

# Praktický pohled na dyslipidemie

**MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.**

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

Dyslipidemie, resp. hypercholesterolemie, je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerotických vaskulárních onemocnění (ASKVO). Nová odborná doporučení pro léčbu dyslipidemií vznikla r. 2019 ve spolupráci Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) přináší nové informace, jak stratifikovat a snížit kardiovaskulární (KV) riziko našich pacientů na základě medicíny založené na důkazech, a dle toho vést jejich léčbu. Základem hypolipidemické léčby, kromě režimových opatření, zůstávají statiny. Více prostoru dostává ezetimib a biologická léčba hypercholesterolemie.

**Klíčová slova:** dyslipidemie, kardiovaskulární riziko, farmakoterapie, statiny, ezetimib, fixní kombinace.

## Dyslipidemias – a practical approach

Dyslipidemia/hypercholesterolemia is one of the most important cardiovascular risk factors. The new Guidelines of the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society recommend how to stratify and decrease the cardiovascular risk according to the evidence based medicine and how to treat dyslipidemias. The lifestyle recommendations are the cornerstone, the pharmacotherapy is mostly started with statins. Ezetimibe and biological treatment of dyslipidemia find their place.

**Key words:** dyslipidemia, cardiovascular risk, pharmacotherapy, statins, ezetimibe, fixed combinations.

## Úvod

Dyslipidemie, resp. hypercholesterolemie, je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů ASKVO. Na poli metabolismu lipidů probíhá neustále nový výzkum. Farmakoterapie, která byla nedávno novinkou, se stává standardem hypolipidemické léčby a přicházejí nové léky. Již v názvu nejnovějších odborných doporučení zaznívá nutnost léčby hypercholesterolemie jako cesty ke snížení KV rizika (1). Tato odborná doporučení byla přijata i odborníky České společnosti pro aterosklerózu jako standard péče v České republice (2).

Cílové hladiny lipidogramu, resp. LDL cholesterolu, se stále snižují. Mohlo by se zdát, že až k extrémně nízkým hladinám. Důvod je racionální, a to údaje získané na základě medicíny založené na důkazech, které je třeba implementovat do klinické praxe, abychom dokázali zvrátit nepříznivou KV prognózu našich pacientů.

## Diagnóza dyslipidemie

Stanovení lipidogramu pacienta patří k dobré klinické praxi. Vyšetření musí být pacienti nad 40 let věku v rámci svých preventivních periodických prohlídek. Imperativní je dřívější vyšetření lipidogramu pacientů s předpokladem dědičné poruchy lipidového hospodářství, vč. dětí při jejich periodické prohlídce u pediatra ve věku 5 a 13 let, a u pacientů s (předpokládaným) vysokým a velmi vysokým KV rizikem (u hypertoniků, diabetiků, nefropatů, pacientů s ASKVO...). Lipidogram má být také vyšetřen u všech pacientů, kteří nás o jeho vyšetření požádají. Kromě pacientů s manifestní KV příhodou, velmi vysokým KV rizikem nebo klinickými známkami dyslipidemie, kde zahajujeme farmakoterapii ihned, je třeba stanovení lipidogramu před zahájením farmakoterapie zopakovat. Je nutné vyloučit sekundární příčiny dyslipidemie (zejm. hypothyreózu, diabetes mellitus

a další endokrinopatie, onemocnění ledvin) a odebrat pečlivě lékovou anamnézu k vyloučení negativního vlivu farmakoterapie na lipidogram. V našich krajích je úzus odebrat krev k vyšetření lipidogramu nalačno po minimálně 12 hodinách lačnění, kdy je povoleno pít nesladké nápoje (voda, čaj). V nových doporučeních není odběr lipidogramu nalačno striktní, ale v našich podmínkách se odběry nalačno spíše podržíme. Hladina LDL a HDL cholesterolu se v závislosti na lačnění významně nemění, ale velké výkyvy jsou v hladině triglyceridů. Základním vyšetřením je stanovení celkového, LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů. Cenné informace a sekundární cíle léčby přinese hladina apolipoproteinu B – apoB (zejm. u osob s hypertriglyceridemií, diabetes mellitus a metabolickým syndromem, které mají malé, a o to více aterogenní LDL částice, takže hladina LDL cholesterolu je u nich „falešně“ nízká, a právě apoB odráží

**Tab. 1.** Riziko fatální KV příhody v budoucích 10 letech. Určujeme jej dle věku, pohlaví, kuřáckých návyků, hodnoty systolického krevního tlaku a celkového cholesterolu. Je demonstrován cévní věk – KV riziko je stejné u pacienta, kterému je 40 let a kouří a současně má hypertenzi a zvýšený cholesterol, u 50letého nekuřáka s totožnými hladinami rizikových faktorů a u 60letého nekuřáka bez rizikových faktorů

Systolický krevní tlak (mmHg)	ŽENY								Věk	MUŽI								<div><div></div>&lt; 3%</div> <div><div></div>3–4%</div> <div><div></div>5–9%</div> <div><div></div>≥ 10%</div>
	nekuřáčky				kuřáčky					nekuřáci				kuřáci				
	4	5	6	7	4	5	6	7		4	5	6	7	4	5	6	7	
180	12	13	14	15	17	19	20	21	70	24	26	30	30	33	36	40	45	
160	10	11	12	13	14	15	16	18		20	22	25	28	27	31	34	39	
140	8	9	10	10	12	13	14	15		16	18	21	24	23	26	29	33	
120	7	7	8	9	10	10	11	12		13	15	17	20	19	22	25	28	
180	7	8	8	9	10	10	11	12	65	15	17	20	23	23	26	30	34	
160	5	6	6	7	9	9	10	11		12	14	16	18	18	21	24	27	
140	4	4	5	5	7	7	8	9		9	11	12	14	14	16	19	22	
120	3	3	4	4	5	5	6	7		7	8	10	11	11	13	15	17	
180	4	4	5	5	7	8	9	10	60	10	11	13	15	16	19	22	25	
160	3	3	4	4	5	5	6	7		7	8	10	11	12	14	16	19	
140	2	2	2	3	4	4	4	5		5	6	7	8	9	10	12	14	
120	1	1	2	2	3	3	3	3		4	4	5	6	6	7	9	10	
180	2	2	3	3	5	5	6	7	55	6	7	9	10	11	13	16	18	
160	1	2	2	2	3	3	4	4		4	5	6	7	8	9	11	13	
140	1	1	1	1	2	2	2	3		3	3	4	5	5	6	7	9	
120	1	1	1	1	1	1	2	2		2	2	3	3	4	4	5	6	
180	1	1	2	2	3	3	4	4	50	4	5	6	7	8	9	11	13	
160	1	1	1	1	2	2	2	3		2	3	3	4	5	6	7	9	
140	0	0	1	1	1	1	1	2		2	2	2	3	3	4	5	6	
120	0	0	0	0	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	3	4	
180	0	0	1	1	1	1	2	2	40	2	2	2	3	4	4	5	7	
160	0	0	0	0	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	3	4	
140	0	0	0	0	0	0	0	1		0	1	1	1	1	1	2	2	
120	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	1	1	1	1	
	4	5	6	7	4	5	6	7		4	5	6	7	4	5	6	7	
Celkový cholesterol (mmol/L)																		

■ < 3 %  
■ 3–4 %  
■ 5–9 %  
■ ≥ 10 %

cí skutečný počet LDL částic je zde přesnější). Dopotčítání non-HDL-cholesterolu (odečteme HDL cholesterol od celkového) nepředstavuje další náklady a přinese informaci o aterogenní frakci plazmy. Nově je doporučeno stanovit lipoprotein (a), protože osoby s jeho vysokou hladinou (> 180 mg/dl tzn. 430 nmol/l) mají stejné KV riziko jako osoby s familiární hypercholesterolemií. Dělení dyslipidemií na hypercholesterolemii (izolované zvýšení LDL cholesterolu), hypertriglyceridemii (izolované zvýšení triglyceridů) a smíšenou dyslipidemii (kombinace obojího) zůstává beze změn. Speciální skupinou je inzulinorezistentní (aterogenní) dyslipidemie (zvýšení triglyceridů a snížení HDL cholesterolu), jež bývá řazena mezi smíšenou dyslipidemii.

## Stanovení celkového KV rizika

Stanovení KV rizika je základním předpokladem kvalitní péče o pacienta s ASKVO. Je prokázáno, že pouhý odhad KV rizika je od skutečného KV rizika, stanoveného dle

tabulek SCORE, dost často diametrálně odlišný. Proto je doporučeno tabulky SCORE používat. Připomeňme si, že tyto tabulky odražejí 10letou pravděpodobnost úmrtí na KV příhodu, resp. příhodu spojenou s ASKVO. Najdeme je např. v elektronické verzi na [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org). Pro Českou republiku používáme tabulky pro země s vysokým KV rizikem. Nové tabulky SCORE se od předchozích liší. Stále jsou zařazeny rizikové faktory jako pohlaví, věk, kuřácké návyky, krevní tlak a celkový cholesterol. Přibyla zde další kategorie KV rizika dle věku, a to až do 70 let. Naopak byla odebrána nejvyšší kategorie celkového cholesterolu 8 mmol/l, protože tito pacienti mají povětšinou LDL cholesterol vyšší než 4,9 mmol/l, a proto spadají již do kategorie vysokého KV rizika při suspekci na familiární hypercholesterolemii. Novou tabulku SCORE ukazuje naše tabulka 1. Dalšími modifikujícími rizikovými faktory jsou hladina triglyceridů, HDL cholesterolu, lipoproteinu (a), albuminurie, ale i pozitivní rodinná anamnéza časné

manifestace ASKVO, sociální deprivace, psychiatrická onemocnění a stres, obezita, syndrom spánkové apnoe, fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, hypertrofie levé komory srdeční, autoimunní onemocnění nebo nealkoholická jaterní steatóza.

Existují případy, kdy tabulky SCORE nepoužíváme, protože pacient patří svými rizikovými faktory ASKVO nebo anamnézou automaticky do některé z kategorií KV rizika. Jedná se zejména o pacienty s již prodělaným ASKVO nebo diabetiky a pacienty s významným zvýšením (jednoho) rizikového faktoru. Do minimálně vysokého rizika jsou automaticky vyčleněni i pacienti s familiární hypercholesterolemií. (Velmi) vysoké KV riziko může být stanoveno i na základě výsledků zobrazovacích metod (vyšetření kalciového skóre, kotníko-pažní index, pláty na velkých tepnách...). Mezi pacienty s extrémně vysokým KV rizikem patří ti, kteří prodělají recidivu KV příhody do dvou let i přes maximální farmakoterapii dyslipidemie. Pacienty, které do tabulek SCORE primárně nezařazujeme, ukazuje tabulka 2. Tabulky SCORE nemusejí vždy reflektovat spolehlivé KV riziko mladších pacientů.

## Intervence dyslipidemie

Dle KV rizika pacienta stanovíme cílovou hladinu LDL cholesterolu jako primární cíl intervence dyslipidemie. Cílové hladiny LDL cholesterolu dle nových odborných doporučení ukazuje tabulka 3. Sekundárním cílem, zejména u osob s hypertriglyceridemií je non-HDL-cholesterol. Jeho cílová hodnota je o 0,8 mmol/l vyšší než doporučený cíl pro LDL cholesterol v dané rizikové kategorii. Sekundárním cílem je i koncentrace apoB, která má být u velmi vysoce rizikových osob snížena na hodnotu < 0,65 g/l, v kategorii vysokého rizika < 0,8 g/l a u osob se středně zvýšeným rizikem < 1,0 g/l. Hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL cholesterolu < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou považovány za důležité modulatory rizika, nikoliv za léčebné cíle, a nejedná se o jejich cílové hladiny. Oba tyto poslední dva parametry uspokojivě zohledňuje cílová hodnota non-HDL-cholesterolu a apoB.

Je důležité si všimnout, že v kategoriích vysokého a velmi vysokého KV rizika snižujeme cílovou hladinu LDL cholesterolu k cílové

**Tab. 2.** Kategorie KV rizika (upraveno dle 1, 2)

Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
Klinicky prokázané ASKVO (IM, AP, koronární a arteriální revaskularizace, CMP a TIA a ICHDK) Zobrazovací metodou prokázané ASKVO více <b>koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen &gt; 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrasonograficky</b> DM s orgánovým postižením anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF <b>Časně vzniklý DM1T s dobou trvání &gt; 20 let</b> CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> ) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 10 % <b>FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým RF</b>	Významné zvýšení izolovaného RF, zejména T-C > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK 180/110 mmHg <b>Pacient s FH bez dalších velkých RF</b> Pacient s DM bez orgánového poškození, s dobou <b>trvání DM &gt; 10 let nebo s dalším RF</b> CKD 2. a 3. stupně (eGFR > 0,5 a < 1,0 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> ) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 5 % a < 10 %	Mladší pacient (s DM1T do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním DM < 10 let, bez dalších RF Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 1 % a < 5 %	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %

RF – rizikový faktor; ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; IM – infarkt myokardu; AP – angina pectoris; CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; RF – rizikový faktor; DM – diabetes mellitus; KV – kardiovaskulární; CKD – chronické onemocnění ledvin; FH – familiární hypercholesterolemie; T-C – celkový cholesterol

**Tab. 3.** Cílové hladiny LDL-cholesterolu dle (1)

Kategorie rizika	Cílová hladina LDL-cholesterolu (mmol/l)
Extrémně vysoké	1,0 mmol/l
Velmi vysoké	< 1,4 mmol/l a > 50 % ↓
Vysoké	< 1,8 mmol/l a > 50 % ↓
Střední	< 2,6 mmol/l
Nízké	< 3,0 mmol/l

hladině, a současně ji musíme snížit o minimálně 50 % v porovnání z výchozí hodnotou (tzn. pokud pacient prodělá infarkt myokardu a má vstupní hladinu LDL cholesterolu 2,6 mmol/l, snižujeme pod 1,3 mmol/l).

## Režimová opatření

Každý pacient by měl dostat odborná doporučení týkající se zdravého životního stylu. Kuřáci mají dostat doporučení ukončení tohoto nezdravého návyku a je možné nabídnout farmakoterapii nebo péči ve specializované poradně. Bližší informace lze najít na webových stránkách Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku ([www.sltz.cz](http://www.sltz.cz)). Doporučen dále je pravidelný pohyb, zejm. aerobní vytrvalostní aktivity. Je třeba dodržovat zásady racionální diety a snížit tělesnou hmotnost u obézních osob. V potravě má být snížen přísun cholesterolu, nasycených mastných kyselin a transmastných kyselin (tzn. nevhodným způsobem rafinovaných tuků). Příjem alkoholu má být snížen pod 10 g denně. Objevuje se nově i možnost užití nutraceutik, tzn. funkčních potravin, které pozitivně ovlivňují lipidové spektrum, např. polikosanol,

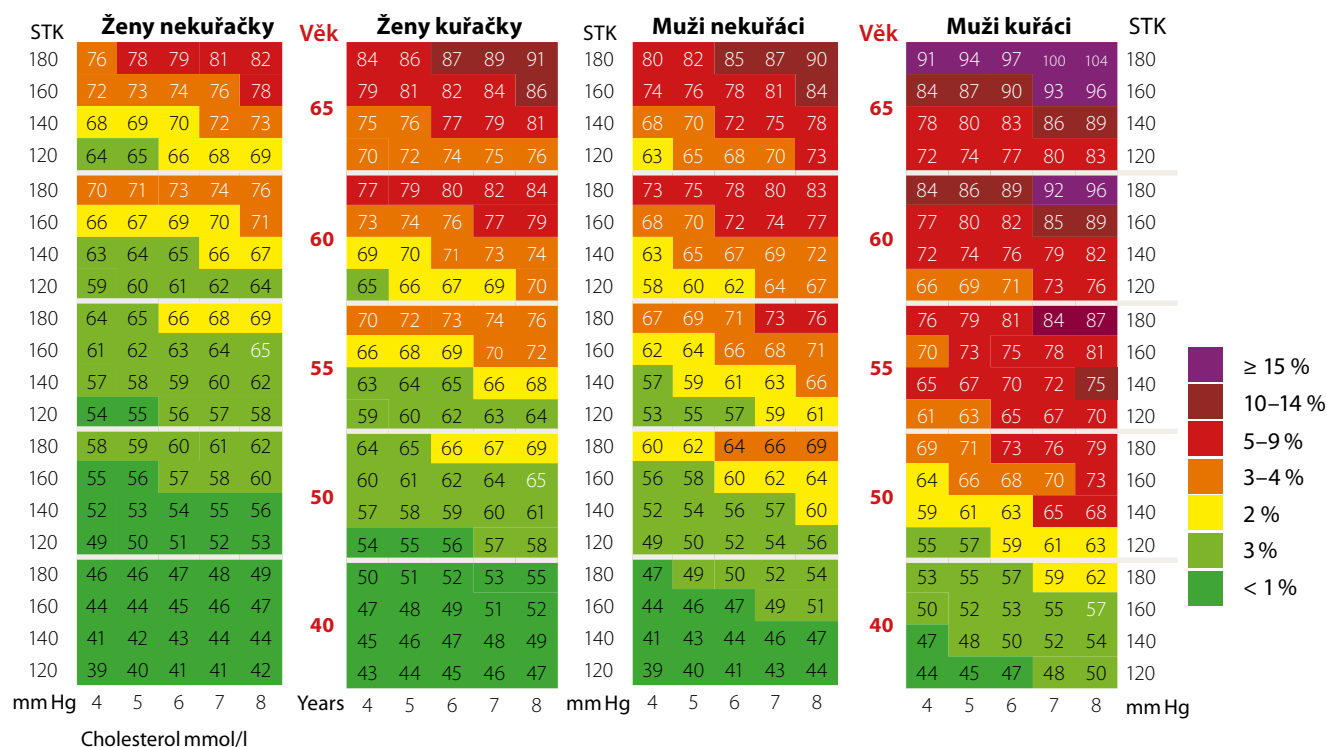
rostlinné steroly, omega-3 mastné kyseliny, berberin, extrakt z červené fermentované rýže a další. Fytosteroly a extrakty z červené fermentované rýže obsahující monakolin K mohou být zváženy u osob nedosahujících cílové hodnoty LDL cholesterolu při režimových opatřeních za předpokladu, že se nekvalifikují pro farmakoterapii statinem.

## Farmakologická léčba

Pokud pacient splňuje cílové hladiny lipidogramu, podpoříme jej v jeho současném úsilí, upevníme režimová opatření a další intervence není nutná. Mnoho pacientů vyžaduje ke snížení hladiny LDL cholesterolu, jako prostředku ke snížení KV rizika, farmakoterapii. Časování zahájení farmakoterapie dyslipidemie by se nemělo příliš opozdit za její diagnózou. Je sice pravda, že bychom měli dát pacientům režimová doporučení, ale z klinické praxe víme, že cílových hladin lipidogramu mnoho pacientů úpravou režimových opatření nedosáhne. Důvody časného zahajování farmakoterapie rizikových faktorů ASKVO jsou zřejmé. V klinických studiích bylo prokázáno, že i malý pokles krevního tlaku a hladiny LDL cholesterolu v dlouhodobém časovém horizontu mohou významně zlepšit prognózu. Celoživotní expozice hladině LDL cholesterolu nižší o 1 mmol/l, a současně hodnotě systolického krevního tlaku nižší o 10 mmHg, byla v citované britské studii spojena s 80% snížením celoživotního rizika ASKVO a 68% snížením celoživotního rizika úmrtí z KV příčin (3).

Vstupním předpokladem úspěšné intervence KV rizikových faktorů je vytvoření důvěry mezi lékařem a pacientem a adekvátní předání informací pacientovi. Pacienta je třeba poučit o riziku, které přináší vesměs nebolestivé, ale o to více nebezpečné rizikové faktory ASKVO. Pacienta není třeba „strašit“, ale je třeba poskytnout adekvátní informace. V tabulkách SCORE můžeme pacientovi ukázat, jaké je jeho desetileté riziko úmrtí na ASKVO v závislosti na hladinách/hodnotách jeho KV rizikových faktorů. S tabulkami lze dále pracovat. Můžeme dodat, že toto riziko by se mohlo snížit, pokud budou rizikové faktory adekvátně intervenovány. Vývoj KV rizika a pravděpodobnosti úmrtí na ASKVO je možné demonstrovat i v čase a ukázat, jak se KV riziko vyvine, pokud dokážeme nyní v přítomnosti snížit hodnotu krevního tlaku a upravit lipidogram nebo zanechat kouření. Např. můžeme pacientovi, kterému je 40 let a kouří, a současně má hypertenzi a zvýšený cholesterol, že jeho KV riziko je stejné, jako u nekuřáka s totožnými hladinami rizikových faktorů, který je ale o 10 let starší. Nebo totožné s nekuřákem, který rizikové faktory nemá, a je mu dokonce 60 let (demonstrováno na tabulce 1). Ještě lépe se nám v komunikaci s pacientem mohou osvědčit tabulky tzv. „cévního věku“. V tabulkách SCORE není zcela zohledněno KV riziko mladších nemocných a vychází jako nízké i u osob, které se záhy zvýšení KV rizika dožijí s věkem díky přítomnosti rizikových faktorů. Tabulky cévního věku na rozdíl od

Tab. 4. Cévní věk (4)



tabulek SCORE ukazují v rocích přímo kalendářní věk a pro pacienta je jednodušší si celou situaci představit (tabulka 4) (4). Ostatní KV rizikové faktory jsou stejné jako v tabulkách SCORE. Výhodnost užití tabulek cévního věku v porovnání s tabulkami SCORE byla demonstrována i v klinické studii (5, 6). Pomocí cévního věku je možné pacientům ozřejmit rizikové faktory, které vedou k stárnutí jejich cév a motivovat je jak k režimovým opatřením, tak k časnému zahájení farmakoterapie. Věta „Je vám 40 let, ale protože kouříte a máte vysoký krevní tlak a vysoký cholesterol, vypadají vaše cévy, jako kdyby vám bylo 60 let,“ je pro většinu pacientů pochopitelnější.

Lékem první volby u osob se zvýšenou hladinou LDL cholesterolu a dalších aterogenních lipoproteinů jsou statiny – z nich zástupci moderních a vysoce účinných, jako je rosuvastatin a atorvastatin. Farmakoterapii statinem je třeba individualizovat a titrovat k dosažení cílové hladiny LDL cholesterolu. Ve většině případů je vzhledem ke stále se snižujícím cílovým hladinám LDL cholesterolu nutné podání maximální nebo maximálně tolerované dávky.

Pokud není dosaženo cílové hladiny LDL cholesterolu (kontrola lipidogramu je doporučována 8  $\pm$  4 týdny od zahájení farmakoterapie), je doporučeno přidat ezetimib (inhibitor vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě).

Ezetimib je výborně tolerován. Jsou doporučovány fixní kombinace ezetimibu se statiny, které je možné podávat v kteroukoliv denní dobu a které zajišťují významně lepší compliance pacientů k léčbě při snížení počtu podávaných tablet. Pro představu uvedme první významnou klinickou studii prokazující přínos kombinace hypolipidemické léčby kombinací rosuvastatinu s ezetimibem – šest týdnů trvající randomizovanou studii EXPLORER. Zařazeno bylo 469 pacientů s (velmi) vysokým KV rizikem. Byl porovnáván rosuvastatin v dávce 40 mg v monoterapii s kombinací 40 mg rosuvastatinu s 10 mg ezetimibu. Cílovou hladinou LDL-cholesterolu v této studii byla hladina  $< 2,6$  mmol/l. Významně více nemocných léčených kombinací terapií dosáhlo stanovené koncentrace LDL cholesterolu  $< 2,6$  mmol/l (94,0 % vs. 79,1 %;  $p < 0,001$ ); obdobného rozdílu bylo dosaženo rovněž při cílové koncentraci LDL cholesterolu  $< 1,8$  mmol/l u pacientů s velmi vysokým KV rizikem (79,6 % vs. 35,0 %;  $p < 0,001$ ). Celkově vedlo užívání kombinace 40 mg rosuvastatinu s 10 mg ezetimibu k signifikantně výraznějšímu poklesu koncentrace LDL-cholesterolu, a sice o 69,8 % vs. 57,1 % ( $p < 0,001$ ) (7).

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice) jsou sice stále uváděny, ale v našich podmínkách jsou používány minimálně, zejm.

kvůli gastrointestinální intoleranci jediného dostupného cholestyraminu. Lze je užívat u pacientů s familiární hypercholesterolemií a významným zvýšením LDL cholesterolu v období těhotenství.

Fibráty mají své specifické místo u pacientů s hodnotami triglyceridů vyššími než 10 mmol/l v prevenci akutní pankreatitidy. U těchto pacientů je nutná akutní úprava režimových opatření, vč. diety s absolutní restrikcí alkoholu a snížením příjmu tuků v potravě. U pacientů s (velmi) vysokým KV rizikem a přetrvávající hladinou triglyceridů nad 2,3 mmol/l jsou první volbou ke snížení KV rizika statiny, a fibrát může být přidán, pokud tato hladina přetrvává. Stejně tak může být zváženo přidání omega-3 mastných kyselin (v klinické studii byl zkoumán ikosapent ethyl – není ale dostupný v České republice) ke statinům u osob s přetrvávající triglyceridemií v hodnotách 1,5–5,6 mmol/l. Fibráty a ani jiné další léky nejsou v nových doporučeních uvedeny jako doporučená farmakoterapie ke zvýšení HDL cholesterolu.

Větší prostor dostává v nových doporučeních biologická léčba hypercholesterolemie. Jedná se o léčbu inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9i), což jsou monoklonální protilátky specificky blokující interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem,

**INZERCE**

**INZERCE**



**Tab. 5.** Co dělat při zvýšení kreatinínázy a jaterních testů při léčbě hypolipidemiky (2)

<b>Zvýšení jaterních testů u pacienta užívajícího hypolipidemika</b>	pokud je ALT < 3x ULN: ■ pokračovat v léčbě ■ zkontrolovat jaterní testy za 4–6 týdnů
	pokud je ALT > 3x ULN: ■ vysadit hypolipidemika, nebo snížit jejich dávku a znovu zkontrolovat jaterní testy za 4–6 týdnů ■ opatrné opětovné nasazení hypolipidemika lze zvážit po normalizaci ALT
	pokud přetrvává zvýšení ALT, je třeba vyloučit jiné možné příčiny
<b>Zvýšení CK u pacienta užívajícího hypolipidemika</b>	pokud je CK ≥ 4x ULN: ■ pokud je CK > 10x ULN, je třeba přerušit léčbu, zkontrolovat renální funkce a monitorovat hladinu CK každé 2 týdny ■ pokud je CK < 10x ULN a nemocný je asymptomatický, je možno pokračovat v podávání hypolipidemik při monitoraci hladin CK za 2–6 týdnů ■ pokud je CK < 10x ULN a nemocný má obtíže, je třeba přerušit léčbu a monitorovat CK do její normalizace; po normalizaci CK je možno zkusit nasadit nižší dávku statinu ■ zvážit možnost přechodného zvýšení CK z jiných důvodů jako např. cvičení ■ zvážit možnost myopatie, pokud přetrvává elevace CK ■ zvážit podávání kombinované léčby nebo jiného léku po poklesu CK
	pokud je CK < 4x ULN: ■ pokud nejsou svalové obtíže, pokračovat v léčbě statinem (nemocný by měl být poučen, aby ihned oznámil příp. obtíže; je třeba zkontrolovat CK) ■ pokud se objeví svalové bolesti, monitorovat pravidelně příznaky a hodnoty CK ■ pokud přetrvávají myalgie, přerušit léčbu statinem a obtíže znovu zhodnotit za 6 týdnů; znovu přehodnotit indikaci k léčbě statinem ■ zvážit znovunasazení stejného nebo jiného statinu ■ zvážit podávání nižší dávky statinu nebo podávání obden nebo 1/2 týdně nebo podávání kombinované léčby

ALT – alaninaminotransferáza; CK – kreatinínáza; ULN – horní limit referenčního rozmezí

aplikované podkožní injekcí 1x za 14 dní. Terapie alirokumabem a evolokumabem má být zvážena, pokud není dosaženo cílových hodnot LDL cholesterolu při léčbě maximálně tolerovanou dávkou statinu, event. v kombinaci s ezetimibem. V praxi v Česku jsou tyto léky předepisovány v rámci centrové léčby a jejich úhrada zdravotními pojišťovnami je stanovena Státním ústavem pro kontrolu léčiv (8). Podmínkou úhrady v primární i sekundární prevenci ASKVO je vždy terapie maximální tolerovanou dávkou statinu ± ezetimibem. Lze shrnout, že v primární prevenci ASKVO dosáhnou na úhradu těchto léků pacienti s familiární hypercholesterolemií a hladinou LDL cholesterolu vyšší než 3,1 mmol/l a v sekundární prevenci (ischemická choroba srdeční, stav po srdečním infarktu, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, ischemická choroba dolních končetin, stav po arteriální revaskularizaci) pacienti s LDL cholesterolem nad 2,5 mmol/l. Samotná intolerance statinu bez splnění výše uvedených podmínek není dostačující k úhradě léčby.

## Bezpečnost farmakoterapie hypolipidemiky

Někteří pacienti se obávají nežádoucích účinků statinů. Základem prevence a managementu nežádoucích účinků statinů je přede-

vším dobrá komunikace s nemocným. K nejčastějším nežádoucím účinkům statinů patří myalgie (únava a bolesti svalů) asi u 2–11 % pacientů, a zánět svalů – myozitida u asi 0,5 % léčených. Rizikovým faktorem pro rozvoj těchto nežádoucích účinků je ženské pohlaví, věk nad 70 let, hypotyreóza, alkoholismus, anamnéza nežádoucích účinků při léčbě jiným statinem či fibrátem a jaterní nebo renální postižení. Rhabdomyolýza, projevující se silnými bolestmi svalů, slabostí, vylučováním tmavé moči a laboratorním zvýšením kreatinínázy (CK) > 10x, je velmi vzácná a rozvíjí se spíše při kombinaci statinů se silnými inhibitory CYP 450 než při léčbě samotnými statiny nebo při jejich kombinaci s ezetimibem/fibráty. Je třeba se vyvarovat makrolidových antibiotik (klarithromycin, erythromycin), antimykotik (flukonazol, ketokonazol) nebo imunosupresiv (cyklosporin), resp. po dobu terapie jimi přerušit léčbu statinem (1). Asymptomatické zvýšení CK není důvodem k přerušení léčby hypolipidemiky, ale spíše důvodem k hledání jiné příčiny (alkoholismus, hypotyreóza, systémové zánětlivé onemocnění, předchozí poranění, fyzická práce nebo aplikace injekce...). CK testujeme před léčbou (pokud je 4x vyšší než norma, léčbu hypolipidemiky nezahajujeme), po cca 8 týdnech od zahájení léčby a při změně dávky statinu; další monitorování pak

již není nutné, pokud nemá pacient svalové potíže nebo nejsou hodnoty CK vysoké – blíže uvádíme v tabulce 5. Jaterní testy sledujeme před léčbou, a poté po 8–12 týdnech terapie statinem, další monitorování pak není třeba (cave: pokud je v léčbě fibrát, je třeba opakovaná kontrola).

## Léčba dyslipidemie ve specifických případech

Familiární hypercholesterolemie je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované vysokou hladinou LDL cholesterolu a předčasnou manifestací ASKVO v postižených rodinách. Na dědičnou formu poruchy lipidového hospodářství bychom měli myslet již od hladin LDL cholesterolu nad 4,9 mmol/l. Pacienti s familiární hypercholesterolemií musejí být aktivně vyhledáváni a aktivně léčeni hypolipidemiky k cílovým hladinám LDL cholesterolu pro vysoké KV riziko i v mladém věku. Je třeba vyšetřit i jejich pokrevní příbuzné.

Ženy jsou další specifickou skupinou v léčbě dyslipidemií. Protektivní vliv ženských hormonů do věku kolem 55–60 let je spíše mýtem a aktuálně je v primární prevenci ASKVO u žen s vysokým rizikem doporučena léčba statiny. V sekundární prevenci ASKVO jsou u žen doporučeny stejné indikace a cílové hodnoty jako u mužů. Hypolipidemika by neměla být podávána ženám plánujícím těhotenství, během těhotenství a během kojení. U pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií lze však zvážit podávání sekvstrantů žlučových kyselin, které se nevstřebávají z trávicího ústrojí nebo indikovat LDL aferézu.

Pacienti vyššího věku (nad 65 let) by neměli být diskriminováni v indikaci hypolipidemické léčby v porovnání s mladšími ročníky. V primární prevenci je jasná indikace zahájení hypolipidemické léčby do 75 let věku, a pokud má pacient (velmi) vysoké KV riziko, tak i později (s ohledem na renální funkce a možnost lékových interakcí začínáme nižšími dávkami statinů). V sekundární prevenci nehraje věk žádnou roli.

V nových odborných doporučeních je zdůrazněno, že pacienti po srdečním infarktu mají dosáhnout cílových hladin lipidogramu nejpozději do 12 týdnů od příhody za užití

vysokých dávek statinů, ev. ezetimibu, a při přetrvávající neuspokojivé kompenzaci lipidogramu mají být referováni do PCSK9 center (aktuální seznam na [www.athero.cz](http://www.athero.cz)). Stejně tak, pokud se nedaří hypolipidemická léčba v naší ordinaci, je vhodné referovat pacienta do lipidové poradny.

## LITERATURA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188.  
 2. Vrablík M, Piňha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 126–137.  
 3. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressu-

## Závěr

Dyslipidemie jsou významným a ovlivnitelným rizikovým faktorem ASKVO. Základem jejich léčby s cílem snížení KV rizika a zlepšení prognózy pacienta je správný odběr anamnézy, lipidogramu a ev. provedení dalších vyšetření. Na tomto základě stratifikujeme

KV riziko pacienta a určíme cílovou hladinu LDL cholesterolu. Vždy je třeba implemetovat režimová opatření. Základem farmakoterapie jsou statiny, standardem léčby je ezetimib (ideálně ve fixní kombinaci se statinem ke zlepšení compliance pacienta), ev. biologická léčba hypercholesterolemie iPCSK9.

re With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019; 322(14): 1381–1391.  
 4. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010; 31(19): 2351–2358.  
 5. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(3): 389–396.

6. Cuende JI. Vascular Age Versus Cardiovascular Risk: Clarifying Concepts *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(3): 243–246.  
 7. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99(5): 673–680. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022.  
 8. Češka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lék* 2018; 64(12): 1131–1136.