

Richard Češka
a kolektiv



FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE

TRITON



TRITON
Praha / Kroměříž

Richard Češka a kolektiv
Familiární hypercholesterolemie

Tato publikace je věnována památce zakladatele klinické lipidologie v Československu, autora první publikace o familiární hypercholesterolemii na světě, tvůrce prvního programu pro vyhledávání a léčbu genetiky podmíněných hyperlipoproteinemií, skutečného vizionáře preventivní kardiologie, profesora Josefa Šobry.

Richard Češka
a kolektiv

1 . v y d á n í

FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE

Stanislav Juhaňák – TRITON

Richard Češka a kolektiv

Familiární hypercholesterolemie

Vyloučení odpovědnosti vydavatele

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace zde uváděné odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy díla k vydání. I když tyto informace byly pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Seznam autorů

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D.

MUDr. Martina Vaclová, Ph.D.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.

Poděkování

Tato publikace byla částečně podpořena grantovými projekty:

IGA MZ ČR NT 12217 – 5/2011

IGA MZ ČR NT 14152 – 3/2013

IGA MZ ČR NT 14186 – 3/2013

IGA MZ ČR NT 12287 – 5

PRVOUK P37/12

© Richard Češka a kol., 2015

© Stanislav Juhaňák – TRITON, 2015

Cover © Renata Brtnická 2015

Vydal Stanislav Juhaňák – TRITON,

Vykáňská 5, 100 00 Praha 10

www.tridistri.cz

www.medicabaze.cz

ISBN 978-80-7387-843-6

Obsah

1 Předmluva	11
2 Historie a úvod	13
3 Hyperlipoproteinemie a dyslipidemie	21
3.1 Úvod	23
3.2 Etiopatogeneze a vybrané typy HLP/DLP	24
3.3 Výskyt HLP a cílové hodnoty	28
3.4 Biochemické vyšetření u HLP a DLP	28
3.5 Klinický obraz	30
3.6 Terapie	39
3.7 Prognóza HLP/DLP	51
4 Familiární hypercholesterolemie	53
4.1 Vznik FH a poznámky z patofyziologie a biochemie onemocnění	53
4.2 Genetika familiární hypercholesterolemie	58
4.2.1 Od historie po současnost	59
4.2.2 Diagnostika FH z pohledu genetika	63
4.3 Výskyt FH	66
4.3.1 Diagnostika FH	69
4.4 Klinický obraz a význam FH	73
4.5 Familiární hypercholesterolemie včera a dnes	80
4.5.1 Vlastní zkušenosti a nálezy u našeho souboru nemocných s FH	80
4.5.2 FH v šedesátých letech minulého století	81
4.5.3 Naše výsledky v současnosti	84
4.5.4 Jak se změnila FH za 50 let?	87

4.5.5 Jak vypadá pacient s FH?	88
4.6 Přehled léčebných možností	89
4.6.1 Nefarmakologická léčba	89
4.6.2 Farmakologická léčba	94
4.7 LDL aferéza v léčbě familiárních hyperlipoproteinemií	104
4.7.1 Úvod	104
4.7.2 Vymezení pojmů	105
4.7.3 Historická poznámka	105
4.7.4 Terminologická poznámka	105
4.7.5 Principy současných metod LDL aferézy	106
4.7.6 Plazmafiltrace (dvojitá filtrace plazmy – double plasma filtration)	108
4.7.7 Indikace k LDL aferéze u FH	109
4.7.8 Vliv LDL aferézy na kardiovaskulární riziko u FH . . .	111
4.7.9 Výhody a omezení LDL aferézy	112
4.7.10 Výhled do budoucna	115
4.7.11 Situace v České republice	116
4.8 Chirurgická léčba HLP a DLP	117
4.9 Skutečně experimentální léčba	119
5 Současná mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu FH	121
6 Projekt MedPed	125
6.1 Historie projektu MedPed ve světě	126
6.2 Cíle a nástroje projektu MedPed	127
6.3 FH ve světě a postavení MedPed dnes	128
6.4 Historie projektu MedPed v ČR	129
6.5 Současnost projektu MedPed v ČR	131
6.6 Faktory úspěchu projektu MedPed v ČR a výhled do budoucnosti	132
6.7 Seznam center a spolupracovníků projektu MedPed	135

7 Diagnostika a léčba familiární hypercholesterolemie v dětství a dospívání	141
7.1 Screening	142
7.2 Jak správně postupovat při laboratorním vyšetření lipidů u dětí	142
7.3 Normální hodnoty lipidů u dětí	143
7.4 Diagnostika familiární hypercholesterolemie	144
7.5 Léčba dětí a dospívajících s familiární hypercholesterolemií	145
7.6 Sledování dětí s FH ve specializovaných ambulancích	148
Zkratky	150
Rejstřík	154

1

Předmluva

Psát předmluvu ke knížce je pro mne vždycky velký problém. Nikdy ani vlastně pořádně nevím, co by měla obsahovat. Každá kapitola má název, který někam směřuje, dokonce i obecnější části knížky lze nějak zařadit, ale předmluvu? Možná bych se to měl někde naučit. Ale to já ne. Raději zkrátka píšu, co mě napadá, co považuji za podstatné a co se jinak nevešlo. Snad mi to laskaví čtenáři prominou.

V první řadě je třeba říci, že samostatná publikace o familiární hypercholesterolemii (FH) vznikla po více než 40 letech od vydání publikace Familiární hypercholesterolemická xantomatóza Josefa Šobry. Mnohé se od těch dob změnilo. Nejen diagnostika, ale především možnosti léčby. Přiznejme si, že je to právě možnost nové terapie, která často stimuluje novou vlnu zájmu o určité onemocnění. V osmdesátých letech to byly pryskyřice, v devadesátých a dalších letech pak statiny a v současnosti především inhibitory PCSK9 i další nová hypolipidemika (mipomersen, lomitapid a CETP inhibitory) – právě tyto léky představovaly a představují novou naději pro nemocné a nový stimul pro lékaře a výzkumné pracovníky. Jsem přesvědčen, že jsme udělali dobře, když jsme využili probuzeného zájmu o FH a pokusili se podat přehled o této chorobě ve světle znalostí i léčebných možností v druhém desetiletí třetího tisíciletí. Neděláme si ambici podat problematiku zcela komplexně na nejvyšší vědecko-výzkumné úrovni. Naším cílem je přitáhnout zájem co největšího počtu lékařů různých oborů, kterých by se problematika mohla týkat. Chceme samozřejmě oslovit praktické lékaře, internisty, diabetology, kardiology, kolegy z metabolických pora-

den či lipidových ambulancí, biochemiky, genetiky, ale také mnohé další, včetně odborníků nelékařských profesí, zdravotních sester, nutričních terapeutů... Budeme rádi, když do knížky nahlédnou i lipidoví specialisté ze sítě center českého projektu MedPed.

Jako hlavní autor bych na tomto místě rád poděkoval především vám, všem čtenářům, kteří už jen tím, že jste vzali tuto knihu do ruky, projevujete zájem o problematiku FH. Dobře si uvědomuji, jak je dnes čas na čtení vzácný. A samozřejmě je potřeba, a dělám to rád, poděkovat partnerům, kteří vydání knížky podpořili.

Dalším úkolem je představit tým, který mi pomohl knížku vytvořit. Začnu u MUDr. Tomáše Freibergera, který nese po dlouhá léta prapor českého MedPedu, programu pro vyhledávání a léčbu nemocných s FH. Je to především Tomášova zásluha, že je Česká republika na třetím místě na světě v diagnostice a zařazování nemocných do národních registrů. Prof. Vladimír Bláha je s problematikou FH spojen jako vedoucí po desetiletí jediného pracoviště kontinuálně provádějícího u FH LDL aferézu. Doc. Zuzana Urbanová je v současnosti hlavní propagátorkou problematiky FH v pediatrii. I když někteří další nejsou přímými spoluautory, musím jmenovat kolegy z našeho centra, se kterými o FH pacienty společně pečujeme. Mnozí přispěli radou, někteří i zajímavými obrázky: doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D., MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D., a MUDr. Martina Václavá, Ph.D. Můj dík patří celému kolektivu našeho centra, laborantkám i sestrám, především staniční sestře Janě Tvrdíkové. Děkuji i vydavatelství Triton za spolupráci a konečně, ale jak se říká rozhodně ne v poslední řadě, Ing. Lucii Votavové za organizační a logistickou pomoc při přípravě a finalizaci publikace.

Teď už chci jen věřit, že v knížce o FH najdete vždy a snadno vše, co budete potřebovat, že pro některé z vás se naše knížka stane výchozím bodem k novému profesionálnímu zájmu, a hlavně, že naše publikace přispěje ke komplexnímu zdokonalení péče, ke zlepšení vyhledávání, diagnostiky a léčby FH v naší zemi. Předčasná manifestace kardiovaskulárního onemocnění u pacientů ve věku 30–50 let, to je to, oč tu běží. A to není málo.

Richard Češka

2

Historie a úvod

Richard Češka

Problematika hyperlipoproteinemií (HLP) a dyslipidemií (DLP) se v posledních letech a možná i desetiletích stala akceptovanou součástí prevence kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Nebylo tomu tak vždy a na HLP se ještě poměrně nedávno nahlíželo jako na libůstku po-divinů, kteří cosi zkoumali v laboratoři (například studovali elektroforézu lipoproteinů), nebo hledali neuvěřitelné a vzácné klinické příznaky (xantomy) zdánlivě vzácných onemocnění.

Jsem rád, že se situace změnila. Přijetí HLP jako zásadního rizikového faktoru KVO, rozšíření používání účinných hypolipidemik a aktivní přístup k léčbě ve svém důsledku jistě zachránily miliony lidských životů a zabránily ještě více kardiovaskulárním (KV) příhodám. Na druhé straně ale nelze nevidět, že tím, jak do problematiky „lipidů“ vstoupily téměř všechny jen trochu dotčené obory medicíny, došlo k velké simplifikaci. HLP a DLP se zjednodušily na „cholesterol“, terapie HLP především na farmakoterapii, synonymem pro hypolipidemikum se stal statin (jistěže jde o nejúčinnější hypolipidemikum, navíc s nejvíce důkazy). Co ale považuji za největší chybu zmíněné simplifikace, je opuštění, nebo alespoň potlačení významu, genetické determinace HLP a DLP. Ještě stále mnozí stavějí rovnítko mezi hypercholesterolemii a obezitou. A HLP či DLP pak považují za jednoznačný důsledek nesprávné životosprávy, ať už diety, nebo nedostatečné pohybové aktivity. A přestože

životospráva významně ovlivňuje hladiny lipidů a lipoproteinů, vliv genetické vlohy hraje zásadní roli.

Právě v případě familiární hypercholesterolemie (FH) nám sama příroda poskytuje ke studiu jednoznačný model molekulárně genetického podkladu onemocnění, které pak vede přes hypercholesterolemii k předčasnému rozvoji aterosklerózy koronární (i v dalších lokalizacích) a rovněž k manifestaci dalších klinických nálezů. Než se však pokusíme rozebrat FH do podrobností, podívejme se do historie. A protože se v celé publikaci potáhne jako červená nit problematika „lipidy – hypercholesterolemie – ateroskleróza – kardiovaskulární onemocnění“, probereme si i historii právě z tohoto úhlu pohledu.

Ateroskleróza a KVO jsou vnímány a často i nazývány jako onemocnění konce druhého a počátku třetího tisíciletí. Je ale třeba si uvědomit, že aterosklerotické změny byly v roce 2013 prokázány CT vyšetřením mumii hned u čtyř civilizací z doby před 4000 let. Jednalo se o mumie egyptské (o těch se vědělo již delší dobu), ale také peruánské, jihoamerické civilizace obyvatel puebel a konečně civilizace Unanganů – obyvatel Aleutských ostrovů. S aterosklerózou se při pitvách setkávali renesanční polyhistoričtí vědci – lékaři, kteří byli velmi často mnohem slavnější jako malíři, sochaři a stavitelé. Leonardo da Vinci budiž příkladem.

Ponechme na tomto místě stranou rozpory velkých střeoevropských patologů Virchowa a Rokitanského, kteří v minulých stoletích rozvíjeli dvě „zcela a zásadně rozdílné“ teorie vzniku aterosklerózy – „inkrustační“ a „zánětlivou“ –, aby posléze obě tyto teorie konvergovaly do jediné teorie nazývané teorií „jednotnou“. Ta je platná i v současnosti a uznává význam zánětu i usazování cholesterolu, pěnových buněk a inkrustace kalcie.

Zůstaňme ale pro tuto chvíli pouze v oblasti lipidů a lipoproteinů. V roce 1771 prokázal Hewson lipoproteiny v lymfatickém systému. Cholesterol byl potom objeven Chevreulem v roce 1816. Jako první popsal spojitost mezi aterosklerózou a cholesterolem až v roce 1845 Vogel, když prokázal cholesterol v aterosklerotických lézích. Za zásadní pro potvrzení „cholesterolové hypotézy“ jsou považovány práce Rusa Aničkova, který pracoval v Petrohradu a prokázal, že aterosklerózu lze vyvolat nadměrným přísunem cholesterolu v potravě. Jako experimentální model

použil králíka. (Jeho objev je považován za natolik zásadní, že Evropská společnost pro aterosklerózu uděluje jako své nejvyšší vyznamenání právě Aničkovovu medaili). Další zcela zásadní objevy se už týkaly vztahů cholesterol–ateroskleróza u člověka. Jedná se především o práce norského lékaře a vědce Carla Müllera, publikované ve druhé polovině třicátých let minulého století, zejména v letech 1937–1939. Ten popsal u nemocných s FH, tehdy označovanou jako „familiární hypercholesterolemická xantomatóza“, klinické projevy ICHS, konkrétně typickou anginu pectoris. Přeskočíme pár desetiletí konstatováním, že studium a objevy v oblasti problematiky cholesterol a ateroskleróza byly v minulém století oceněny třinácti Nobelovými cenami, a zastavíme se u zatím poslední. Tu získali Jo Goldstein a Michael Brown z Dallasu v roce 1985 za soubor prací, které (již v sedmdesátých letech) vedly k objasnění funkce LDL receptoru (LDL-R) a tím položily základ k pochopení molekulárního mechanismu vzniku FH. Nepřímo pak tyto práce facilitovaly i objev a uvedení do praxe jedné z nejvýznamnějších lékových skupin, statinů. Ty byly objeveny japonským výzkumníkem Akirou Endo v roce 1976 a do praxe pak uvedeny koncem osmdesátých let.

Samozřejmě by bylo nesprávné vynechat při historickém přehledu epidemiologické studie a také intervenční „megatrialy“. Z epidemiologických studií nelze opominout Studii sedmi zemí, Framinghamskou studii a nám možná nejbližší (geograficky i podobnou populací) münsterskou studii PROCAM. Asi čtenáře nepřekvapuje, že všechny tyto studie uzavíraly své výsledky tvrzením o významu zvýšeného celkového a LDL cholesterolu jako rizika pro KVO a současně prokazovaly rizikovost nízkých koncentrací HDL-C. Studie INTERHEART, která probíhala prakticky na všech kontinentech, potvrdila výsledky výše zmíněných studií. Podle výsledků INTERHEART je nejvýznamnějším rizikovým faktorem zvýšená koncentrace apoB a snížení apoA-I. Výsledky epidemiologických studií, jakkoliv jsou zcela konzistentní, přece jen nepřinášejí tak „tvrdá data“ jako studie intervenční, které jediné mohou prokázat, že ovlivněním určitého parametru můžeme ovlivnit prognózu nemocného.

První intervenční studie ale nedopadaly pro cholesterolovou hypotézu příliš jednoznačně. Vliv diety nebyl výrazný ani z hlediska ovlivnění lipidového metabolismu a studie s hypolipidemiky pak používaly první

léky s nedostatečným účinkem. Není divu, že vrchu nabývala tvrzení typu „cholesterol vás nezabije, proticholesterolová léčba ano!“ První hypolipidemika byla méně účinná a časté nežádoucí účinky převážily nad pozitivními KV efekty. To byl pak především případ clofibrátové studie, kde bylo v aktivně léčené skupině nalezeno více karcinomů než v placebové větvi. Tento vzestup sice nedosáhl statistické významnosti, o to větší publicity dosáhl v médiích. A prokázaný pokles infarktů v clofibrátové skupině už „nikoho“ příliš nezajímal. (Pozitivní výsledky Stockholmské studie stejně jako niacinových trialů nedosáhly obecné známosti a zůstaly omezeny na skupinu „lipidologů“). Bezprostředně po zveřejnění clofibrátové studie se rozpoutala přímo „antikampaň“ proti hypolipidemické léčbě. Do jejího čela se postavil v té době asi nejuznávanější britský kardiolog, sir Michael Oliver, který vyjádřil názor: „Cholesterol vás nezabije, anticholesterolové pilulky ano!“ V té době se zdálo, že problematika hypercholesterolemie a hyperlipoproteinemíí vůbec zůstane na okraji zájmu medicíny a preventivní kardiologie. Zájem budily zajímavé kazuistiky, jako například případ britského premiéra z dob druhé světové války, sira Winstona Churchilla. Byl velmi silný kuřák, obézní, nejen že necvičil, ale – jak sám říkal – měl odpor k jakékoliv zbytečné fyzické aktivitě. A přesto se dožil téměř 90 let.

Pak ale přišla a v roce 1984 byla publikována cholestyraminová studie, která jednoznačně potvrdila, že snižování cholesterolu, především pak LDL-C, snižuje KV riziko a je pro nemocné prospěšné. Popsaný vzestup násilných úmrtí o 100 % (2 vs 4) byl samozřejmě hrou malých čísel a některé interpretace byly spíše hořce úsměvné (to, že zloděj zastřelil pacienta na cholestyraminu v jeho domě, lze opravdu jen těžko vysvětlit hypolipidemickou terapií).

Dále byly publikovány výsledky Helsinské studie s gemfibrozilem v sekundární prevenci ICHS, opět s pozitivními výsledky, především pak ve skupině nemocných s nízkým HDL-C a vysokými triglyceridy (TG).

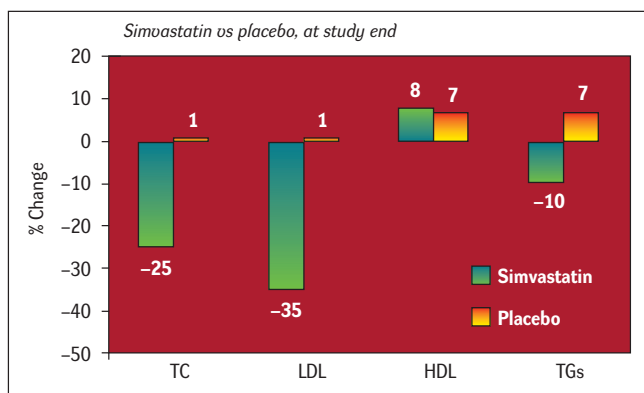
Skutečný přelom v pohledu na hypolipidemickou léčbu ale přinesly až statinové megastudie. První velkou mortalitně morbiditní statinovou studií byla simvastatinová studie 4S. Její výsledky byly tak přesvědčivé a nezpochybnitelné, že dokonce i výše zmiňovaný sir Michael Oliver napsal: „Změnila se data, musel jsem změnit názor,“ a začal

podporovat prevenci KVO léčbou HLP, zejména pak snižování LDL-C léčbou statiny.

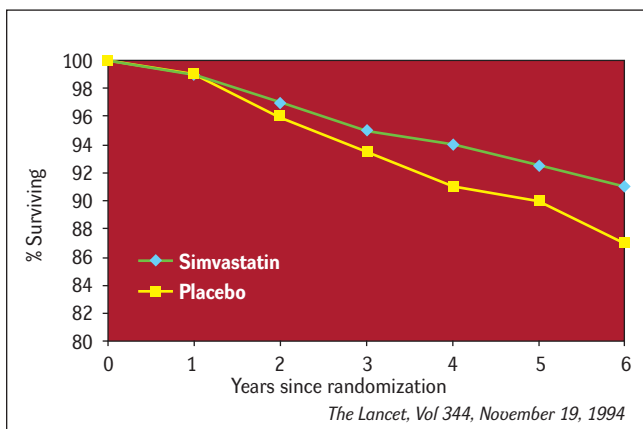
Jen stručně si připomeňme, že ve studii 4S bylo léčeno 4444 mužů a žen ve věku 35–70 let. Všichni nemocní měli prokázanou ICHS. Jednalo se tedy čistě o sekundárně preventivní studii. Celkový cholesterol byl u nemocných zařazených do studie v rozmezí 5,5–8 mmol/l na dietě. Šlo o randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojité zaslepenou (double-blind) studii. Nemocní užívali simvastatin v dávce 20–40 mg. Cílem terapie byla hladina TC 3–5,2 mmol/l (při této strategii užívalo 37 % simvastatin v dávce 40 mg a průměrná dávka byla 27 mg denně). Celkem bylo analyzováno 440 úmrtí.

Výsledky studie 4S jsou pro přehlednost a ilustraci uvedeny na **Obrázcích 2.1–2.3**. Pozitivní změny v lipidovém spektru (**Obrázek 2.1**), především pokles koncentrace LDL-C o 35 %, byly samozřejmě asi podkladem dalších výsledků.

Primárním sledovaným ukazatelem byla v případě studie 4S celková mortalita. Její pokles o 30 % (statisticky samozřejmě významný) změnil zásadním způsobem pohled na léčbu hypercholesterolemie, zvýšeného LDL cholesterolu i HLP a DLP vůbec (**Obrázek 2.2**). Opravdu dramatický byl pokles kardiovaskulární mortality, který dosáhl 42 % a stal se v podstatě základním stavebním kamenem v budování pozice „klinické lipidologie“ v preventivní kardiologii.



Obrázek 2.1 Studie „4S“: Změny v lipidovém spektru

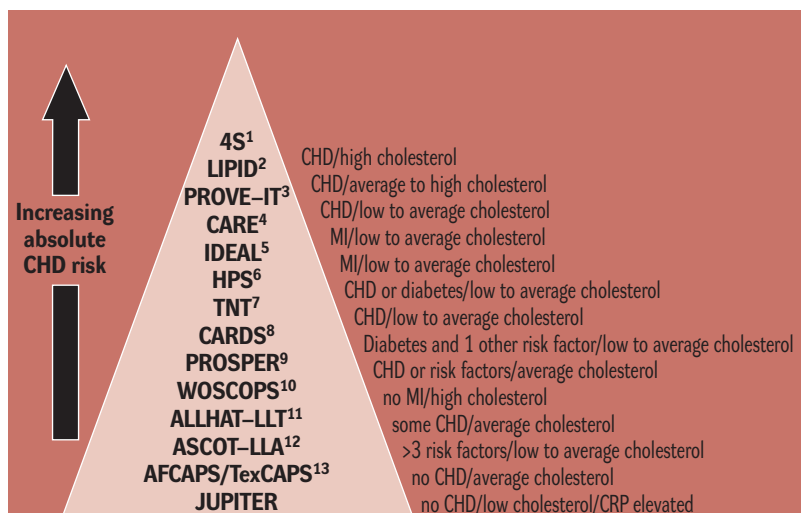


Obrázek 2.2 Studie „4S“: Pokles celkové mortality

Studie 4S byla první statinovou megastudií a je samozřejmé, že nezůstala osamocena. Velmi brzy byla publikovaná skupina studií s pravastatinem (WOSCOPS, LIPID a CARE). Záhy přišlo období „nadvlády“ atorvastatinu, které bylo charakterizováno také největším počtem studií s tímto statinem. Až do současnosti lze říci, že pro atorvastatin je nejvíce důkazů z intervenčních studií vůbec. Na tomto místě asi není třeba probírat se výsledky všech zmíněných (i mnoha dalších) studií. Asi každý čtenář již viděl při některé prezentaci pyramidu statinových studií (**Obrázek 2.3**), na jejímž vrcholu stojí právě studie 4S, následovaná dlouhou řadou studií, zaměřených na různé populace nemocných – primární a sekundární prevence, vyšší a nižší dávka statinu, kombinace statinu s dalšími léky.

Jestliže hodnotíme výsledky hypolipidemické léčby, je možno uvést výsledek metaanalýzy statinových studií, která zahrnula více než 170 000 pacientů a prokázala, že statiny celkově snižují na každé snížení hladiny LDL-C o 1 mmol/l výskyt KVO o 21 % (**Tabulka 2.1**), že jsou bezpečné, jejich podávání ani náznakem nevede k nárůstu nádorů (jak se někdy tvrdilo či dokonce tvrdí), a že intenzivnější léčba vyšší dávkou je účinnější i při snižování KVO.

Z jedné strany bychom mohli podlehnout pocitu uspokojení. Máme možnost (a využíváme ji) pozitivně ovlivnit léčbou HLP a DLP



Obrazek 2.3 Pyramida statinových studií

Tabulka 2.1 Metaanalýza statinových studií – Snížení KV příhod na pokles LDL-C o 1 mmol/L

	No. of events (% pa)			Relative risk (CI) per mmol/L LDL-C reduction
	Statin	Control		
Nontotal MI	2310 (0.9 %)	3213 (1.2 %)	■	0.74 (0.6 – 0.78)
CHD deam	1242 (0.5 %)	1587 (0.6 %)	■	0.80 (0.73 – 0.86)
Any major coronary event	3380 (1.3 %)	4539 (1.7 %)	■	0.76 (0.73 – 0.79)
CABG	816 (0.3 %)	1126 (0.4 %)	■	0.76 (0.69 – 0.83)
PTCA	601 (0.2 %)	775 (0.3 %)	■	0.78 (0.69 – 0.89)
Unspecified	1686 (0.6 %)	2165 (0.8 %)	■	0.76 (0.70 – 0.83)
Any coronary revascularisation	3103 (1.2 %)	4066 (1.6 %)	◆	0.76 (0.73 – 0.80)
Ischaemic stroke	987 (0.4 %)	1225 (0.5 %)	■	0.80 (0.73 – 0.88)
Haemorrhagic stroke	188 (0.1 %)	163 (0.1 %)	■	1.10 (0.86 – 1.42)
Unknown stroke	555 (0.2 %)	629 (0.2 %)	■	0.88 (0.75 – 1.02)
Any stroke	1730 (0.7 %)	2017 (0.8 %)	◆	0.85 (0.80 – 0.90)
Any major vascular event	7136 (2.8 %)	8934 (3.6 %)	◆	0.79 (0.77 – 0.81)

— 99 % or ◆ 95 % CI

0.4 0.6 0.8 1 1.2 1.4

Statin better Control better

prognózu našich nemocných a významně snížit jejich KV riziko. Na druhé straně je ovšem pravda, že navzdory účinné léčbě mnoho pacientů na KV onemocnění umírá. A opět lze na jedné straně vidět aterogenní DLP (se zvýšenými TG, nízkým HDL-C a zvýšeným výskytem tzv. malých denzních LDL částic), kterou statiny nejsou schopny komplexně ovlivnit (hovoří se pak často o konceptu reziduálního rizika) a na druhé straně pak pacienty, u kterých nedosahujeme cílových hodnot LDL-C z několika důvodů. Buď těžkou poruchu lipidového metabolismu (například u nemocných s FH) nedokážeme stabilizovat, nebo pacient netoleruje současnou dostupnou léčbu (především vyšší dávky statinů).

Právě proto je důležité, že vývoj hypolipidemik neustal po zavedení statinů a průkazu jejich opravdu masivních účinků (což se zdálo být v posledních letech téměř jisté). Nyní však lze pozorovat nástup nové generace hypolipidemických léků. Největší naděje jsou vkládány do protilátek (inhibitorů) PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin 9), které přinášejí dramatický pokles LDL-C, a to jak v kombinaci se statiny, tak v monoterapii (především u pacientů netolerujících statiny). Dalšími novými hypolipidemiky jsou lomitapid (především určený homozygotům FH) a mipomersen. To vše jsou léky zaměřené především na LDL-C. Trapibyl naproti tomu cílí především na HDL-C a pokles LDL-C (byť významný) je spíše vedlejším pozitivním efektem. Z hlediska aterogenní DLP je stále ještě ve vývoji skupina léků, které ovlivňují PPAR receptory (jako nejslibnější se dnes jeví společní agonisté PPAR gama/delta).

3

Hyperlipoproteinemie a dyslipidemie

Richard Češka

Při přípravě této knihy o FH jsem si nebyl zcela jist, zda do ní mám zařadit i tuto kapitolu. Na jedné straně může být obecná kapitola o všech hyperlipoproteinemiích a dyslipidemiích zavádějící až matoucí, na straně druhé je však faktem, že čtenář někdy potřebuje třeba jen v rámci srovnání s FH nahlédnout i do obecné problematiky poruch lipidového metabolismu. A když nemá po ruce internet ani potřebnou literaturu, možná takový stručný přehled uvítá. A puristům problematiky FH se prostě omlouvám.

Souhrn

Hyperlipoproteinemie (HLP) a dyslipidemie (DLP) představují skupinu metabolických onemocnění hromadného výskytu, která jsou charakterizována zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě nebo – v případě DLP – nevhodným, aterogenním složením lipidů a lipoproteinů v plazmě.

Je třeba zmínit, že HLP není obezita, i když samozřejmě existují vzájemné vztahy mezi HLP/DLP a obezitou centrálního typu.

HLP a DLP můžeme klasifikovat podle různých kritérií. Snadné a klinicky nejpřínosnější je rozdělení na:

1. hypercholesterolemii,
2. smíšenou (kombinovanou) HLP/DLP,
3. hypertriglyceridemii.

HLP a DLP patří k nejvýznamnějším rizikovým faktorům pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (KVO).

Za nejvýznamnější lipidový rizikový faktor je považován LDL-C, jehož snížení je rovněž považováno za primární cíl léčby. Úspěšné snížení LDL-C je pak spojováno s poklesem KV rizika. I po dosažení tzv. „cílových hodnot LDL-C“ však zůstává u nemocných „zbytkové riziko KV příhody“ označované jako reziduální riziko. To je často spojeno s DLP charakterizovanou nízkým HDL-C, zvýšenými triglyceridy (TG) a zvýšením výskytu tzv. malých denzních LDL částic. Dalším samostatným a nezávislým RF je lipoprotein(a) – Lp(a).

HLP a DLP jsou buď primární, geneticky podmíněné, nebo sekundární jako důsledek jiného onemocnění. U většiny nemocných s HLP však prokážeme kombinaci genetických vlivů a vlivů zevního prostředí, resp. životního stylu. Mohli bychom pak hovořit o HLP smíšené etiologie.

HLP a DLP postihují desítky procent dospělé populace. Jejich absolutní výskyt se liší podle toho, jaké cílové hodnoty si stanovíme. Cílové hodnoty jsou (v mmol/l) pro CH < 5, pro LDL-C < 3, pro HDL-C > 1 a pro TG < 1,7. Pro nemocné v sekundární prevenci KVO a ve vysokém KV riziku jsou stanoveny cíle pro CH a LDL-C ještě nižší: < 4,5 a < 2,5 mmol/l, u nejrizikovějších osob pak chceme dosáhnout LDL-C pod 2 mmol/l. Obecně lze uvést, že HLP/DLP postihují nejméně 30 % dospělé populace, při nejpřísnějším hodnocení populace nad 60 let se ale dostáváme i na čísla významně přesahující 50 %.

Diagnóza HLP a DLP je obvykle stanovena na základě biochemického vyšetření. U některých nemocných nacházíme ale i typické klinické příznaky, z nichž nejčastější jsou arcus senilis corneae a xantelazma palpebrarum. Xantomy tuberózní a tuberoeruptivní, stejně jako xantomy šlachové jsou sice diagnostické, pokud se vyskytnou, jejich výskyt je však raritní a zdaleka neprovází většinu nemocných s HLP/DLP. Je také pozoruhodné, že někteří nemocní, zejména s xantelazma palpebrarum (asi 5 %), mají hodnoty cholesterolu i LDL-C zcela normální.

U některých typů HLP, zejména u těžkých smíšených HLP, může být komplikací akutní pankreatitida.

Základem terapie HLP/DLP je vždy nefarmakologická léčba. Ta zahrnuje dietu, režimová opatření (především zvýšení fyzické aktivity) a také opatření k zanechání kouření.

Základním pilířem farmakoterapie HLP a DLP jsou statiny. Další léky se používají převážně v kombinaci s nimi. Ke snížení LDL-C používáme ezetimib a pryskyřice. K léčbě hypertriglyceridemických forem HLP a/nebo u nemocných s DLP charakterizovanou nízkým HDL-C využíváme v kombinaci se statiny či fibráty.

V současnosti lze pozorovat nástup nové generace hypolipidemických léků. Největší naděje jsou vkládány do protilátek (inhibitorů) PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin 9), které přinášejí dramatický pokles LDL-C, a to jak v kombinaci se statiny, tak v monoterapii (především u pacientů netolerujících statiny). Dalšími novými hypolipidemiky jsou lomitapid (především určený homozygotům FH) a mipomersen. To vše jsou léky zaměřené především na LDL-C. Trapiy naproti tomu cílí především na HDL-C. Z hlediska aterogenní DLP je stále ještě ve vývoji skupina léků, které ovlivňují PPAR receptory (agonisté PPAR gama/delta).

Vzhledem k tomu, že HLP/DLP mají ve většině případů genetický podklad, nemůžeme předpokládat jejich vyléčení. Terapií dosahujeme pouze stabilizace metabolické poruchy, eventuálně cílových hodnot. Léčba HLP a DLP je proto celoživotní, nelze ji přerušit či ukončit po dosažení zmíněných cílových hodnot.

3.1 Úvod

HLP a DLP představují skupinu metabolických onemocnění hromadného výskytu, která jsou charakterizována zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě nebo – v případě DLP – nevhodným, aterogenním složením lipidů a lipoproteinů v plazmě. **ALE POZOR** – HLP není obezita, i když samozřejmě existují vzájemné vztahy mezi HLP/DLP a obezitou, především centrálního typu.

HLP a DLP můžeme klasifikovat podle různých kritérií, z klinického hlediska se nejvíce osvědčuje snadné dělení na:

1. hypercholesterolemií,
2. smíšenou nebo kombinovanou HLP (se zvýšením CH i TG)
3. hypertriglyceridemií.

I když je tato klasifikace dnes již letitá, v klinické praxi oceníme, že podle ní můžeme aplikovat například rozdílné terapeutické postupy.

Význam HLP a DLP spočívá v tom, že stojí v pozadí, často po dlouhá léta zcela bez příznaků, jako rizikový faktor řady onemocnění, z nichž za nejzávažnější a někdy fatální jsou považovány předčasná ateroskleróza (především koronární, manifestující se různými formami ICHS, ale i ateroskleróza periferních tepen a karotid) a akutní pankreatitida.

3.2 Etiopatogeneze a vybrané typy HLP/DLP

HLP a DLP jsou výsledkem zvýšené syntézy a/nebo sníženého odbourávání lipoproteinů v plazmě. HLP jsou buď **primární**, geneticky podmíněné, kterých je většina, nebo **sekundární**, kdy jsou průvodním znakem jiného, základního onemocnění, např. hypotyreózy, nefrotického syndromu, diabetes mellitus a dalších.

U většiny nemocných s HLP však prokážeme kombinaci genetických vlivů a vlivů zevního prostředí, především životního stylu. Mohli bychom pak hovořit o HLP a DLP **smíšené etiologie**, s jistým podílem vrozené vlohy, která by se ale například u štíhlého sportovce nemanifestovala poruchou tukového metabolismu. Ovšem u člověka, který žije nezdravým životním stylem, povede k vzestupu hladin lipidů a v důsledku k výraznému zvýšení KV rizika.

V následujícím textu uvedme alespoň několik základních zástupců geneticky podmíněných HLP i některé sekundární HLP. Z hlediska historického ještě připomenou, že opomím dnes již prakticky opuštěné, nicméně někdy stále ještě zmiňované Fredricksonovo rozdělení na 6 typů I–V (IIa a IIb).