

Léčba dyslipidemie po infarktu myokardu

Vladimír Soška

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Soška V. **Léčba dyslipidemie po infarktu myokardu.** *Cor Vasa* 2009;51(2):119–122.

Hypolipidemia, především statiny, patří k základním lékům podávaným pacientům po infarktu myokardu. Statiny jsou indikovány u všech nemocných po infarktu myokardu, kteří nemají cílovou koncentraci LDL-cholesterolu. Zahájení léčby je vhodné již za hospitalizace. Fibráty jsou indikovány do kombinace se statiny u nemocných, u kterých při léčbě statiny přetrvává nízký HDL-cholesterol a/nebo zvýšená koncentrace triglyceridů. Léčbu hypolipidemy by měla vždy doprovázet i terapie nefarmakologická, tj. změny životního stylu. Snahou léčby by mělo být dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu, optimálních hodnot triglyceridů a HDL-cholesterolu. Léčba by měla být trvalá, její přerušování se nedoporučuje. Pravidelné laboratorní kontroly jsou nutné, především po zahájení terapie hypolipidemy.

Klíčová slova: Infarkt myokardu – Dyslipidemie – Statiny – Ezetimib – Fibráty

Soška V. **Treatment of dyslipidemia after myocardial infarction.** *Cor Vasa* 2009;51(2):119–122.

Lipid-lowering drugs, and statins in particular, are the mainstay of treatment in myocardial infarction survivors. Statins are indicated in post-MI patients whose LDL-cholesterol levels are above the target; treatment should be initiated already during hospitalization. Fibrates are indicated in the combination with statins in patients with low HDL-cholesterol levels and/or increased triglyceride levels persisting while on statins. Lipid-lowering therapy should be always combined with non-pharmacological treatment, i.e., lifestyle modifications. Every effort should be made to reach target LDL-cholesterol levels as well as optimal triglyceride and HDL-cholesterol levels. Treatment should be uninterrupted, it is not advisable to discontinue it. Regular monitoring of laboratory values is critical, especially upon lipid-lowering therapy initiation.

Key words: Myocardial infarction – Dyslipidemia – Statins – Ezetimibe – Fibrates

Adresa: doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz

Cílem léčby dyslipidemie po infarktu myokardu je především snížení rizika recidivy koronární příhody. Prostředkem k dosažení tohoto cíle je dlouhodobá úprava koncentrace krevních lipidů, především LDL-cholesterolu (LDL-C) k cílovým hodnotám. U nemocných s ischemickou chorobou srdeční vede léčba hypolipidemy navíc i ke snížení výskytu ischemických cévních mozkových příhod. Intervennční studie prokázaly, že dostatečné snížení LDL-C může navodit i regresi koronární aterosklerózy a snížit nejen kardiovaskulární, ale i celkovou mortalitu.⁽¹⁻³⁾

Léčba dyslipidemie po infarktu myokardu je indikována vždy, pokud nemocný nedosahuje cílové hodnoty LDL-C a/nebo optimální hodnoty triglyceridů (Tg) a HDL-cholesterolu (HDL-C). Cílové hodnoty jsou definovány na základě znalosti výsledků intervenčních studií pro celkový cholesterol a pro LDL-C a jsou odlišné pro různé skupiny rizika (*tabulka 1*).^(4,5) Přitom ani velmi nízké koncentrace T-C a LDL-C nejsou spojeny s rizikem jiných „nekar-

vaskulárních“ onemocnění. Výjimkou jsou pacienti s pokročilým srdečním selháním, kteří z agresivního snížení LDL-C nemají prospěch a v terminální fázi srdečního selhání dokonce existuje negativní korelace mezi koncentrací LDL-C a úmrtností na srdeční selhání.

Pro HDL-C a pro Tg cílové hodnoty definovány nejsou, ale zvýšená koncentrace Tg a snížená koncentrace HDL-C jsou ukazatelem zvýšeného rizika. Snížený HDL-C a zvýšené Tg (do 10 mmol/l) jsou nezávislým rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční (ICHS); intervenční studie prokázaly, že zvýšení HDL-C a snížení Tg snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, a to i bez ovlivnění LDL-C.⁽⁴⁾ Oba tyto parametry se podílejí na tzv. reziduálním riziku u nemocných, kteří jsou léčeni statiny a dosahují cílových koncentrací LDL-C. Snížený HDL-C a zvýšené Tg jsou také vodítkem při rozhodování o volbě hypolipidemy, především při kombinované léčbě hypolipidemy (viz též *tabulku 4*). Optimální hodnoty HDL-C a Tg ukazuje *tabulka 2*.

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT MSM0021622402.

Tabulka 1 Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-C v sekundární prevenci KVO

	Nemocní v sekundární prevenci KVO	Nemocní s velmi vysokým rizikem
Celkový cholesterol	< 4,0 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL-C	< 2,0 mmol/l	< 1,8 mmol/l

KVO – kardiovaskulární onemocnění; velmi vysoké riziko mají osoby s ICHS s dalšími rizikovými faktory (diabetes mellitus, metabolický syndrom), osoby časně po akutním koronárním syndromu, po aortokoronárním bypassu

Tabulka 2 Optimální hodnoty HDL-C a triglyceridů (stejně pro všechny kategorie rizika)

HDL-C	muži > 1,0 mmol/l	ženy > 1,2 mmol/l
Triglyceridy	muži < 1,7 mmol/l	ženy < 1,7 mmol/l

Sekundárním cílovým parametrem je apolipoprotein B (tabulka 3). Je vhodným cílem léčby místo LDL-C u těch pacientů, kde je koncentrace triglyceridů > 4,5 mmol/l, a kde lze předpokládat přítomnost zvýšené koncentrace malých denzních částic LDL, především u nemocných s diabetes mellitus a s metabolickým syndromem. Část těchto pacientů totiž zůstává ve zvýšeném riziku recidivy infarktu myokardu (IM) i při dosažení cílové hodnoty LDL-C, pokud je zvýšený apolipoprotein B. Apolipoprotein B je proto lepším ukazatelem výše rizika kardiovaskulární příhody než LDL-C.⁽⁵⁾

Léčba dyslipidemie může být nemedikamentózní a/nebo medikamentózní. U nemocných po IM má být zahájena farmakoterapie hypolipidemiky již za hospitalizace a nemocný má být současně informován o principech a významu léčby nefarmakologické.

Nemedikamentózní léčba

Je bez jakýchkoli zdravotních rizik, je nejlevnější, a je-li dodržována, zlepšuje významně prognózu nemocných po IM. Jde o soubor těchto opatření: zanechání kouření,

Tabulka 3 Cílové hodnoty apo B v sekundární prevenci KVO

	Nemocní v sekundární prevenci KVO	Nemocní s velmi vysokým rizikem
Apo B	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l

KVO – kardiovaskulární onemocnění; velmi vysoké riziko mají osoby s ICHS s dalšími rizikovými faktory (diabetes mellitus, metabolický syndrom), osoby časně po akutním koronárním syndromu, po aortokoronárním bypassu

Tabulka 4 Výběr hypolipidemik podle typu dyslipidemie

Zvýšený LDL-C	Statiny, pryskyřice, ezetimib
Zvýšené hodnoty triglyceridů	Fibráty, ω-3 mastné kyseliny, kyselina nikotinová
Snížený HDL-C	Fibráty, statiny, kyselina nikotinová

pravidelná tělesná aktivita, snížení nadměrné tělesné hmotnosti, změna stravovacích návyků. Před zahájením fyzické aktivity po IM by měl nemocný podstoupit zátěžový test k určení vhodné velikosti fyzické zátěže.

Základní principy změn ve stravování jsou následující:⁽⁶⁾

- › strava by měla být pestrá a přizpůsobená typu dyslipidemie u konkrétního nemocného;
- › kalorický příjem je třeba upravit tak, aby u osob s nadváhou nebo obezitou došlo k poklesu tělesné hmotnosti, a aby u osob s normální tělesnou hmotností nedocházelo k jejímu vzestupu;
- › do jídelníčku je doporučeno zařadit 5krát denně porci ovoce a zeleniny a 1–2krát týdně rybí maso;
- › snížení spotřeby satureovaných a také nenasycených tuků s obsahem trans-mastných kyselin na < 7 % z celkového energetického příjmu;
- › mononenasycené tuky by měly tvořit ≥ 20 % příjmu energie, polynenasycené ≥ 10 % příjmu energie, celkový příjem tuků by měl být do 25–35 %;
- › polysacharidy mají tvořit 50–60 %, s omezením jednoduchých cukrů;
- › bílkoviny mají tvořit 15 % z celkového energetického příjmu za den;
- › vláknina by měla tvořit 23–30 g/den, příjem cholesterolu méně než 200 mg/den;
- › při zvýšení LDL-C lze doporučit zvýšenou konzumaci rostlinných sterolů v dávce do 2 g/den.

U osob s hypertriglyceridemií je třeba především redukovat příjem alkoholu a jednoduchých sacharidů. Při zvýšené koncentraci LDL-C je vhodná zvýšená konzumace rostlinných sterolů (< 2 g/den). Účinek většiny volně prodejných potravinových doplňků na úpravu krevních lipidů je sporný, stejně tak nelze doporučit ani obohacování stravy o vitaminy C, E, β-karoten s předpokládaným antioxidačním účinkem (intervenční studie s těmito vitaminy neprokázaly žádný vliv jejich užívání na morbiditu a mortalitu). Změny životního stylu musejí být trvalé, což je ochotna podstoupit jen malá část osob s dyslipidemií. To je často důvodem „neúspěchu“ nemedikamentózní léčby.

Farmakoterapie

Léčba hypolipidemiky nemocných po IM je léčbou na celý život. Intervenční studie přinesly nepochybnitelné důkazy o tom, že léčba dyslipidemie hypolipidemiky po IM snižuje kardiovaskulární mortalitu i celkovou mortalitu. Snížení LDL-C o 1 mmol/l u osob s vysokým rizikem vede ke snížení hlavních koronárních příhod o 25 %, snížení koronární mortality o 19 % a snížení celkové mortality o 12 %.⁽⁷⁾ Nejvíce důkazů existuje pro použití statinů, které patří k základním lékům u nemocných s ICHS.⁽¹⁰⁾ U nemocných po IM jsou statiny indikovány téměř vždy, protože prakticky nikdo z nemocných nemá LDL-C (popř. apo B) nižší, než je cílová koncentrace (tabulky 1 a 3). Volbu hypolipidemika podle typu dyslipidemie ukazuje tabulka 4.

Hypercholesterolemie a kombinovaná dyslipidemie s koncentrací Tg < 4,5 mmol/l

Lékem první volby jsou statiny, druh statinu je vhodné zvolit podle výchozí koncentrace LDL-C a jeho dávku titrovat s cílem dosáhnout příslušnou cílovou hodnotu LDL-C. Při velmi vysoké výchozí koncentraci LDL-C je vhodné zvolit atorvastatin nebo nejúčinnější rosuvastatin, při mírně zvýšeném LDL-C stačí většinou simvastatin či fluvastatin (*tabulka 5*). Lovastatin se používá již jen velmi omezeně. Dostupné kombinované přípravky se statiny jsou uvedeny v *tabulce 6*. Při intoleranci statinů je možné pokusit se o snížení LDL-C pomocí ezetimibu (inhibice absorpce cholesterolu ve střevě, dávka 10 mg/den) nebo pryskyřic (inhibice enterohepatálního oběhu žlučových kyselin, cholestyramin [Questran, 3 × 5 g/den]). Účinek těchto dvou hypolipidemik v monoterapii je ale významně menší než u statinů. Ezetimib v monoterapii snižuje LDL-C asi o 15–20 %, protože při omezení resorpce cholesterolu ve střevě ezetimibem dochází ke kompenzačnímu zvýšení syntézy cholesterolu v játrech. Pryskyřice v monoterapii snižuje LDL-C asi o 15–30 %. U většiny pacientů lze dosáhnout výsledného LDL-C monoterapií statiny; část nemocných ale potřebuje k dosažení tohoto výsledného ukazatele kombinaci více hypolipidemik. Optimální je kombinace statinu s ezetimibem (Ezetrol, 10 mg/den), při jeho intoleranci nebo kontraindikaci lze ke statinu přidat sekvstranty žlučových kyselin (pryskyřice). Přidání ezetimibu ke statinu vede k dalšímu poklesu LDL-C asi o 25 %. To je větší pokles než při monoterapii ezetimibem, protože statin omezuje kompenzační zvýšení syntézy cholesterolu v játrech. Účinek přidání pryskyřic na pokles LDL-C je obdobný, ale snášenlivost pryskyřic je horší. Pacienti s familiární hypercholesterolemií někdy potřebují k dosažení výsledných hodnot LDL-C i trojkombinaci statin + ezetimib + pryskyřice.

Přetrvává-li při léčbě statiny nízký HDL-C a/nebo zvýšené Tg, měly by se nemocnému nejprve doporučit nefarmakologické postupy k úpravě těchto odchylek: zanechání kouření, redukce hmotnosti, změny stravování. K farmakologickému ovlivnění je vhodná kombinace statinu s fibrátem, dále kombinace statinu s kyselinou nikotinovou (ta ale zatím bohužel není na našem trhu) nebo s omega 3-mastnými kyselinami. Studie FIELD⁽⁸⁾ prokázala, že kombinace statin + mikronizovaný fenofibrát je bezpečná, chybějí však zatím důkazy pro účinnost této kombinace na klinické příhody.

Kombinovaná dyslipidemie s koncentrací Tg 5–10 mmol/l

U těchto nemocných je předpokladem ke snížení Tg dodržování následujících postupů: omezení alkoholu, jednoduchých sacharidů, při nadváze redukce hmotnosti. Pokud jsou současně zvýšeny koncentrace LDL-C nebo apolipoprotein B (hodnota celkového cholesterolu zde není rozhodující), jsou indikovány statiny. Většinou je ale třeba kombinace statinů a fibrátů k dosažení jak cílové hodnoty LDL-C (apo B), tak i optimálních hodnot Tg a/nebo HDL-C. Kombinaci statinu s kyselinou nikotinovou nelze v České republice použít pro nedostupnost kyseliny nikotinové (zatím není bohužel jasné, zda vůbec a kdy by se mohla k nám dovážet).

Kombinovaná dyslipidemie s koncentrací Tg > 10 mmol/l (hyperchylomikronemie)

Riziko koronárních příhod je nízké, vysoké je ale riziko akutní pankreatitidy. Takový typ dyslipidemie většinou není příčinou akutní koronární příhody, protože nejde o aterogenní dyslipidemii; etiologii koronární příhody je třeba u těchto nemocných hledat v jiných rizikových faktorech. Pokud je tento typ dyslipidemie u nemocného po IM prokázán, je nutné přísné dodržování nefarmakologických opatření, především úplný zákaz jakéhokoli alkoholu a také výrazné omezení všech tuků < 10 % celkového energetického příjmu. Je nutno omezit riziko pankreatitidy snížením Tg < 7 mmol/l; pomocným lékem zde mohou být fibráty. Alternativou by mohla být kyselina nikotinová, pokud bude na našem trhu. Příčinou těžké hypertriglyceridemie je většinou vysoký příjem alkoholu u geneticky disponovaných osob, při abstinenci i hodnoty Tg během několika dní rychle poklesnou. Těžká hypertriglyceridemie může být způsobena také dekompenzací diabetu (především 1. typu).

Léčba dyslipidemie po IM ve vyšším věku

Riziko recidivy IM roste se zvyšujícím se věkem, přitom léčba hypolipidemiky snižuje výskyt kardiovaskulárních komplikací a zlepšuje prognózu i u osob ve věku 70–82 let, jak prokázala studie PROSPER. Věk > 70 let tedy není kontraindikací k zahájení léčby hypolipidemiky, pokud ovšem není přítomno jiné vážné život limitující onemocnění. Někdy je však nutno počítat s horší compliance k léčbě a horší tolerancí hypolipidemik.

Tabulka 5 Základní charakteristiky statinů, dostupných v České republice

Charakteristika	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Lovastatin
Používané dávky (mg/den)	10–40	10–80	10–80	40–80	20–80
Očekávaný pokles LDL-C: základní dávka	45 %	37 %	27 %	25 %	25 %
Biologický poločas (h)	19	14	1–2	1,2	3–15
Doba podávání	kdykoli	večer	večer	večer	večer s jídlem
Jaterní metabolismus	desmetylace	CYP450 3A4	CYP450 3A4	CYP450 2C9	CYP450 3A4

Tabulka 6 Kombinované přípravky s hypolipidemiky

Název	Obsah účinných látek	Vliv na lipidy a lipoproteiny
Inegy	ezetimib 10 mg	LDL-C ↓ 46–56 %
	simvastatin 10–40 mg	Tg ↓ 17–24 % HDL-C ↑ 9 %
Caduet	atorvastatin 10 mg	LDL-C ↓ 37 %
	amlodipin 5 mg	Tg ↓ 24 % HDL-C ↑ 4 %

Sekundární dyslipidemie

I když má být po IM zahájena léčba hypolipidemiky ještě za hospitalizace, v dalším průběhu je třeba vyloučit hlavní příčiny sekundárních dyslipidemií, u kterých je možná kauzální léčba, následně lze snížit dávku hypolipidemik.⁽⁹⁾ Přehled nejčastějších sekundárních dyslipidemií ukazuje tabulka 7.

Doba léčba hypolipidemiky

Jde o léčbu na celý zbytek života, krátkodobé podání hypolipidemik nepřináší užitek. Po dosažení cílového LDL-C je vhodné ponechat použitou dávku, pokusy o snižování dávky či přestávky v léčbě nemají žádné opodstatnění. Pokud nemocný netoleruje dávku hypolipidemik, potřebnou k dosažení cílových (optimálních) hodnot krevních lipidů, je vhodné ponechat nejvyšší tolerovanou dávku léků s tím, že prognózu zlepšuje jakýkoli pokles LDL-C.

Laboratorní a ambulantní sledování nemocných léčených hypolipidemiky

Před zahájením léčby hypolipidemiky je vhodné vyšetřit výchozí koncentraci laboratorních „bezpečnostních“ parametrů – aminotransferáz (AST, ALT) a kreatinkinázy (CK) a první kontrolu těchto ukazatelů provést nejpozději za dva měsíce po nasazení hypolipidemik. Pokud dosáhneme cí-

lové hodnoty krevních lipidů a nemocný léčbu dlouhodobě dobře toleruje, stačí laboratorní kontroly po asi 6–12 měsících.⁽¹⁰⁾ Častější kontroly jsou nutné vždy při změně léku nebo dávky hypolipidemika. Po zahájení léčby někdy dojde k přechodnému vzestupu CK, AST, ALT, není to ale důvodem k vynechání léčby. Přerušování léčby hypolipidemiky je doporučeno až při vzestupu CK na 5–10násobek a/nebo AST, ALT na 3–5násobek horní hranice referenčních mezí, pokud je potvrzeno opakovaným odběrem krve. Většina případů zvýšení hodnoty CK nemá souvislost s léčbou hypolipidemiky (svalová námaha, drobné poranění, aplikace IM injekce, nejčastěji však abúzus alkoholu). Přechodný vzestup CK je běžný i bez podávání hypolipidemik, etiologie někdy zůstává nejasná. Léčbu je nutné přerušit také při jinak nevysvětlitelných bolestech svalů, ať již jsou nebo nejsou doprovázeny vysokou hodnotou CK. Výskyt myopatie po statinech (bolesti svalů a vzestup CK > 10krát potvrzený opakovaným vyšetřením) je ale vzácný, frekvence je 1 : 100 000 léčených pacientů.

Literatura

- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. (Heart Protection Study Collaborative Group). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. (REVERSAL Investigators). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; Mar 13: [Epub ahead of print].
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines for cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1–45.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–8.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026–33.
- Vavřková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007;53:181–97.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
- Cífková R, Býma S, Česka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Vnitř Lék* 2005;51:1021–36.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. (FIELD study investigators). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
- Soška V. Poruchy metabolismu lipidů: Diagnostika a léčba. Praha: Grada, 2001.

Došlo do redakce 26. 11. 2008

Přijato k otištění 19. 1. 2009

Tabulka 7 Nejčastější příčiny sekundárních dyslipidemií

Endokrinní onemocnění	Dekompensovaný diabetes mellitus
	Hypothyreóza
Onemocnění ledvin	Nefrotický syndrom
	Chronické selhání ledvin (hemodialýza, peritoneální dialýza)
Onemocnění jater	Hepatocelulární poškození (chronická hepatitida)
	Cholestáza
Nutriční vlivy	Obezita
	Alkoholismus
Vliv léků	Kortikosteroidy
	Imunosupresiva (cyclosporin A)
	Exogenní estrogeny, gestageny, androgeny