proLékaře.cz | 25.7.2025

DYSLIPIDEMIE V ROCE 2012

M. Vrablík

Souhrn
Léčba dyslipidemií je základem prevence kardiovaskulárních komplikací u rizikových nemocných. Nejlépe dokumentovanými hypolipidemiky jsou statiny, které jsou užívány v monoterapii a tvoří i základ kombinací. Fibráty, ezetimib, niacin a (v České republice prakticky nedostupné) pryskyřice jsou dalšími možnostmi léčby dyslipidemie. Komplexní intervence všech abnormalit lipidového metabolizmu i s využitím kombinace hypolipidemik představuje možnost dalšího snížení výskytu aterotrombotických komplikací.

Klíčová slova
statiny – fibráty – ezetimib – pryskyřice – niacin – kardiovaskulární riziko – ateroskleróza

Abstract
Dyslipidemia in 2012. Therapy of dyslipidemia is a corner stone of prevention of cardiovascular complications in high-risk patients. Best documented lipid lowering agents are statins being used as a monotherapy as well as the core of combination treatment regimens. Fibrates, ezetimibe, niacin and (in the Czech Republic practically unavailable) resins represent other treatment options of dyslipidemia. Complex intervention of all lipid abnormalities using combination of different drug classes represents an option to accomplish further reduction of cardiovascular atherothrombotic complications.

Keywords
statins – fibrates – ezetimibe – niacin – cardiovascular risk – atherosclerosis

Úvod

Poruchám metabolizmu plazmatických lipidů a lipoproteinů se v posledních dvaceti letech věnovalo hodně pozornosti. Pravděpodobně nejvíce vděčí téma dyslipidemií za nebývalou „popularitu“ objevu a následnému rozšíření statinů. Následující text si neklade za cíl poskytnout ucelený přehled problematiky, ale spíše shrnutí toho nejdůležitějšího či nového, co je v oblasti diagnostiky a léčby dyslipidemií důležité (nejen) na začátku roku 2012.

Co je dyslipidemie?

Termín dyslipidemie (DLP) označuje skupinu metabolických onemocnění charakterizovaných patologickým zmnožením aterogenních lipoproteinových částic a/nebo snížením množství antiaterogenních lipoproteinů v krevní plazmě. 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 koncentrací [1]. Navíc v termínu dyslipidemie se „skryjí“ i všechny aterogenní lipidové fenotypy s hladinami běžně sledovaných parametrů sérového lipidogramu v mezích normy. Jinými slovy, dyslipidemii může mít i pacient s hladinami celkového cholesterolu a triglyceridů v doporučeném rozmezí.

Hypolipidemická léčba: kdy, jak, proč

Cílem hypolipidemické léčby není optimalizace ukazatelů lipidového spektra, ale snížení rizika klinické manifestace KVO a snížení kardiovaskulární a celkové mortality. Proto základ úvah pro volbu léčebné strategie dyslipidemie (a určení cílových hodnot) představuje zhodnocení kardiovaskulárního rizika. Osoby s manifestním kardiovaskulárním onemocněním jsou stejně jako diabetici 2. typu automaticky klasifikováni jako vysoce nebo velmi vysoce rizikoví. Podobný přístup zasluhují i osoby s prokázanou subklinickou aterosklerózou. U ostatních odhadujeme kardiovaskulární riziko s využitím tabulek nebo kalkulátorů rizika zohledňujících nejdůležitější rizikové faktory. V České republice používáme nejčastěji tabulky vycházející z projektu SCORE [2]. Ačkoli si uvědomujeme, že odhad pomocí SCORE je zatížen značnou chybou a nehodí se např. u nemocných s metabolickým syndromem, jejichž riziko významně podhodnocuje, pro orientační kategorizaci pacientů představuje praktickou pomůcku.

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 tab. 1.

U pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo již manifestním onemocněním oběhového systému s nefarmakologickými opatřeními nevystačíme. Ostatně dosáhnout cílových hodnot sérových lipidů u těchto rizi-

Tab. 1. Přehled hlavních dietních doporučení pro prevenci KV onemocnění. Podle [2].

Nutrient	Doporučený příjem (% celkového příjmu energie)
nasycené MK	< 7 %
polynenasycené MK	až 10 %
mononenasycené MK	až 20 %
tuky celkem	25–35 %
sacharidy (vhodnější polysacharidy)	50–60 %
bílkoviny	přibližně 15 %
vláknina	20–30 g denně
cholesterol	< 200 mg denně
celkový příjem energie	zachovat/dosáhnout normální tělesnou hmotnost; zabránit nadváze a obezitě

proLékaře.cz | 25.7.2025

Tab. 2. Cílové a optimální hodnoty plazmatických lipidů a apoproteinů. Podle doporučení ČSAT, 2007 [2].

	Populace obecně	Riziko > 5 %, DM2T, DM1T + MAU	KVO +
TC (mmol/l)	< 5,0	< 4,5	< 4,0
LDL-c (mmol/l)	< 3,0	< 2,5	< 2,0
TG (mmol/l)	< 1,7		
HDL-c (mmol/l)	muži ženy	> 1,0 > 1,2	
apoB (g/l)	< 1	< 0,9	< 0,8
non-HDLc (mmol/l)	< 3,8	< 3,3	< 2,8

TC – celkový cholesterol, LDLc – low density lipoprotein cholesterol, non-HDLc – non HDL cholesterol, apoB – apoprotein B, HDL-c – high density lipoprotein cholesterol, TG – triglyceridy, MAU – mikroalbuminurie, DM2T – diabetes mellitus 2. typu, DM1T – diabetes mellitus 1. typu, KVO+ – přítomnost manifestního kardiovaskulárního onemocnění

kových kategorií bez medikamentózní léčby je prakticky nemožné (tab. 2).

Navíc nejnovější doporučení pro léčbu dyslipidemie Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS) posouvají horní hranice cílových hodnot LDL-cholesterolu u velmi vysoce rizikových (kam nově zařazují i diabetiky) na hodnoty 1,8 mmol/l a nižší [3]. Obtížně bychom hledali nemocného s takovými koncentracemi při nefarmakologické léčbě.

Farmakoterapie dyslipidemie

Skupina hypolipidemik se v posledním roce v ČR rozrostla o zástupce nové lékové skupiny (niacin), ale současně se stala prakticky nedostupnou skupina pryskyřic, běžně tedy nadále využíváme čtyři hlavní skupiny hypolipidemik: statiny, fibráty, ezetimib a niacin.

O hypolipidemické farmakoterapii bylo jenom v posledních letech publikováno velmi mnoho odborných statí i monografií, a proto v následujících odstavcích budou zmíněny vybrané novinky z poslední doby. Pro další informace k tématu odkažme na bohatou domácí literaturu [4–6].

Statiny

Statiny zůstávají základním kamenem hypolipidemické farmakoterapie u všech osob s dyslipidemií a zvýšeným KV rizikem. Připomeňme, že hlavní indikací není zlepšení lipidogramu, ale snížení kardiovaskulárního rizika, k čemuž statiny disponují i řadou tzv. pleiotropních účinků. V současnosti je trendem použití statinů s dostatečnou účinností v dávce vedoucí k dosažení cílové hodnoty LDL-c. Těmto požadavkům aktuálně nejlépe odpovídají atorvastatin a rosuvastatin. Simvastatin není aktuálně doporučován v maximální dávce 80 mg (která se účinností vyrovná středním dávkám atorvastatinu a rosuvastatinu) pro relativně zvýšené riziko myopatie, jak ukázala studie SEARCH publikovaná v roce 2010 [7]. Na druhé straně, ostatní typy statinů nadále využíváme u těch, kterým uvedené molekuly nevyhovují nebo se u nich při léčbě vyskytují nežádoucí účinky.

Velkou diskuzi a pozornost výzkumníků vyvolalo zjištění zvýšené incidence nově vzniklého diabetu u uživatelů statinů. Přestože není nadále úplně objasněn mechanizmus, kterým ke zhoršení rizika diabetu při terapii statinem dochází, zdá se, že hlavní roli hraje zhoršení inzulinové rezistence v extrahepatálních tkáních [8]. Jak ukázaly metaanalýzy, uvedený negativní vliv je vlastní všem statinovým molekulám. Většina analýz i autorit v oblasti se shoduje v názoru, že zatímco riziko vzniku diabetu je malé a pohybuje se na úrovni zvýšení rizika o 10 %, přínos terapie statinem u diabetiků i u osob s metabolickým syndromem/prediabetem je nesrovnatelně větší. Zatímco při léčbě 250 nemocných statinem můžeme očekávat jeden případ nově vzniklého diabetu, lze současně zabránit více než 10 kardiovaskulárním příhodám [9,10]. Proto aktuálně převládá názor, že není důvod ke změně léčebné praxe použití statinů [11]. Můžeme si být jisti, že téma bude nadále v centru pozornosti a vyhodnocování významu „statiny indukovaného diabetu“ pro prognózu nemocných bude probíhat.

Fibráty

V posledních letech v ČR tuto skupinu reprezentuje dominantně fenofibrát v různých lékových formách. Těžiště použití fibrátů leží v současnosti v kombinaci se statinem u nemocných s trvající hypertriglyceridemií a/nebo nízkou hladinou HDL-c při léčbě statinem. Nejnověji byla bezpečnost a účinnost kombinace statin + fibrát testována v „lipidové“ větvi studie ACCORD, v níž přidání fenofibrátu k léčbě simvastatinem u nemocných se smíšenou DLP vedlo k příznivému ovlivnění výskytu makrovaskulárních komplikací diabetu [11]. Rovněž nedávno publikovaná metaanalýza studií s fibráty konstatovala konzistentní pozitivní účinek fibrátů u nemocných s tzv. aterogenní (smíšenou) dyslipidemií, u nichž snižují výskyt makrovaskulárních komplikací přibližně o třetinu [12]. Proto se fibráty dostaly i do posledních doporučení evropských společností a jak ukazuje obr. 1, jejich přidání k terapii by mělo být zváženo u nemocných s trvající neuspokojivou kontrolou triglyceridemie či při nízké koncentraci HDL-c při léčbě statinem (obr. 1).

Poněkud diskutabilní se může zdát alternativní doporučení intenzifikace LDL snižující terapie u těchto nemocných. Víme, že ve studiích s intenzivní statinovou léčbou měli pacienti s nedostatečnou kontrolou TG a HDL-c zvýšené riziko i při koncentracích LDL-c pod 1,8 mmol/l [13,14]. Kombinace statin + + fibrát, případně statin + niacin se proto jeví jako vhodnější možnost, jakkoli dosažení velmi nízkých koncentrací LDL-c zůstává primárním léčebným cílem.

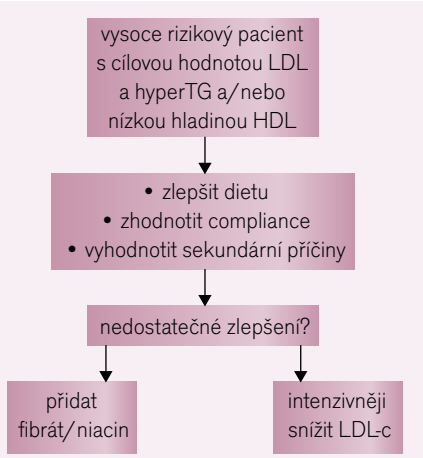
Zcela novou oblastí pro podávání fenofibrátu se po publikaci studie FIELD v roce 2005 stala prevence mikroangiopatických diabetických komplikací. Pozitivní výsledky byly potvrzeny i ve studii ACCORD a jejích podstudiích [15]. Zejména použití u pacientů s diabetickou retinopatií se jeví jako velmi slibné a pravděpodobně se dříve či později dočkáme rozšíření schválených indikací fenofibrátu i na tuto oblast.

Niacin

Nejstarší z hypolipidemik niacin, u nás dostupný ve fixní kombinaci s inhibitorem prostaglandinového receptoru laropiprantem omezujícím nepříjemný výskyt nežádoucího účinku tzv. flushe, se opět dostal do klinického použití i u nás. V roce 2010 publikovaná metaanalýza výsledků niacinových studií dokumentovala přesvědčivě jeho účinnost ve snižování rizika aterotrombotických příhod v monoterapii i kombinaci se statinem [16].

V tomto kontextu překvapil neočekávaný výsledek studie AIM-HIGH publikované na sklonku roku 2011 [17]. Studie testovala vliv přidání niacinu k léčbě zaměřené na dosa-

proLékaře.cz | 25.7.2025



Obr. 1. Postup u nemocných s vysokým KV rizikem a smíšenou dyslipidemií. Podle doporučení EAS/ESC 2011 [3].

žení cílové (velmi nízké) hodnoty LDL-c u nemocných v sekundární prevenci. Její předčasné ukončení pro nedostatečnou účinnost a dokonce pozorované mírné zvýšení rizika ischemické cévní mozkové příhody vyvolaly velkou diskuzi. Velmi pravděpodobně lze výsledek zdůvodnit řadou faktorů od výběru nemocných po ne zcela standardizovaný postup vedení souběžné hypolipidemické terapie v jednotlivých větvích studie. Opět bychom neměli výsledek této poslední práce chápat jako důvod pro odmítání niacinu nebo zásadní přehodnocení dosavadní praxe jeho použití. Niacin se nadále hodí pro použití v situacích schematicky zachycených na obr. 1 a budeme jej indikovat u nemocných se smíšenou dyslipidemií nedostatečně kontrolovanou monoterapií statinem.

V příštím roce by měl končit další velký projekt testující kombinaci statin + niacin (+ laropiprant) ve srovnání s monoterapií statinem (HPS2-THRIVE) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Výsledky tohoto projektu nám napomohou v lepší orientaci při použití niacinu (ve fixní kombinaci s laropiprantem).

Ezetimib

Ezetimib obohatil nedávno svou sbírku dat z klinického výzkumu o výsledky studie SHARP, dokumentující snížení vaskulárního rizika u nemocných s různým stupněm renální insuficience při použití kombinace simvastatin + ezetimib [18]. Studie SHARP má velký význam ze dvou důvodů. Po delší době ukazuje, že hypolipidemická léčba může zlepšit prognózu vaskulárních komplikací u „renálního pacienta“. Navíc ukázala vůbec poprvé, že použití ezetimibu (v kombinaci se statinem) snižuje vaskulární riziko hodnocené počtem příhod; zejména významné bylo snížení rizika nehemoragického iktu a revaskularizačních výkonů. Na druhé straně právě design protokolu, v němž chyběla větev testující samotný statin, neumožňuje „přisouzení“ příznivého efektu jednoznačně statinu či ezetimibu. Místo ezetimibu proto dále zůstává v kombinaci se statinem u těch, kteří ani při maximální tolerované dávce statinu nedosahují cílové hodnoty LDL-cholesterolu.

Závěr

Farmakoterapie dyslipidemií je základem snižování kardiovaskulárního rizika. Největší množství důkazů příznivého působení na cévní systém v různých populačních skupinách máme pro terapii statiny, které jsou ve většině klinických situací také hypolipidemiky první volby. Na druhé straně je známo, že i léčení statinem mají nadále vysokou pravděpodobnost kardiovaskulární příhody či úmrtí – hovoří se o tzv. reziduálním riziku. Kombinace hypolipidemik je jednou z možných cest jak toto riziko snížit. Správnou indikací hypolipidemik u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem pomáháme nemocným oddálit nebo zcela eliminovat vznik aterotrombotických komplikací. Na druhé straně připomeňme nezastupitelnou úlohu režimových opatření, která můžeme (a měli bychom) doporučit jako obecné principy zdravého životního stylu.

Částečně podpořeno grantem IGA MZ ČR NT/11307-5.

Literatura

1. Vrablík M a kol. Otazníky kardiovaskulární prevence 2009. Brno: FAMA 2009: 187.
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: 181–197.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). 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 Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011; 217: 3–46.
4. Vrablík M, Motyková E, Zvolská K et al. Kombinace hypolipidemik: jak dále po studii ACCORD? Kap Kard 2010; 2: 100–104.
5. Vrablík M. Jaké nové léky můžeme očekávat v léčbě dyslipidemií? Interní Med pro Praxi 2011; 9: 326–328.
6. Fait T, Vrablík M, Češka R a kol. Preventivní medicína. 2. vyd. Praha: Maxdorf-Jessenius 2011.
7. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010; 376: 1658–1669.
8. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2009; 32: 1924–1929.
9. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. Curr Opin Lipidol 2011; 22: 460–466.
10. Belalcazar LM, Raghavan VA, Ballantyne CM. Statin-induced diabetes: will it change clinical practice? Diabetes Care 2009; 32: 1941–1943.
11. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1563–1574.
12. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 692–694.
13. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. N Engl J Med 2007; 357: 1301–1310.
14. Miller M, Cannon CP, Murphy SA et al. PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol 2008, 51: 724–730.
15. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. Eye (Lond) 2011; 25: 843–849.
16. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis 2010; 210: 353–361.
17. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011; 365: 2255–2267.
18. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377: 2181–2192.

Doručeno do redakce 4. 1. 2012
Přijato po recenzi 20. 1. 2012

MUDr. Michal Vrablík
Centrum preventivní kardiologie, III. Interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze
vrablikm@seznam.cz