



DYSLIPIDÉMIE

Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře.
2004

Autoři:

Richard Češka
Otto Herber
Jana Skoupá
Tomáš Štulc
Svatopluk Býma
Igor Karen
Bohumil Seifert

Oponenti:

Zdeněk Hamouz
Vladimír Soška



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

ISBN: 80-903573-4-2

© 2004 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10.

Dyslipidémie

Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře.

2004

Autoři:

doc. MUDr. Richard Češka CSc., Česká společnost pro aterosklerózu

MUDr. Otto Herber, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Jana Skoupá

MUDr. Tomáš Štulc, Česká společnost pro aterosklerózu

doc. MUDr. Svatopluk Býma CSc., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Igor Karen, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Bohumil Seifert, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Zdeněk Hamouz, Sdružení praktických lékařů ČR

doc. MUDr. Vladimír Soška CSc., Česká společnost pro aterosklerózu

OBSAH

CHARAKTERISTIKA A VYMEZENÍ CHOROBNÉHO STAVU	1
Etiologie dyslipidemií	1
Klinický obraz dyslipidemií	1
Dyslipidémie a ateroskleróza	1
OBECNÉ ZÁSADY PÉČE O PACIENTY S DYSLIPIDEMIÍ	1
KLASIFIKACE DYSLIPIDEMIÍ	2
Hranice normy plazmatických lipidů	2
Klasifikace podle EAS	2
Diferenciální diagnostika dyslipidemií	2
Etiopatogenetická klasifikace dyslipidemií	2
STANOVENÍ CELKOVÉHO KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA	3
Rizikové faktory aterogeneze	3
Posouzení celkového rizika	4
POSTUP VYŠETŘENÍ U PACIENTA S DYSLIPIDEMIÍ	4
Anamnéza	4
Laboratorní vyšetření	4
Zásady pro odběr krve a interpretace laboratorních výsledků	4
Fyzikální vyšetření	5
Další pomocná vyšetření	5
PŘEHLED LÉČBY DYSLIPIDEMIÍ	6
Cílové hodnoty plazmatických lipidů	6
Zásady léčby dyslipidemií	6
NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DYSLIPIDEMIÍ	6
Dietní léčba	6
Snížení tělesné hmotnosti	6
Tělesná aktivita	6
FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDEMIÍ	6
LÉČBA DALŠÍCH OVLIVNITELNÝCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ	8
VYŠETŘENÍ NEJBLIŽŠÍCH PŘÍBUZNÝCH PACIENTA	8
ALGORITMUS VYŠETŘENÍ A SLEDOVÁNÍ	8
LITERATURA	10

Dyslipidémie (poruchy metabolismu lipidů)

CHARAKTERISTIKA A VYMEZENÍ CHOROBNÉHO STAVU

Dyslipidémie (DLP, dyslipoproteinémie; dříve hyperlipoproteinémie) jsou skupinou metabolických chorob hromadného výskytu; jsou charakterizovány patologicky zvýšenou nebo sníženou hladinou lipidů a lipoproteinů v plasmě. Vznikají důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, které zajišťují plasmatický transport tukových látek (cholesterolu, triglyceridů, fosfolipidů a mastných kyselin).

ETIOLOGIE DYSLIPIDÉMII

Většina DLP je podmíněna dědičnou, geneticky podmíněnou poruchou metabolismu lipoproteinů; jsou proto označovány jako **primární dyslipidémie**. Na vzniku DLP se však výrazně podílejí i faktory zevního prostředí, především nevhodná dieta, nedostatek tělesného pohybu, nadměrná spotřeba alkoholu, nadváha a kouření. Klinický i laboratorní obraz DLP je tedy vždy kombinací genetických faktorů a vlivů zevního prostředí; vzájemný podíl těchto vlivů se u jednotlivých typů DLP liší.

Dědičnost DLP je různá, v menšině případů monogenní (klasickým příkladem je familiární hypercholesterolemie), většinou polygenní. Z klinického hlediska má dědičný charakter DLP zásadní význam: příbuzní pacientů s DLP jsou totiž obdobnou poruchou ohroženi podstatně více než běžná populace. Vyšetřování rodinných příslušníků pacientů s DLP představuje velmi efektivní způsob vyhledávání ohrožených osob v rámci primární prevence ICHS.

Pouze menšina DLP vzniká v důsledku jiné poruchy nebo choroby - hepatopatie, etylismus, dekompenzace diabetu mellitu, hypotyreóza, renální insuficience, nefrotický syndrom a další - a označujeme je proto jako **dyslipidémie sekundární**.

KLINICKÝ OBRAZ DYSLIPIDÉMII

Hlavním klinickým projevem DLP jsou klinické manifestace aterosklerózy v různých lokalizacích - především ICHS, cerebrovaskulární příhody a ICHDK. Jedná se o projevy pozdní, které jsou výsledkem dlouhodobého působení dyslipidémie. DLP s výraznou hypertriglyceridemií se mohou projevit také opakovanými atakami akutní pankreatitidy.

Jinak jsou klinické projevy DLP poměrně chudé - zahrnují rozvoj arcus senilis corneae v mladším věku, xantelesmata palpebrarum a kožní a šlachové xantomy. V preklinickém stadiu rozvoje aterosklerózy mohou být patrné šelesty nad velkými tepnami (především nad karotidami a stehenními tepnami) nebo oslabené periferní pulzace; může být také nález aterosklerotického postižení při neinvazivním (sonografie) nebo invazivním (angiografie) vyšetření tepenného systému.

DYSLIPIDÉMIE A ATEROSKLERÓZA

Klinickým důsledkem DLP je **ateroskleróza**, což je progresivní, zánětlivě-degenerativní onemocnění, postihující vnitřní stěnu periferního cévního systému. V iniciační fázi se uvnitř cévní stěny vytvoří a roste ateromový plát, po jehož ruptuře nasedá na patologicky změněnou cévu trombus. Oba tyto procesy jsou společně označovány jako **aterotrombóza**.

- První teorie vzniku aterosklerózy sahají do začátku 20. století a prošly mnoha revizemi (lipidová hypotéza, zánětlivá, infekční a další). V dnešní době považujeme za základní podmínku vzniku aterosklerózy **dysfunkci endotelu**. Výsledkem dysfunkce endotelu je vasokonstrikce cév, zánět a trombóza, které na základě následných patofyziologických mechanismů vedou k rozvoji atherogenezy.

Je třeba si uvědomit, že iniciační reakce na endoteliální poruchu (a to migrace monocytů do místa poškození, jejich průnik do nitra cévní stěny a změna na makrofágy) je zcela fyziologická a odpovídá obranným mechanismům organismu. Poškozenou cévní stěnou ale pronikají i LDL částice (lipoproteiny s nízkou hustotou), které jsou následně pohlcovány makrofágy. Tím vznikají pěnové buňky a iniciuje se patologická změna cévní stěny - **formace fibrózního plaku**.

Z klinického pohledu má význam členění aterosklerotického plaku na **stabilní a nestabilní**. Zatímco stabilní plát obsahuje jen malé množství lipidů a silnou svalovou „slupku“ a nemá tendenci k ruptuře, osahuje nestabilní plát velké množství tukových částic a je kryt jen slabou vrstvou vaziva s vysokým obsahem zánětlivých elementů. Tento nestabilní plát má sklon k **ruptuře a tvorbě nasedajícího trombu**, obturujícího lumen cévy.

OBECNÉ ZÁSADY PÉČE O PACIENTY S DYSLIPIDÉMII

Vlastním **cílem léčby DLP** není normalizace hladiny plazmatických lipidů, ale **prevence kardiovaskulárních příhod**, které jsou důsledkem aterosklerózy - především ICHS, cerebrovaskulárních příhod a ICHDK. Toto tvrzení se může zdát na první pohled zcela zbytečné a samozřejmé; má však zásadní význam jak pro diagnostiku, tak pro léčbu pacientů s dyslipidemiemi.

Rozhodnutí o léčbě DLP nezávisí pouze na jejich závažnosti, ale **vychází z posouzení celkové úrovně rizika kardiovaskulárních příhod** u daného pacienta. Osoby s vyšší úrovní rizika mají z léčby největší prospěch a je proto logické, že je budeme léčit důsledněji, než osoby ohrožené méně. Ateroskleróza je však onemocnění multifaktoriální a na jejím rozvoji se podílí větší množství tzv. rizikových faktorů (RF); DLP jsou pouze jedním - i když jedním z nejvýznamnějších - z těchto RF. U různých pacientů s obdobnou DLP se celkové kardiovaskulární riziko může mnohonásobně lišit v závislosti na případné přítomnosti dalších RF! **Při posuzování kardiovaskulárního rizika proto musíme vzít v úvahu všechny rizikové faktory.**

Multifaktoriální etiologie aterosklerózy má však zásadní důsledky nejen pro diagnostiku, ale také pro léčbu pacientů. Hlavním cílem léčby DLP je snížení rizika kardiovaskulárních příhod; již jsme však uvedli, že toto riziko nezávisí pouze na dyslipidémii, ale také na všech dalších RF aterogeneze. **Léčba pacientů s DLP** proto nesmí být omezena na léčbu vlastní dyslipidémie, ale **musí zahrnovat i účinné ovlivnění všech ostatních ovlivnitelných rizikových faktorů**, pokud jsou přítomny. Obrazně řečeno - neléčíme zvýšenou hladinu cholesterolu, ale pacienta. Důraz na multifaktoriální podmíněnost aterosklerózy a na celkovou úroveň kardiovaskulárního rizika jako vodítko pro diagnostiku i léčbu patří k nejdůležitějším změnám, které poslední léta v léčbě pacientů s DLP přinesla.

Zodpovědná péče o pacienty s DLP proto sestává z několika bodů:

- stanovení typu a závažnosti vlastní DLP
- posouzení výskytu dalších rizikových faktorů aterogeneze a stanovení celkového rizika kardiovaskulárních příhod
- určení cílových hodnot plazmatických lipidů a výběru přiměřených léčebných prostředků pro jejich dosažení
- léčby všech dalších ovlivnitelných rizikových faktorů
- vyšetření nejbližších příbuzných pacienta (vzhledem k dědičnosti většiny DLP)

KLASIFIKACE DYSLIPIDEMIÍ

HRANICE NORMY PLAZMATICKÝCH LIPIDŮ

Pro posuzování typu a závažnosti DLP hrají důležitou roli hranice normálních koncentrací lipidů v krvi, které při hodnocení používáme. Tyto hranice jsou samozřejmě arbitrární, mezi různými zeměmi a geografickými oblastmi se navzájem liší a navíc se mění (zprísňují) v čase. V České republice v současné době považujeme za **hranice normy** následující koncentrace **plazmatických lipidů**:

Celkový cholesterol	<5,0 mmol/l
LDL- cholesterol	<3,0 mmol/l
Triglyceridy	<2,0 mmol/l
HDL- cholesterol	>1,0 mmol/l

KLASIFIKACE PODLE EAS

Z několika možností třídění DLP je v klinické praxi nejvíce rozšířena klasifikace Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 1992, která je jednoduchá a pro praxi v zásadě dostatečná. Tato klasifikace dělí DLP do tří skupin:

- **Izolovaná hypercholesterolémie** - zvýšení koncentrace celkového cholesterolu při normální koncentraci triglyceridů
- **Směšená hyperlipidémie** - současné zvýšení koncentrace celkového cholesterolu i triglyceridů

• **Izolovaná hypertriglyceridémie** - zvýšení koncentrace triglyceridů při normální koncentraci celkového cholesterolu

K této klasifikaci je však nutné doplnit posouzení **koncentrace HDL-cholesterolu**, který zajišťuje tzv. reverzní transport cholesterolu z tkání do jater a má výrazný antiaterogenní efekt; snížené hodnoty jsou spojeny se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Dále je dnes nutné samostatně zmínit **dyslipidémii metabolického syndromu** (jinak též diabetickou DLP), která je charakterizovaná hypertriglyceridemií (obvykle mírnou) a snížením HDL-cholesterolu. Koncentrace LDL-cholesterolu jsou u této DLP často jen mírně zvýšené nebo dokonce normální; je zde však výrazně zvýšené zastoupení tzv. „malých denzních“ LDL-částic, které jsou vysoce aterogenní.

Dříve velmi rozšířená Fredricksonova klasifikace DLP (přijata také WHO) dnes již není běžně používána.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA DYSLIPIDEMIÍ

V rámci klasifikace DLP je nezbytné vyloučit přítomnost **sekundárních dyslipidemií**, i když jejich výskyt v klinické praxi není příliš vysoký. Sekundární DLP mohou vznikat v důsledku hypotyreózy, renální insuficience, nefrotického syndromu, těžších jaterních onemocnění (především pokud jsou spojena s cholestázou) a některých dalších vzácnějších chorob.

V této skupině bývá také často uváděna tzv. diabetická dyslipidémie, která se vyskytuje u diabetu mellitu 2. typu; její řazení mezi sekundární dyslipidémie je však podle našeho názoru sporné. Jistě sem však patří dyslipidémie při dekompenzaci diabetu.

Také etylismus je často provázen dyslipidemií (obvykle smíšená hyperlipidémie s převahou zvýšení triglyceridů); k manifestaci výraznější dyslipidémie je však nezbytná též genetická predispozice, a proto ani zde není řazení mezi sekundární dyslipidémie jednoznačné. Klinický i populační vliv abúzu alkoholu na hladiny lipidů je však nesporný; nepochybně se také abúzus alkoholu podílí na neuspokojivé léčebné odpovědi u mnoha pacientů.

ETIOPATOGENETICKÁ KLASIFIKACE DYSLIPIDEMIÍ

Snaha o pochopení mechanismu rozvoje dyslipidemií spolu s výsledky molekulárně biologických výzkumů vedly k objevu genetických odchylek, které jsou zodpovědné za rozvoj některých dyslipidemií. Tyto objevy daly základ etiopatogenetické klasifikaci DLP, která byla ještě v nedávné době považována za velmi perspektivní. I přes intenzivní úsilí však dosud genetický podklad dokážeme určit pouze u menšiny dyslipidemií. Je to především proto, že naprostá většina DLP je podmíněna polygenně, a k rozvoji dyslipidémie přispívá velké množství genů, z nichž každý má sám o sobě většinou jen nevelký vliv. Etiopatogenetická klasifikace tak u většiny DLP není schopna identifikovat žádnou „rozhodující“ odchylku, která by určovala rozhodování o léčbě nebo by (výhledově) mohla být cílem genové terapie. Hlavním přínosem etiopatogenetické klasifikace proto je především pochopení patogeneze familiární hypercholesterolémie, a dále popis některých velmi vzácných monogenně podmíněných dyslipidemií. Dále uvádíme popis některých z nich.

Familiární hypercholesterolémie je monogenní, autozomálně dominantně přenášená porucha, která vede k poruše funkce LDL-receptorů. Je spojena s výrazným (u homozygotů extrémním) zvýšením celkového a LDL cholesterolu při normálních nebo hraničních hodnotách TG. Pacienti jsou ohroženi velmi časným rozvojem aterosklerózy (často již po 20. roku života), často jsou přítomny xantomy a xantelasmata. Heterozygotní forma se vyskytuje s frekvencí přibližně 1:500, což odpovídá přibližně 20 000 postižených osob v České republice. V případě podezření na tento typ poruchy je třeba vyšetřit rodinné příslušníky, u kterých lze očekávat patologický nález lipidového spektra až v 50%.

Polygenní hypercholesterolémie – jak vyplývá z názvu jedná se o polygenně podmíněnou poruchu s mírnějším zvýšením celkového a LDL-cholesterolu (celkový cholesterol obvykle v rozmezí 5,5 – 8 mmol/l); hodnoty triglyceridů a HDL-cholesterolu bývají v normě. Pacienti mají dvoj- až trojnásobně zvýšené kardiovaskulární riziko; diagnostika je založena na vyšetření hladin lipidů. Xantomy nejsou přítomné, xantelasmata se mohou ale nemusí vyskytovat. I u těchto pacientů je třeba vyšetřit rodinné příslušníky, u nichž najdeme ve vysokém procentu hypercholesterolémii.

Familiární kombinovaná hyperlipidémie (FKH) je

nejčastější z etiopatogeneticky definovaných DLP; její výskyt v České republice se odhaduje na 100 000 až 200 000 nemocných. Jedná se o polygenně podmíněnou poruchu, jejímž podkladem je patologicky zvýšená syntéza apolipoproteinu B a v důsledku toho nadprodukce VLDL-částic v játrech. Na rozvoji této poruchy se významně podílejí také faktory zevního prostředí – především nevhodná dieta, nadváha a nadměrná spotřeba alkoholu. Pacienti mají zvýšené koncentrace cholesterolu i triglyceridů; často je též přítomno snížení hladiny HDL-cholesterolu. Při vyšetření rodinných příslušníků zjistíme výskyt FKH ve 30% případů.

STANOVENÍ CELKOVÉHO KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA

RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROGENEZE

Již bylo opakovaně uvedeno, že ateroskleróza je onemocnění multifaktoriální; v současné době je kromě DLP známo mnoho dalších rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost jejího rozvoje (v tabulce 1 jsou uvedeny nejvýznamnější z nich). Je přitom důležité si uvědomit, že **při současném působení několika RF se jejich nepříznivý vliv násobí!** Rozvojem aterosklerózy jsou proto ohroženi především pacienti, u kterých je přítomno několik rizikových faktorů současně.

Tab. 1: Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy

Rizikové faktory neovlivnitelné
věk - za rizikový z hlediska ICHS považujeme věk nad 45 let u mužů a nad 55 let u žen
pohlaví - muži jsou aterosklerózou postiženi častěji, než ženy ve fertlím věku
rodinná zátěž - výskyt závažných projevů aterosklerózy (AIM, CMP, ICHDK nebo náhlé srdeční smrti) ve věku do 55 let u mužských příbuzných a do 65 let u ženských příbuzných osob prvního stupně
Rizikové faktory ovlivnitelné
dyslipoproteinémie
arteriální hypertenze
diabetes mellitus
syndrom inzulinové rezistence
obezita
kouření
nedostatek tělesného pohybu - a to i bez přítomnosti nadváhy
dlouhodobé duševní napětí – stres

Poznámku vyžaduje zařazení **metabolického syndromu** jako samostatné položky v tabulce RF. Metabolický syndrom – často také nazývaný syndrom inzulinové rezistence - je kombinací několika odchylek (především obezity, hypertenze, dyslipidémie a poruchy glukózové tolerance), které známe jako samostatné RF. Jejich společný výskyt v rámci metabolického syndromu však není náhodný, ale je zřejmě dán jednotnou (i když dosud ne zcela jistě určenou) příčinou. Z patofyziologického hlediska je metabolický syndrom velmi blízký diabetu mellitu 2. typu (většina diabetiků 2. typu splňuje kritéria metabolického syndromu, od kterého je

odlišuje přítomnost hyperglykémie); diabetu je však podobný i svojí závažností – kardiovaskulární riziko pacientů s metabolickým syndromem se zřejmě blíží riziku diabetiků.

Kromě „klasických“ rizikových faktorů, zmíněných v tabulce 1, jsou často uváděny i některé další – a stále jsou studovány faktory nové. Jedná se většinou o různé laboratorní ukazatele zánětlivé aktivity, protrombotického stavu, hyperhomocysteinémie a další. I když existují některé dílčí doklady, které svědčí pro jejich úlohu jako RF aterosklerózy, jednoznačné důkazy zatím k dispozici nejsou.

POSOUZENÍ CELKOVÉHO RIZIKA

Rozhodnutí o léčbě DLP vychází z posouzení celkového kardiovaskulárního rizika, a při určování tohoto rizika musíme vzít v úvahu všechny rizikové faktory, které se u daného pacienta vyskytují. K vyjádření úrovně tohoto rizika u daného pacienta se podle nových evropských doporučení používá pravděpodobnost (riziko) úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech. Podle úrovně rizika pacienty zařazujeme do dvou kategorií podle toho, jestli pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech je u nich $\geq 5\%$ (vysoké riziko), nebo $< 5\%$ (nízké až střední riziko).

Poznámka: Donedávna se k vyjádření úrovně kardiovaskulárního rizika podle našich i evropských doporučení používalo riziko vzniku koronární příhody (fatální i nefatální) v příštích 10 letech; hranice vysokého rizika byla dána hodnotou $\geq 20\%$. Nová doporučení tedy přinesla změnu ve dvou směrech – jednak vycházejí z rizika úmrtí na kardiovaskulární choroby (nefatální příhody nejsou hodnoceny), a hodnoceny jsou všechny fatální kardiovaskulární příhody (ne pouze příhody koronární).

Nejzávažnějším faktorem, který určuje zvýšené riziko rozvoje dalších kardiovaskulárních příhod, je přítomnost klinicky manifestní aterosklerózy (ICHS, ICHDK nebo CMP). U těchto pacientů – tedy **u osob v sekundární prevenci** – je mnohonásobně vyšší riziko další příhody, než u osoby bez prokazatelné aterosklerózy; **desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí u nich téměř vždy přesahuje 5%**. Novějších doporučení do této rizikové kategorie řadí také osoby s diabetem mellitem; podle posledních poznatků je totiž kardiovaskulární riziko diabetiků v primární prevenci stejné, jako riziko osob bez diabetu v prevenci sekundární! Při rozhodování o léčbě proto **u pacientů v sekundární prevenci a u diabetiků neprovádíme výpočty rizika a vždy indikujeme důslednou intervenci všech ovlivnitelných rizikových faktorů**.

U ostatních osob provádíme přesnější odhad rizika podle přítomnosti RF. Pro stanovení rizika jsou k dispozici různé tabulky nebo nomogramy, vypracované na základě velkých epidemiologických studií. Konsensus evropských odborných společností doporučuje používat tabulky, které jsou založeny na výsledcích projektu SCORE; proto zde tyto tabulky uvádíme.

POSTUP VYŠETŘENÍ U PACIENTA S DYSLIPIDÉMIÍ

Cílem vyšetření je stanovení typu a závažnosti DLP, vyloučení sekundární etiologie DLP, posouzení dalších RF aterogeneze a odhad celkového rizika rozvoje aterosklerózy. Vyšetření sestává z obvyklých součástí - anamnézy, cíleného fyzikálního vyšetření a laboratorního vyšetření; v indikovaných případech je možno použít též další pomocné vyšetřovací metody. Na základě zhodnocení těchto údajů provádíme rozhodnutí o léčbě a výběr léčebných prostředků.

ANAMNÉZA

Anamnéza je zaměřena na přítomnost uvedených RF aterogeneze (včetně podrobného posouzení rodinné zátěže), na dietní zvyklosti a pohybový režim

- věk
- pohlaví
- angina pectoris, infarkt myokardu, CMP, intermitentní klaudikace, TIA, aneurysma aorty či jiné objektivní znaky aterosklerózy
- infarkt myokardu či CMP ve věku do 55 let u mužských příbuzných a do 65 let u ženských příbuzných osob prvního stupně
- přítomnost arteriální hypertenze
- přítomnost diabetu
- kuřácká anamnéza: druh kouření, délka kouření, počet cigaret denně
- intenzita a frekvence fyzické aktivity
- stravovací návyky
- údaje o dalších závažných chorobách
- farmakologická anamnéza – cíleně pátráme po užívání hypolipidemik, antihypertenziv, antitrombotické a antidiabetické medikace

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

V rámci vyšetření lipidového spektra stanovujeme

- **Celkový cholesterolu**
- **Triglyceridů**
- **HDL-cholesterolu**

Koncentrace **LDL-cholesterolu** je obvykle stanovena výpočtem z předchozích údajů pomocí Friedewaldovy rovnice; výpočet je však možno použít pouze v případě, že koncentrace triglyceridů nepřesahuje 4,5 mmol/l. V současné době však již začíná být dostupné i přímé stanovení koncentrace LDL-cholesterolu.

Laboratorní diagnostika dyslipidemií se opírá o nejméně 2 odběry krve, které jsou provedeny vždy po 12-14-hodinovém lačnění, v časovém odstupu 1 - 8 týdnů a s dostatečným odstupem od závažnějších interkurentních onemocnění.

Další laboratorní vyšetření provádíme k vyloučení některých závažnějších onemocnění a k vyloučení sekundární příčiny dyslipidémie: **TSH** (k vyloučení hypotyreózy), **glykémie, renálních funkcí a jaterních testů**. Za zvláště důležité považujeme pátrání po diabetu mellitu a hypotyreóze, protože záchyt těchto chorob - dosud asymptomatických a nedagnostikovaných - je v rámci lipidologického vyšetření poměrně častý. Před zahájením farmakoterapie je třeba vyšetřit **jaterní enzymy** (AST a ALT) a hladinu **CK**.

ZÁSADY PRO ODBĚR KRVE A INTERPRETACE LABORATORNÍCH VÝSLEDKŮ

Odběr na stanovení celkového a HDL-cholesterolu může být proveden kdykoliv, bez předchozího lačnění. Pro stanovení triglyceridů a podrobnější lipidologické vyšetření je však nezbytný odběr po 12 - 14 hodinách lačnění. Jedná se o delší období, než odpovídá běžně podávané instrukci „od večera“ a jeho dodržení je velmi důležité, protože při kratším lačnění mohou být zjištěné koncentrace triglyceridů (a vypočítaného LDL-cholesterolu) zkreslené.

Hodnoty cholesterolu se snižují v průběhu většiny akutních onemocnění; ovlivněny mohou být i další složky lipidogramu. U pacientů s AIM jsou hodnoty validní do 24 hodin po začátku stenokardií; jinak je možné vyšetření provést až po 6, lépe však po 12 týdnech od začátku onemocnění. Obdobný interval je nutno dodržet i při jiných těžkých onemocněních. Po lehčím interkurentním onemocnění stačí odstup 3 týdnů. K fyziologické dyslipidémii naopak dochází během těhotenství; vyšetřování lipidů u těhotných žen proto nemá význam.

FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Cílené vyšetření u pacientů s DLP je zaměřeno na zjištění tělesné výšky a hmotnosti, krevního tlaku, přítomnosti preklinických projevů aterosklerózy a přítomnosti arcus senilis corneae a xantelasmat očních víček.

V rámci posouzení tělesné hmotnosti stanovujeme tzv. „body-mass index“ - **BMI**. Dalším jednoduše hodnotitelným parametrem je **obvod pasu** v cm a **poměr pas/boky**. Hraniční hodnoty těchto parametrů jsou uvedeny v tabulce:

UKAZATEL		NADVÁHA	OBEZITA	TĚŽKÁ OBEZITA	EXCES. OBEZITA
BMI	muži	nad 25	nad 30	nad 35	nad 40
	ženy	nad 25	nad 30	nad 35	nad 40
obvod pasu cm	muži	nad 94	nad 102		
	ženy	nad 80	nad 88		
poměr pas/boky	muži		nad 0,95		
	ženy		nad 0,85		

Horní hranice normy **krevního tlaku** u obecné populace - 140/90 mmHg - je obecně známá; je však nutné zdůraznit, že u nemocných s diabetem je tato hodnota nižší - 130/80.

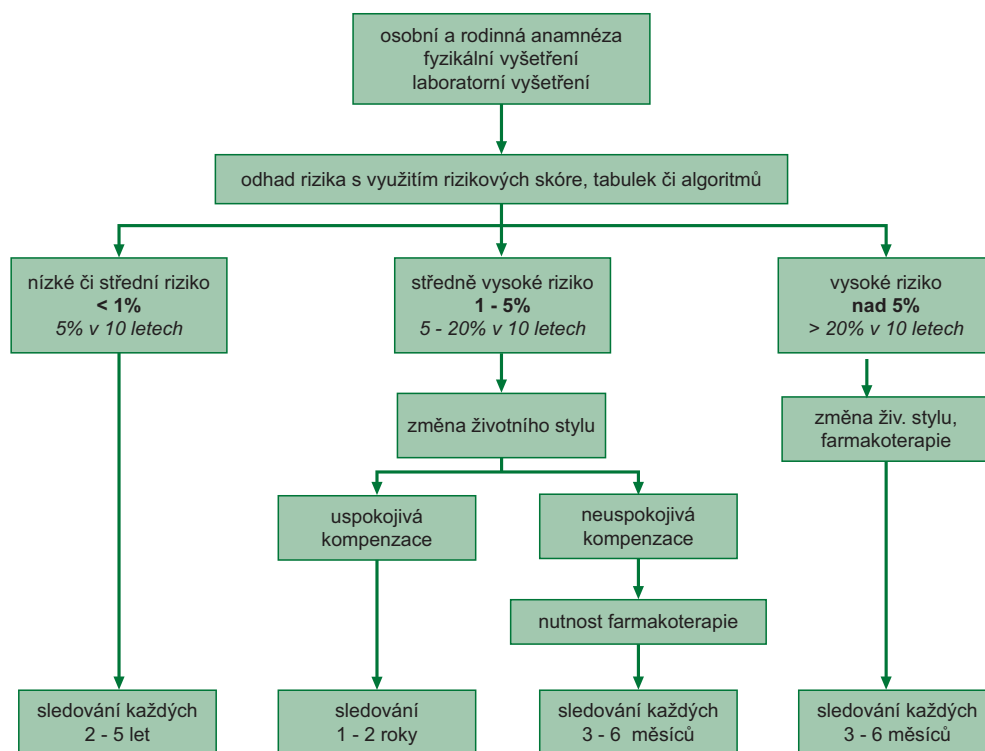
V rámci fyzikálního vyšetření aktivně vyhledáváme **preklinické projevy aterosklerózy**: aortální, karotické, femorální a popliteální šelesty; oslabení či chybění pulzací, dystrofické změny na dolních končetinách.

DALŠÍ POMOČNÁ VYŠETŘENÍ

- Jedná se o následující vyšetření:
- EKG, ev. zátěžové EKG
 - ultrazvukové vyšetření tepen
 - *neinvazivní CT nebo MR angiografie*
 - *angiografie*
 - *lipoprotein (a)*
 - *CRP a další ukazatele zánětu a protrombotické aktivity*
 - *genetické vyšetření*

Tato vyšetření jsou indikována pouze výběrově. Jsou prováděna především v rámci podrobnější diagnostiky klinicky manifestní aterosklerózy nebo při odůvodněném podezření na její přítomnost (zátěžové testy, sonografie tepen, angiografie). Někdy jsou však – spolu s uvedenými laboratorními vyšetřeními – doporučována k upřesnění kardiovaskulárního rizika. Je nutné uvést, že tato indikace je zatím spíše výzkumná a není součástí standardních postupů pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika.

V rámci preventivního sledování pacientů doporučujeme následující algoritmus stanovení kardiovaskulárního rizika:



tučně: nová evropská doporučení vycházející z projektu SCORE, počítá s rizikem fatální kardiovaskulární příhody kurzivou: starší doporučení, které počítá s rizikem všech (nejen fatálních ale nikoliv kardiovaskulárních ale "jen") koronárních příhod
Doporučení nejsou v zásadním rozporu, riziko lze je přepočítávat. Koeficient pro přepočet starších a nových doporučení je cca 4.

PŘEHLED LÉČBY DYSLIPIDÉMIÍ

CÍLOVÉ HODNOTY PLAZMATICKÝCH LIPIDŮ

Při rozhodování o léčbě DLP je nezbytné stanovit, jakých hodnot plazmatických lipidů má být dosaženo. Otázka těchto je však poměrně složitá. Cílové hodnoty jsou nutně arbitrární a jsou ovlivněny hledisky nejen odbornými, ale také společenskými a ekonomickými. Snižování cholesterolu zřejmě vede ke snížení kardiovaskulárního rizika téměř u všech skupin osob – od nejvíce ohrožených až po málo rizikové. A zřejmě také ve značném rozsahu platí, že čím nižší hladiny LDL-cholesterolu dosáhneme, tím více riziko snížíme. Na druhé straně však také platí, že účinnost léčby (t.j. např. počet kardiovaskulárních příhod, kterým zabráníme - na 1000 osob za rok) je u rizikových pacientů vyšší, než u osob málo rizikových. Proto všechna doporučení kladou největší důraz právě na léčbu osob s nejvyšším rizikem.

Cílové hodnoty plazmatických lipidů se shodují s hranicemi normálních hodnot:

- Celkový cholesterol <5,0 mmol/l (<4,5 mmol/l)
- LDL- cholesterol <3,0 mmol/l (<2,5 mmol/l)
- Triglyceridy <2,0 mmol/l
- HDL- cholesterol >1,0 mmol/l;

“Přísnější” hodnoty v závorkách by podle novějších mezinárodních doporučení měly být používány pro osoby s ICHS nebo jinou klinickou manifestací aterosklerózy a pro diabetiky.

ZÁSADY LÉČBY DYSLIPIDÉMIÍ

V léčbě dyslipidemií jsou v současné době využívány tři hlavní postupy: jsou to

- dietní léčba
- režimová opatření
- podávání léků, které snižují koncentraci tukových látek v krvi – hypolipidemik

Volba těchto léčebných prostředků závisí na úrovni kardiovaskulárního rizika: ve skupinách s nízkým rizikem jsou to především dietní a režimová opatření. Naopak **u vysoce rizikových osob je nezbytná intenzivní léčba všemi prostředky, režimovými i farmakologickými;** imperativem je tento postup u pacientů v sekundární prevenci a u diabetiků. V zásadě jsou k léčbě hypolipidemiky indikováni pacienti, kteří mají desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí vyšší než 5%. Bez ohledu na vypočtenou úroveň rizika by dále měly být léčeny osoby s velmi výrazným zvýšením celkového cholesterolu (>8,0 mmol/l) nebo LDL-cholesterolu (>6,0 mmol/l).

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DYSLIPIDÉMIÍ

DIETNÍ LÉČBA

Energetický příjem pacientů má být odpovídající k dosažení či udržení cílové tělesné hmotnosti. V potravě **omezujeme tuky** na 30% energetického příjmu; výrazně omezujeme i **živočišné tuky**, které mají maximálně představovat 1/3 všech přijatých tuků, a **cholesterol** (max. 200 mg/den).

Podíl **rostlinných tuků** (olejů) a **rybích tuků** se zvyšuje na 2/3 celkového příjmu tuků. Zároveň se v potravě zvyšuje podíl ovoce a zeleniny, vlákniny, ryb a nízkotučných mléčných produktů.

Glycidy jsou preferované s nízkým glykemickým indexem (a vysokým obsahem vlákniny), denní příjem rafinovaného cukru je doporučeno omezit pod 10%.

Spotřebu **alkoholu** je vhodné výrazně nebo zcela vyloučit; za přijatelnou spotřebu lze považovat 20 g/den u mužů a 10 g/den u žen. Denní příjem **kuchyňské soli** omezit na 6 g/den.

SNÍŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI

U pacientů s nadváhou či obezítou je cílem snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5 - 10% s týdenní redukcí o 0,5 - 1 kg. Tohoto cíle dosáhneme změnou stravování, pohybem a snížením kalorického příjmu o 500 - 800 kcal. Pro terapii je důležité, že snížením hmotnosti o 1 kg dojde zároveň k částečné úpravě lipidových parametrů a to k poklesu TG o 2 - 3%, LDL-CH o 1% a k nárůstu HDL-CH o 2 - 3%.

TĚLESNÁ AKTIVITA

Pravidelné tělesné cvičení je vhodné u všech pacientů s dyslipidemií, bez ohledu na tělesnou hmotnost. Z hlediska příznivého účinku na hladiny lipidů je vhodné, aby cvičení trvalo **30 - 45 minut 4 - 5x týdně na submaximální úrovni zátěže**. Míru tělesné zátěže lze u lidí bez srdečních chorob dobře odhadnout podle tepové frekvence (TF): maximální zátěž je dána číselnou hodnotou TF 220-věk a submaximální zátěž odpovídá 60 - 75% této hodnoty.

U kardiaků lze zátěž nejlépe určit na základě zátěžového vyšetření.

FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDÉMIÍ

Hypolipidemika podáváme u pacientů v sekundární prevenci a s diabetes mellitus, pokud účinek diety a režimových opatření nevede k dosažení cílových hodnot. U osob v primární prevenci ICHS bez diabetu podáváme hypolipidemika, pokud u nich po 3 - 6 měsících dietní a režimové intervence přetrvává desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí vyšší než 5%. V současné době jsou u nás k léčbě DLP k dispozici:

- **statiny**
- **fibráty**
- **sekvestranty žlučových kyselin** (pryskyřice)
- v blízké době bude na náš trh uveden **ezetimib** jako první zástupce nové skupiny hypolipidemik – inhibitorů vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě
- očekává se také registrace retardované formy kyseliny nikotinové (**niacinu**), který také zatím není na českém trhu dostupný

Podle působení na lipidy se léky dělí na:

Látky působící především na cholesterol:

- statiny
- inhibitory vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě
- sekvestranty žlučových kyselin

Látky působící především na TG:

- fibráty
- kyselina nikotinová - niacin

STATINY:

Sníženou syntézou cholesterolu v játrech vedou ke zvýšenému vychytávání cholesterolu z cirkulace.

Na českém trhu je dostupná celá řada substancí této skupiny, které mají v závislosti na síle identický potenciál pro redukci LDL-CH.

V současné době je diskutována otázka ekvipotence dávek jednotlivých statinů. Vzhledem k tomu, že tato otázka není uzavřena ani na vědeckých fórech, domníváme se, že je předčasné formulovat již dnes jednoznačné stanovisko pro každodenní běžnou praxi. Navíc za současného preskripčního omezení se týká primární péče pouze užívání lovastatinu a simvastatinu. V době medicíny založené na důkazech je třeba právě u tohoto přípravku uvést, že velké studie, prokazující jeho účinnost i bezpečnost, používaly dávku minimálně 20mg (studie 4S - průměrná dávka 27mg) nebo uniformní dávku 40mg (HPS). Otázku ekvipotence budeme nadále sledovat a v případě uzavření odborných diskusí, nebo v případě uvolnění dalších statinů pro praktické lékaře připravíme stanovisko k této otázce jako dodatek k tomuto doporučenému postupu.

Indikace:

- izolovaná hypercholesterolemie
- kombinovaná hyperlipidémie (TG <4,0 mmol/l)

Kontraindikace absolutní:

- gravidita, laktace
- závažné postižení jater

Kontraindikace relativní:

- věk do 18 let
- fertilní věk bez antikoncepce
- renální insuficience (je nutná redukce dávky)
- současná léčba imunosupresiv
- některé lékové kombinace, které mohou interagovat při metabolismu a vylučování

Velice vzácnou komplikací při léčbě statiny je vznik rhabdomyolýzy. Projevuje se svalovými symptomy a výraznou elevací CK (>10krát horního limitu normy) obvykle se zvýšením kreatininu (pozitivní myoglobin v moči, změna barvy moče).

Rizikové faktory pro vznik myopatie:

Konkomitantní terapie

- statin a fibrát
- intrakonazol, ketokonazol
- makrolidová ATB
- verapamil a/nebo amiodaron
- grapefruitový džus ve velkém množství
- cyklosporin
- abusus alkoholu

Ostatní příčiny

- věk nad 80 let
- nízká hmotnost léčeného
- multisystémové onemocnění
- polypragmazie
- pooperační období

FIBRÁTY:

Několika různými mechanismy ovlivňují především metabolismus triglyceridů a lipoproteinů bohatých na triglyceridy. Fibráty snižují zejména TG o 25 – 50%, méně těž celkový cholesterol (-10 až -25%) a LDL-CH (o -5 až -20%); zvyšují také HDL-CH o 10 až 20%. Fibráty také ovlivňují některé zánětlivé parametry a vedou k poklesu fibrinogenu.

Indikace:

- izolovaná hypertriglyceridémie
- kombinovaná hyperlipidémie (TG >4,0 mmol/l)

Kontraindikace absolutní:

- gravidita, laktace
- dětský věk
- poškození jater

Kontraindikace relativní:

- cholecystolithiáza
- fertilní věk u žen bez spolehlivé antikoncepce
- steatóza jater s mírnou elevací AST, ALT
- chronická renální insuficience
- pacienti v dialyzačním programu

SEKVESTRANTY ŽLUČOVÝCH KYSELIN:

Brání reabsorpci žlučových kyselin ze střeva. Snižují hlavně LDL-CH o 12 – 21%, celkový cholesterol o 15 – 30%. Hladiny TG mohou zvyšovat či snižovat.

Indikace:

- zvýšená hladina cholesterolu (v monoterapii nebo kombinaci se statiny)
- kombinovaná hyperlipidémie (TG <4,0 mmol/l)

Kontraindikace:

- přecitlivělost na účinnou látku
- žlučové kameny
- gravidita, laktace

Vedlejší účinky a interakce:

- GIT intolerance: zácpa, bolest břicha, zlatulence
- Negativní ovlivnění resorpce některých léků a vitamínů rozpustných v tucích
- je třeba ostatní léky užívat 1 hodinu před nebo 4 – 6 hodin po užití pryskyřic

INHIBITORY INTESTINÁLNÍ ABSORPCE CHOLESTEROLU:

Jedná se o zcela novou skupinu hypolipidemik. Mechanismus jejich působení vyplývá již z názvu – brání vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě. Snižování nabídky dietního cholesterolu jaterním buňkám vede ke zvýšení exprese LDL-receptorů na jejich povrchu a tím k zvýšenému vychytávání LDL-částic. Dosud jediný lék z této skupiny – ezetimib - snižuje LDL-cholesterol o 15 – 20%; tento účinek je obdobný v monoterapii i v kombinaci se statiny. Hladiny triglyceridů ani HDL-cholesterolu nejsou výrazněji ovlivněny. Lze předpokládat, že tento lék nebude v nejbližší době uvolněn pro používání v první linii, ale rezervován pro specializovaná pracoviště.

Indikace:

- zvýšená hladina celkového a LDL-cholesterolu (především v kombinaci se statiny)

Kontraindikace:

- přecitlivělost na účinnou látku
- žlučové kameny
- gravidita, laktace, použití u dětí do 10 let věku

Vedlejší účinky a interakce:

- GIT intolerance: bolesti břicha, průjem
- bolesti hlavy

KYSELINA NIKOTINOVÁ - NIACIN:

Hlavním mechanismem účinku niacinu je zřejmě inhibice lipolýzy v tukové tkáni a v důsledku toho snížení produkce lipoproteinů bohatých na triglyceridy v játrech; příznivě též ovlivňuje metabolismus HDL částic. Niacin vede především k snížení triglyceridů (o 25 - 30%) a nejvíce z dosud užívaných hypolipidemik zvyšuje HDL-cholesterol (o 20 - 25%); je též jediným dostupným hypolipidemikem, které vede k poklesu lipoproteinu(a). LDL-cholesterol po niacinu obvykle klesá o 10 - 20%. Široká použitelnost klasické, neretardované formy niacinu byla omezena nepříjemnými vedlejšími účinky (návaly a různé dyspeptické obtíže). V nedávné době však byla v některých zemích uvedena na trh retardovaná forma, která má snášenlivost výrazně lepší. Tento lék bude zřejmě v blízké budoucnosti dostupný též u nás.

Indikace:

- izolovaná hypertriglyceridémie
- kombinovaná hyperlipidémie (TG > 4,0 mmol/l)
- snížení HDL-cholesterolu

Kontraindikace:

- přecitlivělost na účinnou látku
- gravidita, laktace
- dětský věk
- poškození jater
- peptický vřed (aktivní)

Nežádoucí účinky:

- návaly (flush)
- horní dyspepsie
- průjemy
- bolesti hlavy
- palpitace, pocení

Terapeutická úvaha u pacienta s DLP je následující:

TERAPEUTICKÁ ÚVAHA

Hypercholesterolémie	statin
	sekvestrant
	kombinace statin + sekvestrant
Kombinovaná DLP	statiny pokud jsou TG < 4,0
	fibráty pokud jsou > 4,0 TG
Hypertriglyceridémie	fibráty pokud jsou TG > 4,0

Kombinační terapie (zejména kombinace statin a fibrát) patří do rukou specializované ambulance.

LÉČBA DALŠÍCH OVLIVNITELNÝCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

Jedná se zejména o následující léčebné postupy a intervence

- léčba diabetu mellitu 2. typu
- léčba arteriální hypertenze
- zanechání kouření
- snížení tělesné hmotnosti (u nadváhy nebo obezity – zvláště centrálního typu)

Jak již bylo uvedeno, racionální léčba pacientů s DLP nesmí být omezena na léčbu vlastní dyslipidémie, ale musí zahrnovat i účinné ovlivnění všech ostatních ovlivnitelných RF, pokud jsou přítomny. Není samozřejmě nutné, aby léčba všech přítomných RF byla vedena jedním lékařem. V každém případě však lékař, který vede léčbu DLP, musí v rámci vstupního vyšetření přítomnost těchto dalších poruch posoudit a v případě jejich průkazu pacienta na nutnost léčby upozornit.

Zvláště zde zdůrazňujeme význam léčby obezity a kuřáctví v rámci běžné praxe. Dostupnost specializovaných pracovišť pro tyto poruchy je poměrně omezená (na rozdíl od dostupnosti ambulancí např. kardiologických, interních nebo diabetologických) a léčbu nadváhy a kuřáctví proto často musí provádět lékař, který pacienta léčí pro DLP.

Zásady léčby nadváhy již byly zmíněny výše. Pokud jde o nikotinismus, je nutné všechny kuřáky trvale (při každé návštěvě v ambulanci) nabádat k zanechání kouření, včetně nabídky farmakoterapeutických možností (nikotinové žvýkačky apod.). Za nejúčinnější je považována forma opakovaných krátkých intervencí. Zásadní je přitom dostatečná motivace pacienta. Vždy poukazuje na to, že po 3 – 5 letech nekuřáctví se kardiovaskulární riziko bývalého kuřáka vyrovnává s rizikem nekuřáků.

VYŠETŘENÍ NEJBLIŽŠÍCH PŘÍBUZNÝCH PACIENTA

Vzhledem k podílu dědičnosti na jejich rozvoji je záchyt DLP mezi příbuznými pacientů vysoký a vyšetřování příbuzných je proto velmi účinným prostředkem primární prevence. Ze všech uvedených složek péče o pacienty s DLP je však tato poslední bohužel nejvíce zanedbávána.

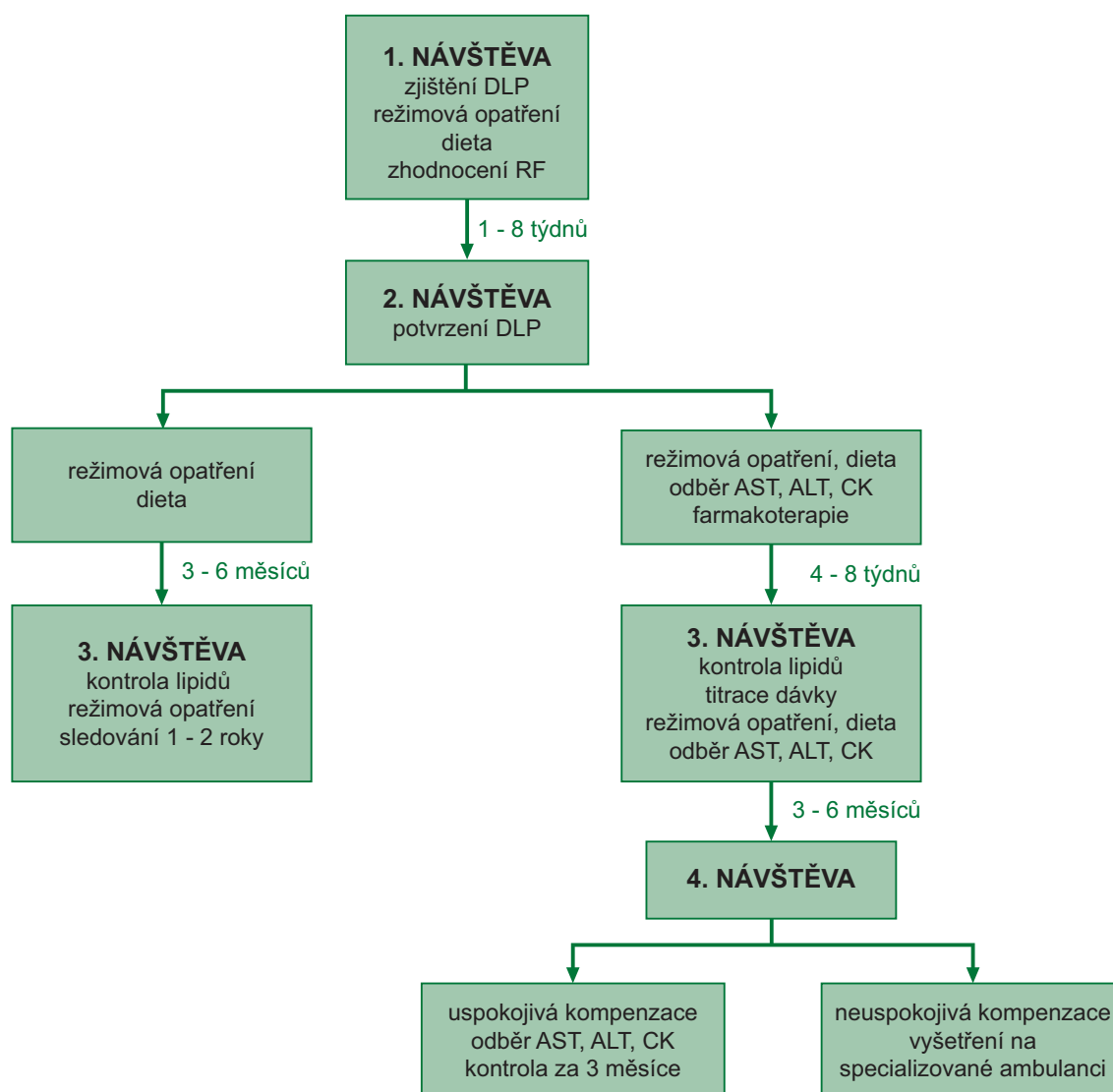
ALGORITMUS VYŠETŘENÍ A SLEDOVÁNÍ

Dlouhodobý monitoring pacientů užívajících hypolipidemickou terapii:

Pacienti, užívající hypolipidemika, je užívají dlouhodobě a pravidelně. Léčbu nelze přerušit/vysadit ani po úpravě lipidových hodnot, případně ani v případě dovolené nemocného (a tím i deklarovaného zlepšení životasprávy).

V průběhu hypolipidemické terapie je třeba sledovat určité parametry. Monitoring podle druhu použité látky udává následující tabulka:

MODEL SLEDOVÁNÍ PACIENTA S DYSLIPIDÉMIÍ, ALGORITMUS KONTROL:



Prognóza pacienta

Snížení lipidových parametrů má svůj odraz ve zlepšené prognóze kardiovaskulární mortality a morbidity pacienta. Podle celé řady klinických studií lze předpokládat, že snížení LDLCH o přibližně 30% vede k redukcii nefatálních a fatálních koronárních příhod o 33%, náhlých cévních mozkových příhod o 29%, kardiovaskulární mortality o 28% a celkové mortality o 22%.

Terapie dyslipidemií a převážně léčba statiny poskytuje dostatek důkazů o její prospěšnosti pro snížení mortality a morbidity pacientů.

Dyslipidémie (DLP, zkráceně dyslipoproteinémie; dříve hyperlipoproteinémie) jsou skupinou metabolických chorob hromadného výskytu; v České republice postihují více než polovinu dospělé populace. DLP jsou jedním z hlavních rizikových faktorů aterosklerózy a výrazně zvyšují riziko závažných kardiovaskulárních chorob – především ICHS, cévních mozkových příhod a ICHDK. Léčba DLP vede k výraznému snížení výskytu těchto chorob a patří proto k neúčinnějším prostředkům pro snížení kardiovaskulární morbidity a mortality

látka	parametr, anamnestický údaj	harmonogram
STATIN	svaly (bolest, pocit tíže)	symptomy a CK iniciálně svalové symptomy na každé návštěvě CK při symptomech
	AST, ALT	před nasazením terapie při každé kontrole
FIBRÁTY	dyspepsie, abominální bolest	před nasazením terapie při každé kontrole
	cholelithiáza	anamnéza a symptomy před zahájením a při zhoršení obtíží
SEKVESTRANTY	bolestivost, obstrukce, flatulence, nausea	iniciálně a při každé návštěvě



LITERATURA:

1. Češka R.: Cholesterol a ateroskleróza; Maxdorf, 1999
2. Soška V.: Poruchy metabolismu lipidů ; Grada, 2003
3. Češka R.: Hyperlipoproteinémie v každodenní praxi; Triton, publikace v tisku
4. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
5. <http://www.foodandhealth.com/cpecourses/ncep.php>
6. <http://www.foodandhealth.com/cpecourses/ncep.php>
7. http://my.webmd.com/hw/cholesterol_management/hw115656.asp?printing=true

Doporučený postup byl vytvořen s podporou nadačního fondu Praktik



Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 80-903573-4-2



© 2004 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP