

Farmakoterapie dyslipidemií

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MUDr. Michaela Šnejdrová
Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Farmakoterapie dyslipidemií je základem prevence kardiovaskulárních komplikací u rizikových nemocných. Nejlépe dokumentovanými hypolipidemiky jsou statiny, které jsou užívány v monoterapii a tvoří i základ kombinací. Fibráty, ezetimib, pryskyřice a (zatím v České republice stále nedostupný) niacin jsou dalšími možnostmi léčby dyslipidemie. Komplexní intervence všech abnormalit lipidového metabolismu i s využitím kombinace hypolipidemik je novým směrem ve snaze dále snižovat výskyt aterotrombotických komplikací.

Klíčová slova: statiny, fibráty, ezetimib, pryskyřice, niacin, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza.

Pharmacotherapy of dyslipidemia

Pharmacotherapy of dyslipidemia is a corner stone of prevention of cardiovascular complications in high-risk patients. Best documented lipid lowering agents are statins being used in monotherapy as well as the core of combination treatment regimens. Fibrates, ezetimibe, resins and (in the Czech Republic still unavailable) niacin represent other treatment options of dyslipidemia. Complex intervention of all lipid abnormalities using combination of different drug classes is a new approach to achieve further reduction of cardiovascular atherothrombotic complications.

Key words: statins, fibrates, ezetimibe, resins, niacin, cardiovascular risk, atherosclerosis.

Prakt. lékař. 2009; 5(6): 275–278

Dyslipidemie jsou jedním z nejzávažnějších faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (KVO), především ischemické choroby srdeční (ICHS).

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

Cílové hodnoty krevních lipidů jsou definovány na základě výsledků intervenčních studií pouze pro celkový cholesterol (TCh) a LDL-Ch a jsou odlišné pro různé skupiny rizika (tabulka 1), přičemž dosud nebylo prokázáno, že by nízké koncentrace TCh a LDL-Ch byly spojeny s rizikem jiných onemocnění (1).

Pro HDL-Ch a pro triglyceridy (Tg) cílové hodnoty definovány nejsou, ale s ohledem na fakt, že zvýšená koncentrace Tg a snížená koncentrace HDL-Ch jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS, hovoříme o tzv. optimálních hodnotách těchto parametrů.

Strategie hypolipidemické léčby

Cílem hypolipidemické léčby není optimalizace ukazatelů lipidového spektra, ale snížení rizika klinické manifestace KVO a snížení kardiovaskulární a celkové mortality. U všech jedinců je indikována intervence nefarmakologická, k farmakoterapii přistupujeme u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo již manifestním onemocněním oběhového systému.

Při volbě hypolipidemika se řídíme charakterem dyslipidemie a výsledky intervenčních

studií. Proto je také nasnadě, že se ve výčtu hypolipidemik zmíníme na prvním místě o statinech – lékové skupině, která má nejvíce důkazů pro příznivé ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality (2–5).

Statiny

Léčba statiny vede k poklesu celkového cholesterolu o 20–40 %, k poklesu LDL cholesterolu o 25–50 %, k poklesu triglyceridů o 5–20 % za současného mírného vzestupu HDL-cholesterolu o 5–10 %. Těmto změnám pak

odpovídají i změny ve spektru apolipoproteinů – významný pokles apolipoproteinu B (ukazatel množství aterogenních lipoproteinových částic) a mírný vzestup koncentrace apolipoproteinu A-I, který slouží jako citlivý marker množství antiaterogenních lipoproteinů. Přehled v České republice dostupných statinů je uveden v tabulce 3.

Zatímco způsob, jakým statiny ovlivňují metabolismus cholesterolu, je detailně popsán (blokáda syntézy cholesterolu v játrech inhibicí enzymu 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym

Tabulka 1. Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL cholesterolu

	populace obecně	bez KVO, riziko>5 %	přítomnost KVO
celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4 mmol/l
LDL- cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2 mmol/l*

*pacienti s velmi vysokým rizikem by mohli mít prospěch z ještě většího snížení LDL-Ch až k hodnotě pod 1,5 mmol/l, při které byla popsána regrese aterosklerózy (3)

Tabulka 2. Optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triglyceridů (stejně pro všechny kategorie rizika)

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

Tabulka 3. Statiny na českém trhu a jejich základní farmakologická charakteristika

Statin	Původ	Lipofilita	Prodrug	Metabolizace	T 1/2 (h)	Dávkování (mg)
Simva	semi-syntetický	+	ano	CYP3A4	2–3	5–80
Lova	přírodní	+	ano	CYP3A4	2–3	10–80
Fluva	syntetický, racemát	+	ne	CYP2C9	0,5	20–80
Atorva	syntetický, enantiomer	+	ne	CYP3A4	13–16 (30)	10–80
Rosuva	syntetický	-	ne	CYP2C6,2C19 (menšina)	20	5–40

A reduktázy, což má za následek zvýšení počtu LDL-receptorů v játrech a zvýšené vychytávání LDL-cholesterolu (z krve), mechanismus snížení triglyceridů není dosud zcela jednoznačně vysvětlen. Předpokládá se snížená syntéza VLDL v játrech, dalším možným mechanismem je zvýšení clearance a odbourávání VLDL cestou receptorů pro LDL. Z výše uvedených skutečností vyplývá, že statiny jsou indikovány především u nemocných s izolovanou hypercholesterolemií včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie a u pacientů se smíšenou dyslipidemií (s $Tg < 5 \text{ mmol/l}$).

Nežádoucí účinky při léčbě statiny jsou relativně vzácné. Asi u 1–2 % pacientů dochází k asymptomatické a na dávce statinu závislé elevaci jaterních transamináz (ALT, AST), popř. gamaglutamyltransferázy (6). Pokud přesahují hodnoty trojnásobek normy při opakovaném měření, lék by měl být vysazen. Po normalizaci jaterních testů je pak možné zahájit opět léčbu redukovanou dávkou, nejlépe jiného statinu.

Nejvíce obávaným a často diskutovaným nežádoucím účinkem léčby statiny je výskyt svalového poškození ve smyslu bolesti či svalové slabosti. Jedná se o reverzibilní poškození, po vysazení statinu dochází k ústupu obtíží. Subjektivní obtíže mohou být doprovázeny vzestupem kreatinkinázy (CK), nicméně její normální hodnota léčbu statiny jako příčinu obtíží nevylučuje a už samotné subjektivní obtíže nemocného jsou indikací k ukončení léčby. Naopak zvýšení kreatinkinázy bez klinického korelátu nemusí souviset s léčbou statiny (ke zvýšení hladiny kreatinkinázy dochází i v souvislosti s větší fyzickou námahou či pohmožděním). Opakovaným odběrem zjištěný vzestup CK na 5–10násobek je i u asymptomatického jedince indikací k ukončení léčby stávajícím preparátem.

Vzácnou, ale velmi závažnou komplikací je rhabdomyolýza, která může vést až k akutnímu selhání ledvin způsobeným toxickým efektem uvolněného myoglobinu v ledvinách (7).

Riziko poškození svalové tkáně stoupá zejména v kombinaci s léky, které zvyšují plazmatickou hladinu statinů tím, že jsou metabolizovány komplexem cytochromu P450 společně se statiny (8). Mezi léky, s jejichž kombinací je riziko myopatie vyšší, patří mimo jiné např. fibráty (hlavně gemfibrozil; více používaný fenofibrát podstatně méně), blokátory kalciových kanálů (diltiazem, verapamil), antiarytmika (digoxin, amiodaron) či některá antibiotika a antimykotika (erythromycin, azithromycin, clarythromycin, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol).

U nemocných se smíšenou dyslipidemií platí rovněž základní požadavek na dosažení cílové hladiny LDL-Ch, nicméně zde musíme při volbě hypolipidemika zvážit i případné riziko vyplývající z hypertriglyceridemie. Dobrým vodítkem, zda zvolit primárně statiny, či fibráty může být koncentrace apoB (u pacientů s vysokými koncentracemi apoB je vhodné zahájit léčbu statiny). U těchto pacientů je ale většinou nutná kombináční léčba fibrát + statin k dosažení cílové hodnoty non-HDL Ch a k dosažení optimálních hodnot Tg.

Při koncentraci $Tg > 7 \text{ mmol/l}$, kdy jsou nemocní ohroženi vznikem akutní pankreatitidy, je vhodné nejprve snížit koncentraci Tg fibráty a teprve následně přidáním statinu dosáhnout cílové hodnoty non-HDL-Ch.

Fibráty

Léčba fibráty v monoterapii vede k redukcí plazmatické koncentrace triglyceridů o 30–50 %, zvýšení HDL-Ch o 5–15 % a snížení LDL-CH až o 20 %. Fibráty také modifikují kvalitu LDL částic, z malých denzních na méně aterogenní velké LDL partikule (9).

Pokles kardiiovaskulárního rizika po fibrátech byl v dosud provedených studiích spíše jen mírný nebo středně významný (10, 11). Na rozdíl od statinů je však účinek fibrátů na laboratorní a klinické ukazatele méně uniformní: zlepšení lipidogramu je u pacientů s hypertriglyceridemií nebo nízkým HDL-cholesterolem výraznější než u jedinců bez těchto odchylek. Subanalýzy velkých fibrátových studií ukazují, že snížení kardiiovaskulárního rizika po fibrátech je u osob s diabetickou dyslipidemií výraznější než u ostatních pacientů. Nejvíce to bylo patrné v helsinské studii, kde pokles kardiiovaskulárního rizika byl u pacientů s aterogenní dyslipidemií 67 %, kdežto u pacientů bez této dyslipidemie poze 18 % (10). Určité zklamání přinesla studie FIELD (11), která prokázala jen velmi mírné snížení kardiiovaskulárního rizika po fenofibrátu u diabetiků. Do studie FIELD však byli zařazováni pacienti se zcela normálním lipidogramem (triglyceridy $1,9 \text{ mmol/l}$ a HDL-cholesterol $1,1 \text{ mmol/l}$) a její výsledky tak pouze potvrzují, že účinnost fibrátů u osob s normálními triglyceridy a HDL-cholesterolem není velká (11% pokles primárního cílového ukazatele – tj. úmrtní na ICHS a nefatální infarkt myokardu v celém souboru studie FIELD, naproti tomu 26% snížení tohoto parametru u nemocných s typickou dyslipidemií jako součástí metabolického syndromu). Nelze opomenout příznivý účinek na mikrovaskulární komplikace diabetu 2. typu prokázány recentně

ve studiích s fenofibrátem. Svědčí pro to nižší výskyt amputací dolní končetiny, snížení mikroalbuminurie a také snížení komplikací ve smyslu diabetické retinopatie, resp. její závažnosti (12). Je pravděpodobné, že těžištěm použití fibrátů v budoucnosti bude kombinace s dalšími hypolipidemiky, především statiny.

Ezetimib

Dalším hypolipidemikem, užívaným v České republice, je ezetimib. Ezetimib je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu určený pro kombináční terapii se statiny u primární hypercholesterolemie a k monoterapii u pacientů, kteří nemohou užívat statin. U pacientů s mírnou až středně těžkou hypercholesterolemií ezetimib v dávce 10 mg denně redukoval resorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem (denní příjem cholesterolu okolo 300 mg). Rovněž významně (o 20 %) snižoval koncentraci LDL-cholesterolu (13). Ezetimib není primárně lékem určeným k monoterapii. Ztrácí tím svou hlavní výhodu duální inhibice; je-li totiž pouze zablokováno vstřebávání cholesterolu ve střevě, organizmus se adaptuje zvýšenou nitrobuňčnou syntézou. Proto pokles LDL-cholesterolu při monoterapii ezetimibem nedosahuje ani 20 %, ostatní lipidové parametry jsou ovlivněny jen minimálně.

V posledních dvou letech byly publikovány výsledky několika klinických studií, v nichž ezetimib nepotvrdil předpokládaný přínos z dalšího snížení LDL v kombinaci se statiny (14, 15). Obavy z možného kancerogenního působení vyvolané pozorováním zvýšeného výskytu maligních nádorů u osob užívajících ezetimib nebyly potvrzeny (16). Stále však chybí důkaz o tom, že léčba ezetimibem snižuje výskyt vaskulárních příhod. Přesto má ezetimib v léčbě dyslipidemie své místo. Většinou to bude v kombinaci se statiny u těch, u nichž ani maximální tolerovaná dávka statinů nepovede k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu, u nichž trvá zvýšené tzv. reziduální riziko i přes statinovou léčbu (17). Druhou skupinou nemocných vhodných k léčbě ezetimibem jsou pacienti netolerující statiny. Hypolipidemická účinnost ezetimibu je ve srovnání se statiny výrazně nižší, ale přibližně 15–20% snížení hladin LDL-c je pro snížení kardiiovaskulárního rizika podstatné. Ezetimib je volně kombinovatelný nejen se statiny, ale i s ostatními hypolipidemiky a další kardiologickou medikací, což je také jeho nespornou výhodou. V každém případě, než budeme vynášet definitivní soudy, měli bychom vyčkat výsledků mortalitních studií s ezetimibem (zejména studii IMPROVE-IT v roce 2012).

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice)

Ve výčtu hypolipidemik nelze nevpomenout v současné době relativně opomíjené pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin). Nevstřebatelné pryskyřice mají schopnost vázat žlučové kyseliny ve střevním lumen. Snížené vstřebávání žlučových kyselin má za následek jejich zvýšenou syntézu v játrech a další vylučování do žluče. Současně dochází v játrech ke zmnožení LDL receptorů vlivem deplece intracelulárního cholesterolu, částice LDL-cholesterolu jsou pak z plazmy rychleji odstraňovány. Stimulace tvorby endogenního cholesterolu vede také ke stimulaci VLDL, což se projeví jako vzestup plazmatických triglyceridů. Tento efekt je pak patrný zejména u pacientů s již existující hypertriglyceridemií. Pryskyřice hladinu LDL-cholesterolu snižují o 10–35 % a zvyšují hladinu HDL-cholesterolu asi o 5 %. Počáteční zvýšení triglyceridů se u většiny pacientů vrací za několik týdnů k normě (17).

Vzhledem k minimálním systémovým nežádoucím účinkům jsou pryskyřice jediná povolená hypolipidemika v těhotenství a v období kojení. Své nezastupitelné místo pak mají u jedinců s hypercholesterolemií, kteří netolerují léčbu statiny ani ezetimibem. Jejich nevýhodou je nepříjemná chuť, nutnost podávání velkých objemů (desítky gramů denně) a interference při vstřebávání s celou řadou jiných léčiv, čemuž se dá předejít podáváním léčiv alespoň 4 hodiny po podání pryskyřic.

Je nezbytné připomenout fakt, že pryskyřice snižují nejen hladiny aterogenních lipidů krevní plazmy, ale také pravděpodobnost koronárních příhod, jak prokázala např. klinická studie LRC-CPPT před více jak 20 lety (19).

Niacin

Derivát kyseliny nikotinové niacin je hypolipidemikum s nejširším spektrem ovlivnění metabolismu krevních lipidů a lipoproteinů s dominantním působením na triglyceridy (snížení až o 40 %) a hladiny HDL (zvýšení až o 25 %). Bohužel, také nejvíce ze všech hypolipidemik interferuje s dalšími metabolickými cestami. Častým nálezem je zvýšení urikemie, alterace transamináz, vzestup glykemie.

Niacin má také řadu nepříjemných vedlejších účinků vedoucích u mnoha léčených k nutnosti přerušit léčbu. Jsou to především tzv. flushes – návaly horka a zarudnutí obličeje a horní poloviny trupu provázené někdy svěděním. Tento nežádoucí účinek zčásti překonávají nové lékové formy s prodlouženým uvolňováním (extended

Tabulka 4. Kombinace hypolipidemik podle typu dyslipidemie

Hlavní cíl	Kombinace	Očekávaný efekt
Snížit LDL-c	Statin + ezetimib	↓ LDL o 39–60 %
	Statin + fenofibrát	↓ LDL o 24–50 %
	Statin + niacin	↓ LDL o 29–45 %
Zvýšit HDL-c	Statin + niacin	↑ HDL o 26–41 %
	Statin + fibrát	↑ HDL o 14–34 %
Snížit TG	Fibrát + omega3MK	Individuální snížení o 20–70 %
	Niacin + omega3MK	
	Fibrát + niacin + omega3MK	

release). Dalším pokrokem byl v poslední době vyvinutý specifický antagonist receptoru pro prostaglandin D (zprostředkovatel nežádoucích flushů) – laropiprant. Jeho kombinace s niacinem snižuje jejich výskyt o polovinu a dává naději, že niacin bude využitelný u širšího spektra nemocných. Klinický výzkumný program kombinované tablety niacin/laropiprant (Tredaptive) byl dokončen a je možné, že do roka jej budeme moci používat i v ČR (20).

Kombinační léčba

U některých pacientů vystačíme v léčbě dyslipidemie s monoterapií, avšak u osob se smíšenou dyslipidemií a vysokým KV rizikem, které jsou typické např. pro pacienty s metabolickým syndromem nebo diabetes mellitus 2. typu je nutné sáhnout k dvojkombinaci či trojkombinaci hypolipidemik, které dokáží současně ovlivnit komplexní abnormality lipidogramu.

Již byla zmíněna kombinace statinu s ezetimibem u osob nedosahujících ani při maximální tolerované dávce statinu cílových hodnot LDLch. Nejúčinnější volbou u smíšené dyslipidemie je kombinační léčba statin + fibrát. Přehled kombinací hypolipidemik a očekávatelných účinků je uveden v tabulce 4.

S potenciací hypolipidemického účinku vzrůstá také riziko nežádoucích účinků, zejména myopatie. Na druhé straně jsou s kombinací hypolipidemik dobré zkušenosti a výskyt závažných nežádoucích účinků zůstává na úrovni 1–3 % léčených. Léčba třemi a více hypolipidemiky patří však nadále do rukou specialisty.

Závěr

Farmakoterapie dyslipidemií je základem snižování kardiovaskulárního rizika. Největší množství důkazů příznivého působení na cévní systém v různých populačních skupinách máme pro terapii statiny, které jsou ve většině klinických situací také hypolipidemiky první volby. Na druhé straně je známo, že i léčení statinem mají nadále vysokou pravděpodob-

nost kardiovaskulární příhody či úmrtí – hovoří se o tzv. reziduálním riziku. Kombinace hypolipidemik je jednou z možných cest, jak toto riziko snížit. Za účelné (byť stále málo využívané) lze považovat kombinace statinu s fibrátem nebo ezetimibem. Nutno je připomenout, že kombinační léčba zatím nemá oporu ve výsledcích klinických studií sledujících vliv léčby na výskyt kardiovaskulárních příhod.

Literatura

1. Vaverková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitřní lékařství 2007; 53(2): 181–197.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 334: 1383–1389.
3. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. JAMA 2006; 295: 1556–1565.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–1278.
5. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 438–445.
6. Moghadasian MH. A safety look at currently available statins. Expert Opin Drug Saf 2002; 1: 269–274.
7. Sica DA, Gehr TW. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and rhabdomyolysis: considerations in the renal failure patient. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11: 123–133.
8. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 343–370.
9. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and Tolerability of Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (The SAFARI Trial) Am J Cardiol 2005; 95: 462–468.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366: 1849–1861.
11. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation. 1992; 85: 37–45.

12. Keech A, Fruchart JC, Brown W, et al. New data from the FIELD study: protecting the diabetic eye. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(Suppl 4): 51–57.
13. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–1948.
14. Kastelein JJP, Akdim F, Stoes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431–1443.
15. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–1356.
16. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357–1366.
17. Vrablík M. Reziduální riziko kardiovaskulárních příhod. *Medicína po promoci* 2009; 10: 60–64.
18. Češka R. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha: Triton 2005.
19. The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial Group. Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364.
20. Vrablík M, et al. Otazníky kardiovaskulární prevence 2009. Brno: FAMA, 2009: 158 s.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

*Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
vrablikm@seznam.cz*
