cirkulace odstraňovány ledvinami, a tak dochází ke snížení koncentrace HDL cholesterolu (HDL-c), což je běžně zjišťovaná součást aterogenní DLP inzulinové rezistence. Navíc však tyto malé husté (denzní) HDL částice nejsou schopny přijímat nadbytek cholesterolu z periferních tkání, a tak dochází ke zpomalení reverzního transportu cholesterolu. Současně nemají takové HDL částice antioxidační potenciál velkých HDL nacházených u osob bez inzulinové rezistence, a přispívají tak k dalšímu prohloubení prooxidačního, prozánětlivého a trombogenního stavu.

Uvedené změny probíhají odlišně u mužů a žen. Zatímco inzulinorezistentní muži mají zvýšenou sekreci VLDL z jater, u žen je dominantním důvodem zvýšení koncentrace triglyceridů v plasmě snížení katabolismu (v důsledku snížení aktivity zejména lipoproteinové lipázy). Tyto nálezy svědčí o dosud málo prozkoumaných rozdílech v metabolismu lipoproteinů jako projevu interakcí mezi geny a pohlavím.

### 1.2.3 Role enterocyty v patogenezi aterogenní dyslipidemie

Hepatocyty mají centrální úlohu při vzniku i zpracování lipoproteinových částic a stojí v centru endogenní syntézy cholesterolu. Druhým místem produkce lipoproteinů je střevní stěna. Na rozdíl od jaterních buněk ovlivňují enterocyty zásadně exogenní cestu cholesterolového metabolismu. Dnes máme k dispozici poměrně podrobný popis změn regulací produkce intestinálních lipoproteinů navazujících na inzulinovou rezistenci. Jejich spouštěcím mechanismem je také zvýšený přísun volných mastných kyselin, které slouží jako intracelulární signály. Nutno říci, že intestinální lipoproteiny představují substrát pro tvorbu hepatocytem produkovaných lipoproteinových částic a řada enzymů a transportních molekul funguje v obou tkáních obdobně, takže prakticky nelze intestinální a hepatální metabolismus lipoproteinů zcela oddělit. Jak zachycuje obr. 1.2, produkce lipoproteinů ve stěně tenkého střeva je inzulinovou rezistencí ovlivněna na několika místech.



**Obr. 1.2** Změny intestinální produkce lipoproteinů u inzulínové rezistence; A) změny aktivit lumenálních transportérů cholesterolu (tj. zvýšení aktivity Niemannova-Pickova C1-like 1 proteinu spolu se snížením aktivity ATP binding cassette proteinu g5) vedou k jeho zvýšené absorpci; zvýšena je také de novo syntéza cholesterolu v enterocyty v důsledku zvýšení aktivity klíčového enzymu HMG-CoA-reduktázy; aktivace mikrozomálního transfer proteinu pro TG (MTP) má za následek zvýšenou tvorbu chylomikronů; FC – volný cholesterol, CE – cholesterolové estery, TG – triglyceridy, VMK – volné mastné kyseliny, MAG – monoacylglyceroly; bílé šipky označují změny při inzulínové rezistenci; B) schematické znázornění chylomikronu v porovnání s VLDL (analogickým apo B lipoproteinem tvořeným v játrech)

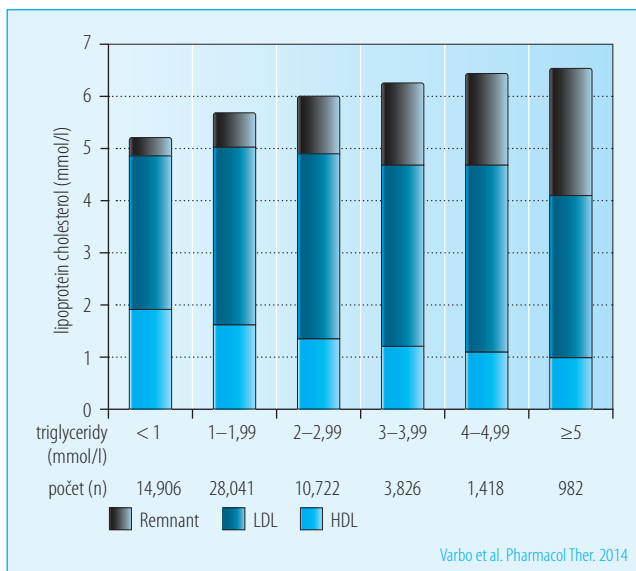
U inzulinorezistentních jedinců byla popsána zvýšená aktivita hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázy, což je enzym, jehož aktivita limituje endogenní syntézu cholesterolu jak v hepatocytu, tak i v enterocytu. Současně je zvýšená exprese Niemannova-Pickova C1-like proteinu 1 – bílkovinného přenašeče regulujícího absorpci cholesterolu přijímaného v potravě. Regulace absorpce cholesterolu je také snížena poklesem exprese tzv. kazetových proteinů – ABC g5 a 8, jejichž fyziologickou funkcí je „pumpování“ absorbovaného cholesterolu z enterocytu zpět do střevního lumen a z hepatocytu do žluči. Další odchylkou v procesu absorpce a syntézy lipoproteinů ve střevě osoby s inzulinovou rezistencí je zvýšená aktivita mikrozomálního transfer proteinu pro triglyceridy (MTP). MTP urychluje tvorbu chylomikronů v enterocytu a vznik VLDL částic v jaterní buňce. Všechny tyto změny podmiňují odlišnosti vstřebávání látek lipidové povahy z potravy a současně množství, složení a funkce intestinálních lipoproteinových částic (chylomikronů).

#### 1.2.4 Inzulinová rezistence a postprandiální lipoproteinový metabolismus

Porucha zpracování lipoproteinů objevujících se v plasmě postprandiálně má pravděpodobně větší význam pro vznik a rozvoj aterosklerózy než obdobné změny detekované nalačno. Důvod je zřejmý – skutečně nalačno (8–12 hodin po posledním jídle) se obyvatelé vyspělých zemí ocitají velmi zřídka. Za fyziologických okolností (a ještě více v případě hyperinzulinemie provázející inzulinovou rezistenci) stimuluje inzulin produkci apo B-48 ve střevní stěně a spolu s ním i syntézu triglyceridů z mastných kyselin a glycerolu, a zvyšuje tak postprandiální lipidemii. Navíc absence normální schopnosti transportních systémů buněk střevní mukózy snížit resorpci cholesterolu a triglyceridů ze střevního obsahu (spolu s omezením zpětného transportu cholesterolu do střevního lumen u inzulinorezistentních jedinců) přispívá k protrahované postprandiální (hyper)lipidemii. Hlavní změnou postprandiálního lipoproteinového metabolismu je přítomnost chylomikronů, jejich zbytků a zmnožení VLDL částic a také jejich „následovníků“ v kaskádě intravaskulární přeměny lipoproteinů. Lipoproteinové částice, které již nejsou substrátem pro hlavní enzym



zprostředkovávající hydrolyzu triglyceridů – lipoproteinovou lipázu (LPL), se označují jako remnantní lipoproteiny. Patří sem remnanty chylomikronů a VLDL, částice IDL a všechny další lipoproteiny na cestě směrem k přeměně v LDL částice. Koncentrace remnantů často koreluje s elevací triglyceridů nalačno, ale u inzulínorezistentních jedinců nebo diabetiků byla dokumentována jejich vyšší koncentrace i při nízké triglyceridemii nalačno a optimální glykemické kontrole. Je prokázáno, že postprandiální akumulace remnantů je asociována s porušenou vazodilatační schopností endotelu, produkcí zánětlivých cytokinů, aktivací monocytů a zvýšením náchylnosti aterosklerotického plátu k ruptuře. Přitom za aterogenicitu těchto částic neodpovídají samotné triglyceridy, ale spíše množství cholesterolu, které transportují. Relativní proporce cholesterolu transportovaného remnantními lipoproteiny stoupá s hladinou triglyceridů měřených postprandiálně (obr. 1.3). To také vysvětluje zjištění velkých metaanalýz z poslední



**Obr. 1.3** Aterogenní dyslipidemie: při hypertriglyceridemii je více cholesterolu nesenno remnanty

doby, které demonstrovaly velmi nízký potenciál triglyceridemie měřené nalačno pro predikci rizika při zohlednění/adjustaci k non-HDL cholesterolu (non-HDL-c), HDL cholesterolemie a dalších parametrů. Naopak postprandiální triglyceridemie koreluje s rizikem mnohem těsněji a zcela nedávno panel evropských expertů poprvé představil doporučení k zavedení standardizace hodnocení postprandiální lipemie. Přesto nadále platí, že zvýšení triglyceridů nalačno, provázené (prakticky vždy) zvýšením non-HDL-c a poklesem koncentrace HDL-c signalizuje zvýšení rizika aterosklerotických komplikací nad rámec stanovitelný hodnocením LDL cholesterolemie.

### 1.3 KLASIFIKACE DYSLIPIDEMIÍ

Klinicky rozdělujeme dyslipidemie nadále podle převažujícího lipoproteinového fenotypu na:

- izolované hypercholesterolemie
- izolované hypertriglyceridemie
- smíšené dyslipidemie

Uvedené dělení je nejen jednoduché, ale také praktické, neboť poskytuje první vodítko pro výběr vhodné strategie farmakologické léčby.

### 1.4 INDIKACE HYPOLIPIDEMICKÉ LÉČBY

Cílem hypolipidemické léčby není optimalizace ukazatelů lipidového spektra, ale snížení rizika klinické manifestace kardiovaskulárního (KV) onemocnění a snížení kardiovaskulární a celkové mortality. Proto na začátku úvah o volbě léčebného postupu u nemocného s DLP stojí individuální zhodnocení rizika. Přestože jsou skórovací systémy nedokonalé a nikdy neodhadneme pravděpodobnost vaskulárních komplikací s úplnou jistotou, stratifikace rizika je nezbytná pro volbu léčebné i preventivní strategie. V případě nemocných po cévní příhodě je situace relativně jednoduchá, takový pacient spadá do nejvyšší kategorie rizika a musíme u něj využít všechny prostředky k ovlivnění rizikových faktorů. Obdobný přístup zasluhují také nemocní s diabetem 2. typu nebo diabetici

1. typu s orgánovými komplikacemi, nově do této kategorie spadají i osoby s chronickým onemocněním ledvin čtvrtého a pátého stupně. U pacientů v primární prevenci je situace obtížnější. Pro základní orientaci použijeme odhad rizika fatální vaskulární příhody podle tabulek SCORE specifických pro Českou republiku. Pro určení výsledného rizika musíme zohlednit i běžné rizikové faktory, s nimiž SCORE nepočítá – metabolický syndrom a jeho jednotlivé komponenty, rodinnou anamnézu atd. Navíc tabulky SCORE nelze použít pro věkovou kategorii nižší než 40 let, ačkoli všichni chápeme, že i mezi mladšími pacienty najdeme osoby s výrazně odlišným rizikovým profilem. Proto je potěšitelné, že v posledních evropských doporučeních pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií najdeme tabulku relativního rizika. Tu lze použít pro jakoukoli věkovou kategorii a udává relativní nárůst rizika vyšetřovaného ve vztahu k referenční osobě s charakteristikami v levém dolním rohu tabulky (obr. 1.4).

Podle této tabulky má nekuřák s optimálním krevním tlakem a hladinou celkového cholesterolu 12× nižší riziko než kouřící hypertonik s hypercholesterolemií. Podle stanoveného rizika volíme léčebný cíl i prostředky, jak ho dosáhnout. V neposlední řadě se na základě rizikovosti rozhodujeme o časování léčby – zda můžeme odložit event. indikaci farmakoterapie a vyčkat efektu režimových opatření, nebo musíme zahájit medikamentózní léčbu ihned.

		nekuřáci					kuřáci				
Systolický tlak krve (mmHg)	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
		cholesterol (mmol/l)									
riziko	≥15%	10–14%	5–9%	3–4%	2%	1%	<1%				

Obr. 1.4 Tabulka relativního rizika fatální KV příhody

■ **Tabulka 1.1** Přehled hlavních dietních doporučení pro prevenci KV onemocnění

Nutrient	Doporučený příjem (% celkového příjmu energie)
nasycené MK (u osoby s hypercholesterolemií)	< 7
polynenasycené MK (n-6)	do 10
mononenasycené MK	až 20
tuky celkem	30–40
sacharidy (vhodnější polysacharidy)	45–50
bílkoviny	15–20
vláknina	25–40 g denně
cholesterol	< 300 mg denně
celkový příjem energie	zachovat/dosáhnout normální tělesnou hmotnost; zabránit nadváze a obezitě

U všech jedinců je indikována intervence nefarmakologická, tedy úprava diety a zvýšení pohybové aktivity. Režimová opatření musíme prosazovat i u těch nemocných, kteří jsou indikováni k farmakologické léčbě. Základní prvky dietní změny u nemocných s dyslipidemií uvádí tabulka 1.1.

U pacientů s vysokým KV rizikem nebo již manifestním onemocněním oběhového systému s nefarmakologickými opatřeními nevystačíme. Ostatně dosáhnout cílových hodnot sérových lipidů u těchto rizikových kategorií bez medikamentózní léčby je prakticky nemožné (tab. 1.2).

Navíc nejnovější doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS) pro léčbu dyslipidemie posouvají horní hranice cílových hodnot LDL cholesterolu (LDL-c) u velmi vysoce rizikových jedinců (kam nově zařazují i diabetiky) na hodnoty 1,8 mmol/l a nižší. Obtížně bychom hledali nemocného s takovými koncentracemi při nefarmakologické léčbě. Alternativním léčebným cílem je dosažení alespoň 50% redukce LDL-c. Přípravovaná nová doporučení evropských společností, která budou představena na sjezdu Evropské kardiologické společnosti v srpnu 2016, tento požadavek akcentují, a to i u těch vysoce a velmi vysoce rizikových, jejichž koncentrace LDL-c před léčbou je v cílové hodnotě (tj. LDL-c před léčbou 1,8–3,5 mmol/l).

**Tabulka 1.2** Cílové a optimální hodnoty plasmatických lipidů a apoproteinů (podle doporučení EAS/ESC, 2016)

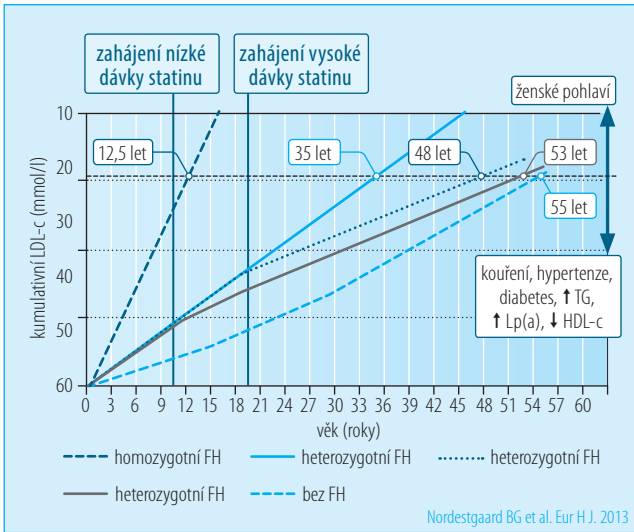
Parametr	Nízké a středně zvýšené riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
TC (mmol/l)	Není stanoven cíl, pakliže je k dispozici hladina LDL-c		
LDL-c (mmol/l)	< 3,0	< 2,5	< 1,8 a/nebo snížení LDL-c o 50 % hodnot před léčbou (u osob se vstupními hodnotami LDL-c 1,8–3,5mmol/l)
non-HDL-c (mmol/l)	< 3,8	< 3,3	< 2,8
apo B (g/l)	< 1,0	< 0,9	< 0,8
TG (mmol/l)	< 1,7 (optimální hodnota, není terapeutickým cílem)		
HDL-c (mmol/l)	muži > 1,0; ženy > 1,2 (optimální hodnota, není terapeutickým cílem)		

TC – celkový cholesterol, LDL-c – cholesterol přenášený lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoprotein cholesterol), non-HDL-c – non HDL cholesterol, apo B – apolipoprotein B, HDL-c – cholesterol přenášený lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoprotein cholesterol), TG – triglyceridy

## 1.5 KDY ZAHÁJIT INTERVENCI?

Časování intervence je zásadní podmínkou úspěchu antiaterosklerotických strategií. Jak ukázaly klinické studie s nemocnými s manifestním srdečním nebo renálním selháním nebo dlouho trvajícím diabetem (tedy se stavy téměř vždy provázenými nebo přímo způsobenými pokročilou aterosklerózou), ani intenzivní modifikace rizikových faktorů nepřináší u takových pacientů potřebný efekt. Příčiny není třeba rozebírat. Cévní poškození stojí v centru začarovaného kruhu vedoucího k orgánovému poškození ústícímu v další proaterogenní změny vnitřního prostředí. Proto je třeba intervenci zahájit včas. V ideálním světě by taková intervence probíhala od nejnižších věkových kategorií formou zavedení zdravých dietních a pohybových návyků – tedy přirozené dodržování zásad zdravého životního stylu „od kolébky“. Vraťme se však do reality každodenní praxe, v níž se snažíme k dodržování režimových opatření přesvědčit alespoň ty, u nichž zjistíme rizikové faktory.

Na druhé straně můžeme režimovou intervenci skutečně zahájit velmi brzy a bez rizika vedlejších účinků. Navíc



Obr. 1.5 Celoživotní zátěž LDL-c. Riziko vzniku ICHS stoupá významně při dosažení 150 mmol

existují důkazy o tom, že KV riziko lze takovými změnami podstatně ovlivnit. Obecná doporučení (nekouřit, udržovat přiměřenou tělesnou hmotnost, konzumovat hojně ovoce a zeleniny, co nejvíce se pohybovat) mají téměř univerzální platnost a lze je široce využít ve všech věkových kategoriích. Snížení průměrné „celoživotní“ zátěže LDL-c lze dosáhnout různým způsobem. I malé změny koncentrace LDL-c trvající desítky let se projevují nápadným snížením rizika aterosklerotických komplikací, jak ukázaly práce u osob s genovými polymorfismy asociovanými s nižší průměrnou hladinou LDL-c. Ke vzniku manifestní aterosklerotické komplikace je třeba kumulace asi 150 mmol LDL-c. Tu vypočteme jako součin průměrné roční hladiny LDL-c s počtem let (věkem) vyšetřovaného. Je jasné, že nemocný s familiární hypercholesterolemií s průměrnou hladinou LDL-c 5 mmol/l se k potřebné LDL-c zátěži dostává už ve věku 30 let (obr. 1.5). Rozhodnutí o zahájení farmakologické léčby tedy musí být individuální a zohledňovat lipidogram a další konkrétní charakteristiky nemocného.