

Kombinovaná hypolipidemická léčba v praxi

doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny, Kardiocentrum, Pracoviště preventivní kardiologie, Praha

Poruchy metabolismu tuků řadíme k důležitým ovlivnitelným rizikovým faktorům rozvoje aterosklerotických procesů. Dyslipidemie je dána změnou hodnoty celkového cholesterolu, triglyceridů nebo high density cholesterolu (HDL). Etiopatogeneze dyslipidemií je velmi intenzivně zkoumána, ale jasné vysvětlení není zatím známo. Je jisté, že na vznik dyslipidemie mají vliv jak faktory genetické, tak životní styl. Možné ovlivnění je tak i nefarmakologické, zejména stravovací návyky, kouření, obezita (nadváha) a fyzická aktivita. Tam, kde nefarmakologická opatření nepřinášejí dostatečný efekt, zahajujeme farmakologickou léčbu.

Klíčová slova: dyslipidemie, hypolipidemická léčba, myopatie.

Combined hypolipidemic treatment in practice

The disorders of the lipid metabolism belong to the important modifiable factors of the manifestation of the atherosclerotic processes. Dyslipidemia is characterized by the changing of the values of total cholesterol, triglycerides and high density cholesterol (HDL). Etiopathogenesis of the dyslipidemia is very intensively studied, but clear explanation has not been done, yet. It is clear that the emergence of dyslipidemia affect how genetic factors and lifestyle. Treatment is pharmacological and non-pharmacological, especially eating habits, smoking, obesity (overweight) and physical activity. Where, non-pharmacological measures do not sufficiently effective, launching pharmacological treatment.

Key words: dyslipidemia, hypolipidemic treatment, myopathy.

Med. praxi 2013; 10(8–9): 273–276

Úvod

Dyslipidemie představují jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních chorob (KVO), zejména zvýšená hodnota low density cholesterolu (LDL – Cholesterol), triglyceridů a nízká koncentrace HDL cholesterolu, jsou považovány za nezávislé rizikové faktory rozvoje KVO. Dyslipidemie jsou definovány změnou hodnoty cholesterolu, triglyceridů a/ nebo HDL cholesterolu (1).

Závažnost dyslipidemií je stále aktuální, protože choroby, které jsou etiopatogeneticky vázané na rozvoj aterosklerotického procesu a zapříčiňují kardio- a cerebrovaskulární příhody, vedly dokonce mezi lety 2003–2010 k mírnému nárůstu úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční (2). Kardiovaskulární choroby byly i v roce 2011 nejčastější příčinou úmrtí dospělých v České republice.

Podle některých prací však dochází ve vyšším věku k poklesu výskytu některých rizikových faktorů, což se vysvětluje selektivním přežíváním, tedy je pravděpodobné, že osoby s rizikovými faktory umírají mladší (3, 4).

Zhruba 90 % všech dyslipidemií je primárních a na jejich manifestaci se podílí vedle genetických vloh i celá řada vnějších vlivů.

I ve studiích z poslední doby se ukázal těsný vztah mezi redukcí krevních lipidů a koncentrací adiponektinu (5).

V roce 2012 byla poprvé představena nová společná doporučení pro prevenci kardiovas-

kulárních onemocnění devíti evropských společností pod vedením Evropské kardiologické společnosti. Jde již o pátou revizi od roku 1994. V Evropě představují úmrtí na kardiovaskulární choroby 40 % úmrtí ve věku do 75 let (3).

Léčba dyslipidemií je nutností už proto, že benefit efektivní léčby je jasně definován. Při snížení LDL cholesterolu o 1 %, zvýšení HDL cholesterolu o 1 % představuje snížení kardiovaskulárních příhod také o 1 % (6).

Farmakologická léčba

Je samozřejmé, že i léčba závažnější a závažné dyslipidemie musí být komplexní, tedy musí zahrnovat režimová opatření a v případě jejich nedostatečné efektivity i léčbu farmakologickou. V případě, že monoterapie zvoleným hypolipidemikem není dostatečně účinná, přistupujeme ke **kombinační léčbě**, ve které se snažíme minimalizovat nežádoucí účinky léků a maximalizovat jejich pozitivní efekt.

Ve výběru vhodných preparátů je VŽDY nutné posuzovat pacienta s ohledem na další závažné choroby (diabetes mellitus typu 2, ischemická choroba srdeční, prodělaný infarkt myokardu, cévní mozková příhoda...).

V kombinační léčbě se uplatňují statiny, fibráty, blokátory vstřebávání cholesterolu, pryskyřice, (kyselina nikotinová).

Další skupiny hypolipidemik jsou intenzivně zkoumány, ale pro praktické využití zatím není dostatek uspokojivých výsledků.

Jednotlivé skupiny hypolipidemik mají své místo v léčbě podle maxima efektivity na jednotlivé skupiny lipidů.

Pryskyřice

Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin, nevstřebatelné pryskyřice, iontoměniče) jsou již v paletě hypolipidemik dlouho. Jejich pozitivní efekt je dán poklesem hodnot cholesterolu jeho vyšší spotřebou po přerušení jejich enterohepatálního cyklu, dále se zvyšuje aktivita a počet LDL receptorů, syntéza VLDL v játrech, takže může dojít i k mírnému vzestupu triglyceridů v plazmě.

Pryskyřice jsou jedinými hypolipidemiky, která jsou bez rizika možná pro léčbu dyslipidemií i u žen ve fertilním věku a u dětí (po poradě s pediatrem).

Pacienta je třeba vždy řádně poučit o způsobu užívání pryskyřic. Je nutné je užívat mezi jídly, nikdy ne s jídlem, dobře rozmíchat (džus, jablečné pyré, jiné tekutiny), protože jinak by mohlo být užití doprovázeno zažívacími obtížemi (7).

Vzhledem ke svému působení ve střevě mohou negativně ovlivnit vstřebávání současně podávaných jiných léků.

Pryskyřice jsou kontraindikované u obstrukce žlučových cest, urolitiázy a hyperparatyreózy.

V současné době je na trhu, po několikaletém výpadku pryskyřic (dle údajů firem bylo dáno formálními procesy), cholestyramin (Vasosan).

Je možná kombinační léčba **pryskyřic se statiny**, zejména u nemocných s izolovanou hypercholesterolemí (i heterozygotní kombinace familiární hypercholesterolemie).

U těžší smíšené dyslipidemie lze podávat v kombinaci **pryskyřice a fibráty**, vhodná je kontrola i laboratorních parametrů (jaterní enzymy, kreatinfosfokináza).

Statiny

Mechanismus účinku statinů je dán inhibicí 3-hydroxy-3-methylglutaryl Co-A reduktázy, která je klíčovým enzymem v syntéze cholesterolu. Byly publikovány práce, které ukázaly, že při roční léčbě simvastatinem stoupl HDL cholesterol o 2–7 %, podávání atorvastatinu vedlo ke zvýšení až o 2 % a rosuvastatinu o 4 % (8).

Byl prokázán pozitivní efekt podávání i u nemocných s akutním koronárním syndromem, kde nejefektivnější byla razantní léčba 80 mg atorvastatinu nebo 20–40 mg rosuvastatinu. Intenzivní statinová léčba dokonce v porovnání se standardní léčbou snižovala i celkovou mortalitu (9).

Léčba dyslipidemie je doporučována jak v primární, tak sekundární péči u diabetiků. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators metaanalýza 14 randomizovaných studií s podáváním statinů u 18 686 diabetiků ukázala 21 % redukcí závažných vaskulárních příhod při snížení hodnoty LDL cholesterolu. Důležité je i zjištění, že redukce byla prakticky stejná u diabetes mellitus typu 1 i 2 (10).

U statinů se hovoří i o tzv. nehypolipidemickém efektu, který vede také ke snížení nejen koronární a kardiovaskulární, ale také celkové mortality.

I u statinů se vyskytují některé nežádoucí účinky: myopatie je popisována asi u 0,5 % léčebných pacientů. Na našem trhu je dostupný fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Fibráty

Fibráty patří v naší republice k nejčastěji předepisovaným hypolipidemikům.

Snižují hladinu triglyceridů, celkového cholesterolu a LDL cholesterolu a zvyšují HDL cholesterol.

Působením na aktivitu nitrojaderných receptorů (PPAR = peroxisome proliferator activated receptor) snižují rovněž syntézu mastných kyselin a zvyšují jejich katabolismus.

Jasný pozitivní dopad jejich podávání byl prokázán redukcí morbidity a mortality na KVO jak v primární, tak sekundární prevenci.

Pozitivní vaskulární efekt fibrátů je jasně určuje i ke kombinací léčbě těžších dyslipi-

demii (hypertriglyceridemii a/nebo nízké hodnotě HDL cholesterolu). Ve studii FIELD vedlo čtyřměsíční podávání u nemocných s diabetes mellitus 2 ke konečnému vzestupu HDL cholesterolu o 1,2 %. Fibráty zvyšují hodnotu HDL cholesterolu v individuálních případech až o 20 % (6).

Nejvíce používaným fibrátem je v současné době v ČR fenofibrát, zejména v mikronizované formě (další zástupci této skupiny léků nejsou t. č. na našem trhu dostupné – ciprofibrát, gemfibrózil, bezafibrát).

Fibráty lze použít v monoterapii nebo i do kombinace s pryskyřicemi nebo statiny.

Podávání statinů a fibrátů v experimentu vedlo k dalším změnám. Atorvastatin prokázal hlubší myopatie než fluvastatin, více zasahoval do biochemických pochodů i klíčových enzymů mitochondrií, adenosintrifosfátových vazeb, zatímco fenofibrát měl vliv na glykolytické pochody (11).

Podrobnější analýzy působení fibrátů stále probíhají, včetně podrobného výzkumu na molekulární úrovni (12).

Kyselina nikotinová

Je nejúčinnějším preparátem pro snížení triglyceridů. Jejím dalším účinkem je zvýšení HDL cholesterolu.

Mechanismem účinku je inhibice very low density (VLDL) lipoproteinů v játrech, zvýšení HDL cholesterolu, snížení aktivity inhibitoru aktivátoru tkáňového plazminogenu (PAI-I), hladiny fibrinogenu a lipoproteinu (a).

Při terapii niacinem platí tzv. pravidlo 20, tzn., že dochází k poklesu triglyceridemie a LDL cholesterolu o 20 % a vzestupu HDL cholesterolu o 20 %.

Kontraindikací podávání kyseliny nikotinové jsou porucha jaterní funkce, srdeční selhávání, arytmie, hyperurikemie, akutní koronární příhoda a diabetes mellitus.

V posledních letech byl na našem trhu kombinovaný preparát kyseliny nikotinové a laropirantu (Tredaptive), do kterého se vkládaly velké naděje, jednak pro dobrou efektivitu kyseliny nikotinové na tukové spektrum a jednak pro přítomnost další látky, která měla mírnit vedlejší účinky (hlavně flush). Od prosince 2012 je tento přípravek Evropskou lékovou agenturou stažen z trhu, protože se ukázalo, že jeho přidání k léčbě statiny nesnižuje riziko závažných cévních příhod ve srovnání s léčbou pouze se statiny samotnými. Dále byla pozorována vyšší frekvence nefatálních, ale závažných nežádoucích účinků.

Blokátory vstřebávání cholesterolu

Zatím jediný preparát této skupiny, který je registrován v ČR, je ezetimib, který je selektivním

inhibitorem adsorpce cholesterolu v kartáčovém lemu enterocyty (inhibitor NPC1L1 proteinu). Blokuje jak exogenní, tak biliární cholesterol. Podávání ezetimibu nemá být provázáno zažívacími obtížemi (průjem, zácpa). Denní dávka je 10 mg 1× denně, snížení LDL cholesterolu by mělo být o 15–20 %. Podrobnější efekt ezetimibu byl sledován i ve studiích ENHANCE a SEAS a ukázal i pleiotropní efekt, hlavně pozitivní vliv na zánětlivé parametry a endoteliální funkci (13).

Ezetimib je ve střevní stěně glukuronizován a jako glukuronid obíhá enterohepatálním cyklem. V metabolismu není zapojen cytochromový systém, což znamená, že je možná bezpečná **kombinace se statiny i s fibráty**.

Trapiby

Preparáty, do kterých se vkládala velká naděje, jsou inhibitory cholestyester transfer proteinu (CETP). První výsledky byly velmi slibné, podáváním torcetrapibu vedlo k vzestupu HDL cholesterolu o 60–100 %, ale další sledování, bohužel, nepotvrdilo převahu pozitivního dopadu a ve výzkumu a vývoji torcetrapibu se nepokračuje (6).

Zkoumány jsou další trapiby: dalcetrapib, po kterém dochází k vzestupu HDL-cholesterolu o 36 %, a anacetrapib. Ve studii s anacetrapibem bylo pozorování snížení LDL-cholesterolu o 40 % a zvýšení HDL-cholesterolu o 140 % (14). Dále se zkoumá efekt anacetrapibu při současném podávání dalších farmak (příkladně zvýšení hladiny při současném podávání ketokonazolu i vliv diltiazemu (15)).

Další výzkum, který probíhá, ukáže, zda se tyto preparáty stanou obohacením palety hypolipidemiků a zda nám umožní jejich užití do kombinační léčby.

Dyslipidemie a metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) představuje soubor nebezpečných rizikových faktorů KVO – diabetes mellitus, prediabetes, centrální obezita, hypertenze, změny tukového spektra (nízký HDL cholesterol, vyšší triglyceridy a LDL cholesterol).

Zatímco 80 % z téměř 200 milionů dospělých diabetiků celosvětově umírá na KVO, nemocní s MS jsou dokonce ohroženi dvojnásobně úmrtním a 3× častěji trpí srdeční nebo mozkovou cévní příhodou, řada studií shodně udává výskyt MS v tzv. západních zemích zhruba u 30 % osob středního věku (16).

U nemocných s MS se snažíme léčbou dyslipidemie dosáhnout snížení triglyceridů, LDL cholesterolu a zvýšení HDL cholesterolu.

Nejefektivnějšími léky jsou **statiny, fibráty a kyselina nikotinová** (17).

Statiny + blokátory vstřebávání cholesterolu + pryskyřice

Tuto kombinaci volíme, není-li jinak možné dosáhnout cílových hodnot (eventuálně výrazného zlepšení) hodnoty LDL cholesterolu. Přidáním ezetimibu (10 mg/den) vedlo ke snížení hodnoty LDL cholesterolu o dalších asi 20–25 % (1).

Statiny + fibráty + kyselina nikotinová

Kombinace statiny + fibráty je zatím nejvýhodnější pro zlepšení hodnot smíšené poruchy (nízký HDL cholesterol a vyšší triglyceridy). Není-li tato kombinace dostatečně efektivní, není opodstatněné dále podávat. Přidáním kyseliny nikotinové do kombinace bychom dosáhli výrazného snížení sledovaných hodnot, ale kyselina nikotinová nebyla na našem trhu dlouhodobě dostupná a poté, co byl na trh uvolněn kombinovaný preparát, (kyselina nikotinová a laropiprant) byl tento preparát letos již z trhu opět zcela stažen, takže v současné době již opět není.

Do kombinací léčby s výše uvedenými preparáty doporučujeme jako vhodné potraviny s obsahem omega 3 mastných kyselin, lecitinu, vlákninu.

Výhled

V současné době očekáváme výsledky dalších klinických studií, které ukážou, zda budeme moci doplnit do léčby již zmiňované inhibitory cholesterol-ester transfer proteinu (i CETP) nebo inhibitory PCSK 9 (protein konvertáza subtilisin/kexin 9), které snižují degradaci LDL-receptorů (9). V poslední době se objevují i zprávy o léčbě dyslipidemií tzv. netradičními nebo novými metodami s využitím fytotherapie. Pro zajímavost uvádím několik nejčastěji užívaných postupů. Používá se sušená *Crataegus pinnatifida* Bunge, která po 12 týdnech podávání v dávce 2 g/100 g měla i hypolipidemický efekt. Používá se také kořen *Polygonii Multiflori*, který v dávkování 200 mg/kg/den 28 dnů jasně snižoval hodnotu celkového cholesterolu a triglyceridů (18).

V poslední době je vedena velká diskuze o efektu konzumace zázvoru, který má možný hypolipidemický efekt, vedle antioxidačního a hepatoprotektivního. Byla publikována animální studie, která podávala atorvastatin a zázvorový extrakt. Studie prokázala, že podávání zázvorového extraktu nemělo vedlejší efekt a nevedlo k hepatálním změnám, které byly pozorovány při

podávání vyšších dávek atorvastatinu (80 mg/den). Zdá se tedy, že pro nemocné s postiženou funkcí jater bude možné podávání kombinace nízkých dávek atorvastatinu a zázvorového extraktu (19).

Na všech stupních zdravotní péče musí být pro závažnost kombinace rizikových faktorů kladen důraz na léčbu dyslipidemií, zejména u nemocných s diabetes mellitus 2 (20).

Závěr

Pro prevenci kardiovaskulárních příhod zůstávají základem léčby statiny (60–70 % celkové ho relativního rizika) (21).

Současná pandemie obezity, metabolického syndromu, diabetu mellitu typu 2 je nejspíše spojena se vzestupem LDL cholesterolu v kombinaci se zvýšením lipoproteinů bohatých na triglyceridy a malých denzních LDL částic. Ve světle těchto znalostí je doporučena léčba fibráty a niacinem, v kombinaci se statiny (21). Na základě těchto výzkumů léčba poruch metabolismu tuků bude dále zaměřena na smíšený dyslipidemický fenotyp u metabolického syndromu, diabetes mellitus typu 2, ledvinových a autoimunitních chorob a na snahu o zlepšení celkového lipidového profilu, zejména protektivního HDL cholesterolu.

Možnost agresivního snížení hodnot tuků nástupem léčby statiny, spolu s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, ukazuje na nutnost léčby dyslipidemie i v primární prevenci. V poslední době se zkoumá vliv podávání fibrátů a omega 3 mastných kyselin, které vedlo ke snížení hodnoty triglyceridů, zvýšení HDL cholesterolu. Byl popsán i antiaterogenní, vaskulární i metabolicky pozitivní efekt, ale výsledky je třeba ještě dále analyzovat (22).

Léčbě závažnějších poruch metabolismu tuků musí být věnována zvýšená pozornost, výběr léků musí mít na zřeteli celkový zdravotní stav nemocného a zvážit co nejvýhodnější kombinaci s ohledem na personalizovanou medicínu.

Literatura

1. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiberg T, Piňha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vráblík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitřní lékařství 2007; 53(2): 181–197.
2. ÚZIS ČR, Aktuální informace, 2012; 24: 1–31.
3. Vráblík M, V Komentář k Evropským doporučeným postupům prevence kardiovaskulárních onemocnění. Interní Med. 2012; 14(12): 489–490.
4. Češka R. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií, Triton, 1. vydání 2012: 408.
5. Wanders D, Plaisance EP, Judd RL. Chapter Thirteen – Lipid-Lowering Drugs and Circulating Adiponectin Vitamins & Hormones 2012; 90: 341–374.

6. Zlatohlávek L. Jak optimalizovat hladinu HDL cholesterolu? Interní Med. 2012; 14(2): 83–84.
7. Adámková V. Nejnovější trendy léčby závažné dyslipidemie v praxi Practicus 2007; 1(6): 28–32.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 295–307.
9. Ošťádal P. Hypolipidemická léčba u akutního koronárního syndromu Interní Med 2012; 14(11): 406–411.
10. Matikainen N, Juhani Kahrri J, Taskinen MR. Reviewing statin therapy in diabetes – Towards the best practise Primary Care Diabetes 2010; 4(1): 9–15.
11. Cameron GM, Pellegrino MA, Brocca L, Digennaro C, Camerino DC, Perno S, Botinelli R. Statin or fibrate chronic treatment modifies the proteomic profile of rat skeletal muscle Biochemical Pharmacology 2011; 81: 1054–1064.
12. Proya SM, Benitta TA, James C. Vibrational spectroscopy investigation and normal coordinate analysis of the fibrate hypolipidemic agent 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethyl pentanoic acid (Genfibrozil) J Molecular Structure 2011; 990: 253–262.
13. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimib: Do they really exist? European Journal of Pharmacology 2010; 633(1–3): 62–70.
14. Han S, Levoci L, Fischer P, Wang SP, Gagen K, Chen Y, Xie D, Fisher T, Ehrhardt AG, Peier AM, Johns DG. Inhibition of cholesterol ester transfer protein by anacetrapib does not impair the anti-inflammatory properties of high density lipoprotein. Biochim Biophys Acta 2013; 1831(4): 825–833.
15. Garg A, Maes A, Corr C, Jin B, Wadhwa T, Handa N, m Can Dyck K, de Lepeleire I, Shah J, Wagner JA, Krishna R. Effect of Diltiazem a Moderate CYP3A Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Anacetrapib, a Potent Cholesterol Ester transfer Protein Inhibitor, in Healthy Subjects. J.Clin. Pharmacology 2011; 51: 436–439.
16. Cignarella A, Bellosa S, Corsini A, Bolego Ch. Hypolipidemic therapy for the metabolic syndrome. Pharmacological Research 2006; 53: 492–500.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. Diagnosis and management of the metabolic syndrome – an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement, Circulation 2005; 112: 2735–2752.
18. Weidong X, Yunan Z, Lijun D. Emerging approaches of traditional Chinese medicine formulas for the treatment of hyperlipidemia. J. Ethnopharmacology 2012; 140: 345–367.
19. Heeba GH, Abd-Elghany MI. Effect of combined administration of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and atorvastatin on the liver of rats. Phytomedicine 2010; 17(14): 1076–1081.
20. Sala-Vila A, Cofan M, Mateo-Gallego R, Cenarro A, Civeira F, Ortega E, Ros E. Inverse association between serum phospholipid oleic acid and insulin resistance in subjects with primary dyslipidaemia. Clinical Nutrition 2011; 30: 590–592.
21. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidaemia? Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacology & Therapeutics 2010; 126(3): 314–345.
22. Han SH, Oh P Ch, Lim S, Eckel RH, Koh KK. Comparative cardiometabolic effects of fibrates and omega 3 fatty acids. International Journal of Cardiology, In Press, Corrected Proof, Available online 27 February 2013.

Článek přijat redakcí: 21. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 23. 6. 2013

doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.

Institut klinické a experimentální medicíny,
Kardiocentrum, Pracoviště preventivní kardiologie
Videňská 1 958/9, 140 21 Praha 4
vead@medicon.cz