

# BUDOUCNOST LÉČBY DYSLIPIDEMIÍ

V. Chaloupka

## Souhrn

Statiny v současnosti představují hlavní lékovou skupinu regulace dyslipidemií. Významně snižují koncentraci cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě. U řady nemocných nedosahujeme cílových hodnot celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu. Příčina je nejčastěji v podávání nízkých dávek statinů v monoterapii, které lékaři nezvyšují, ale také v absenci kombinační léčby, která představuje budoucnost léčby dyslipidemií. V současné době je běžná kombinace statin/ezetimib, statin/fibrát, je možná i kombinace statin/fibrát/ezetimib. V brzké době lze na trhu očekávat i prověřený niacin (niacin/laropirant), který významně obohatí možnosti kombinační léčby.

## Klíčová slova

dyslipidemie – statiny – fibráty – ezetimib – niacin – kombinační léčba

## Abstract

**The future of dyslipidemia therapy.** Currently, statins represent the key drug group for management of dyslipidemias. They importantly reduce concentration of cholesterol in low-density lipoproteins. A number of patients do not achieve target values for the total as well as LDL-cholesterol. Most frequently, this is because physicians prescribe too low doses of statins in monotherapy, and do not increase these doses, as well as because of the absence of combination therapy that represents the future of dyslipidemia treatment. The statin/ezetimibe or statin/fibrate combinations are common at present; the statin/fibrate/ezetimibe combination might also be used. The well-tested niacin is soon to be available on the market (niacin/laropirant), thus importantly broadening the combination therapy options.

## Key words

dyslipidemia – statins – fibrates – ezetimibe – niacin – combination therapy

## Úvod

Vysoká hladina celkového a LDL-cholesterolu se v současnosti pokládá za hlavní rizikový faktor vzniku ischemické choroby srdeční (IČS). Vývoj léčby dyslipidemií se v poslední době často přirovnává k léčbě hypertenze [1]. První guidelines JNC I (Join National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) doporučovala k dosažení cílových hodnot krevního tlaku titrovat diuretika v monoterapii do vysokých dávek [2]. Postupně bylo doporučováno použití betablokátorů, antagonistů kalciových kanálů a ACE inhibitorů až ke kombinační léčbě, jak ji známe dnes. Podobně guidelines z roku 1988 pro léčbu nemocných s vysokou hladinou cholesterolu doporučovala k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu ( $< 3,4$  mmol/l, resp.  $< 4,2$  mmol/l podle výše rizika) niacin a pryskyřice jako léky první volby. Statiny a fibráty jako léky alternativní, bez informace o dlouhodobé bezpečnosti, u kterých je potřeba opatrnosti [3].

Byla to především studie 4S se simvastatinem, která prokázala výrazné snížení srdeční (42 %) i celkové úmrtnosti (30 %) a rovněž

snížení nutnosti operačních výkonů na věnčitých tepnách (37 %) [4]. Prokázala také bezpečnost léčby simvastatinem. Výsledky studie 4S byly následně ověřeny v dalších hypolipidemických studiích jak v sekundárně, tak v primárně preventivních s pravastatinem (CARE, LIPID, WOSCOPS) nebo lovastatinem (AFCAPS/TexCAPS) [5–8].

Všechny tyto studie prokázaly jednoznačný a těžko zpochybnitelný prospěch u všech skupin intervenovaných nemocných jak v primární, tak sekundární prevenci. Z observačních studií je známo, že je víceméně lineární vztah mezi hodnotou cholesterolu a kardiovaskulární úmrtností a tento vztah funguje minimálně k hodnotám celkového cholesterolu 3,5 mmol/l.

Ve srovnání s léčbou hypertenze tu je ještě jedna podobnost. Titrování monoterapie do vysokých dávek snižuje efekt léčby a zvyšuje výskyt vedlejších účinků. Jestliže se několikrát zvýší dávka diuretika, např. hydrochlorthiazidu, efekt na krevní tlak je pouze mírný, ale zřetelně se zvýší nežádoucí účinky.

Podobně statiny vykazují nelineární závislost účinku na dávce. Zdvojnásobení dávky statinu

vede k dalšímu snížení LDL-cholesterolu pouze o 6 % v porovnání s původní dávkou. Mluví se o pravidlu šesti. Postupná titrace z 10 mg na 20 mg a dále na 40 mg a 80 mg tak redukuje LDL-cholesterol o pouhých 18 % navíc [9]. Z toho je jasné, že významné zvýšení dávky statinů má relativně malou terapeutickou odpověď. Incidence nežádoucích účinků, přestože nejsou časté, je závislá na vyšší dávky.

Výsledky ze studie EuroAspire II z roku 2001 ukázaly, že pouze u 43 % nemocných hospitalizovaných pro koronární příhodu byla nasazena hypolipidemická léčba. Navíc ze všech nemocných užívajících hypolipidemika dosáhlo pouze 50,6 % doporučených cílových hodnot pro hladinu celkového cholesterolu  $\leq 5$  mmol/l [10]. Zde došlo v posledních letech k významné změně. Dnes je většina nemocných propuštěných z nemocnice pro koronární příhodu léčena hypolipidemickou léčbou, především statiny. S dosažením cílových hodnot to bude podstatně horší. Příčina je nejčastěji v podávání nízkých dávek statinů, které lékaři nezvyšují, ale také v absenci kombinační léčby. U některých nemocných nelze dosáhnout cílových hodnot ani maximální dávkou statinu v monoterapii.

Ukázala to i IN-CROSS studie, která zařadila rizikové nemocné, jež nedosáhli cílových hodnot LDL-cholesterolu při monoterapii statinem, přestože byli průměrně léčeni osm let před zařazením do studie. Studie srovnávala účinek kombinace simvastatin/ezetimib (20 mg/10 mg) proti rosuvastatinu 10 mg. Významně vyšší procento nemocných dosáhlo minimálně doporučené cílové hodnoty LDL-cholesterolu  $< 2,59$  mmol/l při kombinaci simvastatin/ezetimib než při monoterapii rosuvastatinem (73 % vs 56 %,  $p < 0,001$ ) a hodnotu LDL-cholesterolu  $< 2,0$  mmol/l (38 % vs 19 %,  $p < 0,001$ ) [11].

## Statiny

Statiny v současnosti představují hlavní lékovou skupinu regulace dyslipidemií. Jedná

se o inhibitory hydroxymethylglutaryl koenzymu A (HMG CoA), které významně snižují koncentraci cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (low-density lipoprotein – LDL). Statiny inhibují syntézu cholesterolu primárně v játrech. Jaterní buňka reaguje na pokles obsahu cholesterolu dvěma způsoby: snižuje tvorbu lipoproteinu o velmi nízké hustotě (very low-density lipoprotein – VLDL), který je aterogenním prekurzorem LDL, a zvyšuje tvorbu receptorů LDL, které váží LDL z plazmy. Tento účinek statinů výrazně snižuje koncentrace VLDL a LDL v plazmě. Statiny v terapeutických dávkách snižují hodnoty LDL-cholesterolu o 30–50 % [12].

Vedle již výše zmíněných studií byly v roce 2002 publikovány výsledky HPS studie (Heart Protection Study) se simvastatinem. Jednalo se o multicentrickou dvojité slepou randomizovanou placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno přes 20 000 nemocných [13]. Z předchozích studií bylo dostatečně známo, že hodnoty cholesterolu jsou v úzkém vztahu k úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční a že intenzivní hypolipidemická léčba vede k významnému poklesu kardiovaskulární mortality a morbidity. Pro určité specifické skupiny však důkazy nebyly jednoznačné, především pro ženy, starší nemocné, diabetiky a nemocné s průměrnými nebo podprůměrnými hodnotami cholesterolu. Aby se výsledky mohly aplikovat na širokou populaci vysoce rizikových nemocných bez ohledu na věk nebo pohlaví, zařadili autoři do studie přes 5 000 žen (25 %) a zhruba kolem 50 % nemocných bylo starších 65 let. Vysoké procento nemocných tvořili také diabetici – více než 6 tis. nemocných a z nich byly asi 4 tis. bez předchozí anamnézy ICHS. Velmi důležité bylo zjištění, že ve věkové skupině nad 65 i nad 75 let byl efekt léčby stejně významný jako u mladších věkových skupin. Nebyl podstatný rozdíl mezi muži a ženami. Dá se tedy tvrdit, že výsledky studie mají stejnou platnost bez ohledu na věk a pohlaví.

Ještě zajímavější byly výsledky týkající se hodnot celkového cholesterolu a LDL frakce. Autoři rozdělili nemocné do skupin podle výchozích hodnot cholesterolu a zjistili, že stejný prospěch z léčby měli dokonce i nemocní s výchozími hodnotami LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l.

V roce 2003 byly publikovány výsledky další velké studie ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm). Jednalo se o primárně preventivní studii u hypertoniků s lehce zvýšeným celkovým chole-

sterolem < 6,5 mmol/l a vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Jejich výskyt byl ve skupině léčené 10 mg atorvastatinu o 36 % nižší než v placebové skupině [14].

### Fibráty

Fibráty jsou aktivátory receptorů PPAR alfa a je o nich známo, že hrají významnou roli v regulaci lipidového metabolismu. Mechanismus působení aktivace PPAR alfa na proces aterosklerózy je komplexní a zahrnuje nejen vliv na metabolismus lipidů, ale i snížení inzulínové rezistence, pozitivní působení na endoteliální dysfunkci, protizánětlivé účinky a další.

Fibráty zvyšují aktivitu lipoproteinových lipáz a tím dochází k urychlení katabolismu VLDL, snižují sekreci apolipoproteinu B, vedou ke snížené tvorbě VLDL v játrech a vedou ke zvýšenému vylučování cholesterolu do žluče. Fibráty snižují triglyceridy, zvyšují HDL-cholesterol, LDL-cholesterol snižují také, ale méně než statiny [15]. Fibráty jsou především lékem volby u hypertriglyceridemie. Je prokázáno, že fibráty mají (podobně jako statiny) kromě účinku na krevní lipidy i další „nelipidové“ – pleiotropní účinky, jimiž mohou přispět ke zlepšení prognózy nemocných, stabilizaci aterosklerotického plátu a úpravě endoteliální dysfunkce. Tyto účinky jsou zprostředkovány jednak přímo – aktivací specifických receptorů fibráty v buněčném jádře, jednak nepřímo – zprostředkovaně přes kvantitativní a kvalitativní změny krevních lipidů. Fibráty nemají tak přesvědčivé studie jako statiny v prevenci kardiovaskulárních komplikací. Přesto však řada studií prokázala pozitivní vliv fibrátů na koncentraci triglyceridů, HDL- i LDL-cholesterolu a příznivé ovlivnění kardiovaskulární morbidity i mortality (VA-HIT, BIP) [16–17].

Studie FIELD sledovala vliv fibrátů v dávce 200 mg denně (konkrétně fenofibrátu – přípravek Lipanthyl) na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu diabetiků 2. typu. Do studie bylo zařazeno 9 795 pacientů (7 664 bez předchozí kardiovaskulární příhody), kteří byli sledováni v průměru 5,5 roku. První výsledky byly vyhlášeny v listopadu 2005 na výročním zasedání American Heart Association (AHA) v texaském Dallasu. Primárního cíle, kterým bylo snížení celkové mortality, dosaženo nebylo, i když ve fenofibrátové větvi došlo ke snížení celkového počtu kardiovaskulárních příhod o 11 % ( $p = 0,035$ ) [18].

V roce 2007 na kongrese AHA v Orlando bylo prezentováno hned několik subanalýz, které umožňují detailnější pohled na toto téma.

Jedna z nich se zaměřila na výskyt infarktu myokardu, počet hospitalizací pro akutní koronární syndrom a četnost amputací končetin. U pacientů, kteří dostávali fenofibrát, byl signifikantně nižší počet fatálních i nefatálních infarktů myokardu – 20 % ( $p = 0,006$ ). Pacienti užívající fenofibrát byli signifikantně méně často přijímáni do nemocnice s akutním koronárním syndromem – 18 % ( $p = 0,04$ ), bylo u nich také méně často nutné přistoupit k amputaci – 38 % ( $p = 0,011$ ). Dlouhodobé užívání fenofibrátu u nemocných s diabetem 2. typu ve studii FIELD významně snížilo nutnost podstoupit laserovou léčbu diabetické retinopatie. Léčba fenofibrátem v této studii byla první intervencí působící na lipidy, která znamenala přínos v ovlivnění diabetické retinopatie [19].

### Kyselina nikotinová (niacin)

Niacin ovlivňuje hladinu lipidů tím, že inhibuje mobilizaci volných mastných kyselin v periferních tkáních, a snižuje tak syntézu triglyceridů v játrech a tvorbu VLDL. Brání také přeměně VLDL na LDL. Snižuje i koncentraci lipoproteinu (a). Má výrazný vliv, vyšší než jiná hypolipidemika, na zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu [20]. Niacin v dávce 2 g denně v monoterapii nebo v kombinaci s jinými hypolipidemiky významně snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod. Niacin je účinný i v dávce 1 g denně, ale dávka 2 g vede k dvojnásobnému snížení LDL-cholesterolu, zvýšení HDL-cholesterolu a k několikanásobnému snížení triglyceridů.

Použití je omezeno častým výskytem nežádoucích účinků, především zarudnutí v obličeji, hrudníku a také dermatologické komplikace, které se vyskytují až u 90 % nemocných. Zarudnutí v obličeji (flush) je častou příčinou přerušování léčby. Tento nežádoucí účinek je mírnější u nových lékových forem s prodlouženým uvolňováním (extended release), ale i tak je přerušování léčby časté.

Niacinem navozené zarudnutí (niacin-induced flushing) je zprostředkováno prostaglandinem D2 (PGD2), který stimuluje PGD2 receptor-1 (DP1) v kůži, a tento mechanismus je nezávislý na hypolipidemickém účinku niacinu. Novou nadějí pro širší využití niacinu v klinické praxi je jeho kombinace s antagonistou DP1 laropiprantem.

V minulém roce byla publikována randomizovaná placebem kontrolovaná studie, která se zabývala jak účinností kombinovaného preparátu niacin/laropiprant na lipidový profil, tak ovlivněním nežádoucího účinku u nemoc-

ných s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií [21]. Nemocní byli rozděleni do tří skupin: niacin/laropirant, niacin samotný a placebo skupina.

Úvodní dávka niacinu byla 1 g a 20 mg laropirantu a po čtyřech týdnech se zvyšovala na 2 g niacinu a 40 mg laropirantu. Protože se jednalo o dlouhodobou placebo kontrolovanou studii, pokračovali rizikovní nemocní v statinové léčbě (67 %).

Studie poskytla tyto zásadní informace: Niacin v dávce 2 g významně snižuje hodnoty LDL-cholesterolu ( $-18\%$ ,  $p < 0,001$ ), významně zvyšuje hodnoty HDL-cholesterolu ( $p < 0,001$ ) a také významně snižuje hodnoty triglyceridů ( $p < 0,001$ ) (obr. 1).

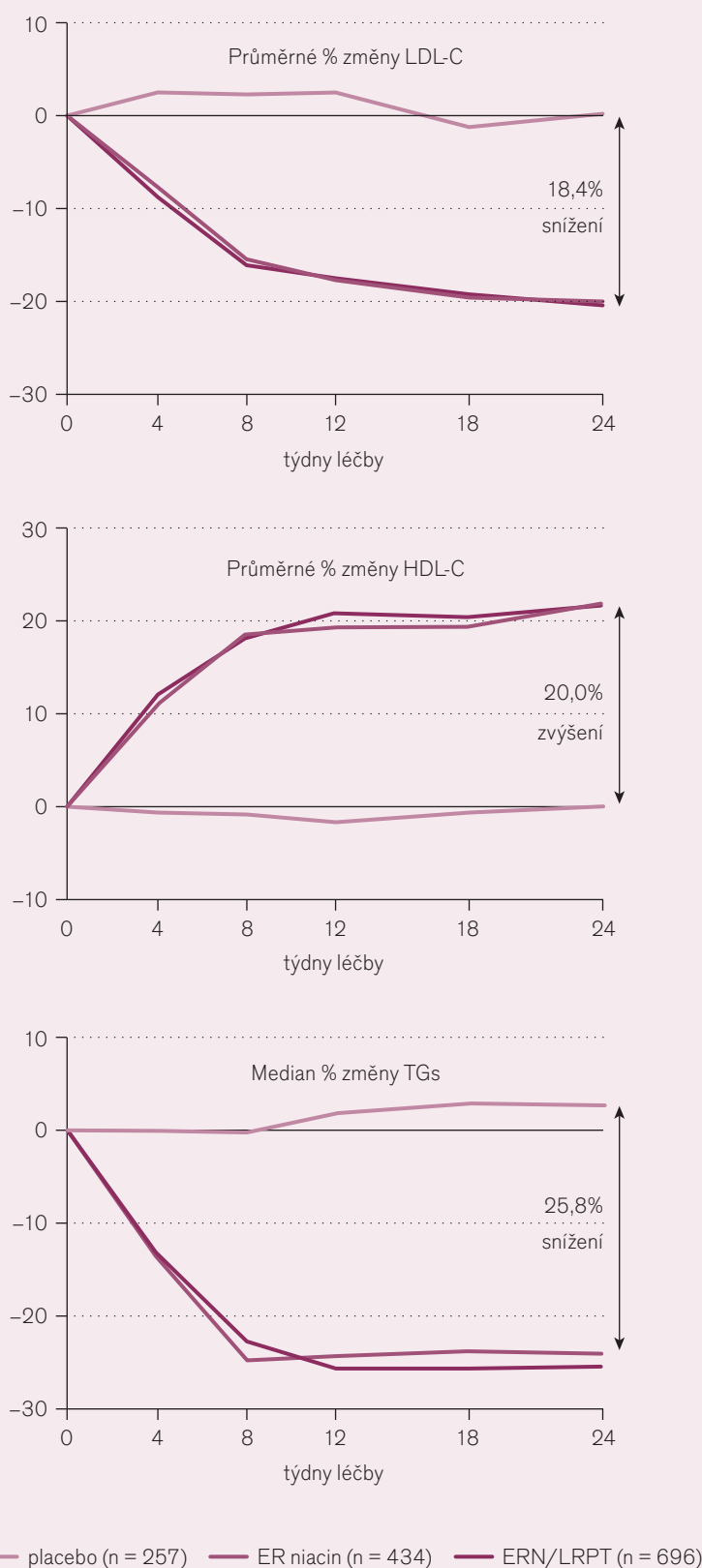
Neméně důležité jsou výsledky týkající se nežádoucích účinků. Studie jednoznačně ukázala statisticky významně nižší výskyt zarudnutí ve skupině kombinované léčby (niacin/laropirant) ve srovnání s niacinem samotným. Již od prvního týdne i v dalším pokračování studie ve všech sledovaných klinických ukazatelích (výskyt, intenzita a přerušeni léčby) (obr. 2).

### Ezetimib

Jiným mechanismem působí látky, které selektivně inhibují absorpci cholesterolu ve střevě. Prvním, selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu je ezetimib [22].

Z experimentu je známo, že působí v místech kartáčového lemu tenkého střeva, na vrcholu klků a inhibuje absorpci cholesterolu z potravy i žluče, což vede k poklesu koncentrací plazmatického cholesterolu [23]. Na rozdíl od starších léků snižujících LDL-cholesterol účinkem ve střevě, které se nevstřebávají, přechází ezetimib rychle do střevní buňky, kde dochází k jeho glukuronizaci. Jak původní látka, tak zvláště jeho metabolit selektivně inhibují absorpci cholesterolu v tenkém střevě a nemají vliv na absorpci triglyceridů a v tučích rozpustných vitamínů. Současně s jídlem prochází ezetimib několikrát denně enterohepatálním oběhem. Ezetimib má poměrně dlouhý biologický poločas, přibližně 22 hod, což umožňuje dávkování jednou denně. Při dvou-týdenním podávání dávky 10 mg/den došlo ke snížení absorpce cholesterolu v průměru o 54 %, i když míra odpovědi byla individuálně rozdílná [24].

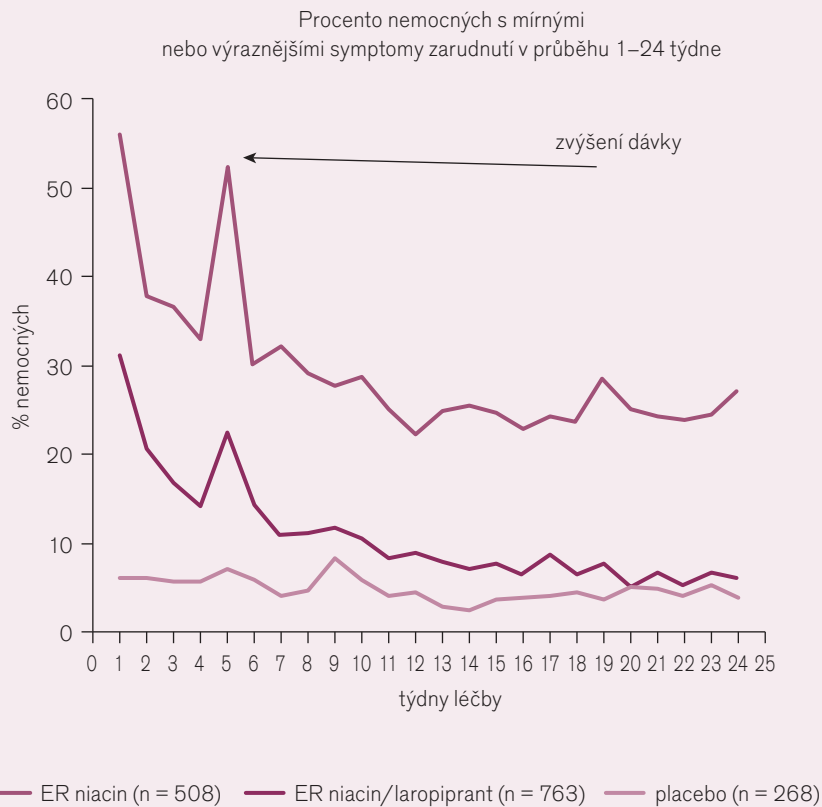
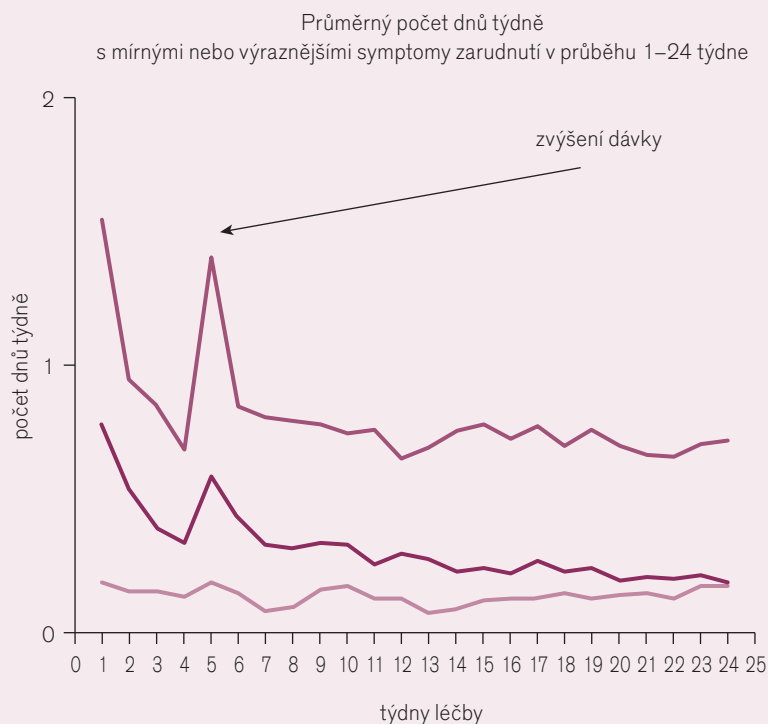
Ezetimib je sice účinný i v monoterapii, ale jeho hlavní význam je v kombinaci se statiny nebo fibráty. 10 mg ezetimibu snižuje LDL-cholesterol o 20,5 % ve srovnání s placebem a zvyšuje HDL-cholesterol o 2,7 % [25].



\*ERN/LRPT (ER niacin/laropirant) vs placebo

Nebyl významný rozdíl mezi skupinami ER niacin proti ER niacin/laropirant.

Obr. 1. Změny hladin lipidů v průběhu léčby [21].



Obr. 2. Výskyt zarudnutí v průběhu léčby [21].

Snížení LDL-cholesterolu ve vztahu k dávce ezetimibu je optimální při použití 10 mg, a proto je tato dávka jako jediná doporučena pro klinickou praxi [26].

### Možnosti kombináční léčby

U některých nemocných nemůžeme monoterapií dosáhnout cílových hodnot lipidového spektra a hypolipidemika je třeba kombinovat. Na jedné straně tak můžeme dosáhnout snížení nežádoucích účinků tím, že použijeme v kombinaci nižší dávky jednotlivých léků. Na druhé straně však hrozí výskyt nežádoucích účinků při určitých kombinacích léků. V našich podmínkách je zatím nejznámější kombinací statin a fibrát. Tato kombinace je vhodná zvláště u nemocných, u kterých jsou vedle zvýšených hodnot celkového a LDL-cholesterolu i vyšší hodnoty triglyceridů a nižší hodnoty HDL-cholesterolu. Obavy z vyššího výskytu vedlejších účinků, s výjimkou gemfibrozilu, se nepotvrdily [27–28]. Bezpečnost kombinace statin/fibrát ukázala mimo jiné i již zmíněná studie FIELD.

Snížení cholesterolu nebo absorpce žlučových kyselin ve střevě vede k dalšímu snížení koncentrace LDL-cholesterolu v plazmě. Látky bránící absorpci intestinálních sterolů snižují koncentraci LDL-cholesterolu ve stejném rozsahu, ať už jsou podávány se statiny nebo samostatně. Tento účinek umožňuje snížit koncentraci LDL-cholesterolu výrazněji než toho lze dosáhnout samotnými statiny. Dosavadní možnosti využití tohoto efektu byly silně omezené. Pryskyřice sekvestrující žlučové kyseliny mají pro své nežádoucí účinky význam až jako lék třetí volby. Klinický význam rostlinných sterolů a stanolů je omezen nutností přípravy speciálně obohacené stravy a také praktické využití syntetické vlákniny není zatím jasné.

V sekundárně preventivní studii Stockholm Ischemic Heart Disease Study kombinace fibrátu s kyselinou nikotinovou snižuje hladinu triglyceridů, zvyšuje hladinu HDL a transformuje malé částice LDL na LDL částice normální velikosti [29]. Preventivní účinnost kombinace kyseliny nikotinové se statinem nebyla ověřena velkými studiemi, ale je známo, že kombinovaná léčba vede k výraznějšímu snížení hladiny LDL-cholesterolu než léčba jedním z obou přípravků. Totéž platí o snížení hladin triglyceridů a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu.

Klinické práce s ezetimibem ukázaly, že jeho přidání k léčbě statiny vede k dalšímu snížení LDL-cholesterolu až o 25 % (v průměru o 12–14 %), snížení triglyceridů o 4 % a zvý-

šení HDL-cholesterolu o 2–5 % [30–31]. Tyto studie rovněž ukázaly, že kombinace ezetimibu s nejnižší dávkou statinu vede k srovnatelnému snížení LDL-cholesterolu jako nejvyšší dávka statinu v monoterapii.

Protože ezetimib blokuje absorpci cholesterolu ve střevní stěně a fibráty inhibují VLDL syntézu, je možná i jejich vzájemná kombinace. Tato kombinace nabízí nové možnosti v léčbě smíšené poruchy (typ IIb) a hypertriglyceridemie. Farnier et al prokázali, že kombinovaná léčba fenofibrátem + ezetimibem vedla k významnému snížení LDL-cholesterolu než samotná léčba ezetimibem nebo fenofibrátem. Kombinovaná léčba snížila LDL-cholesterol o 20,4 %, non-HDL-cholesterol o 30,4 %, triglyceridy o 44 % a zvýšila HDL-cholesterol o 19 % ve srovnání s placebem [32].

### Léčba dyslipidemie u diabetiků

Nemocných s diabetes mellitus (DM) 2. typu rychle přibývá. DM představuje jeden z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulární morbidity a mortality. Téměř 75 % nemocných s DM 2. typu a 35 % nemocných s DM 1. typu umírají na kardiovaskulární onemocnění. Riziko koronární příhody u diabetika je stejně vysoké jako u nediabetika s jiz prokázanou ICHS [33].

Zvýšené riziko koronární příhody je však přítomné již u nemocných s porušenou glukózovou tolerancí, tedy bez přetrvávající hyperglykemie. Hlavním rizikovým faktorem kardiovaskulárních nemocí není hyperglykemie, ale inzulinová rezistence. Přítomnost inzulinové rezistence, hyperlipidemie, hypertenze a obezity, označované jako metabolický syndrom, představuje významné riziko kardiovaskulárních onemocnění.

Lipidové spektrum se u diabetiků 1. typu od nediabetické populace zásadně neliší. Termín diabetická dyslipidemie se používá k popisu abnormalit u nemocných s DM 2. typu, kdy jsou nižší hladiny HDL-cholesterolu a vyšší hladiny triglyceridů. Může tomu tak být i při průměrné hladině LDL-cholesterolu. Tento typ dyslipidemie má větší podíl malých denzních částic, jež se považují za více aterogenní, a to kvůli nízké vazebné afinitě k LDL-receptoru a nízké odolnosti vůči oxidačnímu stresu [34]. Analýza studie FIELD, zvláště data o příznivém působení fenofibrátu na mikrovaskulární komplikace, jasně podporují kombinační léčbu se statiny.

### Nové terapeutické cíle

Velké studie se statiny zaměřené na snížení hladin celkového a LDL-cholesterolu jasně uká-

**Tab. 1. Ukazatele zvýšeného reziduálního rizika.**

|  |
|--|
| triglyceridy > 1,7 mmol/l                                      |
| HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l (muži) < 1,2 mmol/l (ženy)        |
| apolipoprotein B/ apolipoprotein AI > 0,9 g/l (poměr)          |
| non-HDL-cholesterol > 3,3 mmol/l                               |
| aterogenní index plazmy (log TG/HDL) > 0,1                     |
| Lp(a) (lipoprotein a) > 0,3 g/l                                |
| hs C-reaktivní protein > 2,0 mg/l                              |
| abdominální obezita - obvod pasu u mužů > 94 cm, u žen > 80 cm |
| glykemie > 5,6 mmol/l  |

zaly příznivý vliv léčby na snížení kardiovaskulárních komplikací včetně cévních mozkových příhod. Statiny snižují hladiny LDL-cholesterolu o 30–60 % a jsou obecně dobře tolerovány. Samozřejmě se nabízí otázka, zda jsou tím možnosti léčby dyslipidemií vyčerpány. Většina studií se statiny ukázala 25–35% snížení morbidity a mortality během pětiletého sledování. Statiny tedy nezabrání výskytu kardiovaskulárních komplikací u většiny nemocných. U nemocných s akutními koronárními syndromy (acute coronary syndromes – ACS) je situace ještě méně příznivá. V nedávno publikované studii byl ve skupině nemocných léčených vysokou dávkou statinu dvouletý výskyt kardiovaskulárních komplikací 22 % [35].

V současné době hovoříme o reziduálním riziku. Reziduální riziko představuje míru rizika kardiovaskulárních komplikací u nemocných léčených pro dyslipidemii, arteriální hypertenzi nebo metabolický syndrom. Největší pozornost je věnována právě možnosti ovlivnění dyslipidemie. Skupina expertů vypracovala základní dokument shrnující současný stav znalostí a formulovala nové cíle [36]. Rozpoznání zvýšeného přetrvávajícího rizika je zásadní pro vedení léčby. Tab. 1 ukazuje ukazatele zvýšeného reziduálního rizika.

Je tedy stále velmi aktuální zaměřit se vedle LDL-cholesterolu i na jiné strategické cíle ve snaze dále snižovat kardiovaskulární riziko.

Mezi tyto nové cíle patří například C-reaktivní protein (CRP), který, jak se ukázalo, je úzce propojen s výsledky statinové léčby. V roce 2008 byly publikovány výsledky studie JUPITER. Jednalo se o primárně preventivní studii, do které byly zařazeny klinicky zdravé osoby, jejichž medián LDL-cholesterolu byl 2,8 mmol/l, byly dle tabulek SCORE ve vyšším riziku a měly zvýšenou hladinu CRP (stanovenou vysoce senzitivní metodou). Nemocní byli randomizováni do skupiny placebové a skupiny léčené 20 mg rosuvastatinu. Studie byla předčasně ukončena, protože rosuvastatinová

skupina měla významně nižší mortalitu z kardiovaskulárních příčin, ale i celkovou mortalitu. Příznivé působení rosuvastatinu bylo patrné ve všech podskupinách [37]. Výsledky jsou přesvědčivé, interpretace obtížná. Došlo k významnému snížení LDL-cholesterolu, z původně průměrné hodnoty 3,4 mmol/l na 1,4 mmol/l. Rosuvastatin příznivě ovlivnil zánětlivou aktivitu poklesem hsCRP o 40 %. Je pravděpodobné, že snížení hsCRP jako ukazatele zánětlivé aktivity je spíše projevem stabilizace aterosklerotického plátu při poklesu aktivity zánětu a ne ochranným mechanismem zabraňujícím progresi cévního poškození.

Zvláště lákavý terapeutický cíl je HDL-cholesterol, jehož protektivní vliv byl prokázán v epidemiologických studiích. Olsson et al v prezentaci dat ze studie MIRACL popisují prediktivní hodnotu hladin lipoproteinů u návratných příhod. Incidenci klinických příhod překvapivě nelze předpovědět na základě základní plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu. Dále snížení klinických příhod vysokou dávkou atorvastatinu nekoreluje se stupněm snížení LDL-cholesterolu. Tyto výsledky podporují hypotézu, že prospěch léčby statiny u ACS může být dán jejich pleiotropním účinkem. Klíčovým nálezem této analýzy byla skutečnost, že výskyt klinických příhod byl ve vztahu k základním koncentracím HDL-cholesterolu [38].

O pravděpodobném protektivním účinku HDL-cholesterolu se ví poměrně dlouho, ale klíčové bylo zjištění, že plazmatické koncentrace HDL-cholesterolu inverzně korelují s výskytem ICHS [39]. Z nefarmakologických postupů se doporučuje dostatek fyzické aktivity a nekuřáctví. Příznivě působí také malé dávky alkoholu.

Z léků nejvíce zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu niacin. Zvyšuje jeho produkci, ale i inhibuje jeho metabolismus. Je-li tolerován, zvyšuje HDL-cholesterol až o 30 %. V kombinaci se statiny niacin zastaví ztluštění intimy-medie karotických tepen a podporuje regresii aterosklerotických plátů [40–41].

## Závěr

Budoucnost léčby dyslipidemií není pouze v hledání nových účinných léků, ale ve využití potenciálu léků, které máme k dispozici. K dosažení cílových hodnot je třeba bez obav přistoupit ke kombináční léčbě. V současné době je běžná kombinace statin/ezetimib, statin/fibrát, je možná i kombinace statin/fibrát/ezetimib. V brzké době lze na trhu očekávat i prověřený niacin (niacin/laropiprant), který významně obohatí možnosti kombináční léčby.

## Literatura

- Ballantyne C. Evolving concepts and a new approach for management of hyperlipidemia. *Eur Heart J* 2002; 4: J1–J3.
- Joint Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Report of the Joint national Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 256–261.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Report of the National Cholesterol Education program Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36–69.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S et al for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- Kastelein J, van Dam MJ. A new role for combination therapy in lipid management. *Br J Cardiol* 2001; 8: 639–653.
- EuroAspire II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: Principal results from EuroAspire II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
- Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20mg compared with rosuvastatin 10mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 547–559.
- Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering therapies: Implication for treatment. *Ann Intern Med* 1996; 125: 990–1000.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
- Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an update review of its clinical efficacy in the management of dyslipidemia. *Drugs* 2002; 62: 1909–1944.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
- De Faire U, Ericsson CG, Grip L et al. Secondary preventive potential of lipid-lowering drugs. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Interventional Trial (BECAIT). *Eur Heart J* 1996; 17: 37–42.
- The FIELD Study Investigators. Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 26: 1849–1861.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on The need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687–1697.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
- Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patient with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. *Clin Pract* 2008; 62: 1959–1970.
- Darkes MJM, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 67–76.
- van Heek M, Farley C, Compton DS et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1748–1754.
- Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–1948.
- Bays HE, Moore PB, Drehobl MA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209–1230.
- Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J* 2001; Suppl. E: E 11–16.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Konstantidou HA et al. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 608–613.
- Jones PH, Davison MH. Reporting rates of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.
- Carlson LA, Resenheimer G. Reduction of mortality in the Stockholm ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 233: 405–418.
- Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
- Davidson M, Mc Garry T, Bettis R et al. Ezetimibe coadministered with Simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–2134.
- Farnier M, Freeman MW, Macdonell G et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 897–905.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J* 1998; 19: A24–30.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The residual risk initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 890–896.
- Barter P, Kastelein J, Nunn A et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered question. *Atherosclerosis* 2003; 168: 195–211.
- Taylor AJ, Sullengerger LE, Lee HJ et al. Arterial Biology for the investigation of the Treatment Effect of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo – controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *Eng J Med* 2001; 345: 1583–1592.

Doručeno do redakce 23. 10. 2009

Přijato po recenzi 24. 11. 2009

**doc. MUDr. Václav Chaloupka, CSc.**  
Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice  
vchaloup@fnbrno.cz