

Univerzita Karlova v Praze  
3. lékařská fakulta

642

# DIPLOMOVÁ PRÁCE

2008

Petr Jaroš





**UNIVERZITA KARLOVA  
V PRAZE  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



III.interní – kardiologická klinika

**Petr Jaroš**

**Přínos snížení hladiny cholesterolu  
v prevenci kardiovaskulárních chorob**

*Benefits of decreasing levels of cholesterol in the  
prevention of cardiovascular diseases*

*Diplomová práce*

Praha, leden 2008

Autor práce: Petr Jaroš

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Málková, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **III. Interní – kardiologická klinika**

**3.LF**

Datum a rok obhajoby:

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 5.ledna 2008

Petro Jaroš

## **Poděkování**

Na tomto místě bych rád poděkoval primáři MUDr. Miroslavu Radovi za poskytnutí podkladných materiálů, laboratorních výsledků k mé vlastní malé studii. A také mé školitelce, vedoucí práce Doc. MUDr. Málkové, CSc.

# Obsah

ÚVOD.....	6
1. RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY.....	7
1.1 Věk.....	7
1.2 Pohlaví.....	7
1.3 Genetické faktory, pozitivní rodinná anamnéza.....	7
1.4 Kouření.....	8
1.5 Arteriální hypertenze.....	8
1.6 Diabetes mellitus.....	8
1.7 Obezita.....	8
1.8 Trombogenní rizikové faktory.....	8
1.9 Homocystein.....	9
1.10 Hyperlipoproteinémie.....	9
2. SOUČASNÁ KLASIFIKACE HYPERLIPOPROTEINÉMI A DYSLIPIDÉMIE.....	9
3. FAKTA O PLAZMATICKÝCH LIPIDECH, LIPOPROTEINECH A APOLIPOPROTEINECH.....	11
3.1. Plazmatické lipidy.....	11
3.2. Lipoproteiny.....	12
3.3. Apolipoproteiny.....	14
3.4. Metabolismus lipidů.....	15
3.4.1 Dvě metabolické cesty lipidů exogenní a endogenní.....	15
3.4.2 Metabolismus HDL-C a revezní transport cholesterolu.....	17
4. TERAPIE DYSLIPIDÉMIE.....	18
4.1. Rozhodnutí o léčbě dyslipidemií.....	18
4.1.1 Sekundární prevence ICHS.....	19
4.1.2 Primární prevence ICHS.....	20
4.2. Nefarmakologická léčba.....	21
4.2.1 Fyzická aktivita.....	21
4.2.2 Kouření.....	22
4.2.3 Dieta.....	22
4.3. Farmakologická léčba.....	23
4.3.1 Statiny, inhibitory 3HMG CoA-reduktázy.....	25
4.3.2 Ezetimib – inhibitor vstřebávání cholesterolu.....	26
4.3.3 Pryskyřice – sekvstranty žlušových kyselin.....	26
4.3.4 Fibráty – agonisté jaderných receptorů PRAR.....	27
4.3.5 Kyselina nikotinová – niacin.....	29
4.3.6 Rimonaband – antagonist endokannabinoidního systému.....	29
4.3.7 Kombinační léčba HLP.....	30
5. VLASTNÍ STUDIE.....	31
ZÁVĚR.....	36
SOUHRN.....	37
SUMMARY.....	38
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	39
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ.....	40

## Úvod

Téma své diplomové práce Přínos snížení hladiny cholesterolu v prevenci KVCH jsem si vybral na základě svého velkého zájmu o obor kardiologie a myslím si, že právě tato problematika je jedna z nejdynamičtějších součástí preventivní medicíny, preventivní kardiologie vůbec.

Časté intervenční studie (především se statiny) prokázaly, že snížení LDL cholesterolu vede ke snížení kardiovaskulární morbidity i celkové mortality. 1% pokles LDL cholesterolu redukuje kardiovaskulární riziko o 1%. Nutno dodat, že naopak 1% vzestup HDL cholesterolu redukuje kardiovaskulární riziko o 3%. Řada studií z posledních let ukázala, že nižší LDL cholesterol je lepší, což vedlo ke zpřísnění celkových hodnot lipidů v doporučeních pro prevenci kardiovaskulárních příhod.

## **1. Rizikové faktory aterosklerózy**

V současné době je plně přijata koncepce rizikových faktorů a multifaktoriální podmíněnosti aterosklerózy jako základní příčina kardiovaskulárních onemocnění. Za velmi významný rizikový faktor je považován především LDL cholesterol. Největším „rivalem“ LDL cholesterolu je mezi rizikovými faktory metabolický syndrom, respektive dyslipidémie, charakterizovaná nízkým HDL cholesterolem a zvýšenými triglyceridy za současného zvýšení výskytu malých denzních LDL částic. Metabolický syndrom má jako své další atributy a současně rizikové faktory arteriální hypertenze, obezitu centrálního typu se zvýšeným obsahem abdominálního, viscerálního tuku, inzulínovou rezistenci (diabetes mellitus 2. typu).

Hyperlipoproteinémie, kouření cigaret, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezita, metabolický syndrom, trombotická RF, nízká fyzická aktivita, homocystein, to všechno jsou ovlivnitelné rizikové faktory. Mezi neovlivnitelné RF patří věk, pohlaví, genetické faktory, pozitivní rodinná anamnéza ICHS.

### **1.1 Věk**

Ateroskleróza je dlouhodobý proces, takže pravděpodobnost manifestace vzrůstá s věkem. Za rizikový považujeme z hlediska ICHS věk 45 let a vyšší u muže a 55 let a vyšší u ženy. U ženy se věková hranice pro riziko aterosklerózy snižuje, je-li po arteficiální menopauze a neužívá substituční dávky estrogenů.

### **1.2 Pohlaví**

Muži mají výrazně vyšší riziko než ženy do menopauzy. Riziko se u žen po menopauze bez substituce léčby estrogeny zvyšuje. Příčinou tohoto jevu je protektivní efekt související s vyššími koncentracemi HDL - cholesterolu u žen.

### **1.3 Genetické faktory, pozitivní rodinná anamnéza**

Za pozitivní rodinnou anamnézu se považuje výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u otce nebo prvostupňového mužského příbuzného ve věku



nižším než 55 let . U matky a prvostupňových příbuzných ženského pohlaví je věková hranice 65 let.

### **1.4 Kouření**

Kouření cigaret výrazně zvyšuje výskyt ICHS i úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění. Cigarety s nižším obsahem nikotinu riziko nesnižují. Po zanechání kouření se riziko po relativně krátké době (několik měsíců) snižuje prakticky na úroveň nekuřáka.

### **1.5 Arteriální hypertenze**

Arteriální hypertenze  $> 140/90$  mm Hg je považována za jeden ze tří nejdůležitějších RF kardiovaskulárních onemocnění. Ovlivnění hypertenze vede ke snížení výskytu CMP a ICHS prokazován ve studiích s moderními antihypertenzivy z posledních let.

### **1.6 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus, inzulinová rezistence a hyperinzulinismus i porušená glukózová tolerance jsou spojeny s předčasnou manifestací aterosklerózy. Diabetickou dyslipidémií můžeme charakterizovat jako dyslipidémií s hypertriglyceridemií, nízkým HDL-cholesterolem, zvýšenou koncentrací apolipoproteinu B, výskytem malých denzních LDL částic.

### **1.7 Obezita**

Obezita je jednak predisponujícím faktorem pro manifestaci dalších důležitých rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipidémie s nízkým HDL-cholesterolem, NIDDM), jednak je samostatným rizikovým faktorem ICHS. V tomto směru je důležitá distribuce tuku, typ obezity s velkým množstvím abdominálního tuku.

### **1.8 Trombogenní rizikové faktory**

Vysoká hladina fibrinogenu v séru je samostatným rizikovým faktorem ICHS. Další lipoprotein(a), faktor VIII.

## 1.9 Homocystein

Homocystein je neesenciální aminokyselina, která hraje důležitou roli v metabolismu methioninu. Zvýšená hodnota homocysteinu v plazmě (Norma: Ženy: 10,3 plus-minus 1,9 umol/l ; Muži: 12,5 plus-minus 1,7 umol/l) je považována za významný RF předčasné aterosklerózy. Studie NORVIT prokázala, že podáváním vitamínů skupiny B, kyseliny listové vedlo sice ke snížení hladiny homocysteinu, ale nemělo žádný pozitivní vliv na redukci kardiovaskulárních příhod.

## 1.10 Hyperlipoproteinémie

Hypercholesterolémie nad 5 mmol/l už začíná být riziková, hodnota 5-6 mmol/l je považována za mírně zvýšenou. LDL-cholesterol nad 4,1 mmol/l je považován za vysoce rizikový, zatímco hodnoty 3,4-4,1 mmol/l jsou hraniční. U nemocných s manifestní aterosklerózou je však optimální hodnota LDL-cholesterolu v plazmě pod 2,6 mmol/l. HDL-cholesterol představuje rizikový faktor ICHS při sérové koncentraci pod 1 mmol/l. Běžně akceptovaná normální koncentrace triglyceridů 2,0 mmol/l, se bude dle nejnovějších poznatků zřejmě revidovat na normální hodnoty pod 1,5-1,7 mmol/l.

Vyšší riziko ICHS je spojováno se zvýšením sérové koncentrace apolipoproteinu B a snížením hladiny apolipoproteinu A-I. Zvláštní postavení má lipoprotein(a), který má důležitou úlohu v trombogenezi a je samostatným a na ostatních parametrech lipidového metabolismu nezávislým faktorem.

## 2. Současná klasifikace hyperlipoproteinémie a dyslipidémie

Termín hyperlipoproteinémie(HLP) a dyslipidémie(DLP) se často používají jako synonyma. Komplikovanost a komplexnost metabolické odchylky v lipidovém spektru vystihuje přesněji termín dyslipoproteinémie, který vyjadřuje, že u nemocného nejde o pouhé zvýšení jedné nebo více hodnot, ale spíše nerovnováhu. HLP jsou charakterizované zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě. Jsou důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu

lipoproteinových částic, které transportují tuky (cholesterol, triglyceridy, fosfolipidy, mastné kyseliny) v plazmě.

HLP jsou buď **primární**, geneticky podmíněné, kterých je většina, nebo **sekundární**, kdy jsou průvodním znakem jiného, základního onemocnění.

V současné době existuje celá řada klasifikací HLP, od klasické, ale dnes již z velké míry opuštěné klasifikace Fredricksonovy až po nejmodernější klasifikace genetické. Nejjednodušším a pro praxi nejužitečnějším rozdělením je klasifikace HLP podle doporučení EAS (1992). Ta dělí HLP do tří skupin:

- I. Hypercholesterolémie (LDL)
- II. Kombinovaná HLP, CH + TG (LDL + VLDL)
- III. Hypertriglyceridémie (VLDL)

Současné znalosti především z oblasti molekulární biologie umožňují u některých metabolických poruch zcela specifickou identifikaci genetického defektu, zodpovědného za konkrétní metabolickou poruchu a přesnou klasifikaci HLP jako je tomu například v případě defektu LDL-receptoru u familiární hypercholesterolémie, nebo u familiárně defektního apolipoproteinu B-100. Širšímu uplatnění přesné genetické klasifikace HLP stojí v cestě především to, že jde o choroby polygenní, na jejichž manifestaci se podílí různou měrou více genů s různou penetrací.

Sekundární hyperlipoproteinémie jsou důsledkem základního onemocnění, které alteruje metabolismus lipidů a lipoproteinů. Vedou k izolovanému zvýšení cholesterolu (u akutní intermitentní porfyrie, mentální anorexie), jindy k izolované hypertriglyceridémii (diabetes mellitus, urémie, obezita, alkoholismus, léčba některými betablokátory, SLE, lipodystrofie), ale i ke zvýšení cholesterolu a TG současně (hypotyreóza, nefrotický syndrom, akromegalie, léčba diuretiky, léčba kortikoidy).

### 3. Fakta o plazmatických lipidech, lipoproteinech a apolipoproteinech

#### 3.1. Plazmatické lipidy

Lipidy představují heterogenní skupinu látek, pro které je charakteristické, že nejsou rozpustné ve vodě, ale v organických rozpouštědlech. V plazmě člověka se nachází cholesterol, triglyceridy, fosfolipidy a mastné kyseliny. Tuky jsou nerozpustné ve vodném prostředí krve a jejich transport z místa jejich syntézy nebo vstřebání do míst jejich katabolizmu je umožněn pouze ve formě specifických částic, lipoproteinů, ve kterých jsou tuky vázány na bílkoviny. Bílkovinná součást lipoproteinové částice se nazývá apolipoprotein.

Cholesterol je sterol, sestávající ze čtyř benzenových jader a hydroxylové skupiny. V organismu se vyskytuje jak volný, tak ve formě esterů s mastnými kyselinami. Volný cholesterol je součástí buněčných membrán a je prekursorem pro syntézu žlučových kyselin. V plasmě se vyskytují převážně estery cholesterolu s kyselinou linolovou a linolenovou. Intracelulární, zásobní pool cholesterolu tvoří estery s kyselinou olejovou a palmitovou. Cholesterol se do organismu dostává buď zvenčí, je vstřebáván ze zažívacího traktu, nebo je syntetizován de novo z acetyl CoA. Většina cholesterolu je syntetizována v játrech a v distální části tenkého střeva (kromě bezjaderných erytrocytů však dokáže syntetizovat cholesterol jakákoliv buňka). Cholesterol je základním stavebním kamenem buněčné membrány, prekurzorem steroidních hormonů a prekurzorem žlučových kyselin.

Triglyceridy jsou estery glycerolu a MK. Pro složení TG u savců se uplatňuje pravidlo náhodné distribuce, na C-1 glycerolu se preferenčně váže kyselina palmitová, na C-2 kyselina linolová a na pozici C-3 kyselina olejová. TG jsou v organismu endogenní, syntetizované převážně v játrech, tukové tkáni a tenkém střevě a exogenní TG obsažené v potravě. TG mají krátký poločas v plazmě, jejich koncentrace v plazmě zůstává zvýšená jen několik hodin. Po 12 hodinách jsou za fyziologických podmínek TG obsažené v chylomikronech z potravy odbourány. TG jsou jedním z nejdůležitějších zdrojů energie.



Fosfolipidy jsou estery glycerolu s kyselinou fosforečnou. Syntéza fosfolipidů probíhá ve všech tkáních, největší podíl na plazmatické hladině mají játra. Nejdůležitějšími fosfolipidy v plazmě jsou fosfatidylcholin (lecitin) a sfyngomyelin. Fosfatidylcholin je součástí biologických membrán. Sfyngomyelin je obsažen v nervovém systému (v CNS i v myelinových pochvách periferních nervů).

Mastné kyseliny se vyskytují v plazmě v esterifikované podobě a také ve formě volných MK. Mastné kyseliny jsou uchovávány v tukové tkáni ve formě triglyceridů. Po lipolýze dochází k jejich uvolnění, metabolizaci a ve formě volných mastných kyselin jsou transportovány do míst, kde jsou využity (játra, srdce, svaly) jako mohutný zdroj energie. Velká část je znovu reesterifikována za vzniku TG nebo fosfolipidů. Kyselina linolová, linolenová a arachidonová patří mezi nenasycené MK, tyto kyseliny si organismus neumí syntetizovat, proto je odkázán na jejich exogenní přívod.

### **3.2. Lipoproteiny**

Všechny tuky s výjimkou volných mastných kyselin jsou transportovány v plazmě ve formě lipoproteinů. Tyto částice jsou tvořeny tuky a apolipoproteiny. Lipoproteiny lze klasifikovat podle zastoupení tuků nebo apolipoproteinů. Nejběžnější je však rozdělení podle fyzikálních a chemických vlastností, jejichž výrazem je odlišná pohyblivost při elektroforéze a odlišné chování při preparativní ultracentrifugaci. Při elektroforéze zůstávají na startu chylomikrony, pak frakce beta, prebeta a konečná frakce alfa lipoproteinů. Podle preparativní ultracentrifugace rozlišujeme 5 lipoproteinových tříd:

CH – Chylomikra

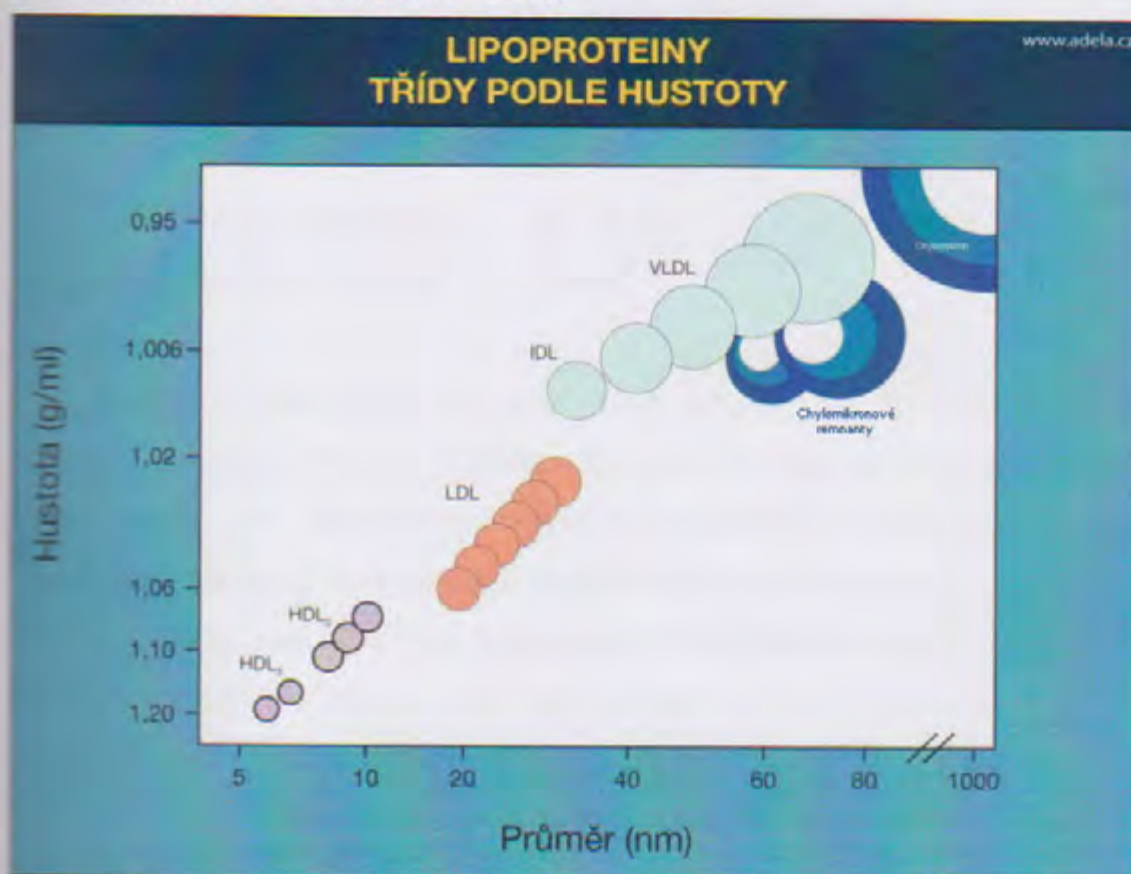
VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě

IDL – intermediální částice

LDL – lipoproteiny o nízké hustotě

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě

Obr. 1 Lipoproteiny třídy podle hustoty



Zdroj: SVÁČINA,Š.,ČEŠKA,R. a RUŠAVÝ,Z. Dyslipidémie[CD-ROM]

Tab. 1 Lipoproteiny plazmy

Třída	Chylomikrony	VLDL	IDL	LDL	HDL
apo	chylomikrony	pre $\beta$	$\beta$	$\beta$	$\alpha$
hustota g/l pod:	0,94	1,006	1,019	1,063	nad 1,21
velikost nm	75-1200	28-75	31	22	7-10
cholesterol (%)	3	17	41	59	38-43
triglyceridy (%)	88	56	32	7	6-7
fosfolipidy (%)	9	19	27	28	41-42
proteiny (%)	1-2	10	18	25	40-55

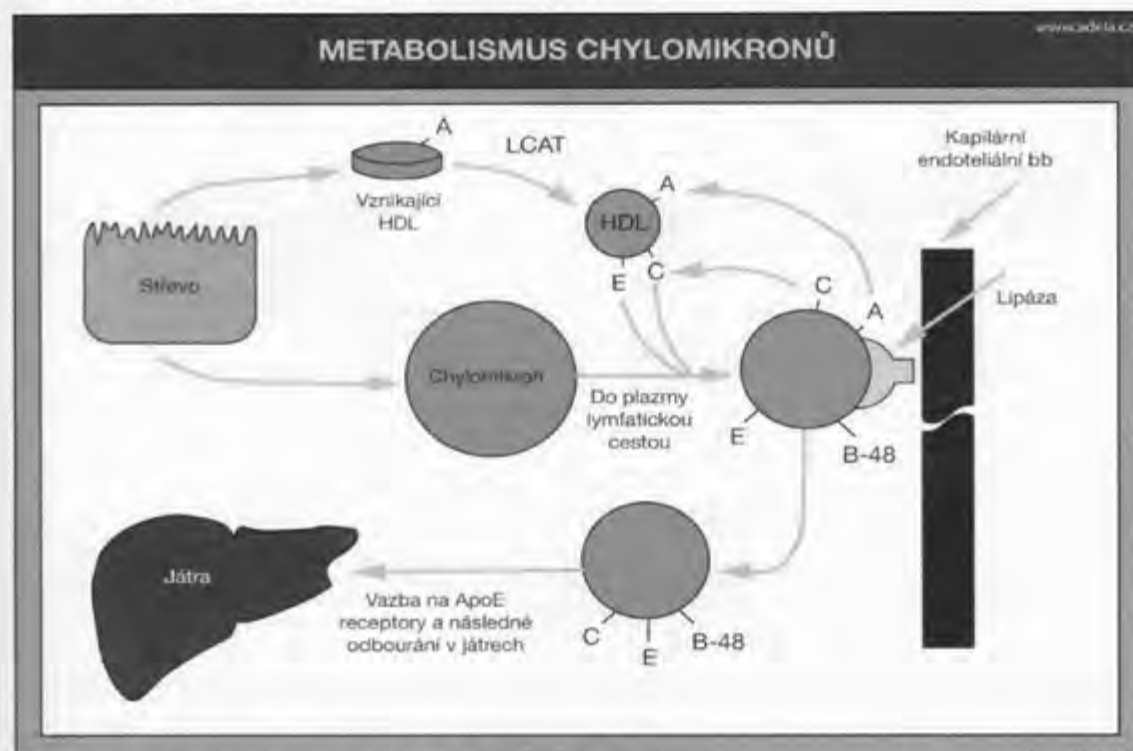
Zdroj: ČEŠKA, RICHARD et.al. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií,

### 3.4. Metabolismus lipidů

Tuky jsou v organismu přenášeny od jednoho orgánu k dalšímu plasmou. Volné mastné kyseliny, které vznikají především při metabolismu triglyceridů v tukové tkáni, jsou transportovány ve vazbě na albumin. Estery cholesterolu jsou společně s TG transportovány v plasmě v obalu lipoproteinových částic. Základní úkoly lipoproteinového metabolismu jsou: (1) Vstřebání lipidů z potravy, nebo jejich de novo syntéza. (2) Transport cholesterolu a TG plasmou k cílovým orgánům, kde jsou dále metabolizovány, využity nebo uloženy v zásobní formě, (3) transport cholesterolu z periferní tkáně do jater a jeho exkrece.

#### 3.4.1 Dvě metabolické cesty lipidů exogenní a endogenní

Obr. 2 Exogenní cesta metabolismu lipidů

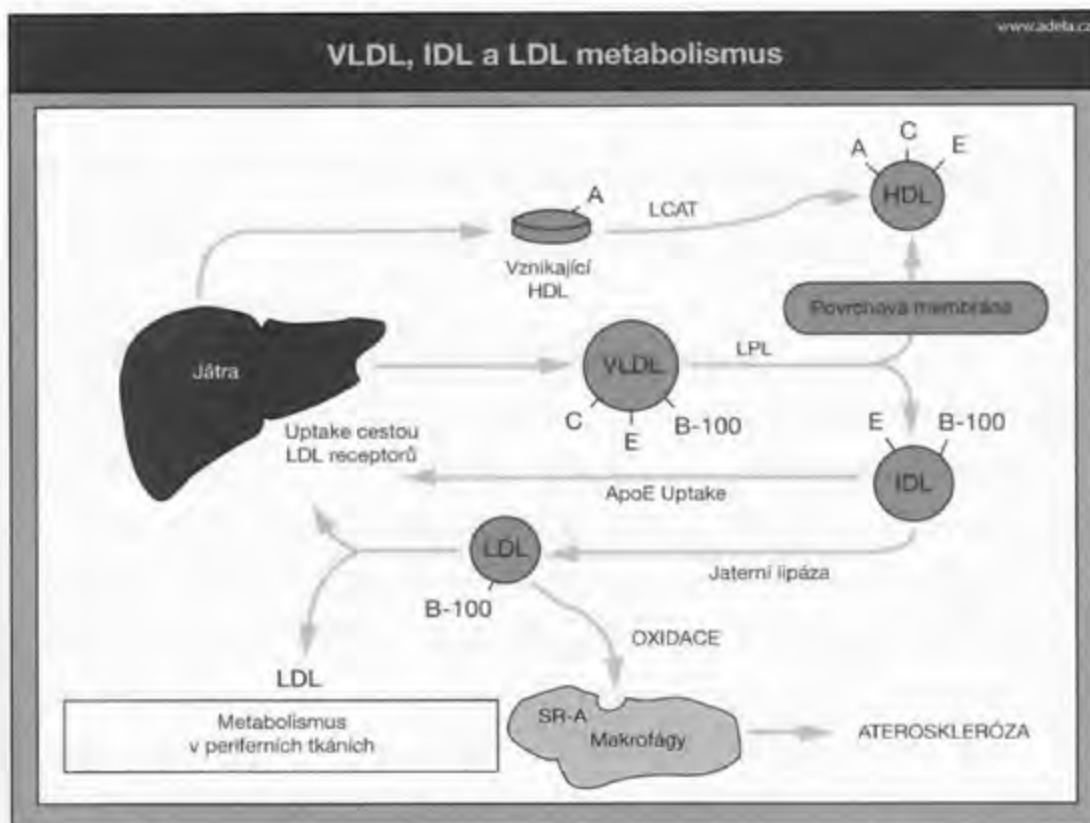


Zdroj: SVAČINA,Š.,ČEŠKA,R. a RUŠAVÝ,Z. Dyslipidemie[CD-ROM]

Cesta exogenního tuku, přijatého potravou začíná jeho štěpením ve střevě. Tento cholesterol a triglyceridy jsou zde základem pro tvorbu chylomikronů. Chylomikrony jsou z 90% tvořeny TG, dále obsahují cholesterol, fosfolipidy, z bílkovin apolipoprotein B-48. Množství vznikajících chylomikronů je úměrné

příjmu v potravě (především živočišných tuků). Chylomikrony pronikají lymfatickými cévami přímo do ductus thoracicus a pak do oběhu. Na povrchu endotelu dochází k štěpení chylomikronů lipoproteinovou lipázou. Působí tak, že štěpí TG v chylomikronech, vznikají tak menší částice, označované jako „remnants“ (zbytky). Základní funkcí chylomikronů je poskytnutí tuku tkáním, kde slouží jako zdroj energie a nebo uchovány ve formě zásob a současně dodání cholesterolu do jater, kde je inkorporován do VLDL a nebo vyloučen do žluči. Cholesterol je buď sám vyloučen žlučí, nebo je použit na tvorbu žlučových kyselin v játrech.

Obr. 3 Endogenní cesta metabolismu lipidů



Zdroj: SVAČINA,Š.,ČEŠKA,R. a RUŠAVÝ,Z. Dyslipidemie[CD-ROM]

Endogenní metabolickou cestou je cholesterol a triglyceridy transportovány buď z jater do periferie ve formě VLDL, IDL a LDL nebo je přebytečný cholesterol přenášen z periferních tkání k dalšímu zpracování do jater ve formě HDL. Endogenní metabolická cesta začíná syntézou VLDL v játrech. VLDL obsahují především TG (pocházejících především ze zevních zdrojů a jen



menší část je tvořena v játrech de novo), estery cholesterolu, jejich zevní obal tvoří volný cholesterol, fosfolipidy a apoprotein B-100. Po exkreci VLDL dochází k jejich štěpení lipoproteinovou lipázou za vzniku intermediálních částic IDL (uvolněním volných MK). Částice jsou podobné chylomikronovým zbytkům, část je odbourávána játry (nutná přítomnost apolipoproteinu E), část asi 50% je katabolizována za vzniku LDL. Základní funkci LDL částice je transport cholesterolu do jater i dalších tkání. Při odbourávání LDL částic hrají významnou úlohu receptory přítomné na buňkách všech tkání. Celkově jich je nejvíce v játrech(70% ). Celkem 80% LDL je odbouráváno cestou LDL receptorů.

LDL mohou být odbourávány i scavengerovými receptory, ty lze prokázat především na makrofázích, což je dáváno do souvislosti s akcelerovanou aterosklerózou.

### **3.4.2 Metabolismus HDL-C a reverzní transport cholesterolu**

HDL-C je protektivně působící, transportuje cholesterol z periferie do jater, kde je odbouráván.

Přebytečný cholesterol je přítomen v buňkách v cévní stěně ve formě esterů, ty musí být rozštěpeny hydrolýzou, protože z buňky může vystupovat pouze cholesterol ve volné formě. Hydrolýza je prvním krokem reverzního transportu. Nově vznikající diskoidní HDL částice jsou secernovány hepatocyty a enterocyty, obsahují neutrální tuky a apolipoproteiny, posléze jsou obohaceny o fosfolipidy a apolipoproteiny vznikající při lipolýze VLDL a chylomikronů. HDL částice se váže na specifický ABC1 receptor buňky, který umožňuje přestup cholesterolu do lipoproteinové částice. V HDL částici dochází působením LCAT k esterifikaci volného cholesterolu, částice dostává sférický tvar a je transportována do jater, ve kterých ztrácí cholesterol. Antiaterogenní působení HDL částice však není omezeno jen na reverzní transport cholesterolu. Zahrnuje také inhibice peroxidace lipidů, inhibice zánětu, snížení viskozity plazmy, aktivace fibrinolýzy, regulace syntézy PG a tromboxanů, stimulace syntézy NO a inhibice apoptózy.

## 4. Terapie Dyslipidémie

Snížení koncentrace krevních lipidů v populaci patří mezi základní předpoklady snížení mortality a morbidit na kardiovaskulární onemocnění (spolu s léčbou hypertenze, prevencí obezity a nekuřáctvím).

Léčba HLP je komplexní, zahrnuje nefarmakologickou a farmakologickou léčbu, ve specializovaných centrech je možno použít agresivní léčebné postupy jako je LDL-aféze a ileální by-pass. Pojem „léčba DLP“ znamená všechny přístupy, pro každého nemocného je vždy nutno zvolit vhodnou individuální terapii.

### 4.1. Rozhodnutí o léčbě dyslipidemií

K rozhodnutí o tom, jak léčit nemocného s DLP, zdaleka nestačí pouhé vyšetření krevních lipidů. Léčba DLP je léčbou na celý život, proto musí vycházet ze splnění několika předpokladů:

- 1) jisté a správné diagnózy DLP
- 2) komplexního vyšetření nemocného,
- 3) znalosti osobní a rodinné anamnézy
- 4) z vyhodnocení výše individuálního rizika ICHS.

DLP probíhá roky, mnohdy desetiletí před tím, než je diagnostikována a odložení léčby o několik měsíců nemá u naprosté většiny nemocných z hlediska jejich prognózy žádný význam. Platí to především v primární prevenci ICHS. U nemocných v sekundární prevenci ICHS, zvláště po prodělané akutní koronární příhodě, je dnes patrná snaha o tzv. časně zahájení farmakologické léčby DLP (především statiny). Zatím ale chybí jednoznačné důkazy pro to, že časně podání hypolipidemika zlepší prognózu nemocných ve smyslu snížení jejich mortality ve srovnání se standardně zahájenou léčbou po 2–3 měsících léčby nefarmakologické. U části těchto nemocných může léčba nefarmakologická stačit k dosažení cílových hodnot krevních lipidů.

Tab. 2 Žádoucí hodnoty krevních lipidů při odběru krve na lačno

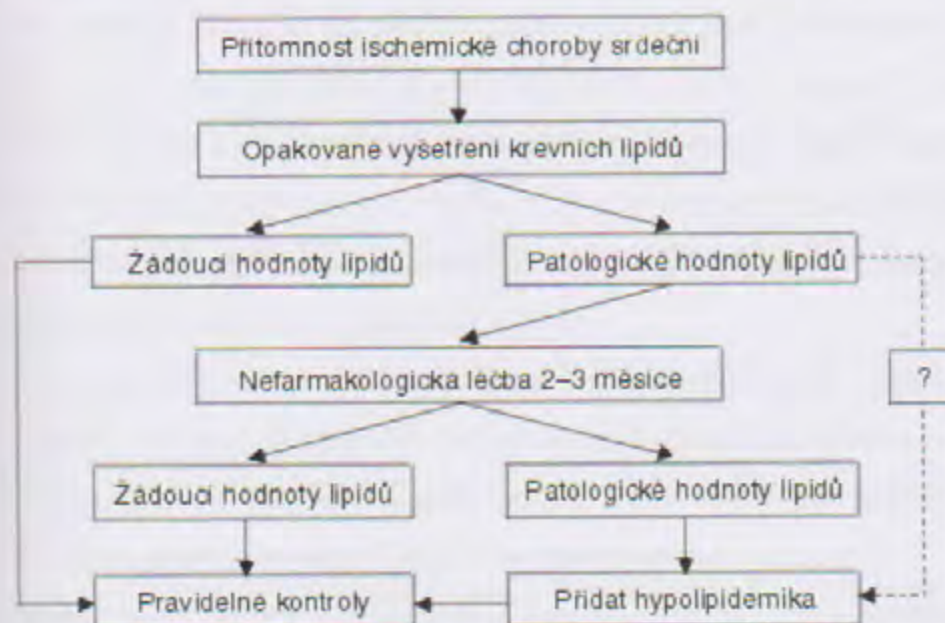
Celkový cholesterol	< 5,0 mmol/l
LDL cholesterol	< 3,0 mmol/l
Triglyceridy	< 2,0 mmol/l
HDL cholesterol	> 1,0 mmol/l

Zdroj: [http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141\\_7005.html#\\_VPID\\_74](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_7005.html#_VPID_74)

#### 4.1.1 Sekundární prevence ICHS

U nemocných, kteří již trpí některou z forem ICHS, je vždy vysoké riziko vzniku recidivy akutní koronární příhody. Pokud je u nich prokázána taková DLP, která zvyšuje jejich riziko, je vždy indikováno zahájení nefarmakologické léčby, která by měla znamenat celoživotní změnu životního stylu. Pokud se nedaří touto léčbou dosáhnout během 2–3 měsíců žádoucích hodnot krevních lipidů, je nutné zahájit farmakoterapii hypolipidemiky. U nemocných s vysokou hladinou LDL cholesterolu, kde nelze předpokládat dostatečný efekt léčby nefarmakologické, lze zahájit léčbu farmakologickou současně s nefarmakologickou.

Obr. 4 Postup v léčbě DLP u nemocných v sekundární prevenci ICHS



Zdroj: [http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141\\_7005.html#\\_VPID\\_74](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_7005.html#_VPID_74)



#### 4.1.2 Primární prevence ICHS

U osob v primární prevenci ICHS je rozhodování o léčbě DLP obtížnější. Vždy je třeba zvážit několik okolností:

- 1) DLP je pouze jedním z rizikových faktorů ICHS, podobně jako např. kouření nebo obezita centrálního typu a je třeba k ní také tak přistupovat. Nevadí-li nemocnému, že kouří a je obézní, je nutné si klást otázku, zda se ihned soustředit na léčbu DLP.
- 2) DLP je heterogenní skupinou onemocnění a různé typy DLP mohou znamenat různé riziko pro kardiovaskulární onemocnění. Jinak je třeba přistupovat k nemocným s geneticky podmíněnou DLP, jinak k nemocným se sekundární DLP. U různých geneticky podmíněných DLP je riziko kardiovaskulárních komplikací různě vysoké a víme, že mohou reagovat odlišně na eventuální nefarmakologickou či farmakologickou léčbu.
- 3) Riziko ICHS zvyšují také ostatní modifikovatelné rizikové faktory, především kouření, obezita a hypertenze. Jejich eliminací se může snížit riziko ICHS tak, že nebude nutná farmakoterapie DLP.

V primární prevenci ICHS je nutné vyčlenit dvě samostatné skupiny nemocných, které vyžadují specifický přístup k léčbě. A to nemocné s familiární hypercholesterolemií a nemocné s diabetes mellitus. Tyto dvě skupiny pacientů se vymykají běžnému postupu léčby u nemocných v primární prevenci ICHS. Jejich riziko koronární příhody je vždy vysoké a přístup k léčbě DLP je u nich podobný jako u nemocných v sekundární prevenci ICHS.

U familiární hypercholesterolemie je téměř vždy nutná léčba hypolipidemiky (statiny, pryskyřice). Nefarmakologická léčba má sama o sobě jen malý vliv na hladinu krevních lipidů, je ale zcela nezbytnou součástí léčby farmakologické, protože zvyšuje účinnost hypolipidemik.

Nemocný s diabetem v primární prevenci ICHS má prakticky stejně vysoké riziko koronární příhody jako nediabetik, který již infarkt myokardu prodělal. Diabetes mellitus zvyšuje riziko ICHS při jakékoliv hladině cholesterolu. DLP u nemocných s diabetes mellitus je proto nutné vždy léčit. U



části nemocných lze dosáhnout cílových hodnot krevních lipidů léčbou nefarmakologickou. Teprve při neúspěchu 3 až 6 měsíců trvající nefarmakologické léčby má být zahájena farmakoterapie hypolipidemiky. Základním předpokladem úspěšné léčby DLP je vždy kompenzace diabetu.

Obr. 5 Postup v léčbě DLP u nemocných s DM



Zdroj: [http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141\\_7005.html#\\_VPID\\_74](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_7005.html#_VPID_74)

## 4.2. Nefarmakologická léčba

Její základem je úprava dietních a režimových návyků, mezi které patří ovlivnění fyzické aktivity, omezování kouření, změna životního stylu.

### 4.2.1 Fyzická aktivita

Mezi režimová opatření patří pravidelná fyzická aktivita, aerobní cvičení 20-30 min, 4-5 krát týdně nebo 45-60 min 2-3 krát týdně. Druh cvičení volíme podle věku, fyzické kondice a stavu pohybového aparátu. Doporučují se procházky rychlou chůzí, jízda na kole, běh na lyžích, plavání, intenzivní tanec. Cvičení by mělo dosahovat 60-75% maximální tepové frekvence pro daný věk. Je možné uvést řadu studií, které prokazují vliv cvičení na hladiny lipidů a lipoproteinů. Nejčastěji je v této souvislosti uváděn vzestup HDL cholesterolu. Předpokládaný vliv cvičení na hladiny tuků spočívá v urychlení katabolismu

lipoproteinových částic. Cvičení zvyšuje koncentraci i aktivitu lipoproteinové lipázy, má příznivý vliv i na koncentrace TG a cholesterolu, především u osob s nadváhou nebo poruchou glukózové tolerance.

#### **4.2.2 Kouření**

Kouření násobí kardiovaskulární riziko 2-4 násobně a tento efekt je dále zvýrazněn a násoben při současné HLP (hypertenzi, inzulínové rezistenci). Kouření iniciuje a akceleruje rozvoj aterosklerózy s následným usazováním LDL cholesterolu ve stěně cévní. Má významnou úlohu při vzniku akutních koronárních příhod jako IM, AP, arytmie u náhlé smrti. Tento účinek je závislý na počtu cigaret, na délce kouření. Kouření vede ke zvýšené aktivaci sympatiku, což má za následek zvýšenou lipolýzu a ta vede k zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin. Odvykání kouření přináší nemocnému některé nežádoucí příznaky, mezi které patří nervozita, nespavost, neschopnost se soustředit, hmotnostní přírůstek, který souvisí se zvýšenou chutí k jídlu. U nemocného s vysokým rizikem ICHS však považujeme za významnější nekouřit než méně přibírat.

#### **4.2.3 Dieta**

Strava doporučovaná pro prevenci kardiovaskulárních chorob s maximálním zaměřením na léčbu HLP, ale i obezity a hypertenze by měla být respektována celou populací jako racionální dieta. Různé poruchy tukového metabolismu vyžadují odlišná dietní opatření. Diety doporučované americkou kardiologickou společností lze shrnout do několika bodů:

- 1) Restikce energie, má-li nemocný nadváhu.
- 2) Nasycené (živočišné) tuky nesmí tvořit více než 7% denního energetického přísunu. Preferujeme nenasycené tuky, polyenové mastné kyseliny do 10% energie a monoenové masné kyseliny do 20% energie za den.
- 3) Obsah cholesterolu v potravě by neměl být vyšší než 200mg/den.
- 4) Zvýšení obsahu vlákniny, včetně potravinových výrobků s jejím zvýšeným obsahem.

- 5) Zvýšení konzumace potravin, s dostatečným obsahem vitamínů s předpokládaným antioxidačním účinkem. Doporučená dávka zeleniny a ovoce je 400g/den. Arteficiální doplňování diety vit A, E, C se obecně nedoporučuje.
- 6) U nemocných s hypertenzí je vhodné omezit příjem soli na 7-8 g/den.
- 7) Je třeba vyloučit nadměrnou konzumaci alkoholu, zejména u hyperteniků, obézních osob a u osob s hypertiglyceridemií.
- 8) Zvýšený přísun rostlinných sterolů na 2g/den.

Dieta ke zvýšení HDL cholesterolu obvykle doporučovaná (nízkotuková, nízkocholesterolová) dieta, doporučovaná ke snížení LDL cholesterolu, může vést i ke snížení HDL cholesterolu až o 20% a to samozřejmě není žádoucí! Základní dietní opatření je redukce energetického příjmu, pokud má nemocný nadváhu. Pokud jde o kvalitativní složení stravy, respektujeme základní doporučení a tuky hradíme, maximálně 25-35% energie za den, omezíme přísun cholesterolu a živočišných tuků. Snažíme se zvýšit přísun monoenových mastných kyselin až na 20% celkového energetického příjmu za den a z nich pak zvláště kyselinu olejovou. Pro zvyšování HDL cholesterolu se také doporučuje rybí tuk, i když je třeba počítat s tím, že dojde k mírnému vzestupu LDL cholesterolu. Vzestup HDL cholesterolu lze docílit také náhradou masa za sójové výrobky.

### **4.3. Farmakologická léčba**

Farmakoterapie HLP se stává velmi významným léčebným postupem v primární i sekundární prevenci aterosklerózy a jejích komplikací. Hypolipidemika podáváme především k ovlivnění aterosklerotického procesu a v důsledku kardiovaskulární morbidity a mortality. Ovlivnění lipidů a lipoproteinů je jen prostředníkem k dosažení tohoto cíle. Hypolipidemika a především statiny patří mezi léky, které mají ve světě nejvíce důkazů z velkých intervenčních studií.

Obr. 6 Přehled hypolipidemik a jejich dávkování

Účinná látka (název léku)	Obvyklá dávka/den
<b>Statiny</b>	
lovastatinum (Mevacor, Apo-lovastatin, Holetar, Medostatin)	20-40 mg
simvastatinum (Zocor, Simgal, Simvacard, Simvor, Vasilip)	20-40 mg
pravastatinum natrium (Lipostat)	20-40 mg
fluvastatinum (Lescol, Lescol 80 XL)	40-80 mg
atorvastatinum (Sortis)	10-40 mg
rosuvastatin (Crestor)	5-40 mg
<b>Blokátor vstřebávání cholesterolu</b>	
ezetimib (Ezetrol)	10 mg
<b>Pryskyřice</b>	
colestipoli hydrochloridum (Colestid)	10-15 g
cholestyraminum (Questran)	8-12 g
<b>Fibráty</b>	
fenofibratum - mikronizovaná forma (Lipanthyl 200M, Lipirex, Hypolip) (Lipanthyl Supra, Lipanthyl 267 M)	200 mg 160-267 mg
fenofibratum - mikronizovaná forma s prodlouženým uvolňováním (Fenofibrate Pharmavit 250 SR)	250 mg
ciprofibratum (Lipantor)	100 mg
bezafibratum (Regadrin)	400-600 mg
<b>Kyselina nikotinová v ČR není registrovaná</b>	
niacin (Niaspan)	750-2000 mg
<b>Fixní kombinace hypolipidemik</b>	
ezetimib + simvastatin (Inegy)	10 mg + 10-80 mg
<b>Fixní kombinace hypolipidemika a antihypertenziva</b>	
atorvastatin + amlodipin (Caduet)	10 mg + 5-10 mg

Zdroj: SVAČINA,Š.,ČEŠKA,R. a RUŠAVÝ,Z. Dyslipidemie[CD-ROM]

Tab. 3 Návod pro výběr vhodného léku při DLP

Léky ovlivňující především cholesterol a LDL cholesterol	statiny, ezetimib, pryskyřice
Léky ovlivňující především triglyceridy (HDL cholesterol)	niacin, rimonabat
Léky ovlivňující především HDL cholesterol	inhibitory CETP



### 4.3.1 Statiny, inhibitory 3HMG CoA-reduktázy

Statiny jsou jako hypolipidemika indikovány především u nemocných s izolovanou hypercholesterolémií, včetně heterozygotů familiární hypercholesterolemie. Uplatnění mohou nalézt i u smíšené hyperlipidémie, je ale optimální jen tam, kde hodnota TG nepřesahuje 4 mmol/l. Při vyšších hodnotách statiny v léčbě selhávají. Rozdělujeme statiny do tří generací.

Tab. 4 Rozdělení statinů

I. generace	lovastatin, simvastatin, pravastatin
II. generace	fluvastatin
III. generace	atorvastatin (rosuvastatin, pitavastatin)

Hypocholesterolemický efekt statinů je objasněn dobře, ale mechanismus jakým statiny snižují TG není jednoznačně vysvětlen. Možné mechanismy jsou snížení syntézy VLDL v játrech, zvýšení clearance a odbourávání VLDL cestou LDL receptorů (jejich počet se na povrchu hepatocytů zvyšuje). Do popředí se dostává kombinace s ezetimibem. Další kombinace jsou především s fibráty, která nachází své místo v terapii kombinovaných hyperlipidemií. Uplatňuje se i kombinace statin + niacin.

Léčba statiny vede k poklesu celkového cholesterolu o 20-30%, poklesu LDL cholesterolu o 25-40%, k poklesu TG o 5-20% a mírného vzestupu HDL cholesterolu o 5-10%. Těmto změnám odpovídá i změny v apolipoproteinech, významný pokles koncentrace apolipoproteinu B a mírný vzestup hladiny apolipoproteinu A-I. Statiny snižují výskyt malých denzních LDL částic. Mají také nelipidové účinky. Zlepšují endoteliální funkce, stabilizují sklerotické pláty, ovlivňují zánětlivé složky aterosklerózy, zlepšují hemoreologické parametry např. antiagregační účinek (pravastatin), inhibice proliferace myocytů ve stěně cévní (fluvastatin, simvastatin). Jsou velmi dobře tolerovány s minimem nežádoucích účinků. Kontraindikace statinů jsou těhotenství, laktace, závažnější postižení jater, dětský věk, fertilní věk bez bezpečné antikoncepce. Redukovat dávku u renálního selhání, opatrnost u léčby imunosupresivou.

### 4.3.2 Ezetimib – inhibitor vstřebávání cholesterolu

Ezetimib (Ezetrol), inhibuje absorpci cholesterolu pravděpodobně přímou blokádou transportéru cholesterolu v kartáčovém lemu buněk intestinální mukózy. Snížení absorpce cholesterolu ve střevě vede ke zvýšené jaterní syntéze cholesterolu. Tomuto nežádoucímu účinku můžeme zabránit blokádou jaterní syntézy statinem. Tento kombinovaný postup nazýváme duální inhibicí. Ezetimib se užívá v uniformní dávce 10mg snižuje LDL cholesterol o 15-20%. I když je méně účinný než statiny, lze předpokládat jeho využití především v kombinaci s těmito léky. Kombinace ezetimibu s 10mg simvastatinu vedla ke snížení LDL cholesterolu o více než 50%.

Obr. 7 Duální inhibice – mechanismus účinku



Zdroj: SVAČINA,Š.,ČEŠKA,R. a RUŠAVÝ,Z. Dyslipidemie[CD-ROM]

### 4.3.3 Pryskyřice – sekvestranty žlučových kyselin

Nejsou resorbovány do krve. Působí v zažívacím traktu, kde na sebe váží žlučové kyseliny, omezují jejich resorpci a tím omezují jejich enterohepatální oběh. Žlučové kyseliny jsou ve zvýšené míře vylučovány stolicí, v portální krvi klesá jejich koncentrace a v játrech je indukována jejich zvýšená syntéza (zvýšení aktivity enzymu 7-a-hydroxylázy). Zvýšená syntéza žlučových kyselin znamená zvýšenou potřebu cholesterolu v játrech, což vede k několika efektům:

- 1) Zvýšení syntézy a aktivity LDL receptorů a zvýšenému vychytávání LDL cholesterolu z krve.

2) Zvýšení syntézy cholesterolu, „de novo“.

3) Mírné zvýšení syntézy VLDL, což může způsobit mírný vzestup triglyceridů v krvi. Tento účinek je významnější pouze u nemocných s hypertriglyceridemií.

Základní indikací je léčba nemocných s izolovanou hypercholesterolemií (zvýšení LDL cholesterolu). Je možné je podávat i u kombinované hyperlipoproteinémie, pokud jsou triglyceridy jen mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že jsou nevstřebatelné a tudíž netoxické, jsou povolené pro ženy ve fertilním věku bez bezpečné antikoncepce, není je třeba vysazovat ani v těhotenství a laktaci. Stejně tak jsou jedinými povolenými léky k léčbě DLP v dětském a juvenilním věku, pokud je v tomto věku zcela výjimečně léčba DLP indikována. V závislosti na dávce klesá celkový cholesterol o 15-30%, LDL cholesterol o 12-22%, můžeme zaznamenat mírné zvýšení HDL cholesterolu o 3-5% , triglyceridy bývají beze změn nebo malý vzestup.

Limitujícím faktorem při podávání pryskyřic je špatná tolerance nemocnými. Nežádoucí účinky udává 30-50% nemocných. Jde především o řadu vedlejších účinků ze strany zažívacího traktu, v naprosté většině případů však jde o účinky přechodného charakteru, které vymizí během několika týdnů léčby. Nejčastěji se jedná o zácpu, méně často nadýmání, průjem, pyrózu, mírné bolesti břicha nebo nauzeu. Někdy jsou problémy s chuťovou korekcí pryskyřic. Moderním terapeutickým trendem v podávání pryskyřic je podávání nižších dávek, 8g cholestyraminu nebo 10g colestipolu, ať v monoterapii, nebo v současnosti především v kombinované léčbě. Výskyt nežádoucích účinků je nesrovnatelně nižší.

#### **4.3.4 Fibráty – agonisté jaderných receptorů PPAR**

Vliv fibrátů na krevní lipidy a lipoproteiny, ale i jejich další účinky, jsou zprostředkovány převážně specifickými receptory v buněčném jádře, nazývanými PPAR (peroxizomální proliferální aktivační receptory). Vazbou s fibráty jsou tyto receptory aktivovány. Jejich aktivací pak dochází k následujícím pochodům:

1) Útlum lipolýzy v periferních tkáních, pokles přísunu mastných kyselin do jater a snížení syntézy VLDL a apo B100 v játrech.



- 2) Zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy, zrychlené odbourávání částic bohatých triglyceridy (chylomikra, VLDL) v krvi, zvýšení vazebnosti jejich remnant (IDL, zbytky chylomiker) na receptory pro apo E. Klesá koncentrace malých denzních LDL. Zlepšuje se vazebnost LDL na LDL receptory. Rychlá degradace chylomiker a VLDL vede zřejmě i ke zvýšené tvorbě HDL částic z jejich povrchových struktur.
- 3) Částečný útlum syntézy cholesterolu v játrech, mechanismus není znám.
- 4) Zvýšení syntézy apolipoproteinů A I a A II, vzestup počtu HDL a zvýšení koncentrace HDL cholesterolu se změnami aktivity CETP a LCAT.

Indikací fibrátů je léčba nemocných s izolovanou hypertriglyceridemií a s kombinovanou hyperlipoproteinémií, pokud převažuje zvýšení koncentrace triglyceridů (> 4 mmol/l).

Celkový cholesterol poklesne vlivem fibrátů průměrně o 10-25%. Dominantní je účinek na snížení triglyceridů o 20-50%, velmi významný je vzestup HDL cholesterolu o 10-20%. Klesá cholesterol ve frakci VLDL, pokles LDL o 5-20% je menší než u pryskyřic a statinů. Z kvalitativních změn je významný pokles malých denzních LDL. Efekt na krevní lipidy se ale liší podle toho, jaký typ DLP nemocný má před zahájením terapie.

Fibráty jsou většinou velmi dobře snášeny, vedlejší účinky bývají mírného nebo přechodného charakteru. Nejčastěji ze strany zažívacího traktu (nauzea, nechutenství, tlak v epigastriu, pyróza, průjem). Mírná elevace AST, ALT a ALP, vzácněji kreatininu, bývá většinou přechodného charakteru. Může také dojít k elevaci CK a bolestem svalstva, tyto potíže se mohou objevit především v souvislosti s kombinovanou léčbou fibrátů se statiny. Kontraindikací je gravidita, laktace, dětský věk, těžší poškození jater. Relativní kontraindikací je manifestní cholelitiáza a u žen fertilní věk bez bezpečné antikoncepce. Při snížení renálních funkcí je třeba dávku fibrátů adekvátně redukovat (fibráty a jejich metabolity jsou vylučovány z 85–95 % ledvinami).



#### 4.3.5 Kyselina nikotinová – niacin

Kyselina nikotinová je uváděna na jednom z čelních míst prakticky ve všech doporučeních pro terapii HLP. Není zatím u nás na trhu! Za základní mechanismus je považováno snížení VLDL v játrech a pak i pokles jejich sekrece do oběhu. Ke snížení LDL může docházet více způsoby. Nejpravděpodobnější je druhotný pokles koncentrace LDL v závislosti na snížení sekrece VLDL. Léčba kyselinou nikotinovou nevede pouze k poklesu koncentrace lipoproteinů bohatých na apolipoprotein B (VLDL a LDL). Její další významný efekt je zvýšení koncentrace HDL (snižuje se katabolismus HDL a zvyšuje se jejich tvorba, zřejmě při intenzivní lipolýze VLDL). Kyselina nikotinová, jako jediná, také snižuje hladinu lipoproteinu(a).

Je indikována u všech typů DLP, lze ji kombinovat s dalšími hypolipidemiky. Je nejúčinnějším lékem ke zvýšení HDL cholesterolu.

Vliv kyseliny nikotinové na krevní lipidy. Snižuje celkový cholesterol o 15-30%, snižuje TG o 20-70%, snižuje LDL cholesterol o 20-35%, zvyšuje HDL cholesterol o 15-40% a v poslední řadě snižuje Lipoprotein(a) o 15%.

Nežádoucí (vedlejší) účinky jsou velmi časté, především záchvaty zčervenání a horka, které lze omezit podáním po jídle, ne na lačno, nebo malými dávkami kyseliny acetylsalicylové. Dále se mohou objevit zažívací potíže (nauzea, průjemy, tlak v epigastriu, aktivace vředové choroby gastroduodena), u nemocných s hyperurikemií dnavé záchvaty, zhoršení glukózové tolerance. Vzestup aminotransferáz je většinou přechodného rázu. Dobrou toleranci k léku lze navodit postupným zvyšováním dávky. Kontraindikace jsou těhotenství, laktace, dětský věk, angina pectoris, vředová choroba gastroduodena, colitis ulceróza, morbus Crohn, diabetes mellitus, dna.

#### 4.3.6 Rimonaband – antagonist endokanabinoidního systému

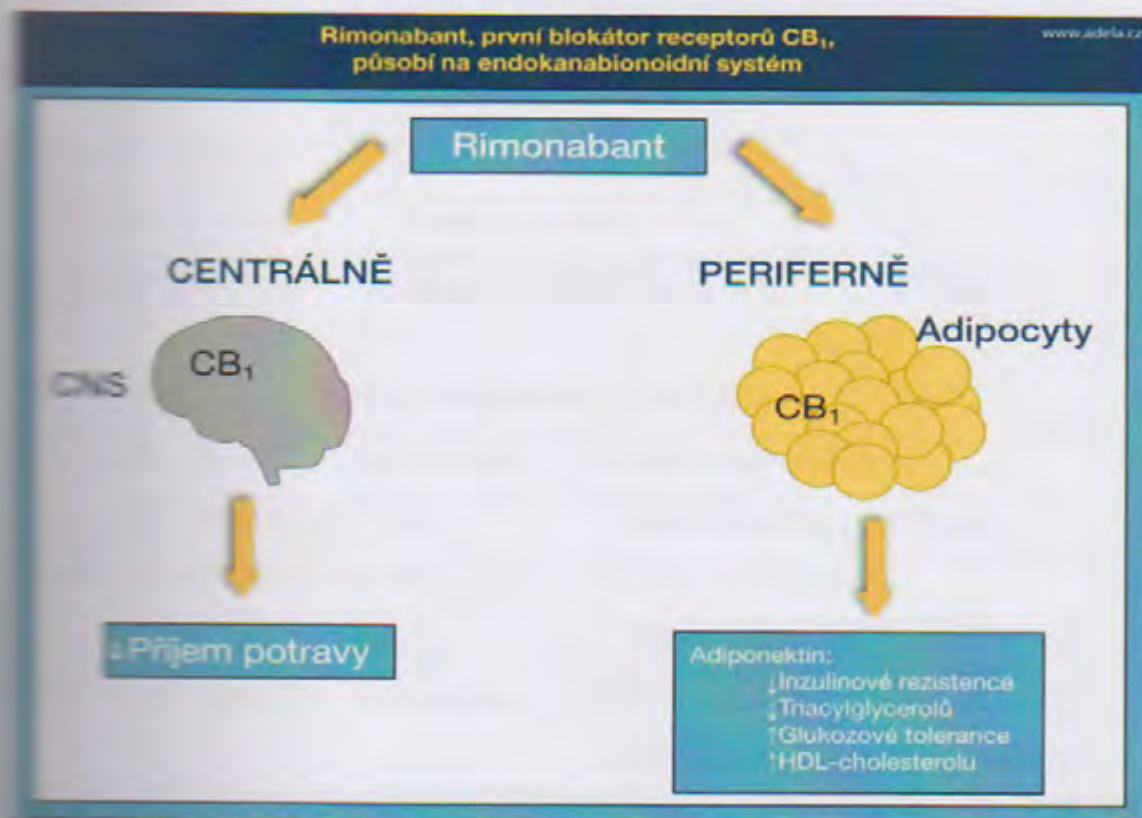
Rimonaband je v současnosti do klinické praxe uváděným lékem, který má současně splňovat kritéria léku proti obezitě, proti kouření a současně pozitivně ovlivnit lipidový a lipoproteinový metabolismus. Užívá se pravděpodobně v léčbě nemocných s metabolickým syndromem a s diabetem 2. typu (D2).

	Hodnoty před léčbou statiny 0mg	Hodnoty po 3-6 M léčbě intenzifikovanou léčbou simvastatinem 20 nebo 40mg	Hodnoty po 3-6 M intenzifikované duální léčbě simvastatinem 20mg / ezetimib 10mg
LDL-C mmol/l	4,84	3,57	2,44 žena-1
TC mmol/l	7,08	6,09	4,75
HDL-C mmol/l	1,47	1,77	1,62
TG mmol/l	1,7	1,64	1,52
LDL-C mmol/l	3,97	2,68	1,72 žena-2
TC mmol/l	6,2	5,2	3,55
HDL-C mmol/l	1,75	1,62	1,31
TG mmol/l	1,66	1,38	1,15
LDL-C mmol/l	5,04	4,61	1,74 žena-3
TC mmol/l	7,21	6,58	3,66
HDL-C mmol/l	1,47	1,23	1,1
TG mmol/l	1,55	1,62	1,1
LDL-C mmol/l	4,07	3,5	2,68 žena-4
TC mmol/l	7,01	6,19	5,49
HDL-C mmol/l	1,69	2,14	2,06
TG mmol/l	1,72	1,21	1,65
LDL-C mmol/l	???	1,74	1,48 žena-5
TC mmol/l	6,2	3,76	3,08
HDL-C mmol/l	0,73	0,98	0,89
TG mmol/l	6,84	2,28	2,17

Tab. 7 Zanesené laboratorní výsledky krevních lipidů u žen

	Hodnoty před léčbou statiny 0mg	Hodnoty po 3-6 M léčbě intenzifikovanou léčbou simvastatinem 20 nebo 40mg	Hodnoty po 3-6 M intenzifikované duální léčbě simvastatinem 20mg / ezetimib 10mg
LDL-C mmol/l	4,84	3,57	2,44 žena-1
TC mmol/l	7,08	6,09	4,75
HDL-C mmol/l	1,47	1,77	1,62
TG mmol/l	1,7	1,64	1,52
LDL-C mmol/l	3,97	2,68	1,72 žena-2
TC mmol/l	6,2	5,2	3,55
HDL-C mmol/l	1,75	1,62	1,31
TG mmol/l	1,66	1,38	1,15
LDL-C mmol/l	5,04	4,61	1,74 žena-3
TC mmol/l	7,21	6,58	3,66
HDL-C mmol/l	1,47	1,23	1,1
TG mmol/l	1,55	1,62	1,1
LDL-C mmol/l	4,07	3,5	2,68 žena-4
TC mmol/l	7,01	6,19	5,49
HDL-C mmol/l	1,69	2,14	2,06
TG mmol/l	1,72	1,21	1,65
LDL-C mmol/l	???	1,74	1,48 žena-5
TC mmol/l	6,2	3,76	3,08
HDL-C mmol/l	0,73	0,98	0,89
TG mmol/l	6,84	2,28	2,17





SVÁČINA, Š., ČEŠKA, R. a RUŠAVÝ, Z. Dyslipidemie [CD-ROM]

### 4.2.7 Kombinační léčba HLP

Léčba kombinací více hypolipidemik je moderním trendem v léčbě DLP, kde je nutné dosáhnout cílových hodnot lipidů a monoterapie není dostatečně účinná. Kombinace hypolipidemik je obvykle účinnější než zvyšování dávky některého léku. Při kombinované léčbě používáme vždy hypolipidemika z různých skupin, aby se svým mechanismem účinku vhodně doplňovala a aby efekt na snížení lipidů byl maximální. Nikdy se nemají navzájem kombinovat léky ze stejné skupiny (tedy např. různé statiny mezi sebou). Podáním hypolipidemik z různých skupin rozšíříme i spektrum účinku a léčba se někdy může stát levnější než vysoké dávky monoterapie.



Tab. 5 Dvojkombinace hypolipidemik

Bezpečné kombinace	Mírně rizikové kombinace
Pryskyřice + statin	Fibrát + statin
Pryskyřice + fibrát	Fibrát + niacin
Pryskyřice + niacin	Statin + niacin

Zdroj: [http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141\\_7005.html#\\_VPID\\_91](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_7005.html#_VPID_91)

Tab. 6 Výběr hypolipidemik pro kombinovanou léčbu

Izolované zvýšení LDL cholesterolu	Statin + pryskyřice
Izolované zvýšení triglyceridů	Fibrát + kyselina nikotinová
Kombinovaná hyperlipoproteinémie	Fibrát + pryskyřice Fibrát + statin
DLP se snížením HDL cholesterolu	Fibrát (kyselina nikotinová) v kombinaci s jinými hypolipidemiky

Zdroj: [http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141\\_7005.html#\\_VPID\\_90](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_7005.html#_VPID_90)

## 5. Vlastní studie

O psaní této diplomové práce jsem začal uvažovat již před rokem, kdy jsem měl to štěstí provádět interní stáž v Ústavu leteckého zdravotnictví pod vedením MUDr. Miroslava Rady, který mi dovolil sledovat účinnost duální inhibiční léčby oproti léčbě zvýšenou dávkou statinu. Duální léčba u těchto pacientů s ICHS a DM byla zavedena tam, kde nebylo dosaženo cílových hodnot LDL-C v období 3-6 měsíců individuální léčbou simvastatinu 20 nebo 40 mg.

Do vlastní studie bylo zahrnuto 10 pacientů s ICHS a DM ve věku nad 50 let ( 5 žen a 5 mužů). Primární cíl : redukce hladiny LDL-C a porovnání účinku statinu oproti duální inhibiční léčbě.

Tab. 8 Zanesené laboratorní výsledky krevních lipidů u mužů

	Hodnoty před léčbou statiny 0mg	Hodnoty po 3-6 M léčbě intenzifikovanou léčbou simvastatinem 20 nebo 40mg	Hodnoty po 3-6 M intenzifikované duální léčbě simvastatinem 20mg / ezetimib 10mg
LDL-C mmol/l	4,97	4,22	2,82 muž-1
TC mmol/l	7,07	6,56	3,2
HDL-C mmol/l	1,22	1,22	1,27
TG mmol/l	2,91	2,52	2,02
LDL-C mmol/l	3,76	2,96	2,34 muž-2
TC mmol/l	5,75	5,12	4,64
HDL-C mmol/l	1,66	1,77	1,72
TG mmol/l	0,72	0,85	1,28
LDL-C mmol/l	5,02	3,24	1,52 muž-3
TC mmol/l	1,48	5,86	3,57
HDL-C mmol/l	1,27	1,24	1,27
TG mmol/l	4,95	2,88	1,72
LDL-C mmol/l	4,81	4,25	1,59 muž-4
TC mmol/l	7,18	6,63	3,38
HDL-C mmol/l	1,93	1,34	1,36
TG mmol/l	2,69	2,27	0,94
LDL-C mmol/l	4,62	3,28	2,2 muž-5
TC mmol/l	6,92	5,69	4,44
HDL-C mmol/l	1,33	1,52	1,29
TG mmol/l	4,6	1,96	1,08



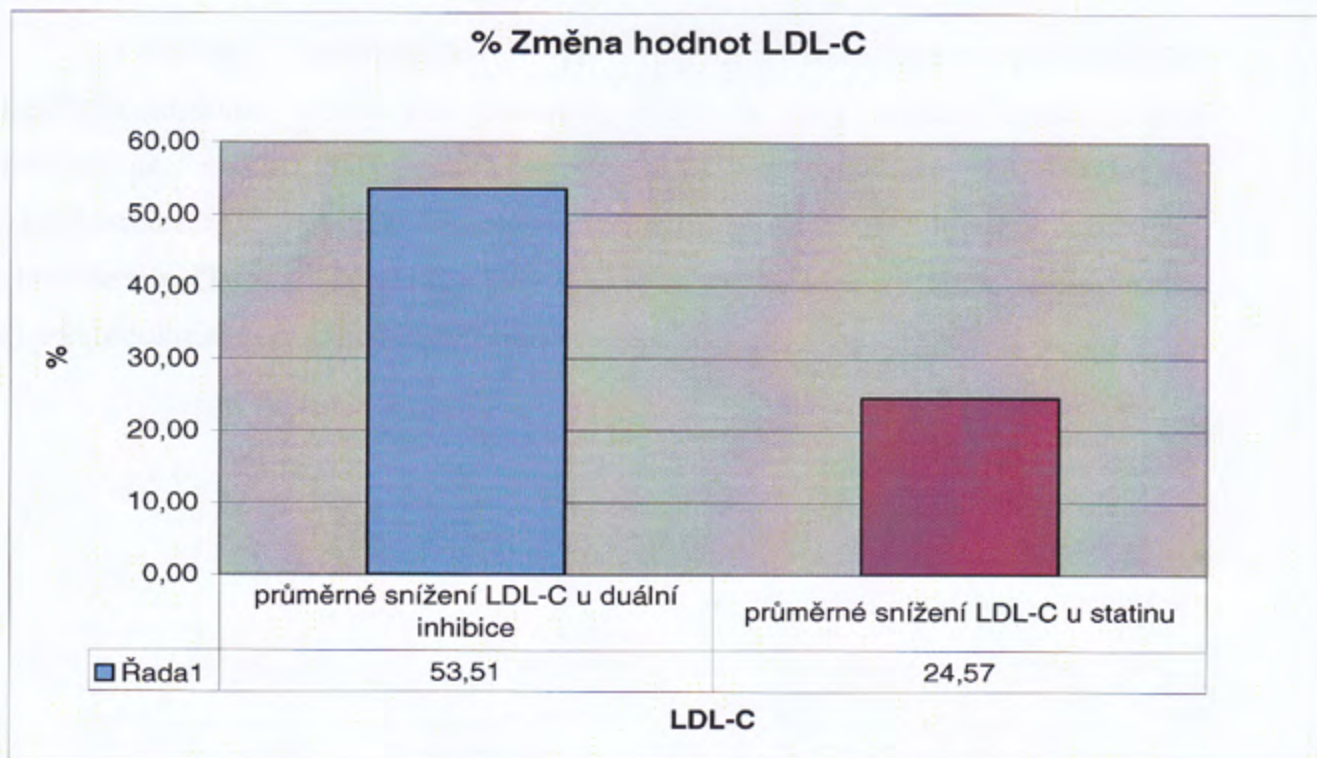
Tab. 9 Procentuelní snížení LDL-C při podávané léčbě

	% snížení LDL-C při podávání duální inhibice ( 20mg simvastatinu + 10mg ezetimibu)	% snížení LDL-C při podávání simvastatinu 20/40mg
žena-1	49,59%	26,24%
žena-2	56,68%	32,49%
žena-3	65,48%	8,53%
žena-4	34,15%	14,00%
žena-5	59,12%	51,93%
muž-1	43,26%	15,09%
muž-2	37,77%	21,28%
muž-3	69,72%	35,46%
muž-4	66,94%	11,64%
muž-5	52,38%	29,00%

Tab.10 Průměrné % snížení při podávané léčbě

průměrné snížení LDL-C u duální inhibice (simvastatin/ ezetimib)	průměrné snížení LDL-C u statinu (simvastatinu)
53,51%	24,57%

GRAF. 1 Grafické znázornění % snížení LDL-C



Výsledek studie: procentuelní redukce LDL-C. Při podávání statinu bylo výsledné snížení LDL-C o 24,57%, při podávání duální léčby následovalo snížení LDL-C o 53,51% oproti počátečním hodnotám LDL-cholesterolu.

Je žádoucí dosáhnout snížení LDL-C bez zvýšení rizika nežádoucích účinků v důsledku vyšší dávky léku. Z toho důvodu je třeba zvážit kombinační léčbu. Současné podávání ezetimibu a statinu inhibuje jak střevní absorpci cholesterolu, tak také jeho syntézu v játrech a usnadňuje dosažení terapeutických cílů u pacientů s hypercholesterolemií a s ICHS nebo diabetiků, tedy u pacientů, u kterých je dosažení cílových hodnot obzvlášť důležité.



## Závěr

V našich podmínkách je dyslipoproteinémie převažujícím kardiovaskulárním rizikovým faktorem, musí se tedy hledat řešení s cílem maximálně snížit LDL cholesterol hlavně u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Žádoucí je samozřejmě také snížit hladiny celkového cholesterolu (TC), triglyceridů (TG) a naopak zvýšit hladiny HDL cholesterolu, který redukuje kardiovaskulární riziko.

## Souhrn

V této diplomové práci na téma přínos snížení hladiny cholesterolu v prevenci kardiovaskulárních chorob jsem se snažil popsat nejen primární a sekundární prevenci, ale také rizikové faktory, léčbu, význam snížení hladiny cholesterolu a také vysvětlit základní mechanismy metabolismu lipidů a jejich jednotlivých složek. Krátce jsem prezentoval vlastní studii, která obsahuje pouze 10 pacientů, sledované po dobu 1 roku, čímž se stává statisticky nevýznamná.

## Summary

In this diploma work entitled benefits of decreasing levels of cholesterol in the prevention of cardiovascular diseases I tried to describe not only primary and secondary prevention, but also the risk factors, therapy, and the importance of decreasing cholesterol levels and also explain the basic mechanisms of lipid metabolism and its individual parts. I shortly presented my own study, which only includes 10 patients, examined over a 1 year period, meaning it is statistically insignificant.

## Seznam použité literatury

### **celá kniha:**

ČEŠKA, RICHARD et.al. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. 1.vyd.  
Praha : TRITON, 2005. 343 s. ISBN 80-7254-738-0

### **kapitola – části knihy v češtině a v angličtině:**

MUSIL, JAN. Přehled běžných klinickobiochemických vyšetření , rozsah normálních hodnot a jejich stručná charakteristika. In Molekulové základy klinické biochemie. Praha : Garda Avicenum , 1994, s 27-85

### **článek v tištěném časopise v češtině**

ČEŠKA, R. Fixní kombinace ezetimibu a simvastatinu v léčbě hypercholesterolemie – kombinace nebo monoterapie?. Kardiologická revue, 2007, roč. 9, č. 2, s.114-119

VAVERKOVÁ, H. Duální inhibice – budoucnost léčby dyslipidemií?. Medicína po promoci, 2006, roč. 7, č. 4, s. 1-5

ROSOLOVÁ, H. Metabolický syndrom – horké téma. Lékařské listy, 2006, roč. 18, s 3-4

ČEŠKA, R. Metabolický syndrom, dyslipidémie a kardiovaskulární onemocnění. Lékařské listy, 2006, roč. 18, s 5-8

ADÁMKOVÁ, V. Diabetes mellitus a arteriální hypertenze. Lékařské listy, 2006, roč. 18, s 26-27

OSMANČIK, P. Statiny v léčbě aterosklerózy – tři etapy důkazů v klinických studiích. Lékařské listy, 2006, roč. 18, s 29-31

### **internetové zdroje – databáze, CD rom**

ZDRAVCENTRA.CZ. Poruchy metabolismu lipidů. [on-line]. Dostupnost z [http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141\\_1619.html](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_1619.html)

SVAČINA,Š.,ČEŠKA,R. a RUŠAVÝ,Z. Dyslipidemie[CD-ROM].

Plzeň. Nakladatelství ADELA, 2007. ISBN 80-902532-0-2



## Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obr. 1 Lipoproteiny třídy podle hustoty	13
Tab. 1 Lipoproteiny plazmy	13
Obr. 2 Exogenní cesta metabolismu lipidů	15
Obr. 3 Endogenní cesta metabolismu lipidů	16
Tab. 2 Žádoucí hodnoty krevních lipidů při odběru krve na lačno	19
Obr. 4 Postup v léčbě DLP u nemocných v sekundární prevenci ICHS	19
Obr. 5 Postup v léčbě DLP u nemocných s DM	21
Obr. 6 Přehled hypolipidemik a jejich dávkování	24
Tab. 3 Návod pro výběr vhodného léku při DLP	24
Tab. 4 Rozdělení statinů	25
Obr. 7 Duální inhibice – mechanismus účinku	26
Obr. 8 Rimonabant – mechanismus účinku	30
Tab. 5 Dvojkombinace hypolipidemik	31
Tab. 6 Výběr hypolipidemik pro kombinovanou léčbu	31
Tab. 7 Zanesené laboratorní výsledky krevních lipidů u žen	32
Tab. 8 Zanesené laboratorní výsledky krevních lipidů u mužů	33
Tab. 9 Procentuelní snížení LDL-C při podávané léčbě	34
Tab.10 Průměrné % snížení při podávané léčbě	34
GRAF. 1 Grafické znázornění % snížení LDL-C	35