

# Rezervy v hypolipidemické terapii a dosažení cílových koncentrací lipidů u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod

J. Petrus<sup>1</sup>, F. Málek<sup>1</sup>, J. Dvořák<sup>2</sup>, M. Mates<sup>1</sup>, P. Kmoníček<sup>1</sup>, V. Skalníková<sup>1</sup>, P. Neužil<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce Praha, přednosta MUDr. Štěpán Černý, CSc.

<sup>2</sup> Státní zdravotní ústav Praha, ředitelka Ing. Jitka Sosnovcová

**Souhrn:** Koncentrace krevních lipidů byly hodnoceny u souboru 529 pacientů, 190 žen (34 %) a 339 mužů (66 %) v průměrném věku 66 let, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kteří v období od 1. 1. 2010 do 31. 5. 2010 podstoupili plánovanou srdeční katetrizaci. Z toho 380 pacientů (76 %) bylo v sekundární prevenci a 149 (24 %) v primární prevenci kardiovaskulárních příhod. Koncentrace LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l ve skupině pacientů v primární prevenci byla zjištěna pouze u 36 % nemocných, koncentrace LDL-cholesterolu < 2,0 mmol/l ve skupině pacientů v sekundární prevenci byla zjištěna pouze u 28 %. Práce prokazuje nedostatečnou kontrolu dyslipidemie u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

**Klíčová slova:** lipidy – hypolipidemická terapie – cílové koncentrace lipidů – kardiovaskulární riziko

## Deficits in lipid lowering therapy and achieving target lipid concentrations in patients with high risk of a cardiovascular event

**Summary:** Lipid concentrations were analysed in 529 consecutive patients, 190 females (34%) and 339 males (66%) with mean age 66 years, at high cardiovascular risk, undergoing elective coronary angiography between 1st January and 31st May 2010. LDL-cholesterol level < 2,5 mmol/l was identified only in 36% of patients in primary prevention, LDL-cholesterol level < 2,0 mmol/l was identified only in 28% of subjects in secondary prevention of cardiovascular events. The study proves inadequate control of dyslipidaemia in patients at high cardiovascular risk.

**Key words:** lipids – hypolipidemic therapy – lipid targets – cardiovascular risk

## Úvod

Je známo, že snížení koncentrace cholesterolu o 10 % snižuje riziko úmrtí na ischemickou chorobu srdeční (ICHs) o 15 % a celkovou mortalitu o 11 % [1]. Z hypolipidemické terapie mají největší dopad na snížení kardiovaskulárního (KV) rizika jak v primární, tak v sekundární prevenci statiny [2–5]. Účinnost statinů na snížení rizika koronárních příhod a úmrtí z KV příčiny je závislá na dávce a výběru preparátu [6].

Odborné společnosti definovaly cílové koncentrace lipidů pro léčbu podle úrovně kardiovaskulárního rizika. Pro jedince s vysokým rizikem je v primární prevenci definována cílová koncentrace LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l, u pacientů v sekundární prevenci pak < 2,0 mmol/l [7–9]. Přestože je dopad hypolipidemické terapie na snížení rizika KV příhod prokázán,

pouze malé procento pacientů dosahuje definované cílové koncentrace lipidů [10–12].

Cílem této práce bylo zjistit současný stav hypolipidemické terapie a dosažení cílové koncentrace LDL-cholesterolu u pacientů s vysokým rizikem KV příhod podstupujících plánovanou srdeční katetrizaci.

## Soubor nemocných a metodika

Hypolipidemická terapie a koncentrace lipidů byly hodnoceny u souboru 529 konsektivních pacientů, kteří v období od 1. 1. 2010 do 31. 5. 2010 podstoupili plánovanou srdeční katetrizaci v komplexním Kardiovaskulárním centru Nemocnice Na Homolce v Praze. Odběr žilní krve byl prováděn u všech pacientů při přijetí na lůžkové oddělení nalačno. Vyšetření krevních lipidů, lipoproteinů a glukózy bylo prove-

deno na Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie Nemocnice Na Homolce v Praze. Biochemická analýza byla provedena na analyzátoru Unicel DxC 800 firmy Beckman Coulter. Ke stanovení koncentrací cholesterolu, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu z krevní plazmy bylo použito metody homogenního eliminačního stanovení se specifickým detergentem a enzymatickou koncovkou. K vyšetření koncentrace triglyceridů z plazmy byl použit enzymatický kolorimetrický test s lipidovým čisticím faktorem (metoda GPO-PAP). Ke stanovení koncentrace apolipoproteinu AI a apolipoproteinu B a lipoproteinu(a) z krevního séra byla použita imunoassay – nefelometrie. Koncentrace glukózy z plazmy byla stanovena glukózooxidázovou metodou (spotřeba O<sub>2</sub> měřena Clarkovou metodou).

Hypolipidemická terapie byla zjištěna z anamnézy. U pacientů léčených statiny byla dávka přepočtena na ekvivalentní denní dávku atorvastatinu. Pro přepočet byla použita metodika vycházející ze studie Lawa et al [13]. Přepočet vychází z efektu různé dávky atorvastatinu a jiných statinů na snížení koncentrace LDL-cholesterolu. Ve studii Lawa et al bylo dosaženo snížení koncentrace LDL-cholesterolu o 40 % při denní dávce atorvastatinu 10 mg, simvastatinu 40 mg, lovastatinu 40 mg nebo rosuvastatinu 5 mg. Při léčbě fluvastatinem bylo dosaženo menší snížení koncentrace LDL-cholesterolu, proto jsme v naší práci pro tento přepočet použili ekvivalent 80 mg fluvastatinu k 5 mg atorvastatinu. Žádný z pacientů z našeho souboru nebyl léčen jinou hypolipidemickou terapií.

Soubor pacientů tvořilo 339 mužů a 190 žen v průměrném věku 66 let. Pacienti byli odesláni k elektivnímu katetrizaci vyšetření ambulantními kardiology a lékaři ze spolupracujících lůžkových zařízení. Pacienti s akutními koronárními syndromy nebyli do studie zařazeni. U všech pacientů s diabetes mellitus se jednalo o 2. typ, žádný

**Tab. 1. Četnost parametrů v celém souboru a ve skupinách primární a sekundární prevence.**

| Parametr             | Soubor<br>n = 529 | PP n = 149<br>(24 %) | SP n = 380<br>(76 %) | p*      |
|----------------------|-------------------|----------------------|----------------------|---------|
| pohlaví muž          | 66 %              | 47 %                 | 73 %                 | < 0,001 |
| hypertenze           | 38 %              | 36 %                 | 39 %                 | 0,544   |
| kouření              | 41 %              | 42 %                 | 40 %                 | 0,702   |
| diabetes mellitus    | 27 %              | 26 %                 | 28 %                 | 0,797   |
| glykemie > 5,6 < 7,0 | 42 %              | 41 %                 | 43 %                 | 0,617   |
| statin ano           | 77 %              | 52 %                 | 85 %                 | < 0,001 |
| ATV ano              | 61 %              | 40 %                 | 67 %                 | < 0,001 |

PP – primární prevence, SP – sekundární prevence, p – hladina významnosti, \* – rozdíl mezi skupinami PP a SP, ATV – atorvastatin

z nemocných neměl diabetes mellitus 1. typu.

Soubor pacientů jsme rozdělili do skupin primární a sekundární prevence. Kritéria primární prevence kardiovaskulárních příhod splňovalo 149 (24 %) pacientů, kritéria sekundární prevence 380 (76 %) nemocných.

Všichni pacienti byli v kategorii vysokého rizika kardiovaskulárních (KV) příhod. Vysoké riziko KV příhod u skupiny pacientů v primární prevenci vycházelo z výpočtu 10letého rizika  $\geq 5$  % podle tabulek SCORE u 74 % pacientů, u 26 % nemocných bylo vy-

soké riziko dáno přítomností diabetes mellitus [14].

### Výsledky

Porovnali jsme skupinu pacientů v primární a sekundární prevenci. Ke statistické analýze byl použit t-test. Za statisticky významnou jsme považovali hladinu významnosti  $p < 0,05$ .

Četnost parametrů v celém souboru a ve skupinách primární a sekundární prevence a rozdíly v četnosti sledovaných parametrů mezi skupinou primární a sekundární prevence ukazuje tab. 1. Průměrné hodnoty parametrů

**Tab. 2. Průměrné hodnoty parametrů celého souboru a rozdíly parametrů skupin primární a sekundární prevence.**

| parametr                 | Soubor n = 529 |        | PP n = 149 (24 %) |        | SP n = 380 (76 %) |        | p*      |
|--------------------------|----------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|---------|
|                          | průměr         | SD     | průměr            | SD     | průměr            | SD     |         |
| věk (roky)               | 65,86          | 10,32  | 61,41             | 11,03  | 67,33             | 9,59   | < 0,001 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 29,41          | 4,93   | 28,91             | 4,84   | 29,39             | 4,64   | 0,340   |
| sTK (mm Hg)              | 141,99         | 16,70  | 139,3             | 14,52  | 142,82            | 16,96  | 0,029   |
| dTK (mm Hg)              | 83,04          | 9,78   | 82,43             | 10,09  | 83,22             | 9,45   | 0,445   |
| TF (min <sup>-1</sup> )  | 70,88          | 14,32  | 71,76             | 14,12  | 70,32             | 14,42  | 0,342   |
| EF LK (%)                | 57,89          | 14,67  | 60,56             | 13,79  | 57,19             | 14,88  | 0,041   |
| cholesterol (mmol/l)     | 4,52           | 1,05   | 4,67              | 0,94   | 4,47              | 1,08   | 0,044   |
| LDL-cholesterol (mmol/l) | 2,67           | 0,87   | 2,82              | 0,79   | 2,61              | 0,89   | 0,013   |
| HDL-cholesterol (mmol/l) | 1,09           | 0,34   | 1,16              | 0,29   | 1,08              | 0,36   | 0,020   |
| TG (mmol/l)              | 1,50           | 1,06   | 1,25              | 0,70   | 1,57              | 1,13   | < 0,001 |
| apoB (g/l)               | 0,90           | 0,25   | 0,91              | 0,21   | 0,90              | 0,26   | 0,667   |
| apoA (g/l)               | 1,46           | 0,23   | 1,53              | 0,22   | 1,45              | 0,22   | 0,001   |
| Lp(a) (mg/l)             | 276,66         | 328,11 | 224,43            | 252,84 | 304,01            | 360,54 | 0,015   |
| glukóza (mmol/l)         | 6,66           | 2,14   | 6,27              | 1,98   | 6,74              | 2,12   | 0,027   |

PP – primární prevence, SP – sekundární prevence, SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti, \* – rozdíl mezi skupinami PP a SP, BMI – body mass index, STK – systolický krevní tlak, DTK – diastolický krevní tlak, TF – tepová frekvence, EF LK – ejekční frakce levé komory, LDL-cholesterol – koncentrace LDL (low density lipoprotein) cholesterolu, HDL-cholesterol – koncentrace HDL (high density lipoprotein) cholesterolu, apoB – koncentrace apolipoproteinu B, apoA – koncentrace apolipoproteinu AI, Lp(a) – koncentrace lipoproteinu (a)

celého souboru a rozdíly parametrů skupin primární a sekundární prevence ukazuje tab. 2.

Hypolipidemická terapie statiny byla užívána u 391 nemocného (77 %). Z toho u 311 pacientů (61 %) byl podáván atorvastatin. Doporučenou maximální dávkou atorvastatinu 80 mg denně byl léčen pouze 1 pacient. Průměrná denní dávka statinu přepočtená na atorvastatin byla u celého souboru 24,30 mg denně. Průměrná denní dávka statinu přepočtená na atorvastatin byla u pacientů v primární prevenci 15,93 mg a v sekundární prevenci 25,64 mg.

Koncentrace LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l ve skupině pacientů v primární prevenci byla zjištěna pouze u 36 % nemocných, koncentrace LDL-cholesterolu < 2,0 mmol/l ve skupině pacientů v sekundární prevenci byla zjištěna pouze u 28 %.

## Diskuze

Ze sledovaných demografických a fyzikálních parametrů byl ve skupině sekundární prevence vyšší věk a vyšší průměrný systolický krevní tlak. Z laboratorních parametrů jsme zjistili u skupiny pacientů v sekundární prevenci nižší koncentrace celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, apolipoproteinu AI a významně vyšší průměrnou koncentraci triglyceridů a lipoproteinu(a) ve srovnání se skupinou primární prevence. Rozdíly v koncentraci celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu by bylo možné vysvětlit významným rozdílem v léčbě: v našem souboru bylo ve skupině v sekundární prevenci ve srovnání se skupinou primární prevence více nemocných léčených statiny s větším podílem pacientů léčených atorvastatinem s vyšší průměrnou přepočtenou denní dávkou. V případě apolipoproteinu B nebyl mezi skupinou primární a sekundární prevence rozdíl. Důvod pro významně vyšší koncentrace triglyceridů a lipoproteinu(a) ve skupině sekundární prevence není jasný.

Naše práce ukázala, že pouze 77 % nemocných bylo léčeno hypolipidemickou terapií, a to výhradně statiny. Nejčastěji byl používán atorvastatin (61 % pacientů). Je známo, že cílové koncentrace lipidů je možné dosáhnout u většího procenta pacientů. A to buď více agresivní monoterapií statinem, nebo kombinační terapií [11,15–17].

Podíl pacientů dosahujících cílové koncentrace lipidů jako parametr účinnosti hypolipidemické terapie byl předmětem několika prací. Např. ve studii kanadských autorů bylo zjištěno, že navzdory řízené kombinační terapii statin-fibrát nebo statin-derivát kyseliny nikotinové je možné dosáhnout cílové koncentrace LDL-cholesterolu pouze u asi 43 % nemocných [18]. Možnost zlepšení hypolipidemické léčby, a tedy i dosažení cíle pro LDL-cholesterol u většího počtu pacientů, dokumentuje analýza Widimského et al [19]. V této práci autoři ukázali, že zvýšení počtu pacientů užívajících hypolipidemika, a zejména statiny, ze 47,8 % na 88,1 % je spojeno s dosažením cíle pro LDL-cholesterol u více než 50 % nemocných.

Více agresivní hypolipidemická terapie u pacientů ve vysokém riziku KV příhod je nezbytná.

V současné době máme dostatek důkazů pro to, že intenzivní hypolipidemická terapie může nejen zpomalit progresi, ale navodit dokonce regresi aterosklerotického procesu [20,21].

V naší práci jsme zjistili nedostatečnou dávku statinu, průměrná denní dávka statinu přepočtená na atorvastatin byla v celém souboru 24,30 mg. K navození zábrany progresi až regrese aterosklerózy dochází až při použití vysokých dávek statinů, např. 80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu.

Kombinační hypolipidemickou terapii zahrnující statiny, fibráty, deriváty kyseliny nikotinové a ezetimib máme rovněž k dispozici.

## Závěry

Naše práce prokazuje nedostatečnou kontrolu dyslipidemie u pacientů s vy-

sokým rizikem KV příhod. Všichni pacienti souboru splňovali kritéria vysokého rizika. Přesto cílovou koncentraci LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l měla méně než 1/2 pacientů v primární prevenci a koncentrace LDL-cholesterolu < 2,0 mmol/l byla zjištěna u méně než 1/3 nemocných v sekundární prevenci.

Léčba musí být více agresivní s cílem snížení KV morbidit a mortality.

Práce byla schválena Etickou komisí Nemocnice Na Homolce v roce 2009.

## Literatura

1. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–952.
2. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K et al. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atheroscler Suppl* 2004; 5:81–87.
3. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
7. Vavřková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu *Cor Vasa* 2007; 49: K73–K86.
8. Cífková R, Býma S, Češka R et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005; 51:1021–1036.
9. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
10. Pearson TA, Laurora I, Chu H et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–467.

11. Klinka JA, Málek F, Gao M et al. Reaching Target Lipid Levels in Patients at High Risk of Cardiovascular Event: the Experience of a Canadian Tertiary Care Lipid Clinic. *Centr Eur J Public Health* 2007; 15: 106–109.
12. Málek F, Dvořák J, Strieborná H et al. Reaching target lipid levels and the natural history of diabetes mellitus in patients surviving acute coronary syndrome: A retrospective cohort study from a tertiary care outpatient clinic. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13: 25–28.
13. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003; 326: 1423–1430.
14. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
15. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. STELLAR Study Group. Comparison of the Ef-

ficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.

16. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med* 2001; 111: 185–194.

17. Schectman G, Hiatt J. Drug therapy for hypercholesterolemia in patients with cardiovascular disease: factors limiting achievement of lipid goals. *Am J Med* 1996; 100: 197–204.

18. Taher TH, Dzavik V, Reteff EM et al. Tolerability of statin-fibrate and statin-niacin combination therapy in dyslipidemic patients at high risk for cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2002; 89: 390–394.

19. Widimský J, Vaněk P, Jurán F et al. Current status of cardiovascular pharmacotherapy in patients after myocardial infarction and/or revascularization in the Czech Republic in 2005. De-

velopments seen during the past 5 and 10 years. *Cor Vasa* 2006; 48: 135–141.

20. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.

21. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I et al. ASTEROID Investigators. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.

*doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA*

*www.homolka.cz*

*e-mail: Filip.Malek@homolka.cz*

*Doručeno do redakce: 22. 12. 2011*

*Přijato po recenzi: 27. 3. 2012*



XVI. ČESKO-SLOVENSKÝ HEMATOLOGICKÝ A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD  
XIII. ČESKO-SLOVENSKÁ KONFERENCE LABORATORNÍ HEMATOLOGIE

**XVI. ČESKO-SLOVENSKÝ  
HEMATOLOGICKÝ  
A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD  
6.–8. září 2012**

**XIII. ČESKO-SLOVENSKÁ  
KONFERENCE  
LABORATORNÍ HEMATOLOGIE  
5.–6. září 2012**

**ČESKÁ REPUBLIKA  
BRNO VÝSTAVIŠTĚ - PAVILON E**





**www.hematology2012.cz**