



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



III. interní kardiologická klinika

Barbora Sučeká

Primární prevence aterosklerózy
The Primary Prevention of Atherosclerosis

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Barbora Sučeká
Magisterský obor: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.**
Pracoviště vedoucího práce: **III. Interní kardiologická klinika, FNKV, 3.LF UK**
Datum a rok obhajoby: 10. 9. 2008

Prohlášení

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

V Praze dne 1.9. 2008

Barbora Sučeká

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. R.Rezkovi, MUDr. J. Tomanové a především Doc. MUDr. P. Ošťádalovi, Ph.D. za pomoc při zpracovávání diplomové práce.

Obsah

OBSAH	4
ÚVOD	7
1. ATEROSKLERÓZA	8
1.1. STRUKTURA A FUNKCE CÉVNÍ STĚNY	8
1.1.1. STRUKTURA CÉVNÍ STĚNY	8
1.1.2. FUNKCE ENDOTELIÁLNÍCH BUNĚK	9
1.1.3. OSTATNÍ SLOŽKY CÉVNÍ STĚNY	10
1.2. TEORIE VZNIKU ATEROSKLERÓZY	11
1.2.1. LIPIDOVÁ TEORIE	11
1.2.2. TEORIE ENDOTELIÁLNÍHO POŠKOZENÍ	11
1.2.3. TEORIE ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE	11
1.2.4. INFEKČNÍ TEORIE	12
1.2.5. ZÁNĚTLIVÁ TEORIE	12
1.3. FYZIKÁLNÍ FAKTORY V ROZVOJI ATEROSKLERÓZY	14
1.3.1. SHEAR STRESS (SMYKOVÝ STRES)	14
1.3.2. KOMPRESSE ARTERIÍ	14
1.3.3. CHARAKTER PROUDĚNÍ KRVE	14
1.4. FAKTORY MODIFIKUJÍCÍ ROZVOJ ENDOTELOVÉ DYSFUNKCE	15
1.4.1. OXID DUSNATÝ	15
1.4.2. ENDOTELIN	15
1.4.3. RŮSTOVÉ FAKTORY A CYTOKINY	15
1.4.4. LDL	15
1.4.5. HDL	16
1.4.6. KOUŘENÍ	16
1.4.7. HYPERTENZE	16
1.4.8. DIABETES MELLITUS	16
1.5. STUPNĚ VÝVOJE ATEROSKLERÓZY	17
1.5.1. KLASIFIKACE ATEROSKLEROTICKÝCH LÉZÍ	18
1.5.2. ATEROSKLEROTICKÝ PLÁT	20
2. RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY	22
2.1. RIZIKOVÉ FAKTORY NEOVLIVNITELNÉ	22
2.1.2. VĚK	23
2.1.2. POHLAVÍ	23
2.1.3. RODINNÁ ANAMNÉZA ICHS (GENETICKÉ FAKTORY)	23
2.2. RIZIKOVÉ FAKTORY OVLIVNITELNÉ	23
2.2.1. HYPERLIPOPROTEINÉMIE / DYSLIPIDÉMIE	23
2.2.2. KOUŘENÍ	26
2.2.3. ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE	26
2.2.4. DIABETES MELLITUS	26
2.2.5. OBEZITA	27

2.2.6. METABOLICKÝ SYNDROM	28
2.2.7. TROMBOGENNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY	28
2.2.8. NÍZKÁ FYZICKÁ AKTIVITA	29
2.2.9. HOMOCYSTEIN	29
2.2.10. CRP	30
2.3. RIZIKOVÉ FAKTORY VE VZTAHU K LOKALIZACI ATEROSKLERÓZY	31
2.3.1. ICHS	31
2.3.2. ICHDK	31
2.3.3. CMP	31
3. LIPOPROTEINY	32
3.1. METABOLISMUS LIPOPROTEINŮ	32
3.2. MODIFIKACE LDL	35
4. MOŽNOSTI PRŮKAZU ATEROSKLERÓZY	37
4.1. PRŮKAZ ENDOTELOVÉ DYSFUNKCE	37
4.1.1. BIOCHEMICKÉ PARAMETRY	37
4.1.2. PŘÍMÉ ZOBRAZENÍ CÉVNÍ STĚNY	37
4.2. PRŮKAZ STUPNĚ A CHARAKTERU ATEROSKLERÓZY	37
4.2.1. ANGIOGRAFIE	37
4.2.2. ANGIOSKOPIE	37
4.2.3. ULTRAZVUK	37
4.2.4. MR (MAGNETICKÁ REZONANCE)	37
4.2.5. IVUS (INTRAVASKULÁRNÍ ULTRAZVUK)	38
4.2.6. EBCT (ELECTRON- BEAM CT)	38
5. PREVENCE ATEROSKLERÓZY	39
5.1. ZMĚNA ŽIVOTNÍHO STYLU	41
5.2. POHYBOVÁ AKTIVITA	42
5.3. OBEZITA A REDUKCE HMOTNOSTI	44
5.3.1. DIETA	46
5.3.2. POHYBOVÁ AKTIVITA	46
5.3.3. BEHAVIORÁLNÍ INTERVENCE	46
5.3.4. FARMAKOTERAPIE	47
5.3.5. CHIRURGICKÁ TERAPIE	47
5.4. LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU	48
5.4.1. BEHAVIORÁLNÍ INTERVENCE	49
5.4.2. FARMAKOTERAPIE	50
5.5. DIETA	51
5.6. TERAPIE HYPERTENZE	52
5.6.1. ANTIHYPERTENZIVA	54
5.6.2. NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERTENZE	59
5.7. TERAPIE DYSLIPIDÉMIE / HYPERLIPOPROTEINÉMIE	60
5.7.1. DIETNÍ OPATŘENÍ	63
5.7.2. FARMAKOTERAPIE	65

5.8. DALŠÍ PREVENTIVNÍ FARMAKOLOGICKÉ POSTUPY	68
5.9. VYŠETŘENÍ NEJBLIŽŠÍCH PŘÍBUZNÝCH	68
5.10. METABOLICKÝ SYNDROM	69
5.11. KOMPENZACE DIABETES MELLITUS A PORUŠENÉ GLUKÓZOVÉ TOLERANCE	69
5.11.1. POHYBOVÁ AKTIVITA U DM	70
5.11.2. FARMAKOTERAPIE U DM 2. TYPU.	70
ZÁVĚR	71
SOUHRN	72
SUMMARY	72
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	73
SEZNAM PŘÍLOH	74
ZKRATKY	81

ÚVOD

Tématu aterosklerózy a jejím komplikacím je v současné době věnována velká pozornost, protože patří mezi velmi časté onemocnění a na komplikace jí způsobené umírá velký počet osob. Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou příčinou 30% všech úmrtí na celém světě. V ČR jsou KVO hlavní příčinou úmrtí (v roce 2004 se podílela KVO na celkové úmrtnosti z 51,4%).⁸

Téma jsem si zvolila proto, že mě zajímá a ve své lékařské praxi se s ním jistě setkám. Považuji prevenci aterosklerózy za lepší řešení, než léčit komplikace či následky tímto onemocněním způsobené.

1. ATEROSKLERÓZA

Ateroskleróza je chronické onemocnění cévní stěny, probíhá dlouhodobě. V intimě dochází ke kumulaci cholesterolu a fibrózní tkáň, pozorujeme i změny v medii. Mnoho let má asymptomatický průběh, obvykle se manifestuje až svými komplikacemi: ischemickou chorobou srdeční (ICHS), ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP) a ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK). Příčinou těchto komplikací jsou aterosklerotické pláty v cévní stěně. Zúží lumen a tím dochází k obliteraci s následnou ischemií příslušné části orgánu.^{2,3}

Etiopatogeneze aterosklerózy je multifaktoriální, na vzniku se podílí mnoho rizikových faktorů (např. dyslipidémie, hypertenze, kouření cigaret, obezita, diabetes mellitus a další). Tyto faktory poškozují endotel a způsobují jeho dysfunkci.

Název ateroskleróza pochází z řeckého athera (ovesná kaše) a scleros (tvrdý). Aterosklerotické změny byly nalezeny i na egyptských mumiích (z 15. stol. př. Kr.) i na CT ledového muže (kalcifikace v karotidách).³

Arterioskleróza je tvrdnutí arterií, často synonymum pro aterosklerózu. Ateroskleróza je ale příčinou arteriosklerózy.

1.1. STRUKTURA A FUNKCE CÉVNÍ STĚNY

1.1.1. Struktura cévní stěny

Vnitřní výstelku cévní stěny (směrem do lumen cévy) tvoří jedna vrstva **endoteliálních buněk**. Povrch endoteliálních buněk (směrem do cévního lumen) je pokryt vrstvou polysacharidů, glykosaminglykanů a glykoproteinů. Endoteliální buňky obsahují i kontraktilní proteiny (aktin, myozin a tropomyozin), které jsou uspořádané do několika struktur. Podílejí se také na remodelaci endotelu a na regulaci permeability endotelu pro organické molekuly a buňky.²

Intima je část cévní stěny od endotelu k medii. Pod endoteliálními buňkami obsahuje intima pojivovou tkáň, elastická vlákna, myointimální buňky (podobné buňkám hladké svaloviny) a ojedinelé makrofágy. Hladké svalové buňky jsou dvojího typu: kontraktilní a syntetické. Extracelulární matrix tvoří až 60% objemu intimy a je syntetizovaná endoteliálními buňkami, hladkými svalovými buňkami a makrofágy. Obsahuje proteoglykany (chondroitin sulfát, dermatan sulfát, heparin sulfát), kolagen, elastin, fibronectin a laminin. Obsah proteoglykanů se zvyšuje s věkem a také v průběhu rozvoje aterosklerózy. Kolagen je v intimě syntetizován intimálními buňkami (kolagen III. typu) a buňkami hladké svaloviny (kolagen I. typu - zvyšuje se s věkem). Elastická vlákna jsou syntetizovaná hladkými svalovými buňkami i buňkami endoteliálními.²

Medie obsahuje elastickou tkáň a hladké svalové buňky.²

Adventicie obsahuje fibroblasty, kolagenní vlákna I. typu, elastická vlákna, nervová zakončení a vasa vasorum. Vasa vasorum zásobuje živinami zevní část medie a zevní vrstvy velkých arterií.

1.1.2. Funkce endoteliálních buněk

Mezi základní funkce endoteliálních buněk patří:

- **Regulace permeability.** Přes endotel normálně prochází voda, ionty, živiny, bílkoviny krevní plazmy, lipoproteiny a některé buňky (např. monocyty). Rychlost transportu je závislá na koncentraci těchto látek v plazmě, velikosti a náboji molekul a také na věku a krevním tlaku. Buňky endotelu mají LDL- receptory a receptory pro inzulin a histamin. Mají též vazebná místa pro některé hormony a léky.²
- **Udržení nesmáčivého a antitrombotického povrchu (včetně kontroly hemostázy).** Nesmáčivý povrch endotelových buněk je zajišťován negativním elektrostatickým nábojem, sekrecí oxidu dusnatého (NO) i prostacyklinu (inhibuje agregaci trombocytů). V membráně endotelových buněk je obsažen trombomodulin (Trombomodulin váže trombin a mění ho na aktivátor proteinu C. Aktivovaný protein C inaktivuje faktor Va a VIIa, což působí proti vzniku trombu.). Endotelové buňky syntetizují aktivátor plazminogenu a glykosaminoglykany (které inaktivují faktor X). Na normálně funkční endotel tedy neadherují trombocyty ani leukocyty.²
- **Syntéza extracelulární matrix intimy.**
- **Regulace cévního tonu.** Cévní tonus je zajišťován syntézou vazokonstrikčních a vazodilatačních faktorů. Nejvýznamnějším vazodilatačním působkem je oxid dusnatý (NO, též EDRF- endotelium derived relaxing factor), dále prostacyklin a EDHF (endotelin- derived hyperoplarising factor). Vazokonstrikčně působí především endotelin, ale i tromboxan A₂.²
- **Regulace remodelačních a reparačních procesů.**
- **Produkce mnoha faktorů.** Při endotelové dysfunkci produkují buňky endotelu řadu cytokinů, chemokinů a růstových faktorů, které modifikují další progresi aterosklerotické léze.²

Endotelové buňky na svém povrchu exprimují molekuly důležité pro mezibuněčné interakce: VCAM-1, ICAM-1, selektiny E a P. Tyto molekuly umožňují navázání buněk imunitního systému (monocytů a dalších).⁹

Dále produkují:

- růstové faktory: PDGF, FGF, TGF. Mají mitogenní účinek a indukují proliferaci vazivové tkáně.
- IL-1, TNF- α a MCP-1. Vedou k amplifikaci zánětu a působí chemoatrakci monocytů.
- M-CSF a GM-CSF. Mají mitogenní účinky a přispívají k aktivaci makrofágů.⁹

Přehled faktorů tvořených endoteliálními buňkami je uveden v tab. 1.1.

Tab. 1.1. Faktory tvořené v endoteliálních buňkách (2)

VÝZNAMNÉ FAKTORY TVOŘENÉ V ENDOTELIÁLNÍCH BUŇKÁCH	
<p><u>VAZODILATAČNÍ</u> NO (EDRF) Prostacyklin EDHF Typ C natriuretického peptidu</p>	<p><u>VAZOKONSTRIKČNÍ</u> Endotelin Tromboxan A₂ Prostaglandin H₂</p>
<p><u>ANTITROMBOTICKÉ</u> TPA</p>	<p><u>PROTROMBOTICKÉ</u> PAI-1</p>
<p><u>INHIBITORY RŮSTU</u> NO Prostacyklin Typ C natriuretického peptidu</p>	<p><u>PRORŮSTOVÉ</u> Endotelin Angiotensin II Superoxidový radikál</p>
<p><u>PROTIZÁNĚTLIVÉ</u> NO</p>	<p><u>PROZÁNĚTLIVÉ</u> TNF-α Superoxidový radikál</p>

1.1.3. Ostatní složky cévní stěny

Hladké svalové buňky jsou dvojího typu: kontraktilní a syntetické. Vznikají z hladkých svalových buněk medie. Syntetický typ je stimulován PDFG, FGF a TGF k proliferaci a k sekreci extracelulární matrix intimy.⁹ Na svém povrchu mají též LDL-receptory a vychytávají tak lipoproteiny. Během aterogeneze je tato jejich funkce vystupňována.²

Makrofágy. Normálně je ve zdravé intimě přítomno jen malé množství makrofágů. Jestliže se intima zesiluje, stoupá i počet makrofágů (jejich počet tedy stoupá i v průběhu aterogeneze). Makrofágy remodelují intimu- produkují proteinázy, které modifikují strukturu extracelulární matrix, a růstové faktory pro endotelové buňky a buňky hladké svaloviny. Makrofágy váží a prezentují antigeny a produkují cytokiny. Dále mají funkci scavengerů- fagocytují odumřelé buňky, imunokomplexy a oxidované nebo jinak změněné lipoproteiny. Během aterogeneze kumulují lipidy a mění se v pěnové buňky. Mají tedy rozhodující úlohu při vzniku aterosklerózy.²

Extracelulární matrix je strukturální složkou intimy. Zajišťuje permeabilitu- v intimě se vyskytují stejné bílkoviny jako v plazmě. Obsah bílkovin v intimě závisí na jejich plazmatické koncentraci a velikosti molekuly. LDL částice mají afinitu k chondroitin sulfátu proteoglykanů, ale jejich koncentrace v intimě závisí hlavně na jejich plazmatické koncentraci. Extracelulární matrix také reguluje proliferaci buněk (heparin sulfát může inhibovat proliferaci).²

1.2. TEORIE VZNIKU ATEROSKLERÓZY

Patogeneze aterosklerózy není zatím zcela jasná a existuje více teorií popisujících její vznik. Kromě klasických rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidémie/ hyperlipoproteinémie, kouření, DM atd.) mají na vzniku aterosklerózy podíl i faktory fyzikální - rozhodují o lokalizaci aterosklerotického ložiska.²

1.2.1. Lipidová teorie

Podle této teorie je příčinou aterosklerózy nahromadění lipidů (LDL, VLDL, IDL) v cévní stěně. Zvýšený průnik lipidů do cévní stěny je dán jejich zvýšenou koncentrací v krvi. V intimě jsou lipidy vychytávány makrofágy. Tím dochází k intracelulární akumulaci lipidů a přeměně makrofágů na buňky pěnové. Pěnové buňky jsou pak základem aterosklerotického ložiska.²

1.2.2. Teorie endoteliálního poškození

Za primární příčinu rozvoje aterosklerózy je považováno poškození endotelu. Na poškozený endotel adherují trombocyty. Trombocyty produkují růstové faktory (PDGF) a dochází ke stimulaci proliferace hladkých svalových buněk a syntéze extracelulární matrix. Chemotaktické faktory přitahují monocyty a ty se pak přeměňují v makrofágy. Ukládání lipidů je podle této teorie sekundární.²

1.2.3. Teorie endoteliální dysfunkce

Primární příčinou vzniku aterosklerózy je endoteliální dysfunkce- nenápadné lokalizované poškození endotelu. Není porušena jeho integrita, ale jsou poškozeny jeho funkce- endotelové buňky mají zvýšenou propustnost pro některé molekuly a produkují různé faktory.

Dochází k nerovnováze mezi vazoaktivními mechanismy a hemokoagulačními faktory (prokoagulační, protrombotické X antikoagulační, antitrombotické). Vzniká převaha vazokonstrikčních, prokoagulačních a protrombotických pochodů a aktivace zánětlivých a proliferačních dějů.

Zvyšuje se adheze a agregace trombocytů na endotel a tím dochází ke zvýšenému uvolňování růstových faktorů (především PDGF). Chemotaktické faktory přitahují další monocyty z nichž se stávají makrofágy.

Lipoproteiny, fibrinogen a další proteiny poškozeným endotelem snáze pronikají a infiltrují cévní stěnu. V cévní stěně jsou lipoproteiny oxidovány. Oxidované lipoproteiny aktivují makrofágy a dochází tak k další progresi aterosklerózy.

Zvýšená koncentrace LDL-C může iniciovat proces endotelové dysfunkce a aterosklerózy (např. u familiární hypercholesterolemie).²

Příčiny endotelové dysfunkce:

- mechanické poškození endotelu - hypertenze (turbulentní proudění)
- metabolické a toxické- zvýšená koncentrace LDL-C, Lp(a), homocysteinu, katecholaminů, angiotenzinu II
 - metabolický syndrom, DM, kuřáci
 - toxiny, léky (cytostatika)
- infekční- Chlamydia pneumonie, Helicobacter pylori, CMV, HSV.^{1,2}

1.2.4. Infekční teorie

V nedávné době se této teorii věnovala velká pozornost. Protože ateroskleróza je chronický zánětlivý proces, předpokládá se, že etiologickým agens vyvolávajícím endotelovou dysfunkci jsou chronické bakteriální a virové infekce (možná aktivace imunitního systému a z toho vyplývající zvýšená tvorba imunitních komplexů. Imunitní komplexy vyvolávají endotelovou dysfunkci a aktivují zánětlivý proces v cévní stěně. Dochází k akumulaci lipidů makrofágy a uvolňování cytokinů.).^{1,2}

Předpokládané infekční agens: Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, CMV a HSV.

Chlamydia pneumoniae je G⁻ (gram negativní) intracelulární patogen způsobující infekty horních cest dýchacích. Byla nalezena v aterosklerotických lézích a v arteriích postižených aterosklerózou. Nález Chlamydií v aterosklerotických lézích ale nemusí znamenat, že jsou příčinou procesu aterosklerózy. Monocyty mohou být Chlamydiemi infikovány a později se dostanou do aterosklerotických lézí.

Chlamydie jsou citlivé na makrolidy, proto proběhly studie, které chtěly posoudit průkaz pozitivního vlivu léčby makrolidy na incidenci koronárních příhod a kardiovaskulární mortality. Podle některých studií mělo podávání makrolidů pozitivní efekt (ROXIS-roxithromycin- pokles kardiovaskulární mortality), podle jiných studií bylo podávání makrolidů bez efektu (ACADEMIC- azitromycin).²

CMV způsobuje infekce probíhající většinou subklinicky nebo latentně. Nemocní po revaskularizaci mají častěji protilátky proti CMV.²

Infekce by mohla být spíše spouštěcím mechanismem rozvoje endotelové dysfunkce.

1.2.5. Zánětlivá teorie

Hlavními spouštěcími mechanismy zánětu mohou být:

- 1. Oxidované lipoproteiny.** LDL částice jsou uloženy v intimě vázané na proteoglykany. Zde mohou být oxidovány a takto modifikované LDL indukují expresi adhezivních molekul, chemokinů, cytokinů a dalších mediátorů zánětu v buňkách cévní stěny a v makrofázích.
- 2. Další dyslipidémie.** Oxidované mohou být i VLDL a IDL a mohou indukovat zánět.
- 3. Hypertenze.** Zánět se může podílet na rozvoji hypertenze. Angiotenzin II zvyšuje tvorbu IL-6 a VCAM-1.
- 4. Diabetes mellitus.** Hyperglykémie způsobuje vznik modifikovaných molekul (např. AGE- advanced glycation end-products, produkty pokročilé glykace), které zvyšují produkci cytokinů v endoteliálních buňkách.
- 5. Obezita.** Je predispozicí k inzulinové rezistenci, DM a diabetické dyslipidémii. Tuková tkáň sama produkuje cytokiny TNF- α a IL-6. Může se podílet na aterogenezi (bez zprostředkovaného účinku přes inzulin a dyslipidémii).
- 6. Infekce.** V současné době jsou nejvíce zmiňovány protilátky proti Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, HSV a CMV.^{2,3}

Buňky monocytomakrogagové řady mají pravděpodobně centrální úlohu v patogenezi aterosklerózy. Jsou nacházeny téměř ve všech aterosklerotických lézích. Po přechodu do intimy dochází k jejich aktivaci a diferenciaci monocytů v makrofágy. Makrofágy produkují řadu růstových faktorů (např. VEGF), zánětlivých mediátorů (např. IL-1, IL-2, TNF α , IFN γ), enzymů a dalších substancí, které vedou k aktivaci dalších buněk.⁹

Makrofágy zeslabují fibrózní kryt proteolytickými enzymy (MMPs- matrixmetaloproteinázy : kolagenázy, gelatinázy, elastázy atd.). MMPs produkují i pěnové buňky.^{2,9}

V aterosklerotických lézích se vyskytují také T-lymfocyty. V počáteční fázi aterosklerózy patří především k Th-1 subpopulaci a produkují IFN γ , TNF α a IL-2. V pozdější fázi patří k Th-2 subpopulaci produkující IL-4, IL-5, IL-6.⁹

Aktivované T-lymfocyty mají na povrchu CD 40, který aktivuje tvorbu MMPs. IFN inhibuje tvorbu kolagenu.²

Nacházíme též zvýšené hodnoty cirkulujících markerů zánětu: CRP, SAA (sérový amyloid A) a IL-6.

Cytokiny, nalezené v aterosklerotické lézi, shrnuje tabulka 1.2.

Tab. 1.2. Cytokiny v aterosklerotické lézi (3)

Cytokiny	Buňka	Funkce
1. Imunoregulační		
IFN- γ	TB NKB	aktivace makrofágů, EB, HSB produkce NO, regulace scavengerových receptorů
IL-2	TB	proliferace TB
IL-4	TB	proliferace TB, aktivace BB, alergická reakce
2. Prozánětlivé		
TNF- α	M, TB, HSB	adheze molekul, GF, PG, NO, sekrece proteáz, prokoagulace
IL-1	M, EB, HSB	obdobné jako TNF- α
IL-6	M, TB, EB, HSB	proteiny akutní fáze, aktivace BB
3. Chemokiny		
MCP-1	M, EB, HSB	atrahuje monocyty a BB
IL-8	M, TB, EB, HSB	atrahuje granulocyty
4. Růstové faktory		
PDGF	T, M, EB, HSB	proliferace HSB
bFGF	HSB, EB	proliferace HSB a EB
VEGF	M, HSB	proliferace EB
TGF- β	T, M, EB, HSB	regulace růstu, protizánětlivý účinek, fibrogenní
M-CSF	M, TB, EB	stimulace diferenciac M, exprese scavengerových receptorů
GM-CSF	M, TB, EB	diferenciac monocyty a granulocyty

TB- T buňka, BB- B buňka, NKB- natural killer buňka, M- makrofágy, EB- endoteliální buňky, HSB- hladké svalové buňky, GF- růstové faktory, NO- oxid dusnatý, PG- prostaglandiny, T- trombocyty, bFGF- bazický růstový faktor z fibroblastů

1.3. FYZIKÁLNÍ FAKTORY V ROZVOJI ATEROSKLERÓZY

Rizikové faktory, jako je zvýšený LDL-cholesterol, kouření, hypertenze a diabetes mellitus, působí na všechny arterie v těle. Nabízí se otázka, proč se ateroskleróza vyskytuje více na určitých místech. Odpovědí mohou být právě fyzikální faktory, které mohou změnit metabolickou aktivitu a permeabilitu endotelových buněk a způsobit jejich poškození.^{2,3}

Aterosklerotická ložiska mají predilekční místa svého vzniku. Nejčastější lokalizace aterosklerotických ložisek:

1. **Koronární** arterie: zde jsou nejvíce postiženy hlavní kmeny arterií, především v místech větvení. Predilekčně se ateroskleróza vyskytuje v epikardiálních částech arterií. Nejčastěji postižena RIA (58%), ACD (33%), RC (25%) a nejméně kmen ACS (16%).
2. **Aorta**: oblouk aorty, místa odstupu velkých krčních arterií, hrudní aorta, bifurkace břišní aorty
3. **Femorální, tibiální a popliteální** arterie: místa větvení arterií
4. **Karotidy, cerebrální** arterie (Willisův okruh): tyto arterie mívají okrskovité postižení aterosklerózou, které se nejdříve objevuje v karotidách na úrovni mozkové báze, bazilárních a vertebrálních arteriích.^{2,3}

Existence predilekčních míst ukazuje, že v rozvoji aterosklerózy hrají roli i fyzikální faktory.²

Fyziologickou adaptací na některé fyzikální faktory (TK, rychlost proudění krve) je difuzní nebo excentrické zesílení intimy. Excentrické zesílení se nachází nejčastěji v místě větvení arterií (především v karotidách, koronárních, mozkových a renálních arteriích). Aterosklerotické léze se vyvíjí na místech tohoto adaptivního zesílení intimy.²

1.3.1. Shear stress (smykový stres)

Shear stress je síla způsobená pulzovou vlnou, která působí na endotel kolmo ve směru toku krve. Má přerušovaný charakter (podle pulzové vlny). Stimuluje syntézu NO, který působí relaxaci cévy.

Pulzová vlna je přerušována v místech větvení arterií- klesá zde tedy shear stress a tím i syntéza NO.²

1.3.2. Kompresie arterií

Ateroskleróza se zpravidla nerozvíjí v intramurálních částech koronárních arterií. Při systole jsou intramurální arterie komprimovány a krev je vytlačena do epikardiálních částí arterií. Je zde tedy časově omezen kontakt LDL částic a monocytů s endotelem.²

1.3.3. Charakter proudění krve

Rychlost proudění krve je největší v centru, směrem k okraji se zpomaluje. U endotelu je přechodná hraniční vrstva tvořená jen plazmou. Čím je tato vrstva silnější, tím snáze z ní přecházejí LDL částice do endotelu. Zvýšená rychlost krve v místech rozdělení toku způsobuje vznik silnější přechodné hraniční vrstvy a LDL částice tak snadněji vstupují do endotelu.

V místech větvení arterií (typu Y, T) vznikají víry a krev naráží na okraje cévní stěny (turbulentní proudění) a mechanicky ji poškozuje. V místech, kde není větvení arterií, je proudění laminární a cévu nepoškozuje.²

1.4. FAKTORY MODIFIKUJÍCÍ ROZVOJ ENDOTELOVÉ DYSFUNKCE

1.4.1. Oxid dusnatý

Oxid dusnatý (NO) je syntetizován v endotelových buňkách (enzym: endoteliální NO syntáza).

Syntézu NO stimulují shear stress, snížený pO₂ (parciální tlak kyslíku v krvi) a estrogeny.²

Funkce NO:

- vazodilatace (relaxace hladkých svalových buněk, acetylcholin dependentní relaxace)
- inhibice adheze a agregace trombocytů
- inhibice proliferace hladkých svalových buněk
- tlumí syntézu chemotaktických faktorů pro monocyty
- blokuje adhezi leukocytů k endotelu.²

V aterosklerotickém ložisku je snížená dostupnost NO (syntéza NO je snížena přímou inhibicí indukibilní NO syntázy působením oxidovaných LDL⁹) a zvýšená spotřeba NO při reakci s radikály.²

Nedostatečná syntéza NO způsobuje:

- zvýšenou sekreci chemotaktických faktorů pro monocyty (MCP- 1, monocyte chemotactic protein), M-CSF
- zvýšený vstup monocytů do cévní stěny (kumulace LDL, pěnové buňky)
- zvýšenou peroxidaci lipoproteinů
- zvýšenou adhezi a agregaci trombocytů.²

Nedostatečná syntéza a zvýšená degradace NO vede k poruše vazodilatace, k prozánětlivým, proagregačním a prokaogulačním pochodům.²

1.4.2. Endotelin

Endotelin je produkován endotelovými buňkami, jeho funkcí je vazokonstrikce. Při ateroskleróze nacházíme zvýšenou koncentraci endotelinu.²

1.4.3. Růstové faktory a cytokiny

Ateroskleróza je zánětlivý proces. Dochází k průniku monocytů pod endotel, proliferaci makrofágů i hladkých svalových buněk, k degradaci extracelulární matrix a infiltraci aterosklerotické léze T- lymfocyty.

Makrofágy, trombocyty a možná i endoteliální buňky produkují růstové faktory: PDGF a TGF. PDGF indukuje růst a dělení buněk pojivové tkáně (fibroblasty, hladké svalové buňky). Makrofágy dále produkují IL-1 a TNF α (stimulují proliferaci hladkých svalových buněk).²

1.4.4. LDL

Nativní LDL se naváží na LDL-receptor (LDL-R) a endocytózou vstupují do buňky. Koncentrace LDL v intimě závisí na plazmatické koncentraci LDL. Vysoké koncentrace LDL mohou způsobit endotelovou dysfunkci.

LDL jsou v lyzozymech endotelových buněk degradovány a použity jako zdroj cholesterolu nebo jsou transcytózou transportovány do intimy.

LDL se váží na proteoglykany, čímž se prodlužuje čas trvání v intimě a vzrůstá pravděpodobnost jejich oxidace.

Vstup LDL do makrofágů se děje cestou LDL-receptorů. Když je v makrofágu dostatek cholesterolu, dochází k zpětnovazebnému snížení počtu LDL-R a další LDL částice už do makrofágů nemohou vstupovat.

Oxidované LDL jsou odstraňovány pomocí scavengerových receptorů makrofágů. Tato cesta není inhibována zpětnou vazbou a dochází k nahromadění LDL v makrofázích, které se tím mění na pěnové buňky. ^{1, 2}

1.4.5. HDL

HDL částice brání vzniku endotelové dysfunkce odstraňováním přebytečného cholesterolu z cévní stěny (protektivní působení HDL).

HDL v krvi stoupají při pravidelném tělesném cvičení a po malých dávkách alkoholu. Fyziologicky jsou vyšší u žen. ²

1.4.6. Kouření

Cigaretový kouř má přímý vliv na endotelové buňky. Zvyšuje se tvorba volných radikálů, dochází k poruše vazodilatace. Zvýšený oxidativní stres zvyšuje oxidaci LDL. ²

1.4.7. Hypertenze

Hypertenze může způsobit mechanické poškození endotelu. Při hypertenzi je také snížena odpověď na acetylcholin a tím porušena vazodilatace.

Hypertenze zřejmě indukuje oxidativní stres v cévní stěně a vzniká superoxidový radikál. Při zvýšené aktivitě systému RAA (renin- angiotenzin- aldosteron) klesá syntéza NO a převažuje vazokonstrikční endotelin. ²

1.4.8. Diabetes mellitus

Hyperglykémie způsobuje zvýšenou glykaci proteinů, tedy i LDL. Glykované LDL jsou náchylnější k oxidaci.

Při DM je také zvýšená syntéza vazokonstrikčních prostaglandinů.

Endotelové buňky narušuje i glykovaný albumin. ^{1, 2}

1.5. STUPNĚ VÝVOJE ATEROSKLERÓZY

Ateroskleróza je celkové onemocnění, ale léze vznikají nejčastěji na určitých predilekčních místech velkých a středních arterií.

Předpokládaný vznik aterosklerotických lézí je uveden na obrázku 1.1.

Patologicko- anatomicky rozlišujeme:

1. časně léze, tukové proužky
2. fibrózní a ateromové pláty
3. stádium komplikací³

Tukové proužky. Nejčastější forma aterosklerózy, vyskytuje se již u dětí. Nachází se především v intimě velkých arterií. Mohou se dále vyvíjet v další aterosklerotické léze nebo mohou i regredovat.

Makroskopicky jsou tukové proužky žluté barvy, neprominují do lumen a neovlivňují tedy průtok krve arterií.

Mikroskopicky pozorujeme pěnové buňky a T- lymfocyty.³

Fibrózní pláty = ateromy jsou ohraničená tuhá ložiska promínající do lumen.

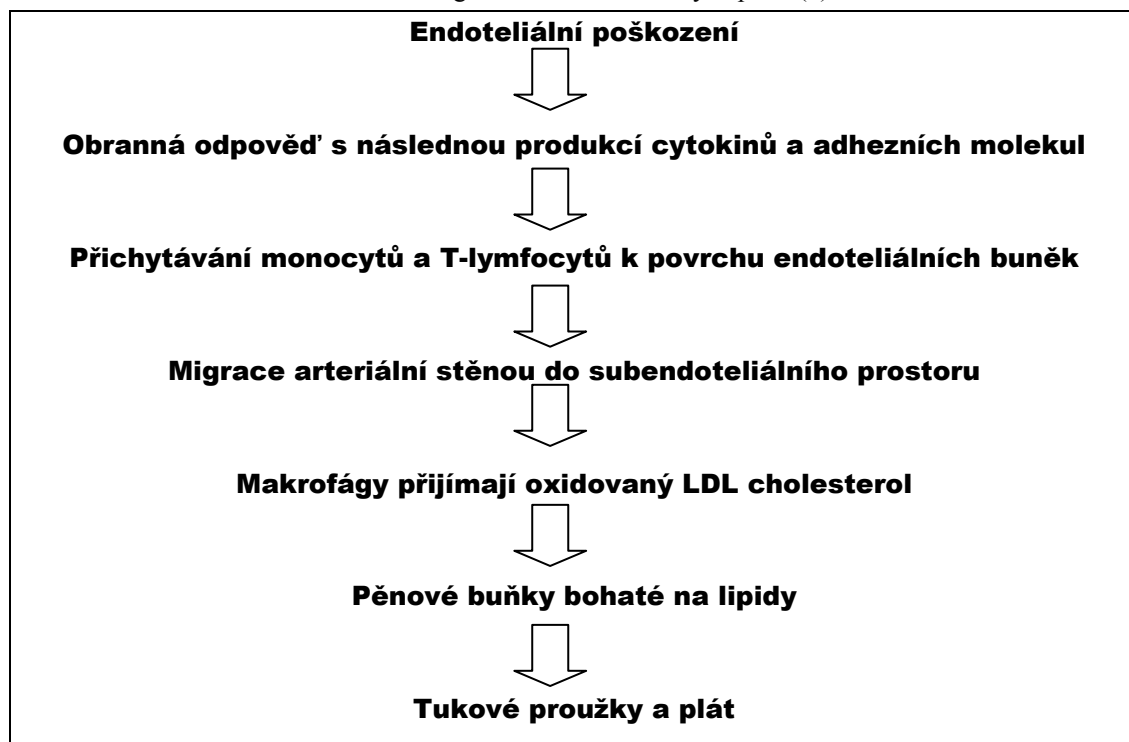
Makroskopicky jsou bledě šedé až žluté (podle obsahu lipidů).

Mikroskopicky nacházíme proliferující buňky hladké svaloviny s lipidovými kapénkami, makrofágy s akumulovanými lipidy (pěnové buňky), lymfocyty, kolagenní vlákna i volná depozita lipidů.

Hlubší vrstvy mohou nekrotizovat. Nekrotická ložiska obsahují cholesterolové krystaly a mohou také kalcifikovat.³

Komplikované léze. Vznikají z fibrózních plátů kalcifikací a degenerativními změnami (ulcerace, ruptura). Na ně pak adherují trombocyty, agregují, vzniká trombus a ten uzavírá arterii.³

Obr. 1.1. Patogeneze aterosklerotických plátů (3)



1.5.1. Klasifikace aterosklerotických lézí

V současné době se užívá **Klasifikace aterosklerotických lézí podle AHA** (American Heart Association), která tyto léze dělí na 6 typů (viz. též obr. 1.2.).^{2,3}
Typy I- III jsou prekurzorové léze, typy IV-VI jsou vyvinuté léze.

- **I. typ: Izolované pěnové buňky**

V intimě nacházíme makrofágy, které obsahují lipidové kapénky v cytoplasmě. Můžeme je nalézt v koronárních arteriích již u dětí.

- **II. typ: Tukové proužky (fatty streaks)**

Je to vrstva pěnových buněk (přeměněné makrofágy s kapénkami lipidů). Lipidy jsou tedy uloženy intracelulárně. Ojediněle zde nacházíme lipidové kapénky uložené extracelulárně. Lipidové kapénky obsahují estery chlesterolu, kys. olejovou a kys. linoleovou.

Makroskopicky pozorujeme žluté proužky, tečky a skvrny na povrchu intimy.

Tyto léze postupně přibývají v abdominální aortě po 30. roce věku. V ascendentní aortě mají tukové proužky již děti ve věku 2-15 let.

Typ II se dále dělí na podtyp IIa a IIb.

IIa- tyto léze dále progredují. Obsahují více hladkých svalových buněk, extracelulární matrix, makrofágy, T-lymfocyty a pěnové buňky. Tukové kapénky jsou hlouběji v intimě.

IIb- tyto léze již neprogredují nebo progredují pomalu nebo progredují jen u osob s hyperlipoproteinémií.

- **III. typ:**

Extracelulárně uložené lipidy (pod proužky makrofágů a pěnových buněk) rozštěpují strukturu hladkých svalových buněk v intimě. Obsahují více volného cholesterolu, mastných kyselin a triacylglycerolů než typ II. Ve vyvinutých lézích jsou extracelulárně uložená depozita lipidů, která deformují intimu (může docházet k ischemii).

- **IV. typ: Aterom**

Aterom je dále vyvinutý typ III s hustým nahromaděním extracelulárních lipidů (= lipidové jádro) vzniklých rozpadem pěnových buněk. Obsahuje krystaly cholesterolu a depozita kalcia. Mezi endotelem a lipidovým jádrem jsou makrofágy, pěnové buňky a hladké svalové buňky s obsahem lipidových kapének. Makrofágy jsou v centru, hladké svalové buňky a lymfocyty na okraji léze. Ateromy jsou přítomny již u osob ve věku 30 let. Většinou jsou klinicky němé.

- **V. typ:**

Obsahuje pojivovou tkáň, více kolagenu a hladkých svalových buněk. Na okraji lipidového jádra jsou kapiláry. Rozeznáváme 3 podtypy, které se liší převažujícím obsahem pojivové tkáně.

Va- fibroaterom, odpovídá předchozímu popisu, obsahuje lipidové jádro (někdy i více lipidových jader).

Vb- v lézi se nachází kalcifikace.

Vc- 1.typ: neobsahuje lipidové jádro a má malý obsah lipidů. Způsobuje významné zúžení cévy. 2.typ: je měkká hnědá gelatinózní léze, obsahuje edematózní tekutinu a fibrinogen (ten stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny).

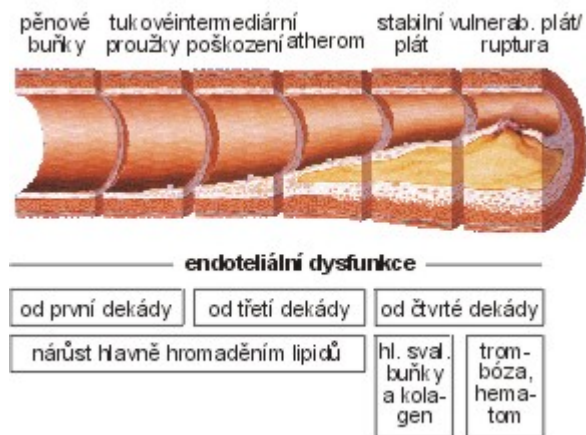
- **VI. typ: Komplikovaná léze**

Je to léze typu IV nebo V komplikovaná rupturou, hematmem nebo trombózou. Rozlišujeme 3 podtypy.

VIa- dochází k ruptuře povrchu (a tím k aktivaci koagulační kaskády, agregaci trombocytů a vzniká trombus. Projeví se ischemií příslušné oblasti).

VIb- hematom nebo hemoragie.

VIc- trombóza nasedající na aterosklerotickou lézi. Je nejčastější příčinou akutního koronárního syndromu (IM, nestabilní AP, náhlá smrt).



Obr. 1.2. Vývoj aterosklerózy (Stary, 1995; materiál "IMPPACT", BMS ČR) (převzato z 2)

1.5.2. Aterosklerotický plát

Struktura plátu. Aterosklerotický plát se skládá z lipidového jádra. Od endotelu je jádro odděleno fibrózním krytem (čepička). Pod fibrózním krytem se nachází hladké svalové buňky a makrofágy. Makrofágy pohlcují oxidované LDL částice (přes scavengerové receptory) a takto aktivované makrofágy produkují cytokiny a růstové faktory. Cytokiny a růstové faktory přitahují do intimy hladké svalové buňky. Hladké svalové buňky produkují extracelulární matrix (kolagen, elastin) a vytváří tak kryt plátu.²

Lipidové jádro se skládá z extracelulárně umístěných lipidů uložených v intimě. Obsahuje hlavně cholesterol a jeho estery, málo kolagenu a na periferii pěnové buňky. Měkkost jádra způsobují estery cholesterolu, tuhost cholesterolové krystaly. Do jádra se cholesterol a jeho estery dostávají z rozpadlých pěnových buněk. V časně fázi se do jádra dostávají i přímým transportem z krve přes extracelulární matrix. Lipidové jádro je vysoce protrombogenní.²

Fibrózní kryt. Hladké svalové buňky produkují kolagen, který tvoří fibrózní kryt (čepičku). Jejich nedostatečný počet nebo porušená funkce způsobují nedostatek kolagenu-plát je náchylnější k ruptuře. Proteolytické enzymy, produkované makrofágy, mohou zeslabovat fibrózní kryt (tento kryt má pak nízkou odolnost proti mechanickému stresu).²

O stabilitě či nestabilitě plátu rozhoduje spíše jeho složení než velikost.

Stabilní plát má malé lipidové jádro, málo makrofágů a lymfocytů. Fibrózní kryt je silný a obsahuje velké množství kolagenu, který je syntetizován hladkými svalovými buňkami. Obsahuje také elastická vlákna a má tuhý povrch.

Nejčastěji se jedná o lézi typu Vc.

Tyto pláty bývají hemodynamicky významné a mohou omezovat průtok krve za stenózou. Klinicky se projevují jako stabilní angina pectoris nebo klaudikační obtíže. Důležité je, že tyto pláty jsou stabilní po mnoho let a pacienta obvykle neohrožují na životě.²

Nestabilní plát je měkký. Lipidové jádro je velké, polotekuté a obsahuje estery cholesterolu, pěnové buňky a T-lymfocyty. Fibrózní kryt je tenký, obsahuje malé množství hladkých svalových buněk a tím i malé množství kolagenu.

Nejčastěji se jedná o lézi typu IV a Va.

Tyto pláty nebývají hemodynamicky významné a jsou nezjistitelné při angiografickém vyšetření. Způsobují ale akutní koronární příhody (asi 80%). Díky tenkému fibróznímu krytu snadno dochází k obnažení subendoteliálních prostor a aktivaci koagulační kaskády. Nejčastěji dochází k ruptuře plátu s nasedající nástěnnou trombózou (klinicky se projevují jako akutní IM nebo nestabilní angina pectoris).²

Charakteristika stabilního a nestabilního plátu je shrnuta v tab. 1.3.

Tab. 1.3. Složení stabilního a nestabilního plátu (2)

STABILNÍ PLÁT	NESTABILNÍ PLÁT
<ul style="list-style-type: none">▪ Malé lipidové jádro (krystaly cholesterolu)▪ Silný fibrózní kryt (vysoký obsah kolagenu)▪ Reparativní procesy	<ul style="list-style-type: none">▪ Velké lipidové jádro (estery cholesterolu)▪ Tenký fibrózní kryt (nízký obsah kolagenu)▪ Zánětlivé procesy

Stabilizace plátu. Stabilní a nestabilní plát mohou přecházet jeden v druhý.

Ke stabilizaci plátu je třeba odstranit ovlivnitelné rizikové faktory, které způsobují endotelovou dysfunkci: přestat kouřit, terapeuticky ovlivnit hypertenzi a hyperlipoproteinémii / dyslipidémii, kompenzovat diabetes mellitus a další (tab. 1.4.).

Dojde-li ke snížení LDL-C, sníží se obsah cholesterolu v lipidovém jádře aterosklerotického plátu a jádro se zmenší.

Faktory, které ovlivňují stabilitu či nestabilitu plátu jsou uvedeny v tab. 1.4.

Tab. 1.4. Faktory ovlivňující stabilitu a nestabilitu plátu (podle 2)

STABILIZACE PLÁTU	DESTABILIZACE PLÁTU
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓LDL, ↑HDL ▪ Nekouřit ▪ Terapie hypertenze ▪ Kompenzace DM ▪ Farmakoterapie: hypolipidemika ACEI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓HDL, ↑LDL ▪ Kouření ▪ Hypertenze ▪ DM ▪ Homocystein

Remodelace cévní stěny. V průběhu aterosklerózy dochází k remodelaci cévní stěny (klasická představa byla, že s růstem plátu se lumen postupně zužuje). Může tedy být přítomna významná aterosklerotická léze bez toho, aniž by bylo zúženo lumen. Jak aterosklerotický plát roste, roztlačuje vnitřní elastickou membránu v intimě a céva se kompenzatorně rozšiřuje. Čím větší je plát, tím více se arterie rozšiřuje, aby byl zachován průtok krve. Kromě toho excentrický vznik fibrózních plátů způsobuje, že zbývající zdravá cévní část se při průchodu pulzových vln více dilatuje. V pokročilých stádiích může plát promínavat do lumen a obliterovat cévu.²

Proces remodelace cévní stěny je adaptačním mechanismem: čím větší je aterosklerotický plát, tím více se arterie rozšiřuje, aby byl zachován průtok krve a aby nedošlo k ischemii. Tento mechanismus sice brání rozvoji stenózy, může ale zvyšovat riziko akutní koronární příhody tvorbou nestabilního plátu.²

Trombóza plátu. Trombus může být buď nástěnný nebo může obliterovat lumen (což také závisí na rychlosti spontánní fibrinolýzy). Lipidové jádro aterosklerotického plátu má největší protrombogenní vlastnosti- obsahuje také tkáňový faktor (tromboplastin), který aktivuje zevní koagulační systém.²

Faktory, které určují výsledný efekt trombózy:

- charakter a množství trombogenního materiálu
- stupeň stenózy a tvar povrchu plátu (nerovnosti,..)
- stav systémové koagulace (zvýšená koncentrace fibrinogenu a porucha fibrinolýzy zvyšuje pravděpodobnost uzávěru)
- trombogenní substrát²

Kalcifikace plátu. Depozita kalcia se nachází v lézích typu IV- VI. Vyšetřením kalcivého skóre pomocí EBCT kvantifikujeme depozita kalcia v koronárních arteriích. Vysoké kalciové skóre znamená zvýšené riziko koronární příhody (je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy).²

2. RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY

Rizikové faktory (RF):

- mohou přispívat ke vzniku aterosklerózy
- podporují usazování lipidů v cévní stěně
- potencují vznik trombózy
- mohou urychlit manifestaci cévní nestability a insuficience

Rizikové faktory rozdělujeme na rizikové faktory neovlivnitelné a ovlivnitelné (tab. 2.1. a 2.2.).

Tab. 2.1. Základní rizikové faktory aterosklerózy (podle 2,3)

NEOVLIVNITELNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY	OVLIVNITELNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Věk ▪ Pohlaví ▪ Rodinná zátěž ▪ KVO v anamnéze 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperlipoproteinémie/dyslipidémie ▪ Kouření ▪ Arteriální hypertenze ▪ DM, porušená glukózová tolerance ▪ Fyzická inaktivita ▪ Obezita centrálního typu ▪ Metabolický syndrom

Tab. 2.2. Některé další rizikové faktory aterosklerózy (2,3)

KOAGULAČNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY	JINÉ RIZIKOVÉ FAKTORY
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zvýšený Lp(a) ▪ Zvýšený fibrinogen ▪ Zvýšený faktor VII, VIII ▪ Zvýšený PAI-1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zvýšený CRP ▪ Zvýšený homocystein ▪ Zvýšený sérový amyloid A ▪ Zvýšený ferritin

2.1. RIZIKOVÉ FAKTORY NEOVLIVNITELNÉ

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory patří věk, pohlaví, rodinná anamnéza ICHS a KVO v osobní anamnéze (tab. 2.3).

Tab. 2.3. Neovlivnitelné RF aterosklerózy (2, 3, 5)

NEOVLIVNITELNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY
<p>Věk (muži nad 45 let, ženy nad 55 let) RA předčasné ICHS (IM či náhlá smrt)* Pohlaví (mužské) KVO v anamnéze</p>

*u příbuzných 1.stupně- u mužů do 55let,
 u žen do 65 let věku; RA- rodinná anamnéza

2.1.2. Věk

S přibývajícím věkem narůstá pravděpodobnost manifestace aterosklerózy. Za rizikovou hranici považujeme věk nad 45 let u muže a nad 55 let u ženy. U ženy se věková hranice snižuje, pokud je po předčasné menopauze.

2.1.2. Pohlaví

Muži mají vyšší riziko vzniku aterosklerózy než ženy do menopauzy. Po menopauze se riziko vzniku aterosklerózy u ženy zvyšuje (pokud není substituce estrogenu). Příčinou může být protektivní vliv estrogenů, které zvyšují HLD-C.

2.1.3. Rodinná anamnéza ICHS (genetické faktory)

Pozitivní rodinná anamnéza předčasné aterosklerózy znamená manifestaci ICHS (infarktu myokardu nebo náhlé smrti) u příbuzného prvního stupně (rodiče, sourozenci a děti) ve věku nižším než 55 let u muže a nižším než 65 let u ženy.

2.2. RIZIKOVÉ FAKTORY OVLIVNITELNÉ

K hlavním ovlivnitelným rizikovým faktorům řadíme hyperlipoproteinémii / dyslipidémii, arteriální hypertenzi a kouření cigaret (tab. 2.4).

Mezi další ovlivnitelné rizikové faktory patří diabetes mellitus (DM), porušená glukózová tolerance (PGT), hyperinzulinémie, obezita, metabolický syndrom, trombogenní rizikové faktory (fibrinogen, Lp(a), PAI-I, viz tab. 2.2.), nízká fyzická aktivita a další (tab. 2.4).

Tab. 2.4. Ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy (2, 3)

OVLIVNITELNÉ RF - HLAVNÍ	OVLIVNITELNÉ RF - VEDLEJŠÍ
<ul style="list-style-type: none">▪ Hyperlipoproteinémie/Dyslipidémie▪ Kouření▪ Hypertenze	<ul style="list-style-type: none">▪ DM a PGT▪ Obezita▪ Tělesná inaktivita▪ Hyperurikémie▪ Hyperhomocysteinémie▪ Dlouhodobý emoční stres▪ Metabolický syndrom▪ Trombogenní RF (viz.tab 2.2.)

2.2.1. Hyperlipoproteinémie / dyslipidémie

Hyperlipoproteinémie (HLP) je skupina onemocnění charakterizovaná zvýšením plazmatických hladin lipidů a lipoproteinů (LDL-C, TC, TAG).

Dyslipidémie (DLP) je nepochopitelný poměr mezi složkami lipidového spektra. Znamená na jedné straně zvýšení určitého parametru cholesterolového metabolismu (nejčastěji TC a LDL-C) a na druhé straně současně snížení jiného parametru (HDL-C).

Za rizikové považujeme zvýšenou hladinu celkového cholesterolu, zvýšenou hladinu LDL-C, hypertriacylglycerolemii, sníženou hladinu HDL-C a změnu velikosti LDL částic (tab. 2.5.).³

Tab. 2.5. (podle 2, 3)

Lipidové faktory zvyšující riziko aterosklerózy	
▪	↑ LDL
▪	↑ VLDL a IDL
▪	↑ TAG
▪	↓ HDL
▪	Malé denzní LDL
▪	Zbytky chylomikronů
▪	↑ apo B
▪	↓ apo A-I

Cholesterolémie nad 5,0 mmol/l začíná být riziková. Hladina 5-6 mmol/l je mírně zvýšená. Hladina LDL-C 3,4- 4,1 mmol/l je hraniční a nad 4,1 mmol/l je vysoce riziková. U nemocných s manifestní aterosklerózou má být hladina LDL-C pod 2,5 mmol/l.

Zvýšené riziko aterosklerózy je i při hodnotě HDL-C pod 1,0 mmol/l. Negativním rizikovým faktorem je hladina HDL-C nad 1,6 mmol/l.

Normální triacylglycerolémie je pod 2,3 mmol/l (1,7 mmol/l ; tato hodnota se z různých pramenech liší). Zvýšená hladina TAG je samostatným nezávislým rizikovým faktorem vzniku ICHS (vyšší riziko přináší ženám).

Vyšší riziko ICHS je i při zvýšené sérové koncentraci apolipoproteinu B a při snížení hladiny apolipoproteinu A-I.^{1,2,3}

Lipoprotein(a) je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a hraje úlohu v trombogenezi.

Přehled referenčních hladin lipidového metabolismu viz tab. 2.6.

Malé denzní („small dense“) LDL částice (LDL-III) jsou vysoce aterogenní. Snadno pronikají intimou, jsou špatně rozpoznávány LDL receptory (díky změně konfigurace apo B) a snadno podléhají oxidaci (oxidované LDL mají zvýšenou aterogenitu).¹

Tab. 2.6. Přehled referenčních rozmezí lipidového metabolismu (1)

fS- TAG		0,9-1,7 mmol/l
S- Cholesterol celkový		3,8-5,2 mmol/l
S- LDL cholesterol		< 3,4 mmol/l
S- HDL cholesterol	m	>1,4 mmol/l
	ž*	>1,6 mmol/l
S- Apolipoprotein A-I (Apo A-I)	m	>1,4 g/l
	ž *	>1,6 g/l
S- Apolipoprotein B (Apo B)		< 0,9 g/l
S- Lipoprotein (a)		< 0,3 g/l
S-Neesterifikované, volné mastné kyseliny		0,1-0,6 mmol/l
Aterogenní index		< 3,0
Apo A-I / Apo B	m	>1,5
	ž*	>1,7

* před menopauzou , S- sérum, f- nalačno

Laboratorní parametry lipidového metabolismu ve vztahu k riziku rozvoje aterosklerózy:

1. koncentrace HDL a LDL cholesterolu. Výpočet dle **Friedwalda** (nelze užít při hodnotách TAG nad 4,5 mmol/l): $LDL-C = TC - (HDL-C + TAG * 0,37)$, vše v mmol/l.
2. koncentrace non HDL-C
3. koncentrace apo A-I (obsažen v HDL) a apo B-100 (obsažen v LDL)
4. AI (aterogenní index) $AI = (TC - HDL-C) / HDL-C$. Čím vyšší AI, tím vyšší riziko aterosklerózy
5. stanovení frakce HDL-2, HDL-3, frakce LDL-3, apoproteinu E (alely ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 ; lidé s alelou ϵ_4 mají větší riziko aterosklerózy).¹

Snížení koncentrace LDL-C o 1 % vede k poklesu rizika koronárních příhod asi o 2 %. A naopak zvýšení HDL-C o 1 % snižuje riziko koronárních příhod o 2-3 %.²

Klasifikace dyslipidemií/hyperlipoproteinemií jsou uvedeny v tab. 2.7. a 2.8.

Tab. 2.7. Klasifikace HLP (EAS 1992) (3)

KLASIFIKACE HYPERLIPOPROTEINEMIÍ	
I. Hypercholesterolemie	(izolované zvýšení TC, převážně LDL-C) (LDL)
II. Kombinovaná hyperlipidémie	(současné zvýšení TC i TAG) (LDL a VLDL)
III. Hypertriacylglycerolemie	(izolované zvýšení TAG, normální hodnoty cholesterolu)(VLDL)

Tab. 2.8. Fredericksonova klasifikace dyslipidemií (WHO) (3)

Fenotyp	Zvýšený lipoprotein	Cholesterol v séru	TAG v séru	Aterogenicita	Prevalence
I	Chylomikrony	norma-↑	↑↑↑↑	nepozorována	vzácné
IIa	LDL	↑↑	norma	+++	běžné
IIb	LDL a VLDL	↑↑	↑↑	+++	běžné
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	střední
IV	VLDL	norma-↑	↑↑	+	běžné
V	VLDL a chylomikrony	norma-↑	↑↑↑↑	+	vzácné

K sekundární hyperlipoproteinémii/dyslipidémii dochází z nejrůznějších příčin. Nejčastější jsou uvedeny v tab. 2.9.

Tab. 2.9. Příčiny sekundární hyperlipoproteinémie/dyslipidémie (3)

Hypercholesterolemie	Hypertriacylglycerolemie	Kombinovaná hyperlipidémie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutní intermitentní porfyrie ▪ Mentální anorexie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DM ▪ Urémie ▪ Obezita ▪ Alkoholismus ▪ Léčba některými betablokátory ▪ SLE (syst.lupus erytematodes) ▪ Dysgamaglobulinémie ▪ Glykogenóza typu I ▪ Lipodystrofie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotyreóza ▪ Nefrotický syndrom ▪ Akromegalie ▪ Léčba diuretiky ▪ Léčba kortikoidy

2.2.2. Kouření

Kouření cigaret zvyšuje morbiditu i mortalitu na kardiovaskulární onemocnění (KVO). Zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací- náhlé smrti, akutního IM, nestabilní anginy pectoris, CMP, aneuryzmatu aorty a ICHDK.^{2,3}

Po zanechání kouření klesá po několika měsících riziko koronární příhody téměř na úroveň nekuřáka.

Cigaretový kouř má přímý vliv na endotelové buňky- způsobuje jejich dysfunkci. Dále působí změny lipidového spektra (snížení HDL, více oxidovaných LDL kvůli oxidativnímu stresu), hemodynamický stres (tachykardie, přechodný vzestup TK, hypertenze), zvýšení koagulační pohotovosti, vyšší arytmogenní pohotovost a relativní hypoxii (CO redukuje kapacitu hemoglobinu pro kyslík, koncentrace karboxyhemoglobinu jsou u kuřáků 5-10x vyšší než u nekuřáků). Kompenzačně se k relativní hypoxii vyvíjí polycytemie, která zvyšuje viskozitu krve, a tím i riziko trombotické příhody. Zvyšuje se tvorba volných radikálů a dochází k poruše vazodilatace. Kouřením cigaret se snižuje i tolerance k fyzické zátěži.²

2.2.3. Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je definována jako opakované zvýšení krevního tlaku (TK) nad 140/90 mmHg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách lékaře. Klasifikace hypertenze je uvedena v tab. 2.10.⁶

Zvýšení systolického krevního tlaku (STK) je významnějším rizikovým faktorem než zvýšení diastolického krevního tlaku (DTK).

Esenciální (primární) hypertenze se vyskytuje v 95%, zbylých 5% připadá na hypertenzi sekundární (zde známe příčinu hypertenze).⁶

Léčba hypertenze snižuje výskyt CMP a ICHS. Cílové hodnoty při terapii hypertenze jsou < 140/90 mmHg a u diabetiků < 130/80 mmHg.^{5,6}

Tab. 2.10. Klasifikace hypertenze (6)

DEFINICE A KLASIFIKACE JEDNOTLIVÝCH KATEGORIÍ KREVNIHO TLAKU (mmHg)		
KATEGORIE	STK	DTK
Optimální	< 120	< 80
Normální	120-129	80-84
Vysoký normální	130-139	85-89
Hypertenze I. stupně (mírná)	140-159	90-99
Hypertenze II. stupně (středně závažná)	160-179	100-109
Hypertenze III. stupně (závažná)	> 180	>110
Izolovaná systolická hypertenze	> 140	< 90

Hypertenze způsobuje mechanické poškození endotelu a zřejmě indukuje oxidativní stres v cévní stěně. Při hypertenzi je také snížena odpověď na acetylcholin a tím porušená vazodilatace. Při zvýšené aktivitě systému RAA (renin- angiotenzin- aldosteron) klesá syntéza NO.²

2.2.4. Diabetes mellitus

DM, porušená glukózová tolerance, inzulinová rezistence a hyperinzulinémie způsobují předčasnou manifestaci aterosklerózy.

Hyperglykémie způsobuje zvýšenou glykaci proteinů, tedy i LDL. Glykované LDL jsou náchylnější k oxidaci. Endotelové buňky narušuje i glykovaný albumin.¹

Při inzulinorezistenci rovněž není inhibována lipolýza v adipocytech, dochází tedy k uvolňování mastných kyselin a glycerolu do krve. Proto je u diabetické DLP zvýšena koncentrace TAG.¹⁴

Riziko ICHS je u diabetiků 2-4x vyšší než u nediabetické populace. Diabetik, který dosud netrpí ICHS, má stejně vysoké riziko infarktu myokardu jako nediabetik, který již IM prodělal. Vysoké riziko u diabetiků není dáno jen vlivem hyperglykémie na lipoproteiny a na cévní endotel, ale také současným vysokým výskytem hypertenze, DLP a obezity. Přítomnost hypertenze u diabetiků zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací. Při diabetické DLP nacházíme zvýšené TAG, small dense LDL a snížený HDL-C.^{2,3}

Hlavní makrovaskulární komplikací diabetu je ateroskleróza (ICHS, ICHDK, CMP), mezi mikrovaskulární komplikace patří diabetická retinopatie a nefropatie.

2.2.5. Obezita

Obezita je v současné době nejčastější metabolické onemocnění. Frekvence stoupá především v rozvinutých zemích (dostatek potravy a zároveň nedostatek pohybu).

Rozhodující roli při vzniku obezity hraje pozitivní energetická bilance (nerovnováha mezi příjmem a výdejem energie) a převažující liposyntéza nad lipolýzou. To vede k hypertrofii a hyperplazii adipocytů. Při vzniku obezity je důležitý i typ živin- nadměrný příjem tuků vede k obezitě. Při dlouhodobé nadměrné konzumaci sacharidů dochází k jejich přeměně na tuk. Jednoduché cukry (mono- a disacharidy) stimulují sekreci inzulínu (který má liposyntetický efekt).⁴

Obezita je rizikovým faktorem pro rozvoj dalších rizikových faktorů (hypertenze, DLP s nízkým HDL-C a DM 2.typu). Je i nezávislým rizikovým faktorem ICHS.^{2,5}

Pro hodnocení rizika vzniku KVO je důležité rozložení tuku (viz. tab. 2.11). Větší riziko KVO mají osoby s centrálním typem obezity – tj. s velkým množstvím tuku v abdominální oblasti (abdominální obezita je spojena s inzulínovou rezistencí, hypertenzí a DLP). Vysoké riziko KVO aj. onemocnění přináší také velké množství viscerálního tuku.^{2,16}

Tab. 2.11 Typy obezity (podle 16)

Predilekční rozložení tuku	gluteální	abdominální
Typ obezity	gynoidní	androidní
WHR (obvod pas/boky)	ženy < 0,85 muži < 1,0	ženy > 0,85 muži > 1,0

WHR- waist-hip ratio, poměr pas-boky

Ve Framinghamské studii vedl vzestup hmotnosti o 10 % k vzestupu TK o 6,5 mmHg, cholesterolu o 0,3 mmol/l a lačné glykemie o 0,1 mmol/l. Obezita urychluje aterosklerózu hlavně u osob pod 50 let věku.²

Obezita nepřináší jen kardiovaskulární komplikace, ale i respirační, gastrointestinální, ortopedické, kožní a psychosociální. Navíc je zvýšená pravděpodobnost výskytu některých nádorů (např. karcinomu endometria, vaječníků, prsu, kolorekta, jater, pankreatu, prostaty a ledvin).⁴

Od hodnoty BMI (body mass index) nad 25 kg/m² stoupají zdravotní rizika spojená s obezitou. Hodnocení obezity podle BMI je uvedeno v tab. 2.12.

Tab. 2.12. BMI (4)

BMI (kg/m ²)	Kategorie	Zdravotní rizika
18,5-25	Normální váha	Minimální
25-29,9	Nadváha	Lehce zvýšená
30-34,9	Obezita I.stupně	Vysoká
35-39,9	Obezita II. stupně	Vysoká
Nad 40	Obezita III.stupně	Velmi vysoká

Podle některých autorů se stoupajícím BMI stoupá i kardiovaskulární a celková mortalita. Nedávno však byla publikována studie ukazující, že největší celkovou mortalitu měli paradoxně jedinci s nízkým BMI a nejmenší riziko osoby s nadváhou či obezitou I. stupně (jedinci s normálním BMI- relativní riziko 1,0).¹⁵

2.2.6. Metabolický syndrom

Společným podkladem metabolického syndromu je inzulínová rezistence a s tím spojená hyperinzulinémie. U metabolického syndromu nacházíme dyslipidémii (zvýšené TAG, nízký HDL-C a malé denzní LDL), hypertenzi, diabetes mellitus (event. porušenou glukózovou toleranci) a obezitu centrálního typu (androidní). Je také zvýšená prokoagulační pohotovost (zvýšený fibrinogen a PAI-I). Při metabolickém syndromu je prozánětlivý stav nízkého stupně- z toho vyplývá riziko rozvoje aterosklerózy. Typické znaky metabolického syndromu jsou uvedeny v tabulce 2.13.^{1,3,16}

Tab. 2.13. Znaky metabolického syndromu (1)

TYPICKÉ ZNAKY METABOLICKÉHO SYNDROMU	
▪	obezita centrálního typu (androidní)
▪	arteriální hypertenze
▪	hyperinzulinismus a inzulínorezistence
▪	nadprodukce VLDL a hypertriacylglycerolémie
▪	snížená koncentrace HDL-C
▪	hyperurikémie
▪	hyperkoagulační stav a snížená fibrinolýza

Diagnózu metabolického syndromu stanovujeme na základě přítomnosti alespoň 3 příznaků, které jsou uvedeny v tab. 2.14.

Tab. 2.14. Kriteria pro stanovení diagnózy metabolického syndromu (1)

Abdominální obezita (obvod pasu)	muži > 102 cm ženy > 88 cm
Krevní tlak	> 130/85 mmHg
TAG	> 1,7 mmol/l
HDL-C	muži < 1,0 mmol/l ženy < 1,3 mmol/l
Glykémie nalačno (plazma)	> 6,1 mmol/l

2.2.7. Trombogenní rizikové faktory

Fibrinogen je vláknitý glykoprotein. Jeho koncentrace stoupá při akutních stavech (zánět, trauma, operace), patří proto k proteinům akutní fáze. Vyšší koncentrace jsou i u chronických zánětů, u těhotných a u kuřáků.¹

Způsobuje zvýšenou viskozitu krve, infiltruje arteriální stěnu, váže na sebe lipoproteiny, stimuluje proliferaci buněk a je trombogenní (podporuje agregaci trombocytů a tvorbu fibrinového trombu). Z toho vyplývá, že při vyšších koncentracích fibrinogenu je větší riziko trombózy.¹

Vysoká hladina fibrinogenu v séru je samostatným nezávislým rizikovým faktorem ICHS.^{1,2}

Lipoprotein (a), Lp(a) je lipoproteinová částice, která se řadí k lipoproteinům o nízké hustotě (LDL). Má apolipoprotein(a) vázaný kovalentně k molekule Apo B-100 disulfidickým můstkem. Lp(a) je tvořen v játrech.

Velká část molekuly apo(a) je strukturně podobná plazminogenu (základní bílkovina fibrinolytického systému). Molekula apo(a) má značný polymorfismus daný různým počtem opakujících se plazminogenu podobných sekvencí aminokyselin.

Zvýšená plazmatická koncentrace Lp(a) je dána geneticky. Dědičnost je autozomálně dominantní.

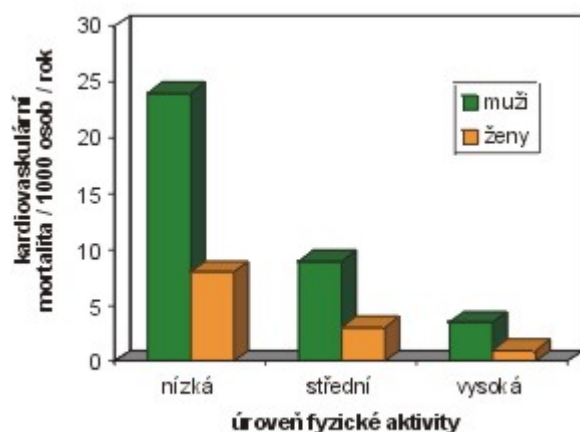
Lp(a) brání vazbě plazminogenu na fibrinogen a monomery fibrinu a inhibuje účinek t-PA (tkáňového aktivátoru plazminogenu). Dochází k inhibici fibrinolýzy. Lp(a) podporuje proliferaci buněk hladkého svalstva cévní stěny. Působí nezávisle na ostatních rizikových faktorech (jako např. koncentrace LDL, věk, pohlaví, kouření).

Snížit hladinu Lp(a) je obtížné- bez efektu je fyzická aktivita, dieta i statiny. Určitý efekt má kys. nikotinová a tamoxifen (antiestrogenní účinek).¹

2.2.8. Nízká fyzická aktivita

Nedostatečná fyzická aktivita, nedostatek cvičení a pohybu a sedavý styl života jsou rizikovými faktory aterosklerózy. Riziko ICHS u mužů se sedavým způsobem života je asi 2x větší než u mužů s pravidelnou fyzickou aktivitou.

Pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko ICHS, kardiovaskulární i celkové mortality u mužů i u žen (obr. 2.1).



Obr. 2.1. Vztah mezi fyzickou aktivitou a kardiovaskulární mortalitou pro muže i ženy během 8 let sledování (Blair, 1989) (převzato z 2)

Účinky pravidelné fyzické aktivity na organismus jsou probrány v kap. 5.1. a přehled je uveden v tab. 5.2.

2.2.9. Homocystein

Homocystein je neesenciální aminokyselina obsahující síru. Je zapojena do metabolismu methioninu a cysteinu. Ke správnému metabolismu je třeba 3 koenzymů (vitaminů): metyltetrahydrofolát (od kys. listové), metylcyanokobalamin (od vit. B₁₂) a pyridoxalfosfát (od vit. B₆) a 3 enzymů.

Zvýšená hladina homocysteinu (hyperhomocysteinémie) je považována za rizikový faktor předčasné aterosklerózy. Normální hodnoty homocysteinu a klasifikace hyperhomocysteinémie jsou uvedeny v tabulkách 2.15. a 2.16. Stanovujeme celkový homocystein (volná frakce i frakce vázaná na bílkoviny).¹

Tab. 2.15. Hyperhomocysteinémie (1)

Hyperhomocysteinémie	μmol/l
Mírná	16-30
Střední	31-100
Těžká	nad 100

Tab. 2.16 Normální homocysteinémie (1)

Normální hodnoty homocysteinu (μmol/l)	
Ženy	10,3 +/-1,9
Muži	12,5 +/-1,7

Homocystinurie je onemocnění s dědičným defektem enzymů. U homozygotů vzniká těžká hyperhomocysteinémie a je zvýšené vylučování oxidované formy homocysteinu močí. Pacienti mají trombotické poškození tepen i žil a předčasně se u nich vyvíjí generalizovaná ateroskleróza (CMP, IM, plicní embolie, sklerotické a trombotické onemocnění periferních cév).¹

I mírná hyperhomocysteinémie může mít na cévy negativní vliv. Její příčinou je deficit potřebných vitamínů (B₆, B₁₂ a kys. listové). Deficit folátu mohou vyvolávat léky (metotrexát, nitrity, fenytoin, karbamazepin).¹

Předpokládané mechanismy, kterými homocystein vyvolává cévní změny:

- přímé působení na cévní stěnu s poškozením endotelu
- zkrácení životnosti trombocytů
- snížení fibrinolýzy usnadněním vazby Lp(a) na fibrin
- podpora vzniku volných radikálů
- snížení syntézy NO (vede k vazokonstrikci)¹

Estrogeny mohou snižovat hladinu homocysteinu.

V terapii hyperhomocysteinémie lze použít kyselinu listovou. Ze studií ale vyplývá, že podávání vit. B a folátu (k. listové) vedlo ke snížení hladiny homocysteinu, ale nevedlo ke snížení kardiovaskulárních příhod (je to tedy podobné jako s antioxidantními vitamíny).¹

2.2.10. CRP

CRP je považován za samostatný rizikový faktor ICHS (nezávislý na jiných rizikových faktorech). Je to protein akutní fáze tvořený v játrech pod vlivem IL-6. IL-6 je syntetizován v aktivovaném monocytu, CRP je tedy nespecifickým ukazatelem zánětlivého procesu. Jeho koncentraci může zvýšit jakýkoliv zánětlivý proces v organismu (virový, bakteriální) bez vztahu k ateroskleróze. Jednoznačnou výpovědní hodnotu má jeho nepřítomnost u osob s ICHS (znamená, že proces aterosklerózy je neaktivní).²

Je prokázáno, že zvýšený CRP, stanovený vysoce senzitivní metodou (hs-CRP) předpovídá riziko anginy pectoris a koreluje s koronarografickým nálezem na koronárních arteriích.²

Není zatím jasné, zda zvýšení CRP je indukováno probíhajícím zánětem v cévní stěně nebo jiným zánětlivým procesem v organismu, který aktivuje současně i proces aterosklerózy. Vliv CRP může být eliminován účinkem některých léků.

2.3. RIZIKOVÉ FAKTORY VE VZTAHU K LOKALIZACI ATEROSKLERÓZY

2.3.1. ICHS

Riziko vzniku ICHS zvyšují všechny uvedené rizikové faktory s různou predikční silou. Nejvýznamnější faktory jsou uvedeny v tab. 2.17.

Tab. 2.17. Rizikové faktory ICHS (2)

HLAVNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY ICHS
<ul style="list-style-type: none">▪ Zvýšená hladina LDL-C▪ Kouření▪ DM▪ Hypertenze▪ Snížená hladina HDL-C

2.3.2. ICHDK

Hlavními rizikovými faktory ICHDK jsou kouření cigaret a diabetes mellitus. Další rizikové faktory jsou v tab. 2.18.

Tab. 2.18. Rizikové faktory ICHDK (2)

HLAVNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY ICHDK	VEDLEJŠÍ RIZIKOVÉ FAKTORY ICHDK
<ul style="list-style-type: none">▪ Kouření▪ DM, hyperinzulinémie▪ Hypertenze▪ Hyperhomocysteinémie	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypertriacylglycerolémie▪ Nízký HDL-C▪ Zvýšený Lp(a)

2.3.3. CMP

Nejdůležitějším rizikovým faktorem CMP je arteriální hypertenze, ostatní jsou uvedeny v tab. 2.19.

Tab. 2.19. Rizikové faktory CMP (2)

ONEMOCNĚNÍ SRDCE A CÉV	DALŠÍ RIZIKOVÉ FAKTORY
<ul style="list-style-type: none">▪ Arteriální hypertenze▪ ICHS▪ Fibrilace síní▪ Hypertrofie LK srdeční	<ul style="list-style-type: none">▪ Kouření▪ DM▪ Obezita▪ Zvýšený fibrinogen a Lp(a)

Přímá souvislost mezi hypercholesterolémií a ischemickou CMP chybí. Je to vysvětlováno různorodostí ischemických CMP (intrakraniální a extrakraniální příčina, nemoc malých a velkých mozkových cév atd.) a dlouhou dobou mezi rozvojem aterosklerózy a manifestací CMP.

Předpokládá se, že snížení LDL-C vede ke stabilizaci aterosklerotických plátů v ascendentní aortě, které bývají zdrojem embolizačních CMP.

V primárně preventivních studiích u osob bez ICHS neměla léčba hypolipidemiky na výskyt CMP vliv.^{2,3}

3. LIPOPROTEINY

Lipoproteiny jsou částice, které obsahují lipidy transportované pomocí vazby na proteiny. Mají nepolární jádro složené z TAG a esterifikovaného cholesterolu. Na povrchu je volný cholesterol, fosfolipidy a apoproteiny.

3.1. METABOLISMUS LIPOPROTEINŮ

Cholesterol a TAG přijaté potravou jsou transportovány ze střeva v **chylomikronech** (mají největší podíl lipidů). Hlavním apoproteinem nezbytným pro jejich syntézu je apo B-48. Lymfou (cestou ductus thoracicus) se dostávají do krevního oběhu. V krevním oběhu se nachází lipoproteinová lipáza (LpL), která štěpí TAG chylomikronů. LpL se nachází na povrchové membráně endotelií kapilár (prostřednictvím apo C se na ni chylomikrony váží). Uvolněné mastné kyseliny (MK) jsou využity jako zdroj energie pro svaly aj. tkáně nebo jsou uloženy do tukové tkáně ve formě zásobních TAG nebo jsou vychytány játry a zde metabolizovány či využity k resyntéze TAG. Zbytky chylomikronů (chylomicron remnants), obsahující převážně cholesterol, jsou z oběhu odstraněny játry (na receptory se váží prostřednictvím apo E).^{1,3}

VLDL jsou tvořeny v játrech a vylučovány do krve. Obsahují apo B-100 a malé množství apo E. VLDL uvolňují TAG prostřednictvím LpL. Z VLDL vznikají **IDL** (= VLDL remnants; obsahují více cholesterolu).^{1,3}

IDL jsou vychytávány játry (z 60-70%) a metabolizovány. Zbytek je hepatocyty (za působení hepatální lipázy) přeměněn na **LDL**. LDL přenášejí cholesterol. Jádro obsahuje estery cholesterolu; povrch tvoří fosfolipidy, volný cholesterol a apoprotein B-100. Jsou z krve odstraňovány prostřednictvím specifických LDL-receptorů na povrchu buněk. Na membránový receptor se vážou pomocí apo B-100. LDL se s receptorem dostává do lyzozomu. Receptor je pak uvolněn a znovu putuje k membráně. Apo B-100 je degradován, estery cholesterolu jsou hydrolyzovány.

Cholesterol, který takto vstoupil do buňky, se může stát součástí membrány nebo může být reesterifikován a uložen jako zásobní cholesterol a nebo může být užit k syntéze steroidních hormonů v nadledvinách a gonádách. V játrech může být přebytečný cholesterol vyloučen do žluči (po přeměně na žlučové kyseliny i jako takový).

Vysoký přísun cholesterolu do buňky vede k těmto dějům: inhibicí enzymu syntézy cholesterolu (HMG-CoA reduktázy) potlačuje syntézu cholesterolu de novo a potlačením syntézy LDL-receptorů snižuje další příjem cholesterolu buňkou.^{1,3}

Jestliže nejsou LDL zachyceny receptorem, procházejí intercelulárním prostorem k adventicii a skrz vasa vasorum odchází zpět do systémové cirkulace.⁹

HDL vznikají v játrech a v tenkém střevě. Jsou tvořeny dvojvrstvou fosfolipidů a apoproteiny A-I, A-II a E. Přijímají volný cholesterol z buněčných membrán i z jiných typů lipoproteinů. Ten je v částici esterifikován a estery cholesterolu se hromadí v jádře HDL. Děj katalizuje LCAT (lecitin-cholesterol-acyl-transferáza). Nejmenší částice se označují jako HDL₃, obohacením o cholesterol se mění na HDL_{2a}. Z nich výměnou cholesterolu za TAG z VLDL vznikají HDL_{2b}, které se po hydrolýze TAG hepatální lipázou opět mění na HDL₃. Funkcí HDL je tedy reverzní transport cholesterolu z periferních tkání do jater.^{1,3}

Přehled hlavních vlastností lipoproteinů uvádí tabulky 3.1. a 3.2., rozdělení LDL částic je v tab. 3.3.

Tab. 3.1. Rozdělení a vlastnosti lipoproteinů (1)

TYP LIPOPROTEINŮ	HUSTOTA (g/ml)	ZDROJ	HLAVNÍ SLOŽKA JÁDRA	HLAVNÍ APOPROTEIN
Chylomikrony	0,980	tenké střevo	TAG z potravy	B-48, C, E
VLDL	1,006	játra	TAG z jater	B-100, C, E
IDL	1,006- 1,019	katabolismus VLDL	estery cholesterolu, TAG	B-100, E
LDL	1,019- 1,063	katabolismus IDL	estery cholesterolu	B-100
HDL	1,063- 1,210	játra, tenké střevo	estery cholesterolu	A-I, (A-II), C

Tab. 3.2. Lipoproteiny plazmy (3)

	Chylomikrony	VLDL	LDL	IDL	HDL
Elfo	Chylomikrony	pre β	β	β	α
Hustota g/ml 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
Triacylglyceroly (%)	88	56	32	7	6-7
Fosfolipidy (%)	9	19	27	28	41-42
Proteiny (%)	1-2	10	18	25	40-55

Tab. 3.3. Rozdělení LDL (3)

Třída	Velikost (nm)	Denzita (kg/l)	Aterogenní potenciál
LDL-I (velké)	26-27,5	1,02-1,03	0
LDL- II (intermediární)	25-26	1,03-1,04	+ -
LDL- III (malé denzní, small dense)	25	1,04-1,06	+++

Apoprotein je bílkovina tvořící součást pláště lipoproteinu.

Funkce apoproteinů:

- transport lipidů
- jsou potřebné pro syntézu a sekreci specifických lipoproteinů
- aktivují enzymy modifikující lipoproteiny
- váží se na specifické receptory na povrchu buněk (tím je zajištěno odstranění lipoproteinů z krevního oběhu) ^{1,3}

Přehled apoproteinů je uveden v tab. 3.4.

Tab. 3.4. Přehled apolipoproteinů (3)

Apoprotein	Vznik	Molekulová hmotnost	Lipoproteiny	Funkce, klinický význam
apo A-I	střevo, játra	28 000	HDL, CH	Aktivátor LCAT, strukturální protein. Nízká hladina = riziko ICHS
apo A-II	střevo, játra	17 000	HDL, CH	Aktivátor jaterní lipázy, strukturální protein.
apo A-III	střevo	46 000	HDL, CH	Funkce při transportu triacylglycerolů?
apo B-48	střevo	264 000	CH	Strukturální protein. Vazba na receptory?
apo B-100	játra	550 000	LDL	Strukturální protein, vazba na receptory. Vysoká hladina = riziko ICHS.
apo C-I	játra	5 800	CH, VLDL, IDL, HDL	Aktivace LCAT.
apo C-II	játra	9 100	CH, VLDL, IDL, HDL	Aktivace LpL.
apo C-III	játra	8 750	CH, VLDL, IDL, HDL	Inhibice LpL.
apo E	játra, periferní tkáň	35 000	CH, VLDL, IDL, HDL	Strukturální protein, vazba na receptory, odbourávání částic bohatých na cholesterol a TAG.

CH- chylomikrony. LpL- lipoproteinová lipáza. LCAT-lecitin cholesterol acyl transferáza

3.2. MODIFIKACE LDL

LDL snadněji pronikají endotelem do intimy při poškození endotelu (např. cigaretovým kouřem, hypertenzí). V cévní stěně se váží prostřednictvím apo B-100 na glykosaminoglykany extracelulární matrix a mohou podléhat modifikaci (tj. změně struktury). K modifikaci dochází buď přímou oxidací apoproteinu (působením volných radikálů) nebo vazbou aldehydů na aminoskupiny lysinu apoproteinu (je-li aldehydem glukóza jedná se o glykaci). To vede ke změně jejich vlastností. Glykace usnadňuje oxidaci LDL volnými radikály a oxidace glykovaných bílkovin vede ke vzniku dalších reaktivních sloučenin (AGE- advanced glycation end-products, produkty pokročilé glykace).¹

Mírně modifikované LDL mohou být ještě rozpoznány LDL receptory, více modifikované LDL jsou rozpoznávány hůře. Váží se na scavengerové receptory na povrchu makrofágů, v makrofázích se hromadí a vzniká pěnová buňka.

V 1. stadiu aterosklerózy jsou ve stěně tepen nahromaděné pěnové buňky, což se makroskopicky jeví jako lipidové proužky. Ve 2. stadiu aterosklerózy vzniká vazivový plát, 3. stadium je komplikovaná léze - dochází ke kalcifikaci, krvácení do plátu, jeho ruptuře a nasedání trombu. Více viz. kap. 1.5.¹

Modifikaci LDL vyvolávají všechny stavy s dlouhotrvající hyperglykemií a zvýšenou produkcí volných radikálů- především tedy DM a kouření.

Škodlivé účinky modifikovaných LDL:

- chemotaktické působení na makrofágy
- indukce agregace trombocytů
- snížení produkce NO v endotelových bb. (sklon k vazokonstrikci)
- indukce tvorby adhezních molekul cévní stěnou i leukocyty²

Vliv oxidovaných LDL na endoteliální buňky, makrofágy a hladké svalové buňky je zřehledněn v tabulkách 3.6.-3.8.

Tab. 3.6. Vliv oxidovaných LDL na endoteliální buňky (2)

PŘÍMÝ ÚČINEK OXIDOVANÝCH LDL	DŮSLEDKY
Syntéza adhezních molekul	Adheze monocytů
Syntéza MCP-1	Migrace monocytů do intimy
Syntéza M-CSF	Proliferace monocytů a makrofágů
Syntéza růstových faktorů	Proliferace hladkých svalových buněk
Útlum syntézy NO	Vazokonstrikce, agregace trombocytů
Syntéza endotelinu	Vazokonstrikce
Sekrece prostaglandinů	Agregace destiček
Útlum syntézy proteinu C, zvýšená syntéza tkáňového faktoru	Tvorba trombinu, agregace trombocytů, koagulace
Útlum syntézy aktivátoru plazminogenu, stimulace syntézy PAI-1	Defekt fibrinolýzy

Tab. 3.7. Vliv oxidovaných LDL na monocyty/makrofágy (2)

PŘÍMÝ ÚČINEK OXIDOVANÝCH LDL	DŮSLEDKY
Syntéza MCP-1	Chemoatrakce dalších monocytů
Vychytávání oxidovaných LDL	Tvorba pěnových buněk
Zvýšená aktivita v prezentaci antigenu	Aktivace imunitní odpovědi

Tab. 3.8. Vliv oxidovaných LDL na hladké svalové buňky (2)

PŘÍMÝ ÚČINEK OXIDOVANÝCH LDL	DŮSLEDKY
Chemoatrakce	Migrace hladkých svalových buněk a růst neointimy
Syntéza PDGF	Migrace hladkých svalových buněk
Syntéza růstového faktoru pro fibroblasty	Proliferace hladkých svalových buněk

Ochrana před modifikací LDL:

- zabránění glykaci (kompenzace DM)
- zabránění tvorby a působení volných radikálů (nekouřit, antioxidanty)
- snížení pohotovosti LDL k oxidaci (dieta s mononenasycenými mastnými kys.- MUFA)

Vstup LDL do endotelu se děje aktivním transportem. Intenzita vstupu závisí na plazmatické koncentraci i na:

- čase po který jsou LDL v kontaktu s endotelem (delší kontakt LDL a monocytů v místech větvení → krevní proud naráží na protilehlou cévní stěnu, vzniká recirkulace krve)
- povrchové adhezní energii lipoproteinů (LDL vstupují do endotelu snadněji než HDL, HDL mají tedy vyšší povrchovou adhezní energii než LDL), adhezní energie je vyšší v místech laminárního proudění a nižší v místech větvení arterií
- charakteru proudění krve (v místech větvení arterií vnikají víry, krev naráží na okraje stěny a mechanicky ji poškozují)²

4. MOŽNOSTI PRŮKAZU ATEROSKLERÓZY

4.1. PRŮKAZ ENDOTELOVÉ DYSFUNKCE

4.1.1. Biochemické parametry

Stanovujeme látky, které odráží stav endotelu:

- faktory, které mají vztah k vazodilataci: endotelin, tromboxan A₂
- látky se vztahem k permeabilitě: selektiny, adhezní molekuly (ICAM, VCAM)
- látky s antitrombogenním působením: t-PA, vWf

Nevýhodou je, že koncentrace těchto látek v systémové cirkulaci nemusí odrážet jejich aktivitu v místě poškození endotelu.²

4.1.2. Přímé zobrazení cévní stěny

Sledujeme přímou reakci cévní stěny na vazodilatační podněty (porucha vazodilatace je známkou endotelové dysfunkce).²

Jako vazodilatační podnět použijeme infuzi acetylcholinu. Reakci cévní stěny kvantifikujeme:

- měřením změn krevního průtoku (venózní pletyzmografie- na předloktí),
- měřením dilatace nebo urychlení průtoku vysoce citlivým ultrazvukem (popliteální, brachiální tepna)
- měřením reaktivní hyperemie po přechodné okluzi končetiny distálně od měřeného místa²

4.2. PRŮKAZ STUPNĚ A CHARAKTERU ATEROSKLERÓZY

4.2.1. Angiografie

Angiografie zobrazuje morfologický stav průsvitu cévy.²

4.2.2. Angioskopie

Nabízí pohled do lumen arterie, vizuální hodnocení povrchu plátu.

4.2.3. Ultrazvuk

Nejčastěji se používá ultrazvukové vyšetření karotid- v oblasti bifurkace karotid. Měříme tloušťku intimy a medie. Zvýšený poměr intima/media znamená zvýšené riziko ICHS, CMP a ICHDK.

Duplexní sono zobrazí končetinové kmenové arterie. Měříme průtok a velikost stenózy; určíme lokalizaci, velikost a kvalitu plátů.

Užívá se také k monitoraci úspěšnosti hypocholesterolemické léčby.²

4.2.4. MR (magnetická rezonance)

Používá se ke kvantifikaci obsahu esterů cholesterolu v aterosklerotickém plátu. Vyšetření je neinvazivní a pacienta nezatěžuje.²

MR angiografie umožňuje posoudit perfúzi.¹⁰

4.2.5. IVUS (intravaskulární ultrazvuk)

IVUS zobrazí lumen i příčný řez stěnou cévy. Zobrazuje jednotlivé vrstvy a jejich tloušťku včetně možnosti kvantitativního hodnocení. Poskytuje informace o patologických změnách v lumen i ve stěně cévy (fibrotizace, kalcifikace, ukládání lipidů, fibrózní nebo kalcifikované pláty). Pomocí IVUS lze diagnostikovat i intraluminální tromby.¹⁰

Koronární arterie jsou muskulárního typu, proto lze v ultrazvukovém obraze rozeznat echogenní intimu, anechogenní medii a echogenní adventicii. Nejvíce odráží ultrazvukové vlny kolagen (který se nachází zejména v lamina elastica interna a externa- tyto jsou při vyšetření patrné).

Při hodnocení echogenity vycházíme ze srovnání s echogenitou adventicie:

1. Hypoechogenní pláty (nižší echogenita než adventicie)- mají vyšší obsah lipidů a nekrotických částí.
2. Izoechogenní pláty (stejná echogenita jako adventicie)- odpovídají fibrózním plátům.
3. Hyperechogenní pláty (vyšší echogenita než adventicie)- jsou tvořeny hypocelulární fibrózní tkání nebo kalcifikacemi.¹⁰

Za IVUS známky léze s vysokým rizikem považujeme excentrické, objemné hypoechogenní pláty, kompenzované pozitivní cévní remodelací s patrnou fisurou nebo rupturou fibrózního krytu (čepičky).¹⁰

Kvantitativní hodnocení se provádí měřením na obrazovce.

Senzitivita a specifická rozpoznání kalcifikovaných lézí je více než 90%. U fibrózní tkáně je to 63-77%, v identifikaci lipidů 23-46% a v rozpoznání trombů 57%.¹⁰

Nevýhodou je invazivnost této metody (nutnost zavedení intrakoronárních katetrů).

Komplikace nejsou časté. Mezi nejčastěji se vyskytující komplikace patří přechodné spazmy, které dobře reagují na intrakoronární podání nitroglycerinu. Dále se může vyskytnout disekce nebo uzávěr arterie.¹⁰

Indikace k vyšetření IVUS:

- koronarografické vyšetření nestačí k rozhodnutí o intervenci na koronárních arteriích
- kontrola po intervenčním zákroku (implantace stentu)
- zhodnocení bifurkačních stenóz
- angina pectoris s normálním koronarografickým nálezem
- sledování efektu terapie hypolipidemiky
- sledování vývoje vaskulopatie po transplantaci srdce²

4.2.6. EBCT (electron- beam CT)

EBCT (electron- beam CT, elektronovým paprskem řízené CT, ultrarychlé) umožňuje stanovení tzv. kalciového skóre (Agatstonovo skóre, odpovídá stupni aterosklerózy, předpovídá riziko koronární smrti a nefatálního IM u asymptomatických osob). Hodnota nad 400 znamená vysoké riziko koronární příhody. Nemělo by být ale interpretováno samostatně, interpretujeme ho v souvislosti s přítomností či nepřítomností rizikových faktorů.^{2, 10}

Umožňuje také analýzu perfuze myokardu.¹⁰

Dále lze využít MDCT- multidetektorové CT.

CT angiografie využíváme k zobrazení lumen i cévní stěny. Hodnotíme kalcifikace.¹⁰

5. PREVENCE ATEROSKLERÓZY

V České republice jsou kardiovaskulární onemocnění (KVO) hlavní příčinou úmrtí. V roce 2004 se KVO podílely na celkové mortalitě z 51,4% (46% muži a 56,8% ženy).⁸

V primární prevenci si klademe za cíl, aby k onemocnění vůbec nedocházelo. Toho se snažíme dosáhnout především režimovými opatřeními, ale i farmakoterapií. V sekundární prevenci se zaměřujeme na osoby s prokázaným onemocněním aterosklerotické etiologie (ICHS, ICHDK, CMP). Zde se uplatňují režimová opatření a farmakoterapie.

Cílem prevence KVO je tedy snížit incidenci klinických příhod v důsledku ICHS, ischemické CMP a ICHDK. Soustředíme se především na prevenci invalidity a předčasného úmrtí (čímž se snažíme i o prodloužení života).

Prioritou lékařské péče jsou osoby s prokázaným KVO a osoby s velkým rizikem vzniku KVO (priority viz. tab. 5.1.)

Důležitá jsou režimová opatření (změna životosprávy, ovlivnění rizikových faktorů) a farmakoterapie (např. i preventivní podávání některých léků).

Tab. 5.1. Priority v prevenci KVO (5)

PRIORITY PRO PREVENCI KVO V PRAXI
1. Pacienti s ICHS, ICHDK, ischemickou CMP
2. Asymptomatictí jedinci s vysokým rizikem KVO na podkladě aterosklerózy v důsledku: a) kumulace rizikových faktorů vedoucích k desetiletému riziku fatální KV příhody $\geq 5\%$ při stávajícím věku pacienta (nebo při extrapolaci do 60 let věku) b) výrazně zvýšené hodnoty izolovaných rizikových faktorů: TC ≥ 8 mmol/l, LDL-C > 6 mmol/l, krevní tlak $\geq 180/110$ mmHg c) diabetu 2. typu nebo 1. typu s mikroalbuminurií
3. Nejbližší příbuzní (příbuzní 1. stupně) osob: a) s časnou manifestací KVO na podkladě aterosklerózy b) asymptomatických osob se zvláště vysokým rizikem
4. Další osoby, které se dostanou do kontaktu s lékařskou praxí např. při preventivní prohlídce, předoperačním vyšetření apod. (a jsou u nich zjištěny rizikové faktory)

KV- kardiovaskulární

Systém SCORE

Podle současných doporučení se používá systém SCORE k odhadu pravděpodobnosti desetiletého rizika vzniku fatální kardiovaskulární příhody. Systém SCORE počítá i s rozdílnou mortalitou na KVO v různých zemích Evropy.

Barevné normogramy (viz. Příloha 1- obrázky č. 1 a 2.) vycházejí z dat mortality v ČR a hodnot základních rizikových faktorů KVO (získané od reprezentativního vzorku české populace).

Dle těchto normogramů odhadujeme riziko fatálních KV příhod v následujících 10 letech.

Odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění vychází z věku, pohlaví, kuřáckých zvyklostí, hodnot systolického krevního tlaku a celkového cholesterolu nebo poměru celkového a HDL-cholesterolu, který má význam používat pouze u osob se sníženou koncentrací HDL-C ($< 1,0$ mmol/l u mužů a $< 1,2$ mmol/l u žen).

Za **vysoké riziko** je považována hodnota $> 5\%$ (tzn. pravděpodobnost úmrtí na KVO v následujících 10 letech $> 5\%$). Osoby s již manifestním KVO nebo přidruženými onemocněními u hypertenze mají vysoké ($> 5\%$) nebo velmi vysoké ($> 10\%$) riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech.

Diabetiky 1. typu s mikroalbuminurií a diabetiky 2. typu považujeme za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($> 5\%$).

Hodnoty **vyšší než 20 %** představují **velmi vysoké riziko** úmrtí na KVO (v následujících 10 letech).

Osoby s prokázaným KVO mají vysoké celkové riziko následných cévních příhod. U těchto osob se snažíme co nejvíce ovlivnit jejich životosprávu a obvykle zahajujeme i farmakoterapii.

U asymptomatických (tedy zdánlivě zdravých) osob provádíme preventivní opatření podle odhadu celkového kardiovaskulárního rizika. Především se snažíme odhalit osoby s nejvyšším rizikem. Zaměříme se na změnu životosprávy a v některých případech zahajujeme farmakoterapii.^{5,13}

Vyšší riziko, než udává tabulka, mají:

- osoby, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii
- asymptomatictí jedinci s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěných při sonografickém nálezu kalcifikací v tepnách nebo při stanovení kalciového skóre pomocí EBCT)
- osoby s DM (riziko je u mužů přibližně dvojnásobné a u žen dokonce více než dvojnásobné)
- osoby s porušenou glukózovou tolerancí (glykémie nalačno < 7 mmol/l, při oGTT za 2 hodiny 7,8-11,0 mmol/l)
- osoby s familiární hypercholesterolémií
- osoby s rodinnou anamnézou předčasného KVO (u příbuzných 1. stupně ve věku u mužů do 55 let a žen do 65 let)
- osoby s nízkou koncentrací HDL-C (< 1 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen)
- osoby s koncentrací triacylglycerolů > 1,7 mmol/l
- osoby s mírně zvýšenou koncentrací CRP (hs-CRP), fibrinogenu, homocysteinu, apoB a Lp(a)
- obézní a fyzicky neaktivní osoby^{5,13}

Primární prevence

V primární prevenci se snažíme eliminovat ovlivnitelné rizikové faktory (především změnou životního stylu a režimovými opatřeními -zákaz kouření, dieta, pohybová aktivita). U osob s hypertenzí a DLP/HLP v indikovaných případech užíváme farmakoterapii.

Cílem primární prevence je snížení rizika kardiovaskulárních příhod, prevence předčasné invalidizace a úmrtnosti a tím prodloužení života. Primární prevence se uplatňuje před manifestací onemocnění (před manifestací ICHS, CMP, ICHDK). V příloze č. 2: Tabulka č. 1. jsou uvedena režimová doporučení a terapeutické cíle u pacientů s onemocněním aterosklerotické etiologie a u zdravých jedinců s vysokým rizikem.

Podle systému SCORE se snažíme vypočítat absolutní riziko rozvoje KVO (nefatální i fatální KVO příhody) v průběhu následujících deseti let s přihlédnutím k pohlaví, věku, kuřáckým zvyklostem, systolickému krevnímu tlaku a celkovému cholesterolu (event. poměru TC / HDL-C).

Do primární prevence řadíme tato preventivní opatření:

1. Změna životního stylu
2. Pohybová aktivita
3. Redukce hmotnosti (při nadváze a obezitě)
4. Léčba závislosti na tabáku
5. Dieta (změna stravovacích návyků)
6. Terapie hypertenze
7. Terapie dyslipidémie/hyperlipoproteinémie
8. Další farmakologické preventivní postupy
9. Vyšetření nejbližších příbuzných

5.1. ZMĚNA ŽIVOTNÍHO STYLU

V prevenci KVO je třeba celková změna životního stylu- dodržovat dietní a režimová opatření, častěji navštěvovat lékaře, změnit časový harmonogram (zařadit pohybovou aktivitu). Někdy je nutná i změna profese.

Behaviorální rizikové faktory

Potřebná je změna rizikového chování (nezdravé stravovací zvyklosti, kouření, sedavý způsob života), kterému se daný jedinec vystavoval po dlouhé roky.

Změna životosprávy podle doporučení lékaře může být obtížná. To platí zvláště pro osoby z nižších socioekonomických skupin, které mohou jen málo ovlivnit monotónní a málo placenou práci, které jsou ve stresující rodinné situaci nebo které žijí osaměle.⁵

Mezi opatření, která lze použít k zefektivnění poradenství zaměřeného na chování jedince, patří:

- vytvoření „spojenectví“ s pacientem se zaměřením na jeho léčbu
- snažit se, aby pacienti pochopili souvislost mezi chováním, zdravím a nemocí
- pomoci pacientům pochopit překážky stojící v cestě změnám v jejich chování
- získat slib, že se pokusí o změnu svého chování
- snažit se, aby nemocní sami odhalili rizikové faktory a vybrali ty, které změní
- vypracovat plán změny životosprávy
- sledovat pokrok pacienta při kontrolních vyšetřeních
- pokud možno zahrnout i další členy zdravotnického personálu⁵

5.2. POHYBOVÁ AKTIVITA

Pohybovou aktivitu je třeba podporovat u osob všech věkových kategorií (od dětí po seniory).

Všechny pacienty s prokázaným KVO a osoby s vysokým rizikem KVO vybízíme ke zvýšení fyzické aktivity až na hodnotu, která zajišťuje nejnižší riziko vzniku KVO. Cílem je dosáhnout minimálně 30 minut fyzické aktivity většinu dní v týdnu, ale i mírnější aktivita je spojena se zlepšením zdraví.⁵

Nepřímý vliv pohybové aktivity zahrnuje především redukcí rizikových faktorů, posílení svalstva a určité změny životního stylu.

Přímé vlivy pak představují snížení klidové i zátěžové frekvence, snížení krevního tlaku, zvýšení periferního žilního tonu a zlepšení kontraktility myokardu. Možné je i zvýšení koronárního průtoku a zvýšení fibrilačního prahu.²

Účinky pravidelné pohybové aktivity (viz též tab. 5.2.):

- cvičení vede ke snížení TC, LDL-C, poměru TC / HDL-C a zvýšení HDL-C. Tréninková intenzita, která je nezbytná k ovlivnění lipidů, nemusí být tak vysoká jako tréninková intenzita ke zlepšení kondice (HDL se zvyšuje již při nižších intenzitách cvičení).
- snížení plazmatické hladiny fibrinogenu, zvýšení t-PA a snížení PAI-I.
- zlepšení funkce endotelu a zlepšení vazodilatace závislé na oxidu dusnatém
- rovnováha mezi sympatickou a parasympatickou aktivitou (má vliv na kardiovaskulární funkci; zvýšená aktivita sympatiku je spojena se zvýšeným rizikem srdečních příhod)
- vyšší parasympatická aktivita fyzicky trénovaných osob ve srovnání s netrénovanými
- fyzický trénink střední intenzity 3-5x týdně vede ke zřetelnému zlepšení tělesné kondice již po 8-10 týdnech
- lepší psychická kondice^{2,3}

Pravidelná fyzická aktivita tedy pomáhá (spolu se zdravějšími stravovacími návyky) zvyšovat plazmatickou koncentraci HDL-C, snižovat plazmatickou koncentraci TAG, snižovat nadměrnou tělesnou hmotnost a pohotovost k trombóze.²

Tab. 5.2. Vliv pravidelného cvičení na lidský organismus (2)

HEMODYNAMICKÉ	METABOLICKÉ
<ul style="list-style-type: none">▪ Snížení klidové a zátěžové frekvence▪ Snížení klidových i zátěžových hodnot TK▪ Snížení požadavků kyslíkové spotřeby myokardu při submaximálních hodnotách fyzické aktivity▪ Zvýšení plazmatického objemu▪ Zvýšení kontraktility myokardu▪ Zvýšení periferního žilního tonu▪ Změny fibrinolytického systému▪ Zvýšení na endotelu závislé dilatace▪ Zvýšení tonu parasympatiku▪ Pravděpodobné zvýšení koronárního průtoku a denzity myokardiálních kapilár	<ul style="list-style-type: none">▪ Redukce hmotnosti▪ Zvýšení glukózové tolerance▪ Zlepšení lipidového profilu▪ Změny životního stylu▪ Snížená pravděpodobnost kouření▪ Možná redukce stresu▪ Krátkodobé snížení chuti k jídlu

Mechanismus účinku cvičení:

- urychlení katabolismu
- zvyšuje aktivitu i koncentraci lipoproteinové lipázy
- zvyšuje počet inzulinových receptorů na svalových buňkách (urychlení utilizace glukózy)

Náplň pohybové aktivity je třeba upravit s ohledem na věk, stav kardiovaskulárního systému, stav pohybového aparátu, výchozí tělesnou kondici a zájmy jednotlivce.

Doporučujeme zejména aerobní aktivity: rychlá chůze, jogging, jízda na kole, plavání, veslování, běh na lyžích.

Pacienti s prokázaným KVO by měli být před zahájením pohybové aktivity komplexně vyšetřeni a absolvovat zátěžový test k odhadu únosnosti fyzické zátěže.^{2,3}

Před cvičením je třeba se 5-10 minut rozcvičit a po cvičení doporučujeme pokračovat lehkou fyzickou aktivitou (např. pomalá chůze) dalších 5-10 minut.

Trvání cvičení: 20-30 min 4-5x/týdně (30-45 min)

45-60 min 2-3x/týdně

Nově doporučená frekvence cvičení: každý den 30 min mírné zátěže. Lze ji rozložit do několika menších časových úseků a pak sčítat (je rozdíl jestli chceme zvýšit tělesnou zdatnost nebo se jen hýbat a snížit riziko vzniku KVO).^{2,3}

Výdej kolem 2000 kcal týdně představuje např. hodinová chůze rychlostí 6 km/h 6x týdně nebo hodinová jízda na kole rychlostí 20 km/h 3x týdně.

Intenzitu pohybové aktivity lze hodnotit pomocí měření tepové frekvence (TF) a nebo Borgovy škály (subjektivní hodnocení zátěže, stupnice od 6 do 20; 6 = velmi velmi lehká až 20 = velmi velmi těžká). Objektivně lze hodnotit zátěž podle vzniku stenokardií či dušnosti (ale toto by při přiměřené pohybové aktivitě nemělo nastat!).

Intenzita tělesné zátěže se bude lišit podle toho, zda si jedinec chce zvýšit tělesnou zdatnost, zredukovat tělesnou hmotnost nebo zda potřebuje pohyb pro snížení kardiovaskulárního rizika.

Pro snížení tělesné hmotnosti je doporučeno konat fyzickou zátěž při 60-75% maximální TF pro daný věk (spalování MK se děje při 60% TF max). TF max. vypočítáme podle vzorce : TF max = 220- věk. Přiměřená TF je uvedena tab. 5.3. (i když toto stanovení je většinou nepřesné a lze ho použít u zdravých a mladých jedinců).

Tab. 5.3. Přiměřená TF podle věku (3)

Věk	Pulz
20-29	115-145
30-39	110-140
40-49	105-130
50-59	100-125
60-69	95-115

Pozor na ovlivnění TF u osob užívajících betablokátory, blokátory vápníkových kanálů, antiarytmika (propafenon, amiodaron) a digoxin (snižují TF).

Betablokátory snižují TF a snižují metabolismus Glc ve svalu. Proto se doporučuje trénink na nižší úrovni a individuální TF.

5.3. OBEZITA A REDUKCE HMOTNOSTI

Redukce hmotnosti se doporučuje u obézních jedinců (BMI > 30 kg/m²), u jedinců s nadváhou (BMI > 25 a < 30 kg/m²) i u jedinců s abdominální obezitou (obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen).

Snížení hmotnosti o 5-10% snižuje kardiovaskulární a metabolická rizika spojená s obezitou.

Redukce tělesné hmotnosti vede ke snížení krevního tlaku i plazmatických koncentrací cholesterolu a glukózy.

Hodnotu BMI (body mass index) vypočítáme: BMI = hmotnost (kg) / výška² (m). Od hodnoty BMI nad 25 kg/m² stoupají zdravotní rizika spojená s obezitou. Hodnocení obezity podle BMI je uvedeno v tab. 5.4. Vztah mezi BMI a rizikem ICHS uvádí tab. 5.5.^{2,4}

Tab. 5.4. BMI (4)

BMI (kg/m ²)	Kategorie	Zdravotní rizika
18,5-25	Normální váha	Minimální
25-29,9	Nadváha	Lehce zvýšená
30-34,9	Obezita I.stupně	Vysoká
35-39,9	Obezita II. stupně	Vysoká
Nad 40	Obezita III.stupně	Velmi vysoká

Tab. 5.5. Riziko ICHS a BMI (kg/m²) (2)

	BEZ RIZIKA	ZVÝŠENÉ RIZIKO	VYSOKÉ RIZIKO
muži	< 25,5	25,6 - 30,4	> 30,5
ženy	< 24,5	24,6 - 30,4	> 30,5

Důležitější než hodnocení obezity pomocí BMI je hodnocení podle rozložení tuku – androidní nebo gynoidní typ (viz. tab. 5.6.). Větší riziko KVO (ICHS) a DM 2. přináší androidní typ obezity (viz. tab. 5.7.). Je také rozdíl v umístění tuku (podkožní, viscerální). Velké množství viscerálního tuku přináší vysoké riziko KVO.

Tab. 5.6 Typy obezity (podle 16)

Predilekční rozložení tuku	gluteální	abdominální
Typ obezity	gynoidní	androidní
WHR (obvod pas/boky)	ženy < 0,85 muži < 1,0	ženy > 0,85 muži > 1,0

Tab. 5.7. Obvod pasu a riziko kardiovaskulárních a metabolických komplikací (2)

	ZVÝŠENÉ RIZIKO	VYSOKÉ RIZIKO
muži	> 94 cm	> 102 cm
ženy	> 80 cm	> 88 cm

Vhodná hmotnost k tělesné výšce a pohlaví je v tab. 5.8. V tabulce jsou uvedeny rovněž i hodnoty, od kterých má daná osoba nadváhu či trpí obezitou.

Tab. 5.8. Vhodná tělesná hmotnost k výšce a pohlaví (2)

výška v cm	MUŽI			ŽENY		
	normální (kg)	nadváha (kg)	obezita (kg)	normální (kg)	nadváha (kg)	obezita (kg)
155				< 59	59 - 72	> 72
160				< 63	63 - 76	> 76
165	< 68	68 - 82	> 82	< 67	67 - 82	> 82
170	< 72	72 - 87	> 87	< 69	69 - 87	> 87
175	< 77	77 - 92	> 92	< 74	74 - 92	> 92
180	< 81	81 - 97	> 97	< 78	78 - 97	> 97
185	< 86	86 - 103	> 103	< 82	82 - 103	> 103
190	< 90	90 - 108	> 108			
195	< 95	95 - 114	> 114			
200	< 100	100 - 120	> 120			

V **terapii** obezity obecně doporučujeme nízkenergetickou dietu s omezením tuků, zvýšenou fyzickou aktivitu převážně aerobního charakteru (a tím zvýšení energetického výdeje) a úpravu životního stylu. Cíle terapie obezity jsou v tab. 5.9.

Terapie obezity:

1. Úprava stravování
2. Pohybová aktivita (aerobní a silově dynamická)
3. Behaviorální intervence
4. Farmakoterapie
5. Chirurgická terapie

Tab. 5.9. Cíle terapie obezity (podle 4)

<p>Cíl terapie nadváhy (BMI 25- 29,9) bez zdravotních rizik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trvalé udržení stávající hmotnosti ▪ Zabránění vzniku komplikací
<p>Cíl terapie nadváhy (BMI 25- 29,9) se zdravotními komplikacemi nebo s androidním typem obezity (obvod pasu u žen > 80 cm a u mužů > 94 cm)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Snížení hmotnosti o 5-10 kg během 6 měsíců ▪ Redukce zdravotních rizik ▪ Trvalé udržení dosaženého hmotnostního poklesu
<p>Cíl konzervativní terapie obezity (BMI 30-39,9)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Snížení tělesné hmotnosti o 10% výchozí hmotnosti ▪ Redukce zdravotních rizik ▪ Trvalé udržení dosaženého hmotnostního poklesu
<p>Cíl chirurgické terapie obezity (BMI 40, event. > 35)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Snížení hmotnosti o 20-30% výchozí hmotnosti ▪ Podstatná redukce zdravotních rizik ▪ Trvalé udržení dosaženého hmotnostního poklesu

5.3.1. Dieta

V terapii obezity obvykle začínáme nízkenergetickou dietou:

1. prostá dieta: 800-1500 kcal/den (snížení příjmu o 600 kcal/den oproti předchozí)
2. VLCD (very low calory diet, vysoce nízkenergetická dieta): do 800 kcal/den

Základem prosté diety je snížení celkového příjmu energie spojené se snížením příjmu tuků. Obsah tuků v potravě by měl být nižší než 30% (s nízkým obsahem nasycených mastných kyselin). Podíl komplexních sacharidů- škrobů- zvýšíme na 55-60%. Bílkoviny hradí energetický příjem z 15%. Doporučíme větší příjem vlákniny.^{3,4}

Nedoporučujeme dlouhodobé hladovky (z důvodu karence vitamínů a stopových prvků).

Velmi přísnou nízkenergetickou dietu (VLCD) provádíme pod lékařskou kontrolou. Tekutá dieta má zajišťovat adekvátní obsah esenciálních aminokyselin, minerálů a vitamínů. Nevýhodou je dočasný a umělý režim.^{4, 16}

Indikace VLCD:

- těžká obezita (II.-III. stupně), obezita nižšího stupně s metabolickými komplikacemi
- nutnost rychlé redukce hmotnosti před operací
- nutnost redukce hmotnosti při významných komplikacích^{4, 16}

5.3.2. Pohybová aktivita

Obézním osobám doporučíme zvýšit spontánní pohybovou aktivitu (např. chodit po schodech místo jezdit výtahem, jít několik zastávek pěšky místo jízdy dopravními prostředky atd.). Chůze je nejvíce fyziologický způsob, jak zvýšit pohybovou aktivitu.

Intenzivnější pohybový program představuje alespoň 1 hodinu chůze denně nebo 45-60 min aerobní aktivity 3-4x týdně (intenzita 60-75% max. tepové frekvence). Přihlížíme k věku, přidruženým onemocněním (především pohybového aparátu a KVO) a k výchozí tělesné kondici.

Doporučujeme aerobní aktivity jako např. rychlou chůzi, jogging, jízdu na kole (popř. na ergometru), plavání, veslování, běh na lyžích.

Redukce hmotnosti o 1 kg tuku odpovídá rozdílu mezi příjmem a výdejem energie 36 000 kJ.^{3, 4, 16}

5.3.3. Behaviorální intervence

Behaviorální intervence je působení lékaře/psychologa s cílem změnit vztah pacienta ke stravě, změnit jeho chování ve vztahu ke stravě. Vychází z představy, že nevhodné jídelní a pohybové návyky jsou naučené a je možné se je odnaučit.

Důležitá je motivace obézní osoby, aby svou hmotnost zredukovala.⁴

Fyziologickým podnětem pro příjem potravy je hlad. Obézní osoby přijímají potravu proto, že mají „chutě“ nebo když mají špatnou náladu či při určité situaci (např. při sledování televize). Proto se snažíme tyto situace odhalit a ovlivnit je. Např. u sledování televize nejíst. Pokud to pacienti nedokáží, tak doporučíme alespoň nahradit chipsy a čokoládu ovocem a zeleninou.⁴

Pacientům bychom měli vysvětlit jojo-efekt. Ten je způsoben extrémním hladověním, při kterém dochází též k úbytku svalové hmoty (!) (pokud není suplementace proteiny). Po ukončení „hladovky“ následuje opětovný vzestup tělesné hmotnosti. Avšak dříve než svalová hmota se doplní tukové zásoby. Proto při opakovaném rychlém poklesu hmotnosti a opětovném přibývání na váze dochází postupně k atrofii svalstva (oslabení svalové síly) a k přibývání tukové hmoty.⁴

Nově osvojený způsob jídelního chování přispívá k udržení poklesu hmotnosti.

5.3.4. Farmakoterapie

Farmakoterapie je indikována při obezitě s BMI > 30 kg/m² nebo u osob s BMI > 25 a < 30 kg/m² u nichž jsou přítomny zdravotní komplikace. Přistupujeme k ní až při selhání komplexní léčby obezity (dietní, pohybové a behaviorální terapie) nebo za účelem udržení dosaženého hmotnostního poklesu.^{3, 4, 16}

Farmakoterapii nepodáváme dětem do 15 let věku.

Antiobezitika:

- **Sibutramin** je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tlumí centrum hladu a potencuje centrum sytosti v CNS a tím snižuje chuť k jídlu. Může vyvolat mírný vzestup krevního tlaku a tepové frekvence.^{4, 16}
- **Orlistat** inhibuje pankreatické lipázy a tím snižuje vstřebávání tuků ve střevě o 30%. Vitamíny rozpustné v tucích se vstřebávají normálně (ale jako nežádoucí účinek se vzácně může vyskytnout lehké snížení resorpce vit. A a GIT obtíže).^{4, 16}

5.3.5. Chirurgická terapie

U těžkých obezit (BMI > 40, výjimečně 35-40 kg/m²) přistupujeme, po komplexním zvážení indikací, k chirurgické léčbě (dnes především bandáž žaludku).^{3, 4, 16}

Gastrická bandáž. V horní třetině žaludku se provede jeho přepásání - tím se vytvoří vak o objemu 50 ml. Po pozření potravy dojde ve vaku k rozepětí stěn žaludku. Na to reagují hypotalamická centra tlumením chuti k jídlu.^{4, 16}

Indikace: obezita III. stupně, obezita II. stupně s vážnou komorbiditou

Předoperační vyšetření má zahrnovat: gastrokopii (k vyloučení refluxní choroby nebo hiátové hernie), sono břicha (cholelitiáza; po chir. terapii obezity stoupá litogenicita žluče), spirometrii, kardiologické vyš., psychologické vyš., posouzení operačních rizik a komplikací.

Komplikace: migrace bandáže, refluxní ezofagitis, dilatace vaku nad bandáží, stenóza stomatu.^{4, 16}

5.4. LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Kouření cigaret významně přispívá k úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění a zkracuje délku života (asi o 7- 8 let).³

Cigaretový kouř zhoršuje DLP, poškozuje endotel, zvyšuje TK, působí vazokonstrikci, zvyšuje riziko trombózy, je zvýšen počet erytrocytů a leukocytů a CRP. Snižuje také hladinu estrogenů.

V ČR je 30% populace nad 15 let závislé na tabáku (ve věku 13-15 let dokonce 35%). Závislost na tabáku je tedy chronické, recidivující a letální onemocnění (dg. F17).^{3,7}

Závislost na tabáku je psychická (začíná kolem 14 let; jde o naučené chování, které se fixuje) a fyzická (abstinenční příznaky se objevují již po několika hodinách nekouření). Abstinenční příznaky jsou uvedeny v tab. 5.10.

Tab. 5.10. Abstinenční tabákový syndrom podle DSM-IV (7)

ABSTINENČNÍ TABÁKOVÝ SYNDROM	
▪	Craving- lačnění, bažení, touha po cigaretě
▪	Špatná nálada, deprese
▪	Úzkost
▪	Podrážděnost, zlost
▪	Neschopnost soustředit se
▪	Poruchy spánku
▪	Neschopnost odpočívat
▪	Zvýšená chuť k jídlu

Diagnózu stanovujeme na základě Fagerstromova testu nikotinové závislosti (tab. 5.11, modifikace pro mladistvé viz. tab. 5.12). Obecně lze říci, že závislý je ten, kdo vykouří 10-15 cigaret denně a první cigaretu si zapaluje do jedné hodiny od probuzení.^{3,7}

Tab. 5.11. Fagerstromův test nikotinové závislosti (3, 7)

1. Jak brzy po probuzení si zapálíte svou první cigaretu?	do 5 min za 6- 30 min za 31-60 min po 60 min	3 body 2 body 1 bod 0 bodů
2. Je pro vás obtížné nekouřit v místech, kde není kouření dovoleno?	ano ne	1 bod 0 bodů
3. Kterou cigaretu byste nerad(a) postrádal(a)?	první ráno kteroukoli jinou	1 bod 0 bodů
4. Kolik cigaret denně vykouříte?	0-10 11-20 21-30 31 a více	0 bodů 1 bod 2 body 3 body
5. Kouříte častěji během dopoledne?	ano ne	1 bod 0 bodů
6. Kouříte i když jste upoután(a) na lůžko?	ano ne	1 bod 0 bodů
Součet bodů	0- 1 2- 4 5- 10	žádná nebo velmi malá závislost střední závislost silná závislost

Tab. 5.12. Modifikovaný test závislosti na nikotinu pro adolescenty (7)

1. Kolik cigaret denně kouříš?	více než 25 16-25 1-15 méně než 1	3 body 2 body 1 bod 0 bodů
2. Kouříš víc během prvních dvou hodin po probuzení než pak ve zbytku dne?	ano ne	1 bod 0 bodů
3. Jak brzo po probuzení si zapaluješ první cigaretu?	do 30 min za déle než 30 min, ale před polednem odpoledne nebo večer	2 body 1 bod 0 bodů
4. Které cigarety by ses nejméně rád/a vzdal/a (která je nejdůležitější, nejvíc si ji vychutnáš)?	první ranní kterákoli před polednem kterákoli odpoledne nebo večer	2 body 1 bod 0 bodů
5. Je pro tebe těžké nekouřit tam, kde to nejde?	ano ne	1 bod 0 bodů
6. Kouříš i když jsi nemocný/á a většinu dne v posteli?	ano ne	1 bod 0 bodů
Součet bodů	0- 1 2- 4 5- 10	žádná nebo velmi malá závislost střední závislost silná závislost

Terapie závislosti na tabáku : 1. Behaviorální intervence

2. Farmakoterapie

Za úspěšnou léčbu závislosti na tabáku se považuje abstinence minimálně 6 měsíců (lépe 12 měsíců).^{3,7}

Abychom zabránili nežádoucímu vzestupu tělesné hmotnosti po zanechání kouření, je třeba zahájit režimová opatření- redukci energetického příjmu a zvýšení energetického výdeje.

Na celospolečenské úrovni se snažíme zamezovat propagaci tabákových výrobků reklamou a omezit jejich dostupnost pro děti a mládež. Důležité je také legislativně omezovat kouření.

5.4.1. Behaviorální intervence

Krátká intervence (3-5 min, tab. 5.13): Každý lékař by měl v dokumentaci poznamenat kuřácký návyk a doporučit kuřákovi přestat kouřit a motivovat ho k zanechání kouření. Jestliže chce přestat, vyptáme se ho na nejčastější kuřácké situace a poradíme mu, aby si v těchto situacích připravil náhradní řešení. Při závislosti na tabáku lze zahájit farmakoterapii. Pacienta zveme na kontroly.^{3,7}

Tab. 5.13. Krátká intervence (5A method, v češtině 5P metoda) (podle 3, 7)

1. ASK. Ptej se každého pacienta na kuřácký návyk. Nekuřáka pochval a podpoř v nekuřáctví. U kuřáků: vyznač v dokumentaci počet cigaret (doutníků, dýmek) denně, od kolika let.
2. ADVISE. Porad' přestat - jednoznačně, jasně.
3. ASSESS. Posud' ochotu přestat (stanovit i stupeň kuřákovy závislosti). Jestliže nechce, motivuj (výhody nekuřáctví, vysvětlení rizika v souvislosti s konkrétní diagnózou, nálezem). Jestliže nechce přestat, intervenci ukončíme, při další návštěvě empaticky opakujeme.
4. ASSIST. Pomoz přestat . Psychosociální podpora- ptej se kdy nejčastěji kouří a porad' aby si předem připravil náhradní činnost. Stanovení dne od kdy bude úplná abstinence. Zhodnocení předchozích zkušeností (co pomohlo?, co selhalo?, osobní individuální plán). <u>Farmakoterapie:</u> u osob závislých na nikotinu (zapalují si cigaretu do 1 hod. od probuzení, kouří víc než 15 cigaret za den). Nikotin (žvýkačky, náplasti, inhalátory; volně prodejně), bupropion (Zyban, na lékařský předpis)
5. ARRANGE CONTROLS. Plánuj kontroly . Především v prvních týdnech potřebuje pacient pomoci (diskuse o abstinčních příznacích).

Individuální nebo skupinová terapie: Tuto péči poskytují specialisté na odvykání kouření. Měla by trvat maximálně 3 hodiny a měla by být intenzivní.

Svépomocné materiály: letáky, knihy s návody

Telefonní linky: v ČR je od roku 2005 v provozu linka pro odvykání kouření na tel. čísle 844 600 500 v pracovní dny od 12 do 20 hod.^{3,7}

5.4.2. Farmakoterapie

- **NTN (náhradní terapie nikotinem).** V současné době máme k dispozici volně prodejně žvýkačky, náplasti, inhalátor a nosní sprej. Náplast postupně uvolňuje nikotin, nejsou tedy přítomny peaky (jako po vykouření cigarety). Proto je možno u silných kuřáků kombinovat náplast s některou z dalších forem vyjmenovaných výše. Terapie by měla trvat 8-12 (i více) týdnů.
Kontraindikace: těhotenství, dětský věk, akutní kardiovaskulární onemocnění, ICHDK, koronární spazmy.^{3,7}
- **Bupropion.** Působí jako reuptake inhibitor noradrenalinu a dopaminu. Terapie by měla trvat 12 a více týdnů. Je dostupný jen na lékařský předpis.^{3,7}

5.5. DIETA

Lékař by měl umět doporučit vhodnou stravu, aby si pacienti sami dokázali sestavit jídelníček. Zdravá strava snižuje riziko vzniku KVO několika mechanismy: snížením tělesné hmotnosti, snížením krevního tlaku, má účinek na koncentraci lipidů, ovlivňuje glykémii a snižuje náchylnost k trombóze.^{2,3}

Obecná doporučení:

- strava by měla být pestrá
- energetický příjem upravíme tak, aby bylo dosaženo optimální hmotnosti
- zvýšit konzumaci čerstvého ovoce a zeleniny, celozrnných obilnin a chleba (vláknina)
- konzumovat mléčné výrobky s nízkým obsahem tuku, libové maso a ryby (ryby obsahují omega-3 nenasycené MK)
- snížení celkového příjmu tuků na 25- 35% celkového energetického příjmu. Příjem nasyčených tuků nesmí přesahovat 7-10% celkového příjmu tuků. Preferujeme nenasycené tuky- polynenasycené MK do 10% a mononenasycené MK do 20% energetického příjmu. Denní příjem cholesterolu by neměl být vyšší než 300 mg.
- nasycené tuky lze částečně nahradit komplexními sacharidy a mononenasycenými a polynenasycenými tuky z rostlinných zdrojů a mořských živočichů
- zvýšení příjmu potravin obsahujících vitamíny s předpokládaným antioxidačním účinkem (ovoce a zelenina). Supplementace vitamíny A, C a E se ale nedoporučuje.
- snížení celkového energetického příjmu jestliže potřebujeme snížit hmotnost
- snížení příjmu kuchyňské soli (ne více než 5-6 g NaCl denně) u osob s hypertenzí (pozor na čínské polévky a uzeniny- obsahují mnoho soli)
- snížení příjmu alkoholu (u osob s hypertenzí, zvýšenou koncentrací triacylglycerolů a u obézních). Individuálně, pokud nejsou přítomny kontraindikace, je možné považovat za bezpečné 10-30 g/den alkoholu u mužů a 10-20 g/den alkoholu u žen^{2, 3, 11}

Z diety mají prospěch především pacienti s hypertenzí, hypercholesterolémií a jinými formami dyslipidémií, obezitou a diabetem.^{2,3}

Nemocným s arteriální hypertenzí, diabetem a dyslipidémiemi poskytneme speciální dietetické poradenství.

5.6. TERAPIE HYPERTENZE

V primární prevenci se za cílové považují hodnoty krevního tlaku trvale nižší než 140/90 mmHg. U mladších osob, pacientů s diabetem a nemocných s postižením renálního parenchymu jsou cílové hodnoty stanoveny ještě níže (130/80 mmHg).

Při rozhodování zda zahájit či nezahájit farmakoterapii posuzujeme kromě výše krevního tlaku také celkové kardiovaskulární riziko a přítomnost či nepřítomnost postižení cílových orgánů. Jako nová známka poškození cílových orgánů se objevuje sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny či nález plátu a mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu (u mužů 115-133 mmol/l, u žen 107-124 mmol/l).

Vyšetření, která provádíme u hypertenze, uvádí tab. 5.14. Diagnostika hypertenze je popsána v příloze č. 6. Faktory ovlivňující prognózu hypertoniků shrnuje tab. 5.15.

Tab. 5.14 Vyšetření u arteriální hypertenze (6)

Vyšetření u arteriální hypertenze	
Nutné u všech hypertoniků	Vhodná u některých skupin
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnéza včetně rodinné a gynekologické ▪ Fyzikální vyšetření včetně palpce a auskultace periferních tepen ▪ TK vleže, vestoje, na obou HK při 1. vyšetření ▪ Vyšetření moče a močového sedimentu, S_{Na}, S_K, $S_{kreat.}$, glykémie, kys. močová v séru ▪ EKG ▪ Vyšetření lipidového spektra (TC, HDL-C, TAG, LDL-C) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Echokardiografie ▪ RTG vyšetření hrudníku ▪ Ultrazvukové vyš. karotických (femorálních) tepen ▪ Mikroalbuminurie u DM ▪ Proteinurie kvantitativně v případě positivity vyš. testovacími proužky ▪ Oční pozadí u závažné hypertenze

HK- horní končetina

Tab. 5.15 Faktory ovlivňující prognózu hypertoniků (6)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PROGNÓZU HYPERTONIKŮ
<p>Rizikové faktory KVO použité ke stratifikaci rizika podle projektu SCORE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ věk ▪ pohlaví ▪ kouření ▪ hodnoty STK ▪ hodnoty TC nebo poměr TC/HDL-C <p>Poškození cílových orgánů</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypertrofie levé komory srdeční (EKG: Sokolow-Lyons > 38mm; Cornell > 2 440 mm x ms; echokardiogram: index hmotnosti levé komory $M \geq 125$, $\check{Z} \geq 110 \text{ g/m}^2$) ▪ Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny (tloušťka intimy-medie karotid $\geq 0,9 \text{ mm}$) nebo přítomnost aterosklerotického plátu ▪ Mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu (M 115-133, \check{Z} 107-124 $\mu\text{mol/l}$) ▪ Mikroalbuminurie (30-300 mg/ 24 hod; poměr albumin/ kreatinin $M \geq 2,5$, $\check{Z} \geq 3,5 \text{ mg /mmol}$) <p>Přidružená onemocnění</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cévní onemocnění mozku: ischemická CMP, mozkové krvácení, tranzientní ischemická ataka ▪ Postižení srdce: IM, angina pectoris, koronární revaskularizace, chronické srdeční selhání ▪ Renální postižení: diabetická a nediabetická nefropatie, pokles renálních funkcí (sérový kreatinin $M > 133$, $\check{Z} > 124 \mu\text{mol/l}$), proteiurie > 300 mg/ 24 hod ▪ Postižení periferních cév ▪ Pokročilá retinopatie: hemoragie nebo exudáty, edém papily

M- muži, \check{Z} - ženy

Farmakoterapii hypertenze zahajujeme:

- u všech nemocných se **STK > 180 mmHg** nebo **DTK > 110 mmHg** bez ohledu na jejich celkové kardiovaskulární riziko nebo přítomnost poškození cílových orgánů.
- u pacientů se **STK 160-179 mmHg** nebo **DTK 100-109 mmHg**, přetrvávají-li hodnoty TK > 150/95 mmHg i přes uplatňovaná režimová opatření po dobu 4 týdnů nebo při přítomnosti přidružených onemocnění nebo poškození cílových orgánů.
- u všech osob se **STK > 140 mmHg** nebo **DTK > 90 mmHg**, pokud je jejich riziko fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech > 5 % bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost poškození cílových orgánů a dále u nemocných, jejichž riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění je sice menší než 5 %, ale mají přítomny známky poškození cílových orgánů.
- u nemocných s vysokým normálním krevním tlakem (**130-139/85-89 mmHg**) po prodělané **cévní mozkové** nebo **koronární příhodě**, s manifestní **ICHS**, **chronickým renálním** onemocněním, u **diabetiků** nebo u osob s **kumulací rizikových faktorů**.⁶

STK v rozmezí **140-159/90-99 mmHg** u osob s kardiovaskulárním rizikem < 5 % a bez známek poškození cílových orgánů má být opakovaně měřen po dostatečně dlouhou dobu (několik měsíců, minimálně 3 měsíce). Pokud i nadále **přetrvává TK > 150/95 mmHg**, je indikována farmakoterapie. Pokud přetrvává TK v rozmezí 140-149/90-94 mmHg, je indikována nefarmakologická léčba a měření TK minimálně 2x ročně. Pokud hodnoty TK klesnou do 6 měsíců pod 140/90 mmHg, je třeba pokračovat v režimových opatřeních a měřit krevní tlak minimálně jednou ročně.⁶

Osoby se **STK < 140 mmHg** a **DTK < 90 mmHg** (vysoký normální tlak) obvykle **nevyžadují** antihypertenzní léčbu. U osob s vysokým normálním tlakem častěji dochází k rozvoji hypertenze a mají vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod než jedinci s optimálním TK (< 120/80 mmHg). Na základě těchto nálezů se doporučuje měřit krevní tlak u osob s vysokým normálním tlakem jednou ročně a u osob s normálním tlakem jednou za 2 roky.⁶

Antihypertenziva mají účinně snižovat krevní tlak, musí mít příznivý bezpečnostní profil a snižovat kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Tyto požadavky v současnosti splňuje pět skupin léků: **diuretika, betablokátory, inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů a antagonisté angiotenzinu II**.

Léčbu hypertenze zahajujeme monoterapií v nízké dávce nebo kombinací dvou léků v nízké dávce. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná u 30-40% nemocných. U ostatních dosahujeme normalizace TK kombinací dvou i více antihypertenziv (tab. 5.16.). U všech pacientů je nutno krevní tlak snižovat postupně. U většiny nemocných je cílem léčby krevní tlak nižší než 140/90 mmHg, avšak u diabetiků a jedinců s vysokým celkovým rizikem rozvoje KVO musí být cílová hodnota krevního tlaku nižší (< 130/80 mmHg).⁶

Tab. 5.16 Nejčastější kombinace antihypertenziv (6)

Diuretikum (především thiazidové) + BB
Diuretikum (především thiazidové) + ACEI
Diuretikum (především thiazidové) + AT ₁ blokátor
BB + blok. kalciového kanálu dihydropyridinového typu vyšší generace dlouhodobě působící
BB + alfablokátor
ACEI + blok. kalciového kanálu dlouhodobě působící
AT ₁ blokátor + blok. kalciového kanálu dlouhodobě působící

BB- betablokátor, AT₁- blokátor receptoru 1 pro angiotenzin

5.6.1. Antihypertenziva

5.6.1.1. Beta blokátory

Účinky beta-blokátorů (BB) jsou dány blokádou β_1 - receptorů („kardioselektivita“), naopak vedlejší účinky jsou způsobeny blokádou β_2 -receptorů. β_1 - receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v GIT, v ledvinách a v tukových buňkách. β_2 - receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním systému, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí (viz. tab. 5.17).²

Tab. 5.17 Organová distribuce a účinky adrenoreceptorů (2)

srdce - $\beta_1 > \beta_2$ (zdravé 75 : 25) (selhávající 60 : 40)	zvýšení tepové frekvence zvýšení vodivosti zvýšení stažlivosti zvýšení vzrušivosti
cévy - α - β_1 - β_2	vazokonstrikce dilatace koronárních arterií dilatace systémových arterií
ledviny - β_1	uvolňování reninu
plíce - α - $\beta_2 > \beta_1$	bronchokonstrikce bronchodilatace

BB jsou lipofilní (propranolol, metoprolol, carvedilol) a hydrofilní (atenolol, sotalol). Lipofilní BB mají dlouhou dobu farmakodynamického účinku díky pomalému vymývání z tkání a jsou metabolizovány v játrech (pozor na farmakokinetické interakce). Lipofilita je důležitá pro průnik membránou. To vysvětluje, proč i preparáty s krátkým poločasem v plazmě mají biologický účinek trvající 24 hodin.

Hydrofilní BB se rychle odstraní ze tkání, ale mají dlouhý poločas v plazmě, který je rozhodující pro dobu biologického účinku. Vylučují se převážně ledvinami.²

Podrobný mechanismus účinku BB není ještě zcela jednoznačně objasněn, pravděpodobně proto, že zahrnuje více biologických efektů:

- snížení minutového srdečního výdeje
- snížení systémového krevního tlaku
- negativně inotropní a dromotropní efekt
- inhibice tvorby reninu
- snížení aktivity centrálního sympatického tonu
- snížení periferní sympatické aktivity
- snížení žilního návratu a plazmatického objemu
- změna citlivosti baroreceptorů
- snížení uvolňování noradrenalinu
- zvýšení uvolňování prostaglandinů
- zvýšení produkce ANP
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu
- snížení toxického vlivu katecholaminů
- upregulace beta-receptorů²

Rozdělení beta-blokátorů:

- **Neselektivní BB bez ISA** působí na β_1 i β_2 receptory. Mezi léky této skupiny patří metipranolol, propranolol, timolol a sotalol.
- **Neselektivní BB s ISA** blokují β_1 i β_2 receptory a mají i agonistické účinky (to způsobuje menší pokles tepové frekvence i minutového srdečního výdeje- oproti BB bez ISA). Zátěžová tepová frekvence bývá snížena stejně jako u beta-blokátorů bez ISA. Zástupci jsou pindolol a bopindolol.
- **Selektivní BB bez ISA** působí převážně na β_1 receptory. β_2 receptory blokují až při vyšších dávkách (proto i zde opatrně u bronchiálního astmatu!). Zástupci jsou atenolol, metoprolol, bisoprolol a betaxolol.
- **Selektivní BB s ISA** kombinují vlastnosti selektivních BB spolu s agonistickým účinkem a jsou někdy řazeny mezi BB s vazodilatačními vlastnostmi. Zástupci jsou acebutolol a celiprolol.
- **BB s vazodilatačním** účinkem tvoří samostatnou skupinu, ale dělí se podle mechanismu, kterým je dosaženo vazodilatace:
 - stimulací cévních receptorů pomocí ISA - acebutolol, celiprolol a pindolol
 - blokováním současně i α receptorů – labetalol a carvedilol.
- **BB s antioxidačními účinky** - zástupcem je carvedilol. ²

Indikace: hypertenze, hypertenze provázená ICHS, anginou pectoris a stavy po akutním IM, hypertenze s hyperkinetickou cirkulací, tachyarytmie. Kardioselektivní BB lze užít i u diabetiků a v těhotenství. ⁶

Nežádoucí účinky a kontraindikace: mezi nejčastější klinické nežádoucí účinky patří bronchospasmus, celková únava a pocit chladu v končetinách. Další nežádoucí účinky viz. tab. 5.18, kontraindikace jsou uvedeny v tab. 5.19.

Tab. 5.18 Vedlejší účinky beta-blokátorů (2)

KLINICKÉ	METABOLICKÉ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronchospasmus ▪ Únavnost ▪ Chladné končetiny ▪ Poruchy spánku ▪ Deprese ▪ Krátký dech ▪ Poruchy potence ▪ Poruchy A-V vedení ▪ Závratě ▪ Bradykardie ▪ Klaudikace ▪ Parestezie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zvýšení glykémie ▪ Snížení inzulínové senzitivity ▪ Vzestup triacylglycerolů ▪ Vzestup LDL cholesterolu ▪ Snížení HDL cholesterolu ▪ Zvýšení draslíku ▪ Trombocytopenie

Tab. 5.19 Kontraindikace beta-blokátorů (2)

Sporné kontraindikace	akutní srdeční selhání ischemická choroba dolních končetin chronická obstrukční choroba bronchopulmonální dyslipidémie, sexuálně aktivní muži, sportovci (platí pro hypertenzi)
Jasně kontraindikace	astma bronchiale SA-AV blokády II. a III. stupně TF < 50 /min TK < 90/60 mm Hg vazospastická angina pectoris (bez zavedené intrakoronární cévky)

5.6.1.2. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)

Angiotenzin II (AT II) působí vazokonstrikci a aktivuje tvorbu aldosteronu. Účinky AT II jsou v tab. 5.20. ²

Tab. 5.20 Účinky angiotenzinu II (2)

Srdce	Koronární tepny	Ledviny	Nadledviny	Koagulace
▪ Hypertrofie myokardu	▪ Endoteliální dysfunkce	▪ Vazokonstrikce vas efferens	▪ ↑ aldosteronu	▪ ↑ fibrinogenu
▪ Intersticiální fibróza	▪ ↓ uvolnění NO	▪ Zvýšení GF a únik proteinu	▪ ↑ NA	▪ ↑ PAI-1
▪ Aktivace makrofágů	▪ Tvorba volných radikálů	▪ Fibróza glomerulu		▪ Agregace trombocytů
	▪ Zánětlivá reakce a nestabilita plátu	▪ Zvýšená reabsorpce sodíku		
	▪ Zvýšené vychytávání LDL-C			

Inhibice ACE (angiotenzin- konvertujícího enzymu) brání přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II. Současně zabráňuje rozpadu vazodilatačních kininů, především bradykininu, který zvyšuje tvorbu prostacyklinu, stimuluje produkci NO (oxidu dusnatého) v endotelu, inhibuje agregaci trombocytů a jejich adhezivitu. Snižuje stimulaci výdeje aldosteronu kůrou nadledvin. Poklesem tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu zlepšují ACEI endoteliální funkci. ²

Dělení ACEI podle jejich farmakokinetických vlastností:

- Aktivní lék - absorbuje se aktivní lék, který se sice ještě dále v plazmě metabolizuje, ale obě složky jsou aktivní a jsou vylučovány ledvinami (captopril).
- Neaktivní lék - musí být v játrech metabolizován na aktivní složku (enalapril – enalaprilát, ramipril – ramiprilát, trandolapril – trandolaprilát).
- Hydrofilní - přímo aktivní, nemetabolizují se (lisinopril). ²

Charakteristika vybraných ACEI je uvedena v tab. 5.21.

Tab. 5.21 Charakteristika vybraných ACEI (2)

VLASTNOST/LÉK	Captopril	Trandolapril	Enalapril	Fosinopril	Lisinopril
ligand	sulfhydryl	karboxyl	karboxyl	fosforyl	karboxyl
proléčivo	ne	ano	ano	ano	ne
metabolizace v játrech na	různé metabolity	aktivní látku a 3 metabolity	aktivní látku	aktivní látku a glukuronid	ne
aktivní látka	captopril	trandolaprilát	enalaprilát	fosinoprilát	lisinopril
lipofilita	+	++	+	+++	0
biologická dostupnost (%)	71	40-60	60-70	30-40	16-25
vliv potravy	30% redukce resorpce	žádný	žádný	minimální	žádný
t _{max} (h)	0,7-0,9	4-6	1	3	6-8
vazba na pl. bílkoviny (%)	25-30	80-94	50-60	95	3-10
způsob vylučování	renálně	renálně 33 %, hepatálně 66 %	renálně	renálně 50 %, hepatálně 50 %	renálně
biol. poločas t _{1/2} (h)	2	24	6-10	11,5	12,6
doba nástupu účinku (h)	0,5	2	1,0-1,5	1,0	1-2
DDD hypertenze (mg)	3 x 25-50	1 x 2-4	2 x 10-20	1 x 10-40	1 x 10-40
DDD chronické srdeční selhání (mg)	3 x 12,5-25		1-2 x 2,5-20	1 x 5-40	1 x 5-35

t_{max} = čas dosažení maximální plazmatické koncentrace; DDD = denní definovaná dávka

Indikace: hypertenze se srdečním selháním nebo s echokardiograficky prokázanou systolickou dysfunkcí levé komory srdeční i bez klinické manifestace srdečního selhání, hypertonici po IM i se zachovalou funkcí levé komory, hypertenze u DM 1. typu provázená diabetickou nefropatií, hypertenze při onemocnění ledvin provázená proteinurií nebo renální insuficiencí.⁶

Krátkodobě působící kaptopril se podává u urgentní hypertenzní krize v ambulantních podmínkách nebo při akceleraci hypertenze.⁶

Nejčastějším **nežádoucím účinkem** ACEI je suchý dráždivý kašel (vyskytuje se v 10-15 %; v 5-7 % je důvodem k přerušení léčby). Dalším nežádoucím účinkem je hypotenze (především u osob užívajících vysoké dávky diuretik a u osob s diabetickou nefropatií).²

Kontraindikace ACEI jsou shrnuty v tab. 5.22.

Tab. 5.22 Kontraindikace ACEI (2)

Kontraindikace	Relativní kontraindikace (zvážení prospěch versus riziko)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ stenózy obou renálních tepen nebo jedné u solitární ledviny ▪ těhotenství a laktace ▪ známá přecitlivělost na ACEI ▪ významná renální insuficience s hyperkalémií (kreatinin > 265 mmol/l) ▪ hyperkalémie ▪ porfyrie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aortální a mitrální stenóza ▪ středně těžká renální insuficience ▪ významné stenózy karotid

ACEI mají antihypertenzní, kardioprotektivní, vazoprotektivní a renoprotektivní efekt a nemají nepříznivé metabolické účinky.⁶

5.6.1.3. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (AT₁ blokátory, sartany)

Angiotenzin II má 2 typy receptorů: AT₁ a AT₂. AT₁ receptor zprostředkovává většinu klinicky známých účinků angiotenzinu II.

Vybrané sartany s jejich farmakokinetickými rozdíly uvádí tab. 5.23.

Tab. 5.23 Farmakokinetické rozdíly AT₁-blokátorů (2)

Generický název	Biologická dostupnost	Ovlivnění jídnem	Aktivní metabolit	t _{1/2} (h)	CYP 450	Vazba na bílkoviny
Candesartan	42 %	ne	ano	4/9-29	ano	99 %
Eprosartan	13 %	ne	ne	5-9	ne	98 %
Irbesartan	60-80 %	ne	ne	11-15	ano	90 %
Losartan	33 %	minimálně	ano	2/6-9	ano	99 %
Telmisartan	43 %	ne	ne	9-17	ne	95 %
Valsartan	25 %	ano	ne	6-7	ne	95 %

Indikace: hypertenze u DM 2. typu s nefropatií, u osob s proteinurií, hypertrofií levé komory srdeční nebo srdečním selháváním a při intoleranci ACEI (pro kašel).⁶

Sartany mají nefroprotektivní účinek.⁶

Výskyt nežádoucích účinků je velmi malý (zřídka se vyskytne hypotenze či zhoršení renálních funkcí). Kontraindikací je gravidita a známá intolerance.²

5.6.1.4. Blokátory vápníkových kanálů

Blokátory vápníkových kanálů inhibují průnik Ca^{2+} do buněk srdečního svalu, buněk převodního systému a buněk hladkého svalstva cévní stěny. To má za následek snížení stažlivosti, zpomalení šíření vzruchu a systémovou vazodilataci.²

Blokátory vápníkových kanálů snižují TK, nevyvolávají ortostatickou hypotenzi, nepodporují retenci sodíku a vody, neovlivňují negativně metabolismus lipidů a glycidů a nevedou k bronchokonstrikci. Příznivě ovlivňují regresi hypertrofie levé komory srdeční, průtok krve ledvinami i periferním řečištěm. Lze je tedy použít při kontraindikaci BB.⁶

Podle chemické struktury, vazby na vápníkové kanály, lipofility a účinku rozdělujeme blokátory vápníkových kanálů do tří hlavních tříd (tab. 5.24):

Tab. 5.24 Blokátory vápníkového kanálu (2)

Dihydropyridiny	1. generace	nifedipin
	2. generace	felodipin isradipin nifedipin GITS
	3. generace	amlodipin barnidipin
Fenylalkylaminy	1. generace	verapamil
	2. generace	verapamil SR
Benzothiazepiny	1. generace	diltiazem
	2. generace	diltiazem SR

Indikace: hypertenze starších osob vč. izolované systolické hypertenze; hypertenze provázená DM, chronickou obstrukční plicní nemocí, hypertrofií levé komory, paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi (verapamil), renálním postižením a ICHDK. Lze je užít i v léčbě hypertenze těhotných.⁶

Je doporučeno používání retardovaných forem.

Především blokátory vápníkových kanálů první generace měly nevýhody v léčbě:

- krátký biologický poločas (nifedipin)
- nevyrovnanou plazmatickou koncentraci (nifedipin)
- negativně inotropní efekt na myokard, zpomalení vedení v SA i AV uzlech (verapamil, méně diltiazem; ale ne nifedipin)
- nízkou tkáňovou selektivitu²

Nežádoucí účinky:

- reflexní tachykardie (nifedipin)
- návaly krve do hlavy způsobené vazodilatací
- bolesti hlavy způsobené vazodilatací
- perimaleolární edémy - jsou projevem vazodilatace a lokální změny propustnosti kapilár
- zácpa (verapamil)^{2,6}

Kontraindikace pro verapamil a (částečně) diltiazem:

- AV blok II. a III. stupně
- bradykardie pod 55/min
- kardiogenní šok, srdeční selhání
- SA blok
- sick sinus syndrom^{2,6}

5.6.1.5. Diuretika

Jako lék první volby užíváme diuretika u hypertenze starších osob, při současné městnavé srdeční slabosti. Diuretika se užívají především v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Nejčastěji používaná diuretika uvádí tab. 5.25.⁶

Thiazidy. U starších osob tato diuretika v malých dávkách snižují kardiovaskulární i celkovou mortalitu. Mohou urychlit manifestaci diabetu, ale příznivě ovlivňují osteoporózu. Novější diuretika (metipamid, indapamid) se mohou použít i u diabetiků (nejčastěji v kombinaci) a u osob s hyperlipoproteinémií.⁶

Furosemid užíváme u hypertenze provázené renální insuficiencí (pokles glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s), hypertenzní krizí nebo akutním levostranným srdečním selháním.⁶

Spironolakton je indikován u chronického srdečního selhávání v kombinaci s kličkovými diuretiky a u primárního hyperaldosteronismu.⁶

Amilorid užíváme většinou v kombinaci s jinými diuretiky.⁶

Tab. 5.25 Nejčastěji užívaná diuretika u hypertenze (6)

Thiazidová a příbuzná diuretika <ul style="list-style-type: none">▪ Hydrochlorothiazid▪ Chlorthalidon▪ Indapamid▪ Metipamid
Kličková diuretika <ul style="list-style-type: none">▪ Furosemid
Kalium šetřící diuretika <ul style="list-style-type: none">▪ Amilorid▪ Spironolakton

5.6.2. Nefarmakologická léčba hypertenze

Nefarmakologická opatření při léčbě hypertenze:

- Omezení příjmu soli do 5-6 g/ den
- Snížení nadměrné konzumace alkoholu (u mužů do 30 g/den, u žen do 20 g/den)
- Zanechání kouření
- Snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou
- Dostatečná tělesná aktivita (30-45 min, 3-4x týdně)
- Zvýšení konzumace ovoce a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených
- Omezení léků podporujících retenci sodíku a vody (nesteroidní antiflogistika), sympatomimetik, kortikoidů a u citlivých žen event. steroidní antikoncepce⁶

5.7. TERAPIE DYSLIPIDÉMIE / HYPERLIPOPROTEINÉMIE

Terapie DLP/HLP je nefarmakologická i farmakologická. Nefarmakologická terapie spočívá především v úpravě diety a v dalších režimových opatřeních (zvýšení fyzické aktivity, zanechání kouření, změně životního stylu). Při farmakologické terapii máme k dispozici velké množství hypolipidemik (v současné době jsou nejužívanější statiny a fibráty).

Diagnostika DLP je uvedena v příloze č. 5. a doporučení pro léčbu DLP v primární prevenci jsou uvedena v příloze č. 3: tabulka 2.

Cíl léčby pacientů s DLP/ HLP:

- normalizace hodnot lipidového metabolismu
- snížení celkového kardiovaskulárního rizika
- zastavení progresu aterosklerózy a stabilizace plátu
- snížení kardiovaskulární i celkové morbidity a mortality³

Obecně lze říci, že celkový cholesterol v plazmě má být < 5 mmol/l a hodnoty LDL-C by měly být < 3 mmol/l. U pacientů s klinicky prokázaným KVO a u pacientů s diabetem jsou cílové hodnoty nižší: celkový cholesterol < 4,5 mmol/l a LDL-C < 2,5 mmol/l. U pacientů s velmi vysokým rizikem (např. manifestní KVO + diabetes) se snažíme dosáhnout ještě nižších hodnot: celkový cholesterol < 4,5 mmol/l a LDL-C < 2,0 mmol/l. Hodnoty, kterých se snažíme dosáhnout jsou uvedeny v tab. 5.26.^{3,5}

Tab. 5.26. Cílové hodnoty v terapii DLP/HLP (podle 2, 3)

CÍLOVÉ HODNOTY PRO TERAPII HYPERLIPOPROTEINÉMÍ (vše v mmol/l)				
	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko	sekundární prevence
Cholesterol	< 5-6	< 5	< 4,5-5	< 4,5-5
LDL-cholesterol	< 4-4,5	< 3,5-4	< 3-3,5	< 2,5
Triacylglyceroly	< 2,3	< 2,3	< 2,3	< 2,3
HDL-cholesterol	> 0,9	> 0,9	> 0,9	> 0,9

Nebylo prokázáno, že by nízké koncentrace celkového a LDL-cholesterolu byly spojeny s vyšším rizikem jiných onemocnění.

Pro HDL-C a triacylglyceroly nejsou stanoveny cílové hodnoty (ale koncentrace triacylglycerolů a HDL-C se používají jako ukazatele zvýšeného rizika KVO).

Hodnoty HDL-C < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen a koncentrace triacylglycerolů nalačno > 1,7 mmol/l jsou považovány za markery zvýšeného kardiovaskulárního rizika.

Koncentraci HDL-C a TAG užíváme jako vodítko pro volbu vhodného hypolipidemika.³

Pokud je 10leté riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin < 5 % a při projekci do 60 let věku nepřekročí 5 %, je nutno vysvětlit režimová opatření (dieta, dostatečná tělesná aktivita a zanechání kouření) s cílem udržet nízké kardiovaskulární riziko a dosáhnout hodnot celkového cholesterolu < 5,0 mmol/l a LDL-C < 3,0 mmol/l.

Pokud je 10leté riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin > 5 % nebo při projekci do 60 let věku > 5 %, je nutno provést kompletní analýzu lipidového spektra (tj. TC a HDL-C, TAG a LDL-C) a doporučit zásadní změnu životosprávy (především dieta s nízkým obsahem tuku, tělesná aktivita a zanechání kouření).

Jestliže hodnoty celkového cholesterolu klesnou pod 5 mmol/l a LDL-C pod 3 mmol/l a celkové riziko fatální kardiovaskulární příhody klesne pod 5 %, je nutno provádět kontrolní

vyšetření každý rok, aby bylo ověřeno, že kardiovaskulární riziko zůstává i bez farmakoterapie nízké.

Pokud ale celkové riziko rozvoje KVO zůstane > 5 %, je nutno zvážit zahájení hypolipidemické léčby, která by ještě dále snížila koncentrace celkového a LDL-cholesterolu. Cílem u těchto osob je snížit celkový cholesterol < 4,5 mmol/l a LDL-C < 2,5 mmol/l.

U osob s absolutním desetiletým rizikem rozvoje koronární nemoci **nad 20 %** zahajujeme intenzivní léčbu. Cílem léčby je koncentrace LDL < 2,5 mmol/l a farmakoterapie má být zahájena při LDL > 3,4 mmol/l. U osob s diabetem, bez ohledu na to, zda mají anamnézu ICHS, je také třeba zahájit farmakoterapii.

U osob s rizikem **10-20 %** je doporučena méně intenzivní léčba, koncentrace LDL by měla být < 3,4 mmol/l (v případě potřeby je doporučena k dosažení této hranice i farmakoterapie).⁵

Stanovení celkového rizika se netýká pacientů s familiární hypercholesterolémií, případně některými dalšími familiárními dyslipidemiemi, kdy je riziko předčasné ICHS zvýšeno natolik, že je téměř vždy nutná farmakoterapie. Hypolipidemická léčba je nezbytná také u osob s vysokým koronárním rizikem v důsledku kombinace rizikových faktorů (absolutní riziko ICHS v následujících deseti letech nebo při projekci do 60. roku věku ≥ 20%), u nichž se nedaří snížit koncentraci cholesterolu pouze dietními změnami.⁵

Nepodaří-li se tedy dosáhnout cílových hodnot režimovými opatřeními, je třeba zahájit terapii farmakologickou.^{3,5}

HDL-cholesterol a triacylglyceroly se snažíme ovlivnit především nefarmakologicky: redukcí hmotnosti, zvýšením fyzické aktivity a nekuřáctvím.³

V primární prevenci pokles cholesterolu o 1 % vedl ke snížení koronárních příhod o 2 %.²

Obecná schémata terapie různých typů DLP/HLP jsou uvedena v tabulkách 5.27- 5.29.

Tab. 5.27. Léčba izolované hypercholesterolémie (3)

CHOLESTEROL (mmol/l)	RIZIKO	OPATŘENÍ
TC 5,2- 6,5 LDL-C 3,5- 4,5	ne ICHS ne risk	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dieta ▪ kontrola za 1-5 let
	ICHS nebo +++ risk	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dieta ▪ kontrola za 3-6 měsíců ▪ farmakoterapie zřídka (u mimořádného rizika)
TC 6,5- 7,8 LDL-C 4,5- 5,5	ne ICHS ne risk	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dieta ▪ kontrola za 3 měsíce
	ICHS nebo další risk	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dieta ▪ kontrola po 3 měsících; pokud ani po 6 měsících není zlepšení, zahajujeme farmakoterapii
TC nad 7,8 LDL-C nad 5,5		<ul style="list-style-type: none"> ▪ bez ohledu na další rizika dieta ▪ kontrola za 3 měsíce a farmakoterapie ▪ odeslat do lipidové poradny

Tab. 5.28. Léčba izolované hypertriacylglycerolémie (3)

TRIACYLGLYCEROLY (mmol/l)	OPATŘENÍ
2,3- 4,6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pátrat po možné příčině (DM, alkoholismus) ▪ kontrolovat nadváhu, dieta, cvičení ▪ výjimečně farmakoterapie
nad 4,6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pátrat po možné příčině (DM, alkoholismus) ▪ kontrolovat nadváhu, dieta, cvičení ▪ při přetrvávání hodnot nad 6-8 mmol/l zvážit farmakoterapii, event. odeslat do lipidové poradny

Tab. 5.29. Léčba kombinované hyperlipidémie (3)

LIPIDY (mmol/l)	OPATŘENÍ
TC 5,2-7,8 TAG 2,3- 4,6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pátrat po možné příčině (DM, alkoholismus) ▪ kontrolovat nadváhu, dieta ▪ v případě zvýšeného rizika nebo ICHS zvážit farmakoterapii
TC nad 7,8 TAG nad 4,6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odeslat do lipidové poradny

5.7.1. Dietní opatření

Postup dietních opatření v léčbě DLP:

- omezení tuku
- snížení obsahu cholesterolu
- snížení obsahu živočišných tuků (nasycených mastných kyselin)
- zvýšení podílu nenasycených MK (rostlinné tuky, ryby)
- zvýšení přívodu vlákniny
- zvýšení podílu kvalitních proteinů
- zvýšení konzumace vitamínů s předpokládaným antioxidačním působením
- přidání rostlinných sterolů (2g/den) ^{3, 11}

Dieta, doporučovaná AHA (American Heart Assotiation), je uvedena v tabulce 5.30.

Tab. 5.30 Dieta AHA (American Heart Assotiation) (3, 11)

1.stupeň	30% tuky (dříve: 10% MUFA, 10% PUFA a 10% SAFA; nyní: do 20% MUFA, do 10% PUFA a ne více než 7% SAFA). 55% sacharidy 15% proteiny Cholesterol max. 300 mg/den Tato dieta je doporučena pro celou populaci- jako racionální dieta k prevenci KVO
2.stupeň	25% tuky 60% sacharidy 15% proteiny Cholesterol max. 250 mg/d
3.stupeň	20% tuky 65% sacharidy 15% proteiny Cholesterol max. 100-150 mg/d

PUFA-polynenasycené (polyenové) MK, MUFA- mononenasycené (monoenové) MK, SAFA- nasycené (saturované) MK

Mastné kyseliny. Nasycené MK nahrazujeme nenasycenými (to znamená nahrazování živočišných tuků rostlinnými). Dlouhou dobu byly preferovány polyenové MK (PUFA) – snižují celkový a LDL cholesterol. V poslední době se věnuje pozornost monoenovým MK (MUFA)- snižují celkový i LDL cholesterol a zvyšují HDL cholesterol. ³

Doporučuje se konzumovat řepkový a olivový olej- pro vyvážený poměr ω -9, ω -6 a ω -3 MK. ¹² Zdroje tuků jsou uvedeny v tab. 5.31.

Ryby obsahují nenasycené MK s dlouhým řetězcem (ω -3 nenasycené MK). Konzumace ryb snižuje hladinu TAG, ale může zvyšovat hladinu LDL-C. Zároveň ale také snižuje hladinu Lp(a). Konzumenti ryb (alespoň 2-3x týdně) mají nižší riziko náhlé smrti. ³ Omega-3 nenasycené MK prodlužují dobu krvácivosti, ovlivňují viskozitu krve, rozšiřují lumen cév a kapilár. Dochází tak k lepšímu prokrvení orgánů. Snižuje se riziko srdečních arytmií. Omega-3 nenasycené mastné kyseliny obsahují zejména makrely, sledi, tuňáci, sardinky a lososi. ¹²

Vláknina (celulóza, hemicelulóza, pektin, agar) snižuje zpětnou resorpci cholesterolu a žlučových kyselin v tenkém střevě a tak snižuje hladinu cholesterolu v krvi. ^{3, 12} Snižuje TAG, celkový i LDL cholesterol. Nejvýznamnější je pektin. Je třeba zvýšit spotřebu ovoce a zeleniny (min. 400 g/den). Možné nežádoucí účinky zvýšené konzumace ovoce a zeleniny jsou pocit plnosti, nadýmání a plynatost. ³

Antioxidační působení diety. Vnímavost LDL částic k oxidaci závisí i na složení stravy (přítomnost vit. E, C). Ve studiích ale přidávání vitamínů (C, E, A) jako doplňků stravy nemělo efekt.³

Alkohol zvyšuje TAG a má vysoký energetický obsah. Pravidelná konzumace malého množství (≤ 20 g/den pro muže a ≤ 10 g/den pro ženy, např. 2 dcl vína) snižuje celkový i LDL cholesterol a zvyšuje HDL-C. Toto lze akceptovat jen u pacientů s normální hmotností, triacylglycerolémií a krevním tlakem.³

Alkohol rovněž snižuje agregaci trombocytů, prodlužuje dobu krvácivosti a dilatuje cévy. Méně významný je antioxidační účinek flavonoidů, které jsou obsaženy ve víně.¹²

Při vysokém příjmu alkoholu stoupá riziko mozkového krvácení. Zvýšený konzum také podporuje aterosogenezi, zvyšuje hladinu VLDL a homocysteinu v krvi, zvyšuje riziko pro řadu maligních onemocnění, ovlivňuje negativně stravovací návyky a může vést k psychické a tělesné závislosti.¹²

Rostlinné steroly snižují celkový i LDL cholesterol.³

Doporučené a nedoporučované potraviny u osob s DLP/HLP jsou uvedeny v příloze č. 4, tabulka 3.

Tab. 5.31 Zdroje tuků v potravě (podle 3)

NASYCENÉ TUKY	CHOLESTEROL	PUFA	MUFA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ máslo ▪ plnotučné mléko ▪ šlehačka ▪ zmrzlina ▪ vepřový a hovězí tuk ▪ sádlo ▪ plnotučné sýry ▪ kokosový olej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vaječné žloutky ▪ vnitřnosti (játra) ▪ mozeček ▪ viditelný tuk vepřového i hovězího masa ▪ pokrmy s máslem a sádlem 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ <u>omega 6 (linolová k.)</u> ▪ slunečnicový olej ▪ olej ze sójových bobů ▪ kukuřičný olej ☐ <u>omega 3</u> ▪ ryby ▪ rybí výrobky ▪ výrobky z mořských živočichů 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ slunečnicový olej ▪ olivový olej

5.7.2. Farmakoterapie

Hypolipidemika můžeme rozdělit podle jednotlivých skupin a podle toho, na jaký typ cholesterolu působí (tab. 5.32).

Tab. 5.32 Rozdělení hypolipidemik (podle 2, 3, 11)

Léky snižující celkový cholesterol a LDL-cholesterol	
Statiny	1.generace (přirozené): lovastatin, pravastatin, simvastatin 2.generace (syntetický racemát): fluvastatin 3.generace (syntetické): atorvastatin, rosuvastatin
Pryskyřice	cholestyramin, colestipol
Ezetimib	
Léky snižující celkový cholesterol i triacylglyceroly	
Fibráty	bezafibrát, ciprofibrát, fenofibrát, gemfibrozil
Kys. nikotinová a její deriváty (acipimox)	
Lék zvyšující HDL-cholesterol	
Inhibitor CETP	torcetrapib
Nové léky	
Rimonabant	

5.7.2.1. Statiny

Mechanismus účinku statinů spočívá v inhibici klíčového enzymu pro syntézu intracelulárního cholesterolu: HMG- CoA reduktázy (3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzym A reduktázy). Snižením intracelulární koncentrace cholesterolu dochází ke zvýšené expresi LDL-receptorů na membránách buněk (především hepatocytů). Takto se urychlí vychytávání LDL částic z plazmy a dochází k poklesu plazmatické koncentrace cholesterolu i triacylglycerolů (snížením syntézy VLDL v játrech a zvýšeným odbouráváním VLDL skrze LDL receptory).³

Endogenní cholesterol se tvoří v noci, je tedy vhodné brát statiny na noc. Statiny jsou částečně vylučovány ledvinami (nejméně atorvastatin a fluvastatin) a proto při renální insuficienci snižujeme dávku.^{2,3}

Účinky statinů: Obecně lze říci, že statiny snižují celkový cholesterol o 20-30%, LDL-C o 25-40%, TAG o 5-20% (nejvíce atorvastatin a simvastatin) a mírně zvyšují HLD-C (o 5-10%). Snižují též výskyt malých denzních LDL částic.

Zlepšují endoteliální dysfunkci a stabilizují aterosklerotický plát. Mají též nelipidové účinky-antiagregačně působí především pravastatin; simvastatin a fluvastatin inhibují proliferaci hladkých svalových buněk.³

Velká sekundárně preventivní studie se simvastatinem 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) přinesla důkazy o prospěšnosti statinů v sekundární prevenci u pacientů s cholesterolem nad 5,5 mmol/l. Celková mortalita se snížila o 30 %, kardiovaskulární mortalita o 42 % a také se snížil počet operačních výkonů na koronárních arteriích (o 37 %). Analýza výsledků studie 4S ukázala, že z léčby mají stejný prospěch muži i ženy bez ohledu na věk. Vzhledem k vyššímu výskytu ICHS ve starším věku je však absolutní dopad léčby u starší populace větší.^{2,3}

Ve studii HPS (Heart Protection Study) bylo velmi zajímavé zjištění, že nemocný s vysokým rizikem ICHS může mít prospěch z léčby, ať má či nemá vysoké hladiny cholesterolu.²

U nemocných s hypercholesterolémií v sekundární prevenci ICHS došlo při léčbě statiny i k redukci klaudikačních obtíží.²

Indikace: izolovaná hypercholesterolémie, kombinovaná hyperlipidémie (do koncentrace TAG 4 mmol/l) ³

U kombinované HLP lze užít kombinaci statin a ezetimib nebo statin a fibrát.

Charakteristika vybraných statinů je uvedena v tabulce 5.33.

Tab. 5.33 Charakteristika vybraných statinů (2)

Charakteristika	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin
Max. dávka (mg/den)	80	40	80	40	80
Doporučená dávka (mg/den)	10-80	20-80	20-80	20-40	20-40
Snížení LDL o (%)	24	28	34	47	60
Snížení TG o (%)	29	10	16	24	18
Zvýšení HDL (%)	6	8	8,6	12	12
t _{1/2} (h)	14	1,2	3-15	1-2	1-2
Doba podávání	večer	před spaním	ráno a večer s jídlem	před spaním	večer
Renální exkrece (%)	2	> 6	10	20	13
Jaterní metabolismus	CYP450 3A4	CYP450 2C9	CYP450 3A4	sulfatace	CYP450 3A4

Nežádoucí účinky: dyspepsie, zácpa, bolesti hlavy, poruchy spánku (nespavost), kopřivka, svědění, vzácně rabdomyolýza, hepatotoxicita (mohou indukovat hepatitidu).

V těhotenství jsou statiny **kontraindikovány** pro možný teratogenní účinek na zvířecích modelech.

Pozor na zablokování enzymu cytochromu P-450: způsobuje zvýšené koncentrace statinů v krvi s možným projevem jejich nežádoucích účinků (rabdomyolýza !). Také fibráty mohou vést při společném podávání k rabdomyolýze (zvláště při vyšších dávkách statinů). ^{2, 3}

Léky s možnou interakcí shrnuje tab. 5.34.

Tab. 5.34 Léky s možnou interakcí se statiny (2)

CYP450	ÚČINEK	LÉKY S MOŽNOU INTERAKCÍ
Inhibice 3A4	↑ plazmatická koncentrace statinů	Cyklofosamid, cyklosporin, diazepam, erytromycin, felodipin, fluconazol, ketokonazol, klarithromycin, kodein, lidokain, nifedipin, nitrendipin, sildenafil, terfenadin, verapamil, grapefruitová šťáva
Indukce 3A4	↓ plazmatická koncentrace statinů	Barbituráty, fenytoin, griseofulvin, karbamezapin, primidon, rifampicin, třezalka
Inhibice 2C9	↑ plazmatická koncentrace fluvastatinu	Amiodaron, cimetidin, trimetoprin + sulfametazon, fluoxetin, isoniazid, ketokonazol, metronidazol, sulfapyrazon, ticlopidin
Indukce 2C9	↓ plazmatická koncentrace fluvastatinu	Barbituráty, fenytoin, karbamezapin, primidon, rifampicin

5.7.2.2. Fibráty (deriváty kyseliny fenoxyzimáselné (fibrové))

Fibráty zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy (čímž zvyšují katabolismus VLDL) a snižují syntézu VLDL v játrech (tím se snižuje i syntéza apo B v játrech). Zvyšují také syntézu apo A-I a apo A- II a tím zvyšují hladinu HDL-C. ³

Indikace: kombinovaná HLP, diabetická dyslipidémie

Nežádoucí účinky: nauzea, svědění, erektilní dysfunkce, myalgie, myozitida u poruch renálních funkcí, zvýšení AST, zvyšují koncentraci cholesterolu ve žluči a proto mohou způsobit tvorbu žlučových kamenů. ^{2, 3}

Lékové interakce: fibráty se váží na krevní bílkoviny jako warfarin (proto dávku warfarinu upravujeme podle INR). ²

5.7.2.3. Ezetimib

Ezetimib inhibuje vstřebávání cholesterolu blokadou transportéru cholesterolu ve střevních buňkách v kartáčovém lemu.³

Užívá se především v kombinální léčbě se statiny pokud monoterapií statiny nedosáhneme požadovaného poklesu koncentrace cholesterolu. Ezetimib snižuje LDL-C o 15-20% (v kombinaci se statiny až o 50%).³

Exogenní cholesterol pochází z potravy a žlučových kyselin. Snížená nabídka cholesterolu ve střevě (způsobená ezetimibem) je proto kompenzována zvýšením syntézy cholesterolu v játrech (které se snažíme zabránit podáním statinu). Duální inhibice znamená inhibici vstřebávání exogenního cholesterolu ve střevě ezetimibem a inhibici endogenní syntézy cholesterolu v játrech statiny. Tím dosáhneme většího poklesu cholesterolu.³

Ezetimib nenarušuje vstřebávání tuků a vitamínů rozpustných v tucích. Na rozdíl od pryskyřic nezpůsobuje průjem.³

5.7.2.4. Pryskyřice

Pryskyřice váží žlučové kyseliny ve střevě a tím přerušují jejich enterohepatální oběh. V játrech dochází ke zvýšení přeměny cholesterolu na žlučové kyseliny (a tím dochází ke snížení plazmatických koncentrací cholesterolu). Pryskyřice lze použít i u dětí.

Indikace: izolovaná hypercholesterolemie.

Nežádoucí účinky: GIT příznaky (nadýmání a zácpa- až ve 30 %). Ovlivňují vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K), solí železa, digoxinu, diuretik, některých statinů, tetracyklinových antibiotik, kumarinových derivátů a hormonálních přípravků. U dětí je proto nutná suplementace vitamínů rozpustných v tucích.

Všechny současně podávané léky je nutno aplikovat 1 hodinu před podáním pryskyřic nebo nejdříve za 3 hodiny po aplikaci pryskyřic.^{2,3}

5.7.2.5. Kyselina nikotinová a její deriváty

Kyselina nikotinová a její deriváty inhibují lipolýzu v tukové tkáni a mají vliv na metabolismus mastných kyselin (což vede ke snížení syntézy VLDL a LDL v játrech). Zvyšují významně hladiny HDL-C o 20-30%. Snižují TC o 15-20%, LDL-C o 20-25% a TAG o 20-50%.

Jako jediné hypolipidemikum snižují hladiny Lp(a). Derivát acipimox je méně účinný, ale má i méně nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky: zčervenání (flush), dyspepsie, nauzea, pálení žáhy, bolesti hlavy.³

5.7.2.6. Inhibitor CETP- Torcetrapib

Torcetrapib inhibuje CETP (cholesterol ester transfer protein). V současné době je ve 3. fázi klinického zkoušení. Významně zvyšuje HDL-C (o 30-50%), ale jeho vliv na hladinu LDL-C je nevýznamný. Proto se v klinických studiích užívá v kombinaci se statiny (zejm. s atorvastatinem).^{3,11}

5.7.2.7. Rimonabant

Rimonabant inhibuje endokanabinoidní systém v CNS i periferně. Zvyšuje hladiny HDL-C a snižuje hladiny TAG. Aktivace endokanabinoidního systému v CNS působí zvýšení chuti a motivaci k jídlu- proto se zvyšuje příjem potravy. Aktivace periferně působí aktivaci adipocytů (zvyšuje se ukládání tuku a stoupá inzulinová rezistence, zvyšuje se hladina TAG, snižuje se hladina HDL-C, vzniká porucha glukózové tolerance). Rimonabant tedy tyto děje potlačuje a proto se jeví jako ideální lék pro terapii obezity, DLP, DM II. typu (zlepšuje kompenzaci DM) a metabolického syndromu.^{3,11}

5.8. DALŠÍ PREVENTIVNÍ FARMAKOLOGICKÉ POSTUPY

Podávání kyseliny acetylsalicylové ani jiných přípravků ovlivňujících agregabilitu trombocytů není obvykle u vysoce rizikových osob v primární prevenci indikováno. Existují důkazy, že podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (75 mg/den) snižuje riziko ICHS u pacientů léčených pro hypertenzi, u nichž se daří krevní tlak dobře kompenzovat, a u mužů se zvláště vysokým rizikem ICHS. Preskripci kyseliny acetylsalicylové všem rizikovým osobám však nelze doporučit.^{5, 13}

V sekundární prevenci zvážíme podávání následujících skupin léků:

Kyselina acetylsalicylová nebo jiná antiagregancia prakticky u všech pacientů s klinicky manifestním KVO a u diabetiků (2. typu nebo 1. typu s mikroalbuminurií), nejsou-li přítomny závažné kontraindikace; u nemocných s vysokým rizikem KVO ($\geq 5\%$), u hypertoniků s již středně zvýšenou plazmatickou koncentrací kreatininu. U hypertoniků je vhodné zahájit podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku. Pokud není kys. acetylsalicylová dobře tolerována, je třeba zvážit jiné antiagregační látky, např. clopidogrel.

Kontraindikací je hypersenzitivita na salicyláty a opatrně musí být používána u nemocných se vředovou chorobou gastroduodenální. Při nauzei a zvracení, ale i při žaludečních potížích lze použít čípkovou formu.^{5, 13}

Betablokátoři u všech pacientů s ICHS, nejsou-li přítomny kontraindikace. U pacientů po infarktu myokardu bez srdečního selhání lze zvážit jako alternativu podávání verapamilu (zvláště u pacientů, u nichž jsou betablokátoři kontraindikováni). BB snižují riziko reinfarktu. Poklesem tepové frekvence, krevního tlaku a kontraktility snižují BB spotřebu kyslíku myokardem, dále blokují vliv katecholaminů, které mají arytmogenní účinky a přímý toxický efekt na metabolismus srdečního svalu. Tím zvyšují fibrilační práh a elektrickou stabilitu komor. Bradykardizující efekt prodlužuje diastolické plnění koronárních tepen a má pozitivní vliv na redistribuci koronárního průtoku.^{5, 13}

ACEI u všech nemocných s ICHS (nově i u osob s normální funkcí levé komory), u všech nemocných s dysfunkcí levé komory nebo projevy srdečního selhání nejrůznější etiologie. V nedávné době bylo prokázáno, že ACEI (ramipril) zlepšují prognózu u vysoce rizikových nemocných (s ICHS, CMP, ICHDK nebo diabetiků s dalším rizikovým faktorem) i při normální funkci levé komory.^{5, 13}

Antikoagulancia u pacientů s ICHS, u nichž existuje zvýšené riziko trombembolických příhod (po rozsáhlém IM přední stěny, s aneurysmatem levé komory nebo trombem přítomným v levé komoře, s paroxysmálními tachyarytmiemi, s fibrilací síní, s chronickým srdečním selháním a trombembolickými projevy v anamnéze).^{5, 13}

5.9. VYŠETŘENÍ NEJBLIŽŠÍCH PŘÍBUZNÝCH

U nejbližších příbuzných pacientů s podezřením na familiární hypercholesterolémii nebo jinými dědičnými dyslipidemiemi je nutno vyšetřit lipidové spektrum.

Blízké příbuzné pacientů s předčasnou manifestací KVO (muži ve věku < 55 let a ženy < 65 let) a členy rodin s familiární hypercholesterolémií nebo jinými dědičnými formami dyslipidémie je nutno vyšetřit se zaměřením na přítomnost rizikových faktorů KVO, protože u všech těchto jedinců existuje zvýšené riziko rozvoje KVO. Je rovněž vhodné vyšetřit blízké příbuzné dosud asymptomatických jedinců s vysokým rizikem KVO v důsledku kumulace rizikových faktorů.⁵

5.10. METABOLICKÝ SYNDROM

U osob s metabolickým syndromem je obvykle přítomno vysoké riziko KVO. Životospráva ovlivňuje všechny složky metabolického syndromu. Proto se při léčbě metabolického syndromu klade hlavní důraz na odborně provedené doporučení změny životosprávy- především snížení tělesné hmotnosti a zvýšení tělesné aktivity.³

Hypertenze, dyslipidemie a hyperglykémie (v rámci diabetu) však mohou vyžadovat farmakologickou léčbu podle současných doporučení.³

Vznik hypertenze se vysvětluje tak, že při hyperinzulinémii je zvýšená retence sodíku a aktivace sympatoadrenální osy (důsledkem je periferní vazokonstrikce).¹⁶

Inzulín zvyšuje hladinu VLDL a volné MK jsou substrátem pro syntézu TAG (proto nacházíme hypertriacylglycerolémii).¹⁶

Při obezitě postupně vzniká hyperinzulinémie a nakonec DM 2. typu.

Inzulínovou rezistenci lze ovlivnit dietou (viz. kap. 5.5.), pohybovou aktivitou (viz kap. 5.2.) i farmakologicky (lékem volby u DM 2. je metformin).¹⁶

Při terapii hypertenze bychom neměli užívat BB, protože zhoršují DLP (zvyšují TAG a zhoršují inzulínovou rezistenci). Blokátory vápníkových kanálů jsou bez vlivu. Lékem volby při terapii hypertenze u DM 2. typu jsou ACEI, které mají příznivý vliv i na inzulínovou rezistenci.¹⁶

5.11. KOMPENZACE DIABETES MELLITUS A PORUŠENÉ GLUKÓZOVÉ TOLERANCE

Cílem léčby diabetu a kontroly glykémie u pacientů s diabetem je dosáhnout trvale následujících hodnot:

- glykémie nalačno 5,1-6,5 mmol/l
- postprandiální (vrcholová) glykémie 7,6-9,0 mmol/l
- HbA_{1C} 6,2-7,5 % (podle novějších kritérií < 4,5 %, viz tab. 5.35)
- zabránit těžkým hypoglykemiím²

U většiny pacientů s diabetem 2. typu lze dokonce bezpečně dosáhnout ještě nižších hodnot. Pro osoby ve vyšším věku je možno stanovit méně přísné cílové hodnoty. Dobrá metabolická kompenzace může zabránit mikrovaskulárním komplikacím diabetu.^{2,5}

U diabetu 1. typu vyžaduje kompenzace glykémie vhodnou inzulínovou terapii spolu s odbornou dietetickou léčbou.

U diabetu 2. typu jsou prvními kroky ve snaze o dosažení dostatečné kompenzace glykémie odborná konzultace s dietní sestrou, snížení nadváhy a zvýšení fyzické aktivity. Jestliže uvedená opatření nevedou k dostatečnému snížení hyperglykémie, je nutno připojit farmakologickou léčbu.²

Při léčbě jednotlivých rizikových faktorů přistupujeme k diabetikům stejně jako k nemocným v sekundární prevenci ICHS.

Cílové hodnoty, kterých se snažíme dosáhnout u diabetiků 2. typu, jsou uvedeny v tabulce 5.35.

Prevence KVO u pacientů s DM 2. typu:

- změna životosprávy (dieta, pohyb)
- kompenzace DM (metformin, v budoucnu glitazony)
- terapie hypertenze (ACEI)
- antiagregancia
- terapie DLP (statiny, fibráty)

Tab. 5.35 Cílové hodnoty u diabetiků 2. typu (5)

Parametr		Cílová hodnota
HbA _{1c}	%	
-podle IFCC		< 4,5
Glykémie v plazmě (žilní krev)	nalačno/ před jídlem, mmol/l	< 6,0
Hodnoty glykémie zjišťované pacientem (self-monitoring)	nalačno/ před jídlem, mmol/l	4,0- 6,0
	postprandiální, mmol/l	5,0- 7,5
Krevní tlak	mmHg	< 130/ 80
TC	mmol/l	< 4,5
LDL-C	mmol/l	< 2,5 (< 2,0)*

IFCC- International Federatino of Clinical Chemistry

Dříve užívané hodnocení HbA_{1c} podle DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) < 6,5 % je dnes již nepřijatelné

* Platí pro diabetiky s manifestním KVO

5.11.1. Pohybová aktivita u DM

Při prevenci KVO u **DM 2. typu** je důležitá dieta, snížení tělesné hmotnosti a pohybová aktivita. Vhodná pohybová aktivita je probrána v kapitole 5.2.

Pohybové aktivitě se mohou věnovat i **diabetici 1. typu**. Je ale třeba opatrnosti, protože při nevhodné pohybové aktivitě může dojít k dekompenzaci diabetu. Inzulín je potřeba aplikovat do svalu, který při pohybu nebude zatěžován. Diabetik by měl znát příznaky hypoglykémie. Před fyzickou aktivitou by si diabetik měl dopřát větší dávku sacharidů nebo si aplikovat nižší dávku inzulínu. U sebe by měl mít vždy potravinu obsahující sacharidy (pro případ hypoglykémie). Režim by měl být pravidelný (např. pohyb každý den v 16 hodin). Pohybová aktivita je kontraindikována při glykémii nad 17 mmol/l a nebo při glykémii nad 14 mmol/l a přítomnosti ketolátek v moči.

Nedoporučují se extrémní sporty (potápění, ..)- tedy obecně všechny pohybové aktivity při kterých nelze doplnit glukózu.

5. 11.2. Farmakoterapie u DM 2. typu.

Lékem volby u diabetiků 2. typu je **metformin** (v budoucnu přibudou glitazony).¹⁴ **Glitazony** snižují inzulínovou rezistenci, hyperglykémii, inzulínemii, krevní tlak, CRP, PAI-I, mikroalbuminurii a objem centrálního tuku. Dále zlepšují diabetickou DLP (snižují TAG a zvyšují HDL-C). Mají pozitivně inotropní efekt, zlepšují koronární vazodilataci, snižují periferní cévní rezistenci a produkci angiotenzinu II. Zlepšují endotelovou funkci.¹⁴

Při terapii hypertenze nejčastěji užíváme ACEI, které snižují inzulínovou rezistenci¹⁴

ZÁVĚR

Eliminací hlavních ovlivnitelných rizikových faktorů můžeme pozitivně ovlivnit proces vzniku a dalšího rozvoje aterosklerózy a předcházet jejím komplikacím. Důležitá je změna životního stylu (zařadit pravidelnou pohybovou aktivitu, přestat s kouřením cigaret a zredukovat hmotnost - pokud jedinec trpí nadváhou či obezitou) a změna stravovacích návyků (zvýšit konzumaci zeleniny, ovoce, vlákniny a ryb; snížit přívod zejména nasycených tuků, které se snažíme nahradit nenasycenými).

Důležitá je terapie onemocnění, která se na rozvoji aterosklerózy podílí- hypertenze, dyslipidemie/ hyperlipoproteinémie a diabetu mellitu. Včasná diagnostika těchto onemocnění přispívá k prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

SOUHRN

Ateroskleróza je celkové chronické zánětlivé onemocnění postihující arterie. Klinicky se manifestuje komplikacemi: ischemickou chorobou srdeční, ischemickou cévní mozkovou příhodou a ischemickou chorobou dolních končetin.

Ateroskleróza se vyvíjí na podkladě mnoha rizikových faktorů (multifaktoriální etiologie). K neovlivnitelným faktorům řadíme věk, mužské pohlaví a rodinnou anamnézu ICHS nebo jiného onemocnění na podkladě aterosklerózy. Mezi hlavní ovlivnitelné faktory patří kouření, hypertenze, dyslipidémie (zvýšený LDL-cholesterol a snížený HDL-cholesterol), diabetes mellitus, obezita (především centrálního typu), nízká fyzická aktivita a dieta s vysokým obsahem nasycených tuků.

Cílem primární prevence, která se uplatňuje před manifestací onemocnění, je snížení rizika kardiovaskulárních příhod, prevence předčasné invalidizace a úmrtnosti a tím prodloužení života.

V primární prevenci aterosklerózy se uplatňují režimová opatření (zařazení pohybové aktivity, zanechání kouření a redukce hmotnosti pokud jedinec trpí nadváhou či obezitou) a změny ve stravovacích návycích (zvýšit konzumaci zeleniny, ovoce, vlákniny a ryb; snížit přívod zejména nasycených tuků, které se nahrazujeme nenasycenými).

Farmakologicky léčíme osoby s hypertenzí, dyslipidémií/ hyperlipoproteinémií a diabetem.

SUMMARY

Atherosclerosis is a chronic inflammatory artery disease. Clinical manifestation of atherosclerosis are ischemic heart disease, stroke and peripheral arterial disease.

Etiology of the atherosclerosis is multifactorial. There are two groups of risk factors. Not influenceable risk factors are age, male sex and family history of premature atherosclerotic disease.

Influenceable risk factors include hypertension, cigarette smoking, dyslipidemia (high blood cholesterol and low HDL-cholesterol), diabetes mellitus, obesity, physical inactivity and atherogenic diet (with a lot of saturated fatty acids and cholesterol).

The primary prevention of atherosclerosis is used before a clinical manifestation of the disease. Targets of therapy are reduce risk for cardiovascular disease and prevention of the mortality.

The primary prevention of atherosclerosis include regimed precautions (physical activity, stop smoking, reduce body weight - if someone is overweight), modification of the diet habits (diet with a lot of vegetables, fruits, fish; reduce a saturated fatty acids and cholesterol and increase a supply of not saturated fatty acids-MUFA and PUFA).

We used the pharmacotherapy for persons with a hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. RACEK JAROSLAV A KOL. *Klinická biochemie*. Praha: Galén, 2006, str.173-184
2. ŠPINAR JINDŘICH; VÍTOVEC JIŘÍ A KOL. *Ischemická choroba srdeční*. Praha: Grada, 2003
3. ČEŠKA RICHARD A KOL. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. Praha: Triton, 2005
4. KLENER PAVEL A KOL. *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén a Karolinum, 1999
5. CÍFKOVÁ RENATA A KOL. *Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností*. Vnitřní lékařství, 2005; 51 (9), str. 1021-1036
6. WIDIMSKÝ J. jr. A KOL. *Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze- verze 2004. Doporučení české společnosti pro hypertenzi*. Vnitřní lékařství, 2004, 50, č. 9, str. 709- 722.
7. KRÁLÍKOVÁ E. A KOL. *Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku*. Časopis lékařů českých 2005, 144, str. 327-333.
8. CÍFKOVÁ R. *Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění*. Postgraduální medicína (Mimořádná příloha- Preventivní kardiologie), 2006, str. 6- 12
9. ALAN D., OŠTÁDAL P. *Patogeneze aterosklerózy. Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. Praha: Grada, 2004
10. KOVÁRNÍK T., HORÁK J., ASCHERMANN M. *Časná diagnostika koronární aterosklerózy*. Postgraduální medicína (Mimořádná příloha- Preventivní kardiologie), 2006, str. 21-25
11. ČEŠKA R. *Hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie- jejich postavení v preventivní kardiologii*. Postgraduální medicína (Mimořádná příloha- Preventivní kardiologie), 2006, str. 32- 40.
12. STRÁNSKÝ M. *Výživa v prevenci a léčbě hypercholesterolemie*. Ústav výživy 3. LF UK. Přednáška v rámci výuky modulu Preventivní lékařství. 2006
13. CÍFKOVÁ RENATA A KOL. *Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností*. Cor Vasa 2000, 42 (10) Kardio
14. KVAPIL M. *Možnosti prevence kardiovaskulárních onemocnění u diabetes mellitus*. Postgraduální medicína (Mimořádná příloha- Preventivní kardiologie), 2006, str. 42- 49.
15. ROMEO- CORRAL A. A KOL. *Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies*. Lancet 2006, 368: 666- 678.
16. ŠTICH VLADIMÍR *Obezita a metabolický syndrom*. Ústav tělovýchovného lékařství 3. LF UK. Přednáška v rámci výuky modulu Preventivní lékařství. 2006

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1: Obrázek č. 1. a 2. : Tabulky SCORE

Příloha č. 2: Tabulka č. 1. : Režimová doporučení a terapeutické cíle u pacientů s onemocněním aterosklerotické etiologie a u zdravých jedinců s vysokým rizikem

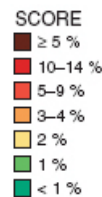
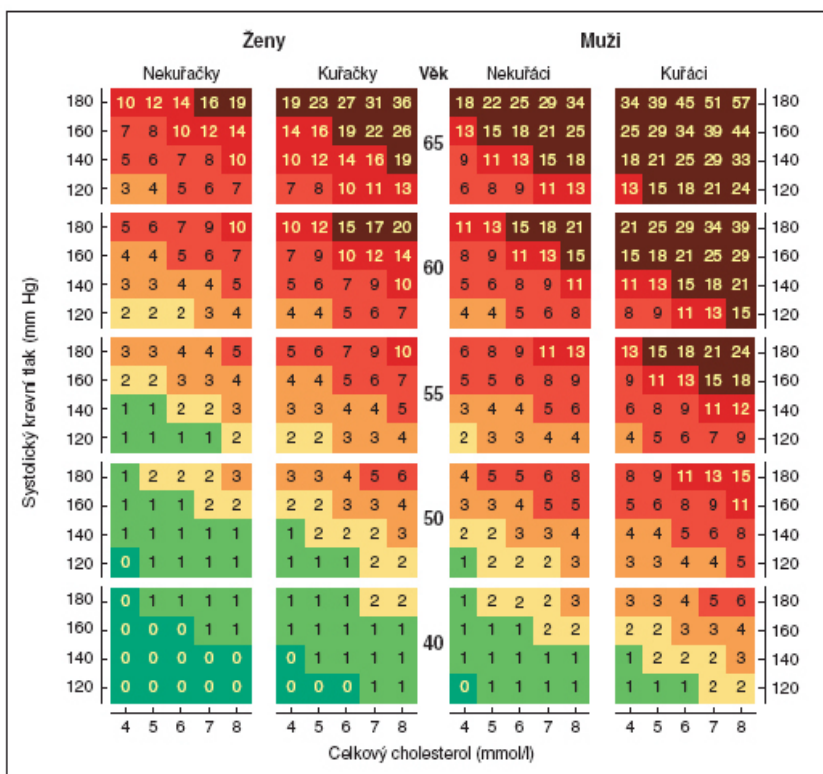
Příloha č. 3 : Tabulka č. 2. : Doporučení pro léčbu dyslipidemií v primární prevenci ICHS

Příloha č. 4 : Tabulka č. 3. : Doporučené a nedoporučované potraviny u osob s dyslipidemií/hyperlipidemií

Příloha č. 5 : Diagnostika dyslipidemií

Příloha č. 6 : Diagnostika hypertenze

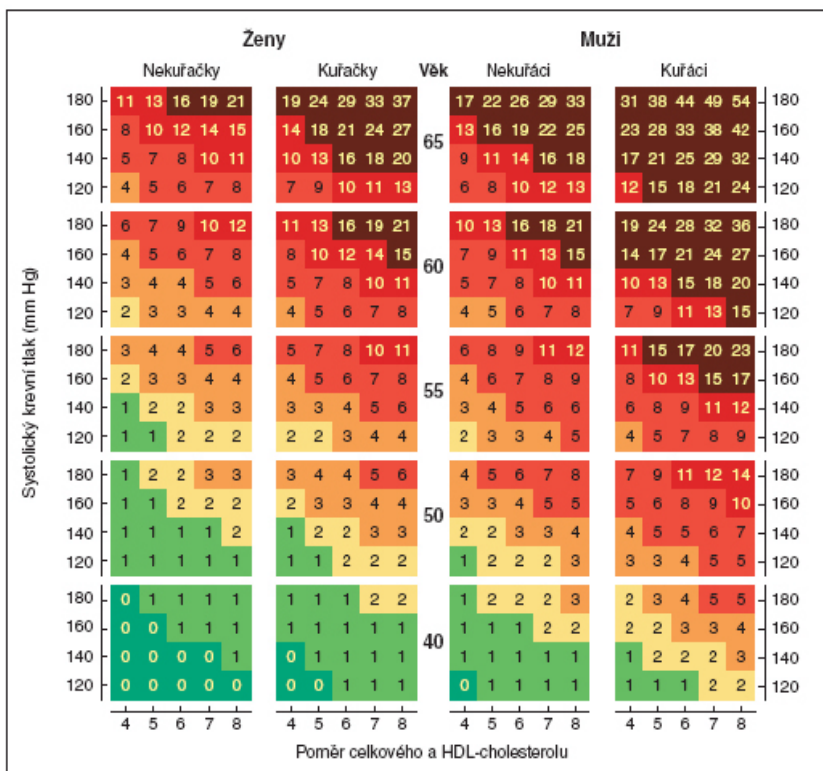
Příloha č.1: obrázek č.1. a 2. : Tabulky SCORE (převzato z 5)



Hodnoty absolutního rizika KVO jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE:

- u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii,
- u asymptomatických osob s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěnými při sonografickém vyšetření nebo při nálezů kalcifikací v tepnách či při stanovení kalciového skóre pomocí CT),
- u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KVO (prvostupňoví příbuzní ve věku do 55 let u mužů; do 65 let u žen),
- u osob s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů; < 1,2 mmol/l u žen), zvýšenou koncentrací triglyceridů (> 1,7 mmol/l),
- u osob s porušenou glukózovou tolerancí (glykémie v žilní plazmě nalačno < 7,0 mmol/l a při orálním glukózovém tolerančním testu za 2 hod. 7,8–11,0 mmol/l),
- u osob s mírně zvýšenou koncentrací C-reaktivního proteinu (stanoveného vysokou senzitivní metodou), fibrinogenu, homocysteinu, apolipoproteinu B nebo Lp(a)
- u obězních nebo fyzicky inaktivních osob

Obr. 1 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků



Obr. 2 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, poměru celkového a HDL-cholesterolu a kuřáckých návyků

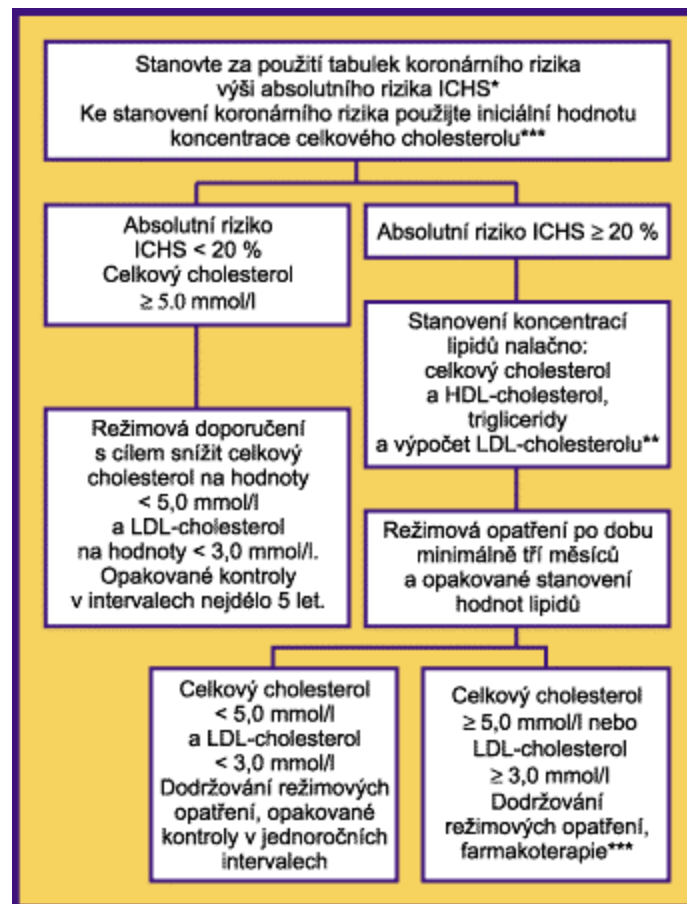
Pozn. : u nejtmaššího (vínového) čtverečku je uvedeno riziko ≥ 5%, správně má být uvedeno ≥ 15%.

Příloha č. 2: Tabulka č. 1. : Režimová doporučení a terapeutické cíle u pacientů s onemocněním aterosklerotické etiologie a u zdravých jedinců s vysokým rizikem (5)

Režimová doporučení a terapeutické cíle u pacientů s ICHS nebo jiným onemocněním aterosklerotické etiologie a u zdravých jedinců s vysokým rizikem	
SEKUNDÁRNÍ PREVENCE	PRIMÁRNÍ PREVENCE
Pacienti s ICHS nebo jiným onemocněním aterosklerotické etiologie.	Asymptomatické osoby s vysokým rizikem (absolutní riziko ICHS > 20 % v následujících 10ti letech nebo u mladších osob při projekci do věku 60 let > 20 %)
Režimová opatření	
Zanechat kouření, volit zdravější stravu, být fyzicky aktivní a dosáhnout ideální tělesné hmotnosti.	
Ostatní rizikové faktory	
Krevní tlak < 140/90 mmHg, celkový cholesterol < 5,0 mmol/l, LDL cholesterol < 3,0 mmol/l. Pokud se nedaří dosáhnout těchto cílových hodnot režimovými opatřeními, je třeba zahájit farmakologickou léčbu antihypertenzivy a hypolipidemiky.	
Další preventivní farmakoterapie	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ kyselina acetylsalicylová (min. dávka 75 mg) u všech pacientů s postižením koronárních tepen, s aterosklerózou mozkových tepen a aterosklerotickým onemocněním periferních tepen ▪ betablokátory u pacientů po infarktu myokardu ▪ inhibitory ACE u pacientů s příznaky nebo projevy srdečního selhání v průběhu akutního infarktu myokardu, nebo s chronickou systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (ejekční frakce < 40 %) ▪ antikoagulancia u vybraných pacientů s postižením koronárních tepen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kyselina acetylsalicylová (75 mg) u dobře kompenzovaných hypertoniků a u mužů s obzvlášť vysokým rizikem ICHS
Vyšetření nejbližších příbuzných	
Vyšetření nejbližších příbuzných pacientů s předčasnou manifestací ICHS (muži < 55 let, ženy < 65 let).	Vyšetření nejbližších příbuzných pacientů s podezřením na familiární hypercholesterolémii a jiné dědičné dyslipidémie.

Příloha č. 3 : Tabulka č. 2. : Doporučení pro léčbu dyslipidemií v primární prevenci ICHS (5)

Doporučení pro léčbu dyslipidemií v primární prevenci ICHS



* Za vysoké riziko ICHS se považuje hodnota $\geq 20\%$ v průběhu následujících deseti let, nebo při projekci do 60. roku věku.

** Markery zvýšeného koronárního rizika jsou hodnoty HDL-C $< 1,0$ mmol/l a TAG nalačno $> 2,0$ mmol/l.

*** Je třeba diferenciálně diagnosticky vyloučit geneticky determinované hyperlipidémie (celkový cholesterol obvykle $> 8,0$ mmol/l, přítomnost stigmat hyperlipidémie a rodinná anamnéza předčasné ICHS) a pátrat po případných příčinách sekundární hyperlipidémie, jako je obezita, diabetes, alkohol, hypothyreóza, jaterní a renální onemocnění. V případě potřeby je nutno pacienta odeslat ke speciálnímu vyšetření.

Příloha č. 4 : Tabulka č. 3. : Doporučené a nedoporučované potraviny u osob s DLP (podle 3, 13)

DOPORUČENÉ POTRAVINY	POTRAVINY V OMEZENÉM MNOŽSTVÍ	NEVHODNÉ POTRAVINY
Tuky		
Spotřebu všech tuků je nutno snížit	Rostlinné oleje - slunečnicový, olivový - kukuřičný, řepkový - sójový, podzemnicový Rostlinné tuky	Máslo, sádlo, lůj, olej palmový, kokosový (nevhodný poměr mastných kyselin), některé margariny, oleje neznámého složení
Ryby		
Všechny mořské i sladkovodní, grilované, vařené, uzené bez kůže, rybičky v tomatě, v oleji		Rybí vnitřnosti, krabi, krevety, smažené a uzené ryby, úhoř, kaviár
Maso		
Kuře, krůta, holoubě, králík, zvěřina, kachna, telecí, sojové	Zcela libové hovězí a skopové, zcela libové vepřové a šunka, drůbeží šunka, koňské uzeniny	Viditelný tuk na mase, husa, slepice, kachna, tučné vepřové, skopové, uzené, mleté maso, vnitřnosti, paštiky, konzervy, uzenářské výrobky (klobásy, salámy, párky), kůže z drůbeže, hamburgery
Mléčné výrobky		
Nízkotučný jogurt a sýr, netučné podmásílí a tvaroh, acidofilní mléko, kefír	Polotučné mléko do 2% tuku, sýry do 30% tuku v sušině	Plnotučné mléko, tučný tvaroh, smetana, šlehačka, tučné sýry a jogurty, kondenzované a sušené mléko, smetanové omáčky, mražené výrobky z mléka a smetany
Vejsce		
Vaječné bílky v libovolném množství	1-3 celá vejce týdně, pouze na přípravu pokrmů	Vaječné žloutky, majonéza
Zelenina		
Čerstvá, mražená i sušená zelenina, lupínky v různých úpravách, brambory vařené nebo pečené ve slupce	Hranolky připravené na doporučeném oleji	Smažená zelenina, smažené bramborové chipsy a hranolky, bramborák, saláty s majonézou
Ovoce		
Ovoce nejlépe v syrovém stavu, mražená ovocná dřev	Kompoty s umělým sladidlem	Kandované ovoce - fíky, datle, kompoty a marmelády s cukrem
Luštěniny a obiloviny		
Rýže, hrách, fazole, čočka, sójové boby, krupky, pohanka, ovesné vločky, bezvaječné těstoviny, kukuřice, mák, rýže		Knedlíky, vaječné nudle a těstoviny, zavářky
Pečivo		
Tmavý chléb, celozrnné výrobky, moučníky, dalačánky, pečivo z tmavé mouky	Netučné pečivo a moučníky připravované z rostlinných tuků	Cukrovinky, tučné bílé pečivo, dorty, koblihy, máslové výrobky, moučníky z listového těsta
Dezerty		
Želé, ovocná vodová zmrzlina, pudinky z odtučněného mléka		Dezerty s máslovou nádivkou, pudinky z tučného mléka, zmrzliny, čokoláda, bonbony
Nápoje		
Minerálky, nápoje s vitamínem C, nízkokalorické (light) nápoje, čaje - zvláště bylinné, voda	Vinný střík, nízkostupňová piva	Sladké nápoje, alkoholické nápoje, limonády, sladké minerálky
Ostatní		
Koření, ocet, hořčice, česnek, cibule, kečupy, křen	Ořechy, sezamová, lněná a slunečnicová semínka	

Příloha č. 5 : Diagnostika dyslipidemií (5)

Odběr žilní krve na stanovení krevních lipidů má být proveden po lačnění trvajícím 9-12 hodin, povoleny jsou neslazené a nealkoholické nápoje. Lačnění není nutné, pokud je měřen pouze celkový cholesterol a HDL-cholesterol. Před odběrem krve má být pacient nejméně 5 min. v poloze vsedě, aby se zabránilo hemokoncentraci. Tři dny před odběrem krve se má pacient vyvarovat alkoholového excessu, který způsobuje sekundární hyperlipidémii. Z téhož důvodu nemá být odběr krve prováděn u diabetiků v období dekompenzace diabetu. Sekundární hyperlipidémie bývá také při jiném akutním interkurentním onemocnění. Odběr krve na stanovení krevních lipidů má být proto proveden nejdříve za 3 týdny po lehčím onemocnění (tonsilitis, chřipka, ...) a za 3 měsíce po závažnějším onemocnění (operace, pneumonie...). U pacientů s akutním koronárním syndromem lze získat spolehlivé výsledky při odběru krve do 24 hodin od vzniku stenokardií, poté hladina LDL-cholesterolu obvykle klesá a vrací se k výchozím hodnotám až asi po 3 měsících. Vyšetření krevních lipidů není vhodné u těhotných žen, protože těhotenství je spojeno s fyziologickou hyperlipidémií a kardiovaskulární riziko u žen ve fertlím věku je obvykle velmi nízké. Je-li vyšetření lipidů prováděno u nového pacienta s cílem určení jeho individuálního rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (podle tabulek rizika SCORE), měl by dotyčný jedinec 3 týdny před odběrem krve dodržovat svůj obvyklý životní styl, způsob stravování a výrazněji neměnit svou tělesnou hmotnost. V tomto případě je nezbytné provést opakované vyšetření krevních lipidů (alespoň dva odběry krve v rozmezí 1-8 týdnů) ve stejné laboratoři a při stanovení rizika je třeba pracovat s průměrnými hodnotami výsledků těchto měření. Je-li rozdíl výsledků obou vyšetření příliš velký (nad 15-20 % a zvláště je-li současně koncentrace cholesterolu hraniční v oblasti rozhodovacího limitu), je vhodné provést ještě třetí vyšetření. Důvodem opakovaného vyšetření je snaha o omezení vlivu biologické variability (v případě celkového, HDL- a LDL-cholesterolu do 10%; u triglyceridů až 23%) a laboratorní chyby stanovení koncentrace krevních lipidů, které se mohou sčítat a vést k chybnému zařazení pacienta do kategorie rizika (a tím k nesprávnému postupu v léčbě). Při dalším sledování pacienta již stačí obvykle jediné vyšetření krevních lipidů. Koncentrace LDL-cholesterolu je obvykle stanovena v laboratoři výpočtem pomocí Friedewaldovy rovnice. Protože výpočet zahrnuje koncentraci triacylglycerolů, musí pacient před odběrem na stanovení LDL-cholesterolu lačnit 9-12 hodin. Výpočet nelze provést, pokud je koncentrace triglyceridů nad 4,5 mmol/l a dále pokud je sérum chylózní. Přímé měření LDL-cholesterolu, které je v řadě laboratoří v poslední době prováděno, zatím nepřináší větší výhody. Umožňuje sice stanovení koncentrace LDL-cholesterolu při triglyceridech nad 4,5 mmol/l (asi do 12 mmol/l), vyšetření ale zatím není dostatečně standardizováno a výsledky se mohou lišit od výpočtu až o 0,5 mmol/l. Je třeba také zdůraznit, že současné doporučené cílové hodnoty pro LDL-cholesterol byly získány na základě výsledků intervenčních studií, ve kterých byl LDL-cholesterol stanoven výpočtem, nikoliv přímým měřením. Vyšetření krevních lipidů metodami "suché chemie" z kapky kapilární krve z prstu je možné použít pouze jako orientační vyšetření. Nelze z něho vycházet ani při určení kategorie rizika nemocného, ani při rozhodování o zahájení či změně léčby.

Příloha č. 6 : Diagnostika hypertenze (5)

Vzhledem k počtu nemocných v populaci (v ČR kolem 2,5 milionů hypertoniků) nelze provádět k rozlišení esenciální a sekundární hypertenze všechna vyšetření známá z literatury. Musíme vycházet ze screeningových vyšetření, která provádíme povinně u všech hypertoniků a doplňujeme je podle další diagnostické úvahy o vyšetření vhodná (tab. 5.14).

Pravidelné klinické kontroly u stabilizovaných hypertoniků stačí provádět jednou za 3 měsíce. U komplikovaných nebo nevyrovnaných stavů, na počátku léčby a při změně antihypertenziva kontrolujeme nemocné častěji (za 4-6 týdnů). Naopak u pacientů s nízkým celkovým kardiovaskulárním rizikem, u nichž postačuje ke kontrole TK monoterapie, lze stanovit interval mezi jednotlivými návštěvami u lékaře až na 6 měsíců. Pokud se nedaří medikamentózní léčbou dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku do 6 měsíců, měl by praktický lékař zvážit odeslání nemocného k odborníkovi pro hypertenzi. Biochemická vyšetření kontrolujeme jednou ročně, podobně jako EKG, pokud nejsou klinické známky svědčící pro vznik kardiovaskulárních nebo jiných orgánových změn. Změna terapie může být důvodem pro častější kontrolní biochemické nebo EKG vyšetření. Vzhledem k výpovědní hodnotě echokardiografie pro průkaz hypertrofie levé komory srdeční by bylo vhodné provádět toto vyšetření u všech hypertoniků. Vzhledem k prevalenci hypertenze to však není v současné situaci ekonomicky únosné. Proto doporučujeme provádět echokardiografii u pacientů s těžší hypertenzí, hypertenzí špatně reagující na léčbu, při její kombinaci s ICHS a při nejistých EKG známkách hypertrofie levé komory. Přítomnost hypertrofie nebo dysfunkce levé komory může napomoci při rozhodování o zahájení léčby. Kontrolní echokardiografické vyšetření provádíme jednou za 2 roky, při změnách klinického stavu dříve.

Tato vyšetření nám umožní zásadní diferenciálně diagnostickou orientaci o druhu a tíži hypertenze. Hypertonicí s podezřením na sekundární hypertenzi by měli být vyšetřeni na specializovaném pracovišti s možností podrobnějších hormonálních vyšetření (např. renin, aldosteron, katecholaminy) a zobrazovacích metod (např. sonografie, CT nebo MR ledvin, nadledvin, arteriografie).

ZKRATKY

ACD arteria coronaria dextra
ACE angiotenzin konvertující enzym
ACEI inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACS arteria coronaria sinistra
AGE advanced glycation end- products
AHA American Hearth Association
AI aterogenní index
ANP atriální natriuretický protein
AP angina pectoris
AT angiotenzin
AV atrioventrikulární
BB betablokátory
BMI body mass index
CD cluster of diferenciation
CETP cholesterol ester transfer protein
CMP cévní mozková příhoda
CMV cytomegalovirus
CRP C-reaktivní protein
CT computer tomography
CYP cytochromy P 450
dg. diagnóza
DLP dyslipoproteinémie
DM diabetes mellitus
DSM- IV diagnostic and statistical manual of mental disorders
DTK diastolický krevní tlak
EBCT electron beam computer tomography
EDHF endotelin- derived hyperpolarising factor
EDRF endothelium derived relaxing factor (NO)
FGF fibroblast growth factor
GIT gastrointestinální trakt
GM- CSF granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HbA_{1c} glykovaný hemoglobin
HDL high density lipoproteins, lipoproteiny o vysoké hustotě
HDL-C HDL-cholesterol
HLP hyperlipoproteinémie
HMG-CoA reduktáza 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzym A reduktáza
HSV herpes simplex virus
ICAM intercellular adhesion molecules
IDL intermedial density lipoproteins, lipoproteiny o střední hustotě
IFN- γ interferon gama
ICHDK ischemická choroba dolních končetin
ICHS ischemická choroba srdeční
IL interleukin
IM infarkt myokardu
ISA vnitřní sympatomimetická aktivita
IVUS intravaskulární ultrazvuk
K draslík
KV kardiiovaskulární

KVO kardiovaskulární onemocnění
LCAT lecitin cholesterol acyl transferáza
LDL low density lipoproteins, lipoproteiny o nízké hustotě
LDL-C LDL-cholesterol
LDL-R LDL-receptor
LK levá komora srdeční
Lp(a) lipoprotein(a)
LpL lipoproteinová lipáza
MCP-1 monocyte chemotactic protein 1
M-CSF macrophage colony stimulating factor
MDCT multidetektorové computer tomography
MK mastné kyseliny
MMPs matrixmetaloproteinázy
MR magnetická rezonance
MUFA mononenasyčené (monoenové) mastné kyseliny
Na sodík
NA noradrenalin
NaCl chlorid sodný (kuchyňská sůl)
NO oxid dusnatý
NTN náhradní terapie nikotinem
oGTT orální glukózový toleranční test
PAI-1 inhibitor aktivátoru plazminogenu
PDGF platelets derived growth factor
PGT porušená glukózová tolerance
PTCA perkutánní transluminální koronární angioplastika
PUFA polynenasycené (polyenové) mastné kyseliny
RA rodinná anamnéza
RAA renin-angiotenzin-aldosteron
RC ramus circumflexus
RF rizikový faktor, rizikové faktory
RIA ramus interventricularis anterior
SA sinoatriální
SAA sérový amyloid A
SAFA nasycené(saturované) mastné kyseliny
SLE systémový lupus erythematoses
STK systolický krevní tlak
TAG triacylglyceroly
TC celkový cholesterol
TF tepová frekvence
TGF transforming growth factor
TK krevní tlak
TNF- α tumor necrosis factor α , tumor nekrotizující faktor α
t-PA tkáňový aktivátor plazminogenu
VCAM-1 vascular cell adhesion molecule-1
VEGF vascular endothelial growth factor
VLCD very low calory diet
VLDL very low density lipoprotein, lipoproteiny o velmi nízké hustotě
vyš. vyšetření
vWf von Willebrandtův faktor
WHR waist-hip ratio, poměr obvodu pas-boky