

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

katedra farmakologie a toxikologie

DYSLIPIDÉMIE Z POHLEDU LÉKÁRNÍKA

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce : **Doc. Mudr. Ivan Tilšer, Csc**

Hradec Králové, 2006

Lenka Durasová

Čestné prohlášení

„ Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci zpracovala samostatně a veškerá použitá literatura a další prameny jsou uvedeny v seznamu.“

V Hradci Králové dne 3. dubna 2006

.....
Jmasová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce Doc. Mudr. Ivanu Tilšerovi, Csc za pomoc při hledání literatury a pramenů, a také za ochotu a ohleduplný přístup.

1	ÚVOD	3
2	CHARAKTERISTIKA A METABOLISMUS LIPIDŮ	5
2.1	LIPIDY	5
2.1.1	<i>Cholesterol</i>	5
2.1.2	<i>Triglyceridy</i>	6
2.1.3	<i>Fosfolipidy</i>	6
2.1.4	<i>Mastné kyseliny</i>	6
2.2	LIPOPROTEINY	7
2.2.1	<i>Chylomikrony</i>	8
2.2.2	<i>VLDL</i>	9
2.2.3	<i>LDL</i>	9
2.2.4	<i>HDL</i>	9
2.3	APOLIPOPROTEINY.....	10
2.4	METABOLISMUS LIPIDŮ	10
3	KLASIFIKACE DYSLIPIDEMIÍ	12
3.1	PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ DYSLIPIDÉMIE	13
3.1.1	<i>Primární (familiární) dyslipidémie</i>	13
3.1.2	<i>Sekundární dyslipidémie</i>	14
3.2	FREDRICKSONOVA KLASIFIKACE	15
3.3	KLASIFIKACE PODLE EAS.....	16
3.3.1	<i>Izolovaná hypercholesterolémie</i>	16
3.3.2	<i>Kombinovaná (smíšená) hyperlipidémie</i>	17
3.3.3	<i>Izolovaná hypertriglyceridémie</i>	17
3.4	DIABETICKÁ DYSLIPIDÉMIE	17
4	DŮVODY LÉČBY DYSLIPIDEMIÍ	19
4.1	ATEROSKLEROZA.....	19
4.1.1	<i>Vznik aterosklerotických změn</i>	20
4.1.2	<i>Rizikové faktory aterosklerozy</i>	21
4.1.3	<i>Následky aterosklerozy</i>	24
5	PŘEHLED LÉČBY DYSLIPIDEMIÍ	25
6	NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DYSLIPIDEMIÍ	27
6.1	REŽIMOVÁ OPATŘENÍ.....	27
6.1.1	<i>Fyzická aktivita</i>	27
6.1.2	<i>Kouření</i>	28
6.1.3	<i>Celková změna životního stylu</i>	29
6.2	DIETNÍ LÉČBA	30
6.2.1	<i>Skladba potravin</i>	31
6.2.2	<i>Doporučení Americké kardiologické společnosti</i>	33
6.2.3	<i>Monoenové a polyenové mastné kyseliny</i>	34
6.2.4	<i>Vláknina a její význam v dietě</i>	37
6.2.5	<i>Rostlinné steroly</i>	38
6.2.6	<i>Výchova nemocných</i>	40
7	FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DYSLIPIDEMIÍ	41
7.1	LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINU PLASMATICKÉHO CHOLESTEROLU	43
7.1.1	<i>Inhibitory absorpce žlučových kyselin</i>	43
7.1.2	<i>Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)</i>	47
7.1.3	<i>Specifické inhibitory absorpce cholesterolu (ezetimib)</i>	55
7.1.4	<i>Látky aktivující clearance cholesterolu</i>	59
7.2	LÉČIVA SNIŽUJÍCÍ HLADINU PLASMATICKÝCH TRIGLYCERIDŮ	60
7.2.1	<i>Agonisté nukleárních receptorů PPARα – fibráty</i>	60
7.2.2	<i>Inhibitory sekrece VLDL – kyselina nikotinová</i>	67
8	KOMBINAČNÍ LÉČBA A NOVINKY V TERAPII DYSLIPIDEMIÍ	69
8.1	NEJBĚŽNĚJŠÍ KOMBINACE HYPOLIPIDEMIK	70

8.1.1	<i>Statin + pryskyřice</i>	70
8.1.2	<i>Statin + ezetimib = duální inhibice</i>	70
8.1.3	<i>Statin + fibrát</i>	70
8.2	VÝVOJ NOVÝCH HYPOLIPIDEMIK	71
8.2.1	<i>Léky blokující syntézu cholesterolu</i>	72
8.2.2	<i>Léky blokující resorpci cholesterolu</i>	72
8.2.3	<i>Léky inhibující resorpci žlučových kyselin</i>	72
8.2.4	<i>Léky zvyšující zpětné vychytávání cholesterolu z plazmy</i>	73
8.2.5	<i>Postupy zvyšující hladinu HDL cholesterolu</i>	73
9	ZÁVĚR	74
	SEZNAM LITERATURY A PRAMENŮ	79
	PŘÍLOHA 1	82
	PŘÍLOHA 2	84
	PŘÍLOHA 3	87
	APENDIX	89

1 Úvod

Téma mé diplomové práce „*Dyslipidémie z pohledu lékárníka*“ jsem nezvolila ze žádného specifického důvodu. I když se může zdát, že již bylo vše v této oblasti řečeno, není tomu tak. Nebylo by dobré zavírat za touto kapitolou pomyslné dveře. Stále se totiž objevují nové poznatky, které je nutno zavést do praxe, zejména proto, že pozitivní trend vývoje zdravotního stavu obyvatel České republiky z první poloviny 90. let ustal (a to hlavně z hlediska rizikových faktorů pro vznik kardiovaskulárních chorob). Až 54% všech úmrtí v ČR je zapříčiněno onemocněním kardiovaskulárního traktu a racionální léčba dyslipidemií je jedním z faktorů, který může toto hrozivé číslo snížit.

Celou tuto práci doprovází snaha zachytit toto obsáhlé téma z jakéhosi nadhledu, nezabíhat do podrobností, které lékárník při své praxi zpravidla využívá zřídka. Cílem je, aby čtenář získal určitý přehled o dané problematice a dokázal nabyté poznatky využít ku prospěchu pacienta.

Dyslipidémie je charakterizována jako patologicky změněná hladina lipidů a lipoproteinů v krvi. Právě charakteristikou jednotlivých typů lipidů nacházejících se v lidském těle se zabývá nejdlíže. Důležité je stanovit, jaké koncentrace jednotlivých lipidů v krvi jsou považovány za přijatelné a od jakých hodnot je nutno zahájit léčbu.

Následuje problematika klasifikace dyslipidemií jako metabolických poruch. Existuje totiž několik hledisek, podle kterých lze jednotlivé typy třídit a každé toto hledisko zahrnuje určité klady i zápory. Správné určení daného typu dyslipidémie je základem pro zvolení účelné farmakoterapie.

Důležité je zdůraznit též důvody léčby dyslipidemií. Tvoří totiž hlavní rizikový faktor pro vznik aterosklerozy, která je nejčastější příčinou kardiovaskulárních onemocnění, jako je ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda nebo ischemická choroba dolních končetin. Ateroskleróza a její následky jsou blíže rozvinuty v následujícím textu.

Největší rozsah této práce je věnován léčbě dyslipidemií, a to jak nefarmakologické, tak farmakologické, což je právě doména každého lékárníka.

Cílem léčby není jen normalizace parametrů koncentrace lipidů a lipoproteinů v krvi, ale především ovlivnění rizika ischemické choroby srdeční.

Nefarmakologická léčba zahrnuje režimová opatření a dietu, které jsou považovány za základ terapie dyslipidemií. Pacient by měl být obeznámen, že se u této terapie jedná o běh na dlouhou trať a že k úpravě hladiny lipidů nestačí pouze léky, ale nutností je celkově změnit dosavadní životní styl. Jedná se hlavně o zvyšování fyzické aktivity, omezování kouření a léčbu obezity, nutností však je i ozdravení denního jídelníčku. To je zpravidla největší problém.

Zde vidím možnost zásahu lékárníka, který svými znalostmi o daném problému může pacienta vést správným směrem.

Pokud však režimová opatření a dieta dlouhodobě nevedou k dosažení cílových hodnot lipidů, je nutno začít s léčbou farmakologickou. Snažila jsem se o přehled u nás dostupných hypolipidemik a také o zachycení nových trendů v terapii dyslipidemií.

Pro lékárníka je nesmírně důležité mít potřebné znalosti nejen o účincích příznivých, ale také o účincích nežádoucích, případných kontraindikacích jednotlivých skupin hypolipidemik. Může pak pacientovi poskytnout komplexní informace o jeho léku a tím plnit svou profesní úlohu v rámci poskytování zdravotní péče.

2 Charakteristika a metabolismus lipidů

Lipidy představují heterogenní skupinu látek. Jak je známo, jsou nerozpustné ve vodě, ale v organických rozpouštědlech, jako je např. chloroform, benzen nebo éter se rozpouštějí. Z lipidů se v lidské plazmě nachází hlavně cholesterol, triglyceridy, fosfolipidy a volné mastné kyseliny. Aby mohly být tyto látky ve vodném prostředí krve transportovány z místa jejich syntézy nebo vstřebání do míst jejich katabolismu, je nutná jejich vazba na specifické bílkoviny nazývané apolipoproteiny, které se tvoří v játrech a ve střevě. Lipidy vytvářejí s apolipoproteiny makromolekulární komplexy elipsoidního tvaru nazývané lipoproteiny nebo lipoproteinové částice.

2.1 Lipidy

2.1.1 Cholesterol

Cholesterol je sterol, jehož struktura je tvořena čtyřmi benzenovými jádry a hydroxylovou skupinou. V lidském organismu se vyskytuje jak ve formě volné, tak ve formě esterů s mastnými kyselinami. Volný cholesterol je součástí buněčných membrán. V plasmě se však vyskytují převážně estery cholesterolu s kyselinou linolovou a linoleovou. Intracelulární zásoba cholesterolu je tvořena rovněž estery, ale s kyselinami olejovou a palmitoolejovou.

Cholesterol je do organismu přijímán potravou a je vstřebáván ze zažívacího traktu. Nebo je syntetizován de novo z acetyl koenzymu A složitým řetězcem více než dvaceti chemických reakcí. Tohoto procesu jsou schopny všechny buňky v organismu mimo bezjaderných erytrocytů.¹ Většina cholesterolu je však syntetizována v játrech a v distální části tenkého střeva. Enzym limitující rychlost syntézy cholesterolu je hydroxy-metyl-glutaryl-koenzym-A-reduktáza. Její aktivita se snižuje při zvyšující se koncentraci cholesterolu.⁴

Cholesterol je v lidském organismu významným a nezastupitelným stavebním kamenem buněčných membrán, dále je prekurzorem steroidních hormonů a také

¹ Richard Češka, 1994

⁴ Heinz Lüllman, 2002

prekurzorem pro syntézu žlučových kyselin. Organismus denně ztrácí stolicí a deskvamovanými epitelálními buňkami cca 1 g cholesterolu.⁴

2.1.2 Triglyceridy

Triglyceridy (triacylglyceroly, obecně tuky) jsou estery glycerolu a mastných kyselin. Obvykle obsahují směs dvou nebo tří různých mastných kyselin, nejčastěji palmitové, linolové a olejové.

Podobně jako cholesterol i triglyceridy v organismu můžeme rozlišit na exogenní (příjmané potravou) a na endogenní (syntetizované organismem). Syntéza de novo probíhá hlavně v játrech, tukové tkáni a tenkém střevě. Triglyceridy přijaté potravou mají krátký poločas v plasmě, po 12 hodinách jsou všechny odbourány.

Také triglyceridy mají v organismu nezastupitelnou úlohu. Jsou jedním z nejdůležitějších zdrojů energie.

2.1.3 Fosfolipidy

Fosfolipidy jsou estery glycerolu s kyselinou fosforečnou, která je pak dále esterifikována dalšími sloučeninami (cholin, serin). Mezi nejdůležitější fosfolipidy v plasmě patří fosfatidylcholin (nazývaný též lecitin) a sfingomyelin.

Syntéza fosfolipidů probíhá prakticky ve všech tkáních, nejvíce však zaujímá jaterní syntéza.

Nejrozšířenějším fosfolipidem je fosfatidylcholin, který má důležitou strukturální roli v biologických membránách. Sfingomyelin je obsažen v nervovém systému.

2.1.4 Mastné kyseliny

Mastné kyseliny se v plasmě nacházejí ve dvou podobách, ve formě esterifikované a jako tzv. volné mastné kyseliny. Jako zásoba mastných kyselin slouží triglyceridy. Po uvolnění z této zásoby jsou v podobě volných mastných kyselin

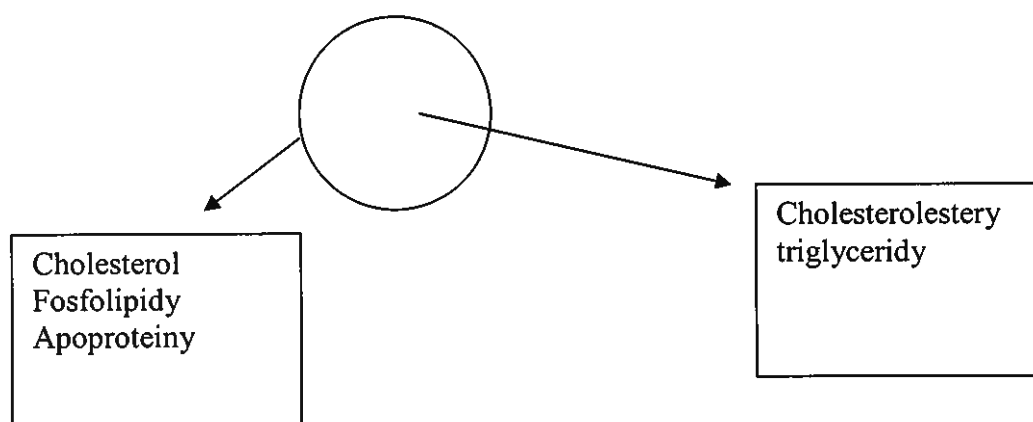
⁴ Heinz Lüllman, 2002

dopraveny do míst, kde slouží jako mohutný zdroj energie. Pokud nejsou využity jako zdroj energie, znovu se podílejí na vzniku triglyceridů a fosfolipidů.

Některé mastné kyseliny nedokáže lidský organismus syntetizovat, a tak je nutno přijímat je formou potravy. Mezi tyto tzv. esenciální mastné kyseliny patří kyselina linolová, linoleová nebo arachidonová.¹

2.2 Lipoproteiny

Lipoproteiny jsou elipsoidní částice, které se skládají z jádra nepolárního lipidu (cholesterylestery a triglyceridy). Toto jádro je obklopeno apolipoproteinem obsahujícím polární lipidy a protein (neesterifikovaný cholesterol, fosfolipidy).²



Jednotlivé lipoproteiny se od sebe liší velikostí, tvarem, množstvím proteinu a lipidu. Nejběžnější je však jejich rozdělení podle fyzikálních a chemických vlastností, jejichž výrazem je odlišná pohyblivost při elektroforéze a odlišné chování při preparativní ultracentrifugaci.

Podle těchto preparativních metod byly lipoproteiny rozlišeny na tyto třídy:

CH – chylomikrony

VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě

¹ Richard Češka, 1994

² Dagmar Lincová, 2002

IDL – intermediární částice

LDL – lipoproteiny o nízké hustotě

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě (dělí se na dvě podskupiny, které se liší velikostí,

HDL-3 jsou menší než HDL-2)¹

Tabulka 1- Charakteristika hlavních tříd plasmatických lipoproteinů³

	Chylomikrony	VLDL	LDL	HDL
Velikost (průměr, nm)	80 - 1000	25-100	20	8-12
Hustota (g/ml)	< 0,95	0,95-1,006	1,019-1,063	1,063-1,21
Apolipoprotein	B-48, E C (I, II, III) A (I, II, IV)	B-100, E C (I, II, III) A (I, II)	B-100	A (I, II, IV) C (I, II)
Složení (% hm)				
Proteiny	2	8	21	50
Fosfolipidy	7	19	22	23
Cholesterol	2	7	8	4
Cholesterylestery	5	13	37	18
Triglyceridy	84	51	11	4
Mastné kyseliny		2	1	1
Místo syntézy	střevo	játra	plasma	střevo, játra

2.2.1 Chylomikrony

Chylomikrony jsou lipoproteiny s nejmenší hustotou neboli denzitou (hustotou se míní relativní obsah bílkoviny, tzn. čím více je lipidů, tím nižší je relativní obsah bílkoviny a tím nižší je hustota).² Lipidy obsažené ve stravě (průměrně 500 mg cholesterolu denně) se ve střevě transformují do největších lipoproteinů, tedy chylomiker, které jsou bohaté na triglyceridy. Ty potom lymfou přecházejí do krevního oběhu a jsou zde štěpeny pomocí lipoproteinové lipázy, což je enzym tvořený a vyplavovaný endoteliálními buňkami. Odštěpené triglyceridy jsou dále děleny na jednotlivé mastné kyseliny, které představují důležitý zdroj energie pro periferní tkáň.

¹ Richard Češka, 1994

³ Nina Škotová, 2004

² Dagmar Lincová, 2002

Zbytky chylomiker (remnants) jsou vychytávány jaterními buňkami.⁵ Tyto zbytky jsou bohaté na cholesterol dietního původu, jenž se touto cestou dostává do jater.

2.2.2 VLDL

VLDL (very low density lipoprotein) mají druhou nejnižší hustotu. Částice vzniká v játrech a má za úkol transportovat triglyceridy, které jsou tvořeny v játrech. VLDL také obsahují cholesterol, a to buď syntetizovaný nebo odvozený z diety. Podobně jako chylomikrony jsou i VLDL hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou, která oddělí triglyceridy. Konečnou částicí degradace je opět zbytek (remnant), označovaný též jako IDL (intermediate density lipoprotein). Tento zbytek je opět vychytáván pomocí interakce jaterních receptorů s apoproteiny B-100 a E, nebo konvertován na LDL.

2.2.3 LDL

LDL (low density lipoprotein) obsahují nejvíce cholesterolu a apoproteinu B-100, který je původně přítomen ve VLDL. LDL je vychytáván z krevního oběhu vazbou se specifickým LDL-receptorem, který se nachází jak v játrech, tak v extrahepatálních tkáních.² Zvýšená hladina LDL nesoucích cholesterol vede k průniku cévním endotelem (obzvláště funkčně narušeným), jejich oxidaci, částice LDL jsou pohlcovány monocyty, a tak posléze vznikají pěnové buňky. Ty se akumuluji v cévní stěně a jsou počátkem aterosklerotického plátu.⁵

2.2.4 HDL

HDL (high density lipoprotein) je nejmenším lipoproteinem. Jeho prekurzory jsou tvořeny v játrech a v oběhu konvertovány na vyzrálé HDL. Mají svou úlohu v metabolismu chylomikronů a VLDL, ale jejich nejdůležitější uplatnění je při transportu cholesterolu z periferních tkání (včetně arterií) zpět do jater, kde je

⁵ Jiří Widimský, 1998

² Dagmar Lincová, 2002

cholesterol zužitkován. Zvýšení hladiny HDL je naopak projektivní z hlediska aterosklerozy.

2.3 Apolipoproteiny

Apolipoproteiny jsou definovány jako bílkoviny, které váží lipidy a které mají schopnost vytvářet rozpustné polydisperzní částice. V poslední době je při studiu poruch lipoproteinového metabolismu věnována zvýšená pozornost právě této bílkovinné složce lipoproteinových částic.⁶

Apolipoproteiny mají několik hlavních funkcí v tukovém metabolismu. Slouží jako strukturální elementy lipoproteinů (např. apolipoprotein A II a B-48), jako ligandy (např. B-100 a E) pro lipoproteinové receptory v membráně cílových buněk a také jako aktivátory enzymů účinných v lipoproteinovém metabolismu (např. apolipoprotein A I, C II).⁷

Již v roce 1979 bylo prokázáno, že koncentrace apolipoproteinů (zejména A I a B) jsou lepšími a přesnějšími markery rizika předčasného rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) než „základní“ parametry tukového metabolismu (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy). Vedle role ukazatelů předčasné manifestace aterosklerozy, lze z poznatků molekulární biologie vyčíst význam apolipoproteinů v metabolismu lipidů, lipoproteinů, ale také při rozvoji aterosklerozy (zejména apolipoprotein (a), který představuje samostatný, zcela nezávislý rizikový faktor pro rozvoj ICHS).¹

2.4 Metabolismus lipidů

Všechny druhy lipoproteinů mají svou specifickou roli v transportu lipidů krevním oběhem. Můžeme rozlišit metabolickou cestu exogenních lipoproteinů a endogenních lipoproteinů.

Při exogenní metabolické cestě jsou dietní cholesterol a triglyceridy absorbované z gastrointestinálního traktu transportovány plasmou v podobě

⁶ Richard Češka, 1999

⁷ Stefan Silbernagl, 2001

¹ Richard Češka, 1994

chylomikronů ke svalové a lipidové tkáni, kde dojde pomocí endoteliální lipoproteinové lipázy k jejich hydrolýze. Dané tkáně tak získají energii v podobě volných mastných kyselin. Zbytky chylomikronů (remnants) stále obsahují značné množství dietního cholesterolu a jeho esterů a jsou vychytávány jaterními buňkami na základě receptorového mechanismu. Cholesterol je v jaterní buňce uvolněn a může být uskladněn, nebo zoxidován na žlučové kyseliny, nebo vylučován v nezměněné formě jako součást žluče. Jednou z možností je také vstup dietního cholesterolu do endogenní metabolické cesty v podobě VLDL.⁸

Endogenní metabolická cesta zahrnuje transport triglyceridů a cholesterolu buď z jater do periferie (ve formě VLDL, IDL, LDL) nebo přenos přebytečného cholesterolu z periferních tkání k dalšímu zpracování do jater (ve formě HDL).¹ Cholesterol a nově syntetizované triglyceridy jsou transportovány z jater v podobě VLDL. Podobně jako chylomikrony i VLDL podléhá hydrolýze pomocí endoteliální lipoproteinové lipázy. Uvolněné mastné kyseliny jsou opět využity periferními tkáněmi. V průběhu tohoto procesu vznikají lipoproteinové zbytky zvané IDL. Ty se asi z 50% vrací do jater pomocí vazby na receptory. Zde znovu přijmou náklad a opět opouštějí játra jako VLDL. Druhá polovina IDL je stykem s jaterní lipázou přeměněna na LDL bohaté na cholesterol. LDL odevzdávají svůj cholesterol ze 2/3 v játrech a z 1/3 v extrahepatálních tkáních. V obou případech je nutný receptorový mechanismus, a to přesně vazba apolipoproteinu B-100 na LDL-receptory. Pomocí endocytozy se LDL dostane do buňky a do cytosolu se dostává volný cholesterol, který je dále využit.⁷

Lipoproteidy třídy HDL mají hlavní funkci v tzv. reverzním cholesterolovém transportu – z periferie do jater. Při zániku buňky dochází k uvolnění cholesterolu z buněčné membrány. Tento cholesterol spolu s apolipoproteinem A I vytváří HDL částice, které se váží na specifické receptory uložené v játrech a žlázách produkujících steroidy (nadledviny, vaječníky, varlata). Touto vazbou dochází k předání cholesterolu a jeho esterů z periferie.³

⁸ H.P. Rang, 2003

¹ Richard Češka, 1994

⁷ Stefan Silbernagl, 2001

³ Nina Škotová, 2004

3 Klasifikace dyslipidemií

Dyslipidémie (DPL, dyslipoproteinémie; dříve hyperlipoproteinémie) jsou skupinou metabolických chorob hromadného výskytu. Jsou charakterizovány patologicky zvýšenou nebo sníženou hladinou lipidů a lipoproteinů v plasmě. Vznikají důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, které zajišťují plasmatický transport tukových látek (cholesterolu, triglyceridů, fosfolipidů a mastných kyselin).⁹

DPL probíhají často po léta zcela asymptomaticky, někdy můžeme u nemocných zjistit výskyt šlachových nebo kožních xantomů, xanthelasma palpebrarum a arcus senilit corneae. Hlavní význam DPL spočívá v tom, že představují jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů předčasné aterosklerozy a jejich komplikací (akutní infarkt myokardu – AIM, aterosklerotické postižení karotid a mozkových tepen s následnou cévní mozkovou příhodou – CMP nebo ischemická choroba dolních končetin – ICHDK se syndromem intermitentní klaudikace atd.) Některé typy dyslipidemií provázené enormním zvýšením cholesterolu a triglyceridů jsou navíc spojeny s rizikem vzniku akutní hemoragické pankreatitidy.¹⁰

Pro posuzování typu a závažnosti DPL hrají důležitou roli hranice normálních koncentrací lipidů v krvi, které při hodnocení používáme. Tyto hranice jsou samozřejmě arbitrární, mezi různými zeměmi a geografickými oblastmi se navzájem mění (zprísňují) v čase. V České republice v současné době považujeme za hranice normy koncentrace plasmatických lipidů uvedené v následující tabulce.

Tabulka 2 - Hranice normy koncentrací plasmatických lipidů⁹

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

⁹ www.svl.cz

¹⁰ Josef Marek, 1998

Dyslipidémie je možno rozdělovat, resp. klasifikovat z několika hledisek. Jednou ze základních možností je dělení na primární (podmíněné genetickou poruchou metabolismu lipoproteinů) a sekundární (vznikající při nadbytečném příjmu potravy nebo jako následek metabolických onemocnění).¹¹

Dříve velmi rozšířená Fredricksonova klasifikace (přijata také WHO) není již dnes běžně používána. Je založena na elektroforéze lipoproteinů na papíře a byla prvním moderním přístupem v klasifikaci poruch lipoproteinového metabolismu. Rozdělovala DPL do pěti typů, označovaných jako I-V.¹ Její nevýhodou je, že vyjadřuje pouze aktuální stav lipidového a lipoproteinového metabolismu a nevypovídá nic o patogenezi metabolického onemocnění.

Velmi jednoduchou, moderní, praktickou a užitečnou je klasifikace podle doporučení Evropské společnosti pro aterosklerozu (EAS – European Atherosclerosis Society) z roku 1992. Ta dělí DPL do tří skupin (izolovaná hypercholesterolemie, smíšená hyperlipidémie, izolovaná hypertriglyceridémie).¹⁰

3.1 Primární a sekundární dyslipidémie

3.1.1 Primární (familiární) dyslipidémie

Primárních, geneticky podmíněných DPL je převážná většina. V některých publikacích se dokonce uvádí, že více než 90% všech DPL je primárních.¹⁰ Na druhé straně je nutno konstatovat, že na manifestaci primárně podmíněné DPL se může podílet řada faktorů zevního prostředí (především nevhodná dieta, nedostatek tělesného pohybu, nadměrná spotřeba alkoholu, nadváha).

Klinický i laboratorní obraz DPL je tedy vždy kombinací genetických faktorů a vlivů zevního prostředí, vzájemný podíl těchto vlivů se u jednotlivých typů DPL liší.⁹

¹¹ Heinz Lüllman, 1994

¹ Richard Češka, 1994

¹⁰ Josef Marek, 1998

⁹ www.svl.cz

Tabulka 3 - Přehled primárních dyslipidemií¹⁰

Familiární deficit lipoproteinové lipázy	Familiární defekt apolipoproteinu B-100
Familiární deficit apolipoproteinu C II	Dysbetalipoproteinémie (typ III)
Familiární hypercholesterolemie	Familiární hypertriglyceridémie
Polygenní hypercholesterolemie	Sporadická hypertriglyceridémie
Familiární kombinovaná hyperlipidémie	Familiární hyperalfalipoproteinémie

Výzkumem familiární hypercholesterolemie se zabývali dva američtí genetici Michael F. Brown a Joseph L. Goldstein, kteří objevili, že u postižených osob jsou na povrchu buněk defektní LDL receptory. V roce 1985 obdrželi tito vědci Nobelovu cenu za objev týkající se určení koloběhu cholesterolu v organismu. To byl významný krok v objasnění funkce cholesterolu v našem organismu.¹⁵

3.1.2 Sekundární dyslipidémie

Sekundární DPL vznikají jako důsledek určitého základního onemocnění, které alteruje lipidový a lipoproteinový metabolismus a vede ke zvýšení cholesterolu a (nebo) triglyceridů v séru. Z terapeutického hlediska je u sekundárních poruch nejdůležitější to, že je v prvé řadě třeba odstranit jejich vyvolávající příčinu a samo ovlivnění lipidů a lipoproteinů dietou či léky není nutné. Nedaří-li se však terapie základního onemocnění, postupuje se v léčbě jako u poruch primárních.

Tabulka 4 - Základní příčiny sekundárních dyslipidemií¹⁰

Základní příčina	Změna koncentrace
Diabetes melitus	TG, snížení HDL
Hypotyreóza	CH
Nefrotický syndrom	TG, CH
Chronická renální insuficience	TG
Cholestáza	CH
Mentální anorexie	CH
Alkohol	TG, (TG, CH)
Těhotenství	TG
Léky: diuretika, anabolika, gestageny, kortikoidy, imunosupresiva, některé beta-blokátory, aj.	TG, CH, snížení HDL
Další onemocnění: lipodystrofie, hepatopatie, glykogenózy, aj.	TG, CH

TG- triglyceridy, CH- cholesterol

¹⁵ Jana Arcimovičová, 2003

¹⁰ Josef Marek, 1998

3.2 Fredricksonova klasifikace

Jak jsem již uvedla v předcházejícím textu, základ klasifikace podle Fredricksona tvoří vysoké plasmatické koncentrace lipoproteinových frakcí (s obsahem různého množství cholesterolu a triglyceridů), a to jednotlivě nebo v kombinaci. Tato klasifikace je nyní používána již méně.⁵

V klinické praxi se rozlišuje pět typů dyslipidemií.

- **I. typ** je charakterizován přítomností velkého množství chylomikronů, které převážně obsahují triglyceridy. Koncentrace triglyceridů může být extrémně vysoká, zvláště u familiární hypertriglyceridémie, u níž je deficientní lipoproteinová lipáza, která chylomikrony štěpí. Neexistuje zde žádný vztah k ischemické chorobě srdeční (ISCH), ale stav musí být léčen, protože hrozí akutní pankreatitida.
- **II. typ** se dělí na typ IIa a IIb. U **typu IIa** převládá vysoká koncentrace LDL, a tedy cholesterolu, jehož je LDL nosičem. Tento typ se vyskytuje u familiární hypercholesterolémie, při níž je defekt receptoru LDL v játrech, nebo se může jednat i o hypercholesterolémii získanou vzhledem k nesprávné dietě a stylu života. U **typu IIb** převládá vysoká koncentrace LDL a VLDL, tudíž jsou vysoké koncentrace jak cholesterolu, tak triglyceridů, které nacházíme při familiární nebo kombinované hyperlipoproteinémii. Podobně jako typ IIa i tento typ představuje vysoké riziko ICHS.
- Vysoké koncentrace tzv. beta-VLDL, a následkem toho i vysoké koncentrace jak cholesterolu, tak triglyceridů, se vyskytují i u **typu III**, který je velmi častý při tzv. familiární dysbetalipoproteinémii. Stejně tak tento typ představuje vysoké riziko ICHS.
- U **typů IV a V** jsou vysoké koncentrace převážně triglyceridů. Jejich původcem je v případě typu IV VLDL a u typu V VLDL a chylomikrony. Tyto hyperlipoproteinémie se vyskytují u familiární hypertriglyceridémie, resp. u smíšené hypertriglyceridémie.

Pro jednodušší představu této klasifikace je přiložena následující tabulka.

⁵ Jiří Widimský, 1998

Tabulka 5 - Klasifikace podle Fredricksona²

Typ	↑Lipoprotein	↑ Lipid	Klasifikace
I	chylomikrony	triglyceridy	familiární hypertriglyceridémie→deficience lipoproteinové lipázy
II a	LDL	cholesterol	familiární hypercholesterolemie→defekt LDL-receptoru získaná hypercholesterolemie
II b	LDL a VLDL	cholesterol	familiární nebo kombinovaná hyperlipoproteinémie
III	β-VLDL	cholesterol	familiární dysbetalipoproteinémie
IV	VLDL	triglyceridy	familiární hypertriglyceridémie
V	VLDL a	triglyceridy	smíšená hypertriglyceridémie

3.3 Klasifikace podle EAS

Tato, v současnosti nejvíce rozšířená a používaná, klasifikace dělí DLP do tří skupin.

3.3.1 Izolovaná hypercholesterolemie

Jedná se o zvýšení koncentrace celkového cholesterolu při normální koncentraci triglyceridů.⁹

V této skupině je z praktického hlediska vhodné rozlišovat lehkou (5,2 – 6,5 mmol/l), střední (6,5 – 8,0 mmol/l) a těžkou (nad 8,0 mmol/l) hypercholesterolemii.¹⁰

Podle příčin, které hrají hlavní roli při vzniku této poruchy, se jedná o :

- Familiární hypercholesterolemie – monogenní, kde je podkladem genetické poruchy buď úplné chybění LDL-receptorů, nebo jejich poloviční počet. Pacienti jsou tak ohroženi velmi časným rozvojem aterosklerozy (často již po 20. roku života).
- Polygenní hypercholesterolemie – u této formy se uplatňují nejen genetické vlivy, ale i vlivy prostředí. Je nejčastější formou dyslipidémie

² Dagmar Lincová, 2002

⁹ www.svl.cz

¹⁰ Josef Marek, 1998

v naší populaci. Její příčinou je drobná odchylka proteinů, které řídí různé fáze metabolismu cholesterolu. Problém nastává u osob, jejichž dieta obsahuje hojně tuků.⁵

3.3.2 Kombinovaná (smíšená) hyperlipidémie

Z názvu plyne, že při této poruše můžeme nalézt současné zvýšení koncentrace celkového cholesterolu i triglyceridů. Její výskyt v ČR se odhaduje na 100 000 až 200 000 nemocných.

Podkladem této formy je patologicky zvýšená syntéza apolipoproteinu B a v důsledku toho nadprodukce VLDL částic v játrech. Na rozvoji se podílí i faktory zevního prostředí – především nevhodná dieta, nadváha a nadměrná spotřeba alkoholu.⁹

3.3.3 Izolovaná hypertriglyceridémie.

Z názvu je patrné, že jde o izolované zvýšení triglyceridů. Někdy dochází při extrémní hypertriglyceridémii i k lehkému zvýšení cholesterolu v důsledku toho, že je obsažen i v částicích bohatých na triglyceridy.

Lehká hypertriglyceridémie (2,3 – 5,0 mmol/l) provází často diabetes mellitus, obezitu a nadbytečnou konzumaci alkoholu a bývá spojena s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu.

Těžká hypertriglyceridémie (nad 11 mmol/l) je obvykle důsledkem kombinace vrozené metabolické poruchy a působení zevních faktorů (dieta, životní styl).¹⁰

3.4 Diabetická dyslipidémie

Diabetická dyslipidémie (často označovaná také jako dyslipidémie metabolického syndromu¹²), která se vyskytuje u diabetu mellitu 2. typu, bývá obvykle řazena mezi sekundární dyslipidémie.

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁹ www.svl.cz

¹⁰ Josef Marek, 1998

¹² Medicína po promoci, 7/2005, str.82

Toto řazení je však považováno za sporné⁹, proto jsem ji zařadila do textu samostatně. Vzhledem k značné rozsáhlosti tohoto problému, zmíním se o tomto typu dyslipidémie jen rámcově.

Diabetická dyslipidémie představuje komplex potenciálně velmi aterogenních a navzájem metabolicky propojených lipidových a lipoproteinových abnormalit. Ty se projevují zvýšenými koncentracemi triglyceridů a VLDL a naopak nižšími koncentracemi HDL cholesterolu. Koncentrace LDL cholesterolu bývají obvykle obdobné jako u populace nediabetické, tzn. normální nebo je LDL cholesterol zvýšen nevýznamně. Zdá se, že základní příčinou poruchy je nadprodukce velkých VLDL, následovaná sekvencí dějů generujících aterogenní zbytky (remnants) – malé denní částice LDL cholesterolu.¹³

Diabetická DPL je jedním z hlavních velmi rizikových faktorů, které se podílejí na patogenezi kardiovaskulárních komplikací u diabetiků.¹²

⁹ www.svl.cz

¹³ Medical Tribune, 9/2005

¹² Medicína po promoci, 7/2005

4 Důvody léčby dyslipidemií

Současný zdravotní stav naší populace a především vzrůstající výskyt kardiovaskulárních onemocnění je alarmující. Úmrtnost na srdeční choroby je v České republice dosud jedna z nejvyšších v Evropě. Též průměrná délka života v ČR není uspokojující.

Jelikož kardiovaskulární choroby jsou příčinou úmrtí u plných 54% zemřelých, je zjevné, že především pokrok v prevenci a léčbě srdečních chorob může přinést prodloužení průměrné délky života u nás.

Nejčastější příčinou kardiovaskulární mortality v průmyslově vyspělých zemích i u nás je ischemická choroba srdeční (IČS), která je způsobena koronární aterosklerózou. Dyslipidémie představuje zásadní faktor v patogenezi aterosklerozy.⁵

Nebezpečí dyslipidémie spočívá v tom, že probíhá často po celá léta asymptomaticky a hlavní klinický projev (manifestace aterosklerozy v různých lokalizacích) je výsledkem dlouhodobého působení dyslipidémie.

4.1 Ateroskleróza

Ateroskleróza je progresivní, zánětlivě-degenerativní onemocnění, postihující vnitřní stěnu periferního cévního systému (intimu).

V iniciální fázi se uvnitř cévní stěny vytvoří a roste ateromový plát (neboli fibrózní plak), který zužuje lumen. Po jeho ruptuře nasedá na patologicky změněnou cévu trombus. Oba tyto procesy jsou společně označovány jako aterotromboza.⁹

Nejčastějšími lokalizacemi plaků jsou břišní aorta, koronární tepny, aa. popliteae, vzestupná hrudní aorta, aa. carotis internae a circulus atherosus cerebri (seřazeno podle četnosti).⁷

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁹ www.svl.cz

⁷ Stefan Silbernagl, 2001

4.1.1 Vznik aterosklerotických změn

Patogeneze (=vznik a vývoj chorobných změn v těle¹⁴) aterosklerozy není dosud přesně objasněna.

Aterosklerotický plát primárně vzniká důsledkem dysfunkce nebo poškození endotelu, které může být vyvoláno mechanickými faktory jako turbulencí krevního proudu (pláty vznikají totiž ponejvíce na místech s velkými mechanickými nároky – místa větvení cév⁷) nebo jinými faktory, jako jsou vysoká koncentrace LDL cholesterolu, hypertenze, imunokomplexy, oxid uhelnatý, viry, toxiny a homocystein.

Endoteliální buňky mají v organismu několik úkolů :

- Zajišťují netrombogenní povrch cévy
- Představují určitou bariéru permeability
- Udržují cévní tonus uvolňováním EDRF (=NO, endoteliální relaxační faktor), prostacyklinu (PGI₂) a endotelinu, které modulují vazodilataci nebo vazokonstrikci
- Tvoří a secernují molekuly růstových faktorů a cytokinů (skupina rozmanitých proteinů, uplatňují se v regulaci imunitního systému a v hematopoéze i při zánětu²)
- Udržují kolagen a proteoglykany bazální membrány
- Poskytují neadherující povrch pro leukocyty
- Jsou schopny modifikovat lipoproteiny transportované do cévní stěny⁵

Díky poškození endotelu jsou narušeny všechny tyto důležité funkce endoteliálních buněk. Dochází tak k adhezi monocytů a trombocytů. Monocyty pronikají do intimy a přeměňují se na makrofágy. Ty uvolňují reaktivní kyslíkové radikály (zejména superoxidový aniont), které mají agresivní účinky na buňky (endotel!) a blokují účinnost endoteliemi vytvářeného oxidu dusnatého (NO).

Tím pádem se neuplatňují účinky NO, zejména inhibice adheze trombocytů a monocytů na endotel a antiproliferativní a vazodilatační působení na hladkou svalovinu cév. Podporuje se tak vznik spasmu.

¹⁴ Slovník cizích slov, 1996

⁷ Stefan Silbernagl, 2001

² Dagmar Lincová, 2002

⁵ Jiří Widimský, 1998

Vinou kyslíkových radikálů, uvolněných z makrofágů, jsou oxidativně modifikovány LDL, které díky zvýšené permeabilitě endotelu pronikají do intimy. Oxidované LDL mohou přímo poškodit endotel, umožňují zvýšenou adhezenci a migraci monocytů a vyvolávají proliferaci cévní svaloviny. Zároveň oxidace LDL zapříčiní jejich lepší rozpoznání makrofágy. Ty následně fagocytují velká množství oxidovaných LDL a mění se na „sesilní“ pěnové buňky.⁷

Současně chemotaktické faktory (uvolněné z monocytů a trombocytů) spouštějí migraci hladkých svalových buněk z medie do intimy. Zde dochází k jejich proliferaci vlivem růstových faktorů (destičkový růstový faktor = PDGF, endoteliální růstový faktor, faktory z makrofágů a LDL). Mohou se z nich opět stát pěnové buňky, jestliže vychytají oxidované LDL.

Změněné buňky hladkého svalstva spolu s makrofágy, pěnovými buňkami, fibrózní tkání a lipidy tvoří aterosklerotický plát neboli aterosklerom. Tento plát může být často infikován Chlamydiemi.⁵

Je důležité si uvědomit, že iniciální reakce na endoteliální poruchu (a to migrace monocytů do místa poškození, jejich průnik do nitra cévní stěny a změna na makrofágy) je zcela fyziologická a odpovídá obranným mechanismům organismu. Poškozenou cévní stěnou ale pronikají i LDL částice, které jsou následně pohlcovány makrofágy. Tím vznikají pěnové buňky a iniciuje se patologická změna cévní stěny – formace ateroskleromu.⁹

4.1.2 Rizikové faktory aterosklerozy

Ateroskleróza je onemocnění multifaktoriální a na jejím rozvoji se podílí větší množství tzv. rizikových faktorů. Dyslipidemie jsou pouze jedním z nich, i když jedním z nejvýznamnějších. Je důležité si uvědomit, že při současném působení několika rizikových faktorů se jejich nepříznivý vliv násobí! Rozvojem aterosklerózy jsou proto ohroženi především pacienti, u kterých je přítomno několik rizikových faktorů současně.⁹

Rizikové faktory rozeznáváme neovlivnitelné a ovlivnitelné.

⁷ Stefan Silbernagl, 2001

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁹ www.svl.cz

- **Neovlivnitelné** – věk (za rizikový z hlediska ICHS považujeme věk nad 45 let u mužů a nad 55 let u žen⁹), pohlaví (muži jsou aterosklerozou postiženi častěji než ženy ve fertilním věku⁹), dědičnost (výskyt úmrtí na kardiovaskulární chorobu nebo náhlá smrt před 55. rokem věku u otce či jiného mužského příbuzného prvního stupně nebo před 65. rokem u matky či jiné ženy příbuzné v prvním stupni).
- **Ovlivnitelné** – klasické ovlivnitelné rizikové faktory – dyslipidémie, hypertenze, kouření, diabetes mellitus a nedostatek pohybu.

Hypertenze vede k endoteliální dysfunkci, dále ke zvýšené cévní permeabilitě pro lipoproteiny, ke zvýšené tvorbě endotelinu a zvýšení adherence leukocytů. Je však třeba uvést, že i vysoký výskyt hypertenze, pokud není doprovázen vyšším výskytem dyslipidemií, v populaci nevede ke zvýšenému výskytu ICHS.

Kouření vede rovněž k endoteliální dysfunkci, zvyšuje cévní tonus, má prooxidační působení na LDL částice, zvyšuje hladinu fibrinogenu a snižuje hladinu protektivního HDL cholesterolu. Nejen aktivní kouření, ale i pasivní vystavování kouření zvyšuje riziko aterosklerozy.

Diabetes mellitus, zejména II. typu, vede při vysoké glykémii k tvorbě glykovaných LDL, které jsou více oxidovatelné na glykoxidované LDL. Ty umožňují patrně snadnější transformaci makrofágu na pěnovou buňku než samotné oxidované LDL. Diabetes je navíc často doprovázen hypertenzí, hypertriglyceridemií a hypercholesterolémií.⁵

- **Novější rizikové faktory** – kromě klasických rizikových faktorů se uplatňují některé „novější“, ty většinou nejsou uváděny v dosavadních výpočtech rizikového skóre.

Reavenův syndrom (= metabolický syndrom, syndrom inzulínové rezistence) je charakterizován hyperinzulinémií, inzulínovou rezistencí, a zahrnuje

⁹ www.svl.cz

⁵ Jiří Widimský, 1998

abdominální obezitu, hypertenzi, hypertriglyceridémií a diabetes mellitus II. typu nebo porušenou glukózovou toleranci. Tito nemocní mívají často též sníženou hladinu HDL cholesterolu a zvýšenou hladinu fibrinogenu. ICHS se u těchto osob vyskytuje častěji.

Nedostatek antioxidantů (vitamínu E, C, selenu a flavonoidů) podporuje oxidaci LDL.⁵ Antioxidanty jsou zajímavé, protože zlepšují endoteliální funkce u pacientů se vzrůstajícím oxidačním stresem a protože se objevily názory, že dieta bohatá na tyto látky je spojena se sníženým rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Výsledky z klinických studií však toto nepotvrdily.⁸

Zvýšená hladina homocysteinu (hyperhomocysteinemie) má prokoagulační účinek tím, že vede k agregaci krevních destiček. Podporuje též oxidaci LDL částic a způsobuje endoteliální dysfunkci. Klinickou studií NORVIT však bylo prokázáno, že snížení hladiny homocysteinu nezlepšilo prognózu kardiovaskulární mortality.

Nedostatek estrogenů u žen v menopauze vede ke změnám lipidů. Estrogeny snižují LDL cholesterol tím, že zvyšují množství LDL receptorů.⁵ Estrogeny, užívané k prevenci příznaků menopauzy a k prevenci postmenopauzální osteoporózy, mají antioxidantní účinky a také příznivé účinky na cévy. Dlouhodobými kontrolními studiemi však nebylo prokázáno, že by se u žen užívajících hormonální substituční terapii, snížilo riziko aterosklerózy.⁸

Koagulační rizikové faktory – existuje pozitivní korelace mezi hladinou fibrinogenu a výskytem ICHS i výskytem mozkových cévních příhod.

Hladina C-reaktivního proteinu je uváděna jako významný faktor označující zánětlivou komponentu aterosklerózy.⁵

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁸ H.P.Rang, 2003

4.1.3 Následky aterosklerozy

Z klinického pohledu má význam členění aterosklerotického plaku na stabilní a nestabilní. Zatímco stabilní plát obsahuje jen malé množství lipidů a silnou svalovou „slupku“ a nemá tendenci k ruptuře, obsahuje nestabilní plát velké množství tukových částic a je kryt jen slabou vrstvou vaziva s vysokým obsahem zánětlivých elementů. Tento nestabilní plát má sklon k ruptuře a tvorbě nasedajícího trombu, obturujícího lumen cévy.⁹

Následkem ukládání plaků je zúžení cévního průsvitu, které může vést k ischemii. Ischemická choroba srdeční a chronická ischemická choroba dolních končetin s bolestivou zátěžovou ischemií jsou typickými příklady.

Dalšími následky tvorby plaků jsou ztuhnutí cévní stěny (kalcifikace), vznik trombů, které uzavírají zbylý průsvit a mohou způsobit periferní embolizace (např. mozkový infarkt), dále krvácení do plaků (další zúžení průsvitu hematodem) a do cévní stěny.

Takto poškozená stěna může mimo jiné povolit tlaku a vytvoří se aneurysma (= ohraničené vyklenutí arteriální stěny, z 95% se jedná o pravé aneurysma s vyklenutím všech tří vrstev stěny). Nebo může dokonce prasknout, takže dojde k nebezpečnému krvácení do okolní tkáně, např. z aorty, z mozkových cév.⁷

⁹ www.svl.cz

⁷ Stefan Silbernagl, 2001

5 Přehled léčby dyslipidemií

Při rozhodování o léčbě DPL je nezbytné stanovit, jakých hodnot plasmatických lipidů má být dosaženo. Tato otázka je však poměrně složitá. Cílové hodnoty jsou nutně sporné a jsou ovlivněny hledisky nejen odbornými, ale také společenskými a ekonomickými.

Snižování cholesterolu zřejmě vede ke snížení kardiovaskulárního rizika (určení kardiovaskulárního rizika viz. Příloha 1) téměř u všech skupin osob – od nejvíce ohrožených až po málo rizikové. A zřejmě také ve značném rozsahu platí, že čím nižší hladiny LDL cholesterolu dosáhneme, tím více riziko snížíme.

Na druhé straně však platí, že účinnost léčby (tj. např. počet kardiovaskulárních příhod, kterým zabráníme / na tisíc osob za rok) je u rizikových pacientů vyšší, než u osob málo rizikových. Proto všechna doporučení kladou největší důraz právě na léčbu osob s největším kardiovaskulárním rizikem.

Cílové hodnoty plasmatických lipidů se shodují s hranicemi normálních hodnot :

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

Přísnější hodnoty v závorkách by podle novějších mezinárodních doporučení měly být používány pro osoby s ICHS nebo jinou klinickou manifestací aterosklerozy nebo pro diabetiky.

V léčbě dyslipidemií jsou v současné době využívány tři hlavní postupy :

- dietní léčba
- režimová opatření
- podávání léků, které snižují koncentraci tukových látek v krvi – hypolipidemik

Volba těchto léčebných prostředků závisí na úrovni kardiovaskulárního rizika (viz. Příloha 1). Ve skupině s nízkým rizikem je to především dieta a režimová opatření.

Naopak u vysoce rizikových osob je nezbytná intenzivní léčba všemi prostředky, režimovými i farmakologickými.

Bez ohledu na vypočtenou úroveň rizika by dále měly být léčeny osoby s velmi výrazným zvýšením celkového cholesterolu ($> 8,0$ mmol/l) nebo LDL cholesterolu ($> 6,0$ mmol/l).⁹

⁹ www.svl.cz

6 Nefarmakologická léčba dyslipidemií

Léčba dyslipidemií je komplexní. Jak již bylo řečeno, základ terapie poruch metabolismu lipidů tvoří režimová opatření a dieta, při níž je hlavní důraz kladen na vyloučení živočišných tuků z potravy a na změnu životního stylu. Až pokud tato dlouhodobě dodržovaná opatření nepomohou, je nutno přistoupit k farmakoterapii.²

6.1 Režimová opatření

Je nutné pojmut režimová opatření u nemocných s dyslipidemií poněkud komplexněji. Řadíme mezi ně především ovlivnění fyzické aktivity, omezování kouření, někdy celkovou změnu životního stylu a vzdělávací aktivity. Mezi režimová opatření můžeme zahrnout i léčbu obezity.¹

6.1.1 Fyzická aktivita

Nedostatek pravidelného cvičení a fyzická inaktivita jsou v současnosti považovány za samostatný faktor ICHS.

Předpokládaný mechanismus účinku cvičení na hladiny tuků spočívá především v urychlení katabolismu lipoproteinových částic. Cvičení zvyšuje koncentraci i aktivitu lipoproteinové lipázy a zasahuje příznivě i do glycidového metabolismu (zlepšuje a urychluje se utilizace glukózy). Z uvedeného mechanismu účinku pak vyplývá příznivý vliv cvičení nejen na hladiny HDL cholesterolu, ale i na koncentrace triglyceridů a cholesterolu, především u osob s nadváhou nebo poruchou glukózové tolerance.

Dříve se publikace, zabývající se léčbou dyslipidémie, omezovaly pouze na poznámku, že je potřeba zvýšit fyzickou aktivitu, především aerobním cvičením. Teprve doporučení EAS z roku 1992 je dostatečně podrobné.

Z doporučovaných fyzických aktivit se jedná zejména o rychlou chůzi, jogging, jízdu na kole, plavání, běhání, nebo veslování. Doporučuje se i tanec.

² Dagmar Lincová, 2002

¹ Richard Češka, 1994

Cvičení je časově poměrně náročné. Vlastní aktivitě by mělo předcházet 5-10 minutové rozcvičení a rovněž po ukončení cvičení je třeba dalších 5-10 minut na uvolnění. Vlastní cvičení by pak mělo trvat :

20-30 minut, je-li prováděno 4-5x týdně

45-60 minut, je-li prováděno 2-3x týdně.⁶

Míru tělesné zátěže lze u lidí bez srdečních chorob dobře odhadnout podle tepové frekvence (TF) : maximální zátěž je dána číselnou hodnotou $TF - 220 - \text{věk}$ a submaximální (únosná) zátěž odpovídá 60-75% této hodnoty.

U kardiaků lze zátěž nejlépe určit na základě zátěžového vyšetření. Proto je nutné, aby tyto osoby před zahájením cvičení informovaly svého lékaře.⁹

6.1.2 Kouření

Cigaretový kouř obsahuje více než 4500 různých sloučenin, kromě známých kancerogenů řadu toxických látek jako oxid uhelnatý, akrolein, aceton, nikotin, benzpyreny, hydrochinon, oxidy dusíku. Mnohé tyto sloučeniny modulují funkce imunokompetentních buněk. Nikotin má na imunitní systém také řadu účinků. Nejdůležitější je účinek imunosupresivní, ovlivňuje jak přirozenou tak získanou imunitu.¹⁶

U kuřáků jsou navíc zjišťovány vyšší koncentrace LDL cholesterolu a nižší koncentrace HDL cholesterolu.¹⁷ Jak již bylo zmíněno dříve, kouření je významným rizikovým faktorem a výrazně zvyšuje riziko dyslipidémie. Negativně se uplatňuje i u nemocných s manifestní aterosklerózou.

Zanechání kouření je zcela zásadní! Nemocnému je nutno zdůraznit, že kouření nelze omezit, že je nutno kouření zcela opustit. Podstatné také je, že nikdy není pozdě na skončení s kouřením. Z hlediska prevence ICHS je mimořádně důležité, že již po dvou letech nekouření se dostává ex-kuřák do obdobného rizika, jako kdyby nikdy

⁶ Richard Češka, 1999

⁹ www.svl.cz

¹⁶ www.zdravcentra.sk

¹⁷ Richard Češka, 1998

nekouřil.¹ Zanechání kouření po infarktu myokardu má stejný kardioprotektivní účinek jako hypolipidemická léčba.

Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) je boj proti kuřáckým návykům nejlepším způsobem léčby z hlediska nákladů a výsledků – cost-effectiveness.⁵

Faktem je, že odvykání kouření přináší nemocnému některé nežádoucí příznaky, se kterými by měl být seznámen, popřípadě se je může pokusit ovlivnit. Jedná se především o nervozitu, nespavost, neschopnost soustředění, ale často i váhový přírůstek. K odstranění těchto nežádoucích účinků může někdy přispět náhražkové podání nikotinu, ať ve formě žvýkačky nebo transdermální náplasti.

6.1.3 Celková změna životního stylu

Průkaz dyslipidémie v rodině, často již poznamenané koronární příhodou, navíc vzhledem ke genetickému podkladu onemocnění, vyžaduje změnu celkového životního stylu. A to od nutnosti respektovat dietní a režimová opatření, přes nutnost častějších návštěv lékaře, až po nezbytnost úpravy časového harmonogramu a někdy i změny v profesním zaměření.⁶

Změnit u dospělého člověka životní styl, zvláště jedná-li se o nutnost změny návyků stravovacích, znamená pro mnohé lidi neřešitelný problém.

V minulosti převládala onemocnění, která měla jistou spojitost s nedostatkem stravy. Dnes nám zdravotní problémy způsobuje především nadbytek nevhodně zvolené stravy. Jisté je, že rozumnou životosprávou lze ovlivnit míru rizikových faktorů, avšak zavést tuto teorii do praktického života je vždy obtížné.¹⁸

Samostatnou kapitolou „zdravé výživy“ je **boj proti obezitě**. Obezita je považována za samostatný rizikový faktor ICHS. Za rizikovější se označuje androidní typ obezity s maximem tuku na břiše.

¹ Richard Češka, 1994

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁶ Richard Češka, 1999

¹⁸ Jaroslava Štochlová, 2000

Byla vypracována řada definic a také mnoho metod objektivního zjišťování nadváhy i obsahu tělesného tuku. Asi nejvíce využívaný je tzv. body mass index (BMI).¹

$$\text{BMI} = \text{tělesná váha (kg)} / \text{výška}^2 \text{ (m)}$$

Tabulka 6- Hmotnostní skupiny podle BMI¹⁸

	Muži	Ženy
Normální váha	20 – 25	19 - 24
Nadváha	25 – 30	24 - 29
Obezita	nad 30	nad 29

Ať už si při redukci váhy stanovíme cílovou hodnotu jakoukoliv metodou, musíme hubnout racionálně. Především pomalu, zvýšením fyzické aktivity a energetického výdeje a současným omezením příjmu kalorií. Cílem je dlouhodobé, trvalé snížení hmotnosti.¹

U pacientů s nadváhou či obezítou je cílem snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5-10% s týdenní redukcí o 0,5-1 kg. Tohoto dosáhneme, jak již bylo zmíněno, změnou stravování, pohybem a snížením kalorického příjmu (alespoň o 500-800 kcal). Pro terapii je důležité, že snížením hmotnosti o 1 kg dojde zároveň k částečné úpravě lipidových parametrů a to k poklesu triglyceridů o 2-3%, LDL cholesterolu o 1% a k nárůstu HDL cholesterolu o 2-3%.⁹

6.2 Dietní léčba

Dietní léčba je považována za základní pilíř terapie dyslipidémie. Pro úspěch je nutné dodržovat, nebo se o to alespoň pokusit, základní principy dietní léčby. Podle směrnic České společnosti pro aterosklerozu je můžeme shrnout do několika bodů.

¹ Richard Češka, 1994

¹⁸ Jaroslava Štochllová, 2000

⁹ www.svl.cz

1. Redukční dieta
2. Omezení tuku v dietě
3. Snížení obsahu cholesterolu v dietě
4. Snížení obsahu živočišných tuků, nasycených mastných kyselin
5. Zvýšení podílu nenasycených mastných kyselin (rostlinné tuky, rybí dieta)
6. Zvýšení přívodu vlákniny v dietě
7. Zvýšení podílu kvalitních proteinů v dietě
8. Zvýšení konzumace některých vitamínů s předpokládaným antioxidačním působením⁶

Uvedená dietní opatření by měla vést u většiny našich nemocných minimálně k dosažení limitu normální hmotnosti, za kterou je považován BMI do 25 kg/m².

6.2.1 Skladba potravin

Jak je obecně známo, skládá se naše strava ze základních živin – bílkovin, tuků, sacharidů, dále z vitamínů a minerálních látek. Základní živiny mají energetickou hodnotu, která je vyjádřena v jednotkách kilojoulech (kJ), nebo kilokaloriích (kcal).

Ideální jídelní lístek by měl být hrazen z 20 % bílkovinami, 30 % tuky (především původu rostlinného) a 50 – 60 % sacharidy (polysacharidy). Správně volená strava by měla obsahovat zhruba 75 % potravin původu rostlinného s dostatečným množstvím vlákniny. Celkové snížení tuků a volného cukru dává větší prostor pro zvýšenou konzumaci zeleniny, ovoce, luštěnin, obilovin a celozrnných výrobků.¹⁹

Bílkoviny jsou nejdůležitější součástí lidského těla. Zúčastňují se tvorby enzymů, hormonů, imunních látek. Základním stavebním kamenem bílkovin jsou aminokyseliny. Plnohodnotné bílkoviny obsahují všechny nezbytné aminokyseliny ve správném poměru. Živočišné plnohodnotné bílkoviny má maso, mléko, mléčné výrobky, vejce. Významným zdrojem rostlinných bílkovin jsou semena olejnatých rostlin, luštěniny, sója, obiloviny, zvláště obilné klíčky.

⁶ Richard Češka, 1999

¹⁹ R. Češka, J. Štochllová, 2002

Tuky mají největší energetickou hodnotu ze všech živin, bez ohledu na to, zda se jedná o tuk živočišný, nebo rostlinný. *Živočišné tuky* se v potravinách vyskytují ve formě volné (máslo, sádlo, slanina, lůj) a tuky vázané – skryté v potravinách živočišného původu (maso, uzeniny, mléko, sýry ...). *Rostlinné tuky* obsahují pro náš organismus velmi cenné, nenasycené mastné kyseliny, které si tělo nedovede samo vyrobit. Na trhu je v dnešní době dostatek výrobků v podobě olejů a margarínů s uvedením druhu a původu (oleje slunečnicové, sójové, olivové, kukuřičné).

Sacharidy jsou pro člověka nejdůležitějším a nejvýhodnějším zdrojem energie. V naší stravě tvoří sacharidy 50 – 60 % z celkového energetického příjmu. Všeobecně nejznámějším cukrem je řepný cukr – sacharóza a cukr mléčný – laktóza. Mezi cukry složené (polysacharidy) patří škrob, který se vyskytuje v potravinách rostlinného původu – bramborách, rýži, mouce. Zvláštním složeným cukrem je vláknina, která má pro výživu zásadní význam. Množství a kvalita sacharidů v potravě může negativně ovlivnit hladinu cholesterolu.

Zelenina a ovoce patří k základním potravinám ve výživě člověka. Jsou to hlavní dodavatelé biologické hodnoty – minerálních látek a důležitých vitamínů. Odborníci v oboru výživy pokládají za účelnou denní dávku asi 300 g. Pravidelným zařazováním zeleniny a ovoce do jídelníčku, zejména ve stavu syrovém, dostatečně zajistíme příjem biologické hodnoty a vlákniny, ale též snížíme energetický příjem.¹⁹

Nápoje – doporučuje se vypít denně min. 1,5 l tekutin (neslazené ovocné čaje, přírodní vody, minerální vody bez příchutě, sodové vody, light nápoje ochucené nekalorickým sladidlem). Příjem alkoholu nezakazujeme u nemocných s normálním krevním tlakem a normální hmotností, ale omezujeme na maximálně 35 – 40 g denně. Mírná spotřeba alkoholu totiž lehce snižuje riziko ICHS, neboť vede ke zvýšení HDL cholesterolu, snižuje agregabilitu destiček a hladinu fibrinogenu. Tento vliv však platí pouze pro uvedené dávky alkoholu. ICHS se vyskytuje méně v zemích, kde je hlavním zdrojem alkoholu víno.⁵

¹⁹ R. Česka, J. Štochlová, 2002

⁵ Jiří Widimský, 1998

6.2.2 Doporučení Americké kardiologické společnosti

Velmi komplexním návodem k dietním opatřením, zahrnujícím nejen snížení obsahu tuku a cholesterolu v dietě, ale i změnu zastoupení nasycených a nenasycených (monoenoových i polyenoových) mastných kyselin, je doporučení Americké kardiologické společnosti (AHA, American Heart Association).

AHA uvádí tři stupně diety pro léčbu nemocných s dyslipidemií. Přitom první stupeň zahrnuje kroky, které by měla respektovat celá společnost jako racionální dietu.¹

Stupeň I : Má obsahovat 50 – 60 % sacharidů (jejich významnou část by měly tvořit komplexní uhlohydráty), 15 % bílkovin a méně než 30 % tuku. Nasycené tuky, monoenoové i polyenoové mastné kyseliny jsou zastoupeny stejným dílem. Každá tato skupina tedy tvoří 10 % celkového energetického přísunu. Denní přísun cholesterolu by měl být nižší než 300 mg.

Stupeň II : Tuk tvoří pouze 25 % energie, zastoupení nasycených, monoenoových a polyenoových kyselin je alikvotní. Cholesterol je omezen na 200-250 mg denně.

Stupeň III : Velmi striktním omezením tuku dosáhneme toho, že tuk kryje jen 20% denního energetického přísunu. Proteiny pak tvoří 15 % zdroje a maximum, 65 % připadá na sacharidy. Cholesterol je redukován na 100 – 150 mg za den.

Tato doporučení jsou obvykle všeobecně přijímána, avšak novější studie vedly k nevelkým úpravám, které publikovala EAS (Evropská společnost pro aterosklerozu) již v roce 1992. Doporučení EAS v zásadě odpovídá stupni I AHA s tím rozdílem, že nasycený tuk je snížen na 7 – 10 % energie. Z nenasycených kyselin jsou spíše preferovány monoenoové (10 – 15 %) před polyenovými (7 – 10 % denního energetického příjmu).⁶

¹ Richard Češka, 1994

⁶ Richard Češka, 1999

6.2.3 Monoenové a polyenové mastné kyseliny

V posledních dvaceti letech došlo ve vědeckém výzkumu mastných kyselin (dříve označovaných jako vitamín F)¹⁵ k dramatickému pokroku, zároveň se zvýšil zájem veřejnosti o jejich působení na zdraví člověka.

Jak je známo, tuky se liší podstatou mastných kyselin. Živočišné tuky jsou složeny hlavně z nasycených mastných kyselin, zatímco rostlinné tuky z kyselin nenasycených. Nenasycené tuky mohou být mononenasycené (MUFA, mono-unsaturated fatty acids) nebo polynenasycené (PUFA, poly-unsaturated fatty acids) v závislosti na počtu dvojných vazeb v řetězci mastných kyselin.

Tabulka 7 - Obsah mastných kyselin v tucích udaný jako procento celkových mastných kyselin²

	Nasycené	Mono-Nenasycené	Více-nenasycené
Rostlinné oleje			
Řepkový	8	57	35
Podzemnicový	21	60	19
Olivový	15	79	6
Sójový	15	24	61
Slunečnicový	12	27	61
Živočišné tuky			
Kuřecí sádlo	35	43	22
Vepřové sádlo	44	48	8
Hovězí lůj	55	42	3
Máslo	54	23	4

Z uvedené tabulky plyne, že nejnižší obsah nasycených kyselin a nejvyšší obsah nenasycených kyselin je obsažen v rostlinných olejích a ty jsou také z hlediska zdravé výživy nejdůležitější. Živočišné tuky obsahují podstatně více nasycených kyselin (od 35 do 55 %). Zvláštní skupinu představuje máslo, které tvoří důležitou součást výživy, ale z hlediska vysokého obsahu mastných nasycených kyselin a velmi nízkého obsahu nenasycených kyselin je nevhodné u pacientů trpících dyslipidemií. Na druhé straně však máslo vedle tuků obsahuje ochranné látky včetně vitamínů, minerálů, proteinů a sacharidů.

¹⁵ Jana Arcimovičová, 2003

² Dagmar Lincová, 2002

Mnohé mastné kyseliny zastávají v našem těle vitální funkce, zvláště se jedná o tzv. **esenciální mastné kyseliny** (EFA, essential fatty acids), které se nacházejí v polynenasycených tucích. Existují dvě důležité esenciální mastné kyseliny, které tělo nedokáže syntetizovat a musí je dostat formou potravy nebo výživových doplňků – **kyselina linolová a linolenová**. V těle se chovají jako vitamíny a také slouží k syntéze jiných mastných kyselin. Kyselina linolová a její odvozeniny jsou známé jako **omega-6** (ω -6) a linolenová jako **omega-3** (ω -3).²⁰

Při enzymatickém procesu desaturace vzniká z kyseliny α -linolenové (ALA) 20-uhlíkatá eikosapentaenová kyselina (EPA) a 22-uhlíkatá dokosahexaenová kyselina (DHA). Tento proces přeměny není však dostatečně výkonný, poměr přeměny je méně než 1 %. Obě zmíněné kyseliny jsou prekurzory skupiny eikosanoidů (prostaglandiny, tromboxany a leukotrieny), které působí protizánětlivě, antitromboticky, antiarytmicky a vazodilatačně. Od kyseliny linolové je odvozena jiná mastná kyselina s dlouhým řetězcem – 20-uhlíkatá kyselina arachidonová, která je prekurzorem odlišné skupiny eikosanoidů, jež působí prozánětlivě a protromboticky.²¹

I když organismus dokáže EPA a DHA získávat enzymatickou cestou, je mnohem výhodnější přijímat je přímo v potravě. Bohatým zdrojem těchto ω -3 kyselin jsou tučné ryby, jako např. losos a tuňák, a rybí tuky. Kyselina α -linolenová je přítomná v semínkách a olejích, zelené listové zelenině, vlašských ořechách a sójových bobech. Kyselina linolová, ω -6 mastná kyselina, je přítomná v obilných zrnech, mase a semenech většiny rostlin (slunečnicový olej, olej ze sójových bobů, kukuřičný olej).²¹ Nasycené mastné kyseliny jsou především v živočišných tucích, tedy v másle a sádle, a také v kokosovém oleji.

Tabulka 8 - Obsah omega-3 mastných kyselin v rybách v g/100g²⁰

Sardinky	5,1
Losos	2,7
Makrela	2,5
Sled'	1,7
Pstruh	1,4
Tuňák	1,3
Platejs	1,3
Treska	0,5

²⁰ Brian Welsby, 1994

²¹ Medicína po promoci, 4/2005

Mastné kyseliny řady ω -3 se využívají k podpůrné léčbě mnoha onemocnění (např. arteriální hypertenze, revmatoidní artritidy) a jedním z nejvýznamnějších je dyslipidemie. Mají příznivý účinek na hladiny lipidů a lipoproteinů, prokázáný byl především hypotriglyceridemický efekt a pokles celkového cholesterolu, avšak ve vyšších dávkách byl popsán nepříznivý vzestup LDL cholesterolu.

Z hlediska prevence kardiovaskulárních onemocnění má pravděpodobně klíčový význam vliv omega-3 nenasycených mastných kyselin na koagulaci a vznik trombu. Tento vliv je zprostředkován přes eikosanoidy, především tromboxan A₃ a prostaglandin I₃, které působí jednak antiagregačně, proti shlukování trombocytů a jednak relaxačně na cévní stěnu.¹

Složení potravy vzhledem k zastoupení jednotlivých typů mastných kyselin je uvedeno výše v doporučeních AHA a EAS. V poslední době je ale věnována zvýšená pozornost **monoenoovým mastným kyselinám** a to zejména kyselině olejové obsažené v olivovém oleji. Pozitivní je, že tato kyselina příznivě působí i na hladinu HDL cholesterolu jejím zvýšením.

Preference monoenoových kyselin a poněkud nižší zastoupení polyenoových kyselin v porovnání se staršími doporučeními vyplývá ze skutečnosti, že PUFA jsou snadno oxidovatelné (a to řady ω -3 i ω -6). Takto vzniklé produkty se mohou podílet nejen na vzniku aterosklerozy, ale i některých druhů rakoviny a dalších onemocnění. Navíc v dnešní dietě převažující omega-6 PUFA (např. kyselina linolová) významně snižují HDL cholesterol, což není příznivé. Proto je dosažení vhodného poměru mezi omega-6 a omega-3 PUFA nesmírně důležitým aspektem.

Zatímco v prehistorické dietě byl tento poměr vyrovnaný 1:1, v dnešní stravě vysoce převažují omega-6 mastné kyseliny (mnohdy v poměru vyšším než 20:1). Dosažení poměru alespoň 5:1 by bylo velmi žádoucí. V České republice stále platí doporučené výživové dávky z počátku devadesátých let, které u dospělých uvádějí pro příjem kyseliny linolové hodnoty od 7 do 10 g denně a kyseliny α -linolenové 2 – 2,8 g za den.²¹

¹ Richard Češka, 1994

²¹ Medicína po promoci, 4/2005

6.2.4 Vlákna a její význam v dietě

Jedním z dietních opatření je zvyšování přísunu vlákniny v dietě. Působení vlákniny na trávení je mnohostranné a její přítomnost ve stravě je velmi prospěšná k prevenci i léčbě řady onemocnění.¹⁸ V 70. letech bylo dokázáno, že nedostatek vlákniny ve stravě je svým dílem odpovědný za celé spektrum nemocí – žlučové kameny, rakovina tlustého střeva, střevní nemoci, kazivost zubů, diabetes a srdeční choroby.²⁰ Nás především zajímá její působení na hladinu cholesterolu a triglyceridů v krvi.

Vlákna je směs sacharidů, které jsou pro člověka téměř nestravitelné, nejsou narušovány působením enzymů a štávků zažívacího traktu. Dělí se na **vlákninu rozpustnou**, která pomáhá snižovat hladinu cholesterolu a udržovat hladinu glukózy, pomáhá také udržovat příznivé složení střevní mikroflóry a **nerozpustnou**, která zvětšuje objem stolice a podporuje peristaltiku střev.²² Tzv. dietní vlákna je souhrnný název pro tři skupiny látek : celulóza, lignin a skupina polysacharidů složených z pentóz, která zahrnuje pektin a různé rostlinné gummy (např. guarová guma).

Jednotlivé složky vlákniny mají v trávicím ústrojí specifické fyziologické působení, především schopnost vázat vodu a bobtnat. V žaludku zvětšuje objem a navozuje pocit sytosti (tento příznivý účinek je s úspěchem využíván v redukčních dietách). Ve střevě dochází k vazbě cholesterolu a žlučových kyselin na složky vlákniny (rozpustnou vlákninu), které jsou vylučovány z těla stolicí. Tímto zabraňují zpětné resorpci žlučových kyselin a odstraňují nadbytek cholesterolu z organismu.¹⁸

Vlákna tedy významně ovlivňuje lipidový a lipoproteinový metabolismus. Snižuje koncentraci triglyceridů, ale i celkového a LDL cholesterolu. Vlákna se nacházejí většinou ve vnější slupce semen, ovoce, luštěnin a jiných potravin, méně uvnitř. Největšími zdroji jsou zelenina a ovoce, luštěniny (sója, hrách, fazole, čočka), ovesné vločky, obiloviny, celozrnné výrobky (celozrnné pečivo a chléb, křupky,

¹⁸ Jaroslava Štochllová, 2000

²⁰ Brian Welsby, 1994

²² www.flora.cz

lupínky).²⁰ Limitem pro zvýšenou konzumaci vlákniny jsou především vedlejší účinky ze strany zažívacího ústrojí – pocity plnosti, nadýmání a plynatost.

Doporučená denní dávka vlákniny podle doporučení Obezitologické společnosti v ČR je 25 – 30g. Denní příjem vlákniny v ČR se odhaduje na 15g u běžně se stravujících osob a 20g u lidí dodržujících zásady zdravé výživy. Doporučené denní dávky mohou dosáhnout pouze lidé na zdravé výživě doplněné o výživové doplňky, nebo lidé dodržující makrobiotickou veganskou stravu.²²

Tabulka 9 - Obsah vlákniny v různých potravinách²⁰

	celková rostlinná vláknina g/100g	rozpuštěná vláknina g/100g
Pektin	86,5	85,8
Semena psyllia	57,6	9,7
Rýžové otruby	21,6	8,8
Ovesné otruby	15	8,5
Fazole	19,9	8,5
Sušené švestky	16,1	4,6
Hrách	11,9	4
Čočka	16,9	3,8
Ovesné vločky	6,6	3,5
Jablka	2	0,7

6.2.5 Rostlinné steroly

Rostlinné steroly (hlavně β -sitosterol a stigmasterol) jsou svojí strukturou velmi podobné cholesterolu a mají v rostlinách podobnou funkci jako cholesterol v lidském organismu. Udržují strukturu a funkci buněčných membrán. V přírodě se vyskytují ve volné formě, dále vázané jako estery mastných kyselin nebo jako steroidní glykosidy. Jedná se o přirozené složky jedlých rostlinných olejů a tuků vyráběných z rostlinných olejů. Také jsou obsaženy v obilovinách, výrobcích z obilovin, ořechách a zelenině.

Průměrný příjem rostlinných sterolů ve stravě v Evropě se pohybuje okolo 150mg denně. Vegetariáni mají vyšší příjem rostlinných sterolů kolem 550mg denně.

²⁰ Brian Welsby, 1994

²² www.flora.cz

Účinek rostlinných sterolů na snižování hladiny cholesterolu v krvi je znám už od 50. let minulého století a podrobně zkoumán od konce let 80.

Rostlinné steroly snižují hladinu cholesterolu v krvi tím, že omezují jeho vstřebávání ze zažívacího traktu. Všechny podrobnosti zatím nebyly zcela odhaleny, jisté však je, že účinek rostlinných sterolů je dán několika mechanismy.

- Estery rostlinných sterolů procházejí v tenkém střevě procesem hydrolýzy a rozkládají se na volné rostlinné steroly a mastné kyseliny. Některé z těchto volných rostlinných sterolů a cholesterol krystalizují v podobě nerozpustných částic, které jsou vyloučeny stolicí.
- Vstřebávání cholesterolu probíhá v kartáčovém lemu enterocytů tenkého střeva. Zde se uplatňuje soupeření mezi rostlinnými steroly a cholesterolem, jehož výsledkem je snížené vstřebávání cholesterolu.

Kombinace těchto účinků vede k tomu, že se do krevního séra vstřebá méně cholesterolu, tj. větší množství cholesterolu a prakticky všechny rostlinné steroly jsou vyloučeny ve stolicí. Dochází tím ke snížení hladiny celkového a LDL cholesterolu v krvi, zatímco na hladinu HDL cholesterolu a množství triglyceridů v krvi tyto procesy nemají žádný vliv.²³

Z údajů zveřejněných ve 41 klinických studiích vyplývá, že příjem 2 až 3 gramů rostlinných sterolů denně vede ke snížení hladiny cholesterolu LDL v průměru o 10%.²³

Je tedy velmi vhodné u nemocných s dyslipidemií (a nejen pro ně) zařadit do svého jídelníčku výrobky obohacené rostlinnými steroly, aby se dosáhlo potřebného a efektivního příjmu dvou až tří gramů. V současnosti jsou také na českém trhu výrobky se zvýšeným množstvím rostlinných sterolů, které zajišťují danou denní dávku. Jedná se o rostlinné tuky, jogurty, mléko a nápoje.

²³ www.flora.cz/web/fpa

6.2.6 Výchova nemocných

Pro nemocné s dyslipidemií, zvláště jedná-li se o jedince ve středním nebo vyšším věku, je často velmi obtížné změnit základní dietní návyky. Proto je důležité vštěpovat zásady racionální stravy už dětem, vést je ke zdravému životnímu stylu. Musíme si uvědomit, že ateroskleróza začíná v lidském organismu velmi brzy. Již v dětském věku lze nalézt v cévách počínající aterosklerotické změny.

Správnou zdravotně preventivní výchovou a vzděláním můžeme co nejučelněji snížit riziko kardiovaskulárních onemocnění na minimum. Zde hraje velkou roli, vedle ošetřujícího lékaře, také lékárník obeznámený s celou problematikou.

Obsah cholesterolu v různých dietních potravinách : viz příloha 2

Potraviny vhodné a nevhodné při léčbě dyslipidemie : viz příloha 3

7 Farmakologická léčba dyslipidemií

Léčba dyslipidemií patří mezi největší úspěchy medicíny posledních deseti až dvaceti let. Zásah do metabolismu lipidů pomáhá zvládat pandémii chorob na podkladě aterosklerozy.²⁴

V současné době je farmakoterapie považována za racionální přístup v léčbě dyslipidemií a její význam se stále rozšiřuje. Přesto je třeba uvést, že nezbytným základem léčby je respektování výše uvedených zásad diety a režimu.

Farmakoterapií téměř nikdy nezahájíme léčbu nemocného s dyslipidemií! Po zjištění diagnózy vysvětlíme nemocnému zásady životosprávy a zkontrolujeme jej v odstupu tří měsíců. Teprve pak, nemá-li nefarmakologická léčba žádaný efekt i při dobré spolupráci nemocného, nasazujeme hypolipidemika.

Výjimkou tohoto pravidla jsou nemocní s manifestní ischemickou chorobou srdeční, nemocní s pozitivní rodinnou anamnézou, štíhlí (sami konzumující racionální dietu) s výrazně zvýšenými hodnotami lipidů.¹⁰

Řada hypolipidemik již byla úspěšně zavedena do praxe, účinek jiných se teprve ověřuje. Je nutné, že dělení léků do skupin je jen rámcové, řada léků totiž působí na více úrovních.

Tabulka 10 - Přehled hlavních skupin hypolipidemik³

Léčiva ovlivňující cholesterol	Inhibitory absorpce žlučových kyselin Inhibitory absorpce cholesterolu Inhibitory HMG-CoA reductasy (statiny) Látky aktivující clearance cholesterolu
Léčiva ovlivňující triglyceridy	Agonisté PPAR α - fibráty Inhibitory sekrece VLDL - kys.nikotinová

²⁴ www.pace.cz

¹⁰ Josef Marek, 1998

³ Nina Škotová, 2004

Tabulka 11 - Třídění hypolipidemik podle ATC skupin²⁵

ATC kód	
C10	Léčiva redukující sérové lipidy (hypolipidemika)
C10A	Léčiva redukující cholesterol a triglyceridy
C10AA	Inhibitory HMG CoA reductázy
C10AA01	<i>Simvastatin #</i>
C10AA02	<i>Lovastatin #</i>
C10AA03	<i>Pravastatin #</i>
C10AA04	<i>Fluvastatin #</i>
C10AA05	<i>Atorvastatin #</i>
C10AA06	<i>Cerivastatin</i>
C10AA07	<i>Rosuvastatin #</i>
C10AA51	<i>Simvastatin, kombinace</i>
C10AA52	<i>Lovastatin, kombinace</i>
C10AA53	<i>Pravastatin, kombinace</i>
C10AA55	<i>Atorvastatin, kombinace</i>
C10AB	Fibráty
C10AB01	<i>Klofibrát</i>
C10AB02	<i>Bezafibrát #</i>
C10AB03	<i>Alumuniumklofibráz</i>
C10AB04	<i>Gemfibrozil</i>
C10AB05	<i>Fenofibrát #</i>
C10AB06	<i>Simfibrát</i>
C10AB07	<i>Ronifibrát</i>
C10AB08	<i>Ciprofibrát #</i>
C10AB09	<i>Ezofibrát</i>
C10AB10	<i>Klofibrid</i>
C10AC	Adsorbenty žlučových kyselin
C10AC01	<i>Cholestyramin #</i>
C10AC02	<i>Kolestipol</i>
C10AC03	<i>Kolextran</i>
C10AC04	<i>Kolesevelam #</i>
C10AD	Kyselina nikotinová a deriváty
C10AD01	<i>Niceritrol</i>
C10AD02	<i>Kyselina nikotinová a deriváty</i>
C10AD03	<i>Nikofuranoza</i>
C10AD04	<i>Aluminium-nikotinát</i>
C10AD05	<i>Nikotinylnikotinol (pyridinmethanol)</i>
C10AD06	<i>Acipimox</i>
C10AX	Jiná léčiva redukující cholesterol a triglyceridy
C10AX01	<i>Dextrothyroxin</i>
C10AX02	<i>Probukol</i>
C10AX03	<i>Tiadenol</i>
C10AX04	<i>Benfluorex</i>
C10AX05	<i>Meglutol</i>
C10AX06	<i>Omega-3-triglyceridy</i>
C10AX07	<i>Magnesiumpyridoxalfosfatglutamát</i>
C10AX08	<i>Polikosanol</i>
C10AX09	<i>Ezetimib #</i>

ATC skupina – anatomicko-terapeuticko-chemická skupina

- jejich HVLP jsou na trhu dostupné

²⁵ AISLP (verze 2005)

7.1 Léčiva ovlivňující hladinu plasmatického cholesterolu

7.1.1 Inhibitory absorpce žlučových kyselin

Tato skupina látek se také označuje jako pryskyřice vážící žlučové kyseliny, nevstřebatelné pryskyřice, iontoměniče nebo sekvestranty, a řadíme k nim čtyři látky uvedené v předchozí tabulce (cholestyramin, kolestipol, kolextran, kolesevelam).³

Tyto látky jsou v terapii dyslipidemií užívány již od 60. let a stále zůstávají jedním ze základních stavebních kamenů léčby, a to především izolované hypercholesterolemie.¹

Mechanismus účinku

Pryskyřice jsou nevstřebatelné ze zažívacího traktu. Místem jejich působení je střevo, kde přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin.

Žlučové kyseliny jsou syntetizovány v játrech a cestou biliárního systému odváděny do střeva, kde se podílejí na trávení tuků. Za normálních okolností dochází v tenkém střevě k jejich zpětné resorpci a cestou vena portae se dostávají zpět do jater. Enterohepatální cyklus je uzavřen.⁶

Pryskyřice **inhibují tuto enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin** tím, že váží v trávicím traktu žlučové kyseliny výměnou za chloridové ionty. V menší míře váží i cholesterol. Komplex pryskyřice se žlučovými kyselinami (a cholesterolem) se vyloučí stolicí.³

Díky tomuto mechanismu je plasmatická koncentrace žlučových kyselin v portální krvi samozřejmě snižena. Dochází k zvýšení aktivity klíčového enzymu syntézy žlučových kyselin, cholesterol 7-alfa-hydroxylázy, a následně ke zvýšené spotřebě cholesterolu na tvorbu žlučových kyselin v játrech.

Na vzniklý deficit cholesterolu reaguje jaterní buňka dvojitým způsobem :

- Zvyšuje se aktivita a počet LDL receptorů, které zvýšeně vychytávají LDL částice z krve

³ Nina Škotová, 2004

¹ Richard Češka, 1994

⁶ Richard Češka, 1999

- Je stimulována nitrobuněčná syntéza cholesterolu de novo zvýšením aktivity HMG CoA reduktázy (toto je však pro buňku energeticky náročný pochod a tak preferuje způsob uvedený výše)⁶

Pryskyřice dále zvyšují syntézu VLDL v játrech, což vede k mírnému vzestupu plazmatické koncentrace triglyceridů.

Vazebná kapacita pryskyřic je asi 1g/100mg. V konečném důsledku snižují hlavně LDL cholesterol o 12 – 21% a celkový cholesterol o 15 – 30%.⁹

Indikace

Základní indikací pro léčbu pryskyřicemi je **izolovaná hypercholesterolémie** včetně nemocných s familiární hypercholesterolémií.

Pryskyřice lze podávat i pacientům s kombinovanou hyperlipidémií. Důležité však je, aby triglyceridy byly zvýšeny jen mírně (TG < 4,0 mmol/l).

Vzhledem k tomu, že tyto látky jsou nevstřebatelné, a tudíž netoxické, jsou jedinými hypolipidemiky, která **lze podávat dětem**. Také je prakticky bez omezení podáváme ženám ve fertilním věku.¹

Mimoto se pryskyřice využívají i cíleně ke snížení žlučových kyselin v krvi a kůži u pacientů s částečnou obstrukcí žlučových cest, u kterých akumulace žlučových kyselin v kůži vyvolává pruritus.³

Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou látku, úplná neprůchodnost žlučových cest, žlučové kameny. Podávání v těhotenství a v období kojení není doporučováno pro možnost poruch resorpce vitaminů rozpustných v tucích.²⁶

Nežádoucí účinky a interakce

Vzhledem k tomu, že se pryskyřice nevstřebávají ze zažívacího traktu, je jejich toxicita minimální. Na druhé straně je však limitujícím faktorem při podávání těchto

⁶ Richard Češka, 1999

⁹ www.svl.cz

¹ Richard Češka, 1994

³ Nina Škotová, 2004

²⁶ Pharmindex kompendium, 2001

velmi bezpečných hypolipidemik špatná tolerance nemocnými. Nežádoucí účinky léčby udává 30 – 50% a podle některých zdrojů až 70% pacientů.

V popředí nežádoucích efektů stojí **gastrointestinální symptomy**. Nejčastěji pacienti udávají úpornou zácpu, která vede k dalším komplikacím, jako je exacerbace hemeroidů. Dále se objevuje steatorea, nausea a zvracení, bolest břicha, flatulence.

Důležité je, že potíže ze strany zažívacího traktu lze ovlivnit. Často mohou po několika týdnech léčby zcela vymizet nebo se alespoň zmírnit. Také je lze zmírnit pomalým, postupným zvyšováním dávky. Léčbu můžeme zahájit podáním minimální dávky a tuto dávku pak teprve po několika týdnech zvyšujeme na dávku terapeutickou.

Při podávání pryskyřic může dojít k ovlivnění vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E, K), které je nutno při dlouhodobé léčbě suplementovat.

Zároveň je třeba počítat s negativním ovlivněním resorpce některých léků (např. digoxinu, diuretik, L-thyroxinu). Proto se ostatní léky užívají 1 hodinu před nebo 4 – 6 hodin po užití pryskyřic.⁶

ICHS a ateroskleróza

Jednou z nejzávažnějších skutečností, zdůvodňující podávání pryskyřic, jsou výsledky dlouhodobých studií, které zcela jednoznačně prokazují, že léčba pryskyřicí vedoucí ke snížení hladiny aterogenních lipidů vede ke snížení výskytu ICHS.

Díky efektivnímu ovlivnění hladin plasmatických lipidů bylo popsáno významné ovlivnění aterogeneze. Bylo prokázáno nejen zpomalení progresu, ale i regrese již vyvinuté aterosklerózy.¹

HVLP

V současnosti jsou zaregistrovány pouze dva hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP). Jedná se o QUESTRAN plv.²⁵ (uváděný v ceníku pojišťovny) s obsahem cholestyraminu (obvyklá dávka je 12g denně, rozděleno do tří denních dávek) a CHOLESTAGEL tbl.²⁵ s obsahem kolesevelamu, který váže žlučové kyseliny zcela selektivně a vykazuje lepší snášenlivost pacienty.²⁷ Dříve byl poměrně rozšířen přípravek obsahující kolestipol COLESTID plv. i tbl., dnes již k dostání bohužel není.

⁶ Richard Češka, 1999

¹ Richard Češka, 1994

²⁵ AISLP (verze 2005)

²⁷ www.kapitoly.cz

Kolesevelam je nejnovější látka z této skupiny hypolipidemik, která selektivně váže žlučové kyseliny. Může být užívána samostatně nebo v kombinaci s jinými známými hypolipidemiky (nejčastěji statiny). Výhodou je, že hladina lipidů se může upravit již po dvou týdnech užívání.³⁶ Nutností samozřejmě je dodržování redukční diety, protože tato látka je méně účinná u pacientů s nadváhou. Jako u většiny léků je i u kolesevelamu dávkování různé pro různé pacienty. Jako udržovací dávka se doporučuje 3,75 g/den rozdělena na 2 nebo i 6 dílčích dávek.³⁷

Dispensace pacientovi

Lékárník hraje důležitou roli z hlediska motivace pacienta k léčbě. Lékárník pacienta upozorní na pravděpodobný výskyt nežádoucích účinků ze strany zažívacího traktu a zároveň ho uklidní tím, že tyto nepříjemnosti často po několika týdnech léčby zcela zmizí nebo se alespoň zmírní.

Pacientovi doporučí zvýšený příjem tekutin, který může vyřešit případně vzniklou zácpu, nebo šetrné projímadlo.

Pryskyřice se podávají smíchané s vodou. Pro odstranění nepříjemné chuti je lze přidat i do ovocné šťávy, džusu a u dětí je vhodné přidat je do dětské přesnídávky. Lékárník zároveň poradí, že je dobré džusy střídat, podávání léku se tím opět usnadní.

U pacientů užívajících více léčiv je nutno zdůraznit, že jiné léky se užívají 1 hodinu před nebo 4 – 6 hodin po podání pryskyřic.

Bezpodmínečně nutné je vysvětlit pacientovi, že přínos léčby je větší, než obtíže, které tato léčba přináší.

Novinky

Ve vývoji jsou inhibitory IBAT (ileal Na⁺/bile acid cotransporter). IBAT je specifický transportní systém, který umožňuje reabsorpci žlučových kyselin ze střeva v rámci jejich enterohepatální cirkulace. Přerušением této cirkulace žlučových kyselin dojde k významnému snížení sérové koncentrace cholesterolu.

Inhibicí IBAT specifickými inhibitory (jako je S-8921) bylo prokázáno snížení hladiny cholesterolu u několika druhů experimentálních zvířat.³⁸

³⁶ www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo...

³⁷ www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi...

³⁸ www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez...

Tato nová skupina hypolipidemik se zařadí do léčby hypercholesterolemie v rámci monoterapie nebo jako součást kombinační terapie.

Lze od nich očekávat lepší snášenlivost a srovnatelný hypolipidemický efekt jako u pryskyřic.²⁴

7.1.2 Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)

Tyto látky jsou někde uváděny také pod názvem *vastatiny* a jsou v současné době považovány za nejúčinnější hypocholesterolemika. Jedná se o účinné kompetitivní inhibitory klíčového enzymu v biosyntéze cholesterolu – HMG-CoA reductázy (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl koenzym A reductázy).²

Zatím nejúčinnější cestou, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra, zejména hladinu LDL cholesterolu, je právě blokáda syntézy cholesterolu. Přerušit syntézu je nutné již v časných fázích tak, aby nedošlo k nežádoucímu hromadění prekursoru, který je zpravidla stejně aterogenní jako cholesterol. V praxi jsou zatím užívány právě uvedené statiny.²⁴

Jejich objev je někdy srovnáván s objevem antibiotik.

Mechanismus účinku

Statiny snižují plasmatickou hladinu cholesterolu tím, že blokují jeho nitrobuněčnou syntézu. Důsledkem snížené syntézy cholesterolu v buňce je zvýšená syntéza, počet a aktivita LDL-receptorů s následným zvýšením vychytávání LDL cholesterolu z plasmy.¹

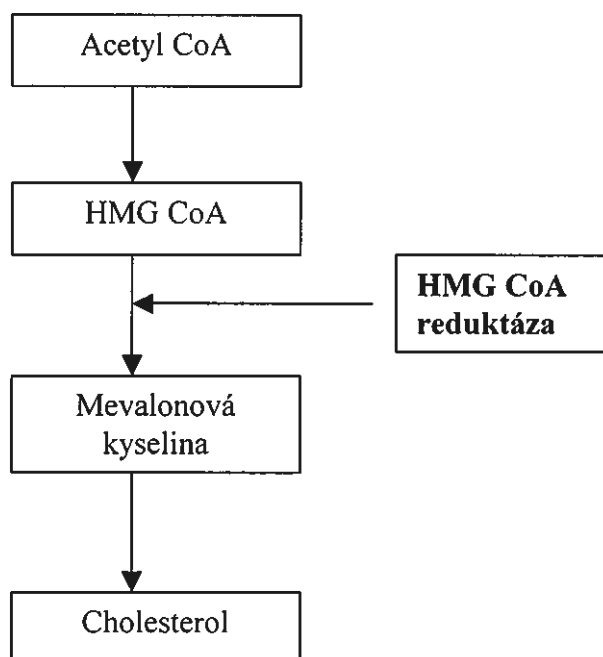
Syntéza cholesterolu v buňce je složitý postup zahrnující více než 20 kroků. Limitující reakce syntézy cholesterolu je převedení aktivované kyseliny 3-hydroxy-3-methylglutarové (HMG-CoA) na kyselinu mevalonovou. Tuto reakci katalyzuje již uvedený enzym HMG-CoA reductáza, lokalizovaná v hladkém endoplazmatickém

² Dagmar Lincová, 2002

²⁴ www.pace.cz

¹ Richard Češka, 1994

retikulu jaterních buněk. Látky, které jsou strukturálně podobné substrátu, mohou tento enzym inhibovat.⁴



Statiny tedy velmi účinně inhibují enzym znázorněný na výše uvedeném schématu, a tím snižují syntézu cholesterolu na počátku metabolického řetězce. Vedou především k výraznému poklesu hladiny celkového cholesterolu (o 20-30%) a LDL cholesterolu v plasmě (až o 40%), mírně klesá i hladina triglyceridů (o 5-25%) a lehce stoupá hladina HDL cholesterolu (až o 15%).⁵

Dosud není jednoznačně vysvětlen mechanismus, jakým statiny snižují triglyceridy. Předpokládá se snížení syntézy VLDL nebo odbourávání VLDL cestou LDL-receptorů, jejichž počet se zvyšuje.⁶

Indikace

Statiny jsou účinné u všech typů dyslipidemií, kde převládá zvýšení LDL cholesterolu. Léky volby jsou především u nemocných s **izolovanou hypercholesterolemií**, včetně familiární hypercholesterolemie (heterozygotní).

⁴ Heinz Lüllman, 2002

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁶ Richard Češka, 1999

Uplatnění nalézají i v terapii **kombinované hyperlipidemie**, a to díky možnosti snížení hladiny triglyceridů.

Statiny však selhávají u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, protože při této dědičné chorobě se nemohou tvořit žádné funkce schopné LDL-receptory.⁴ S ohledem na frekvenci výskytu tohoto typu dyslipidémie, která je 1 na 1 milion, to nevede k jejich menšímu používání.

Rovněž statiny nejsou vhodné pro léčbu sekundárních dyslipidemií při diabetu, nefrotickém syndromu a myxedému.⁵

Statiny jsou s úspěchem používány v **primární i sekundární prevenci ICHS**. Mnoho klinických studií potvrdilo jejich příznivý vliv na ICHS. Jako první to byla studie 4S se simvastatinem, která prokázala snížení nejen koronární a kardiovaskulární mortality (o 42%), ale i snížení celkové mortality (o 30%). Zároveň byla prokázána bezpečnost léčby simvastatinem. Všechny další studie (s ostatními statiny) ověřily těžko zpochybnitelný prospěch jak v primární, tak v sekundární prevenci. Jejich zavedením do farmakoterapie a prevence ICHS bylo zachráněno tisíce životů.⁴⁴

Stále probíhají studie zabývající se použitím statinů v **prevenci cévních mozkových příhod (CMP)**. Podstata preventivního účinku statinů není úplně jasná. Samotné snížení koncentrace lipidů pokles incidence CMP nevysvětluje, protože souvislost hypercholesterolemie a CMP nebyla prokázána. Statiny vykazují ale i další účinky (tzv. nelipidové) – snižují krevní tlak (který s rizikem CMP přímo souvisí), mají protizánětlivé účinky, stabilizují aterosklerotické pláty, působí proti dysfunkci endotelu a zvyšují aktivitu endotelové NO-syntázy, mají pozitivní vliv na fibrinolytický systém a funkci destiček. Z praktického hlediska se zatím jeví jako účelné léčit statiny pacienty po prodělané CMP, pokud mají plasmatickou koncentraci cholesterolu vyšší než 3,5 mmol/l.²⁸

Kontraindikace

Mezi kontraindikace statinů patří hypersenzitivita na účinnou látku, dále porucha jater, hepatitida.

⁴ Heinz Lüllman, 2002

⁴⁴ Medicína po promoci, 7/2005, str. 61

²⁸ Lékařské listy, 30/2004

Nepodáváme je dětem do 18 let, v těhotenství a laktaci a také ženám před menopauzou (v reprodukčním věku), pokud není zaručena účinná antikoncepce.²⁹

Nežádoucí účinky a interakce

Statiny obecně patří celosvětově mezi nejčastěji předepisovaná hypolipidemika. Jedná se o poměrně velmi dobře snášenou skupinu léčiv i z hlediska dlouhodobého užívání. Frekvence nežádoucích účinků je 2 – 4%.

Mezi nejčastěji popisované nežádoucí účinky patří **gastrointestinální obtíže** – zácpa nebo průjem, flatulence, nauzea, křeče v břiše, dyspepsie, pyróza. Může se objevit asymptomatický vzestup hodnot jaterních enzymů. Byly pozorovány i závratě a přechodné bolesti hlavy či rozmazané vidění a poruchy chuti.

Podstatně vzácněji jsou popisovány **myopatie**. Pod pojmem myopatie je obvykle uváděna bolest ve svalch či svalová únava provázená vzestupem kreatinfosfokinázy (CK). Závažnějším projevem myopatie je rabdomyolýza. Ačkoli se projevy myotoxicity mohou vyskytovat při monoterapii statiny, pravděpodobnost jejich výskytu se zvyšuje současným užíváním fibrátů, kyseliny nikotinové, ciklosporinu a erytromycinu.

Rabdomyolýza je syndrom charakterizovaný poruchou integrity buněčné membrány myocytů kosterního svalstva s následným vyplavením intracelulárního obsahu do cirkulace. Tento proces může ve svém důsledku vést až k akutnímu ledvinnému selhání v důsledku ukládání myoglobinu v ledvinných tubulech a následného toxického vlivu na tubulární transport. Mezi příčiny rabdomyolýzy patří vedle rozsáhlého poranění kosterního svalstva a virové infekce, především právě léky indukované případy (více než 60%) a alkohol.³⁰

Mezi klinické projevy rabdomyolýzy patří bolest a otok svalů, svalová slabost a tmavé zbarvení moči. Nejcitlivějším indikátorem svalového poškození je hodnota kreatinfosfokinázy (CK) a její vzestup na pěti- až desetinásobek normálních hodnot bez známek poškození srdeční či mozkové tkáně je pro diagnózu rabdomyolýzy rozhodující.

²⁹ Pharmindex brevif, 2002/2

³⁰ nova.medicina.cz

Mechanismus, kterým statiny působí při vzniku rabdomyolýzy, není ještě uspokojivě vysvětlen, přestože se předpokládá přímý toxický vliv na myocyty.³⁰

Tabulka 12 - Rizikové faktory pro vznik myopatie⁹

Kombinace statinů s :	Ostatní faktory :
Fibrát	Věk nad 80 let
Itrakonazol, ketokonazol	Nizká hmotnost léčeného
Makrolidová ATB	Multisystémové onemocnění
Verapamil a/nebo amiodaron	Polypragmazie
Grapefruitový džus	Pooperační období
Cyklosporin	
Abusus alkoholu	

Z tabulky plyne, že se myopatie vyskytuje při kombinaci statinů s léky, které jsou metabolizovány cytochromem P450 3A4.

U statinů bylo též prokázáno, že narušují normální funkci srdce. Jeden z potenciálně nebezpečných vedlejších účinků statinů je **diastolická dysfunkce**, což je zhoršení schopnosti srdce normálně pulzovat.³¹

Skrytým důvodem tohoto vedlejšího účinku je skutečnost, že jak cholesterol, tak koenzym Q10 (ubichinon), tedy tělu vlastní látka nezbytná pro buněčný energetický metabolismus, se tvoří v játrech stejným biochemickým procesem. Když se pomocí statinů zastaví syntéza cholesterolu, dojde i k poklesu hladiny koenzymu Q10. Srdce tak má nedostatek energie, což zhoršuje jeho normální funkci.³²

Podle nejnovějších výzkumů je možné současným podáváním doplňku stravy s koenzymem Q10 (v dávce 300mg denně) tyto nežádoucí účinky vyrušit a výrazně tak přispět k bezpečnosti statinové terapie.³¹

ICHS a ateroskleróza

Statiny jsou skupinou léků, u kterých byl v mnoha klinických studiích prokázán příznivý efekt v ovlivnění kardiovaskulárních komplikací aterosklerózy.

U některých z nich bylo prokázáno zastavení progresu aterosklerózy jako důsledek úbytku lipidů v plátech. A u více objemných plátů mohou statiny dokonce navodit tolik očekávanou regresu aterosklerózy. Na změně objemu aterosklerotického

⁹ www.svl.cz

³¹ Folia Phoenix, 10/2005

³² Moje zdraví, 9/2005

plátu se zřejmě podílejí i tzv. nelipidové efekty statinů (uvedené v předchozím textu), zejména jejich protizánětlivý efekt.

Největší změny ve velikosti aterosklerotických plátů přináší vysoké dávky statinů (40-80mg), které jsou podle dosavadních poznatků bezpečné. Nejsou spojeny ani s vyšším rizikem rabdomyolýzy. Jediným popsaným nežádoucím účinkem vysokých dávek statinů je častější výskyt zvýšení hladiny transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot (pouze u 3% nemocných).³³

HVLP

Účinná látka	HVLP
Simvastatin	APO-SIMVA 10, 20, 40 SIMGAL 10, 20, 40 (§) SIMIREX 10, 20, 40 (§) SIMLIP 10, 20, 40 SIMLIP 5 SIMVACARD 10, 20, 40 (§) SIMVACARD 5 SIMVASTATIN-RATIOPHARM 10, 20, 40 (§) SIMVAX 10, 20, 40 (§) SIMVOR 10MG, 20MG, 40MG (§) SIMVOR 5MG VASILIP 10, 20, 40 (§) ZOCOR 10MG, 20MG (§) ZOCOR EXTRA FORTE 80MG (§) ZOCOR FORTE 40MG (§)
Lovastatin	APO-LOVASTATIN 20, 40 HOLETAR 20 (§), 40 MEDOSTATIN 20MG (§) MEVACOR 20MG, 40MG (§) RANCOR 10, 20, 40
Pravastatin	PRALIP 10, 20, 40 PRAVASTATIN PLIVA 10MG, 20MG, 40MG
Fluvastatin	LESCOL 20MG, 40MG (§) LESCOL XL (§)
Atorvastatin	ATORIS 10, 20 (§), 40 ATORVASTATIN PHAB 10MG, 20MG SORTIS 10MG, 20MG, 40MG, 80MG (§) TORVACARD 10, 20, 40 (§) TULIP 10MG, 20MG (§)
Rosuvastatin	CRESTOR 10MG, 20MG, 40MG (§)

(§) – léky jsou uvedeny v ceníku pojišťovny

Tabulka vychází z údajů uvedených v AISLPu (verze 2005)

Cerivastatin byl „dobrovolně stažen“ z trhu pro vyšší výskyt nežádoucích účinků, především myopatie a v několika desítkách případů těžké rabdomyolýzy, která skončila

³³ Lékařské listy, 26/2004

dokonce úmrtím. Tyto tragické případy byly popsány především po vysokých dávkách cerivastatinu (terapeutická dávka 0,1-0,3 mg/den) a především pak po kombinaci cerivastatinu s gemfibrozilem. Jak se ukázalo, problém byl v cerivastatinu jako molekule. Tato nešťastná „cerivastatinová aféra“ však vedla k zpochybňování hypolipidemické léčby.²⁷

Simvastatin a lovastatin jsou vlastně proléčiva vyžadující aktivaci v organismu hydrolyzou laktonového kruhu. V současnosti mohou být tyto statiny předepisovány i praktickými lékaři. U nejdéle používaného simvastatinu se uvažuje v některých státech o tom, aby byl přesunut do skupiny volně prodejných léčiv. Je otázkou, zda je to správné. Je jasné, že pokud se bude prodávat bez preskripčního omezení, půjde o nejnižší dávku (5 mg), kde chybí důkazy o účinnosti. Objeví se tak pravděpodobně velký počet „poddávkovaných“ pacientů.³⁴

Pravastatin patří z pohledu snižování hladiny LDL cholesterolu mezi méně potentnější statiny, ale na druhé straně má některé výhodné vlastnosti. Na rozdíl od předchozích je už vlastní aktivní molekulou. Zásadní výhodou je absence některých závažných interakcí daná tím, že pravastatin není metabolizován systémem cytochromu P450. Lze ho tedy s výhodou použít zejména u polypragmatických pacientů, např. po transplantaci nebo u dlouhodobě dialyzovaných.³⁵

Rosuvastatin je nejnovějším statinem (zaregistrovaným v roce 2003). Jeho velkou předností je rozsáhlá terapeutická šíře. V denní dávce 10 mg snižuje LDL cholesterol o 34%. Vzhledem k tomu, že molekula rosuvastatinu je hydrofilní, riziko myopatií je menší. Díky tomu, že je vylučován z 90% ledvinami v nezměněné podobě, bylo zjištěno, že se neobjevují interakce na úrovni cytochromového systému.²⁴

Rosuvastatin se také jeví jako bezpečné a účinné léčivo pro terapii dyslipidémie u diabetických pacientů s chronickým onemocněním ledvin (prezentováno ASN, American Society of Nephrology). U těchto pacientů je vysoké riziko aterosklerozy vyvolané dyslipidemií, prozánětlivým stavem a také sníženou funkcí ledvin. Rosuvastatin je lékem, který zlepšuje dyslipidémii a zároveň redukuje C-reaktivní

²⁷ www.kapitoly.cz

³⁴ Lékařské listy, 12/2004, str. 10

³⁵ Praktické lékařství, 2/2005

²⁴ www.pace.cz

protein CRP (až o 50%). Jeho role není přesně známá, ale předpokládá se jeho přítomnost při reakci organismu na aterosklerotický plak.³⁹

Obdobou rosuvastatinu je *pitavastatin*, který u nás ještě registrován není.²⁴

Léčbu statiny zpravidla začínáme nejnižší dávkou večer na noc. Po 4 týdnech, kdy se dostaví rovnovážný stav, lze dávku upravit, nepřekračuje se ale dávka maximální (např. u simvastatinu začínáme dávkou 10 mg a maximum je 40 mg).

Statiny vykazují nelineární závislost účinku na dávce. Zdvojnásobení dávky statinu dále snižuje koncentraci LDL cholesterolu pouze o 6% v porovnání s původní dávkou. Mluví se o tzv. pravidlu šesti. Postupná titrace z 10mg na 20mg, dále na 40mg a 80mg tak redukuje LDL cholesterol navíc o pouhých 18%. Z toho je jasné, že významné zvýšení dávky statinů, má relativně malou terapeutickou odpověď. U některých nemocných tak nelze v monoterapii statiny dosáhnout cílových hodnot ani maximální dávkou.⁴⁴

Léčbu ukončujeme, pokud nedojde za 3 měsíce po jejím zahájení k průkaznému zlepšení laboratorního nálezu.⁵

Tabulka 13 - Dávkování statinů⁴

Lovastatin	20 - 80 mg/den
Simvastatin	10 - 40 mg/den
Fluvastatin	20 - 40 mg/den
Pravastatin	10 - 40 mg/den
Atorvastatin	10 - 40 mg/den

Dispenzace pacientovi

Lékárník informuje pacienta, že i když užívá léky, musí dbát na dodržování režimových opatření a diety.

Obvykle se statiny užívají v jedné denní dávce zpravidla večer na noc (přibližně vždy ve stejnou dobu) a to bez jakékoliv závislosti na přijímané potravě.

³⁹ www.docguide.com

²⁴ www.pace.cz

⁴⁴ Medicína po promoci, 7/2005, str. 61

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁴ Heinz Lüllman, 2002

Dále ujistí pacienta, že se jedná o léčiva bezpečná a výskyt nežádoucích účinků je minimální. Pokud by se však objevila svalová bolest nebo únava, ať pacient okamžitě navštíví lékaře a informuje ho o svých potížích.

Pokud pacient zapomene a nevezme si tabletu, nevadí. Následující večer užije dávku obvyklou. V žádném případě si nesmí následující večer dávku zdvojnásobit.

7.1.3 Specifické inhibitory absorpce cholesterolu (ezetimib)

Tyto léky představují zcela nový přístup ke snižování hladiny LDL cholesterolu. Principem jejich účinku je blokáda vstřebávání cholesterolu v enterocyту. Prvním lékem této skupiny je ezetimib.⁴⁰

Zavedení blokátoru vstřebávání cholesterolu, ezetimibu, do klinické praxe představuje po více než 15 letech od zavedení statinů zcela novou kvalitu v léčbě dyslipidemií. Jak bude vysvětleno níže, použití ezetimibu se omezuje prakticky jen na kombináční léčbu (především se statiny, ale nově i s fibráty).²⁷

Mechanismus účinku

Ezetimib je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu a výsledkem jeho působení je tedy snížené vstřebávání cholesterolu a fytosterolů v tenkém střevě. Tím dochází k snížení nabídky cholesterolu játrům s následnou up-regulací LDL receptorů a zvýšeným vychytáváním LDL částic z plasmy (= redukcí LDL cholesterolu). Snížená absorpce cholesterolu ze střeva vede také k nežádoucímu kompenzačnímu vzrůstu endogenní produkce cholesterolu (až o 89% v porovnání s placebem).⁴¹

Cholesterol přijatý v potravě či vyloučený ve žluči je ve střevním lumen solubilizován pomocí žlučových kyselin na drobné micely. Ty jsou vstřebány do enterocyту pomocí transportního systému : Niemann-Pick C1-like1 proteinu. Volný cholesterol pak může být obdobným transportním mechanismem (protein ABC) vyloučen zpět do střeva nebo je esterifikován pomocí acyl-koenzym A-cholesterol acyltransferázy (ACAT). Tyto estery cholesterolu jsou opět specifickým proteinem

⁴⁰ Lékařské listy, 12/2004, str. 12

²⁷ www.kapitoly.cz

⁴¹ www.escardio.org/knowledge/cardiology...

(mitochondriální transportní systém MPT) navázány na apolipoproteiny a v chilomikronech transportovány do jater.

Ezetimib je právě specifický inhibitor NP C1-like1 proteinu. Vzhledem k tomu, že většina cholesterolu, která je ve střevě, pochází ze žluče, není hypolipidemický efekt této látky závislý na obsahu cholesterolu v potravě a lék účinkuje i při velmi přísné dietě.²⁴

Farmakokinetika

Ezetimib je vázán na kartáčový lem tenkého střeva a je zde intenzivně glukuronidován a jako ezetimib-glukuronid absorbován. Opakovaně obíhá enterohepatálním cyklem, což zajišťuje jeho dlouhodobé působení v místě účinku. Glukuronid ezetimibu je účinnější než samotný ezetimib (průměrné maximální plasmatické koncentrace dosahuje za 1 – 2 hodiny).

Bylo zjištěno, že současné podávání jídla (s vysokým obsahem tuku nebo bez tuku) nemělo na biologickou dostupnost žádný vliv.³

Duální inhibice

Duální inhibicí nazýváme kombinovaný postup léčby dyslipidemií spočívající v kombinaci látek blokujících resorpci cholesterolu a současně blokujících syntézu cholesterolu v játrech (statiny).

Látek, které snižují vstřebávání, je celá řada. Počítáme mezi ně stanoly a steroly, syntetické saponiny, neomycin, inhibitory ACAT a inhibitory MTP (jsou stále ve vývoji), ale hlavně ezetimib.²⁷

Patofyziologickým vysvětlením duální inhibice je fakt, že jednostranná blokáda vstřebávání cholesterolu bývá kompenzována zvýšenou syntézou cholesterolu v játrech. A tak je nutné zvýšenou syntézu redukovat pomocí statinů.

Zatím nejvíce používanou kombinací je právě **ezetimib + statin**.⁴²

Při monoterapii ezetimibem lze dosáhnout redukce LDL cholesterolu až o 20,4% a celkového cholesterolu o 15%, což nejsou právě dostačující hodnoty. Ale z výsledků řady studií je zřejmé, že jeho přidáním k základní dávce statinu (studie byly provedeny

²⁴ www.pace.cz

³ Nina Škotová, 2004

²⁷ www.kapitoly.cz

⁴² Medical Tribune, 1/2005

se všemi statiny dostupnými v klinické praxi), lze koncentraci LDL cholesterolu redukovat o dalších 20 – 23% ke snížení dosaženému monoterapií statinem.⁴¹

Protože ezetimib působí na jiném místě (střevo), než se uplatňuje účinek statinů (játra), lze jeho přidáním k nízké nebo střední dávce statinů dosáhnout výraznějšího snížení hladiny LDL cholesterolu, než kdyby byla použita vysoká dávka statinu v monoterapii, která by navíc mohla poškodit játra.⁴³

Byl tedy prokázán velký přínos duální inhibice. Přesto však statiny zůstávají lékem volby u pacientů s hypercholesterolemií.⁴¹

Zatímco u nás pacienti užívají ezetimib a statin zvláště, v USA je již v klinickém použití *fixní kombinace ezetimibu se simvastatinem* (VITORIN). Pravděpodobně bude tato kombinace brzy dostupná i v ČR pod názvem INEGY.²⁷

Indikace

Ezetimib je zatím indikován v kombinaci se statinem u **primární hypercholesterolemie** u pacientů, kteří nevykazují dostatečnou odpověď na léčbu samotným statinem.

V monoterapii je ezetimib používán u pacientů s primární hypercholesterolemií, kde podání statinu není vhodné nebo není pacienty tolerováno. Lze ho s úspěchem použít i u homozygotní familiární hypercholesterolemie.

Specifickou indikací ezetimibu je sitosterolemie (fytosterolemie).²⁵

Kontraindikace

Použití ezetimibu je kontraindikováno při přecitlivělosti na tuto látku, dále při žlučových kamenech a u dětí do 10 let věku.

V kombinaci se statinem se nesmí použít, je-li přítomno aktivní jaterní onemocnění.

Současné podání ezetimibu a statinu je také kontraindikováno v těhotenství, samotný ezetimib může být podáván, jen pokud to je nezbytně nutné. Pokud žena kojí, ezetimib nesmí být užíván.⁹

⁴³ www.diabetesincontrol.com/modules...

⁴¹ www.escardio.org/knowledge/cardiology...

²⁷ www.kapitoly.cz

²⁵ AISLP (verze 2005)

⁹ www.svl.cz

Nežádoucí účinky a interakce

V monoterapii nebo v kombinaci se statiny je ezetimib dobře snášen. Možné nežádoucí účinky jsou jen mírné a často přechodné.

Ezetimib může vyvolat vedlejší účinky ze strany nervového systému (bolest hlavy, únava) a **gastrointestinálního systému** (zácpa, průjem, zlatulence, nauzea), v kombinaci se statinem pak myalgií.

Bylo také pozorováno zvýšení aktivity transamináz nad trojnásobek horní hranice normálu. Proto je před zahájením kombinační terapie nutné provést jaterní testy.³

Díky tomu, že v metabolismu této látky není zapojen cytochromový systém, není popsána ani žádná léková interakce s hlavními skupinami léků užívaných v kardiologii (zejména se statiny).

Je to vysoce selektivní inhibitor cholesterolové resorpce, a tak neovlivňuje ani vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích.²⁴

ICHS a ateroskleróza

Protože se jedná o skupinu léčiv, které byly do klinické praxe zavedeny teprve nedávno, nebyly zatím prezentovány žádné studie, které by hovořily o tom, jak tyto léky ovlivňují ICHS a kardiovaskulární mortalitu.

HVLP

Jediným zástupcem dostupným na trhu je ezetimib obsažený v přípravcích ZIENT 10MG TABLETY a EZETROL 10MG TABLETY (tento přípravek je uveden v ceníku pojišťovny).

Doporučená dávka je 10mg denně (v monoterapii i v kombinaci). Dávku není nutno upravovat ani u pacientů s poškozením ledvin, ani u dětí nad 10 let a starších pacientů.²⁵

Dispensace pacientovi

Pacienta upozornit, že je opět nutnost dodržovat dietu a režimová opatření.

³ Nina Škotová, 2004

²⁴ www.pace.cz

²⁵ AISLP (verze 2005)

Přípravek lze podávat v kteroukoli denní dobu a to bez závislosti na přijímané potravě. Pouze pokud je přípravek kombinován s pryskyřicemi, musí ho užít 2 hodiny před nebo 4 hodiny po užití pryskyřice.

7.1.4 Látky aktivující clearance cholesterolu

Představitelem této skupiny je *probukol*, který má specifické postavení mezi hypolipidemiky. Někteří autoři jeho podávání nedoporučují, jiní naopak zdůrazňují jeho pozitivní vlastnosti.¹ Vzhledem k tomu, že v současnosti není v ČR registrován, zmíním se o něm pouze okrajově.

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, kterým probukol snižuje LDL cholesterol není známý. Vytváří strukturálně pozměněný LDL, který je odstraňován z oběhu rychleji než normální LDL cholesterol. Předpokládá se zrychlení vychytávání cholesterolu játry mechanismem, který není zprostředkovaný LDL-receptory.

Probukol má výrazné antioxidační působení a brání tak vzniku oxidovaných LDL částic, které jsou velmi aterogenní. Zároveň brání jejich ukládání do makrofágů. Tímto způsobem dochází i k mizení cholesterolových xantomat.

Na druhé straně však probukol nepříjemně snižuje koncentraci kardioprotektivního HDL cholesterolu.²

Léčba probukolem vede k poklesu celkového cholesterolu o 10 – 15%, koncentrace LDL cholesterolu se snižuje v průměru o 15%. Hladiny triglyceridů se prakticky nemění. Jak již bylo uvedeno, dochází při léčbě k poklesu HDL cholesterolu a to o více než 20%.¹

Nežádoucí účinky a interakce

Nejčastější nežádoucí účinky jsou především ze strany zažívacího traktu (průjem, plynatost, nechutenství, nauzea, bolesti břicha) a centrální účinky (závratě, bolest hlavy).

¹ Richard Češka, 1994

² Dagmar Lincová, 2002

Probukol prodlužuje QT interval na EKG a je kontraindikován u nemocných s arytmiemi, které mohou být s patologií QT intervalu spojeny. Samozřejmě není vhodná kombinace s dalšími léky, které QT interval rovněž prodlužují.

Nepříznivou vlastností je jeho vysoká liposolubilita a tím prodloužená eliminace z těla. Probukol se hromadí v organismu a v tukové tkáni jej můžeme prokázat dokonce i po šesti měsících.

Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky léčby probukolem je řazeno snižování koncentrace HDL cholesterolu.¹

7.2 Léčiva snižující hladinu plasmatických triglyceridů

7.2.1 Agonisté nukleárních receptorů PPAR α – fibráty

Deriváty kyseliny fibrové – fibráty jsou skupinou snad nejdéle používanou k léčbě dyslipidemií (již od 60. let minulého století).

Jejich racionální indikací je snížená hladina HDL cholesterolu a zvýšená hladina triglyceridů.²⁴ Fibráty však nesnižují pouze koncentraci triglyceridů (jak se jeví z názvu kapitoly), ale jejich podání vede i ke snížení celkového a LDL cholesterolu, a udáváno je i zvýšení HDL cholesterolu.²

Česká republika byla po dlouhou dobu tzv. „fibrátovou zemí“. V jisté době bylo fibráty léčeno až 90% nemocných s vysokou hladinou cholesterolu. Postupně se toto číslo snižovalo a v současnosti už převažují statiny. Optimální poměr by měl být 2:1 až 3:1 ve prospěch statinů.³⁴

Mechanismus účinku

Přestože jsou tyto látky používány řadu let, mechanismus jejich účinku byl objeven až poměrně nedávno. Je zprostředkován stimulací specifických jaderných

¹ Richard Češka, 1994

²⁴ www.pace.cz

² Dagmar Lincová, 2002

³⁴ Lékařské listy, 12/2004, str. 10

receptorů PPAR- α , které jsou hlavním subtypem PPAR (peroxisome proliferator activated receptors – tedy receptory aktivované proliferátory peroxisomů).³

Význam receptorů PPAR

Peroxisomy jsou nitrobuněčné orgány obsahující řadu enzymů, které v jaterním parenchymu řídí metabolismus lipidů a sacharidů. Proliferace a aktivita peroxisomů jsou řízeny transkripčními faktory typu nukleárních genových receptorů, zvanými PPAR.²⁴

Receptory ze skupiny PPAR působí tedy především jako významné regulátory metabolismu mastných kyselin, lipidů a sacharidů, mají však i další důležité funkce. Přírodními ligandy těchto receptorů jsou různé nasycené i nenasycené mastné kyseliny a jejich metabolity. PPAR jsou tedy přímo ovlivňovány koncentrací substrátů, jejichž metabolismus regulují.

Receptory PPAR patří do velké skupiny nukleárních receptorů, do které jsou řazeny mimo jiné i receptory pro steroidní a thyroïdální hormony, vitamin D a retinoidy. Receptory PPAR se vyskytují ve třech typech (isoformách) : PPAR- α , PPAR- γ a PPAR- δ , které se navzájem liší svojí funkcí i mírou exprese v různých tkáních.

- PPAR- α (jejichž prostřednictvím působí právě fibráty) se vyskytují především v játrech, svalech a srdci – tedy tkáních, ve kterých probíhá utilizace mastných kyselin.
- PPAR- γ nacházíme hlavně v tukové tkáni, kde ovlivňují diferenciaci adipocytů a ukládání triglyceridů, uplatňují se i v metabolismu sacharidů. Farmakologickými ligandy těchto receptorů jsou antidiabetika ze skupiny thiazolidindionů (glitazonů)
- PPAR- δ jsou dosud nejméně prostudovanou skupinou. Mají zřejmě význam především v diferenciaci buněk a tkání v embryonálním vývoji.¹²

Již bylo zmíněno, že komplexní účinek fibrátů na plazmatické lipidy (snížení hladiny triglyceridů, zvýšení HDL cholesterolu, snížení i celkového cholesterolu, LDL

³ Nina Škotová, 2004

²⁴ www.pace.cz

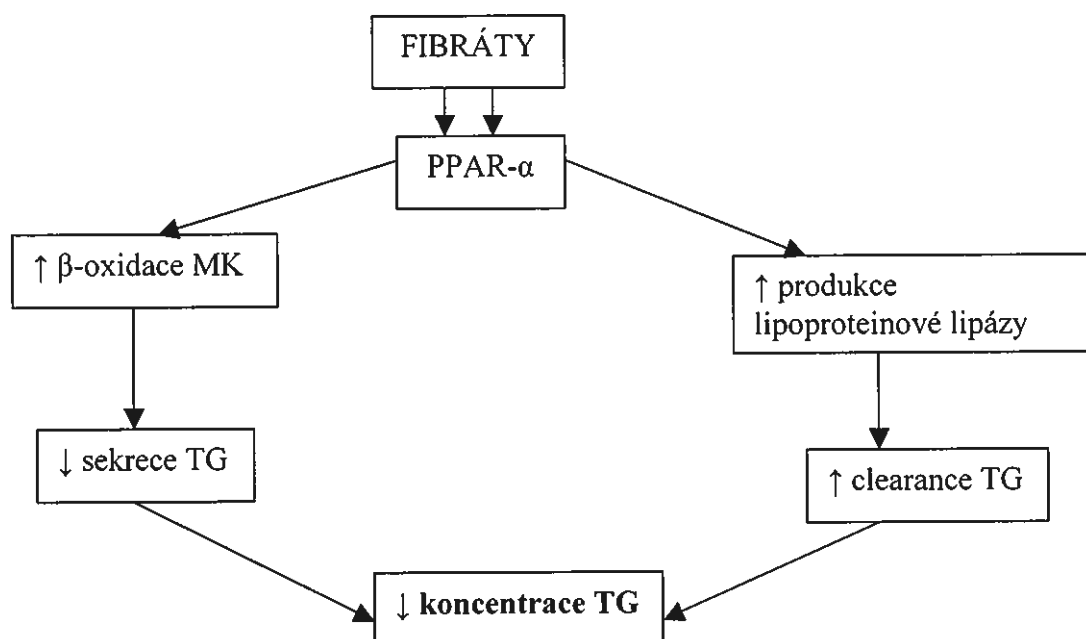
¹² Medicina po promoci, 7/2005, str. 82

cholesterolu a malých denzních LDL částic) je zprostředkován jejich vazbou na receptory PPAR- α .

Tyto receptory ovlivňují expresi několika genů, které jsou důležité v metabolismu lipidů a lipoproteinů, především genů pro apolipoproteiny A-I, A-II a C-III, lipoproteinovou lipázu a pro enzymy zabezpečující β -oxidaci mastných kyselin.¹²

Na hypotriglyceridemickém účinku fibrátů se podílí hlavně dva pochody :

- *Snížená syntéza VLDL triglyceridů v játrech* – souvisí se schopností fibrátů ovlivnit expresi mitochondriálních enzymů beta-oxidace. Zrychlené odbourávání mastných kyselin snižuje jejich dostupnost pro syntézu VLDL.
- *Zrychlená clearance triglyceridů v cirkulaci* – a to v důsledku aktivace lipolýzy VLDL enzymem lipoproteinovou lipázou. Zvýšená aktivita tohoto enzymu je výsledkem snížené exprese inhibitoru lipázy apoC-III a indukce exprese samotné lipázy.³



¹² Medicína po promoci, 7/2005, str. 82

³ Nina Škotová, 2004

Od aktivované lipolýzy VLDL triglyceridů se odvíjejí pozitivní kvantitativní i kvalitativní změny v LDL. Je potlačena tvorba tzv. malých denzních LDL a jejich vychytávání makrofágy. Tvoří se opět normální LDL, které jsou ligandy LDL-receptorů a jsou také rezistentnější na oxidační modifikace.

Zvýšení hladiny HDL cholesterolu je podloženo dvěma mechanismy – zvýšením syntézy strukturálních apolipoproteinů HDL (apoA-I, apoA-II) a snížením transferu cholesterolu z HDL do VLDL jako důsledek úpravy výměny lipidů mezi těmito lipoproteiny.³

Při užívání fibrátů dochází tedy celkově ke snížení hladiny triglyceridů v průměru o 20 – 50% a vzrůstu HDL cholesterolu o 10 – 15%. Fibráty také snižují LDL cholesterol (o 5 – 20%).⁴⁵

Indikace

Hlavní indikací fibrátů je **izolovaná hypertriglyceridemie** a také kombinovaná hyperlipidemie, u které se hodnota hladiny triglyceridů pohybuje nad 4,0 mmol/l.⁹ Lze je použít i u hypercholesterolemie (jako lék další volby), ale často jen jako součást kombinační léčby.

Mohou být dále prospěšné jako prevence akutní pankreatitidy u pacientů se závažnou hypertriglyceridemií.²

Fibráty jsou v současnosti nejvhodnější z dostupných skupin hypolipidemik k ovlivnění **diabetické dyslipidemie**. Diabetická dyslipidemie je kombinací hypertriglyceridemie, nízké koncentrace HDL cholesterolu a zvýšené hladiny malých denzních LDL částic (podrobněji v kapitole 3. Klasifikace dyslipidemií).¹² Z uvedeného vyplývá, že těmito specifickým rysem mnohem více odpovídají účinky fibrátů než např. statinů. Potenciál fibrátů snižovat kardiovaskulární riziko u diabetiků navíc plyne i z jejich nelipidových (pleiotropních) účinků – především protizánětlivých¹³ (dále účinky antiagregační, antiproliferativní, fibrinolytické, snižují viskozitu plasmy a hladinu kyseliny močové³).

³ Nina Škotová, 2004

⁴⁵ www.nhlbi.nih.gov/chd/meds4.htm

⁹ www.svl.cz

² Dagmar Lincová, 2002

¹² Medicína po promoci, 7/2005, str. 82

¹³ Medical tribune, 9/2005

Fibráty jsou tedy již delší dobu považovány u těchto pacientů za logickou farmakoterapii první volby. Jsou bezpečné, účinné a pacienti je dobře tolerují. Široce užívaným je zejména fenofibrát jako syntetický aktivátor PPAR α .

Přesto v minulých pěti letech proběhla velká **klinická studie FIELD** (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), která byla navržena tak, aby bylo možno jednoznačně posoudit nezávislý klinický efekt podávání fenofibrátu na výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků 2. typu.¹³ Její výsledky prezentované v listopadu 2005 lze považovat za rozpačité a v následujícím období lze očekávat jejich komentáře. Do této studie bylo zařazeno téměř 10 000 nemocných, kteří byli rozděleni do dvou skupin (fenofibrátové a placebové).

Primární ukazatel účinnosti fenofibrátu :

Výskyt koronárních příhod – pozorován nevýznamný pokles o 11%

Druhý ukazatel účinnosti fenofibrátu :

Celkový výskyt kardiovaskulárních příhod – pokles o 11%

Kardiovaskulární mortalita – nevýznamný vzestup o 11%

Celková mortalita – nevýznamný vzestup o 11%

Celkový výskyt iktů – nevýznamný pokles o 10%

Závěrem je bohužel zjištění, že fenofibrát nesnižuje mortalitu a nezachraňuje životy.⁴⁶

Kontraindikace

Fibráty jsou kontraindikovány u pacientů s poruchou jaterní funkce, u steatózy jater, při hepatitidě a cholecystolithiáze.

Dále je nesmí užívat pacienti s chronickou renální insuficiencí a pacienti v dialyzačním programu.

U žen ve fertilním věku, u kterých není zajištěna spolehlivá antikoncepce, se fibráty také nesmí užívat. Rovněž v těhotenství, laktaci a u dětí.⁹

Nežádoucí účinky a interakce

Fibráty patří mezi léky, které jsou nemocnými velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků je při jejich podávání minimální.

¹³ Medical Tribune, 9/2005

⁴⁶ Medical Tribune, 19A/2005

⁹ www.svl.cz

Mezi nejčastější vedlejší účinky patří riziko **vzniku žlučových kamenů** (díky zvyšování obsahu cholesterolu ve žluči). Dále **gastrointestinální příznaky** – bolesti břicha, flatulence, průjem i zácpa, nauzea, pyroza.

Může se vyskytnout poškození svalů (myalgie, myopatie) včetně rabdomyolýzy. Při těchto potížích je nutno stanovit kreatinfosfokinázu. Zcela reverzibilní jsou vedlejší účinky kožní – vypadávání vlasů, svědění a vyrážka.¹

Opakovaně bylo také prokázáno, že podávání fibrátů vede k vzestupu hladiny homocysteinu (jeden z rizikových faktorů rozvoje aterosklerozy) u nediabetických pacientů a i u pacientů s diabetem. Právě u diabetiků by vzestup homocysteinu mohl být obzvláště škodlivý. Tento nepříznivý účinek fibrátu lze omezit a lze mu také předejít současným podáváním kyseliny listové. Podávání kyseliny listové při terapii fibráty tak může zvýšit jejich příznivý vliv na výskyt kardiovaskulárních chorob.⁴⁷

Fibráty se váží silně na plasmatické bílkoviny a vytěsňují jiná léčiva, jejichž účinek tak potencují. Jedná se hlavně o perorální antikoagulantia, u kterých je nutno snížit dávku na 50% a potom dávku přesně upravit podle aktuálních hodnot INR (protrombinového času).³

ICHS a ateroskleróza

S fibráty byla provedena řada klinických studií zabývajících se jejich účinkem a ovlivněním kardiovaskulární i celkové mortality. Bohužel je nutno říci, že dosud neexistuje jediná studie s fibráty, která by prokázala pozitivní ovlivnění celkové mortality u nemocných s ICHS.⁵

Výsledky nejnovější studie FIELD již byly zmíněny v předchozím textu.

HVLP

V současnosti jsou na trhu dostupné hromadně vyráběné léčivé přípravky s obsahem bezafibrátu, fenofibrátu a ciprofibrátu, které lze používat i v kombinační léčbě. Jsou také nejvýhodnějšími látkami z této skupiny z hlediska nežádoucích účinků.

¹ Richard Češka, 1994

⁴⁷ Lékařské listy, 12/2004, str. 12

³ Nina Škotová, 2004

⁵ Jiří Widimský, 1998

Doporučené dávkování u bezafibrátu je 3x denně 200mg, u fenofibrátu 300mg denně ve 2 – 3 dílčích dávkách (v mikronizované formě se užívají 200mg 1x denně) a u ciprofibrátu 100mg denně.⁵

Účinná látka	HVLP
Bezafibrát	REGADRIN B (§)
Fenofibrát	APO-FENO (§) FEBIRA 200 (§) FENOFIBRATE BMS (§) FENOFIX 200 (§) FENOFIX 67 GROFIBRAT 160 HYPOLIP LIPANTHYL 160 (§) 200M (§) 267M (§) NT 145MG S 215MG SUPRA 160MG (§) LIPIREX 200MG (§) 267MG (§) 67MG S 160MG (§) LIPOHEXAL 250 RETARD (§) SUPRELIP (§)
Ciprofibrát	LIPANOR (§)

(§) – léky jsou uvedeny v ceníku pojišťovny

Tabulka vychází z údajů uvedených v AISLPu (verze 2005)

Dispenzace pacientovi

Lékárník by měl upozornit pacienta, že léčba fibráty není rozhodně krátkodobou záležitostí, a i když hladina lipidů klesne, v léčbě se stále pokračuje. Vhodné je také vytrvat v již započaté redukční dietě. Pacient by však měl být informován, že ani přísná dieta nenahradí předepsané léky.

Fibráty se užívají pravidelně, přesně podle pokynů předepisujícího lékaře, vždy s jídlem nebo těsně po jídle. Pokud pacient zapomene lék užít, vezme si danou dávku, jakmile si vzpomene, popřípadě dávku vynechá. Nikdy ale nesmí následující dávku zdvojnásobit.

Také je vhodné pacientovi připomenout, že by se měl vyvarovat nadměrnému pití alkoholu (ne více než 2 drinky denně).⁴⁸

⁵ Jiří Widimský, 1998

⁴⁸ cholesterol.about.com/cs/fibrates...

7.2.2 Inhibitory sekrece VLDL – kyselina nikotinová

Do této skupiny hypolipidemik řadíme kyselinu nikotinovou (ve vodě rozpustný vitamín B3, nebo též niacin) a její analog acipimox.

V současnosti není na českém trhu žádný léčivý přípravek, který by obsahoval tyto účinné látky, a to hlavně pro značné nežádoucí účinky. V zahraničí je kyselina nikotinová dostupná v retardované formě, u které je snášenlivost pacienty výrazně lepší. V blízké budoucnosti se chystá její uvedení i na český trh.⁹

Kyselina nikotinová je schopna zlepšit lipoproteinový profil, pokud je užívána v dávce, která převyšuje běžnou vitaminovou potřebu. Snižuje hladinu celkového cholesterolu (o 10-15%), LDL cholesterolu (o 10-20%) a také triglyceridů (o 20-50%), zatímco koncentrace HDL cholesterolu se zvyšuje (o 15-35%). Vzhledem k tomu, že se jedná o vitamín skupiny B, je kyselina nikotinová široce přístupná pacientům i bez lékařského předpisu, ale v dávkách ovlivňujících hladinu lipoproteinů nesmí být užívána bez lékařského dohledu (kvůli možným nežádoucím účinkům).⁴⁹

Mechanismus účinku

Primárním místem účinku je tuková tkáň, kde dochází k inhibici lipolýzy depotních triglyceridů a tím k sníženému přísunu mastných kyselin do jater. Snižuje se tak syntéza VLDL v játrech a následně jejich sekrece z jater do cirkulace. Dochází též k poklesu LDL cholesterolu a zvýšení hladiny HDL, na kterém se podílí jednak úprava výměny lipidů mezi VLDL a HDL a jednak selektivní inhibice vychytávání strukturálního apoproteinu HDL apoA-I játry.³

Indikace

Hlavní indikací je izolovaná hypertriglyceridemie a také kombinovaná hyperlipidemie, u které je hladina triglyceridů vyšší než 4,0 mmol/l. Díky schopnosti zvyšovat koncentraci HDL cholesterolu, lze kyselinu nikotinovou podat i při snížené hladině HDL.⁹

⁹ www.svl.cz

⁴⁹ health.yahoo.com/center/cholesterol...

³ Nina Škotová, 2004

Kontraindikace

Kyselina nikotinová je kontraindikována při poškození jater, u peptického vředu (aktivního), také u akutního krvácení, diabetu a dně.

Zároveň se nesmí užívat v dětském věku, v těhotenství a laktaci.⁹

Nežádoucí účinky

Při terapii dyslipidemií jsou nutné vysoké dávky (2-6 gramů denně), které s sebou velmi často přináší nežádoucí účinky postihující až 2/3 léčených. Předpokládá se, že je sníží retardovaná forma.

Nejběžnějším z nich je tzv. **flush neboli návaly horka**, které jsou způsobené vazodilatací s následným poklesem krevního tlaku. Vznik tohoto nepříjemného vedlejšího účinku lze omezit současným podáním kyseliny acetylsalicylové (blokuje prostaglandiny), nebo tím, že léčbu začínáme nízkou dávkou, kterou postupně zvyšujeme. Důležité je užívat niacin během jídla nebo těsně po jídle.

Také se objevují nežádoucí účinky z oblasti **gastrointestinálního traktu** – nauzea, zvracení, plynatost, průjem.

Další významné vedlejší účinky jsou jaterní problémy, dnavé záchvaty (zvyšuje urikemii) a nepříznivé ovlivnění glykémie.⁴⁹

Na závěr přehledu hlavních skupin hypolipidemik je nutno uvést, že pacienti, užívající hypolipidemika, je užívají dlouhodobě a pravidelně. Léčbu nelze přerušit/vysadit ani po úpravě lipidových hodnot, případně ani v případě dovolené nemocného (a tím i deklarované zlepšení životosprávy).⁹

⁹ www.svl.cz

⁴⁹ health.yahoo.com/centers/cholesterol...

8 Kombinační léčba a novinky v terapii dyslipidemií

Je velmi pravděpodobné, že budoucnost léčby dyslipidemií je v kombinační léčbě a ve vývoji nových léčiv a nových léčebných strategií.

U řady nemocných nedosahujeme cílových hodnot celkového cholesterolu, za které považujeme 5 mmol/l. Příčina je nejčastěji v podávání nízkých dávek léků v monoterapii a také právě v absenci kombinační léčby.⁴⁴

Kombinační léčba dyslipidemií představuje tedy moderní směr v preventivní kardiologii. Jsou diskutována rizika a především pak profit z kombinační terapie. Kombinací se daří dosahovat cílových hodnot, je dobře tolerována a je obecně bezpečnější než podání vysoké dávky monoterapie.

Možným a jednoduchým zdůvodněním pro kombinační léčbu dyslipidemií může být jistá paralela s léčbou arteriální hypertenze. I v léčbě hypertoniků je v současné době preferována kombinace několika antihypertenziv před podáním jednoho léku ve vysoké dávce.

Skutečné výhody však můžeme shrnout následovně :

- Aditivní efekt dvou či tří hypolipidemik, která působí různým mechanismem
- Různá hypolipidemika působí na rozdílné parametry lipidového a lipoproteinového spektra, účinnost kombinace je komplexnější
- Cílových hodnot dosáhneme nižšími dávkami léků podávaných v kombinaci, než monoterapií; léčba je bezpečnější
- Ze stejného důvodu nemocní kombinační léčbu lépe tolerují
- Některá hypolipidemika ovlivní negativně některý z parametrů lipidového metabolismu (např. pryskyřice zvyšují triglyceridy); tento účinek pak další součást kombinace může eliminovat

Kombinační léčba přináší samozřejmě i nevýhody :

- Možnost výskytu specifických komplikací (např. myopatie)
- Nelze opominout ekonomický aspekt; kombinační léčba je často ekonomicky náročnější než monoterapie, neplatí to však absolutně²⁷

⁴⁴ Medicína po promoci, 7/2005, str. 61

²⁷ www.kapitoly.cz

8.1 Nejběžnější kombinace hypolipidemik

Při výběru hypolipidemika se vždy vychází ze základních vlastností použitých léků, resp. lékových skupin. Základním stavebním kamenem většiny kombinací budou v současnosti statiny. Využívá se jejich mohutného účinku na snížení LDL cholesterolu a celkového cholesterolu.

8.1.1 Statin + pryskyřice

Jedná se již o klasickou kombinaci. Podání pryskyřice vede v důsledku zásahu do enterohepatálního cyklu žlučových kyselin k depleci cholesterolu v hepatocytu a následně k zvýšení nitrobuňkové syntézy cholesterolu. Zablokujeme-li navíc syntézu pomocí statinu, dosáhneme většího snížení koncentrace aterogenního LDL cholesterolu (až o 52-54%).²⁷

Tuto kombinaci lze s úspěchem použít u izolované hypercholesterolemie, kde se snažíme o maximální snížení LDL.⁹

8.1.2 Statin + ezetimib = duální inhibice

Tato nejnovější kombinace již byla poměrně podrobně uvedena v předchozím textu, a proto se zde budu více věnovat dalším významným kombinacím.

8.1.3 Statin + fibrát

Jedná se o základní kombinaci u smíšené hyperlipidemie. Je však třeba upozornit, že tato kombinace přináší určitá specifická rizika. Hlavním rizikem je rozvoj myopatie. Tuto kombinaci je tedy třeba vždy pečlivě uvážit a poučit pacienta, aby léčbu při svalových bolestech sám okamžitě přerušil a vyhledal co nejdříve svého lékaře.²⁷

²⁷ www.kapitoly.cz

⁹ www.svl.cz

I přes riziko myopatie je tato kombinace považována za racionální přístup. Tisíce nemocných zařazených do kontrolovaných studií a statisíce nemocných léčených touto kombinací jsou důkazem, že rizikovost této kombinace je minimální.

Existují práce dokumentující bezpečnost podávání prakticky všech statinů s běžně dostupnými fibráty. Za nejbezpečnější v kombinacích je však považován fluvastatin. Z fibrátů se nejvíce používá fenofibrát, který vůbec neovlivňuje glukuronidaci statinů (jako gemfibrozil) a je tak velmi bezpečný pro kombinační léčbu.

Při podání kombinace statin a fibrát je důležité, aby ji podával zkušený lékař, který nemocného poučí o možných rizicích, zároveň je třeba vybrat i spolupracujícího pacienta. Na rozvoji myopatie se může podílet i alkohol (je nejčastější příčinou myopatie). Důležité je pravidelné sledování hodnot CK a jaterních enzymů v poměrně častých intervalech.²⁷

Stále častěji se také objevuje možnost použít kombinační léčbu i více než dvěmi hypolipidemickými přípravky současně. Kromě trojkombinací se zatím spíše výzkumně ve studiích sledujících vliv hypolipidemické léčby na regresi aterosklerozy užívají i kombinace 5 hypolipidemik současně.¹⁰

8.2 Vývoj nových hypolipidemik

Pokusíme-li se shrnout současné trendy v léčbě dyslipidemií, je patrný posun intervence LDL cholesterolu ve smyslu „čím níže, tím lépe“ s využitím především kombinace nižších dávek různých hypolipidemik. U smíšené dyslipidemie volíme kombinaci statinů s fibráty a současně se dbá na úpravu nízkých hodnot HDL cholesterolu (zde se nejvíce uplatňují fibráty).²⁴

V nejbližší budoucnosti se očekává zavedení nových a účinnějších léků. Čerstvě je uváděn ezetimib a rosuvastatin. Pokusím se o stručný nástin právě nových lékových skupin.

²⁷ www.kapitoly.cz

¹⁰ Josef Marek, 1998

²⁴ www.pace.cz

8.2.1 Léky blokující syntézu cholesterolu

Jedná se o zatím neúčinnější cestu, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra. Dosud jedinými používanými léky jsou statiny. Při vývoji dalších inhibitorů syntézy cholesterolu byly zkoušeny blokátory všech enzymů, bohužel byl vývoj vždy ukončen neúspěchem.

V současnosti jsou ve vývoji **inhibitory skvalen-syntázy**, inhibující poslední větve syntézy cholesterolu a neovlivňující tvorbu ostatních produktů.²⁴

8.2.2 Léky blokující resorpci cholesterolu

Prvním z léků této skupiny je ezetimib, inhibitor NP C1-like1 proteinu. Dalším krokem, jímž lze zamezit vstřebávání cholesterolu v enterocyty, je blokáda jeho esterifikace **inhibitory ACAT** (acyl-koenzym A-cholesterol acyltransferáza). Konkrétně látka avasimib je ve fázi klinického zkoušení. Utlumením esterifikace dojde nejen k poklesu LDL, ale i k ovlivnění aterosklerotického plátu (v pěnových buňkách je totiž přítomný ester cholesterolu).⁵⁰

Dalším stupněm, kde lze ovlivnit resorpci cholesterolu, je blokáda MPT (mitochondriální transportní systém), díky které nedojde k vazbě cholesterol-esteru na apolipoprotein. V současné době testování **inhibitorů MPT** (např. imlitapid) nepřekročilo časnou klinickou fázi výzkumu.

Poslední možností na úrovni enterocyty je zvýšit vylučování cholesterolu do střeva ovlivněním transportního systému ABC-A1, který je pod kontrolou jaterních receptorů X. A právě **agonisté hepatálních receptorů X** jsou opět ve fázi klinického zkoušení.

8.2.3 Léky inhibující resorpci žlučových kyselin

Vedle běžně používaných pryskyřic jsou ve vývoji **inhibitory IBAT**, o nichž jsem se již podrobněji zmínila v předchozím textu.

²⁴ www.pace.cz

⁵⁰ lipidsonline.org/meetings...

8.2.4 Léky zvyšující zpětné vychytávání cholesterolu z plazmy

Potenciálně zajímavou novou cestou vývoje je stimulace exprese receptoru pro LDL. Aktivace těchto receptorů zvýší vychytávání LDL z plazmy. Nadějně vypadá klinické ověřování **lifibrolu**, látky, která zatím nejasným mechanismem přímo zvyšuje expresi receptorů LDL, aniž by byla snížena syntéza cholesterolu.²⁴

8.2.5 Postupy zvyšující hladinu HDL cholesterolu

Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) a cholesterol v nich obsažený mají řadu vlastností, jimž teprve začínáme rozumět. Dlouho již je známo, že jejich dostatečně vysoké hladiny chrání před rozvojem aterosklerozy a ischemické choroby srdeční, v poslední době však přibývá důkazů o jejich protektivním účinku před cévními mozkovými příhodami.⁵¹

Kardioprotektivní účinek HDL se přičítá především jeho funkci jako mediátoru reverzního transportu cholesterolu, má také protizánětlivé a antioxidantní účinky, podporuje fibrinolýzu. Částice HDL zabraňují oxidaci LDL, což je důležitý první krok při vychytávání cholesterolu makrofágy v tepnách. Ovlivňování koncentrace HDL cholesterolu je nejdůležitější nový cíl léčby zaměřené na lipidy.⁵²

Ve stadiu preklinického zkoušení jsou **infuze homologního HDL**. Ve studiích na králících byly výsledky slibné, zda se otevře cesta pro klinické zkoušení, se teprve ukáže.

Zcela novým léčebným postupem imitujícím funkci HDL jako transportního lipoproteinu odčerpávajícího cholesterol z periférie jsou **inhibitory CEPT** (Cholesterol Ester Transfer Protein). Tento protein urychluje přenos esterů cholesterolu z HDL do aterogenních částic LDL a VLDL. V pokročilých fázích klinického zkoušení je inhibitor CEPT **torcetrapib**.²⁴

V léčbě se jistě brzy uplatní **rimonabant**, ovlivňující endokanabinoidní systém. Za jeho hlavní účinek je považováno zvýšení HDL cholesterolu a pokles triglyceridů.²⁷

²⁴ www.pace.cz

⁵¹ Medical Tribune, 9/2005, str. 15

⁵² Medicína po promoci, 6/2005

²⁷ www.kapitoly.cz

9 Závěr

Téma „*Dyslipidémie z pohledu lékárníka*“ jsem pro svou diplomovou práci zvolila proto, že ho považuji stále za aktuální. Na kardiovaskulární choroby umírá v České republice až 54% obyvatel, ve světě není toto číslo o mnoho příznivější. Nejčastější příčinou kardiovaskulárních chorob je ateroskleróza, která je vyvolána porušeným metabolismem lipidů, tedy dyslipidemií.

Neustále se zvyšuje spotřeba hypolipidemik (léčiv ovlivňujících patologicky zvýšené hladiny lipidů v krvi), a proto si myslím, že lékárník by měl mít přehled nejen o nich, ale měl by na celý problém dyslipidemie a kardiovaskulárních onemocnění pohlížet z jakéhosi nadhledu.

Ve své práci jsem se nejdříve zaměřila na charakteristiku lipidů a na jejich metabolismus. Z lipidů se v lidské plasmě nachází hlavně cholesterol, triglyceridy, fosfolipidy a volné mastné kyseliny. Jedná se o látky nerozpustné ve vodě, a proto jsou transportovány krví (z místa syntézy nebo vstřebání do tkání) navázané na specifické bílkoviny apolipoproteiny. Lipidy spolu s apolipoproteiny tedy tvoří makromolekulární komplexy elipsoidního tvaru lipoproteiny (= lipoproteinové částice). Lipoproteiny se skládají z jadra nepolárního lipidu, které je obklopeno polárním apolipoproteinem. Podle velikosti, tvaru, množství lipidu a proteinu se dělí na chylomikrony, lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL), intermediární částice (IDL), lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) a lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL).

Všechny druhy lipoproteinů mají svou specifickou roli v metabolismu lipidů, který můžeme rozlišit na cestu exogenní a cestu endogenní. Při exogenní cestě jsou dietní cholesterol a triglyceridy absorbované z gastrointestinálního traktu transportovány v podobě chylomikronů do svalové a lipidové tkáně, kde jsou využity jako zdroj energie. Zbylý cholesterol je vychytáván jaterními buňkami a zpracováván. Endogenní metabolická cesta pak zahrnuje transport cholesterolu a triglyceridů buď z jater do periférie (v podobě VLDL, IDL, LDL), nebo přenos přebytečného cholesterolu z periferních tkání k dalšímu zpracování do jater (ve formě HDL).

Dyslipidémie jsou tedy skupinou metabolických chorob, které charakterizuje patologicky zvýšená nebo snížená hladina lipidů a lipoproteinů v plasmě. Vznikají

právě poruchou metabolismu těchto částic. Chceme-li posoudit typy a závažnost dyslipidémie, je nutno znát hranice normálních koncentrací lipidů v krvi. V ČR v současné době tyto hranice jsou u celkového cholesterolu $<5,0$ mmol/l, LDL cholesterolu $<3,0$ mmol/l, triglyceridů $<2,0$ mmol/l a HDL cholesterolu $>1,0$ mmol/l.

Dyslipidémie je možno klasifikovat z několika hledisek. Jedním z nich je dělení na primární (geneticky podmíněné) a sekundární (vznikající při nadbytečném příjmu potravy nebo jako následek metabolických onemocnění). Dříve byla velmi rozšířena Fredricksonova klasifikace, která se dnes již běžně nepoužívá. Nahradila ji velice jednoduchá a moderní klasifikace podle Evropské společnosti pro aterosklerozu z roku 1992. Ta dělí dyslipidémie na 3 skupiny – izolovaná hypercholesterolemie, smíšená hyperlipidemie, izolovaná hypertriglyceridemie. Stranou všech klasifikací stojí diabetická dyslipidemie, která je dnes velmi diskutovaným problémem, vzhledem k nárůstu pacientů s diabetem 2. typu a s metabolickým syndromem.

Dále je nutné zdůraznit, proč je dyslipidémie tak závažným problémem. Představuje totiž zásadní faktor v rozvoji aterosklerozy, což je zánětlivě-degenerativní onemocnění postihující vnitřní stěnu periferního cévního systému. Uvnitř cévní stěny se tvoří a roste ateromový plát, který zužuje lumen. Tento plát vzniká jako důsledek poškození cévního endotelu. Následně dochází k adhezi trombocytů a monocytů, uvolnění kyslíkových radikálů, které pak oxidují LDL částice a vznikají tak pěnové buňky. Je vyvolána proliferace cévní svaloviny a postupně tedy vzniká aterosklerotický plát.

Aterosklerozu je onemocnění multifaktoriální. Na jejím vzniku se podílí větší množství rizikových faktorů, přičemž dyslipidémie je nejvýznamnějších z nich. Faktory můžeme rozlišit na neovlivnitelné (věk, pohlaví, dědičnost) a ovlivnitelné (dyslipidémie, hypertenze, diabetes mellitus, kouření, nedostatek pohybu).

Hlavní nebezpečí dyslipidémie spočívá v tom, že probíhá často zcela asymptomaticky a první klinický projev (manifestace aterosklerozy v různých lokalizacích – nejčastěji v koronárních tepnách s následnou ischemickou chorobou srdeční) je výsledkem dlouhodobého působení dyslipidémie.

Ted' se pokusím shrnout nejdůležitější poznatky z nejrozsáhlejší části mé diplomové práce, které se týkají léčby dyslipidemií, tedy hlavní domény lékárníka.

Při rozhodování o léčbě dyslipidémie je nezbytné stanovit, jakých hodnot plasmatických lipidů má být dosaženo. V současné době jsou využívány 3 hlavní léčebné postupy – dietní léčba, režimová opatření, podávání hypolipidemik (léků, které snižují koncentraci tukových látek v krvi). Dieta a režimová opatření jsou považovány za základ terapie, a až pokud tato dlouhodobě dodržovaná opatření nepomohou, je nutno přistoupit k farmakoterapii.

Režimová opatření je nutno pojmut poněkud komplexněji. Řadíme mezi ně zvyšování fyzické aktivity (plavání, jogging, rychlá chůze, jízda na kole, tanec), omezování kouření, celkovou změnu životního stylu a můžeme mezi ně zahrnout i léčbu obezity.

Druhým základním pilířem terapie dyslipidemií je dieta. Mezi základní principy dietní léčby patří – omezení tuku v dietě, snížení obsahu cholesterolu, snížení obsahu živočišných tuků (nasycených mastných kyselin), zvýšení podílu nenasycených mastných kyselin (zejména omega-6 a omega-3 kyselin v poměru alespoň 5:1), zvýšení přívodu vlákniny (rozpustná vláknina snižuje hladinu cholesterolu; doporučená denní dávka vlákniny je 25-30g), zvýšení přívodu kvalitních bílkovin, zvýšená konzumace vitamínů s předpokládaným antioxidačním působením. Je nutné si uvědomit, že změnit základní dietní návyky je velice obtížné. Proto je nutné vštěpovat zásady racionální stravy už dětem (aterosklerotické změny v cévách lze nelézt již v dětském věku).

Nemá-li nefarmakologická léčba žádaný efekt (v odstupu 3-6 měsíců), nasazují se hypolipidemika. Lze je rozdělit podle mechanismu účinku na několik lékových skupin – inhibitory absorpce žlučových kyselin, inhibitory absorpce cholesterolu, inhibitory syntézy cholesterolu (statiny), agonisté PPAR α (fibráty), kyselina nikotinová a její deriváty.

Mezi inhibitory absorpce žlučových kyselin (pryskyřice, seskvestranty) řadíme cholestyramin, kolestipol a kolesevelam. Působí tak, že narušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin tím, že je v trávicím traktu naváží a dojde tak k jejich vyloučení z těla stolicí. Na syntéze nových žlučových kyselin se podílí cholesterol, který jaterní buňky získávají z krevního oběhu. Limitujícím faktorem jejich užití je špatná tolerance nemocnými hlavně z hlediska gastrointestinálních symptomů (zácpa, nauzea, zvracení,

bolesti břicha, plynatost). Je tedy na lékárníkovi, aby pacienta poučil o správném užívání, vedoucím k minimalizaci vedlejších účinků.

Z inhibitorů syntézy cholesterolu se používají statiny (simvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin, fluvastatin a rosuvastatin). Blokují klíčový enzym biosyntézy cholesterolu, kterým je hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktáza, a tím snižují hladinu LDL cholesterolu až o 40%. Jejich hlavní indikací je tedy izolovaná hypercholesterolemie. Jedná se o léčiva bezpečná, nežádoucí účinky se objevují minimálně. Přesto je nutné zmínit riziko vzniku myopatie a rhabdomyolýzy, které se však objevují především při kombinaci statinů s makrolidovými antibiotiky, cyklosporinem a fibráty. Statiny v současné době představují skupinu hypolipidemik, která je nejčastěji předepisována a tvoří také základ v kombinační terapii.

Nejnovějším hypolipidemikem je zatím jediná používaná látka ze skupiny inhibitorů absorpce cholesterolu ezetimib. Působí přímo v enterocyty, kde selektivně blokuje vstřebávání cholesterolu. Následkem toho dojde jednak k zvýšenému vychytávání LDL cholesterolu jaterními buňkami, ale také ke kompenzačnímu zvýšení syntézy cholesterolu, a to až o 89%. Tato syntéza je z hlediska terapie nežádoucí, a proto jejím zablokováním pomocí statinů, dosáhneme snížení LDL cholesterolu o dalších 20%. Z toho plyne, že hlavní použití ezetimibu je zatím v kombinační terapii se statiny. Kombinace statin a ezetimib je nazývána duální inhibice a její použití s sebou nese řadu výhod.

Skupina hypolipidemik používaná již od 60. let minulého století je představována fibráty. Jejich mechanismus účinku byl objasněn teprve nedávno a spočívá v aktivaci PPAR α receptorů, což vyvolá snížení hladiny triglyceridů, ale hlavně zvýšení hladiny HDL cholesterolu. Fibráty jsou indikovány u izolované hypertriglyceridemie a jsou také léky volby u pacientů s diabetickou dyslipidémií, i když bylo zjištěno, že nesnižují celkovou ani kardiovaskulární mortalitu.

Důležité je pacienta upozornit, že součástí farmakoterapie je samozřejmě také stálé dodržování diety a režimových opatření. Podávání hypolipidemik je záležitost dlouhodobá a nelze terapii přerušit ani po úpravě hodnot plasmatických lipidů.

Na úplný závěr lze dodat, že budoucnost léčby dyslipidemií je v kombinační léčbě a ve vývoji nových léčiv a nových léčebných strategií. Kombinační léčba představuje moderní směr v preventivní kardiologii. Kombinací se daří dosáhnout cílových hodnot lipidů, je dobře tolerována a je obecně bezpečnější než podání vysokých dávek léků v monoterapii. Nejběžnějšími kombinacemi užívanými v praxi jsou statin a pryskyřice, statin a ezetimib, statin a fibrát.

V nejbližší budoucnosti se očekává zavedení nových a účinnějších léků. Ve vývoji jsou inhibitory skvalen-syntázy (inhibitory syntézy cholesterolu) a ve fázi klinického zkoušení jsou léky blokující resorpci cholesterolu ve střevě (inhibitory ACAT, inhibitory MPT, agonisté jaterních receptorů X). Nejvíce diskutovanou novinkou jsou postupy, jak zvýšit HDL cholesterol, který chrání před rozvojem aterosklerozy, má také protizánětlivé a antioxidační účinky. Objevuje se snaha zvýšit HDL cholesterol pomocí infuze homologního HDL a v pokročilých fázích klinického zkoušení je torcetrapib (inhibitor CEPT).

Dyslipidémie představuje velmi závažný problém, který je neustále rozvíjen novými poznatky. Mnoho již bylo objasněno a na něco se stále ještě čeká. Neustále přibývá pacientů užívajících hypolipidemika a lékárník je s nimi v neustálém kontaktu. Měl by se tedy zapojit i do edukačních aktivit, které mohou vést k předcházení dyslipidémie a s ní spojených kardiovaskulárních nemocí. Snahou bylo toto značně obsáhlé téma přiblížit zejména z hlediska terapie.

Seznam literatury a pramenů

- [1] Češka, Richard : Cholesterol a aterosklerosa, léčba hyperlipidemií, 1. vydání, Alberta, Praha 1994, ISBN 80-85792-04-4
- [2] Lincová, D., Farghali, H. a kol. : Základní a aplikovaná farmakologie, 1. vydání, Galén, Praha 2002, ISBN 80-7262-168-8
- [3] Škottová, N., Večeřa, R. : Farmakologie látek ovlivňujících plasmatické lipoproteidy (antihyperlipidemika – hypolipidemika), 1. vydání, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc 2004, ISBN 80-244-0816-3
- [4] Lüllmann, Heinz a kol. : Farmakologie a toxikologie, 1. vydání, Grada Publishing, Praha 2002, ISBN 80-7169-088-0
- [5] Widimský, Jiří : Dyslipidemie : Léčba dyslipidemií a ICHS, 1. vydání, Trigon, Praha 1998, ISBN 80-85875-70-5
- [6] Češka, Richard : Cholesterol a aterosklerosa : léčba hyperlipidemií, 2. přepracované vydání, Maxdorf, Praha 1999, ISBN 80-85800-95-0
- [7] Silbernagl, S., Lang, F. : Atlas patofyziologie člověka, 1. české vydání, Grada Publishing, Praha 2001, ISBN 80-7169-968-3
- [8] Rang, H.P. a kol. : Pharmacology, Churchill livingstone 2003, ISBN 0443 071454
- [9] www.svl.cz : Dyslipidémie – Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2004
- [10] Marek, Josef a kol. : Farmakoterapie vnitřních nemocí, Grada Publishing, Praha 1998, ISBN 80-7169-499-1
- [11] Lüllmann, Heinz a kol. : Atlas farmakologie, Grada Publishing, Praha 1994, ISBN 80-7124-945-0
- [12] Štulc, Tomáš : Mechanismus účinku fibrátů : cílená terapie k redukci rizika u diabetu 2. typu, časopis Medicína po promoci, číslo 7/2005, strana 82
- [13] Hořejší, Jaroslav : Kardiovaskulární riziko u diabetiků a fenofibrát, časopis Medical Tribune, číslo 9/2005, strana 15
- [14] Slovník cizích slov, 2. doplněné vydání, Encyklopedický dům, Praha 1996, ISBN 80-90-1647-8-1
- [15] Arcimovičová, Jana : Potraviny a byliny ke snížení cholesterolu, 1. vydání, Start, Benešov 2003, ISBN 80-86231-24-0

- [16] www.zdravcentra.sk/index.php?act=k-10&did=408
- [17] Češka, Richard : Kapesní průvodce léčbou dyslipoproteinémií, 1. vydání, Triton, Praha 1998, ISBN 80-7254-021-1
- [18] Štochlová, J., Češka, R. : Zvýšený cholesterol dieta a rady lékaře, 1. vydání, Triton, Praha 2000, ISBN 80-7254-144-7
- [19] Češka, R., Štochlová, J. : Jak na zvýšený cholesterol, 1. vydání, Triton, Praha 2002, ISBN 80-7254-286-9
- [20] Welsby, Brian : Cholesterol vrah, 1. vydání, Votobia, Olomouc 1994
- [21] Covington, Maggie B. : Mastné kyseliny řady omega-3, časopis Medicína po promoci, číslo 4/2005, strana 40
- [22] www.flora.cz/pro_srdce.php?sekce=flora_vlaknina
- [23] www.flora.cz/web/fpa
- [24] www.pace.cz/source.php?id=15&page1
- [25] AISLP (verze 2005)
- [26] Pharmindex Kompendium 2001, MediMedia Information, Praha 2001, ISBN 80-86336-02-6
- [27] www.kapitoly.cz/clanek.php?num=400
- [28] Statiny v prevenci cévních mozkových příhod?, časopis Lékařské listy, číslo 30/2004, strana 5
- [29] Pharmindex Breviř 2002/2, MediMedia Information, Praha 2002, ISBN 80-86336-04-2
- [30] nova.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=4114
- [31] Q10 neutralizuje vedlejší účinky léků na snižování cholesterolu, časopis Folia Phoenix, číslo 10/2005, strana 21
- [32] Silver, Marc A. : Koenzym Q10 neutralizuje vedlejší účinky léků na snižování cholesterolu, časopis Moje zdraví, číslo 9/2005, strana 2
- [33] Kovárník, Tomáš : Regrese aterosklerotického plátu při léčbě statiny, časopis Lékařské listy, číslo 26/2004, strana 22
- [34] Vaněk, Martin : Jak vypadá léčba statiny v roce 2004?, časopis Lékařské listy, číslo 12/2004, strana 10
- [35] Hrubý, Kamil : Pravastatin – chybí toto léčivo českým pacientům?, časopis Praktické lékařství, číslo 2/2005, strana 85
- [36] www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a6999050.html
- [37] www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/5000157.html

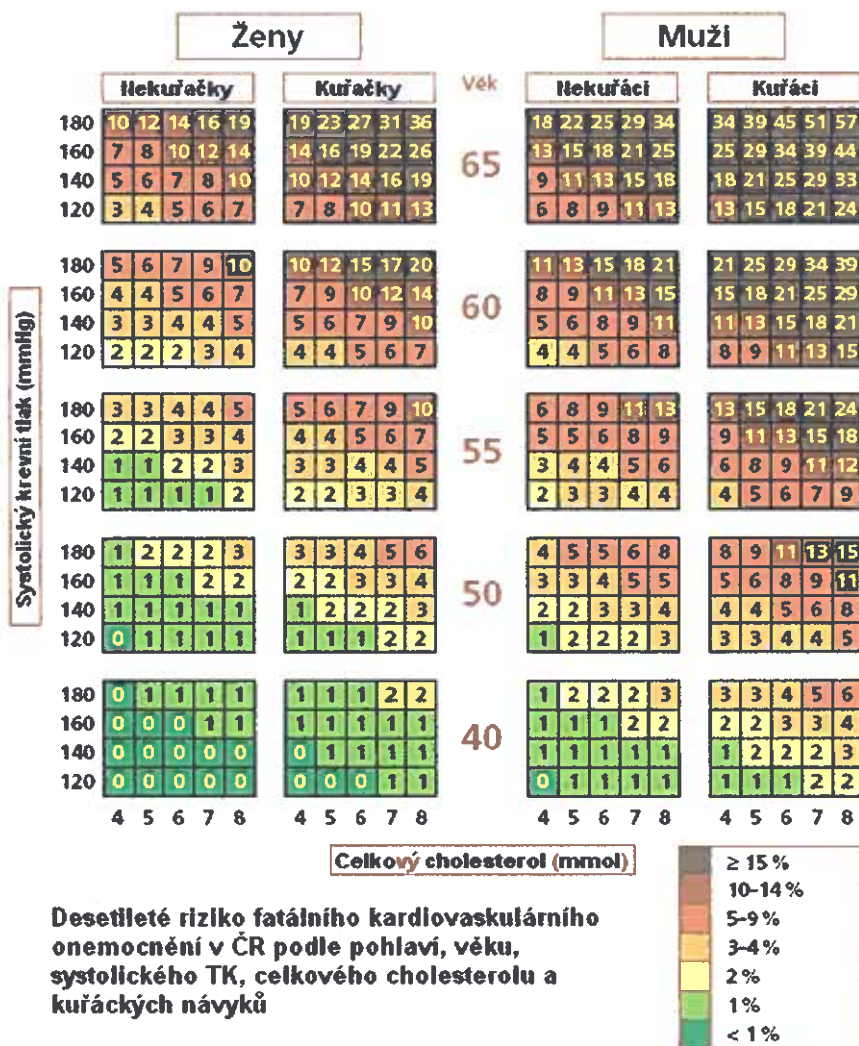
- [38] www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/queru.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11808323&dopt=Abstract
- [39] www.docguide.com/news/content.nsf/news/8525697700573E18852570B6006E
- [40] Češka, Richard : Kongres AHA 2003, časopis Lékařské listy, číslo 12/2004, strana 12
- [41] www.escardio.org/knowledge/cardiology_practice/ejournal_vol2/Vol2no16.htm
- [42] Rosolová, Hana : Ezetimib + statin = duální inhibice, časopis Medical Tribune, číslo 1/2005, strana 20
- [43] www.diabetesincontrol.com/modules.php?name=News&file=article&sid=1676
- [44] Chaloupka, Václav : Budoucnost léčby dyslipidemií, časopis Medicína po promoci, číslo 7/2005, strana 61
- [45] www.nhlbi.nih.gov/chd/meds4.htm
- [46] Bultas, J., Hradec, J. : Fenofibrát nesnižuje mortalitu, časopis Medical Tribune, číslo 19A/2005, strana 11
- [47] Štulc, Tomáš : Fenofibrát vede k vzestupu homocysteinu u diabetiků, časopis Lékařské listy, číslo 12/2004, strana 12
- [48] cholesterol.about.com/cs/fibrates/a/fibrates2.htm
- [49] health.yahoo.com/center/cholesterol/302;_ylt=AskSFU4aPjoXgB.S68eY2JXuu7
- [50] www.lipidsonline.org/meetings/daily_practice/davidson/presentation_text.cfm
- [51] Hořejší, Jaroslav : Zvyšování koncentrace HDL cholesterolu – atraktivní léčebný cíl, časopis Medical Tribune, číslo 9/2005, strana 15
- [52] McGovern, Mark E. : SYMPOSIUM: DYSLIPIDÉMIE: Zacíleno na HDL cholesterol, časopis Medicína po promoci, číslo 6/2005, strana 17
- [53] Češka, Richard : SYMPOSIUM: PORUCHY METABOLISMU LIPIDŮ: Lipidový metabolismus a riziko infarktu myokardu, časopis Medicína po promoci, číslo 1/2006, strana 6
- [54] www.athero.cz

Příloha 1

Stanovení odhadu koronárního rizika

Náklady na léčbu chorob kardiovaskulárního ústrojí a jejich komplikací se pohybují ročně v miliardách dolarů. Z tohoto důvodu je kladen velký důraz na prevenci onemocnění kardiovaskulárního systému, zvláště pak na prevenci komplikací. Mezi jedno z nejjednodušších a také nejdůležitějších vyšetření v ambulantní praxi patří stanovení odhadu koronárního rizika.

V současnosti se využívá řada systémů (PROCAM, Framinghamské skóre). V Evropě, a tedy i v ČR, se nejvíce používá systém SCORE. Jedná se o procentuální vyjádření rizika úmrtí na kardiovaskulární příčinu v průběhu následujících 10 let.



		Ženy					Muži														
		Nekuřačky		Kuřačky			Věk		Nekuřáci		Kuřáci										
Systolický krevní tlak (mmHg)	180	11	13	16	19	21	19	24	29	33	37	17	22	26	29	33	31	38	44	49	54
	160	8	10	12	14	15	14	18	21	24	27	13	16	19	22	25	23	28	33	38	42
	140	5	7	8	10	11	10	13	16	18	20	9	11	14	16	18	17	21	25	29	32
	120	4	5	6	7	8	7	9	10	11	13	6	8	10	12	13	12	15	18	21	24
	180	6	7	9	10	12	11	13	16	19	21	10	13	16	18	21	19	24	28	32	36
	160	4	5	6	7	8	8	10	12	14	15	7	9	11	13	15	14	17	21	24	27
	140	3	4	4	5	6	5	7	8	10	11	5	7	8	10	11	10	13	15	18	20
	120	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	7	9	11	13	15
	180	3	4	4	5	6	5	7	8	10	11	6	8	9	11	12	11	15	17	20	23
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	4	6	7	8	9	8	10	13	15	17
	140	1	2	2	3	3	3	3	4	5	6	3	4	5	6	6	6	8	9	11	12
	120	1	1	2	2	2	2	2	3	4	4	2	3	3	4	5	4	5	7	8	9
	180	1	2	2	3	3	3	4	4	5	6	4	5	6	7	8	7	9	11	12	14
	160	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	4	5	5	5	6	8	9	10
	140	1	1	1	1	2	1	2	2	3	3	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7
	120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	3	3	3	4	5	5
	180	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	3	2	3	4	5	5
	160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
	140	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
	120	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
		3	4	5	6	7	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7

Poměr celkového a HDL-cholesterolu

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

≥ 15 %
10-14 %
5-9 %
3-4 %
2 %
1 %
< 1 %

Příloha 2

Obsah cholesterolu v různých dietních produktech

Vydala Společnost pro výživu ve spolupráci s Ministerstvem zemědělství ČR 1992

Potravina ve 100 g	kJ	Tuky g	Cholesterol mg
Maso			
hovězí maso přední	961	17,5	59
hovězí roštěná	775	11,9	63
hovězí maso zadní	762	11,7	67
telecí kýta	584	6,1	65
vepřové maso libové	997	18,2	64
vepřová krkovice	1201	25	67
vepřový bok s.k.	1879	44	75
vepřová hlava	1562	35	66
vepřová kýta	845	14,2	60
vepřová pečeně	1129	22,2	69
vepřová plec	1009	19,2	70
vepřové maso tučné	1989	47,4	76
jehněčí maso	1143	22,6	71
skopová kýta	838	14,6	70
srnčí kýta	432	1,5	70
srnčí hřbet	521	3,6	85
uzený bok	2470	61	100
uzená krkovička	1831	40,4	100
Vnitřnosti			
dršťky	394	2	95
játra hovězí	544	3,9	270
játra telecí	573	4,9	360
játra vepřová	549	4,8	300
jazyk hovězí	785	13,7	140
jazyk telecí	486	4,5	72
jazyk vepřový	834	14,7	150
ledvinky hovězí	490	6,2	400
ledvinky vepřové	436	4,5	380
příce hovězí	406	3,1	350
mozek hovězí	549	9,2	2400
srdce hovězí	514	6,2	150
srdce vepřové	343	1,6	210
Drůbež			
husa	1471	32,5	65
kuře	518	4	75
kachna	1614	37,2	75
krůta	550	4,7	82
drůbeží játra	567	4,5	200
králičí maso - průměr	681	9,2	65
slepice	515	3,6	65

Ryby

kapr	525	6,1	70
makrela kuchaná	701	10,5	50
makrela uzená	1061	17,7	70
pstruh	503	4,6	55
sleď obyčejný	770	12,5	85
sleď v oleji	823	14,6	60
treska obyčejná	314	0,4	50
tuňák v oleji	772	11,6	42

Masné výrobky

klobása bílá	892	14,3	47
jaternice domácí	1162	18,5	105
jádrová paštika	1800	41,8	180
kabanos	1233	26,3	79
párky	1214	25,1	85
párky debrecínské	1043	20,9	84
párky telecí	1195	25,9	83
salám česnekový	1029	18,9	84
salám lovecký	1890	37,2	85
salám polský	1646	37,2	77
sekaná pečeně jemná	862	11,1	65
špekáčky	1359	30,3	75
šunka bez kosti	641	7,7	68
tlačenka bílá	1262	27,1	90
tlačenka tmavá	1327	28,5	115

Mléko, mléčné výrobky, sýry

mléko 1% tuku	159	1	14
mléko 3% tuku	249	3,3	14
Biokys	326	3,3	10
smetana do kávy	359	6	20
smetana sladká	574	12	37
smetana ke šlehání	1326	32,8	105
sýr eidamský	1102	15,1	80
sýr moravský bochník	1432	26,1	100
sýr Niva	1549	31,3	105
sýr tavený smetanový	1199	26	90
sýr žervé	810	15,3	29
tvaroh měkký	457	2,5	5
tvaroh jemný tučný	771	13,5	13
tvaroh tvrdý na strouhání	538	0,9	11

Tuky

máslo	3073	81	240
máslo pomazánkové	1485	35	93
sádlo vepřové	3751	99,5	94
slanina	3082	81,1	85
slanina anglická	1785	42,4	80
vejce (ve 100g)	670	11,9	400
majonéza			110

Cukr, cukrářské výrobky

čokoláda mléčná	2302	32,1	74
mražené krémy	818	12,7	40

Mlýnské a pekárenské výrobky

koblihy cukrářské	1788	21,4	15
křehké tukové pečivo	2022	22,4	35
piškoty dětské	1590	5,4	223
těstoviny třívaječné	1490	2,3	30
těstoviny pětivaječné	1556	3	140

Příloha 3

Vhodné a nevhodné potraviny při léčbě dyslipidemie

Doporučené Potraviny	Potraviny v omezeném množství	Nevhodné potraviny
Tuky spotřebu všech tuků je nutno snížit	rostlinné oleje olivový řepkový slunečnicový kukuřičný sójový	máslo, sádlo, lůj, vypečený tuk, olej palmový, kokosový
Ryby všechny mořské i sladkovodní	rybičky v tomatě, rybičky v oleji	kaviár, úhoř, rybí vnitřnosti, ryby v majonéze, ryby smažené
Maso kuře, krůta, králík, klokan, telecí, jehněčí	zcela očištěné hovězí a vepřové, drůbeží šunka, libová vepřová šunka	husa, kachna, slepice, vepřové, skopové maso, uzené maso, mletá masa vnitřnosti, paštiky, prejty
Mléčné výrobky netučné podmáslí, netučný tvaroh, nízkotučný jogurt, kefir, biokys	mléko a tekuté mléčné výrobky do 2% tuku v sušině, tavené i tvrdé sýry do 30% tuku v.s.	plnotučné mléko, tučný tvaroh, smetana do kávy, Šlehačka, smetanové sýry, smetanové jogurty, smetanové zmrzliny
Vaječné bílky V libovolném množství	1-2 celá vejce týdně	vaječné žloutky, majonéza majonézové dresinky
Zelenina všechna čerstvá, mražená I sušená brambory	v libovolném množství	Smažená zelenina, Smažené hranolky, Smažené bramborové lupínky - chipsy
Ovoce nejlépe v syrovém stavu	kompoty připravené za pomocí umělého sladidla dia kompoty dia džemy	Avokádo, kandované ovoce, fíky, datle, Kompoty a marmelády s cukrem
Luštěniny, obiloviny hrách, fazole, čočka, sójové boby, krupky, rýže, pohanka, ovesné vločky, vlákninové křupky, celozrnné mouky	nízkovaječné těstoviny	vaječné těstoviny

<p>Pečivo</p> <p>tmavý chléb pečivo z celozrnné tmavé mouky, celozrnné výrobky</p>	<p>netučné rohlíky</p> <p>nízkotučné pečivo</p>	<p>cukrovinky, sladké pečivo,</p> <p>tučné krémové pečivo,</p> <p>Máslové výrobky, Smažené pečivo</p>
<p>Různé</p> <p>koření všeho druhu, zelené natě a bylinné směsi</p>	<p>sezamová, slunečnicová, lněná semínka, ořechy vlašské, lískové</p>	<p>hamburgery, smažené langoše, smažené bramboráky, pražené mandle a ořechy</p>
<p>Nápoje</p> <p>bylinné čaje, neslazené minerálky, light nápoje, přírodní ovocné šťávy, stolní vody</p>	<p>nízkoenergetické nápoje, nápoje s nízkým % alkoholu</p>	<p>cukrem slazené šťávy a limonády, smetanové nápoje, destiláty</p>

Apendix

Test pro ověření získaných znalostí o tématu DYSLIPIDÉMIE

(počet správných odpovědí 1-4, každá správná odpověď = 1 bod)

1. Která hypolipidemika lze podávat dětem?
 - a. pouze pryskyřice
 - b. statiny lze podávat dětem od 3 let
 - c. pryskyřice, ale jen v kombinaci se statiny
 - d. nejnovější kombinaci statinu s ezetimibem
2. Co nazýváme duální inhibicí?
 - a. jakoukoli kombinaci dvou hypolipidemik
 - b. kombinaci látek blokujících resorpci a zároveň syntézu cholesterolu
 - c. jakoukoli kombinaci dvou hypolipidemik s různým mechanismem účinku
 - d. kombinaci statin a ezetimib
3. Kdy se dyslipidémie začíná léčit farmakoterapií?
 - a. hned jakmile se zjistí zvýšené hodnoty plasmatických lipidů
 - b. u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem
 - c. až po neúspěšné dietě a režimových opatřeních
 - d. pouze u žen nad 50. let
4. Jaké jsou výhody kombinační léčby dyslipidemií?
 - a. nemocní ji lépe tolerují
 - b. je vždy levnější
 - c. účinek je komplexnější z hlediska lipidového spektra
 - d. je bezpečnější než monoterapie vysokými dávkami
5. Jaké jsou hraniční hodnoty celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, kterých se snažíme dosáhnout?
 - a. u diabetiků celkový cholesterol <4,5 mmol/l
 - b. celkový cholesterol <6,5 mmol/l a LDL <3,0 mmol/l
 - c. celkový cholesterol <5,0 mmol/l a LDL <3,0 mmol/l
 - d. LDL cholesterol <1,0 mmol/l

6. Co patří mezi hlavní zásady dietní léčby?
 - a. omezení tuku a cholesterolu
 - b. zvýšení přívodu vlákniny
 - c. snížení konzumace proteinů
 - d. zvýšení nasycených mastných kyselin
7. Lze nějakým způsobem ovlivnit gastrointestinální nežádoucí účinky při terapii pryskyřicemi?
 - a. při objevení těchto účinků je vždy nutno léčbu vysadit
 - b. pro zmírnění zácpy lze podat šetrné projímadlo
 - c. lze je zmírnit postupným zvyšováním dávky
 - d. často se nepříjemné symptomy zmírní samy
8. Jaké jsou hlavní rizikové faktory aterosklerozy?
 - a. hypertenze
 - b. dědičnost
 - c. kouření
 - d. dyslipidémie
9. Která skupina hypolipidemik nejlépe odpovídá lipidovým parametrům diabetické dyslipidemie?
 - a. kombinace statin a pryskyřice
 - b. statiny
 - c. fibráty
 - d. kombinace fibrát a ezetimib
10. Jaký je hlavní nežádoucí účinek kombinace statin a fibrát?
 - a. gastrointestinální potíže
 - b. mikroalbuminurie
 - c. myopatie
 - d. návaly horka
11. V současnosti nejpoužívanější klasifikace dyslipidemií dle EAS dělí dyslipidémie na :
 - a. primární dyslipidémie
 - b. izolovaná hypertriglyceridemie
 - c. dysbetalipoproteinemie
 - d. smíšená hyperlipidemie

12. Která z hypolipidemik nejvíce zvyšují příznivý HDL cholesterol?
- probukol
 - fibráty
 - statiny
 - kombinace statin a ezetimib
13. Co tvoří aterosklerotický plát?
- pěnové buňky
 - buňky hladkého cévního svalstva
 - lipidy
 - cévní endotel
14. Jaká fyzická aktivita je nejvhodnější v rámci režimových opatření při terapii dyslipidémie?
- běhání
 - vzpírání
 - jízda na kole
 - tanec
15. Která skupina hypolipidemik je v současnosti v ČR nejvíce předepisována?
- statiny
 - pryskyřice
 - fibráty
 - kyselina nikotinová a její deriváty

Správné odpovědi

1a 2b,d 3b,c 4a,c,d 5a,c 6a,b 7b,c,d 8a,b,c,d 9c 10c 11b,d 12b 13a,b,c 14a,c,d
15a

31 – 21 bodů : Mám z vás velkou radost, protože jste mou diplomovou práci přečetli velmi poctivě a získali tak přehled o dané problematice. Doufám, že nabyté znalosti využijete ve své praxi.

20 – 10 bodů : Vy patříte do zlatého středu. Práci jste si, jak předpokládám, alespoň prolistovali a při tom jste pochytili nějaké informace. I za to jsem ráda.

9 – 0 bodů : Pravděpodobně jste mou diplomovou práci ani neotevřeli a téma vás nijak nezajímá. Chudáci vaši pacienti.