UNIVERZITA KARLOVA VPRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

ANALÝZA AMBULANTNÍ LÉČBY DYSLIPIDÉMIÍ V LETECH 2002 – 2007

The analysis of managment of dyslipidemia by outpatients in 2002 - 2007

Vedoucí diplomové práce: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Školitel specialista: Mgr. Martin Doseděl

Hradec Králové, 2009 **Lenka LANCMANNOVÁ**

Toto poděkování je určeno všem, kteří napomohli vzniku této práce.
Děkuji Prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi CSc. za odborné vedení mé diplomové práce.
Děkuji svému školiteli Mgr. Martinovi Dosedělovi, za cenné rady a ochotu při řešení mé diplomové práce.
Děkuji Mgr. Alešovi Kuběnovi za náhodný výběr pacientů a za pomoc při statistickém hodnocení výsledků. Děkuji též lékařům, jež mi umožnili přístup ke zdravotní dokumentaci, základnímu zdroji mých informací k experimentální části.

Dále prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně a s použitím uvedené literatury.

OBSAH

1. ABSTRAKT/ ABSTRACT

ABSTRAKT

Analýza ambulantní léčby dyslipidémií v letech 2002 – 2007

Student: Lenka Lancmannová
Vedoucí diplomové práce: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
Školitel specialista: Mgr. Martin Doseděl

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, Česká republika

Úvod: Ateroskleróza a z ní vyplývající kardiovaskulární choroby (ICHS, IM, ICHDK, CMP) jsou hlavní příčinou morbidity a mortality dospělé populace ve vyspělých zemích. Zavedení hypolipidemik do klinické praxe patří k léčebným postupům nejvíce ovlivňujícím prognózu a kvalitu života nemocných.
Cíl: Sledování průběhu léčby pacientů s dyslipidémií, normalizace jejich lipidogramů, dosažení cílových hodnot hladin lipidů v krvi. Sledování preskripce hypolipidemik v letech 2002-2007.
Metodika: Sledováno bylo 177 pacientů (92 mužů, 85 žen, průměrný věk 59 let) formou retrospektivy, sledované období 5 let. Údaje byly čerpány z karet pacientů u 3 praktických lékařů a 1 internisty.
Výsledky: Největší zastoupení pacientů z dyslipidémií má smíšený typ 91%. Nejvíce pacientů spadalo do primární prevence 54,2%, v sekundární prevenci 28,8%, v sekundární prevenci s DM2.typu 6,2%, skupina DM 2. typu bez anamnézy ICHS bylo 10,7%. Hodnoty TCH za období 2002-2007 pomalu snižovaly v průměru z 6,39 mmol/l na 5,68 mmol/l, což znamená pokles hodnot o 11,2% za 5 let období. V případě hodnot TAG se jednalo také o pokles, z 2,91 mmol/l na 2,43 mmol/l, o 16,5%. U mužů byla zaznamenána lepší kompenzace TCH než u žen. U mužů šlo o pokles hodnot TCH o 13% (6,34 mmol/l na 5,5 mmol/l), u žen o 9% (6,44 mmol/l na 5,87 mmol/l). U hodnot TAG zaznamenali pokles pouze muži o 25% (3,4 na 2,55 mmol/l). Ženy stagnovali na hodnotách 2,3 mmol/l. Cílových hodnot TCH dosahovali lépe muži než ženy. U mužů jde vývoj od roku 2002 z 13% na 16% v roce 2007. U žen je dokonce zaznamenán pokles od 2002 z 8% na 4%. Nejlepších výsledků cílových hodnot bylo dosaženo terapií statiny. V roce 2007 dosáhlo cílových hodnot s touto terapií 12% pacientů. Za celé období 2002-2007 dosahuje cílových hodnot 9,8 % pacientů. U farmakoterapie TAG nejlépe vycházela terapie fibráty, která za rok 2002-2007 vystoupala až na 54,8% splnění cílových hodnot. Nejčastěji předepisovanými hypolipidemiky byly statiny 83,6%. Ze skupiny statinů byl nejčastěji předepisován simvastatin 83,1%
Závěr: Z průměrných dosažených hodnot TCH v procentech plyne, že pouze každý desátý pacient měl v průměru let 2002-2007 dostatečně kompenzované hladiny TCH. Hodnoty TCH se za toto období pomalu snižovaly. Nejužívanějšími léčivy na poruchy lipidového metabolismu byly statiny, jejichž léčbou se dosahovalo splnění cílových hodnot TCH v 12%.

ABSTRACT

The analysis of managment of dyslipidemia by outpatients in 2002 - 2007

Student: Lenka Lancmannová
Dissertation supervisit: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc
Training Specialist: Mgr. Martin Doseděl

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec kralove, Charles University in Prague, Czech Republic

Introduction: Atherosclerosis and the resulting cardiovascular disease (ICHS, IM, ICHDK, CMP) are the main cause of morbidity and mortality of adult population in developed countries. The introduction of lipid lowering medicaments in clinical practice is one of the most therapeutic procedures affecting the prognosis and quality of life of patients
Aim: Monitoring during treatment of patients with dyslipidemia, standardization of lipid levels, achieving the targets in the blood lipid levels. Monitoring prescription lipid lowering in the years 2002-2007
Methods: 177 patients were monitored (92 men, 85 women, average age 59 years) in the form of retrospectives, the period of 5 years. Data were drawn from the records from 3 patients of general practitioners and 1 internists.
Results: The largest representation of patients have the mixed dyslipidemia, 91%. Most patients fell within the primary prevention of 54,2%, in secondary prevention 28.8% in secondary prevention with DM2 type 6.2%, group DM2 type without history ICHS was 10.7%. TCH values for the period 2002-2007 gradually decreased on average from 6.39 mmol / l to 5.68 mmol / l, which means a decrease of about 11.2% for 5 years period. In the case of TAG, it was also a decrease of 2.91 mmol / l to 2.43 mmol / l, about 16.5%. The men were reported to compensate TCH better than women. The men were TCH values fall by 13% (6.34 mmol / l to 5.5 mmol / l), among women by 9% (6.44 mmol / l to 5.87 mmol / l). For values of TAG only men experienced a decrease of 25% (3.4 to 2.55 mmol / l). Women value stagnated at 2.3 mmol / l. More ment han women achieved TCH. In men population we can observe the evolution from 13% to 16% in the perion of 2002-2007. In women population a decrease from 8% to 4% was recorded since 2002. The best results of target values were achieved by statin therapy. In 2007 12% of patiens treated by this therapy, achieved the target values. In the whole period 9.8% patiens got to target values. In pharmacotherapy the best results were achieved fibrate therapy, due to which 54.8% patiens achieved target values. The most frequently prescibe lipid lowering medicaments were statins, 83.6%. The most often prescribe statin was simvastatin, 83.1%.
Conclusion: The average values of the TCH in percents imply that only every tenth patient had in the course of zdare 2002-2007 is sufficiently compensated levels of TCH. TCH values for the period 2002-2007 gradually decreased. The most frequently prescibe lipid lowering medicaments were statins. The aplication of statins in treatment resulted in achieving target values of the TCH in 12% of patients.

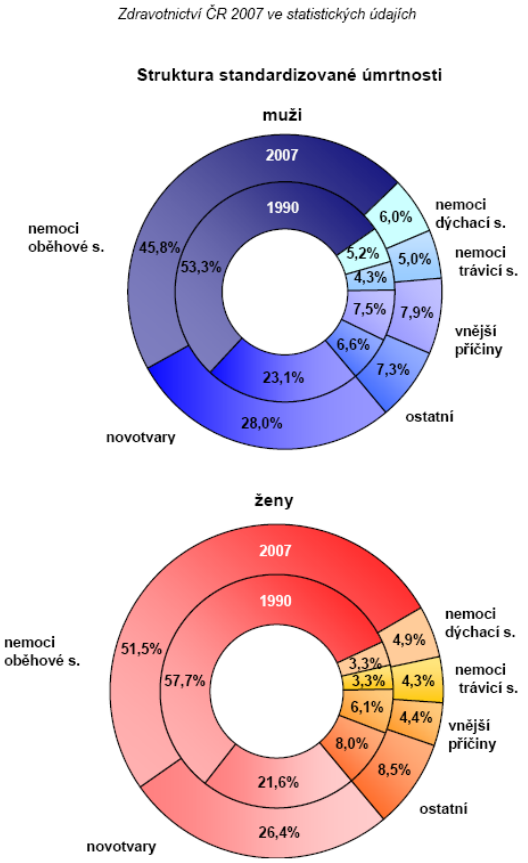
2. Teoretická část

2.1. Úvod hypolipidemika

Hypolipidemika, taktéž antihyperlipidemika jsou léčiva používaná k úpravě hladiny lipidů v krvi.

Zvýšená hladina lipidů v krvi je hlavním rizikovým faktorem v rozvoji aterosklerózy. Zvýšení lipidů v krvi se může týkat cholesterolu, triacylglycerolů nebo obojího.(1)

Ateroskleróza je degenerativní onemocnění cévní stěny. Je to dlouhodobý proces, kde dochází ke kombinaci změn arteriální intimy, která vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, dalších složek krve a fibrózní tkáně, která vyvolává později i změny v médii cévní stěny. Tyto změny jsou výsledkem interakce metabolických i strukturálních vlastností cévní stěny, krevních komponent a hemodynamických sil. Cévy tvrdnou, jejich stěna se ztlušťuje, vznikají aterosklerotické pláty, které zužují průsvit cévy a brání normálnímu průtoku krve. Na aterosklerotických plátech dochází často k ruptuře s následným vznikem trombózy, která definitivně cévu uzavírá. Klinickou manifestací aterosklerózy pak představuje AIM, CMP, ICHDK a další. Ateroskleróza patří mezi nejběžnější civilizační choroby ve vyspělých zemích (2). Přehled standardizované úmrtnosti na KVO v ČR ukazuje grafika č.1 (www.uzis.cz) (3)



2.2. Metabolismus lipoproteinů

Lipidy cirkulují v plazmě jako lipoproteiny – částice složené z hydrofobního jádra, které tvoří hlavně triacylglyceroly (TG) a estery cholesterolu s mastnými kyselinami, a z hydrofilní slupky, tvořené fosfolipidy (PL), cholesterolem a apoproteiny (Apo). Apo slouží mj. jako informační molekuly, které zajišťují vazbu lipoproteinu na specifická vazebná místa na jejich metabolické cestě (2). Lipoproteiny se podle své hustoty dělí na 4 skupiny (chylomikra, VLDL, LDL, HDL) (4).
Procentuální složení lipoproteinů ukazuje tabulka č.1

	složení v %			
	TG	**CH**	**PL**	**proteiny**
chylomikra	90	5	4	1
VLDL (very low density lipoprotein)	60	15	15	10
LDL (low density lipoprotein)	10	42	22	26
HDL (high density lipoprotein)	5	20	30	45

Tab.č.1 Přehled procentuálního složení lipoproteid.(4) TG- triglyceridy, CH-cholesterol, PL-fosfolipidy

Chylomikrony jsou lipoproteiny s nejmenší hustotou (hustota = relativní obsah bílkoviny. Čím více je lipidů, tím nižší je relativní obsah bílkoviny a tím nižší je hustota.) Chylomikrony obsahují převážně triacylglyceroly odvozené z diety. Tvoří se v tenkém střevě a lymfou se dostávají do systémového oběhu. Na chylomikrony působí lipoproteinová lipáza, lokalizovaná na povrchu endotelu kapilár, která hydrolyzuje triacylglyceroly. Konečným produktem jsou chylomikronové zbytky (remnanty) obsahující specifické povrchové proteiny (apoprotein B48 a E), které jsou vychytávány játry. Takto se dostávají chylomikronové zbytky, které jsou bohaté na cholesterol dietního původu, do jater. (5)

Lipoproteiny o velmi nízké densitě (**VLDL**) mají druhou nejnižší hustotu. Částice vzniká v játrech a transportuje triacylglyceroly, které jsou tvořeny v játrech. VLDL také transportují cholesterol – buď syntetizovaný, nebo odvozený z diety. I tyto

triacylglyceroly jsou hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou. Konečnou částicí degradace VLDL je opět jeho remnant, který se označuje jako IDL (intermediate density lipoprotein. Tato částice obsahuje specifické apoproteiny (apoprotein B-100 a E) a je vychytávána z oběhu buď interakcí se specifickým receptorem v játrech, nebo je konvertována na LDL účinkem jaterní lipázy. (5)

Lipoproteiny o nízké densitě (**LDL**) obsahují nejvíce cholesterolu a apoproteinu B-100. LDL je vychytáván z oběhu vazbou se specifickým LDL-receptorem přítomným jak v játrech tak i v extrahepatálních tkáních. (5)

High density lipoprotein (**HDL**). Prekurzory HDL jsou tvořeny v játrech a v oběhu jsou konvertovány na vyzrálé HDL. Uplatňují se při transportu cholesterolu z periferních tkání, včetně arterií, nazpět do jater, kde je cholesterol zužitkován. (5)

Metabolismus cholesterolu

Cholesterol má dvě tváře, jednu pro člověka vlídnou, protože cholesterol je integrální složkou tkání a tělních tekutin, a jednou odvrácenou, pro organismus škodlivou. Jeho nezbytnost spočívá i v tom, že je pro ostatní steroidy s nejrůznějšími funkcemi mateřskou látkou.(6)

Cholesterol se přivádí potravou a také se syntetizuje v jaterních buňkách. I když všechny buňky organismu mají v podstatě schopnost syntetizovat cholesterol, přece jen jsou odkázány na cholesterol produkovaný v játrech a dodávaný prostřednictvím lipoproteinů. Hydroxyl-methyl-glutaryl-koenzym-A-reduktáza je enzym, který limituje rychlost syntézy cholesterolu. Její aktivita se snižuje při zvyšující se koncentraci cholesterolu v jaterní buňce. Jaterní buňky odevzdávají cholesterol do krve prostřednictvím lipoproteinů a secerují jej spolu se žlučovými kyselinami do žluči (jaterní buňky používají cholesterol jako předstupeň při syntéze žlučových kyselin). Organismus denně ztrácí stolicí a deskvamovanými epiteliálními buňkami cca 1g cholesterolu. (4)

2.3. Farmakologie léků používaných při hyperlipidémiích

Tabulka č. 2 uvádí přehled dostupných hypolipidemik na našem trhu v roce 2009. Výjimkou je niacin + laropiprant, který dosud není dostupný na území ČR

léčiva	hlavní mechanismus působení	převažující účinek	Nežádoucí účinky
Statiny	Inhibice HMG-CoA-reduktázy	snížení LDL-cholesterolu	GIT obtíže, hepatopatie, myositida, metabolické interakce
atorvastatin			
fluvastatin			
lovastatin			
pravastatin			
simvastatin			
rosuvastatin			
Fibráty	agonisté PPARα-receptorů, zvýšená aktivita lipoprteinové lipázy	snížení triglyceridů, (zvýšení HDL)	Dyspepsie, cholelitiáza, myositida
ciprofibrát			
bezafibrát			
fenofibrát			
Pryskyřice	zábrana reasorpce žlučových kyselin	snížení LDL-cholesterolu	GIT obtíže, interakce při absorpci
cholestyramin			
colestipol			
Ezetimib	inhibuje absorpci cholesterolu v enterocytech	snížení celkového a LDL- cholesterolu	GIT obtíže, bolesti hlavy
(Naicin + laropiprant)	inhibuje lipolýzu v tukové tkáni	všechny typy hyperlipoproteinémií (snížení TG a zvýšení HDL-CH).	GIT obtíže, zčervenání, návaly horka

Tab.č.2 Přehled hypolipidemik registrovaných v ČR (23,7)

2.3.1 Statiny – inhibitory HMG-CoA reduktázy

Indikace: izolovaná hypercholesterolémie a smíšená hyperlipidémie (TG < 4,0 mmol/l) především u pacientů v sekundární prevenci, s diabetem mellitus a u vysoce rizikových osob v primární prevenci ICHS. Používají se i u nemocných s familiární hypercholesterolémií. (7)

Mechanismus účinku: Enzym HMG-CoA reduktáza (hydroxymethylglutaryl koenzym A reduktáza) je zodpovědná za první krok v biosyntéze sterolů. Blokováním tohoto enzymu nedojde k přeměně aktivované kyseliny 3-hydroxy-3-methylglutarové (HMG-CoA) na kyselinu mevalonovou. Tato reakce probíhá v hepatocytech. Inhibice reduktázy tedy sníží syntézu cholesterolu a dojde k indukci tvorby LDL-receptorů jaterních buněk, takže LDL-cholesterol se začne zvýšeně vychytávat z krve. Pokles plasmatického LDL cholesterolu způsobí, že se cholesterol přestane ukládat do sklerotických plátů. (7)

Statiny také mírně snižují TG (v závislosti na dávce) a mírně zvyšují HDL cholesterol (nezávisle na dávce). (7)

Kromě účinku na krevní lipidy mají statiny i nelipidové účinky. Mezi nelipidové účinky statinů patří tlumení zánětlivé a imunitní reakce v cévní stěně a ovlivnění proliferace hladkých svalových buněk a extracelulární matrix. I to pak, kromě snížení hladin LDL cholesterolu v plasmě, přispívá ke stabilizaci aterosklerotického plátu.

Další nelipidové účinky statinu snížují rizika trombogeneze (antiagregační účinek), zlepšují funkce cévního endotelu a zvyšují syntézu oxidu dusnatého (NO), který navozuje vazodilataci. (7)

Mezi první statiny uvedené na trh patří lovastatin a simvastatin. Jsou to neúčinné laktonové prekurzory, které se po perorálním podání v játrech přemění na vlastní účinnou látku otevřením laktonového kruhu. Pravastatin je farmakum již v účinné formě, tedy s otevřeným laktonovým kruhem. Tyto výše jmenované látky jsou mikrobiálního původu. Dalším farmakem je fluvastatin syntetického původu, který se liší od předchozích látek systémem jader. Totéž platí i o atorvastatinu a cerivastatinu. Obsahují tak jako pravastatin otevřený laktonový kruh a představují tedy již účinnou formu farmaka. (4)

Vzhledem k tomu, že syntéza endogenního cholesterolu je nejvyšší v noci, bývá doporučováno brát statiny na noc. (7)
S ohledem na dlouhý biologický poločas některých statinů (atorvastatin, rosuvastatin) užívání není závislé na denní době. (8)

Charakteristika	atorvastatin	rosuvastatin	fluvastatin	lovastatin	pravastatin	simvastatin
max. dávka (mg/den)	80	80	80	40	40	80
doporučená dávka (mg/den)	10-20	5-20	20-80	20-40	20-40	10-40
t1/2 (h)	14	20	1,2	3-15	1-2	1-2
doba podávání	během dne	během dne	večer	večer	večer	večer
				s jídlem	před jídlem	
renální exkrece (%)	2	10	>6	10	50	13
jaterní metabol.	CYT-450	desmetylace	CYP-450	CYT-450	sulfatace	CYT-450
	3A4		2C9	3A4		3A4
Vazba na bílkoviny (%)	98	90	98	více než 96	50	95

Tab.č.3 základní charakterizace statinů(7,8)

Nežádoucí účinky a interakce: Statiny jsou velmi dobře tolerovanými léky s minimem nežádoucích účinků (36). Vážným nežádoucím účinkem jsou poruchy kosterního svalstva (myopatie). Bolesti ve svalech nebo svalová únava bývají provázeny vzestupem kreatinfosfokinázy (CK), po vysazení vymizí.

Myopatie může vést až k rhabdomyolýze. Kde poškozením buněčné membrány může dojít k uvolnění myoglobinu ze svalů, ten se dostává do plasmy, odtud do ledvin, kde se ukládá do ledvinných tubulů a může způsobit renální selhání. Hodnoty CK jsou zde na více než 10-ti násobku horního limitu normální hladiny (7).

Dalšími obtížemi, které se však vyskytují při terapie jen zřídka, jsou dyspepsie, někdy zácpa, bolesti hlavy, insomnie, kopřivka, svědění (36).

Riziko myopatie se zvyšuje více u nemocných s kombinační léčbou statinů a fibrátů (zejména s gemfibrozilem). Dále statinů s niacinem, cyklosporinem, makrolidovými a azalidovými antibiotiky a antimykotiky (ketoconazol, itraconazol) (4). Léky, které mohou ovlivnit plasmatické koncentrace statinů, jsou uvedeny v tabulce č 4. Obecně jsou statiny velmi dobře snášeny, ale u některých nemocných stoupá aktivita transamináz v séru (až na trojnásobek normálních hladin), většinou nejsou provázeny jinými známkami hepatotoxicity.

Statiny zvyšují účinek perorálních antikoagulací, při současném užívání je nutno monitorovat INR a upravit tak dávku warfarinu. (7)

Kontraindikace: Statiny se nesmějí podávat v graviditě, v období laktace a při závažném postižení jater. Relativními kontraindikacemi jsou věk do 18 let, fertilní věk bez antikoncepce, renální insuficience (zde nutná redukce dávky), některé lékové kombinace, které mohou ovlivňovat metabolismus a vylučování. (9)

CYP-450	účinek	léky s možnou interakcí
inhibice 3A4	zvýšení plasmatické konc. statinů	erytromycin, claritromycin, inhibitory HIV proteáz, fluconazol, ketoconazol, itrakonazol, grapefruitová šťáva
indukce 3A4	snížení plasmatické konc. statinů	barbituráty, carbamazepin, griseofulvin, phenytoin, primidon, rifampicin
inhibice 2C9	zvýšení plasmatická konc. fluvastatinu	amiodaron, cimetidin, trimetoprim+sulfametazon, fluoxetin, isoniazid, ketoconazol, metronidazol, sulfipyrazon, ticlodipin
indukce 2C9	snížení plasmatické konc. fluvastatinu	barbiruráty, carbamazepin, phynytoin, primidon, rifampicin

Tab.č.4. přehled léků, které mohou více či méně ovlivnit plasmatické koncentrace statinů (7,8)

2.3.2 Fibráty

Indikace: Izolovaná hypertriglyceridémie nebo i kombinovaná hyperlipidémie (TG > 4,0mmol/l) především u nemocných v sekundární prevenci, u diabetiků a u vysoce rizikových osob v primární prevenci ICHS.(7)

Mechanismus účinku: Fibráty jsou deriváty kyseliny fenoxyizomáselné (fibrové) (7). Účinek fibrátů je zprostředkován specifickými receptory v buněčném jádře PPAR-α (peroxisome proliferator-activated receptors). Tyto receptory ovládají expresi genů, které jsou zodpovědné za metabolismus lipoproteinů a lipidů. (5)

Vazbou s fibráty jsou tyto receptory aktivovány. Aktivuje se lipoproteinová lipáza, zvyšuje se lipolýza. V játrech zvýší syntézu apoproteinu AI a AII a sníží syntézu apoproteinu CIII (5). Tím se urychluje inhibice produkce VLDL v játrech a zvyšuje se také odstraňování VLDL z oběhu. Jinými slovy se zvýší beta-oxidace mastných kyselin v játrech i ve svalech a zrychlí se clearance. Výsledkem je snížení triglyceridů a významné zvýšení HDL-cholesterolu. Klesá i celkový cholesterol a LDL-CH, ale v menší míře než je tomu u statinů. (7)

Podobně jako statiny, mají i fibráty nelipidové účinky. Snižují riziko trombogeneze a snižují zánětlivou reakci v cévní stěně. (7)

Fibráty se podávají s jídlem nebo těsně po jídle. (8)

Nejstarším zástupcem je klofibrát. Je to forma proléčiva (ethylester), z kterého se hydrolýzou v organismu uvolní kyselina klofibrová (10). U nás již není registrován. Vykazoval chronickou toxicitu zvýšením výskytu cholelithiázy. Podobně i gemfibrozil, který vykazoval závažné interakce působením na sval a v ČR také už není registrován (5). Z dalších analogů je to fenofibrát, který je proléčivem a dnes se zejména vyskytuje v mikronizované formě. Dále bezafibrát a ciprofibrát, který jsou již v účinné formě. (10)

Charakteristika	Bezafibrát	Ciprofibrát	Fenofibrát
doporučená dávka (mg/den)	200mg/2-3x denně	100mg/denně, lze krátkodobě i 200mg/denně	140, 160, 200, 267mg/denně v jedné dávce
t1/2 (h)	2	80	20
jaterní metabol.	hydroxylace a glukoronidace	glukoronidace	glukoronidace
renální exkrece (%)	95	více než 80	85-90
Vazba na bílkoviny	96	vysoce	99,7

Tab.č.5 základní charakteristika fibrátů(7)

Nežádoucí účinky a interakce: Nejčastější nežádoucí účinky jsou popisovány na zažívací ústrojí. Vyskytují se i alergické kožní reakce, vzácně pak zvýšení aminotransferáz (ALT, AST), myopatie a útlum krvetvorby. Je možné, mírně zvýšené nebezpečí vzniku cholesterolových žlučových kamenů v důsledku přírůstku obsahu cholesterolu ve žluči, ale u současných fibrátů není prokázáno. (7)

K důležitým interakcím patří společná vazba na bílkoviny krevní plasmy s warfarinem, proto při podávání fibrátů je nutno sledovat hodnoty INR a dle nich upravovat dávkování perorálních antikoagulací. (7)

V kombinaci se statiny se zvyšuje riziko myozitidy až rhabdomyolýzy. (4)

Kontraindikace: Relativní kontraindikací jsou cholecystolithiáza, fertilní věk u žen bez spolehlivé antikoncepce, chronická renální insuficience. Gravidita, laktace, dětský věk a poškození jater jsou kontraindikací absolutní. (9)

2.3.3. Sekvestranty žlučových kyselin – iontoměniče, pryskyřice

Indikace: Isolované zvýšení LDL-cholesterolu. Většinou se jedná o léky druhé volby při intoleranci či kontraindikaci statinů. Často se používá v kombinaci se statiny. (7)

Mechanismus účinku: Pryskyřice na sebe váží žlučové kyseliny ve střevě a tím přerušují jejich enterohepatální oběh. Vzniklý komplex se ve vodě nerozpouští, je nevstřebatelný a vylučuje se stolicí (7). Normálně se žlučové kyseliny, metabolity cholesterolu, vstřebávají zpět z jejuna a ilea (11). Tak se snížením návratu žlučových kyselin do jater sníží zpětná inhibice 7-α-hydroxylázy, což je enzym umožňující konverzi cholesterolu na žlučové kyseliny. Tím dojde ke zvýšené přeměně cholesterolu na žlučové kyseliny v játrech. Výsledkem je zvýšená potřeba cholesterolu v játrech, která vede ke zvýšené expresi jaterních LDL receptorů a LDL cholesterol se začne více vychytávat z krve (5). Výhodou těchto pryskyřic je, že se ze střeva neresorbují, tím nedochází k celkovému účinku. Proto se často indikují u žen ve fertilním věku nebo v dětském věku (7).

charakteristika	Cholestyramin	colestipol	colesevelam
Dávkování	4g 2-4xdenně	15g/denně, ve 2-3 dílčích látkách	3tbl (á 625mg)/ 2x denně nebo 6tbl/1x denně, Max. 7tbl/denně
Podávání	Prášek se rozpustí ve vhodné tekutině, vždy s jídlem	Prášek se rozpustí ve vhodné tekutině, vždy s jídlem	Vždy s jídlem

Tab.č.6 Charakteristika sekvestrantů žlučových kyselin (7,8)

Nežádoucí účinky a interakce: Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální obtíže (nadýmání a zácpa). Proto se na terapeutické dávky nastoupává postupně během několika týdnů, aby se předešlo intoleranci léků na gastrointestinální trakt. Při užívání se doporučuje dodržovat pitný režim. Pyróza a průjem jsou méně časté. (7)

Vzhledem k možné interferenci s resorpcí jiných léčiv, především snížené vstřebatelnosti, je vhodné podání ostatních léků načasovat 1-1,5 hodinu před podáním nebo 4 hodin po podání pryskyřic. (7)

Je možné omezení vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K) vlivem pryskyřic. (7)

Kontraindikace: Přecitlivělost na složky přípravku, žlučové kameny, úplná neprůchodnost žlučových cest. (8)

2.3.4 Selektivní inhibitory intestinální absorpce cholesterolu - ezetimib

Indikace: Zvýšení hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu zejména v kombinaci se statiny, kde může efekt statinu až zdvojnásobit a lépe tak dosáhnou cílových hodnot LDL-cholesterolu.

Dávkování bývá 10mg v jedné denní dávce, obvykle večer. (7)

Mechanismus účinku.: Jedná se o látku, která inhibuje absorpci cholesterolu v enterocytech tenkého střeva tím, že inhibuje přechod cholesterolu přes cévní stěnu (7). Ezetimib blokuje transportní protein, který je zodpovědný za absorpci cholesterolu ve střevě, je lokalizovaný v kartáčovém lemu tenkého střeva (5).

Ezetimib neinhibuje resorpci ostatních tuků a v tucích rozpustných látek.(7)

Farmakokinetika: Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává, jeho resorpce není ovlivněna potravou. Ezetimib je ve střevní stěně glukuronizován a jako glukoronid, což je ještě účinnější forma než samotný inhibitor, podléhá opakovaně enterohepatálnímu cyklu a to zajišťuje jeho dlouhodobé působení v místě účinku. Tato látka není zapojena do cytochromového systému, tudíž ani nejsou popsány lékové interakce spojené s tímto systémem. Vylučován je stolicí a jeho biologický poločas je 22 hodin. (7)

Nežádoucí účinky: Možné nežádoucí účinky jsou mírné a často přechodné. Můžou se vyskytnout bolesti hlavy, únava a lehké gastrointestinální obtíže jako zácpa, průjem, nevolnost. V kombinaci se statinem myalgie. (8)

Kontraindikace: Přecitlivělost na účinnou látku, těhotenství, období laktace, použití u dětí do 10 let věku. Výskyt žlučových kamenů. (9)

2.3.5 Kyselina nikotinová (niacin, vitamin B3)

Indikace: Všechny typy hyperlipoproteinémií, zvláště při zvýšené hladině TG a nízké hladině HDL-CH. Je nejúčinnějším hypolipidemikem ke zvýšení HDL-CH (7).

Mechanismus účinku: inhibuje lipolýzu v tukové tkáni, tím klesá koncentrace MK v krvi a jejich nabídka v játrech. Tlumí se syntéza VLDL, klesá významně i koncentrace LDL. Snižuje se katabolismus HDL-CH a zvyšuje se jeho tvorba. Jako jediné hypolipidemikum snižuje i zvýšené hladiny lipoproteinu(a). (7)

Famakokinetika: Niacin se dobře absorbuje z trávicího ústrojí, metabolizuje se v játrech. Metabolity jsou vylučovány močí. (5)

Nežádoucí účinky: záchvaty zčervenání a návaly horka, dále se mohou objevit zažívací problémy jako nauzea, průjmy, plynatost, aktivace vředové choroby, zhoršení glukózové tolerance, zvýšení hladin kyseliny močové, většinou přechodné zvýšení aminotransferáz.(7)

Kontraindikace: Gravidní ženy, období laktace, děti, pacienti trpící dnou a peptidickými vředy. (5)

Zástupcem této skupiny je Tredaptive, obsahuje kyselinu nikotinovou v síle 1000mg s řízeným uvolňováním s přídavkem laropiprantu 20mg. Laropiprant potlačuje zrudnutí zprostředkované PGD2, které bývá spojeno s podáváním kyseliny nikotinové.

2.4. Terapeutická hodnota dyslipidemik

V České republice lze v posledních letech pozorovat trvalý, statisticky významný pokles kardiovaskulární mortality. Tento pokles se významnou měrou podílí na prodloužení průměrného věku obyvatel naší země. Velkou roli v tom hraje prevence. A touto prevencí je potom zlepšení kontroly arteriální hypertenze, omezení kouření, a především léčba hypercholesterolémie a dalších hyperlipoproteinémií. Vychází se z terapeutických hodnot hypolipidemik, které přinesly v posledních letech zahraniční studie. (12)

2.4.1. STATINY v primární prevenci

WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention study, 1995)
Měla zjistit, zda léčba pravastatinem pro muže s hypercholesterolemií bez historie IM snižuje kombinovaný výskyt nezávažného IM a úmrtí na koronární srdeční onemocnění.

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie uskutečněna s více než 6000 muži ve věku 45-64 let s vysokým rizikem ICHS (bez prodělaného IM), kteří měli v průměru hladinu cholesterolu 7,0 ± 0,6 mmol/l. Podáván jim byl pravastatin (40mg každý večer) nebo placebo. Sledované období bylo 4,9 let. (13)

Tabulka č.7 ukazuje procentuální pokles sledovaných parametrů oproti placebu.

Sledované parametry	Pokles (%)
LDL-CH	20
T-CH	26
Koronární úmrtí a nefatální IM	31
Úmrtnost na ICHS	28
Všechna úmrtí na KVO	33
Celková mortalita	22

Tab.č.7 výsledky WOSCOPS (7)

Závěrem lze napsat, že léčbou pravastatinem se významně snížil výskyt IM a úmrtí na kardiovaskulární příčiny, aniž by to mělo nepříznivý vliv na riziko smrti z nonkardiovaskulárních příčin.

AFCAPS/TexCAPS (The Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, 1998)

Tato studie měla za úkol zhodnotit roli lovastatinu v oblasti primární prevence závažných koronárních příhod jako IM, nestabilní AP, náhlé srdeční smrti.

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie u 6605 jedincích (5608 mužů ve věku 45-73 let, 997 žen ve věku 55-73 let) bez srdeční choroby s běžnými hladinami či mírně zvýšenými hladinami TCH (5,7mmol/l), LDL (3,9 mmol/l) a nižšími než běžnými (normálními) hladinami HDL (0,94 muži, 1,03 mmol/l ženy) bez klinicky zřejmého aterosklerotického onemocnění.

Léčebný režim lovastatinem 20-40mg denně na základě hodnot LDL-CH nebo placebo.

Studie probíhala v průměru 5,2 let.

Výsledky studie: lovastatin snížil LDL-CH o 25% a HDL-CH zvýšil o 6%.

	placebo	lovastatin	RR	p
IM	95	57	95%	<0,01
nestabilní AP	87	60	95%	<0,02
koronární revaskularizace	157	106	95%	<0,01
koronární příhody	215	163	95%	<0,01

Tab.č.8 výsledky studie AFCAPS/TexCAPS (7)

Výsledkem tedy je, že léčba lovastatinem 20-40mg denně, v primární prevenci ICHS, byla dobře snášena a snižuje riziko vzniku prvních akutních koronárních příhod, aniž by se zvýšilo riziko nonkardiovaskulární úmrtnosti nebo rakoviny. Také ukazuje, že ze snížení LDL-CH mohou profitovat i jedinci s průměrnou výchozí hodnotou LDL-CH. Nálezy dále podporují začlenění HDL-CH jako rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění. (14)

ASCOT-LLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, 2001)

Hypolipidemická větev studie ASCOT, v níž byla hodnocena účinnost atorvastatinu 10 mg denně v rámci primární prevence postižení věnčitých tepen u pacientů s hypertenzí a s průměrnou hladinou cholesterolu 5,5 mmol/l. Zařazeni byli pacienti s vysokým rizikem s 3 a více rizikovými faktory (celkem 9000 pacientů).

Vzhledem k tomu, že výsledky studie se ukázaly jako velmi příznivé v aktivně léčené skupině nemocných, byla tato studie předčasně ukončena již po 3,3 roku. Během těchto let snížila léčba atorvastatinem výskyt nefatálních IM a fatálních koronárních příhod o 36%, počet CMP se snížil o 27%. Pokles celkové mortality nedosáhl statistické významnosti. (7,15)

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, 2004)
Studie CARDS byla multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Podáván byl atorvastatin v dávce 10 mg denně nebo placebo. V případě potřeby bylo možno použít kromě sledované látky také jiný statin (simvastatin až 40 mg denně), pravastatin až 40 mg denně, fluvastatin až 80 mg denně nebo cerivastatin 0,3 mg denně.
Věk pacientů 40–75 let s anamnézou diabetu 2. typu nejméně 6 měsíců, důležitá byla přítomnost alespoň jednoho z následujících rizikových faktorů – hypertenze, retinopatie, albuminurie nebo kouření. Požadované průměrné hodnoty LDL-cholesterolu a triglyceridů (po 12 hodinovém lačnění) během úvodní fáze byly LDL≤4,14mmol/l a TG≤6,78mmol/l.

	Pokles v %
LDL-CH	40
TCH	26
Akutní koronární příhoda	36
Koronární revaskularizace	31
CMP	48
Celková mortalita	27

Tab.č.11 Výsledky studie CARDS

Studie provedená u diabetiků 2. typu zjistila významné snížení rizika akutní koronární příhody, koronární revaskularizace, CMP, celkové mortality a akutní KV příhody, významně byly ovlivněny hladiny lipidů a lipoproteinů (kromě apolipoproteinu A1).

JUPITER (Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein, 2008)
Studie Jupiter zkoumala, zda osoby se zvýšenou hodnotou C-reaktivního proteinu (ukazatel zánětlivých markrů), ale bez hyperlipidémie, mohou těžit z léčby rosuvastatinem. Zda rosuvastatin sníží incidenci KVO (IM, CMP, arteriální revaskularizace, hospitalizace pro nestabilní ICHS nebo úmrtí z kardiovaskulárních

příčin). Do studie bylo zařazeno 17802 zdánlivě zdravých mužů a žen s nízkou hodnotou LDL-CH (pod 3,4 mmol/l) a vysokou citlivostí CRP (2,0 mg/l nebo vyšší). Podáván byl rosuvastatin v dávce 20 mg denně nebo placebo.

Studie byla zastavena po 1,9 letech z celkové doby 5 let. Rosuvastatin snížil LDL-CH o 50% a hodnoty CRP klesly o 37%. V této studii, ze zdánlivě zdravých osob bez hyperlipidémie, ale se zvýšenou citlivostí CRP, rosuvastatin významně snížil výskyt závažných kardiovaskulárních příhod. (41)

2.4.2. Fibráty v primární prevenci

HHS (Helsinky Heart Study, 1987)
Cílem bylo zjistit účinek gemfibrozilu na výskyt ICHS u symptomatických mužů ve středním věku s vysokým rizikem se zvýšenou koncentrací lipidů v krvi. Studie byla provedena na 4081 osobách po dobu 5 let. Celkový cholesterol poklesl o 11%, výskyt ICHS o 34%, u osob s kombinovanou hyperlipidémií s triglyceridy > 2,3 mmol/l o 71%. (7, 24)

FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Loweringing in Diabetes)
Cílem bylo zhodnotit, zda léčba fenofibrátem během 5 let vede ke snižování kardiovaskulárního onemocnění pacienta s diabetem. Celkem 9795 pacientů s DM 2. typu, ve věku 50-75 let, mělo hodnoty celkového cholesterolu mezi 3,0 – 6,5 mmol/l Terapie fenofibrátem u diabetiků 2. typu neovlivnila riziko velké koronární příčiny. Terapie fenofibrátem zaznamenala oproti placebu snížení plazmatických koncentrací celkového cholesterolu o 11%, LDL-CH o 12% a triglyceridů o 29%. Fenofibrát snížil riziko kardiovaskulárních příhod (pokles nefatálního IM o 24%, koronárních revaskularizací), nesignifikantně zvýšil koronární mortalitu (o 19%) a signifikantně snížil mikrovaskulární komplikace diabetu. (26, 27)

2.4.3. STATINY v sekundární prevenci

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994)
Cílem této vůbec první studií, která prokázala snížení koronární morbidity a mortality, bylo zjistit vliv hypolipidemické léčby simvastatinem (20 nebo 40mg denně) na právě

koronární mortalitu. Do dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie bylo zařazeno 4444 nemocných s ICHS (především po IM). Hladina TCH u účastníků činila 5,0-8,0 mmol/l (16). Studie 4S prokázala snížení celkové mortality (o 30%) a snížení koronární mortality (o 42%) u pacientů prodělaným IM. (18)

CARE (Cholesterol and Recurrent Events, 1996)
Další dvojitě slepá studie trvající 5 let s podáváním pravastatinu 40mg denně nebo placebo na 4159 pacientech (3583 mužů, 576 žen) po prodělaném IM. Hladiny TCH se v průměru pohybovali okolo 5,4 mmol/l(17). I zde výsledky ukazují prospěch ze snížení hladiny cholesterolu u pacientů s ICHS, kteří na začátku vykazovali průměrné hladiny cholesterolu. (16)

LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, 1998)
Jako studie CARE sledovala podobné spektrum nemocných, ale s vyšší vstupní hladinou TCH. Počet zařazených jedinců byl 9014. Závěrem léčby s pravastatinem je snížení úmrtnosti na ICHS a celkové mortality ve srovnání s placebovou terapii. (16)

Souhrnná tabulka č.9 ukazuje základní data a změny lipidů ve třech hlavních sekundárně preventivních studiích léčby ICHS statiny a tabulka č.10 uvádí přehled snížení rizika koronárních příhod.

	Studie 4S	Studie LIPID	Studie CARE
počet randomizovaných	3614	7498	3583
počet žen	827	1516	576
ICHS	AP nebo IM	IM, nestabilní AP	IM
průměrná hladina TCH (mmol/l)	6,7	5,7	5,4
průměrná hladina LDL-CH (mmol/l)	4,9	3,9	3,6
statin	simvastatin 20 nebo 40mg, cíl: dosažení TCH 3,0-5,2mmol/l	pravastatin 40mg	pravastatin 40mg + cholestyramin 8-16g, cíl: LDL-CH <4,5 mmol/l
změna TCH	-25%	-18%	-20%
změna LDL-CH	-35%	-25%	-28%
změna HDL-CH	8%	5%	5%

Tab.č.9 Souhrn 3 hlavních sek. Preventivních studií (16)

	Studie 4S	Studie LIPID	Studie CARE
nefatální IM	-37%	všechny IM - 29%	-23%
koronární mortatilta	-42%	-24%	-20%
všechny CMP	-30%	-19%	-31%
celková mortalita	-30%	-22%	-8% ns
PTCA/CABG	obojí -37%	-19%/-22%	-23%/-26%

Tab.č.10 přehled snížení rizika 4S, LIPID, CARE (16)

HPS (Heart Protection Study, 2002)

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Bylo do ní zařazeno 20 536 osob. Osoby zařazené do studie vykazovaly vysoké riziko vzniku komplikací aterosklerozy (stav po IM, TIA, hypertenze, ICHDK, Diabetes mellitus). Věk se pohyboval od 40 do 80 let. Průměrná doba sledování byla bez mála 6 let. Cílem bylo prokázat, jestli léčba simvastatinem 40mg denně ovlivní mortalitu a morbiditu na kardiovaskulární nemoci u osob s vysokým rizikem těchto komplikací bez ohledu na hodnoty TCH a to jak v primární, tak i v sekundární prevenci, a zhodnotit vliv podávání vitaminů s antioxidačním účinkem. (20)

	Pokles %
celková mortalita	12
mortalita kardiovaskulární	18
Incidence velkých KVO příhod (IM, CMP, revaskularizace	24
CMP	27

Tab.č.12 výsledky studie HPS (7)

Z léčby profitovali i nemocní s výchozími hodnotami LDL-CH menšími 2,6 mmol/l (7). Léčba koktejlem antioxidačních vitamínů A, C, E nemá vůbec žádný význam

v prevenci kardiovaskulárních příhod, ani dokonce z hlediska zlepšení celkové prognózy nemocných (12).

PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, 2004)
Tato studie, randomizovaná dvojitě zaslepená trvající 24 měsíců, porovnává standardní léčbu pravastatinem v dávce 40 mg u pacientů s LDL-CH > 3,2 mmol/l a léčbu intenzivní s atorvastatinem v síle 80mg. Do studie bylo zařazeno 4162 pacientů, kteří byli hospitalizováni pro akutní koronární syndrom. Během léčby činil medián u LDL-CH 2,46 mmol/l při léčbě pravastatinem. Při léčbě atorvastatinem medián činil LDL-CH 1,6 mmol/l. Intenzivní léčba 80mg atorvastatinu vedla k významnému snížení relativního rizika kombinovaného cíle (celková mortality, nestabilní AP, revaskularizace myokardu, CMP) o 16% (p=0,005). Snížení LDL-CH při léčbě atorvastatinem 80mg bylo o 32% větší nežli u pravastatinu. (16, 42)

REVERSAL (Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis, 2004)
Tato studie porovnává vliv intenzivní léčby atorvastatinu 80 mg se standardní léčbou pravastatinu 40 mg na progresi koronární aterosklerózy. Hodnoceno intrakoronárním dopplerem. Závěrem této studie je, že atorvastatin v dávce 80 mg zastavil progresi koronární aterosklerózy, zatím co 40 mg pravastatinu tuto progresi ovlivnil jen minimálně. (16, 21)

PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at risk of vaskular disease, 2002)
Sekundárně preventivní studie, randomizovaná, dvojitě zaslepená. Zúčastnilo se jí 5804 osob (2891 pravastatin, 2913 placebo), průměrný věk osob byl 75 let, s onemocněním ICHS nebo další manifestní formou aterosklerózy nebo pacienti s rizikovými faktory (kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus). Celkový cholesterol se pohyboval v rozmezí 4,0-9,0 mmol/l a triglyceridy < 6 mmol/l. Pravastatin se užíval v dávce 40 mg denně. Cílem této studie bylo, zda tato léčba sníží riziko větších kardiovaskulárních příhod. Léčba pravastatinem tedy vedla ke snížení primárního cíle 20% po průměrné době sledování 3,2 let. Výskyt koronárních příhod byl snížen o 19% a koronární mortalita se snížila o 24%. (7, 22)

2.4.4. Fibráty v sekundární prevenci

VA-HIT (Veterans Administration High Density Lipoprotein Intervantion Trial, 1999) Zahrnuto bylo 2531 mužů s ICHS, sledované období bylo 5-7 let. Podáván byl gemfibrozil. Cílem bylo zkoumání účinku léčby na nízkou hladinou HDL-CH u mužů s ICHS a normální hladinou LDL-CH a jejich riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Léčbou se signifikantně nezměnila koncentrace LDL-CH, ale významně se zvýšil HDL-CH o 8% a snížily se triglyceridy o 31%. V gemfibrozilové skupině se snížily kardiovaskulární úmrtí a nefatální IM o 22%, CMP o 29%, TIA o 59%, periferní cévní onemocnění o 33%. Mortalita na ICHS poklesla o 22%. (7, 25)

3. Rešerše na konkrétní postupy léčby poruch lipidového metabolismu v ČR od roku 2000

Lékař v praxi potřebuje znát názory na aktuální diagnostické a terapeutické postupy. Obvykle nemá čas pátrat v odborné literatuře a ověřovat si všechny nové informace. Námět doporučeného postupu musí splňovat podmínku aplikovatelnosti v každodenní praxi lékařů. V doporučeném postupu se přednostně poukazuje na postupy s rizikem pro lékaře, ve kterých se často chybuje. Jedná se o postupy, kde nové vědecké poznatky mění názory na diagnostiku a léčbu onemocnění a postupy s velkým ekonomickým významem, z hlediska ceny, frekvence nebo jejich součinu. (28)

Doporučený postup musí být stručný, jasný, srozumitelný a podepřený důkazy. Je zamýšlený jako pomůcka v každodenní praxi pro rychlou orientaci. (28)

DP sledují hlavní cíl, a to zkvalitnit péči o nemocné při rozumném a cílevědomém diagnostickém i léčebném postupu. Je to zajisté i návod ke zkvalitnění péče o nemocné. (29)

Základním pracovním materiálem jsou existující doporučené postupy, domácí nebo zahraniční, preferenčně designované pro užití v primární péči, domácí epidemiologická data, doporučená literatura domácí i zahraniční. (28)

Vlastním cílem léčby dyslipidémií není normalizace lipidogramu, ale prevence kardiovaskulárních příhod, které jsou důsledkem aterosklerózy – především ICHS, cerebrovaskulárních příhod, ICHDK. (9)

Cílem takovýchto doporučených postupů je sjednotit přístup a zásady prevence KVO. Doporučené postupy kolem roku 2000 vydávala Česká lékařská společnost a vždy na nich spolupracovali jednotlivé odborné společnosti. Postupem času si některé společnosti začali vydávat i své doporučené postupy, jako Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2004 od Společnosti všeobecného lékařství.

Před rokem 2000 vycházeli doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperlipoproteinémií v dospělosti, doporučení pro prevenci ICHS, standarty péče o diabetes mellitus, doporučený standardní postup při léčbě obezity v dospělosti. (30)

Jelikož se jedná o doporučení je nutný i individuální přístup ke každému nemocnému, posouzení jeho celkové úrovně rizika kardiovaskulárních příhod (30). Při takovém to posouzení se musí vzít v úvahu všechny rizikové faktory. (9)

V rámci mé diplomové práce se budu snažit zmapovat doporučené postupy léčby dyslipidémií, jako jednoho z rizikových faktorů vzniku aterosklerotických onemocnění.

3.1 Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku (30)

Prevence ICHS v dospělém věku je Společné doporučení českých odborných společností.

Doporučení z roku **2000**, má za hlavní cíl u všech skupin pacientů s manifestní ICHS nebo jiným aterosklerotickým onemocněním, či vysokým rizikem jejich vzniku a rozvoje, snížení manifestace, recidivy, nebo progrese kardiovaskulárních příhod a prevence předčasné invalidizace a úmrtnosti, a v důsledku toho prodloužení života.

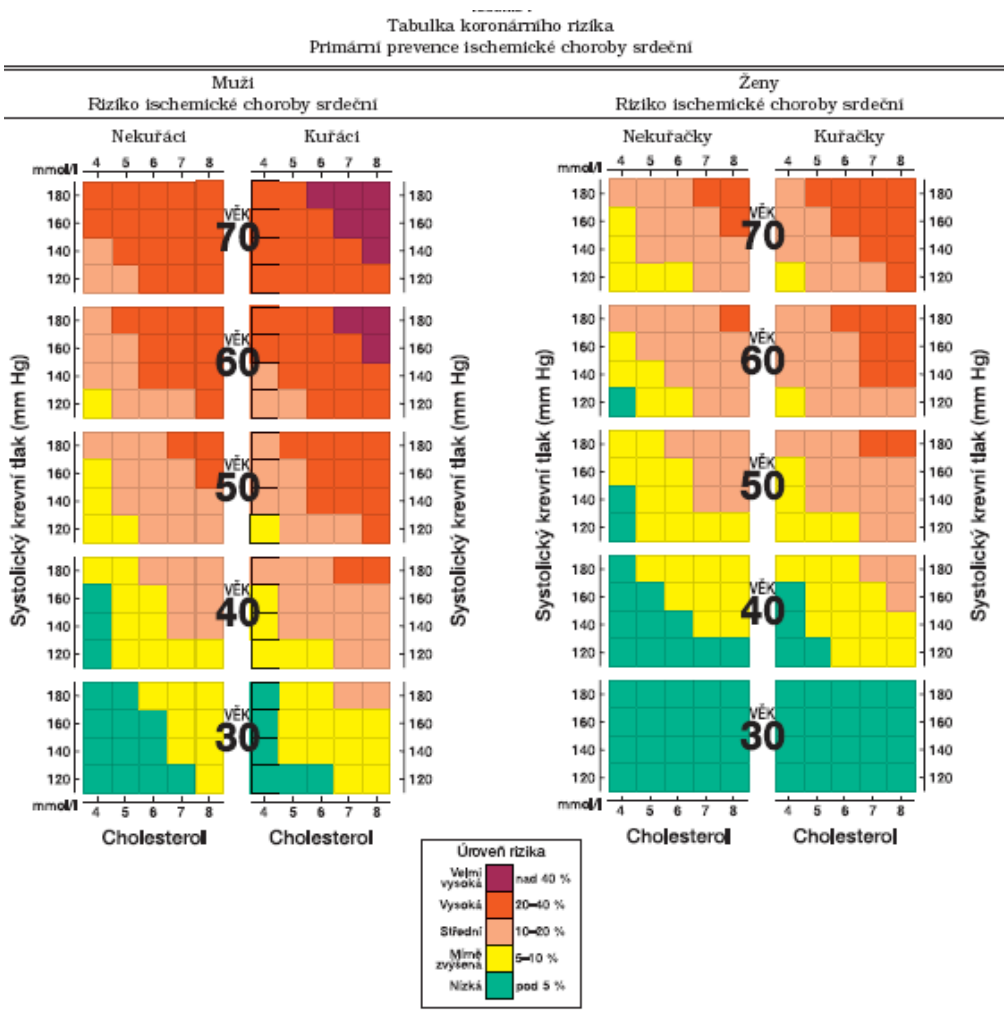
Toto doporučení tedy obsahuje nejen režimová opatření ke zdravějšímu životnímu stylu, ale i doporučení k léčbě hypertenze, dyslipidémie a diabetu v primární i sekundární prevenci ICHS.

Prioritami z lékařského hlediska jsou:

1. nemocní s manifestní ICHS nebo jiným aterosklerotickým onemocněním
2. diabetici s ICHS nebo bez ní či s jiným aterosklerotickým onemocněním
3. osoby bez manifestního onemocnění, avšak s vysokým rizikem vzniku ICHS nebo jiného aterosklerotického onemocnění.
4. blízcí příbuzní pacientů s předčasnou manifestací onemocnění aterosklerotické etiologie.
5. ostatní jedinci, u kterých se rizikové faktory zjistí v běžné klinické praxi.

Primární prevence se zabývá vyhledáváním a léčbou vysoce rizikových jedinců.

Do primární prevence jsou zařazeny osoby s vysokým rizikem vzniku a rozvoje ICHS nebo dalších závažných onemocnění aterosklerotické etiologie. Charakter ICHS je multifaktoriální, proto je důležité, u dosud asymptomatických osob, stanovit absolutní riziko na základě zhodnocení přítomnosti a závažnosti hlavních známých rizikových faktorů. K tomu slouží tabulka č. 13 koronárního rizika.



Tabulka č.13 koronárního rizika z roku 2000 (30)

Tabulka je určena pro odhad rizika ICHS u pacientů, kteří zatím nemají manifestní ICHS ani jiné aterosklerotické onemocnění. Tato tabulka stanovuje riziko onemocnění ICHS. (V tabulkách SCORE, které byli od roku 2004 uváděny v doporučeních, se stanovuje riziko úmrtí na KVO).

K odečtení absolutního rizika ICHS v průběhu následujících 10let se zvolí příslušná část tabulky, která odpovídá pohlaví, stavu kuřák nebo nekuřák, věku pacienta. Dále se v příslušné tabulce najde políčko s nejbližšími hodnotami systolického krevního tlaku (mmHg) a celkového cholesterolu (mmol/l). Určené barevné políčko se porovná s barvou v legendě a odečte se úroveň rizika. Také lze směrem zdola nahoru, porovnáním jednotlivých barevných částí tabulky, odvodit účinky dlouhodobého působení rizikových faktorů s přibývajícím věkem. Toho se využívá především u mladších pacientů. Z tabulky lze také odečíst možný účinek na snížení koncentrace celkového cholesterolu a krevního tlaku a změny kuřáckého návyku.

Osoby, které riziko ICHS překročí v následujících 10 letech 20% nebo překročí při projekci věku do 60 let, jsou zařazeny do vysokého rizika.

Rozhodnutí zda zahájit farmakoterapii dyslipidémie tedy musí být založeno na stanovení absolutního koronárního rizika, celkového lipidového profilu, rodinné anamnézy předčasného výskytu ICHS nebo jiného aterosklerotického onemocnění.

Mimořádně důležité jsou v této rizikové skupině příslušné změny životního stylu, protože pokud se nepodaří dosáhnout cílových hodnot cholesterolu režimovými opatřeními, nastupuje farmakoterapie.

Pacientům s familiární hypercholesterolémií (nebo jinými dyslipidémii familiárního typu) je farmakoterapie nasazena téměř hned vždy, jelikož riziko předčasného ICHS je velice vysoké. Rovněž je farmakoterapie nezbytná u osob s vysokým koronárním rizikem v důsledku kombinace rizikových faktorů (odečteno z tabulky koronárního rizika, kde riziko ICHS v následujících 10 letech nebo při projekci do 60 let věku je ≥ 20%) u nichž se nedaří snížit koncentraci cholesterolu pouze úpravou diety.

Cílové hodnoty cholesterolu, které by měli pacienti s vysokým rizikem trvale dosahovat, jsou uvedeny v tabulce č 14.

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

Tab. č. 14 cílové hodnoty cholesterolu z roku 2000

Koncentrace HDL-CH a triglyceridů se považují rovněž za markry zvýšeného rizika ICHS.

Pro tyto hodnoty svědčí i výsledky primárně preventivních studií s hypolipidemickou léčbou, kde se prokázal její pozitivní vliv na pokles koronární morbidity a mortality, a to i při léčbě osob s absolutním koronárním rizikem nižším než 20%.

Při zahájení hypolipidemické léčby se stanovují cílové hodnoty a titruje se dávka léků směrem nahoru až k dosažení těchto hodnot. Pacientům, kterým se nedaří dosáhnout hodnot ani dietou a ani s jedním hypolipidemikem, se přistupuje ke kombinaci hypolipidemik.

Pacienti profitují z každého snížení koncentrace cholesterolu.

V roce 2000 jsou na trhu 4 skupiny hypolipidemik (statiny, fibráty, pryskyřice a niacin). Nejpřesvědčující důkazy o účinnosti a bezpečnosti v primární prevenci mají statiny, jako i na pozitivní vliv na celkovou mortalitu.

Do sekundární prevence jsou automaticky zařazeni pacienti s ICHS i jinými onemocněními aterosklerotické etiologie a stejně tak diabetici.

Riziko recidivy nebo vzniku nové příhody je u těchto pacientů vysoké, nemusíme tedy ani provádět odhad z tabulky koronárního rizika. Cílové hodnoty jsou stejné jako u primární prevence, nicméně u pacientů s koronárním bypassem je žádoucí dosáhnout hodnot ještě nižších.

Přednost v léčbě se dává statinům. U této skupiny existuje nejvíce důkazů na snížení mortality a morbidity a prodloužení života u pacientů s ICHS. U pacientů s ICHS i snižují riziko cévní mozkové příhody.

Hodnoty HDL-CH a triglyceridů se snažíme ovlivňovat hlavně režimovými opatřeními (redukcí hmotnosti, dostatečným pohybem a nekuřáctvím). Při nedostatečné odpovědi lze zvážit terapii fibráty.

3.2 Dyslipidémie - doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2004 (9)

Tato publikace byla vydána Společností všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrem doporučených postupů pro praktické lékaře.

Etiologie dyslipidémií může být primární (geneticky podmíněná porucha metabolismu lipoproteinů), dyslipidémie jdou také ruku v ruce s faktory se zevním prostředím. Menšinovou záležitostí jsou sekundární dyslipidémie, které vznikají v důsledku hepatopatie, etylismu, dekompenzace diabetu mellitu, hypotyreóza, renální insuficience, nefrotický syndrom a další.

Výsledkem dlouhodobého působení dyslipidémie je klinická manifestace aterosklerózy – především ICHS, cerebrovaskulární příhody a ICHDK.

Cílem léčby je hlavně prevence kardiovaskulárních příhod. Při rozhodování o léčbě dyslipidémií se při posuzování celkové úrovně kardiovaskulárního rizika musí brát v úvahu všechny rizikové faktory. Léčba tedy nesmí být omezena jen na vlastní léčbu

dyslipidémie, ale musí zahrnovat i účinné ovlivnění všech ostatních ovlivnitelných rizikových faktorů.

Rizikové faktory aterogeneze uvádí tabulka č. 15

Rizikové faktory neovlivnitelné
Věk - za rizikový z hlediska ICHS je věk nad 45 let u mužů a nad 55 let u žen
Pohlaví - muži jsou postiženy aterosklerózou častěji než, než ženy ve fertilním věku
Rodinná zátěž - výskyt závažných projevů aterosklerózy (AIM, CMP, ICHDK, náhlá srdeční smrt) ve věku do 55let u mužských příbuzných a do 65 let u ženských příbuzných osob prvního stupně
Rizikové faktory ovlivnitelné
dyslipoproteinémie
arteriální hypertenze (TK ≥ 140/90 mmHg)
diabetes mellitus
syndrom insulinové resistence (metabolický syndrom)
obezita - udávaná BMI nebo obvodem pasu
kouření
nedostatek tělesného pohybu - a to i bez přítomnosti nadváhy
dlouhodobé duševní napětí - stres

Tab. č. 15 rizikové faktory aterogeneze(9)

(Metaboliský syndrom je kombinací několika rizikových faktorů - jde především o obezitu, hypertenzi, dyslipidemii, a poruchu glukózové tolerance. V úvahu je nutné brát, že při současném působení několika rizikových faktorů se jejich nepříznivý vliv násobí).

Klasifikace dyslipidémií (dle Evropské společnosti pro aterosklerózu – 1992) ukazuje tab. č 16

Izolovaná hypercholesterolémie	↑ TCH, TG v normě
Smíšená hyperlipidémie	↑ TCH i TG
Izolovaná hypertriglyceridémie	↑ TG, TCH v normě

Tab. č.16 klasifikace dyslipidémií

K této klasifikaci se doplňují hodnoty HDL-CH (se svým antiaterogenním efektem), jejichž snížené hodnoty jsou spojeny se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Dyslipidémie metabolického syndromu, která je charakterizována hypertriglyceridémií a sníženou hladinou HDL-CH.

Do etiopatogenetické klasifikace dyslipidémií se zařazují:

Familiární hypercholesterolémie – je monogenní, autozomálně dominantně přenášená porucha LDL receptorů. Hladiny LDL-CH a T-CH jsou extrémně vysoké, hladiny TG jsou v normě nebo jen mírně zvýšené. U těchto pacientů je vysoké riziko kardiovaskulárních příhod. Ateroskleróza u nich manifestuje časně, už okolo 20. roku života.

Polygenní hypercholesterolémie – zde se polygenně podmíněná choroba se na lipidogramu projevuje mírnějším zvýšením celkového a LDL-CH (TCH- 5,5-8mmol/l). Hodnoty TG a HDL-CH bývají v normě.

Familiární kombinovaná hyperlipidémie – je polygenně podmíněnou poruchou, zde je podkladem patologicky zvýšená syntéza apolipoproteinu B, z toho pak plyne zvýšená produkce VLDL-částic v játrech. Pacienti mají zvýšené hladiny cholesterolu i triglyceridů a často je též snížená hladina HDL-CH. Na rozvoji této poruchy se podílí i zevní prostředí. Je to jedna z nejčastějších etiopatogenetických dyslipidémií.

Pro posouzení celkového rizika se vychází z tabulek projektu SCORE (tyto tabulky jsou vypracované na základě velkých epidemiologických studií). Podle úrovně rizika pacienty zařazujeme do dvou kategorií dle toho, jestli pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech je u nich ≥ 5% (vysoké riziko), nebo < 5% (nízké až střední riziko). U pacientů v sekundární prevenci a diabetiků je mnohonásobně vyšší riziko další kardiovaskulární příhody, tedy desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí u nich téměř vždy přesahuje 5% a není již nutné odečítat riziko z tabulek SCORE.

Postup vyšetření u pacienta s dyslipidémií

Cílem je stanovení typu a závažnosti dyslipidémie za vyloučení sekundární dyslipidémie, posouzení dalších rizikových faktorů aterogeneze a odhad celkového rizika rozvoje aterosklerózy. Základem je anamnéza, zaměřená na přítomnost rizikových faktorů, rodinnou zátěž a styl života (dieta, pohyb) a laboratorní vyšetření lipidového spektra. Kromě lipidového spektra se provádí i laboratorní vyšetření k vyloučení sekundární dyslipidémie jako TSH (k vyloučení hypotyreózy), glykémie,

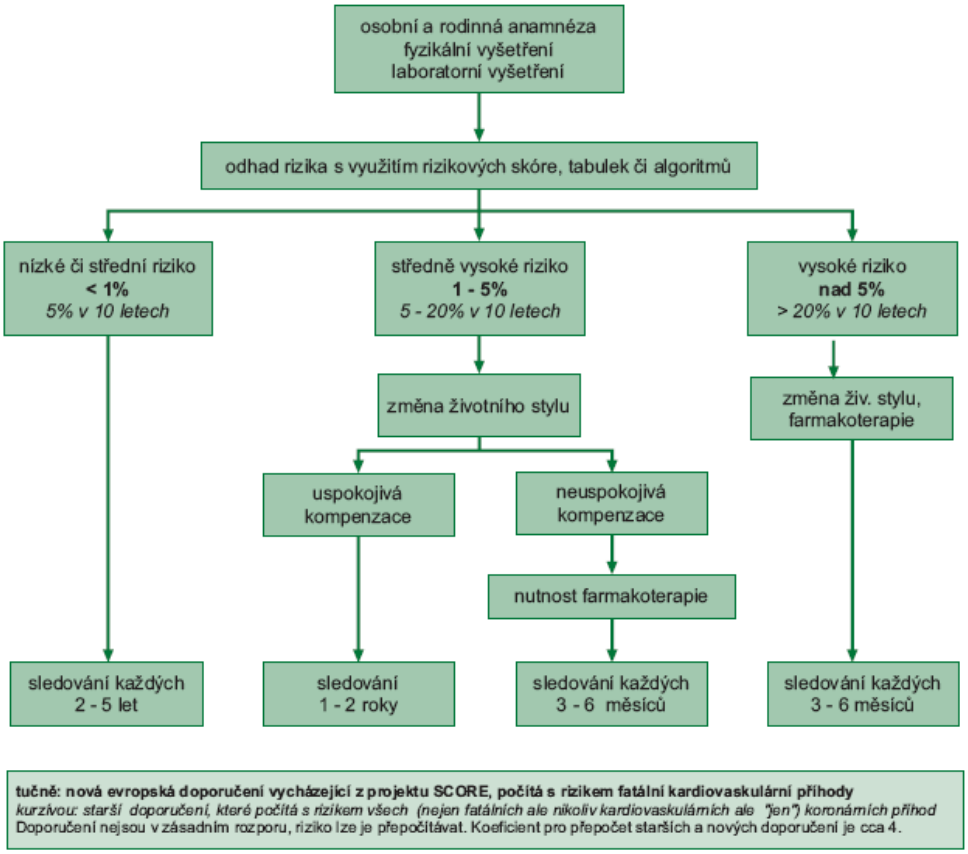
renální funkce, jaterní testy. Před zahájením farmakoterapie se vyšetřují hladiny jaterních enzymů (ALT, AST) a hladina CK. Mezi cílené vyšetření nedílně patří i stanovení BMI, obvodu pasu a poměr pas/boky, změření krevního tlaku (horní hranice 140/90 mmHg, u diabetiků 130/80 mmHg), přítomnosti arcus senillis cornae a xantelasmat (jako další projevy dyslipidémie).

UKAZATEL		NADVÁHA	OBEZITA	TĚŽKÁ OBEZITA	EXCES. OBEZITA
BMI	muži ženy	nad 25 nad 25	nad 30 nad 30	nad 35 nad 35	nad 40 nad 40
obvod pasu cm	muži ženy	nad 94 nad 80	nad 102 nad 88		
poměr pas/boky	muži ženy		nad 0,95 nad 0,85		

Tabulka č. 17 s parametry obezity(9)

Výběrově jsou indikována i další vyšetření (EKG, angiografie, ultrazvukové vyšetření tepen atd.). Většina pak slouží k upřesnění kardiovaskulárního rizika.

Pro preventivní sledování pacientů byl vytvořen následující algoritmus č. 1 stanovení kardiovaskulárního rizika.



Algoritmus č. 1 Stanovení kardiovaskulárního rizika 2004 (9)

Cílové hodnoty lipidů je nutné stanovit při rozhodování o léčbě dyslipidémie. Jakých cílových hodnot by mělo být dosaženo, ukazuje tabulka č. 18.

Celkový cholesterol	<5,0 mmol/l	(<4,5 mmol/l)
LDL-cholesterol	<3,0 mmol/l	(<2,5 mmol/l)
Triglyceridy	<2 mmol/l	
HDL-cholesterol	>1mmol/l	

Tab.č. 18 Cílové hodnoty cholesterolu v roce 2004 (9)

Hodnoty v závorkách jsou přísnější pro pacienty s ICHS nebo jinou manifestací aterosklerózy a pro diabetiky podle mezinárodních doporučení.

Vlastní léčba se sestává ze tří postupů: dietní léčby, režimových opatření a podávání léků, které snižují koncentrace lipidů v krvi (hypolipidemik). Volba záleží na kardiovaskulárním riziku. Ve skupině s nízkým rizikem je to hlavně dietní léčba a režimová opatření. U vysoce rizikových pacientů bojujeme jak dietou a režimovými opatřeními, tak také intenzivní farmakoterapií. Do skupiny vysoce rizikových pacientů jsou zařazeni i jedinci s hodnotami celkového cholesterolu nad 8 mmol/l nebo LDL-CH nad 6 mmol/l bez ohledu na vypočtenou úroveň rizika, zde by měla být farmakoterapie indikována bezprostředně.

Pro shrnutí se hypolipidemika používají u pacientů v sekundární prevenci a diabetiků, pokud účinnost diety a režimových opatření nevede k dosažení cílových hodnot. Osoby v primární prevenci ICHS bez diabetu se podrobují hypolipidemické léčbě, pokud u nich po 3-6 měsících dietních a režimových opatření, přetrvává 10-ti leté riziko kardiovaskulárního úmrtí vyšší než 5%.

V roce 2004 jsou na trhu hypolipidemika ze skupin statinů, fibrátů a sekvestrantů žlučových kyselin (pryskyřic). Ezetimib je dosud neregistrován stejně jako nová retardovaná forma kyseliny nikotinové (niacin).

Indikace jednotlivých skupin hypolipidemik jsou uvedeny v tabulce č. 19

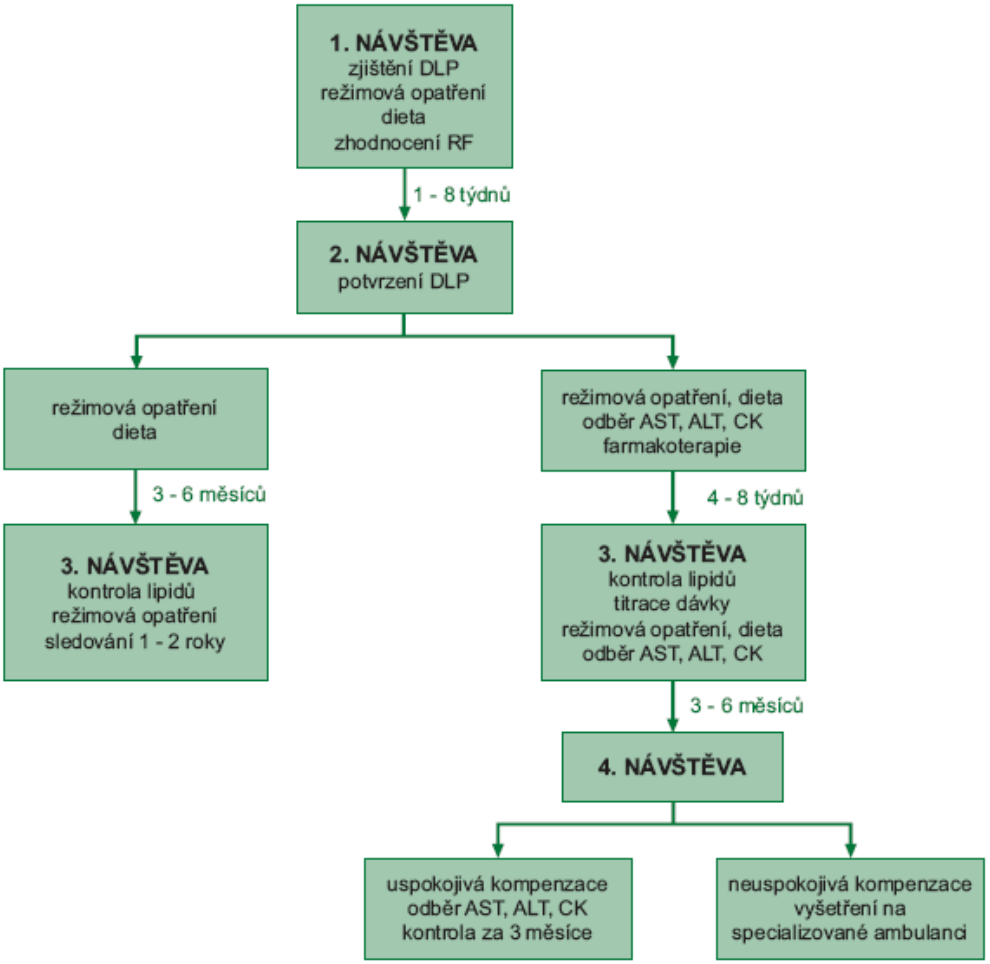
Hypercholesterolémie	statin
	sekvestrant
	kombinace statin + *sekvestrant*
Kombinovaná DLP	statiny pokud jsou TG < 4,0
	fibráty pokud jsou > 4,0 TG
Hypertriglyceridémie	fibráty pokud jsou TG > 4,0

Tab.č.19 Indikace hypolipidemik(9)

Pacienti s naordinovanou léčbou hypolipidemiky, svá léčiva musí užívat dlouhodobě a pravidelně a to i po dosažení cílových hodnot. V průběhu terapie probíhá monitoring určitých parametrů. Souhrn uvádí následující algoritmus č. 2 a tabulka č. 20

látka	**parametr, anamnestický údaj**	**harmonogram**
STATIN	svaly (bolest, pocit tíže)	symptomy a CK iniciálně
		svalové symptomy na každé návštěvě
		CK při symptomech
	AST, ALT	před nasazením terapie
		při každé kontrole
FIBRÁTY	dyspepsie, abominální bolest	před nasazením terapie
		při každé kontrole
	cholelithiáza	anamnéza a symptomy před zahájením a při zhoršení obtíží
SEKVESTRANTY	bolestivost, obstipace, flatulence, nausea	iniciálně a při každé návštěvě

Tab.č.20 monitoring hlavních NÚ hypolipidemik(9)



Tab.č.2 algoritmus kontrol, model sledování pacienta s dyslipidémií(9)

Snížení lipidových parametrů má za následek zlepšení prognózy kardiovaskulární mortality a morbidity, což dokládá řada klinických studií.

3.3 V tomtéž roce **2004** vychází i doporučený a diagnostický postup pro praktické lékaře, **Prevence kardiovaskulárních onemocnění.** (32)

Tento postup vznikl se spolupráci Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, České kardiologické společnosti, Internistické společnosti ČLS JEP, České hypertenziologické společnosti a Diabetologické společnosti ČLS JEP. Jejich snahou je vytvoření postupu s maximální stručností a využitelností v praxi praktickými lékaři.

Do popředí opět prostupuje prevence KVO, díky níž se snižuje výskyt a závažnost těchto onemocnění. Lepší přístup k životnímu stylu a pozitivnímu ovlivnění ovlivnitelných rizikových faktorů má právě jednoznačný příznivý vliv na tyto kardiovaskulární civilizační onemocnění.

Hlavní roli zde hraje praktický lékař, jehož úkolem je racionální a účinná prevence u nemocných s již klinicky manifestním KVO a u jedinců s vysokým rizikem jeho vzniku.

Prioritami jsou:

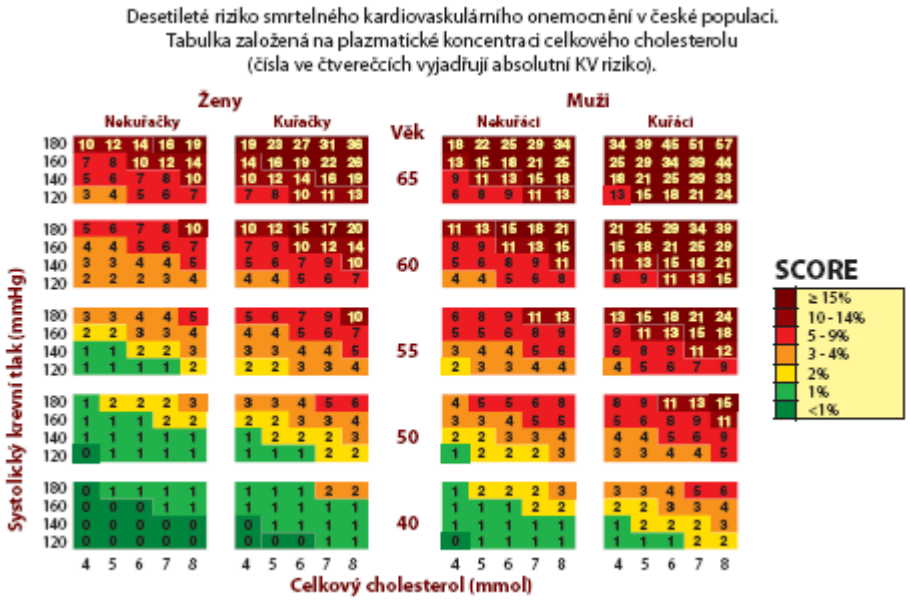
1. Nemocní s již diagnostikovaným aterosklerotickým onemocněním – ICHS, ICHDK, cerobrovaskulární ischemická chorobou
2. Symptomatičtí jedinci s vysokým rizikem vzniku aterosklerotického KVO na základě:
    a. Přítomnosti několika rizikových faktorů, kteří mají absolutní riziko ≥ 5%, že do 10 let (nebo do 60 let věku) prodělají smrtelnou kardiovaskulární příhodu.
    b. Výrazně zvýšené hodnoty jednotlivých rizikových faktorů: celkového cholesterolu ≥ 8 mmol/l, LDL-CH ≥ 6 mmol/l nebo krevního tlaku ≥ 180/110 mmHg.
    c. Diabetes mellitus 2.typu nebo diabetes mellitus 1.typu s mikroalbunurií.
3. Přímí příbuzní:
    a. Nemocných s předčasným rozvojem aterosklerotického KVO
    b. Symptomatických jedinců s vysokým kardiovaskulárním rizikem.
4. Ostatní nemocní, kteří jsou vyšetřeni v ambulanci PL z jakéhokoliv důvodu, při podezření na KVO.
5. Jedinci vyšetřeni v rámci preventivních prohlídek. Od 18 let každé 2 roky. Zjištění lipidogramu v 18 letech, dále pak ve 40, 50 a 60 letech věku, součástí anamnéza zaměřená na KVO (krevní tlak, rodinná zátěž, glykémie).

Jedinci, kteří mají vysoké kardiovaskulární riziko, by měli být co nejdříve diagnostikováni, vedeni k zásadní změně životního stylu a měla by jim být poskytnuta účelná farmakoterapie.

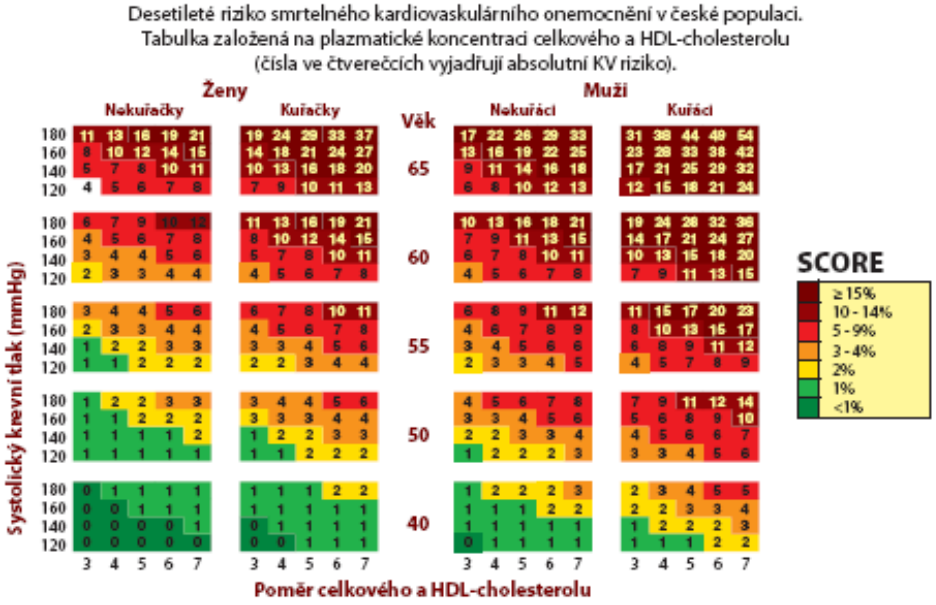
U asymtomatických osob je automaticky vysoké riziko s hladinami celkového cholesterolu ≥ 8 mmol/l a LDL-CH ≥ 6mmol/l (TK 180/110 mmHg) nebo DM 2. typu nebo DM 1. typu s mikroalbuminurií.

Ke stanovení rizika se používají tabulky SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Tyto novější tabulky, k odečítání absolutního kardiovaskulárního rizika, určují tedy pravděpodobnost smrtelné aterosklerotické kardiovaskulární příhody v příštích 10 letech nebo do věku 60 let. Vysoké riziko je pravděpodobnost tohoto výskytu v příštích 10 letech ≥ 5%. Ke stanovení se používají následující

parametry – pohlaví, věk, status kuřák/nekuřák, hodnoty systolického krevního tlaku a hodnota plasmatické koncentrace celkového cholesterolu nebo poměr celkový cholesterol/HDL-CH. Tyto tabulky jsou vypracovány z českých epidemiologických dat.



tabulka č. 21 SCORE z roku 2004 (a) (31)



Tab.č. 22 SCORE z roku 2004 (b) (31)

Léčebně preventivní postup by měl obsahovat nefarmakologické opatření (změna životního stylu) a u indikovaných jedinců také farmakoterapie.

Zanechání kouření u kuřáků, zdravá výživa, pohybová aktivita, nadváha a obezita, krevní tlak, plasmatické lipidy, diabetes mellitus stále patří do bodů, kterými je nutno se v prevenci zabývat.

Cílové hodnoty plazmatických lipidů uvedeny v tabulce č. 23

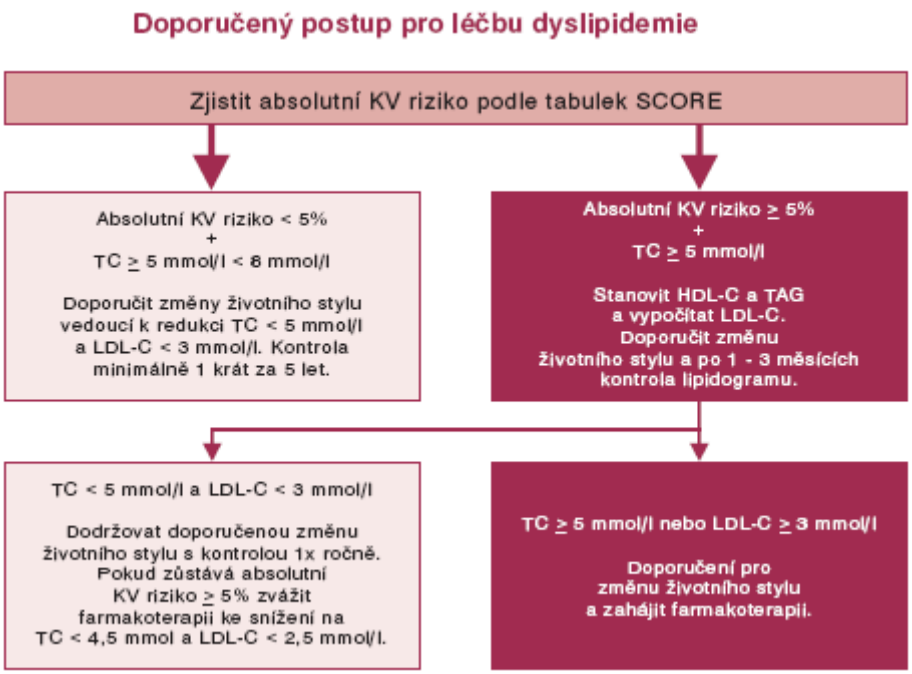
Celkový cholesterol	<5,0 mmol/l	(<4,5 mmol/l)
LDL-cholesterol	<3,0 mmol/l	(<2,5 mmol/l)
Triglyceridy	<1,7 mmol/l	
HDL-cholesterol	>1,0 mmol/l u mužů > 1,2 mmol/l u žen	

Tab.č. 23 Cílové hodnoty lipidů z roku 2004

Je nutné se zmínit o metabolickém syndromu, který je obvykle spojen s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Diagnóza MS dle US National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) se stanoví, při přítomnosti 3 a více z následujících faktorů:

- abdominální obezita (tj. obvod pasu >102 cm u mužů a >88 cm u žen),
- triacylglycerolémie ≥1,7 mmol/l,
- HDL-cholesterol <1 mmol/l u mužů nebo <1,3 mmol/l u žen,
- krevní tlak ≥ 130/85 mmHg,
- glykémie nalačno ≥ 6,1 mmol.

Léčba spočívá ve změně životního stylu, především redukce hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. Další faktory však zpravidla vyžadují i příslušnou farmakoterapii.



Algoritmus č.3 pro léčbu dyslipidémie (31)

Praktičtí lékaři by měli postupovat tak, aby dosažený výsledek preventivní péče byl optimální a dosažitelný pro daného jedince.

3.4 V roce **2005** vyšlo společné doporučení českých odborných společností v čele s Českou kardiologickou společností (COR VASA 2005) – **Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku.** (32)

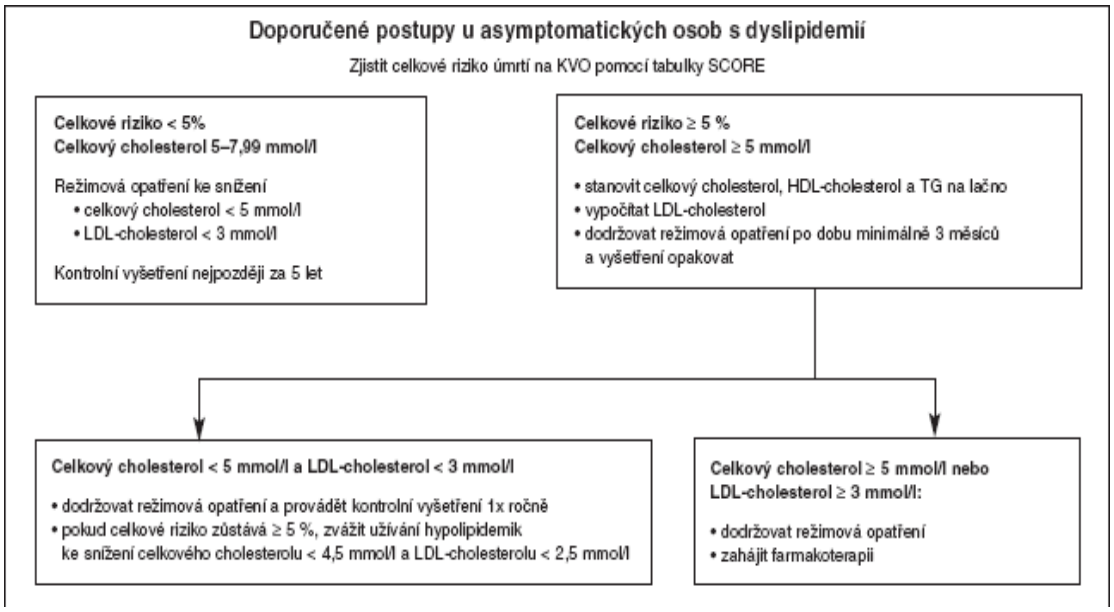
Od roku 2000 se toto doporučení změnilo v několika aspektech. Nastává posun směrem od ICHS k prevenci KVO. Poslední intervenční studie ukazují, že způsoby léčby zabraňují nejen koronárním příhodám a nutnosti revaskularizace, ale i ischemickým cévním mozkovým příhodám a ICHDK. Při hodnocení kardiovaskulárního rizika se vychází z vypracovaného modelu tabulek SCORE. Do doporučených postupů se dostávají i nové zobrazovací techniky k detekci aterosklerózy již v subklinickém stadiu. Pro postup byly vzaty všechny nové, publikované poznatky z oblasti preventivní kardiologie a dalších odvětví.

Jako v každém postupu je i zde cílem snížit incidenci prvních nebo recidivujících klinických příhod v důsledku ICHS, ischemické cévní mozkové

příhody a ICHDK. Soustředění se tedy ubírá prevencí invalidity a předčasného úmrtí. Současná doporučení se proto zabývají úlohou změn v životosprávě, ovlivňováním hlavních rizikových faktorů KVO a preventivním podáváním některých léků.

Hodnoty cholesterolu se z 2004 moc nezměnily. Stále platí hodnoty uvedené v tabulce č. 23

Ale u pacientů s velmi vysokým rizikem (obecně desetileté riziko úmrtí na KVO je vyšší 10% nebo manifestní KVO u diabetiků) je žádoucí dosáhnout hodnot ještě nižších – LDL-CH < 2,0 mmol/l. Nebylo prokázáno, že nízké koncentrace celkového a LDL-CH jsou spojeny s vyšším rizikem jiných onemocnění. Markry zvýšeného rizika KVO (HDL-CH a TG) zůstávají také stejné jako v roce 2004 podobně jako tabulky SCORE z roku 2004.



Algoritmus č. 4 dyslipidémie u symptomatických osob (32)

Klinické studie, které prokázaly přínos hypolipidemické léčby se statiny, se více zaměřovali na pacienty do 70 let věku s hodnotami celkového cholesterolu > 5,0 mmol/l. Novější publikované studie ukázaly, že prospěch z léčby mohou mít i pacienti starší 70 let a i jedinci jejichž hodnoty celkového cholesterolu jsou pod 5 mmol/l.

Metabolický syndrom, neodmyslitelná kumulace rizikových faktorů KVO, má uvedenou novou (další) definici podle Mezinárodní federace pro diabetes (International Diabetes federation). Absolutní jeho parametr je abdominální obezita definovaná pro

Evropu jako obvod pasu > 94 cm u mužů a > 80 cm u žen. K tomu pak přítomnost minimálně dvou z následujících čtyř kritérií:

- triglyceridy ≥ 1,7 mmol/l,
- HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l u mužů nebo < 1,3 mmol/l u žen,
- krevní tlak ≥ 130/85 mm Hg,
- glukóza v žilní plazmě na lačno ≥ 5,6 mmol/l, při hodnotách ≥ 5,6 mmol/l je důrazně doporučeno provedení orálního glukózového testu, pro stanovení diagnózy metabolického syndromu však není jeho provedení nezbytné.

3.5 V roce 2007 (COR VASA 2007) vychází **Doporučení pro diagnostiku a léčby dyslipidémií v dospělosti,** vypracované Českou společností pro aterosklerózu. (33)

Doporučení navazuje na publikaci uvedenou v roce 2005 (Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku). Zohledňují stále novější poznatky z oblasti patofyziologie dyslipidémií (nové klinické studie včetně metaanalýz). Toto doporučení přináší priority pro vyhledávání a léčbu osob s DLP a k tomu vhodné diagnostické postupy s možností detekce ještě subklinické aterosklerózy u osob s hraničním rizikem, nové cílové hodnoty LDL-cholesterolu, možnost použít u vybraných skupin osob jako sekundární cíl apolipoprotein B a non-HDL-cholesterol, uvedení postupů pro léčbu konkrétních typů DLP (monoterapií i kombinací hypolipidemik) a základní pravidla pro kontrolní vyšetření při medikaci hypolipidemiky. Zmíněny jsou i nejnovější léky, které by měly být dostupné v nejbližších letech.

Léčba manifestních KVO v posledních deseti letech velice pokročila, přesto ta nejúčinnější a nejlevnější cesta ke snižování úmrtí na KVO je stále prevence.

Intervenční studie ukázaly, že účinná léčba DLP (především snižování LDL-CH) vede ke snížení mortality a morbidity na KVO, může navodit i regresi koronární aterosklerózy a snížit i mortalitu celkovou.

Při vyhledávání osob s DLP se zmíníme i o dětech, které by měli být vyšetřeni v případě, že je v rodině prokázána závažná DLP (familiární hypercholesterolémie). Jinak osobám nad 18 let je lipidogram zjišťován při preventivní prohlídce. Diagnostika DLP spočívá v laboratorním vyšetření a komplexním interním vyšetřením (anamnéza, základní fyzikální vyšetření včetně obvodu pasu, BMI, KT, případných šelestů nad velkými cévami, popř. klinických projevů DLP jako xantelasma, šlachové či

kožní xantomy, arcus cornae). Při podezřeních na subklinickou aterosklerózu (u lidí s vyšším rizikem dle tab. SCORE) jsou vhodná doplňující vyšetření (zátěžové EKG, měření indexu kotník/paže, duplexní ultrasonografické vyšetření karotid k průkazu plátů, popř. měření tloušťky intima-medie atd.), která mohou ovlivnit rozhodnutí a směr léčby.

Doplňující vyšetření stanovení koncentrace apoproteinu B (apoB) odráží počet všech aterogenních lipoproteinových částic v krvi. Toto vyšetření je vhodné u pacientů s hypertriglyceridémií, MS a DM, u kterých lze očekávat zmnožení malých, hustých částit LDL (VLDL, IDL).

Index Non-HDL-cholesterol (TCH-HDLch) zohledňuje koncentraci cholesterolu ve všech aterogenních lipoproteidech viz Tab. č. 25.

Poměr TCH/HDL-ch zase zohledňuje koncentrace HDL-ch, který se významně podílí na výši individuálního rizika. Snížená koncentrace HDL-ch riziko KVO zvyšuje, zvýšená hodnota HDL-ch (>1,6 mmol/l) naopak riziko snižuje. Optimální hodnoty tohoto indexu jsou < 5, pro osoby ve vysokém riziku < 4. Tento index je i částí tabulek SCORE.

Za ještě přesnější stanovení rizika aterosklerotického KVO by byl poměr apoB/apoA-1, což nejlépe odráží poměr počtu aterogenních a antiaterogenních částic a celkovou rovnováhu cholesterolu‘‘. Toto vyšetření je příliš drahé, proto je vhodné jen ve vybraných případech pro zpřesnění rizika.

Osoby, jejichž riziko je hraniční, jsou vhodná další vyšetření, která mohou pacienta posunout do vyššího rizika, kde už se zvažuje nasazení farmakoterapie. Hodnota rizika může být vyšší, než uvádí tabulky SCORE v těchto případech:

1) zvýšená koncentrace Tg > 1,7 mmol/l (1,7–10,0 mmol/l). Při Tg > 10 mmol/l nebývá vysoké riziko KVO a převládá riziko akutní pankreatitidy,
2) snížená koncentrace HDL-Ch (< 1,0 mmol/l u mužů, < 1,2 mmol/l u žen),
3) zvýšená koncentrace Apo B > 1,2 g/l,
4) opakovaně zjištěná mírně zvýšená koncentrace CRP (3,0–10,0 mg/l) měřená ultrasenzitivní metodou (hs-CRP). Hodnota hs-CRP < 1 mmol/l je naopak známkou nízkého rizika,
5) zvýšená koncentrace lipoproteinu(a) (> 0,3 g/l),
6) pozitivní rodinná anamnéza předčasné klinické manifestace aterosklerózy (u prvostupňových příbuzných, u mužů < 55 let věku, u žen < 65 let věku),

7) přítomnost poruchy glukózové tolerance nebo porušené lačné glykémie (lačná glukóza v žilní plazmě 5,6–6,9 mmol/l),
8) je-li riziko úmrtí na KV příhodu při projekci do věku 60 let velmi vysoké.

Hodnota rizika může být naopak nižší než uvádí tabulky SCORE při hodnotě HDL-CH >1,6mmol/l.

	populace obecně	Bez KVO, riziko ≥ 5%, DM2, DM1 s mikroalbuminurií.	Přítomnost KVO
Celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l

Tab.č. 24 Cílové hodnoty cholesterolu 2007(33)

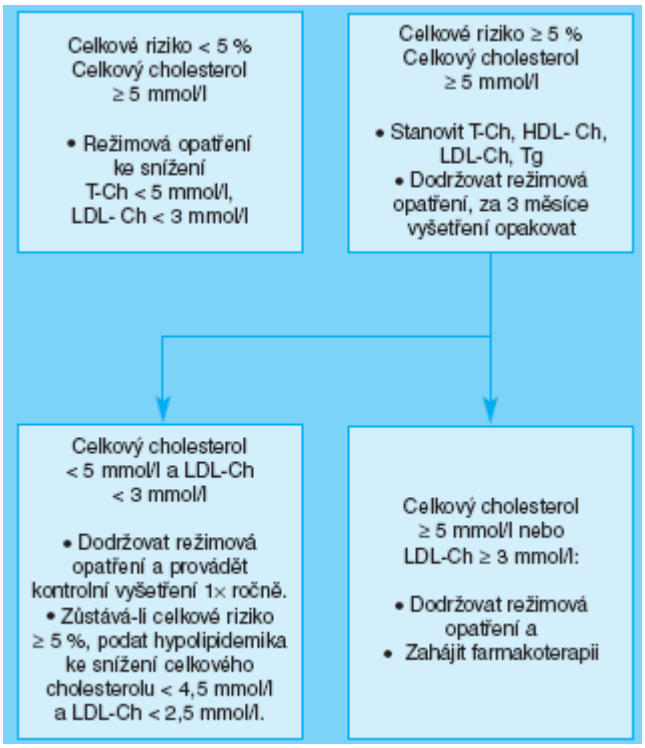
	populace obecně	Bez KVO, riziko ≥ 5%, DM2, DM1 s mikroalbuminurií.	Přítomnost KVO
Non-HDL cholesterol	< 3,8 mmol/l	< 3,3 mmol/l	< 2,8 mmol/l
Apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l

Tab.č. 25 Sekundární cílové hodnoty 2007(33)

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

Tab.č. 26 Optimální hodnoty HDL-CH a TG 2007(33)

Pacienti s velmi vysokým rizikem (KVO+další rizikové faktory) by mohli mít ještě větší prospěch ze snížení LDL-CH až na hodnoty 1,5 mmol/l, při kterých byla popsána regrese aterosklerózy. Podobně i u faktoru ApoB, kde by byly vhodné hodnoty až k 0,75 g/l.



Algoritmus č. 5 Doporučený postup u symptomatických osob s dyslipidémií 2007(33)

Úprava životních zvyklostí jako zanechání kouření, změna diety, pravidelná pohybová aktivita, snížení nadměrné tělesné hmotnosti, popř. ještě kompenzace stresu, jsou vůbec základem léčby DLP.

Při volbě hypolipidemika se řídíme charakterem DLP a výsledky intervenčních studií. Nejvíce příznivých důkazů mají statiny, u kterých metaanalýza 14 randomizovaných studií ukázala, že snížení LDL-CH o 1 mmol/l u pacientů s vysokým rizikem vede ke snížení hlavních koronárních příhod o 25%, snížení koronární mortality o 19% a snížení celkové mortality o 12%.

Při léčbě izolované hypercholesterolémie a kombinované hyperlipidémie s Tg < 5 mmol/l jsou lékem první volby v monoterapii jsou statiny. Druh se volí dle výchozí hodnoty LDL-CH. Při intoleranci statinů jsou léky druhé volby ezetimib nebo pryskyřice, ale jejich účinek je v monoterapii nižší než u statinů.

Při indikaci kombinované léčby, pokud na snížení LDL-CH nestačí monoterapie, je statin s ezetimibem, popřípadě se sekvestranty žlučových kyselin. K dosažení cílových hodnot LDL-CH je někdy nutná i trojkombinace.

Léková třída Generický název + obvyklé dávkování	Vliv na koncentrace lipidů/lipoproteinů	Nežádoucí účinky	Kontraindikace
Inhibitory HMG CoA reduktázy – statiny			
Atorvastatin 10–80 mg Simvastatin 10–80 mg Fluvastatin 20–80 mg Lovastatin 20–80 mg Rosuvastatin* 5–40 mg Pitavastatin*	LDL–Ch ↓ 20–60 % HDL-Ch ↑ 5–15 % Tg ↓ 7–30 %	Myopatie Zvýšení AST, ALT	**Absolutní:** Aktivní jaterní onemocnění, gravidita **Relativní:** Současné užívání některých léků, fertilní věk bez bezpečné antikoncepce
Inhibitory vstřebávání žlučových kyselin – pryskyřice			
Cholestyramin 4–24 g Colesevelam* 3,8–4,5 g	LDL–h ↓ 15–30 % HDL–h ↑ 3– 5 % Tg žádná změna nebo zvýšení	GIT dyskomfort, zácpa Snížená absorpce ostatních léků	**Absolutní:** Dysbetalipoproteinemie, Tg > 4,5 mmol/l **Relativní:** Tg > 2,5 mmol/l
Inhibitory vstřebávání cholesterolu ze střeva			
Ezetimib 10 mg	LDL–Ch ↓ 15–20 % HDL–Ch ↑ 3 % Tg ↓ 10 %	GIT dyskomfort	Gravidita
Aktivátory jaderných receptorů PPARα – fibráty			
Fenofibrát mikronizovaný 160–267 mg Ciprofibrát 100–200 mg Bezafibrát 400 mg	LDL Ch ↓ 5–25 % HDL Ch ↑ 10–20 % Tg ↓ 20–50 %	Myopatie Zvýšení AST, ALT	**Absolutní:** • Gravidita • Těžké snížení renálních funkcí • Těžké jaterní postižení **Relativní:** Fertilní věk bez bezpečné antikoncepce
Kyselina nikotinová – niacin			
Niacin ER* 1–2 g		Flush, GIT dyskomfort, ↑ AST, ALT hyperurikemie	**Absolutní:** • Gravidita • Jaterní onemocnění • Těžká dna
Inhibitory kanabinoidních receptorů 1			
Rimonabant*			

*Hypolipidemické přípravky, které by měly přijít na náš trh v nejbližších letech

Tabulka č. 27 Hypolipidemika dostupná na našem trhu v roce 2007 a blízkém horizontu. (33)

Název	Obsah účinných látek	Vliv na lipidy a lipoproteiny	Nežádoucí účinky	Kontraindikace
Inegy*	Ezetimib 10 mg Simvastatin 10–40 mg	LDL–Ch ↓ 46–56 % Tg ↓ 17–24 % HDL–Ch ↑ 9 %	Viz statiny a ezetimib	Viz statiny a ezetimib
Caduet	Atorvastatin 10 mg Amlodipin 5 mg	LDL–Ch ↓ 37 % Tg ↓ 24 % HDL–Ch ↑ 4 %	Viz statiny Perimaleolární otoky	Viz statiny, Aortální stenóza

*Hypolipidemický přípravek, který by měl přijít na náš trh v blízkém horizontu

Tabulka č. 28 Kombinované přípravky dostupné na našem trhu v roce 2007 a blízkém horizontu (33)

Kombinovaná léčba vedoucí k současnému snížení Tg a zvýšení HDL-CH je vhodná kombinace fibrátu (případně kyseliny nikotinové, nebo omega 3-mastných kyselin) se statinem. Bezpečná kombinace je statin a mikronizovaný fenofibrát, jak ukazuje studie FIELD. Pokud tato kombinace nevede k požadovaným hodnotám, není

vhodné v této kombinaci pokračovat. Největšího vzestupu HDL-CH lze dosáhnout kyselinou nikotinovou, která také významně snižuje LDL-CH a TG, a jako jediné hypolipidemikum snižuje i koncentraci lipoproteinu(a). Bohužel stále není na našem trhu.

Základem léčby, hypertriglyceridémie s TG 5-10 mmol/l, je léčba nefarmakologická. Hlavně omezení alkoholu, jednoduchých sacharidů, redukce hmotnosti a fyzická aktivita. Je možné začít léčbu fibráty nebo statiny. Dobrým ukazatelem léčby je hodnota apo B (u pacientů, kteří mají jeho vysoké hodnoty je vhodné zahájit léčbu statiny). Při koncentraci TG vyšší 1,7 mmol/l je vhodné nejprve snížit TG fibráty k prevenci pankreatitidy a dále dosáhnout cílové hodnoty non-HDLCh (popř. apoB) přidáním statinu.

Při hodnotách TG nad 10 mmol/l je vysoké riziko pankreatitidy a je nutné striktní dodržování zákazu alkoholu a omezení tuků. Dále je cílem farmakoterapií fibráty snížit TG pod 7 mmol/l.

Klinický účinek hypolipidemik se projevuje po měsících až letech, tato léčba je léčbou celoživotní a pacient by se s tím měl smířit. Dávku léčiva není vhodné snižovat a měla by být bez lékových prázdnin.

3.6. Také v roce **2007** vychází z dílny Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře Společnosti všeobecného lékařství: **Metabolický syndrom – diagnostika a léčba.** (34)

Metabolický syndrom, soubor rizikových faktorů vyskytujících se často společně a vedoucí předčasně k rozvoji aterosklerózy a DM2, tím je i zvýšené riziko vzniku KVO. Často se vyvíjí u jedinců s genetickou predispozicí, při nevhodném životním stylu. Definici MS uvádí tabulka č. 29

• Abdominální obezita – pas: muži > 102 cm ženy > 88 cm
• TG ≥ 1,7 mmol/l
• HDL–chol muži < 1 mmol/l ženy < 1,3 mmol/l
• TK ≥ 130 / ≥ 85 mmHg
• glykémie nalačno ≥ 5,6 mmol/l
Při přítomnosti 3 a více z uvedených pěti rizikových faktorů se jedná o MS

Tab.č 29 Rizikové faktory MS(34)

Doporučení obsahuje ovlivnění jednotlivých rizikových faktorů MS.

U pacientů s MS bývá charakteristické zvýšení TG nad 1,7 mmol/l a snížením HDL-CH pod 1,0 mmol/l u mužů a pod 1,3 mmol/l u žen. Koncentrace TCH a LDL-CH mohou být mírně zvýšené nebo normální.

Při volbě vhodného hypolipidemika by se mělo vycházet z konkrétních výsledků lipidogramu. Pokud nemocný má zvýšený LDL-ch jsou indikovány statiny (jako prakticky u všech pacientů v sekundární prevenci). Je-li ale LDL-ch v cílových hodnotách a je přítomná DLP typická pro MS je vhodná léčba fibráty. U velké části pacientů se ale cílových hodnot lépe dosahuje kombinací statinů s fibráty.

	Primární prevence KVO	Sekundární prevence KVO, vysoké riziko v primární prevenci, diabetes mellitus	Současný výskyt ICHS a diabetes mellitus
Celkový cholesterol	< 5,0 mmol/l	< 4,5 mmol/l	
LDL–cholesterol	< 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l
Triacylglyceroly	< 2,0 mmol/l	< 1,7 mmol/l	< 1,7 mmol/l
HDL–cholesterol: muži HDL–cholesterol: ženy	> 1,0 mmol/l	> 1,0 mmol/l > 1,2 mmol/l	> 1,0 mmol/l > 1,2 mmol/l

Tab.č. 30 Cílové hodnoty lipidogramu 2007 u MS(34)

Prevence a léčba kardiovaskulárních komplikací MS je ve shodě s recentními doporučeními českých odborných společností.

3.7 V roce **2008** vyšlo v COR VASA **Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií u dětí a dospívajících**, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. (35)

Ateroskleróza bývá považována za onemocnění dospělého věku. Je nutné si zde uvědomit, že začíná již v dětství a velmi rychle prograduje. Kardiovaskulární projevy aterosklerózy se objevují ve stále mladším věku. Proto je vypracováno toto doporučení, kde se včasným odhalením, léčbou a prevencí snažíme dosáhnout zpomalení aterosklerotického procesu.

Věk (roky)	1–4	5–9	10–14	15–19
Chol (mmol/l)	50. percentil až 97. percentil	50. percentil až 97. percentil	50. percentil až 97. percentil	50. percentil až 97. percentil
chlapci	4,00–5,29	4,00–4,88	4,13–5,23	4,13–5,23
dívky	4,00–5,23	4,23–5,11	4,13–5,29	4,13–5,34
LDL-C (mmol/l)				
chlapci		2,40–3,33	2,50–3,10	2,42–3,35
dívky		2,58–3,61	2,50–3,51	2,48–3,54
HDL-C (mmol/l)				
chlapci		1,44–1,91	1,42–1,90	1,18–1,62
dívky		1,45–1,91	1,34–1,80	1,31–1,92
TG (mmol/l)				
chlapci	0,63–1,12	0,58–0,96	0,58–0,96	0,88–1,61
dívky	0,72–1,26	0,72–1,42	0,81–1,35	0,82–1,42

Upraveno podle Nelson Textbook of Pediatrics, 2004.

Chol – cholesterol, LDL-C – LDL cholesterol, HDL-C – HDL-cholesterol, TG – triglyceridy

Patologické hodnoty lipoproteinů u dětí od 2 let věku bez dalších rizikových faktorů

Celkový cholesterol	LDL–C	HDL–C	TG
> 5,0 mmol/l	> 3,0 mmol/l	< 1,0 mol/l	> 1,5 mmol/l

Tab.č.31 Normální hodnoty lipidů u zdravých dětí dle věku 2008 (35)

Hodnota	Doporučení pro pediatra
Cholesterol Cíl: • Chol < 5,0 mmol/l • LDL-C < 3,0 mmol/l • pro pacienty s diabetes mellitus < 2,5 mmol/l	• Když je celkový a LDL-C nad limit doporučujeme změnu diety (< 7 % kalorií z nasycených tuků, < 200 mg cholesterolu denně). • Zvyšovat dávky rozpustných vláknin na: věk +5–10 g denně do 15 let, starším: věk +25 g denně. • Dbát na správnou hmotnost a dostatek fyzické činnosti. • Pokud přetrvává zvýšení LDL-C, vyloučit sekundární příčinu (štítná žláza, játra, ledviny). • Doporučit farmakologickou léčbu pro děti od 10 let s LDL-C > 5,0 mmol/l bez dalších rizikových faktorů nebo > 4,0 mmol/l s rizikovými faktory (hypertenze, obezita, diabetes mellitus, velmi závažná RA předčasné aterosklerózy). • K farmakologické léčbě použít pryskyřice, zcela výjimečně u dospívajících statiny. • Farmakologickou léčbu zahájit vždy ve spolupráci s odborníkem – dětským lipidologem.
Ostatní lipidy a lipoproteiny Cíl: • TG na lačno < 1,5 mmol/l • HDL-C > 1 mmol/l • apolipoprotein B < 1 g/l	• Zvýšení TG a snížení HDL-C je často spojeno s obezitou. • Upravit hmotnost a snížit energetický příjem z jednoduchých cukrů. • Pokud přetrvává zvýšení TG, vyloučit sekundární příčinu (diabetes mellitus, štítná žláza, ledviny, alkohol). • Žádná medikamentózní léčba není doporučována, pokud není TG nalačno > 4,5 mmol/l. • Při hodnotě 4,5 mmol/l léčíme, abychom zabránili postprandiálnímu zvýšení hodnot nad 11 mmol/l, kdy hrozí pankreatitida.

Upraveno podle Kavey RW, Stephen RD, Lauer MR, et al. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. Circulation 2003;107:1562–6.

LDL-C – LDL cholesterol, HDL-C – HDL-cholesterol, TG – triglyceridy, RA – rodinná anamnéza

Tab.č. 32 Přehled doporučení pro prevenci DPL u dětí a dospívajících 2008(35)

Základem léčby stále zůstává změna životního stylu. Neexistuje ale žádné přesné doporučení, kdy u dětí zahájit farmakologickou léčbu, jsou s ní pouze omezené zkušenosti. Vždy se zvažuje, zda riziko farmakoterapie není větší než její přínos.

Většinou se zahajuje léčba farmakoterapií pouze u pacientů s familiární hypecholesterolémií, kteří jsou starší 10 let nebo velmi závažnou rodinou anamnézou.

Při indikaci léků zohledňujeme také pohlaví, chlapci jsou ohroženi více než dívky.

Jedinými dříve užívanými léčivy bezpečné pro děti (s minimem NÚ) byly pryskyřice. Léčba statiny se zahajuje na nejmenší možné dávce. Léčba fibráty pro jejich NÚ je indikována u dětí jen velice vyjímečně. Perspektivně se jeví, po ověření bezpečnosti u dětí, používání ezetimibu.

Léčba dětí s dyslipidémií by měla být vedena ve specializovaných poradnách.

3.8. Souhrn

Doporučené postupy těchto odborných společností tvoří materiály vhodné k osvěžení odborných poznatků z medicíny založené na důkazech. V posledních letech se počet publikací z klinických studií zvyšuje a takový doporučený postup přináší nejdůležitější principy léčby, které se praxi jednodušeji aplikují. Proto vznikají stále nové doporučené postupy, kde se uplatňují výsledky nejnovějších studií v praxi. V roce 2009 má vyjít aktualizace doporučeného postupu dyslipidémie pro praktické lékaře.

Co je cílem těchto doporučení už víme. Za důležité ale stále stojí zmínit úlohu změn v životosprávě, ovlivňováním hlavních rizikových faktorů KVO a preventivním podáváním některých léků.

Léčba dyslipidémií patří mezi bezesporu největší úspěchy medicíny v posledních deseti až dvaceti letech.

4. Experimentální část

4.1. Cíl práce

Cílem této práce bylo sledovat úspěšnost léčby poruch lipidového metabolismu.

Byly shromážděny data od 4 lékařů, kde hlavním cílem bylo náhodně dle počítačového programu vybrat pacienty s hypolipidemickou léčbou. U pacientů se kladl důraz především na jejich hodnoty lipidů z krevních vyšetření, hypolipidemickou léčbu, vstupní anamnézy a rizikové faktory rozvoje aterosklerózy.

Byl sledován průběh léčby pacientů s dyslipidémií a normalizaci jejich lipidogramů a jakých hodnot lipidů pacienti dosahují s příslušnou farmakoterapií. Cílem poté bylo zhodnotit, jak se pacienti blíží dosaženými hodnotami lipidů k doporučeným postupům a dále sledování preskripce hypolipidemik v letech 2002-2007.

4.2. Metodika

4.2.1. Sběr dat

Data byla sbírána od čtyř lékařů v Praze. Z toho byl jeden internista a tři praktičtí lékaři. Z kartoték bylo vybráno celkem 177 osob, kteří byli vybíráni dle náhodného výběru počítačovým programem.

Byla vytvořena tabulka abecedy tvořená z dvojpísmen (každému písmenu v abecedě byla přiřazena písmena z celé abecedy, např. aa, ab, ac, … ža, žb, … žž) a z těchto kombinací bylo vybráno 4x50 pacientů (o náhodný počítačový výběr se postaral Mgr. Aleš Kuběna). Ze začátečních písmen, náhodně vybraných počítačem, byl vybrán pacient, jehož příjmení začínalo právě na to dvojpísmeno. Pokud takový pacient nebyl, nebo neměl v roce 2002 dyslipidémii léčenou hypolipidemiky (případně na dietě), vzal se první pacient po tomto, který splňoval kritérium.

Zařazeni tedy byli pacienti, kteří v roce 2002 měli v anamnéze dyslipidémii a užívali nějaké hypolipidemikum.

V ordinacích lékařů byly nasbírány informace charakterizující náhodně vybraného pacienta. Jména a identifikační čísla pacientů byla lékařem zaslepena. Z karet pacientů se kladl důraz především na následující data: pohlaví, věk, vstupní anamnéza dyslipidémie (izolovaná hypercholesterolémie, izolovaná hypertriglyceridémie, kombinovaná hyperlipidémie). Anamnézy související s aterosklerózou (arteriální hypertenze, ICHS, IM, ICHDK, DM 1. a 2. typu, CMP a TIA, metabolický syndrom) a hypothyreóza. Další anamnézy jako jsou stres, obezita, předčasná anamnéza aterosklerotického onemocnění v rodině.

Zařazení pacientů do:

- primární prevence (pacienti bez anamnézy aterosklerotického onemocnění, asymptomatičtí pacienti s vysokým rizikem vzniku ICHS),
- sekundární prevence (pacienti s anamnézou onemocnění aterosklerotické etiologie),
- skupiny pacientů s DM, bez ICHS, ICHDK, CMP,
- skupiny pacientů s DM a dalším aterosklerotickým onemocněním (DM+sekundární prevence).

Dále byla sbírána data o krevním tlaku a pulsu, hodnotách krevních lipidů (TCH, TAG, LDL-CH, HDL-CH), glykémie a hodnoty jaterních testů (ATL, AST) a dalších vyšetřeních.

Informace o léčbě pacienta: hypolipidemikum a jeho dávkování (myšleno síla hypolipidemika).

Databáze v programu Microsoft Excel s nasbíranými daty je na přiloženém CD.

4.2.2. Zpracování získaných dat

Data byla shromážděna v databázi vytvořené v MS Excel. Za statistické zpracování výsledků odpovídá Mgr. Aleš Kuběna. Data byla vyhodnocena v programu SPSS 16.

4.3. Vyhodnocení

4.3.1. Vyhodnocení vstupních dat

Sledovaná skupina byla tvořena celkem 177 pacienty, z toho 92 muži a 85 ženami. Přehled zastoupení mužů a žen v ordinacích praktických lékařů (PL) a internisty (INT) s průměrným věkem ukazuje tab.č. 4.1.

tabulka číslo 4.1

ZASTOUPENÍ MUŽŮ A ŽEN S PRŮMĚRNÝM VĚKEM		
	Ø věk	počet osob
muž INT	49	31
žena INT	55	19
total INT	51	50
muž PL	59	61
žena PL	64	66
total PL	62	127
muži total	56	92
ženy total	62	85
TOTAL	59	177

U jednoho z PL splňovalo kritérium pouze 27 pacientů, z důvodu zničení dokumentace v roce 2002 při povodních v Praze.

Poměrné zastoupení mužů a žen u praktiků a internistů není signifikantní rozdíl ($p=0.099$).

Průměrný rok narození u INT 1951 a u PL 1940, tím vycházejí výrazně starší pacienti u PL **(**$p<0.001$**),** kde rozdíl je cca 11 let **(**$\eta 2=0.151$). Nejmladšímu pacientovi k roku 2002 bylo 27 a nejstaršímu 84.

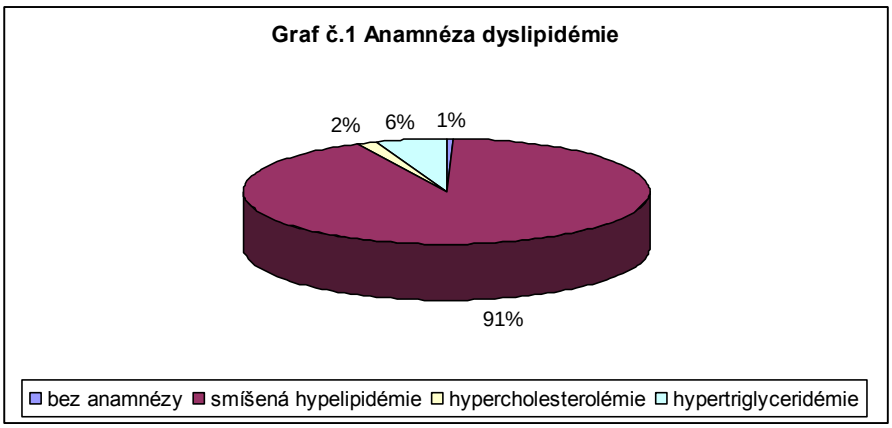
Zastoupení anamnéz dyslipidémie u mužů a žen, u INT a PL shrnuje tabulka č. 4.2.

Tabulka číslo 4.2

ANAMNÉZA DYSLIPIDÉMIE								
	bez anamnézy		smíšená HLP		hypertriglyceridémie		hypercholesterolémie	
žena	1	1,1%	84	91,3%	2	2,2%	5	5,4%
muž	0	0,0%	79	92,9%	1	1,2%	5	5,9%
total muž, žena	1	0,6%	163	92,1%	3	1,7%	10	5,6%
PL	0	0,0%	119	93,7%	2	1,6%	6	4,7%
INT	1	2,0%	44	88,0%	1	2,0%	4	8,0%
total PL, INT	1	0,6%	163	92,1%	3	1,7%	10	5,6%

Nejčastější vyskytovaná anamnéza byla smíšená hyperlipoproteinémie. Stejně tak i u INT a PL. Kolonka „bez anamnézy“ znamená, že v kartě pacienta nebyl uvedený typ dyslipidémie, ale krevní testy odpovídaly poruše lipidového metabolismu a v roce 2002 užíval hypolipidemikum.

Grafické znázornění uvedeno v grafu č. 1.



Tabulky č. 4.3 – 4.6 znázorňují zastoupení mužů a žen v jednotlivých anamnézách. Výskyt anamnéz u PL a INT je zde jen pro doplnění. Signifikantní rozdíly jsou zde u ICHDK (výskyt víc u INT), ICHS (víc u PL) a u hypothyreózy (více u PL). Vzhledem k nerovnoměrnému zastoupení pacientů u PL a INT je toto zjištění nesměrodatné.

tabulka číslo 4.3

	ANAMNÉZA A. HYPERTENZE				ANAMNÉZA DM2			
	bez anamnézy		s anamnézou		bez anamnézy		s anamnézou	
muž	12	13,0%	80	87,0%	72	78,3%	20	21,7%
žena	8	9,4%	77	90,6%	76	89,4%	9	10,6%
total muž, žena	**20**	**11,3%**	**157**	**88,7%**	**148**	**83,6%**	**29**	**16,4%**
PL	10	7,9%	117	92,1%	110	56,6%	17	13,4%
INT	10	20,0%	40	80,0%	38	76,0%	12	24,0%
total PL, INT	20	11,3%	157	88,7%	148	83,6%	29	16,4%

Rozdíl v anamnéze hypertenze mezi muži a ženami je nesignifikantní (p=0,446).

DM prvního typu byl vyřazen z důvodu nepoměrného zastoupení (pouze jeden pacient s touto anamnézou).

Rozdíl mezi muži a ženami v anamnéze DM2 je signifikantní (p=0.045), ODDS ratio=2.347, C=0.149 slabá závislost. U mužů se častěji vyskytovala anamnéza DM2 nežli u žen.

tabulka číslo 4.4

	ANAMNÉZA TIA A CMP				ANAMNÉZA ICHDK			
	bez anamnézy		s anamnézou		bez anamnézy		s anamnézou	
muž	87	94,6%	5	5,4%	80	87,0%	12	13,0%
žena	85	100,0%	0	0,0%	77	90,6%	8	9,4%
total muž, žena	172	97,2%	5	2,8%	157	88,7%	20	11,3%
PL	122	96,1%	5	3,9%	120	94,5%	7	5,5%
INT	50	100,0%	0	0,0%	37	74,0%	13	26,0%
total PL, INT	172	97,2%	5	2,8%	157	88,2%	20	11,3%

Ženy jsou bez anamnézy TIA a CMP (p=0.029), C=0.162 (slabá závislost), ODDS ratio nelze.

Zastoupení mužů a žen s anamnézou ICHDK je nesignifikantní (p=0.446)

tabulka číslo 4.5

	ANAMNÉZA ICHS				ANAMNÉZA IM			
	bez anamnézy		s anamnézou		bez anamnézy		s anamnézou	
muž	63	68,5%	29	31,5%	81	88,0%	11	12,0%
žena	66	77,6%	19	22,4%	82	96,5%	3	3,5%
total muž, žena	129	72,9%	48	27,1%	163	92,1%	14	7,9%
PL	84	66,1%	43	33,9%	116	91,3%	11	8,7%
INT	45	90,0%	5	10,0%	47	94,0%	3	6,0%
total PL, INT	129	72,9%	48	27,1%	163	92,1%	14	7,9%

Zastoupení mužů a žen s anamnézou ICHS je nesignifikantní (p=0.170).

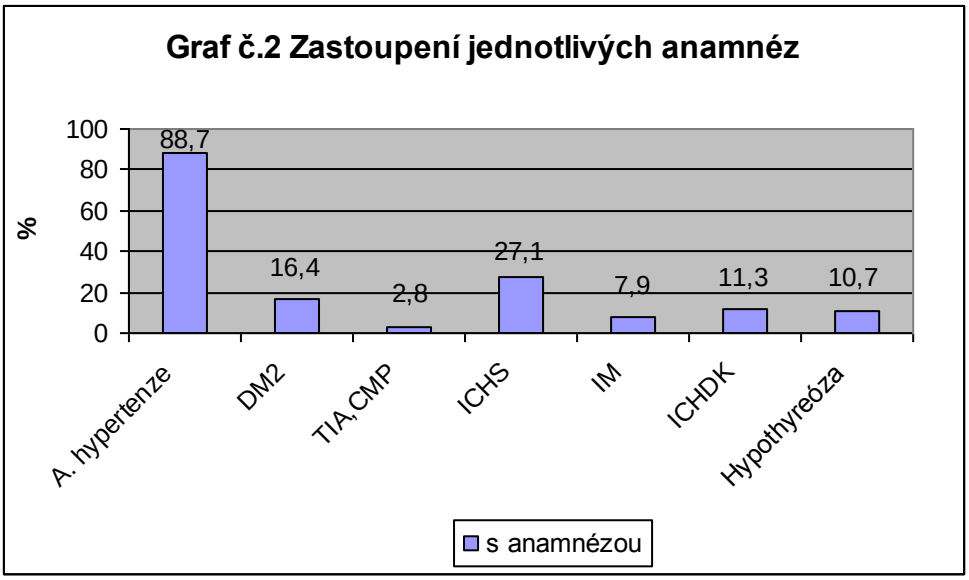
Muži jsou zastoupeny v anamnéze IM častěji, signifikantní jev (p=0.038), C=0.154.

tabulka číslo 4.6

ANAMNÉZA HYPOTHYREÓZA				
	bez anamnézy		s anamnézou	
muž	91	98,9%	1	1,1%
žena	67	78,8%	18	21,2%
total muž, žena	158	89,3%	19	10,7%
PL	108	85,0%	19	15,0%
INT	50	100,0%	0	0,0%
total PL, INT	158	89,3%	19	10,7%

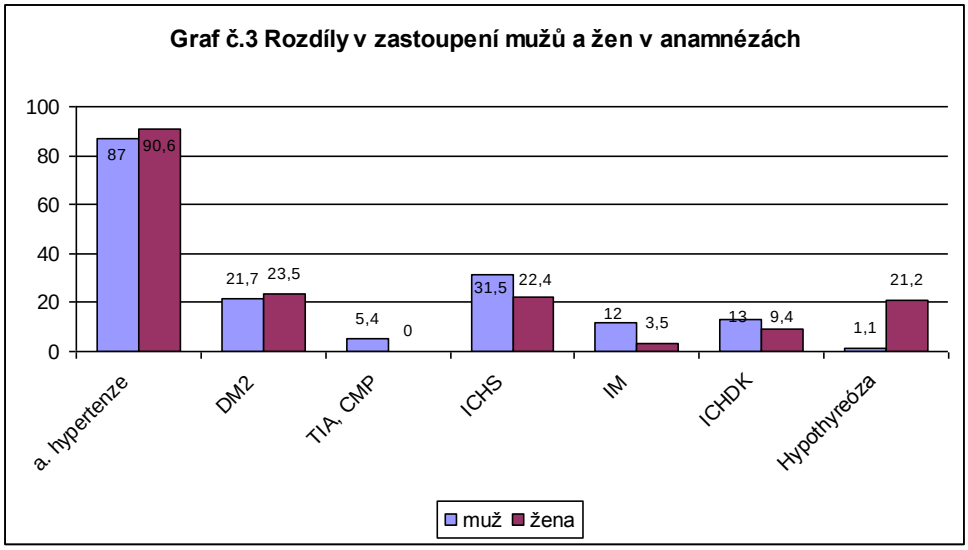
Ženy s anamnézou hypothyreózy jsou více zastoupeny, signifikantní jev ($p<0.001$), C=0.308, ODDS ratio = 24.448

Graf č.2 ukazuje přehledné zastoupení pacientů s anamnézami.



Z anamnéz je nejčastěji zastoupena arteriální hypertenze – celkem 157 osob. Nejmenší zastoupení mají transitorní ischemická ataka (TIA) a cévní mozková mrtvice (CMP) v počtu 5 osob.

Graf č.3 uvádí rozdíly v jednotlivých anamnézách mezi muži a ženami. Z grafu je patrné, že muži jsou zastoupeny vice v anamnézách ICHS, IM, ICHDK.



Tabulka č.4.7 je přehledem výskytu dalších rizikových faktorů vzniku ICHS.

tabulka číslo 4.7

ANAMNÉZA STRES, OBEZITA, RODINNÁ ANAMNÉZA												
	stres				obezita				rodinná anamnéza			
	□		+		□		+		□		+	
muž	81	88,00%	11	12,00%	60	65,20%	32	34,80%	53	57,60%	39	42,40%
žena	81	95,30%	4	4,70%	58	68,20%	27	31,80%	40	47,10%	45	52,90%
total muž, žena	162	91,50%	15	8,50%	118	66,70%	59	33,30%	93	52,50%	84	47,50%
PL	125	98,40%	2	1,60%	90	70,90%	37	29,10%	74	58,30%	53	41,70%
INT	37	74,00%	13	26,00%	28	56,00%	22	44,00%	19	38,00%	31	62,00%
total PL, INT	162	91,50%	15	8,50%	118	66,70%	59	33,30%	93	52,50%	84	47,50%

Rozdíly mezi muži a ženami jsou v těchto případech nesignifikantní: stres (p=0.084), obezita (p=0.670), rodinná anamnéza (p=0.160).

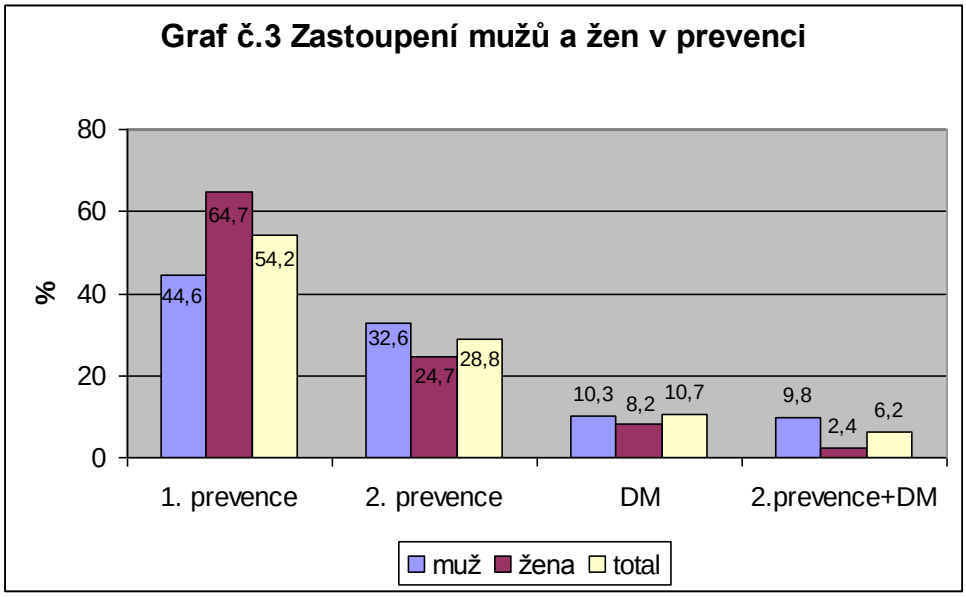
4.3.2. Zastoupení pacientů v jednotlivých prevencích

Tabulka č. 4.8, zařazení pacientů do prevencí, je z důvodů pozdějšího vyhodnocení, zda pacienti dosahují cílových hodnot. Tyto počty jsou směrodatné pro rok 2002. V průběhu let 2002 – 2003 se hodnoty změnily, důvodem je přechod pacientů z primární prevence do sekundární, DM, nebo posílené prevence sek. prevence s DM. V roce 2007 byl konečný počet pacientů v primární prevenci 76, jde tedy o pokles 20 pacientů od roku 2002. Naproti tomu byl zaznamenán vzestup pacientů v kategorii sekundární prevence (z 51 na 61) a v kategorii sek. prevence a DM (z 11 na 25). U samostatné kategorie DM je pokles o 4 pacienty, ale to je způsobeno přechodem do kategorie sek. prevence a DM.

tabulka číslo 4.8

ZAŘAZENÍ PREVENCE								
	primární prevence		sekundární prevence		diabetes mellitus		sek. pr. + DM	
muž	41	44,6%	30	32,6%	12	13,0%	9	9,8%
žena	55	64,7%	21	24,7%	7	8,2%	2	2,4%
total muž, žena	96	54,2%	51	28,8%	19	10,7%	11	6,2%
PL	67	52,8%	43	33,9%	11	8,7%	6	4,7%
INT	29	58,0%	8	16,0%	8	16,0%	5	10,0%
total PL, INT	96	54,2%	51	28,8%	19	10,7%	11	6,2%

Mezi muži a ženami jsou signifikantní rozdíly v zařazení do prevence (p=0.028), C=0.222. Ženy jsou v primární prevenci zastoupeny více než muži, v ostatních případech převažují muži, přehled pak přináší graf.č.3. Největší zastoupení mužů a žen je v primární prevenci.



4.3.3. Vyhodnocení farmakoterapie

Tabulka vyhodnocení farmakoterapie TCH a TAG ukazuje průřez hodnot TCH a TAG s užíváním jednotlivých skupin hypolipidemik a jejich kombinací. Položka „dieta“ byli pacienti, kteří sice v roce 2002 užívali hypolipidemikum, ale většinu roku byli na dietě. Hodnotíme hypolipidemickou léčbu z roku 2002 a výsledky TCH a TAG z roku 2003, stejně se postupuje u dalších let. Hodnoty TCH a TAG hodnotíme cca rok po stanovení léčby hypolipidemika.

V průběhu let 2002-2007 byla farmakoterapie měněna, což ukazují jednotlivé rozdíly v zastoupení osob k jednotlivým skupinám hypolipidemik. Do tabulky je zahrnuto dosažení cílových hodnot pro jednotlivé roky 2002-2007. Cílové hodnoty TCH a TAG byly brány z doporučeného postupu pro praktické lékaře z roku 2004 (u pacientů v primární prevenci TCH < 5,0 mmol/l, u pacientů v sekundární prevenci TCH < 4,5 mmol/l, hodnoty TAG < 2,0).

(Hodnoty LDL-CH a HDL-CH nebyli hodnoceny z důvodů nedostatku dat.)

4.3.3.1. Výsledky farmakoterapie ve vztahu k TCH

Hodnoty TCH se v průběhu let sice postupně snižují, ale přesto pacienti dosáhli cílových hodnot danou farmakoterapií pouze v 9,6%.

V průřezu let nejlépe vychází léčba statiny, která v roce 2007 splňuje cílové hodnoty v 12% ze 136 pacientů.

Největší zastoupení má skupina statinů, kde se počet pacientů v období 2003-2007 zvýšil o 21 pacientů. Naproti tomu je zaznamenán pokles pacientů užívající fibráty, ze 48 v roce 2003 na 17 v roce 2007. Byl zaznamenán i lehký vzestup kombinací hypolipidemik a to zejména kombinace statin a jiné hypolipidemikum - jedná se především o ezetimib a cholestyramin.

U jednotlivých let se celkové počty (totaly počtu osob) pacientů liší. Někteří pacienti nesplnili kritéria pro toto hodnocení, z důvodu nedostatku dat.

4.3.3.2. Hodnocení farmakoterapie ve vztahu k TAG

U hodnot TAG bylo dosažení cílových hodnot vyšší než u TCH, v roce 2007 až 44% ze 167 pacientů.

tabulka
číslo 4.8

VYHODNOCENÍ FARMOKOTERAPIE TCH

	2003			2004			2005			2006				
	TCH (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TCH (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TCH (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TCH (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TCH (mmol/l)	po os
dieta	5,9	4	25%	-	-	-	5,4	1	0%	-	-	-	-	-
statin	6,1	115	10%	5,9	134	12%	5,9	135	9%	5,8	144	6%	5,6	13
statin + jiné	4,2	1	100%	7,1	2	0%	6,0	2	0%	5,8	3	0%	6,0	7
jiné	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,8	2
fibrát	5,8	48	10%	6,2	29	7%	6,1	27	11%	5,9	20	5%	6,1	1
fibrát + statin	7,1	1	0%	-	-	-	7,2	1	0%	6,3	3	0%	5,8	5
total	**6,0**	**169**	**11%**	**5,9**	**165**	**11%**	**5,9**	**166**	**9%**	**5,8**	**170**	**6%**	**5,7**	**16**

tabulka
číslo 4.9

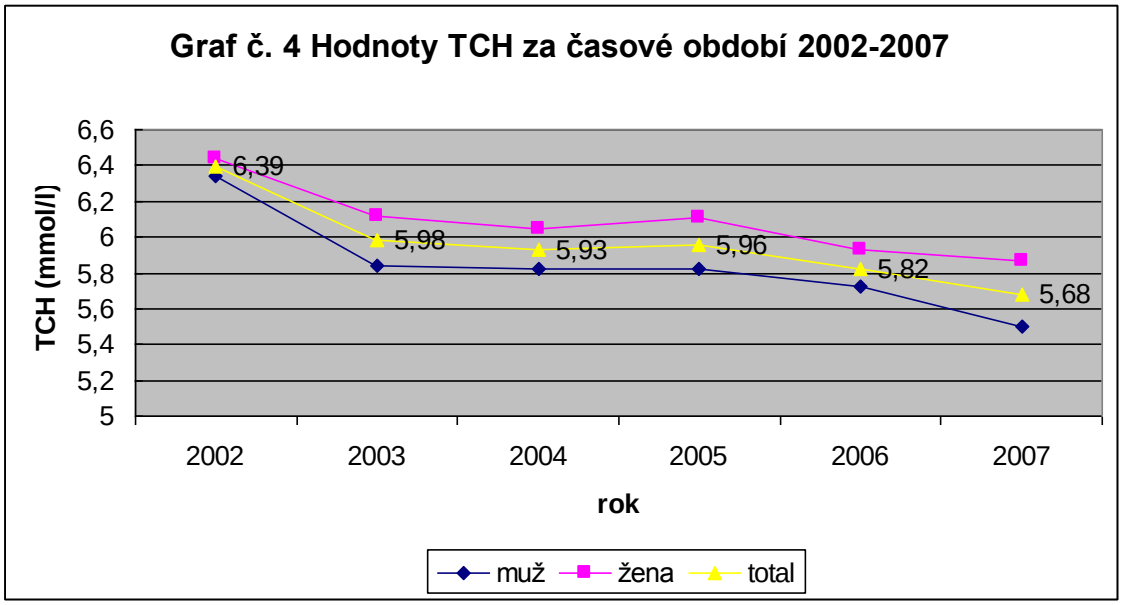
VYHODNOCENÍ FARMOKOTERAPIE TAG

	2003			2004			2005			2006				
	TAG (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TAG (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TAG (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TAG (mmol/l)	počet osob	splnění cílových hodnot (%)	TAG (mmol/l)	po os
dieta	1,3	4	100%	-	-	-	1,5	1	100%	-	-	-	-	-
statin	2,4	115	46%	2,7	134	42%	2,8	135	41%	2,6	144	44%	2,4	13
statin + jiné	0,5	1	100%	1,1	2	100%	1,3	2	50%	0,9	3	100%	3,6	7
jiné	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,8	2
fibrát	2,8	48	38%	2,5	29	41%	2,3	27	48%	1,8	20	65%	1,7	1
fibrát + statin	1,9	1	100%	-	-	-	5,6	1	0%	3,7	3	33%	3,3	5
total	**2,5**	**169**	**46%**	**2,6**	**165**	**42%**	**2,7**	**166**	**44%**	**2,5**	**170**	**47%**	**2,4**	**16**

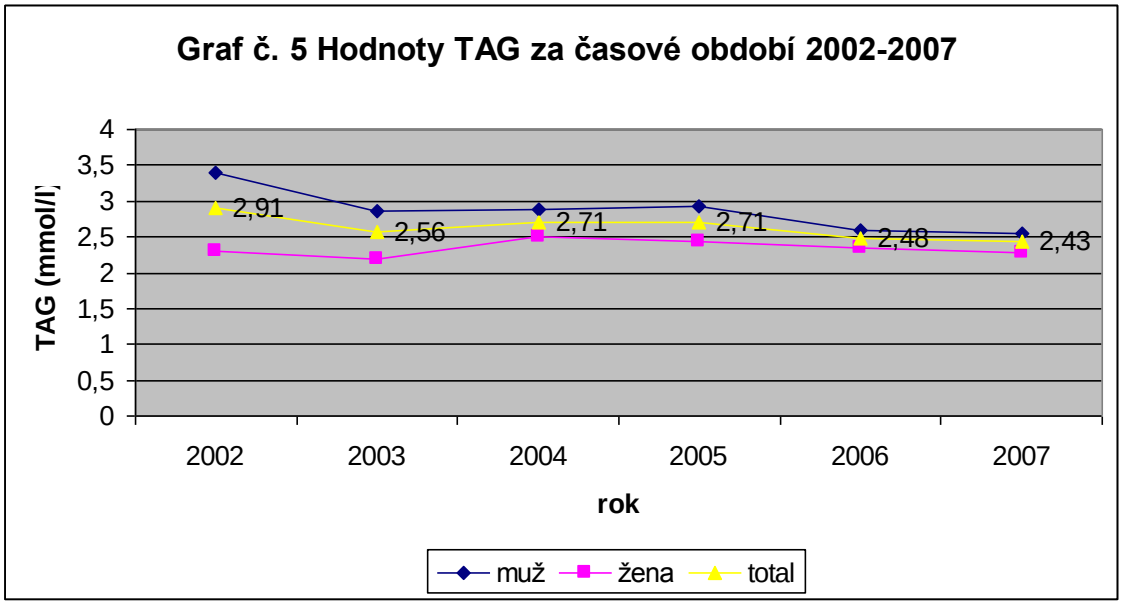
4.3.3.3. Vyhodnocení lipidogramů absolutního TCH a TAG a dosažení cílových hodnot

V příloze č.1-2 jsou přehledné tabulky hodnot totálního cholesterolu a triacylglycerolu a v příloze č.3-4 je uvedeno dosažení cílových hodnot. Hodnoty jsou v tabulkách uvedeny pro jednotlivé skupiny prevence. Jelikož jsou výsledky, poklesu TCH a TAG v jednotlivých skupinách prevence nesignifikantní nejsou zde graficky zpracovány, stejně tak u dosažení cílových hodnot TCH a TAG. Zde uvádím pouze grafické zpracování výsledků mezi muži a ženami.

Hodnoty TCH se v průběhu let signifikantně snižovaly ($p<0,0001$, $\eta 2=0,084$), přesto průměrné hladiny TCH nedosáhly za rok 2002-2007 cílových hodnot. Z grafu č.4 je též patrné, že muži za sledované období měli hodnoty TCH nižší oproti ženám. Muži v roce 2007 v průměru skončili na hodnotě TCH 5,5 mmol/l, ženy TCH 5,9 mmol/l. Signifikantní je pokles TCH během let, ale v kombinaci s jednotlivou kategorií prevence nikoliv, tzn. stejně rychlý pokles ve všech skupinách.

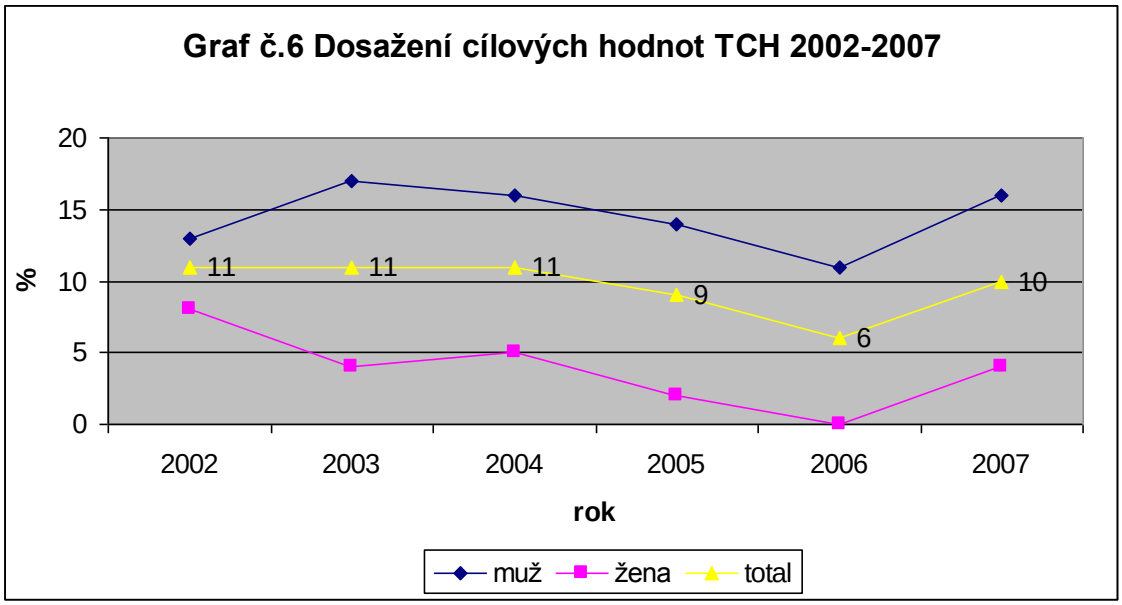


U hodnot TAG je pokles nesignifikantní. U mužů je ale pokles patrnější z grafu. V roce 2002 dělal průměrný TAG u mužů 3,4 mmol/l, v roce 2007 2,5 mmol/l. U žen se prakticky, až na lehké výchylky, držely hodnoty TAG na 2,3 mmol/l. Ženy tedy pokles během let nezaznamenaly, ale jejich hodnoty TAG se více blížily cílovým hodnotám.

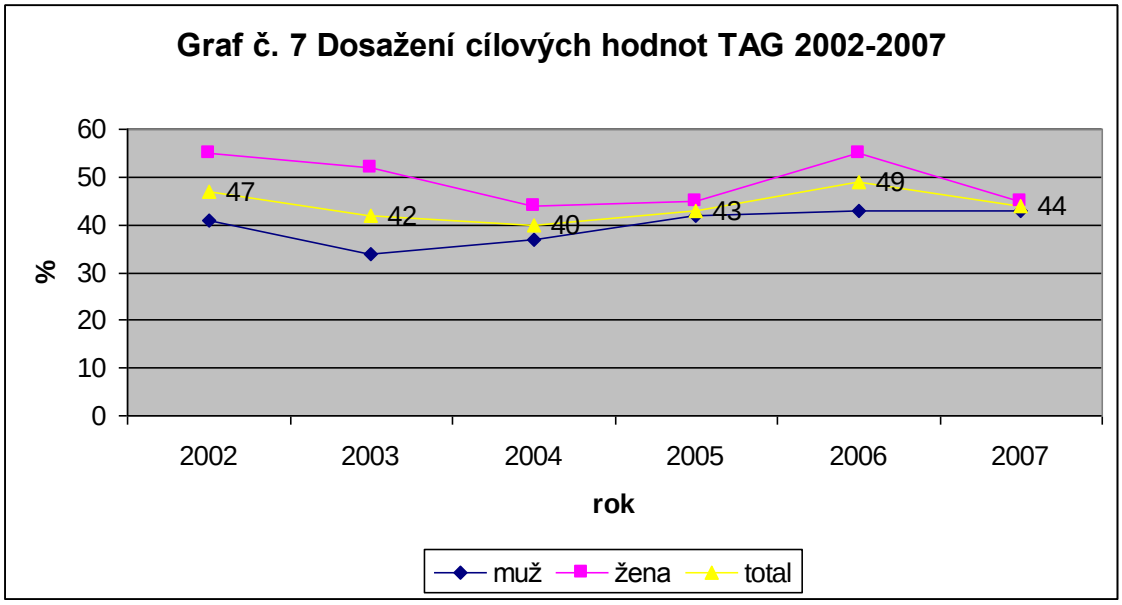


U dosažení cílových hodnot je signifikantní rozdíl mezi muži a ženami (p=0,004, η2=0,049). Muži lépe dosahují cílových hodnot než ženy. U mužů jde vývoj od roku 2002 z 13% na 16% v roce 2007. U žen je dokonce zaznamenán pokles od 2002 z 8% na 4%. V roce 2006 ženy neměly kompenzován TCH vůbec.

Z průměrných dosažených hodnot TCH v procentech plyne, že pouze každý desátý pacient měl v průměru let 2002-2007 dostatečně kompenzované hladiny TCH.

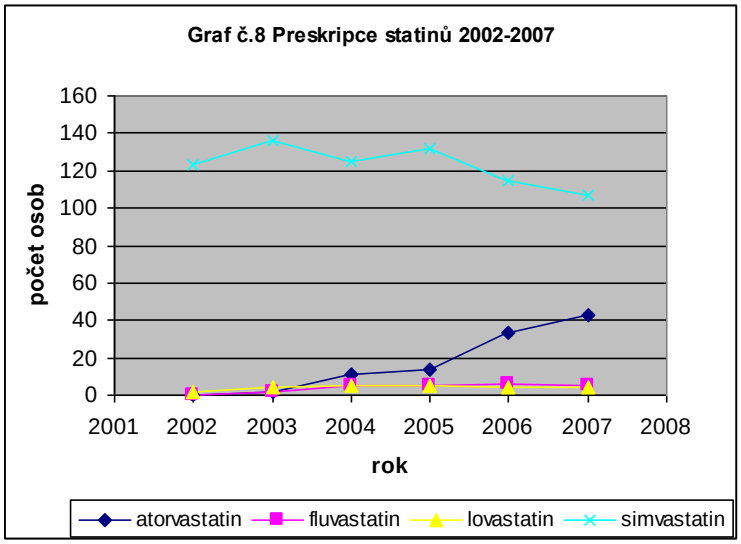


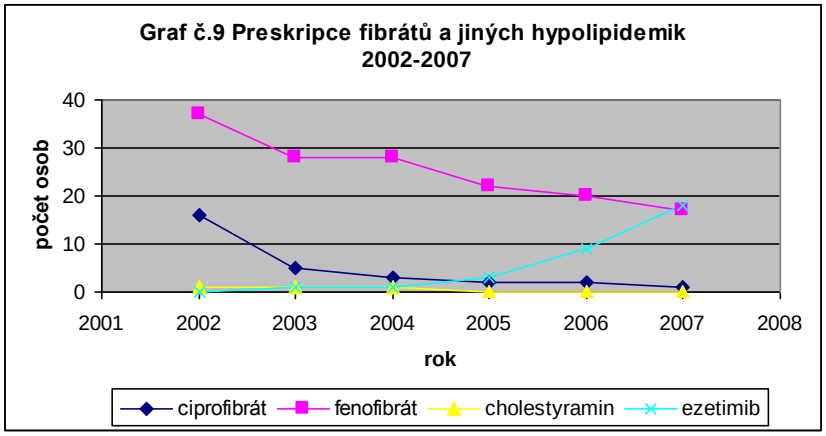
Rozdíly v pohlaví u dosažení cílových hodnot TAG byly nesignifikantní. Přesto z grafu je možné vidět, jak pacienti v průběhu let cílových hodnot dosahovali. U mužů se dosažení pohybovalo od 41% v roce 2002 na 43% v roce 2007. U mužů se zvýšil počet pacientů s dosažením cílových hodnot TAG. Ženy cílových hodnot hladin TAG na počátku roku 2002 dosahovaly z 55%. V roce 2007 ale ženy dosahovaly cílových hodnot ze 45%. Žen, na začátku sledovaného období, splňovalo cílové hodnoty TAG více, než tomu bylo na konci sledovaného období v roce 2007.



4.3.3.4. Přehled farmakoterapie 2002-2007

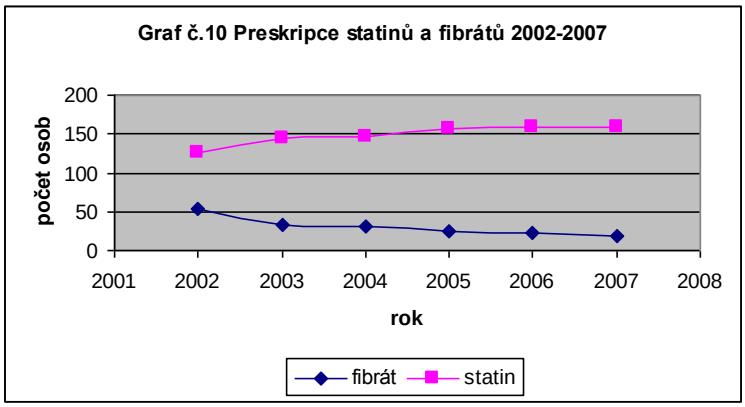
Farmakoterapii v 2002-2007 s průměrnými dávkami léčiv ukazuje tab.č. 4.9.
Statiny se staly nejužívanějšími hypolipidemiky (83,6%). Nejčastěji předepisovaným léčivem ze skupiny statinů a vůbec ze všech hypolipidemik byl simvastatin 83,1%. Ze skupiny fibrátů byl nejpředepisovanějším léčivem fenofibrát.
Přehlednějším znázorněním jsou grafy č. 8 – 10





U grafu č.8 stojí za zmínku pomalý nástup atorvastatinu na úkor simvastatinu.

U grafu č.9 je znát pozvolný pokles preskripce fibrátů vůbec, což dále naznačuje i graf č.10. Od roku 2004 je zde vidět nástup nového hypolipidemika ezetimibu, který se předepisoval nejčastěji do kombinací se statiny.



Z kombinační léčby hypolipidemik byly zastoupeny tyto kombinace:

- statin + ezetimib – 14 osob v roce 2007,
- statin + cholestyramin – v roce 2003 ho naposledy užívala 1 osoba,
- statin + fibrát – 5 osob v roce 2007.

tabulka
číslo
4.10

FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDÉMIE 2002 - 2007

		2002		2003		2004		2005		2006		
		Ø dávka (mg)	počet osob	Ø dávka (mg)	počet osob	Ø dávka (mg)	počet osob	Ø dávka (mg)	počet osob	Ø dávka (mg)	počet osob	Ø dáv
FIBRÁT	ciprofibrát	100,0	16	100,0	5	100,0	3	120,0	2	120,0	2	10
	fenofibrát	188,0	37	193,3	28	192,2	28	196,1	22	214.3	20	22
	total fibrát	**-**	**53**	**-**	**33**	**-**	**31**	**-**	**24**	**-**	**22**	
STATIN	atorvastatin	-	-	25,0	2	19,1	11	20,0	14	18,5	33	2
	fluvastatin	-	-	60,0	2	72,0	5	72,0	5	73,3	6	7
	lovastatin	20,0	2	20,0	4	20,0	5	20,0	5	20,0	4	2
	simvastatín	19,7	123	22,4	136	23,6	125	25,2	132	24,0	115	2
	total statín	**-**	**125**	**-**	**144**	**-**	**146**	**-**	**156**	**-**	**158**	
JINÉ	cholestyramín	12,0 (g)	1	12,0 (g)	1	12,0 (g)	1	-	-	-	-	
	ezetimib	-	-	10,0	1	10,0	1	10,0	3	10,0	9	1

5. Diskuze

Analýza ambulantní léčby pacientů s dyslipidémií představuje soubor pacientů, u nichž je sledována úspěšnost léčby poruch lipidového metabolismu, z hlediska dosažení cílových hodnot lipidů v krvi, dané jednotlivými odbornými doporučeními.

Musí být přihlédnuto k faktu, že se jedná o retrospektivní studii. Tedy data o expozici a účinku léčiva vznikla dříve, nežli testování dané asociace. Podmínky a metody při sběru dat nelze předem definovat a tak dokumentace z tohoto důvodu nemusí být úplná (se všemi potřebnými údaji).

Menším zádrhelem při sbírání dat byla obtížnost přístupu do databází lékařů. Pouze 1 lékař měl počítačovou databázi (informace byly vytisknuty a založeny v kartě pacienta). Jednalo se o lékaře, jehož záznamy byly v srpnu 2002 vyplaveny povodní. Z tohoto důvodu je soubor pacientů o něco chudší (pouze 27 pacientů odpovídalo vstupním kritériím). Informace z počítačové databáze měly psanou přehlednou preskripci léčiv po jednotlivých návštěvách, ale zase byly strohé a často obsahovaly neúplné informace o provedených vyšetřeních. Přesto se tento typ dokumentace ukázal jako jeden z těch přehlednějších. Odpadlo mnohdy náročné čtení písma a poznámek lékařů.

Ostatní 3 lékaři počítačovou dokumentaci pacientů nevedli. Některá vyšetření byla psána na počítači, většina však ručně, což se ukázalo za časově náročnější. Tento typ dokumentace měl špatnou orientaci a také lékařská vyšetření mnohdy nebyla chronologicky řazena. Díky malé přehlednosti mohlo dojít k neúplnosti záznamů v diplomové práci.

Osloveno bylo 8 lékařů, ze kterých byli tedy jen 4 vstřícní poskytnout informace potřebné pro vypracování této diplomové práce.

Dalším časově náročným bodem byla velká vytíženost lékařů. Domluvené schůzky probíhaly nepravidelně. Nešlo tedy o souvisle nasbíraná data. Sbírání informací od jednoho lékaře trvalo přibližně 2 měsíce.

Dalším faktem je, že sledovanou skupinu pacientů tvoří relativně malá skupina. Z hlediska výpovědní hodnoty by k tomu mělo byt přihlédnuto.

Muži jsou zastoupeny v počtu 92 pacientů (52%), ženy v počtu 85 pacientů (48%). Průměrný věk u žen byl 62, u mužů 56. Tito pacienti jsou rizikovou skupinou vzniku ICHS, zejména muži od středního věku a ženy po menopauze. (2)

Největší zastoupení z dyslipidémií má smíšený typ (91%) viz. graf. č.1 (36)

Nejčastější vyskytovanou anamnézou byla arteriální hypertenze, která byla zastoupena až v 88,7 %, druhou anamnézou byla ICHS 27% a z toho 29% pacientů prodělalo akutní infarkt myokardu, jako akutní formu onemocnění ICHS viz. graf č.2. Zdaleka nejčastější příčinou úmrtí na KVO, v ČR i v dalších vyspělých zemí světa, je ateroskleróza, která manifestuje v nemoci, jakými jsou arteriální hypertenze, ICHS, ICHDK, CMP. Muži jsou aterosklerotickým onemocněním vystaveni častěji než ženy ve fertilním věku. Mužské pohlaví tedy patří do neovlivnitelných rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy. Podařilo se nám zařadit pacienty okolo 60 let věku, kde se KVO onemocnění vyskytuje častěji u mužů. V menopauze u žen dochází k vzestupu hladin TCH, LDL-CH, stejně tak i TAG a snižují se i hodnoty HDL-CH. Rozdíly ve výskytu těchto onemocnění mezi premenopauzálními ženami a věkově odpovídajícími muži se výrazně mění po menopauze a později se i vyrovnává (43). Podle subanalýz velkých intervenčních studií vyplývá, že ženy profitují z hypolipidemické léčby minimálně stejně jako muži (12). Z grafu č. 3 je zřejmé, že muži jsou zastoupeni anamnézách CHS, IM, ICHDK častěji než ženy (9, 30, 31, 32, 33).

Anamnéza hypothyreózy se častěji vyskytovala u žen. U starších žen při nálezu HLP je vždy třeba vyšetřit hladiny TSH (tyreotropin) k vyloučení hypothyreózy, která je zejména u této skupiny osob velmi častou příčinou zejména izolované hypercholesterolémie. (36) V rámci odhalení sekundárních dyslipidémií, i když v praxi není příliš vysoký, se provádí další vyšetření, především glykémie (odhalení diabetické dyslipidémie) a právě tak i zmiňovaná TSH. (2, 9, 33, 36)

Dalšími zastoupenými rizikovými faktory byly stres, obezita (33% ze 177 pacientů) a pozitivní rodinná anamnéza u 47,5% z 177 pacientů (z toho 53% žen). Stres a obezita patří do ovlivnitelných rizikových faktorů a měla by být korigována vhodným režimovým opatřením (9, 31, 32, 33). Jelikož obezita přináší řadu komplikací (KVO, respirační, pohybové atd.), které mohou snížit kvalitu života a zkrátit i jeho délku (2). Podobně tak zanechání kouření, v roce 2002 k tomu bylo vyzváno 46 pacientů (26%), a 37% z těchto pacientů v roce 2007 uvedlo, že jsou již nekuřáci. Kouření zvyšuje riziko

aterosklerózy často více než samotná dyslipidémie. Stop kouření může snížit hodnotu SCORE přibližně o polovinu, aniž by se změnila hodnota cholesterolu (33). Rodinná anamnéza patří do skupiny neovlivnitelných rodinných faktorů (výskyt projevů aterosklerózy ve věku do 55 let u mužských příbuzných a do 65 let věku u ženských příbuzných). (9, 12, 36)

Nejpočetnější zastoupení pacientů je v primární prevenci (54,2%), v sekundární prevenci 28,8%, v sekundární prevenci s DM 2. typu 6,2%, ve skupině diabetiků bez anamnézy ICHS je 10,7%. U nemocných s diabetes mellitus je velmi vysoký výskyt dyslipidemie. Kardiovaskulární komplikace u osob s DM jsou 3–5x častější než u nediabetiků. Včasná diagnostika DLP a její adekvátní léčba má zásadní význam pro zlepšení prognózy těchto nemocných. (38)

Nejvíce jsou zastoupeni v rámci sekundární prevence (32,6%), sekundární prevence + DM 2. typu (13%) a DM 2. typu (9,8%), muži. Ženy jsou početnější v primární prevenci. Muži tedy mají větší zastoupení v rámci sekundární prevence ICHS. (36, 40)

Hodnoty TCH za období 2002-2007 se pomalu snižovaly (graf.č.4) v průměru z 6,39 mmol/l na 5,68 mmol/l, což znamená pokles hodnot o 11,2% za 5 let období. V případě hodnot TAG se jednalo také o pokles, z 2,91 mmol/l na 2,43 mmol/l, o 16,5%. Tyto poklesy hladin jsou zapříčiněny vhodnou farmakoterapií. Rozdíly byly v hodnotách TCH a TAG u mužů a žen. U mužů šlo v případě TCH o 13% pokles (6,34 mmol/l na 5,5 mmol/l), u žen o 9% (6,44 mmol/l na 5,87 mmol/l). U hodnot TAG tomu bylo u mužů o 25% pokles (3,4 na 2,55 mmol/l). Ženy v tomto případě pokles ani nezaznamenaly, jednalo by se o pokles méně než 0,1 % (2,3 na 2,28 mmol/l).

Muži v případě TCH dopadli lépe než ženy. Naproti tomu ženy, ačkoliv se prakticky jejich hodnoty nezměnily, vyšly s nižší hladinou hodnot TAG než muži. Ale pokles TAG u mužů o 25% také není bezvýznamný.

Dosažení cílových hodnot pro tyto lipidy, ale není nijak veselý, byť zaznamenaný pokles je signifikantní alespoň u TCH.

Z grafu č.6 je patrné, že muži dosahují cílových hodnot TCH více než ženy. U žen dochází v menopauze ke změnám hladin lipidového spektra. Tyto změny lipidového spektra jsou spojené s estrogenovým deficitem, který má zřejmý aterogenní potenciál.

Z průměrných dosažených hodnot TCH v procentech (graf č.6, 10%) plyne, že každý desátý pacient měl v průměru let 2002-2007 dostatečně kompenzované hladiny TCH. Pouze každý desátý pacient splňoval cílové hodnoty lipidů v souvislosti s tím, v jaké byl prevenci. Dosažení cílových hodnot u TAG je nesignifikantní.
Viz. přílohy 1-4.

Z farmakoterapie u TCH nejlépe dosahovali cílové hodnoty pacienti užívající statiny, v roce 2007 jde o 12% pacientů z 136 (tab.č. 4.8). Celkem za období 2002-2007 je to dosažení cílových hodnot v 9,8 % u statinů. Hladiny TCH za těchto 5 let se držely na nižších hladinách než u ostatních hypolipidemik, kromě vstupního roku 2002.

V roce 2001 byl přelom v preskripci hypolipidemik. Jedná se o zrušení preskripčních omezení na některé statiny (lovastatin, simvastatin). Praktický lékař smí tyto léčiva sám předepisovat pouze v sekundární prevenci (39). Další změnou v roce 2005 je, že praktickým lékařům je umožněna preskripce atorvastatinu (10 a 20 mg), simvastatinu (10, 20 a 40 mg), fluvastatinu (20 a 40 mg) a lovastatinu (20, 40 a 80 mg). Preskripce je indikována u nemocných s hypercholesterolemií, manifestní aterosklerózou či diabetem v případě, že celkové desetileté kardiovaskulární riziko úmrtí nemocného podle systému SCORE platného v ČR je větší než 5 %. Toto riziko musí být při iniciaci léčby uvedeno v chorobopise (44).

Léčbou statiny se dosáhlo za sledované období hodnot TCH 5,6 mmol/l a u fibrátů skončili na hodnotách 6,1 mmol/l.

U farmakoterapie TAG zase nejlépe vychází terapie fibráty, která za rok 2002-2007 v průměru vystoupala až na 54,8% splnění cílových hodnot. Faktem ale i tak zůstává, že počet pacientů užívající fibráty klesl o 35,4% (ze 48 na 17). U terapie statiny splnilo cílové hodnoty v průměru 42,8% pacientů. I když se léčbou fibráty lépe dosahovalo cílových hodnot TAG, tak statiny byly předepisovanějšími léčivy na dyslipidémie. Pro tento trend svědčí, že četné studie na statiny více pozitivně ovlivňují incidenci velkých KVO příhod a i celkovou mortalitu (viz. terapeutická hodnota dyslipidemik str. 18). Fibráty se indikují v případě hodnot TAG nad 4 mmol/l a hodnotami HDL-CH < 1 mmol/l. (9, 33).

U fibrátů se tedy prokazatelně snižují hladiny TAG (viz tab.č. 4.9), kde hladina TAG klesla o 1,1 mmol/l (60,7%) za sledované období. U statinů se tyto hodnoty neklesly pod 2,4 mmol/l.

Statiny byly nejčastěji předepisovaná skupina hypolipidemik 83,6% (tab. č. 4.10). Ze skupiny statinů byl nejvíce užívaným léčivem simvastatin 83,1% (průměrná dávka 23,1 mg). Po celé období 2002-2007 ho v průměru užívalo 123 pacientů. Dalším v roce 2002 předepisovaným hypolipidemikem byl lovastatin, ale pouze v počtu 2 osob. Od roku 2003 se v preskripci objevily atorvastatin a fluvastatin. Pouze u atorvastatinu se zaznamenal nárůst spotřeby o 95,3%. Na druhou stranu simvastatin, byť nejčastěji předepisován vůbec, zaznamenal pokles spotřeby o 13%. Atorvastatin ve studiích s ostatními statiny vykazoval vyšší snížení hladin celkového cholesterolu, LDL-CH a TAG. Mezi jinými důvody může i být vyšší adherence pacientů k léčbě, dána jeho dlouhým biologickým poločasem.

Skupina fibrátů zaznamenala od roku 2002 pokles preskripce o 34%, zatím co statiny zaznamenaly nárůst o 21,4% (Graf č.10). Je to dáno pozitivnějším účinkem statinů na lipidové spektrum, což je dokázáno na mnohých mortalitních studiích.

Ze skupiny fibrátů byl nejpředepisovanějším fenofibrát.

Ze skupiny „jiných hypolipidemik“, se od roku 2003 objevil ezetimib, který do roku 2007 zaznamenal nárůst o 94,5%. Ezetimib byl předepisován do kombinací se statiny (v roce 2007 tuto kombinaci užívalo 14 pacientů). Pouze v roce 2007 se ve 4 případech objevil v monoterapii. Ezetimib v monoterapii je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární hypercholesterolémií, u kterých není podávání statinu považováno za vhodné nebo není tolerováno. Častěji se ale ezetimib předepisuje do kombinace se statiny, kde se efekt snížení hladiny LDL-CH může až zdvojnásobit (7).

Závěrem je nutno podotknout, že tyto hypolipidemika v praxi často nedosahují takového snížení hodnot lipidů, jako to dokazují četné klinické studie.

Je těžké se domnívat, co je důvodem tak malé úspěšnosti. Možná non-complaince, hladiny lipidů pacient nevidí, aterosklerotické onemocnění nebolí, proto potřeba pravidelné hypolipidemické dávky může být opomínána. Mnohdy se na tom mohou podílet i lékaři s menší snahou dosahovat cílových hodnot. Ale podílí se na tom i dnešní moderní doba, spěch, stres, nezdravá strava, málo pohybu a návyk na nikotinu. To vše může zhoršovat prognózu pacienta dožít se vysokého věku v potřebné kvalitě života.

Dodržování doporučených postupů jak je to jen maximálně možné, by byl přístup většího zefektivnění péče o pacienty. Guidelines nejsou přímo dogmatem, který lékaři

musí slepě dodržovat. Jde o to léčit konkrétního pacienta, jeho konkrétní problémy a nalézt vhodný kompromis mezi optimální léčbou a těmito doporučeními.

Doporučené postupy se sestávají vždy z nejnovějších klinických studií. Ale i tyto studie a z nich vycházející guidelines stárnou. Je třeba se stále dívat dopředu, vzdělávat se a být bdělí novinek, které ohledně „modernější“ léčby přicházejí.

6. Závěr

- Největší zastoupení pacientů z dyslipidémií má smíšený typ, 91%.
- Nejvíce pacientů spadalo do primární prevence 54,2%, v sekundární prevenci 28,8%, v sekundární prevenci s DM2.typu 6,2%, skupina DM 2. typu bez anamnézy ICHS bylo 10,7%.
- Hodnoty TCH za období 2002-2007 pomalu snižovaly v průměru z 6,39 mmol/l na 5,68 mmol/l, což znamená pokles hodnot o 11,2% za 5 let období. V případě hodnot TAG se jednalo také o pokles, z 2,91 mmol/l na 2,43 mmol/l, o 16,5%.
- U mužů byla zaznamenána lepší kompenzace TCH než u žen. U mužů šlo o pokles hodnot TCH o 13% (6,34 mmol/l na 5,5 mmol/l), u žen o 9% (6,44 mmol/l na 5,87 mmol/l).
- U hodnot TAG zaznamenali pokles pouze muži o 25% (3,4 na 2,55 mmol/l). Ženy stagnovali na hodnotách 2,3 mmol/l.
- Cílových hodnot TCH dosahovali lépe muži než ženy. U mužů jde vývoj od roku 2002 z 13% na 16% v roce 2007. U žen je dokonce zaznamenán pokles od 2002 z 8% na 4%.
- Z průměrných dosažených hodnot TCH v procentech plyne, že pouze každý desátý pacient měl v průměru let 2002-2007 dostatečně kompenzované hladiny TCH.
- Nejlepších výsledků cílových hodnot bylo dosaženo terapií statiny. V roce 2007 dosáhlo cílových hodnot s touto terapií 12% pacientů. Za celé období 2002-2007 dosahuje cílových hodnot 9,8 % pacientů.
- U farmakoterapie TAG nejlépe vycházela terapie fibráty, která za rok 2002-2007 vystoupala až na 54,8% splnění cílových hodnot.
- Nejčastěji předepisovanými hypolipidemiky byly statiny 83,6%.
- Ze skupiny statinů byl nejčastěji předepisován simvastatin 83,1%.

7. Použitá literatura a informační zdroje

1. Silbernagl S., Lang F., Atlas patofyziologie člověka, 1.vyd. Praha 2001, Grada Publishing, 246-249
2. Bureš J., Hotáček J., a kol., Základy vnitřního lékařství, 1. vyd. Praha 2003, nakladatelství Galén, 621-631
3. www.uzis.cz, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
4. Lüllmann H., Mohr K., Wehling M., Farmakologie a toxikologie, 2. vyd. Praha 2004, Grada Publishing, 238-244
5. Lincová D., Farghali H., a kol., Základní a aplikovaná farmakologie, 2. vyd. 2007, Galén, 261-270
6. Ledvina M., Stoklasová A., Cerman J., Biochemie pro studující medicíny I.díl, 1.vyd. Praha 2005, nakladatelství Karolinum, 182-186
7. Vítovec J., Špinar J., a kol., Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění, 2.vyd 2004, Grada publishing, 173-182
8. AISLP
9. Češka R., Herber O., Skoupá J., a kol., Dyslipidémie, doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2004; ISBN: 80-903573-4-2
10. Hartl J., Doležal M., Krinková J., a kol., Farmaceutická chemie III., Praha 2006, nakladatelství Karolinum, 42-51
11. Katzung B.G., a kol., Základní a klinická farmakologie, 8.vyd. 2 české, Praha 2006, nakladatelství H&H Vyšehradská, 553-566
12. Češka R., Diagnostika a léčba hyperlipoproteinémií, Praha 2002, nakladatelství Triton
13. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, The New England Journal of Medicine, vol 333, November 16, 1995 (N Engl J Med 1995;333:1301-7.)
14. Downs J.R., Clearfield M.,Weis S., et al., Primary prevention of acuty coronary events with lovastatin in men with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/ texCAPS. JAMA. 1998;279(20):1615-1622 (doi:10.1001/jama.279.20.1615)
15. Sever P.S., Danhlöf B., Poulter N.R., et al., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-

average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial, The Lancet, vol361, April 5, 2003, 1149-1158

16. Widimský J., Statiny v sekundární prevenci, Remedia 2004;14:166-176
17. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al., The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patiens with average cholesterol levels, The New England Journal of medicine, vol 335, (N Engl J Med 1996;335:1001-9.)
18. Kjekshus J., Pedersen T.R., Berg K., et al., Scandinavian Simvastatin survival study Group, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary Artury disease (4S), Lancet 1994;344:1383-9
19. Matoulková P., Atorvastatin v primární prevenci kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků 2.typu (studie CARDS), Remedia 2005;15:441-442
20. Kvapil M., Subanalýza Heart Protection Study – simvastatin jako součást léčby pacientů s diabetes mellitus, Remedia 2004;14:211-212
21. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al., Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis, JAMA. 2004;291:1071-1080
22. Shepherd J., Blauw G.J., MurphyM.B., et al., Pravastatin in elderly individuals at risk of vaskular disease (PROSPER): a randomised controlled trial, Lancet 2002; 360: 1623–30.
23. Perlík F., Základy farmakologie, 1. vyd., Praha 2005, nakladatelství Galén, 131-133
24. Frick M.N., Elo O., Hasla K., et al., Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease, N Engl J Med 1987;317:1237-45
25. Rubins H.B., Robins S.J., Iwane M.K., Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial, N Engl J Med 1999;341:410-8
26. Matoulková P., Studie FIELD-účinek dlouhodobé terapie fenofibrátem na výskyt kardiovaskulárních příhod u 9795 pacientů s diabetem 2.typu, Remedia 2006;16: 205-207
27. The 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; 1849-1861
28. www.svl.cz, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

29. www.cls.cz, Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Turkyně
30. Cífková R., a kol., Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku, Společné doporučení českých odborných společností 2000, Cor Vasa 2000; 42(10): K225/K234
31. Býma s., Hradec J., Herber O., Prevence kardiovaskulárních onemocnění, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2005, ISBN: 80-903573-5-0
32. Cífková R., Býma S., Češka R., a kol., Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku, Supplementum Cor Vasa 2005; 47(9): 3–14
33. Vaverková H., Soška V., Rosolová H., a kol., Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu 2007, Cor Vasa 2007; 49(3): K73-K86
34. Karen I., Souček M., Metabolický syndrom – diagnostika a léčba, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2007, ISBN:80-86998-11-8
35. Urbanová Z., Šimánek M., Freiberger T., a kol., Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu 2008, Cor Vasa 2008; 50(2): K41-K47.
36. Marek J., a kol., Farmakoterapie vnitřních nemocí, 2.vyd. 1998, Grada publishing, 25-27, 469-489
37. Špinar J., Vítovec J., Ischemická choroba srdeční, grada publishing
38. Soška V., Léčba dyslipidemie u diabetiků, Interní Med., 2007; 4, 163 - 166
39. Češka R., Léčba hyperlipidémií v primární a sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, Interní Med., 2001; 9, 401-406
40. Želízko M., Vojáček J., Kala P., Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v České republice 2005, 2007, www.uzis.cz
41. Rocker P.,M., Danielson E., Fosneca F.A.H., et al., Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein, N Engl J Med 359:2195-2207
42. Cannon Ch.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al., Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes, N Engl J Med 2004;350:1495-504.
43. Bambus M., Postmenopauza a HRT, Medicína 10 (2001)/ roč. VIII, str. 12, 14, 15

44. Hamouz Z., Hodnocení kardiovaskulárního rizika a nové možnosti léčby statiny, www.edukafarm.cz, 11. 9. 2005

8. Přílohy diplomové práce

Příloha č.1: Hodnoty TCH v jednotlivých prevencích 2002-2007

Descriptive Statistics

	se...	kriterium_posilene_2002	Mean	Std. Deviation	N
TCH_2002	muž	primární prevence	6,137317	1,3764974	41
		sekundární prevence	6,204667	1,5683458	30
		DM kriterium	7,245250	3,9928632	12
		sekundární prevence + DM	6,556667	1,0683749	9
		Total	6,344815	1,9445984	92
	žena	primární prevence	6,317273	1,0981828	55
		sekundární prevence	6,856995	2,2721274	20
		DM kriterium	6,201429	1,0755220	7
		sekundární prevence + DM	6,510000	,7636753	2
		Total	6,440713	1,4539143	84
	Total	primární prevence	6,240417	1,2211935	96
		sekundární prevence	6,465598	1,8872647	50
		DM kriterium	6,860684	3,2243003	19
		sekundární prevence + DM	6,548182	,9858075	11
		Total	6,390585	1,7237300	176
TCH_2003	muž	primární prevence	5,5768	1,05384	41
		sekundární prevence	5,7113	1,25313	30
		DM kriterium	6,7417	2,63019	12
		sekundární prevence + DM	6,3067	1,13463	9
		Total	5,8440	1,45031	92
	žena	primární prevence	5,9827	1,02129	55
		sekundární prevence	6,5460	2,10555	20
		DM kriterium	6,0000	,99852	7
		sekundární prevence + DM	6,1450	,62933	2
		Total	6,1221	1,35194	84
	Total	primární prevence	5,8094	1,04939	96
		sekundární prevence	6,0452	1,67900	50
		DM kriterium	6,4684	2,16681	19
		sekundární prevence + DM	6,2773	1,03623	11
		Total	5,9768	1,40714	176
TCH_2004	muž	primární prevence	5,930	1,3796	41
		sekundární prevence	5,670	1,2172	30
		DM kriterium	5,950	1,4117	12
		sekundární prevence + DM	5,674	1,4691	9
		Total	5,823	1,3254	92
	žena	primární prevence	5,987	,9897	55
		sekundární prevence	5,993	,9407	20
		DM kriterium	6,607	1,2198	7
		sekundární prevence + DM	6,360	,5091	2
		Total	6,049	,9912	84
	Total	primární prevence	5,962	1,1657	96
		sekundární prevence	5,799	1,1160	50
		DM kriterium	6,192	1,3490	19
		sekundární prevence + DM	5,799	1,3526	11
		Total	5,931	1,1799	176
TCH_2005	muž	primární prevence	5,8676	,94488	41
		sekundární prevence	5,5373	1,05840	30
		DM kriterium	6,9367	2,54341	12
		sekundární prevence + DM	5,0767	1,17471	9
		Total	5,8220	1,37809	92
	žena	primární prevence	6,0191	1,01074	55
		sekundární prevence	6,3420	2,40283	20
		DM kriterium	6,1586	,66467	7
		sekundární prevence + DM	6,2550	,50205	2
		Total	6,1132	1,42844	84
	Total	primární prevence	5,9544	,98097	96
		sekundární prevence	5,8592	1,74937	50
		DM kriterium	6,6500	2,06136	19
		sekundární prevence + DM	5,2909	1,16463	11
		Total	5,9610	1,40591	176
TCH_2006	muž	primární prevence	5,712	1,1129	41
		sekundární prevence	5,665	1,1387	30
		DM kriterium	5,895	1,0639	12
		sekundární prevence + DM	5,720	1,1587	9
		Total	5,722	1,1034	92
	žena	primární prevence	5,977	,8753	55
		sekundární prevence	5,848	,7181	20
		DM kriterium	5,824	,7260	7
		sekundární prevence + DM	5,800	,9899	2
		Total	5,930	,8191	84
	Total	primární prevence	5,864	,9871	96
		sekundární prevence	5,739	,9877	50
		DM kriterium	5,869	,9320	19
		sekundární prevence + DM	5,735	1,0831	11
		Total	5,821	,9809	176
TCH_2007	muž	primární prevence	5,373	,9714	41
		sekundární prevence	5,490	1,0837	30
		DM kriterium	6,047	1,3719	12
		sekundární prevence + DM	5,436	,8706	9
		Total	5,505	1,0632	92
	žena	primární prevence	5,917	,7328	55
		sekundární prevence	5,776	,7604	20
		DM kriterium	5,731	,5459	7
		sekundární prevence + DM	5,890	,1273	2
		Total	5,868	,7133	84
	Total	primární prevence	5,685	,8809	96
		sekundární prevence	5,604	,9692	50
		DM kriterium	5,931	1,1287	19
		sekundární prevence + DM	5,518	,8011	11
		Total	5,678	,9285	176

Příloha č.2: Hodnoty TAG v jednotlivých prevencích 2002-2007

Descriptive Statistics

	se...	kriterium_posilene_2002	Mean	Std. Deviation	N
TAG_cilhodnoty_2002	muž	primární prevence	,46	,505	35
		sekundární prevence	,35	,489	20
		DM kriterium	,42	,515	12
		sekundární prevence + DM	,33	,500	9
		Total	,41	,495	76
	žena	primární prevence	,56	,502	39
		sekundární prevence	,61	,502	18
		DM kriterium	,25	,500	4
		sekundární prevence + DM	,00	.	1
		Total	,55	,502	62
	Total	primární prevence	,51	,503	74
		sekundární prevence	,47	,506	38
		DM kriterium	,38	,500	16
		sekundární prevence + DM	,30	,483	10
		Total	,47	,501	138
TAG_cilhodnoty_2003	muž	primární prevence	,40	,497	35
		sekundární prevence	,35	,489	20
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,33	,500	9
		Total	,34	,478	76
	žena	primární prevence	,59	,498	39
		sekundární prevence	,50	,514	18
		DM kriterium	,00	,000	4
		sekundární prevence + DM	,00	.	1
		Total	,52	,504	62
	Total	primární prevence	,50	,503	74
		sekundární prevence	,42	,500	38
		DM kriterium	,13	,342	16
		sekundární prevence + DM	,30	,483	10
		Total	,42	,495	138
TAG_cilhodnoty_2004	muž	primární prevence	,43	,502	35
		sekundární prevence	,35	,489	20
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,44	,527	9
		Total	,37	,486	76
	žena	primární prevence	,51	,506	39
		sekundární prevence	,33	,485	18
		DM kriterium	,25	,500	4
		sekundární prevence + DM	,00	.	1
		Total	,44	,500	62
	Total	primární prevence	,47	,503	74
		sekundární prevence	,34	,481	38
		DM kriterium	,19	,403	16
		sekundární prevence + DM	,40	,516	10
		Total	,40	,491	138
TAG_cilhodnoty_2005	muž	primární prevence	,54	,505	35
		sekundární prevence	,35	,489	20
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,44	,527	9
		Total	,42	,497	76
	žena	primární prevence	,54	,505	39
		sekundární prevence	,33	,485	18
		DM kriterium	,25	,500	4
		sekundární prevence + DM	,00	.	1
		Total	,45	,502	62
	Total	primární prevence	,54	,502	74
		sekundární prevence	,34	,481	38
		DM kriterium	,19	,403	16
		sekundární prevence + DM	,40	,516	10
		Total	,43	,498	138
TAG_cilhodnoty_2006	muž	primární prevence	,43	,502	35
		sekundární prevence	,50	,513	20
		DM kriterium	,25	,452	12
		sekundární prevence + DM	,56	,527	9
		Total	,43	,499	76
	žena	primární prevence	,59	,498	39
		sekundární prevence	,50	,514	18
		DM kriterium	,50	,577	4
		sekundární prevence + DM	,00	.	1
		Total	,55	,502	62
	Total	primární prevence	,51	,503	74
		sekundární prevence	,50	,507	38
		DM kriterium	,31	,479	16
		sekundární prevence + DM	,50	,527	10
		Total	,49	,502	138
TAG_cilhodnoty_2007	muž	primární prevence	,51	,507	35
		sekundární prevence	,40	,503	20
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,56	,527	9
		Total	,43	,499	76
	žena	primární prevence	,51	,506	39
		sekundární prevence	,44	,511	18
		DM kriterium	,00	,000	4
		sekundární prevence + DM	,00	.	1
		Total	,45	,502	62
	Total	primární prevence	,51	,503	74
		sekundární prevence	,42	,500	38
		DM kriterium	,13	,342	16
		sekundární prevence + DM	,50	,527	10
		Total	,44	,498	138

Příloha č.3: Dosažení cílových hodnot TCH v jednotlivých prevencích 2002-2007

Descriptive Statistics

	se...	kriterium_posilene_2002	Mean	Std. Deviation	N
TCH_cilhodnoty_2002	muž	primární prevence	,15	,358	41
		sekundární prevence	,13	,346	30
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,00	,000	9
		Total	,13	,339	92
	žena	primární prevence	,07	,262	55
		sekundární prevence	,10	,308	20
		DM kriterium	,14	,378	7
		sekundární prevence + DM	,00	,000	2
		Total	,08	,278	84
	Total	primární prevence	,10	,307	96
		sekundární prevence	,12	,328	50
		DM kriterium	,16	,375	19
		sekundární prevence + DM	,00	,000	11
		Total	,11	,311	176
TCH_cilhodnoty_2003	muž	primární prevence	,22	,419	41
		sekundární prevence	,13	,346	30
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,11	,333	9
		Total	,17	,381	92
	žena	primární prevence	,05	,229	55
		sekundární prevence	,00	,000	20
		DM kriterium	,00	,000	7
		sekundární prevence + DM	,00	,000	2
		Total	,04	,187	84
	Total	primární prevence	,12	,332	96
		sekundární prevence	,08	,274	50
		DM kriterium	,11	,315	19
		sekundární prevence + DM	,09	,302	11
		Total	,11	,311	176
TCH_cilhodnoty_2004	muž	primární prevence	,12	,331	41
		sekundární prevence	,13	,346	30
		DM kriterium	,25	,452	12
		sekundární prevence + DM	,33	,500	9
		Total	,16	,371	92
	žena	primární prevence	,05	,229	55
		sekundární prevence	,05	,224	20
		DM kriterium	,00	,000	7
		sekundární prevence + DM	,00	,000	2
		Total	,05	,214	84
	Total	primární prevence	,08	,278	96
		sekundární prevence	,10	,303	50
		DM kriterium	,16	,375	19
		sekundární prevence + DM	,27	,467	11
		Total	,11	,311	176
TCH_cilhodnoty_2005	muž	primární prevence	,10	,300	41
		sekundární prevence	,13	,346	30
		DM kriterium	,08	,289	12
		sekundární prevence + DM	,44	,527	9
		Total	,14	,350	92
	žena	primární prevence	,02	,135	55
		sekundární prevence	,05	,224	20
		DM kriterium	,00	,000	7
		sekundární prevence + DM	,00	,000	2
		Total	,02	,153	84
	Total	primární prevence	,05	,223	96
		sekundární prevence	,10	,303	50
		DM kriterium	,05	,229	19
		sekundární prevence + DM	,36	,505	11
		Total	,09	,280	176
TCH_cilhodnoty_2006	muž	primární prevence	,10	,300	41
		sekundární prevence	,10	,305	30
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,11	,333	9
		Total	,11	,313	92
	žena	primární prevence	,00	,000	55
		sekundární prevence	,00	,000	20
		DM kriterium	,00	,000	7
		sekundární prevence + DM	,00	,000	2
		Total	,00	,000	84
	Total	primární prevence	,04	,201	96
		sekundární prevence	,06	,240	50
		DM kriterium	,11	,315	19
		sekundární prevence + DM	,09	,302	11
		Total	,06	,232	176
TCH_cilhodnoty_2007	muž	primární prevence	,17	,381	41
		sekundární prevence	,17	,379	30
		DM kriterium	,17	,389	12
		sekundární prevence + DM	,11	,333	9
		Total	,16	,371	92
	žena	primární prevence	,04	,189	55
		sekundární prevence	,05	,224	20
		DM kriterium	,00	,000	7
		sekundární prevence + DM	,00	,000	2
		Total	,04	,187	84
	Total	primární prevence	,09	,293	96
		sekundární prevence	,12	,328	50
		DM kriterium	,11	,315	19
		sekundární prevence + DM	,09	,302	11
		Total	,10	,304	176

Příloha č.4: Dosažení cílových hodnot TAG v jednotlivých prevencích 2002-2007

Descriptive Statistics

	se...	kriterium_posilene_2002	Mean	Std. Deviation	N
TAG_2002	muž	primární prevence	2,7923	1,71211	35
		sekundární prevence	2,9520	1,74398	20
		DM kriterium	5,8091	10,21016	12
		sekundární prevence + DM	3,5811	2,96685	9
		Total	3,4041	4,41432	76
	žena	primární prevence	2,2164	1,22247	39
		sekundární prevence	2,4856	1,58176	18
		DM kriterium	2,2725	,95315	4
		sekundární prevence + DM	2,6200	.	1
		Total	2,3047	1,29971	62
	Total	primární prevence	2,4888	1,49231	74
		sekundární prevence	2,7311	1,66346	38
		DM kriterium	4,9249	8,89557	16
		sekundární prevence + DM	3,4850	2,81364	10
		Total	2,9101	3,42360	138
TAG_2003	muž	primární prevence	2,5246	1,25105	35
		sekundární prevence	3,4165	1,90303	20
		DM kriterium	3,0533	1,56058	12
		sekundární prevence + DM	2,6933	1,88563	9
		Total	2,8628	1,58361	76
	žena	primární prevence	2,0726	1,20045	39
		sekundární prevence	2,3517	1,36031	18
		DM kriterium	2,5125	,47211	4
		sekundární prevence + DM	2,6000	.	1
		Total	2,1905	1,20436	62
	Total	primární prevence	2,2864	1,23723	74
		sekundární prevence	2,9121	1,73211	38
		DM kriterium	2,9181	1,37442	16
		sekundární prevence + DM	2,6840	1,77803	10
		Total	2,5607	1,45992	138
TAG_2004	muž	primární prevence	2,7994	2,03520	35
		sekundární prevence	2,9060	1,34401	20
		DM kriterium	3,2558	1,88785	12
		sekundární prevence + DM	2,6478	1,73749	9
		Total	2,8816	1,79230	76
	žena	primární prevence	2,4482	1,33686	39
		sekundární prevence	2,5378	1,18297	18
		DM kriterium	2,7900	1,33549	4
		sekundární prevence + DM	2,6900	.	1
		Total	2,5002	1,26463	62
	Total	primární prevence	2,6143	1,70019	74
		sekundární prevence	2,7316	1,26700	38
		DM kriterium	3,1394	1,73600	16
		sekundární prevence + DM	2,6520	1,63818	10
		Total	2,7102	1,58333	138
TAG_2005	muž	primární prevence	2,775	2,0661	35
		sekundární prevence	3,006	1,6926	20
		DM kriterium	3,474	2,0865	12
		sekundární prevence + DM	2,667	1,4979	9
		Total	2,934	1,8993	76
	žena	primární prevence	2,368	1,3009	39
		sekundární prevence	2,486	1,1275	18
		DM kriterium	2,710	,5634	4
		sekundární prevence + DM	2,670	.	1
		Total	2,429	1,1973	62
	Total	primární prevence	2,561	1,7062	74
		sekundární prevence	2,760	1,4576	38
		DM kriterium	3,283	1,8365	16
		sekundární prevence + DM	2,667	1,4123	10
		Total	2,707	1,6360	138
TAG_2006	muž	primární prevence	2,591	1,4393	35
		sekundární prevence	2,450	1,0588	20
		DM kriterium	3,103	1,4986	12
		sekundární prevence + DM	2,246	1,4359	9
		Total	2,594	1,3542	76
	žena	primární prevence	2,402	1,4733	39
		sekundární prevence	2,202	1,3287	18
		DM kriterium	2,372	,6379	4
		sekundární prevence + DM	2,340	.	1
		Total	2,341	1,3684	62
	Total	primární prevence	2,492	1,4504	74
		sekundární prevence	2,333	1,1843	38
		DM kriterium	2,921	1,3547	16
		sekundární prevence + DM	2,255	1,3541	10
		Total	2,480	1,3615	138
TAG_2007	muž	primární prevence	2,419	1,3948	35
		sekundární prevence	2,220	,9027	20
		DM kriterium	3,340	1,5940	12
		sekundární prevence + DM	2,707	1,7017	9
		Total	2,546	1,3820	76
	žena	primární prevence	2,212	1,1501	39
		sekundární prevence	2,319	1,2158	18
		DM kriterium	2,535	,4188	4
		sekundární prevence + DM	3,110	.	1
		Total	2,278	1,1241	62
	Total	primární prevence	2,309	1,2671	74
		sekundární prevence	2,267	1,0489	38
		DM kriterium	3,139	1,4241	16
		sekundární prevence + DM	2,747	1,6094	10
		Total	2,426	1,2752	138