

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

**SROVNÁNÍ BIOCHEMICKÉHO PROFILU PLAZMY
U PACIENTŮ S DYSLIPIDÉMIÍ A DIABETES MELLITUS
2. TYPU PO PODÁNÍ MDOC (CHOLURON).**

Diplomová práce

HRADEC KRÁLOVÉ 2007

IVANA VACULÍKOVÁ

Tato diplomová práce vznikla na základě údajů z databáze Prof. MUDr. Karla Martiníka DrSc. pod odborným vedením Doc. RNDr. Vladimíra Semeckého CSc. Poděkování patří Doc. RNDr. Petru Klemmerovi CSc., který se cennými radami podílel na zpracování výsledkové části a především rodině a kamarádům, kteří mi byli oporou po celou dobu studia.

OBSAH

1 ÚVOD	5
2 CÍL	9
3 TEORETICKÁ ČÁST	10
3.1 DYSLIPIDÉMIE	10
3.1.1 Lipidy a lipoproteiny	10
3.1.2 Etiologie dyslipidemií	11
3.1.3 Klasifikace dyslipidemií	11
3.1.4 Klinický obraz dyslipidemií	13
3.1.5 Dyslipidémie a ateroskleróza	14
3.1.6 Rizikové faktory aterogeneze	14
3.1.7 Zhodnocení rizik pacienta	15
3.1.8 Postup vyšetření u pacienta s dyslipidemií	16
3.1.9 Cílové hodnoty plazmatických lipidů	18
3.1.10 Zásady léčby dyslipidemií	19
3.1.10.1 Nefarmakologická léčba dyslipidemií	19
3.1.10.1.1 Dietní léčba	19
3.1.10.1.2 Snížení tělesné hmotnosti	20
3.1.10.1.3 Tělesná aktivita	20
3.1.10.2 Farmakoterapie dyslipidemií	20
3.1.10.2.1 Snižování hladiny LDL cholesterolu	20
3.1.10.2.2 Postupy snižující hladinu lipoproteinu(a)	26
3.1.10.2.3 Postupy zvyšující hladinu HDL cholesterolu, či jinak potencující zpětný transport cholesterolu	27
3.1.10.2.4 Postupy snižující hladinu triacylglycerolů	29
3.1.10.2.5 Léčba dalších ovlivnitelných rizikových faktorů	30
3.1.10.3 Vyšetření nejbližších příbuzných pacienta	30
3.1.10.4 Algoritmus vyšetření	30
3.1.11 Prognóza pacienta	30
3.2 MDOC.....	34
3.2.1 Identifikační údaje	34

3.2.2 Chemická forma MDOC	34
3.2.3 Provedení	35
3.2.4.Dávkování	35
3.2.5 Zamýšlený účel	35
3.2.6 MDOC a hypercholesterolemie	36
4 SOUBOR PACIENTŮ	38
4.1 Kritéria souboru	38
4.2.Laboratorní markery	38
4.3.Zpracování výsledků	39
4.4.Referenční hodnoty markerů	40
5 VÝSLEDKY	41
5.1 Výsledky hodnoceného souboru pacientů	41
6 POROVNÁNÍ SOUBORŮ	48
7 DISKUSE	50
8 ZÁVĚR	51
9 SUMMARY	55
10 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	58
11 LITERATURA	60

1 ÚVOD

Kardiovaskulární onemocnění patří mezi hlavní příčiny předčasného úmrtí a invalidity ve vyspělých zemích světa a ve velké míře se podílí na zvyšování nákladů na zdravotní péči. Ročně zemře na KVO 17,5 mil lidí; na Českou Republiku připadá 66 tis. úmrtí za rok, což znamená každých 9 min 1 člověk.

Podkladem pro rozvoj KVO je obvykle ateroskleróza – onemocnění, které „tíše“ progreduje od dětství po řadu let. V současné době je známo mnoho rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost jejího rozvoje. Je přitom důležité si uvědomit, že při současném působení několika rizikových faktorů se jejich nepříznivý vliv násobí. Rozvojem aterosklerózy jsou proto ohroženi především pacienti, u nichž je přítomno několik rizikových faktorů současně. Především u mužů nad 45 let s pozitivní rodinnou anamnézou lze předpokládat obecně rychlejší rozvoj aterosklerózy. Nezdravé stravovací návyky, kouření, nedostatek pohybu, stres, to vše vede k rozvoji tzv. metabolického syndromu, jehož příčinami jsou dyslipidémie, arteriální hypertenze, obezita, diabetes mellitus a právě tyto faktory nebezpečně zvyšují možnost KVO.¹

V posledních letech se velmi intenzivně zkoumá vliv léčby dyslipidémie u pacientů s diabetes mellitus II. typu a s metabolickým syndromem. Tak jako v ostatních rozvinutých zemích světa, tak i v České republice stoupá výskyt diabetes mellitus typu 2, nyní se vyskytuje asi u 4 – 10 % populace (Vlasáková et Adámková 2004). Metabolický syndrom postihuje v ČR 25% žen a 32% mužů ve věku do 65 let (Adámková 2006).²²

Metabolický syndrom (synonyma: syndrom X, syndrom inzulínové rezistence, Reavenův syndrom, Kaplanův „smrtící kvartet“) je definován jako soubor klinických projevů a odchylek, které zvyšují riziko aterosklerózy, zejména ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a ischemické choroby dolních končetin. Zahrnuje hyperinzulinémii, inzulínovou rezistenci, poruchu glukózové tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu, obezitu centrálního typu, dyslipoproteinémii, arteriální hypertenzi, hyperurikémii, poruchy koagulace.^{24,25} Někteří autoři zahrnují do syndromu i jiné symptomy jako je mikroalbuminurie, hyperhomocysteinémie, ovariální hyperandrogenismus, hirsutismus a změny složení mastných kyselin v sérových a tkáňových fosfolipidech. U nemocných s metabolickým syndromem jsou narušeny mechanismy zodpovědné za udržení normální glukózové homeostázy, a jsou pravidelně nacházeny u diabetu mellitu 2. typu - normální sekrece inzulínu, normální účinek inzulínu v cílových tkáních (v játrech suprese produkce

glukózy a ve svalech stimulace odsunu glukózy), normální non–inzulin–dependentní transport glukózy²⁶. Tento syndrom je klinicky významný a je asociován se vznikem diabetu mellitu 2. typu a s progresí aterosklerózy. Z hlediska aterosklerózy jsou diabetici 2. typu s negativní anamnézou infarktu myokardu ve stejně rizikové skupině jako nediabetici po infarktu myokardu.²⁷

Inzulínová rezistence je charakterizovaná poruchou účinku inzulínu v cílové tkáni, kdy normální koncentrace inzulínu vyvolává sníženou metabolickou odpověď. Samotná inzulínová rezistence bez poruchy sekrece inzulínu však nestačí k manifestaci diabetu mellitu 2. typu. U většiny nemocných je pravděpodobně prvotní abnormalitou stoupající inzulínová rezistence, která vede k postupně se zvětšující hyperinzulinémii a poruše sekrece inzulínu v β - buňkách pankreatu.^{28,29,30} Právě hyperinzulinémie způsobuje některé cesty v metabolismu lipidů, proteinů, nukleových kyselin a minerálů, které jsou patrně závažnější než samotná hyperglykémie.^{31,29,30} Většinou je diabetes 2. typu diagnostikován náhodně a často již ve stádiu pokročilých cévních makroangiopatických a mikroangiopatických komplikací (až ve 30% případů). Podle studie UKPDS dochází v průběhu onemocnění k postupnému snižování sekreční kapacity β -buněk (i v závislosti s věkem) a tento pokles je nezávislý na zvoleném terapeutickém režimu (dieta, metformin a deriváty sulfonylurey).

Dyslipidémie je souhrnné označení pro celou škálu odchylek tukového metabolismu, které vedou ke zvýšení prokoagulačně a proaterogenně působících lipoproteinů a jsou nedílnou součástí metabolického syndromu. Při metabolickém syndromu se pravidelně nachází hypertriacylglycerolémie, postprandiální hyperlipidémie, vyšší hladina VLDL a TG, nižší hladina HDL cholesterolu, malé denzní LDL, vyšší apo B a nižší apo A1.³² Vlivem inzulínové rezistence dochází ke zvýšené tvorbě triacylglycerolů, která je dána vyšším přísunem mastných kyselin do jater při zvýšené lipolýze v tukové tkáni (hormon sensitivní lipáza v tukové tkáni není suprimována inzulínem). Hypertriacylglycerolémie je asociována s hyperkoagulabilitou a poruchou fibrinolýzy (vyšší hladina inhibitoru tkáňového aktivátoru plasminogenu 1, zvýšení faktoru VII atp.).³³ Hladina celkového cholesterolu nemusí být inzulínovou rezistencí ovlivněna. Snížení HDL cholesterolu při normálním celkovém cholesterolu je spojeno s dvojnásobným rizikem ICHS a čtyřnásobným rizikem kardiovaskulární mortality u diabetiků 2. typu.³⁴ Jak ukazují výsledky rozsáhlých studií (4S, LIPIDS, CARE, HPS a dalších), hypolipidemická léčba zlepšuje prognózu nemocných, snižuje kardiovaskulární riziko a výskyt cévních mozkových příhod u nemocných.

Rozhodnutí o léčbě hyperlipoproteinémií vychází z posouzení celkového kardiovaskulárního rizika; při určování tohoto rizika se musí vzít v úvahu všechny rizikové

faktory, které se u daného pacienta vyskytují. Podle úrovně rizika se pacienti nejčastěji zařazují do tří kategorií podle toho, zda pravděpodobnost vzniku koronární příhody v příštích 10 letech je u nich větší než 20 % (vysoké riziko), v rozmezí 10–20 % (střední riziko) nebo menší než 10 % (nízké riziko). Nejzávažnějším faktorem, který určuje zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod, je přítomnost klinicky manifestní aterosklerózy (ICHS, ICHDK nebo CMP). Tito pacienti – tedy osoby v sekundární prevenci – mají mnohonásobně vyšší riziko další příhody než osoby bez prokazatelné aterosklerózy; desetileté riziko další příhody u nich téměř vždy přesahuje 20 %.¹²

Otázka dosažení cílových hodnot plazmatických lipidů je složitá a stále jsou diskutovány hranice hodnot jednotlivých markerů. Hodnoty jednotlivých parametrů se vzájemně liší mezi jednotlivými zeměmi a navíc se v čase zpřísňují. Praktické vodítko pro určení cílových hodnot plazmatických lipidů představují různá národní a mezinárodní doporučení odborných společností. Tato doporučení jsou vždy vypracována skupinami předních odborníků v dané oblasti a vycházejí z pečlivého zvážení všech poznatků současné medicíny.¹

V České republice v současnosti platí doporučení „Prevence ICHS v dospělém věku“ z roku 2000, která stanovují cílové koncentrace pro celkový cholesterol < 5,0 mmol/l a pro LDL cholesterol < 3,0 mmol/l. Nová evropská doporučení jsou však pro nejrizikovější pacienty (osoby s ICHS nebo diabetem) ještě nižší – celkový cholesterol < 4,5 mmol/l a pro LDL cholesterol < 2,5 mmol/l. Česká ani evropská doporučení – na rozdíl od doporučení amerických – nestanovují triglyceridy ani HDL cholesterol jako cíle léčby. Vzhledem k jejich prokazatelnému vlivu na KVO jsou však tyto odchylky léčeny, především u vysoce rizikových pacientů. U dyslipidemiků s metabolického syndromem se za cílové považují již zmíněné hodnoty triglyceridů < 2,0 mmol/l a HDL cholesterolu > 1,0 mmol/l.¹²

V léčbě DLP jsou v současné době využívány tři hlavní postupy: dietní léčba, režimová opatření a podávání léků, které snižují koncentraci tukových látek v krvi – hypolipidemik. Na úrovni rizika KVO však závisí volba léčebných prostředků: ve skupinách s nízkým rizikem mají své místo především dietní a režimová opatření. Naopak u vysoce rizikových osob je nezbytné co nejúčinnější omezení všech ovlivnitelných rizikových faktorů všemi prostředky, režimovými i farmakologickými. Bylo opakovaně prokázáno, že tento přístup je schopen další rozvoj aterosklerotického postižení cév nejen zpomalit, ale dokonce zcela zastavit.^{1,2,3}

V současné době se nejvíce používají statiny a fibráty a v menší míře též pryskyřice; v nedávné době byl na náš trh uveden první zástupce nové skupiny hypolipidemik – ezetimib.

Statiny jsou nejpředepisovanější skupinou hypolipidemik; právě s těmito léky byly provedeny velké klinické studie, které prokázaly snížení úmrtnosti u pacientů při léčbě hyperlipidemií. Fibráty se užívají především v léčbě kombinované hyperlipidémie a u hypertriglyceridemií. Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin) jsou v léčbě hyperlipidemií používány nejdéle. Způsobují zvýšené ztráty cholesterolu a používají se u izolované hypercholesterolemie. Jde o jediná hypolipidemika, která je možno použít u těhotných žen a u dětí. Nemají závažné nežádoucí účinky, ale jejich použití je omezeno poměrně špatnou snášenlivostí, především ze strany gastrointestinálního traktu (zácpa). Inhibitory vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě představují zcela novou skupinu hypolipidemik. První lék z této skupiny – ezetimib – je již u nás pod názvem Ezetrol registrován a slaví velké úspěchy v rámci kombinované terapie se statiny.¹

Další možnost se otvírá při užívání MDOC jako nutraceutika. Předpokládá se, že tato látka při perorálním podání snižuje absorpci cholesterolu. Vzhledem k tomu, že se jedná o netoxický, nedráždivý, plně biodegradabilní polysacharid celulózy, bylo by možné v kombinované terapii např. se statiny dosahovat uspokojivých hladin tukových markerů a zároveň by nedocházelo k obtížím GIT, jako je tomu např. u pryskyřic.

Vhodným nástrojem současného ovlivnění hypertenze a dyslipidémie u DM II. typu se zdá být kombinace sartanu se statiny. Sartany, inhibitory AT₁ receptorů pro angiotenzin II, se s výhodou využívají pro léčbu hypertenze a to především diabetiků II. typu s diabetickou nefropatií, pro svůj nefroprotektivní účinek, který je nezávislý na snížení systémového krevního tlaku. Především novější generace je nazývána kardiometabolickými sartany. Kromě inhibice AT₁ receptorů selektivně modulují účinek PPAR γ . Jejich výhodou na rozdíl od thiazolidindionů je, že nemají nežádoucí účinky na adipogenezi, hmotnost a retenci tekutin. Sartany zřejmě redukuje výskyt velkých kardiovaskulárních příhod, ověření této teorie je očekáváno v právě probíhajících velkých studiích.³⁵

Účinek léčby nezávisí pouze na použitých léčebných postupech, ale do značné míry také na typu DLP a na dodržování diety a režimových změn, především na pohybové aktivitě. Lze však říci, že při současném dodržování doporučené diety lze podáváním moderních přípravků dosáhnout snížení koncentrací cholesterolu o 35–50 % a při kombinaci několika léků až o 65–70 %. Tento účinek je u naprosté většiny pacientů s hyperlipoproteinemií dostatečný.³

2 CÍL

Zhodnotit porovnávané funkční a laboratorní parametry u vybraných jedinců (kompenzovaní diabetici II. typu léčení statiny) a zjistit odchylky těchto parametrů v průběhu podávání nutraceutika MDOC s pracovním názvem Choluron.

Porovnat vybrané parametry s klinickou studií – Účinek MDOC aplikované jako nutraceutikum na hodnoty cholesterolu a glukózy v séru osob s mírným stupněm dyslipidémie (30.6. 2005, nepublikovaná zpráva klinického hodnocení firmy Alltracel).

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 DYSLIPIDÉMIE

Dyslipidémie (DLP, dyslipoproteinémie; dříve hyperlipoproteinémie) jsou definovány jako poruchy v metabolismu tuků; často vznikají v souvislosti s jiným onemocněním, které ovlivňuje lipidový metabolismus. Jsou charakterizovány patologicky zvýšenou nebo sníženou hladinou lipidů a lipoproteinů v plasmě. Vznikají důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, které zajišťují plasmatický transport tukových látek (cholesterolu, triglyceridů, fosfolipidů a mastných kyselin).¹

3.1.1 LIPIDY A LIPOPROTEINY

Lipidy jsou látky rozpustné v tucích. V krvi cirkulují ve formě lipoproteinů, částic s hydrofilním povrchem, skládající se z vrstvy fosfolipidů a bílkovinných apolipoproteinů (aktivujících metabolické pochody) a z jádra složeného z triacylglyceridů a esterů cholesterolu. Třídí se dle hustoty – čím je obsah tuků v lipoproteinu vyšší, tím je jeho hustota nižší. Dělí se na :

- lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL)
- lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL)
- lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL)

Chylomikrony se skládají převážně z triglyceridů (tj. tuků) obsažených v potravě; strava s vysokým obsahem tuků tudíž zvyšuje hladinu chylomikronů v krvi. Lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL) jsou rovněž bohaté na triglyceridy, jejich hladina v krvi však nezávisí na obsahu tuků v potravě. Obsahují asi 10-15 % celkového obsahu cholesterolu v krvi. Lipoproteiny s nízkou hustotou obsahují 60-70 % celkového množství cholesterolu a dodávají cholesterol z jater do periferních tkání k tvorbě buněčné membrány a k syntéze steroidních hormonů. Jedná se o jedny z nejrizikovějších částic. Díky pomalému vychytávání játry a malému objemu mohou snadno pronikat do subendoteliálního prostoru, kde jsou oxidovány a glykosilovány. Takto modifikované LDL jsou fagocytovány makrofágy a stávají se podkladem pěnových buněk a budoucího plátu. Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) se často označují jako dobrý cholesterol, protože odvádějí cholesterol z tkání cévní stěny do jater, kde je odbouráván. HDL obsahují 20-30 % celkového množství cholesterolu.

Jejich vysoká hladina v krvi je žádoucí, neboť svědčí o tom, že cholesterol je odnímán tkáním cévní stěny, kde nejčastěji dochází ke vzniku aterosklerózy.²⁰

3.1.2 ETIOLOGIE DYSLIPIDÉMIÍ

Většina DLP je podmíněna dědičnou, geneticky podmíněnou poruchou metabolismu lipoproteinů; jsou proto označovány jako primární dyslipidémie. Na vzniku DLP se však výrazně podílejí i faktory zevního prostředí, především nevhodná dieta, nedostatek tělesného pohybu, nadměrná spotřeba alkoholu, nadváha a kouření. Klinický i laboratorní obraz DLP je tedy vždy kombinací genetických faktorů a vlivů zevního prostředí; vzájemný podíl těchto vlivů se u jednotlivých typů DLP liší. Dědičnost DLP je různá, v menšině případů monogenní (klasickým příkladem je familiární hypercholesterolemie), většinou však polygenní.

Z klinického hlediska má dědičný charakter DLP zásadní význam. Příbuzní pacientů s DLP jsou totiž obdobnou poruchou ohroženi podstatně více než běžná populace. Pouze menšina DLP vzniká v důsledku jiné poruchy nebo choroby - hepatopatie, etylismus, dekompenzace diabetu mellitu, hypotyreóza, renální insuficience, nefrotický syndrom a další – a jsou označovány jako dyslipidémie sekundární.²

3.1.3 KLASIFIKACE DYSLIPIDÉMIÍ

3.1.3.1 HRANICE NORMY PLAZMATICKÝCH LIPIDŮ

Při posuzování typu a závažnosti DLP hrají důležitou roli hranice normálních koncentrací lipidů v krvi, které se při hodnocení používají. Tyto hranice jsou arbitrární, mezi různými zeměmi a geografickými oblastmi se navzájem liší a navíc se v čase zpříšňují. V České republice se v současné době za hranice normy považují tyto koncentrace plazmatických lipidů: Celkový cholesterol <5,0 mmol/l

LDL cholesterol <3,0 mmol/l

Triglyceridy <2,0 mmol/l

HDL cholesterol >1,0 mmol/l⁷

3.1.3.2 KLASIFIKACE PODLE EAS Z ROKU 1992

Z několika možností třídění DLP je v klinické praxi nejvíce rozšířena klasifikace Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 1992, která je jednoduchá a pro praxi v zásadě dostatečná. Tato klasifikace dělí DLP do tří skupin:

- **Izolovaná hypercholesterolemie** - zvýšení koncentrace celkového cholesterolu při normální koncentraci triglyceridů
- **Smíšená hyperlipidémie** - současné zvýšení koncentrace celkového cholesterolu i triglyceridů
- **Izolovaná hypertriglyceridémie** - zvýšení koncentrace triglyceridů při normální koncentraci celkového cholesterolu

K této klasifikaci je však nutné doplnit posouzení koncentrace HDLcholesterolu, který zajišťuje tzv. reverzní transport cholesterolu z tkání do jater a má výrazný antiaterogenní efekt; snížené hodnoty jsou spojeny se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Dále je nutné zmínit dyslipidémii metabolického syndromu (jinak též diabetickou DLP), která je charakterizovaná hypertriglyceridemií (obvykle mírnou) a snížením HDL cholesterolu. Koncentrace LDL cholesterolu jsou u této DLP často jen mírně zvýšené nebo dokonce normální; je zde však výrazně zvýšené zastoupení tzv. „malých denzních“ LDL částic, které jsou vysoce aterogenní.

Dříve velmi rozšířená Fredricksonova klasifikace DLP (přijata také WHO) dnes již není běžně používána.¹

3.1.3.3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA DYSLIPIDEMIÍ

V rámci klasifikace DLP je nezbytné vyloučit přítomnost sekundárních dyslipidemií, i když jejich výskyt v klinické praxi není příliš vysoký. Sekundární DLP mohou vznikat v důsledku hypotyreózy, renální insuficience, nefrotického syndromu, těžších jaterních onemocnění (především pokud jsou spojena s cholestázou) a některých dalších vzácnějších chorob. V této skupině bývá také často uváděna tzv. diabetická dyslipidémie, která se vyskytuje u diabetu mellitu 2. typu. Také etylismus je často provázen dyslipidemií (obvykle smíšená hyperlipidémie s převahou zvýšení triglyceridů).¹

3.1.3.4 ETIOPATOGENETICKÁ KLASIFIKACE DYSLIPIDEMIÍ

Snaha o pochopení mechanismu rozvoje dyslipidemií spolu s výsledky molekulárně biologických výzkumů vedly k objevu genetických odchylek, které jsou zodpovědné za rozvoj některých dyslipidemií. Tyto objevy daly základ etiopatogenetické klasifikaci DLP, která byla ještě v nedávné době považována za velmi perspektivní. I přes intenzivní úsilí však genetický podklad může být dokázán pouze u menšiny dyslipidemií. Je to především proto, že

naprostá většina DLP je podmíněna polygenně, a k rozvoji dyslipidémie přispívá velké množství genů, z nichž každý má sám o sobě většinou jen nevelký vliv. Etiopatogenetická klasifikace tak u většiny DLP není schopna identifikovat žádnou „rozhodující“ odchylku, která by určovala rozhodování o léčbě nebo by (výhledově) mohla být cílem genové terapie. Hlavním přínosem etiopatogenetické klasifikace je proto především pochopení patogeneze familiární hypercholesterolemie, a dále popis některých velmi vzácných monogenně podmíněných dyslipidemií

Familiární hypercholesterolemie je monogenní, autozomálně dominantně přenášená porucha, která vede k poruše funkce LDL receptorů. Je spojena s výrazným (u homozygotů extrémním) zvýšením celkového a LDL cholesterolu při normálních nebo hraničních hodnotách TG. Pacienti jsou ohroženi velmi časným rozvojem aterosklerózy (často již po 20. roku života), často jsou přítomny xantomy a xantelasmata. Heterozygotní forma se vyskytuje s frekvencí přibližně 1:500, což odpovídá přibližně 20 000 postižených osob v České republice.

Polygenní hypercholesterolemie – jak z názvu vyplývá, jedná se o polygenně podmíněnou poruchu s mírnějším zvýšením celkového a LDL cholesterolu (celkový cholesterol obvykle v rozmezí 5,5 – 8 mmol/l); hodnoty triglyceridů a HDL cholesterolu bývají v normě. Pacienti mají dvoj - až trojnásobně zvýšené kardiovaskulární riziko. Xantomy nejsou přítomné, xantelesmata se mohou vyskytovat.

Familiární kombinovaná hyperlipidémie (FKH) je nejčastější z etiopatogeneticky definovaných DLP; její výskyt se v České republice odhaduje na 100 000 až 200 000 nemocných. Jedná se o polygenně podmíněnou poruchu, jejímž podkladem je patologicky zvýšená syntéza apolipoproteinu B a v důsledku toho nadprodukce VLDL částic v játrech. Na rozvoji této poruchy se významně podílejí také faktory zevního prostředí – především nevhodná dieta, nadváha a nadměrná spotřeba alkoholu. Pacienti mají zvýšené koncentrace cholesterolu i triglyceridů; často je též přítomno snížení hladiny HDL cholesterolu.¹

3.1.4 KLINICKÝ OBRAZ DYSLIPIDEMIÍ

Hlavním klinickým projevem DLP jsou klinické manifestace aterosklerózy v různých lokalizacích – především ICHS, cerebrovaskulární příhody a ICHDK. Jedná se o projevy

pozdní, které jsou výsledkem dlouhodobého působení dyslipidémie. DLP s výraznou hypertriglyceridemií se mohou projevit také opakovanými atakami akutní pankreatitidy.

Jinak jsou klinické projevy DLP poměrně chudé - zahrnují rozvoj arcus senilis corneae v mladším věku, xanthesmata palpebrarum a kožní a šlachové xantomy. V preklinickém stadiu rozvoje aterosklerózy mohou být patrné šelesty nad velkými tepnami (především nad karotidami a stehenními tepnami) nebo oslabené periferní pulzace.²

3.1.5 DYSLIPIDÉMIE A ATEROSKLERÓZA

Klinickým důsledkem DLP je ateroskleróza, což je progresivní, zánětlivě-degenerativní onemocnění, postihující vnitřní stěnu periferního cévního systému. V iniciální fázi se uvnitř cévní stěny vytvoří a roste aterómový plát, po jehož ruptuře nasedá na patologicky změněnou cévu trombus. Oba tyto procesy jsou společně označovány jako aterotrombóza. První teorie vzniku aterosklerózy sahají do začátku 20. století a prošly mnoha revizemi (lipidová hypotéza, zánětlivá, infekční a další). V dnešní době se považuje za základní podmínku vzniku aterosklerózy dysfunkce endotelu. Výsledkem dysfunkce endotelu je vasokonstrikce cév, zánět a trombóza, které na základě následných patofyziologických mechanismů vedou k rozvoji aterogenezy. Iniciální reakce na endoteliální poruchu (a to migrace monocytů do místa poškození, jejich průnik do nitra cévní stěny a změna na makrofágy) je zcela fyziologická a odpovídá obranným mechanismům organismu. Poškozenou cévní stěnou ale pronikají i LDL částice (lipoproteiny s nízkou hustotou), které jsou následně pohlcovány makrofágy. Tím vznikají pěnové buňky a iniciuje se patologická změna cévní stěny – formace fibrózního plátu. Z klinického pohledu má význam členění aterosklerotického plátu na stabilní a nestabilní. Zatímco stabilní plát obsahuje jen malé množství lipidů a silnou svalovou „slupku“ a nemá tendenci k ruptuře, obsahuje nestabilní plát velké množství tukových částic a je kryt jen slabou vrstvou vaziva s vysokým obsahem zánětlivých elementů. Tento nestabilní plát má sklon k ruptuře a tvorbě nasedajícího trombu, obturujícího lumen cévy.²

3.1.6 RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROGENEZE

Ateroskleróza je onemocnění multifaktoriální a v současné době je kromě DLP známo mnoho dalších rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost jejího rozvoje. Při současném působení několika RF se jejich nepříznivý vliv nesčítá, ale násobí. Rozvojem aterosklerózy jsou proto ohroženi především pacienti, u kterých je přítomno několik rizikových faktorů současně.¹

3.1.6.1 RIZIKOVÉ FAKTORY ROZVOJE ATEROSKLERÓZY

3.1.6.1.1 Rizikové faktory neovlivnitelné

- věk - za rizikový z hlediska ICHS se považuje věk nad 45 let u mužů a nad 55 let u žen
- pohlaví - muži jsou aterosklerózou postiženi častěji než ženy ve fertilním věku
- rodinná zátěž - výskyt závažných projevů aterosklerózy (AIM, CMP, ICHDK nebo náhlé srdeční smrti) ve věku do 55 let u mužských příbuzných a do 65 let u ženských příbuzných osob prvního stupně

3.1.6.1.2 Rizikové faktory ovlivnitelné

- dyslipoproteinémie
- arteriální hypertenze
- diabetes mellitus
- syndrom inzulinové rezistence
- obezita
- kouření
- nedostatek tělesného pohybu - a to i bez přítomnosti nadváhy
- dlouhodobé duševní napětí – stres

Kromě „klasických“ rizikových faktorů jsou často uváděny i některé další – a stále jsou studovány faktory nové. Jedná se většinou o různé laboratorní ukazatele zánětlivé aktivity (CRP), protrombotického stavu, hyperhomocysteinémie a další. I když existují některé dílčí doklady, které svědčí pro jejich úlohu jako RF aterogeneze, jednoznačné důkazy zatím k dispozici nejsou.

3.1.7 ZHODNOCENÍ RIZIK PACIENTA

Multifaktoriální etiologie aterosklerózy má však zásadní důsledky nejen pro diagnostiku, ale také pro léčbu pacientů. Hlavním cílem léčby DLP je snížení rizika kardiovaskulárních příhod - riziko nezávisí pouze na dyslipidémii, ale také na všech dalších RF aterogeneze. Léčba pacientů s DLP proto nesmí být omezena na léčbu vlastní dyslipidémie, ale musí zahrnovat i účinné ovlivnění všech ostatních ovlivnitelných rizikových faktorů, pokud jsou přítomny. K vyjádření úrovně tohoto rizika u daného pacienta se podle nových evropských doporučení používá pravděpodobnost (riziko) úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech. Podle úrovně rizika jsou pacienti zařazeni do dvou kategorií podle toho, jestli pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v příštích 10 letech je u nich 5% (vysoké riziko), nebo <5 % (nízké až střední riziko).

Zodpovědná péče o pacienty s DLP se proto skládá z několika bodů:

- stanovení typu a závažnosti vlastní DLP
- posouzení výskytu dalších rizikových faktorů aterogeneze a stanovení celkového rizika kardiovaskulárních příhod
- určení cílových hodnot plazmatických lipidů a výběru přiměřených léčebných prostředků pro jejich dosažení
- léčby všech dalších ovlivnitelných rizikových faktorů
- vyšetření nejbližších příbuzných pacienta (vzhledem k dědičnosti většiny DLP)⁴

3.1.8 POSTUP VYŠETŘENÍ U PACIENTA S DYSLIPIDÉMIÍ

Cílem vyšetření je stanovení typu a závažnosti DLP, vyloučení sekundární etiologie DLP, posouzení dalších RF aterogeneze a odhad celkového rizika rozvoje aterosklerózy. Vyšetření sestává z obvyklých součástí - anamnézy, cíleného fyzikálního vyšetření a laboratorního vyšetření; v indikovaných případech je možno použít též další pomocné vyšetřovací metody. Na základě zhodnocení těchto údajů se rozhoduje o léčbě a výběru léčebných prostředků.³

3.1.8.1 ANAMNÉZA

Anamnéza je zaměřena na přítomnost uvedených RF aterogeneze (včetně podrobného posouzení rodinné zátěže)

- na dietní zvyklosti a pohybový režim
- věk
- pohlaví
- angina pectoris, infarkt myokardu, CMP, intermitentní klaudikace, TIA, aneurysma aorty či jiné objektivní znaky aterosklerózy
- infarkt myokardu či CMP ve věku do 55 let u mužských příbuzných a do 65 let u ženských příbuzných osob prvního stupně
- přítomnost arteriální hypertenze
- přítomnost diabetu
- kuřácká anamnéza: druh kouření, délka kouření, počet cigaret denně
- intenzita a frekvence fyzické aktivity
- stravovací návyky
- údaje o dalších závažných chorobách

- farmakologická anamnéza – cíleně se pátrá po užívání hypolipidemik, antihypertenzív, antitrombotické a antidiabetické medikace, kontraceptiv³

3.1.8.2 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

V rámci vyšetření lipidového spektra se stanovuje:

- Celkový cholesterol
- Triglyceridy
- HDL cholesterol

Koncentrace LDL cholesterolu je obvykle stanovena výpočtem z předchozích údajů pomocí Friedewaldovy rovnice; výpočet je však možno použít pouze v případě, že koncentrace triglyceridů nepřesahuje 4,5 mmol/l. V současné době však již začíná být dostupné i přímé stanovení koncentrace LDL cholesterolu.

Laboratorní diagnostika dyslipidemií se opírá o nejméně 2 odběry krve, které jsou provedeny vždy po 12-14 hodinovém lačnění, v časovém odstupu 1 - 8 týdnů a s dostatečným odstupem od závažnějších interkurentních onemocnění. Další laboratorní vyšetření se provádí k vyloučení některých závažnějších onemocnění a k vyloučení sekundární příčiny dyslipidémie: TSH (k vyloučení hypotyreózy), glykémie, renálních funkcí a jaterních testů. Důležité je pátrání po diabetu mellitu a hypotyreóze, protože záchyt těchto chorob - dosud asymptomatických a nediagnostikovaných - je v rámci lipidologického vyšetření poměrně častý. Před zahájením farmakoterapie je třeba vyšetřit jaterní enzymy (AST a ALT) a hladinu CK.⁷

3.1.8.2.1 ZÁSADY PRO ODBĚR KRVE A INTERPRETACE LABORATORNÍCH VÝSLEDKŮ

Odběr na stanovení celkového a HDL cholesterolu může být proveden kdykoliv, bez předchozího lačnění. Pro stanovení triglyceridů a podrobnější lipidologické vyšetření je však nezbytný odběr po 12 - 14 hodinách lačnění. Jedná se o delší období, než odpovídá běžně podávané instrukci „od večera“ a jeho dodržení je velmi důležité, protože při kratším lačnění mohou být zjištěné koncentrace triglyceridů (a vypočítaného LDL cholesterolu) zkreslené.³

3.1.8.3 FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Cílené vyšetření u pacientů s DLP je zaměřeno na zjištění tělesné výšky a hmotnosti, krevního tlaku, přítomnosti preklinických projevů aterosklerózy a přítomnosti arcus senilis corneae a xantelasmat očních víček. V rámci posouzení tělesné hmotnosti se stanovuje tzv.

„body-mass index“ - BMI. Dalším jednoduše hodnotitelným parametrem je obvod pasu v cm a poměr pas/boky.

Horní hranice normy krevního tlaku u obecné populace - 140/90 mmHg - je obecně známá; u nemocných s diabetem se však tato hodnota snižuje - 130/80.³

3.1.8.4 DALŠÍ POMOČNÁ VYŠETŘENÍ

Jedná se o následující vyšetření:

- EKG, ev. zátěžové EKG
- ultrazvukové vyšetření tepen
- neinvazivní CT nebo MR angiografie
- angiografie
- lipoprotein (a)
- CRP a další ukazatele zánětu a protrombotické aktivity
- genetické vyšetření

Tato vyšetření jsou indikována pouze výběrově. Jsou prováděna především v rámci podrobnější diagnostiky klinicky manifestní aterosklerózy nebo při odůvodněném podezření na její přítomnost (zátěžové testy, sonografie tepen, angiografie). Někdy jsou však – spolu s uvedenými laboratorními vyšetřeními – doporučována k upřesnění kardiovaskulárního rizika. Je nutné uvést, že tato indikace je zatím spíše výzkumná a není součástí standardních postupů pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika.³

3.1.9 CÍLOVÉ HODNOTY PLAZMATICKÝCH LIPIDŮ

Při rozhodování o léčbě DLP je nezbytné stanovit, jakých hodnot plazmatických lipidů má být dosaženo. Otázka je však poměrně složitá. Cílové hodnoty jsou nutně arbitrární a jsou ovlivněny hledisky nejen odbornými, ale také společenskými a ekonomickými. Snižování cholesterolu zřejmě vede ke snížení kardiovaskulárního rizika téměř u všech skupin osob – od nejvíce ohrožených až po málo rizikové. Největší důraz je kladen na léčbu osob s nejvyšším rizikem. Cílové hodnoty plazmatických lipidů se shodují s hranicemi normálních hodnot:

- Celkový cholesterol <5,0 mmol/l (<4,5 mmol/l)
- LDL cholesterol <3,0 mmol/l (<2,5 mmol/l)
- Triglyceridy <2,0 mmol/l
- HDL cholesterol >1,0 mmol/l;

“Přísnější” hodnoty v závorkách by podle novějších mezinárodních doporučení měly být používány pro osoby s ICHS nebo jinou klinickou manifestací aterosklerózy a pro diabetiky.⁴

3.1.10 ZÁSADY LÉČBY DYSLIPIDÉMIÍ

V léčbě dyslipidemií jsou v současné době využívány tři hlavní postupy, jsou to:

- dietní léčba
- režimová opatření
- podávání léků, které snižující koncentraci tukových látek v krvi – hypolipidemik

Volba těchto léčebných prostředků závisí na úrovni kardiovaskulárního rizika: ve skupinách s nízkým rizikem jsou to především dietní a režimová opatření. Naopak u vysoce rizikových osob je nezbytná intenzivní léčba všemi prostředky, režimovými i farmakologickými; tento postup je volen u pacientů v sekundární prevenci a u diabetiků. V zásadě jsou k léčbě hypolipidemiky indikováni pacienti, kteří mají desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí vyšší než 5%. Bez ohledu na vypočtenou úroveň rizika by dále měly být léčeny osoby s velmi výrazným zvýšením celkového cholesterolu (>8,0 mmol/l) nebo LDL cholesterolu (>6,0 mmol/l).⁴

3.1.10.1 NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA DYSLIPIDÉMIÍ

3.1.10.1.1 DIETNÍ LÉČBA

Energetický příjem pacientů má být odpovídající k dosažení či udržení cílové tělesné hmotnosti. Tuky v potravě by měly být omezeny na 30% energetického příjmu; živočišné tuky by měly představovat maximálně 1/3 všech přijatých tuků a přijatý cholesterol by měl klesnout pod 200 mg/den. Podíl rostlinných tuků (olejů) a rybích tuků by měl být zvýšen na 2/3 celkového příjmu tuků. Zároveň by se měl v potravě zvýšit podíl ovoce a zeleniny, vlákniny, ryb a nízkotučných mléčných produktů.

Preferované jsou glycidy s nízkým glykemickým indexem (a vysokým obsahem vlákniny), denní příjem rafinovaného cukru je doporučeno omezit pod 10%. Spotřebu alkoholu je vhodné výrazně nebo zcela vyloučit; za přijatelnou spotřebu lze považovat 20 g/den u mužů a 10 g/den u žen. Denní příjem kuchyňské soli by měl být omezen na 6 g/den.^{5,6}

3.1.10.1.2 SNÍŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI

U pacientů s nadváhou či obeznicí je cílem snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5 - 10% s týdenní redukcí o 0,5 – 1 kg. Tohoto cíle může být dosaženo změnou stravování, pohybem a snížením kalorického příjmu o 500 – 800 kcal. Pro terapii je důležité, že snížením hmotnosti o 1 kg dojde zároveň k částečné úpravě lipidových parametrů a to k poklesu TG o 2 – 3%, LDL o 1% a k nárůstu HDL o 2 – 3%.⁵

3.1.10.1.3 TĚLESNÁ AKTIVITA

Pravidelné tělesné cvičení je vhodné u všech pacientů s dyslipidemií, bez ohledu na tělesnou hmotnost. Z hlediska příznivého účinku na hladiny lipidů je vhodné, aby cvičení trvalo 30 - 45 minut 4 - 5x týdně na submaximální úrovni zátěže. Míru tělesné zátěže lze u lidí bez srdečních chorob dobře odhadnout podle tepové frekvence (TF): maximální zátěž je dána číselnou hodnotou $TF = 220 - \text{věk}$ a submaximální zátěž odpovídá 60 - 75% této hodnoty. U kardiaků lze zátěž nejlépe určit na základě zátěžového vyšetření.⁷

3.1.10.2 FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDEMIÍ

Hypolipidemiky jsou léčeni pacienti v sekundární prevenci a s diabetes mellitus, pokud účinek diety a režimových opatření nevede k dosažení cílových hodnot. U osob v primární prevenci ICHS bez diabetu se podávají hypolipidemika, pokud u nich po 3 - 6 měsících dietní a režimové intervence přetrvává desetileté riziko kardiovaskulárního úmrtí vyšší než 5%. V současné době jsou u nás k léčbě DLP k dispozici:

- statiny
- fibráty
- sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice)
- ezetimib – blokátor vstřebávání cholesterolu

Současný trend léčby spěje ke kombinované léčbě, kdy se uplatňuje užívání hypolipidemik s nefarmakologickými postupy, v závažnějších případech se jedná o kombinaci různých typů hypolipidemik.¹

3.1.10.2.1 SNIŽOVÁNÍ HLADINY LDL CHOLESTEROLU

Hladina cholesterolu v hepatocytech je v rovnovážném stavu udržována syntézou cholesterolu, vychytáváním cholesterolu receptory LDL, skladováním ve formě esterů a

sekrecí cholesterolu do žluče. V plasmě je hladina LDL kontrolována jak syntézou, tak aktivitou receptorů LDL v játrech. Pokles hladiny cholesterolu v buňce vede k expresi receptoru LDL a hladina cholesterolu v buňce se obnoví, zatímco v plasmě se sníží.

3.1.10.2.1.1 Inhibitory syntézy cholesterolu

Nejúčinnější cestou, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra je blokáda syntézy cholesterolového jádra. Je nutné zabrzdit syntézu v časných fázích steroidogeneze tak, aby nedošlo k nežádoucímu hromadění prekursoru. V praxi jsou užívány **inhibitory hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktázy - statiny** a ve vývoji jsou **inhibitory skvalén-syntázy**, inhibující poslední větev syntézy cholesterolu a neovlivňující tvorbu ostatních produktů řetězce steroidogeneze

3.1.10.2.1.1.1 STATINY

Sníženou syntézou cholesterolu v játrech vedou ke zvýšenému vychytávání cholesterolu z cirkulace. V současné době je na českém trhu dostupných pět molekul statinů (**atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin a simvastatin**), které mají v závislosti na síle identický potenciál pro redukci LDL. Metaanalýza řady studií ukázala, že pokles LDL cholesterolu o 25–35 % po podání statinů je následován 24–37 % poklesem kardiovaskulární úmrtnosti.

Indikace:

- izolovaná hypercholesterolemie
- kombinovaná hyperlipidémie (TG <4,0 mmol/l)

Kontraindikace absolutní:

- gravidita, laktace
- závažné postižení jater

Kontraindikace relativní:

- věk do 18 let
- fertilní věk bez antikoncepce
- renální insuficience (je nutná redukce dávky)
- současná léčba imunosupresivou
- některé lékové kombinace, které mohou interagovat při metabolismu a vylučování

Velmi vzácnou komplikací při léčbě statiny je vznik rhabdomyolýzy. Projevuje se svalovými symptomy a výraznou elevací CK (>10krát horního limitu normy) obvykle se zvýšením kreatininu (pozitivní myoglobin v moči, změna barvy moče).

Rizikové faktory pro vznik myopatie:

Konkomitantní terapie- statin a

- fibrát
- intrakonazol, ketokonazol
- makrolidová ATB
- verapamil a/nebo amiodaron
- grapefruitový džus ve velkém množství
- cyklosporin
- abusus alkoholu

Ostatní příčiny

- věk nad 80 let
- nízká hmotnost léčeného
- multisystémové onemocnění
- polypragmazie
- pooperační období³

Bohužel léčba dostupnými statiny často nevede k dosažení cílových hodnot. To je jedním z důvodů, proč je očekávána nová generace statinů, někdy označovaná jako **superstatiny**. Jejich výhodou je výraznější efekt na snížení LDL cholesterolu a zvýšení hladiny HDL cholesterolu. Mechanismus účinku je stejný, zachován je i vztah mezi dávkou a účinkem. Do praxe je zaveden **rosuvastatin**, jehož registrace se u nás také očekává. Jeho velkou předností je velká terapeutická šíře, v denní dávce 1 mg snižuje LDL cholesterol o 34 %, v dávce 80 mg pak o 65 %. Vzhledem k tomu, že molekula rosuvastatinu je hydrofilní, riziko myopatií je minimální. Díky tomu, že je rosuvastatin vylučován ledvinami v nezměněné podobě, bylo dokumentováno, že se neobjevují interakce na cytochromovém systému. Druhý z nové generace statinů je **pitavastatin**. Ten se zdá být účinnější zejména v ovlivnění hypertriglyceridémie i LDL cholesterolu. Molekula je však lipofilní, takže lze očekávat obdobnou frekvenci výskytu myopatií jako u první generace statinů. Díky tomu, že byl vyvinut v Japonsku a byl dosud testován pouze na asijské populaci, lze očekávat jeho registraci až za několik let.¹⁶

3.1.10.2.1.2 Léky inhibující resorpci žlučových kyselin

Žlučové kyseliny hrají důležitou úlohu v udržování homeostázy cholesterolu. V játrech jsou syntetizovány z cholesterolu a ve žluči jsou vylučovány do duodena, kde pomáhají v trávicím pochodu. Poté jsou v distálním ileu vstřebány a dostávají se zpět portálním oběhem do jater. Vzhledem k tomu, že žlučové kyseliny jsou hlavní eliminační cestou cholesterolu z těla, může zabránění reabsorpce žlučových kyselin výrazně snížit hladinu cholesterolu. Zamezení vstřebání žlučových kyselin lze zajistit dvojím způsobem. Prvým je více než třicet let zavedený postup užívající **pryskyřice** s afinitou ke žlučovým kyselinám, které blokují jejich zpětné vstřebání. Druhý způsob je založen na inhibici transportního systému v ileu (**ileal Na⁺/bile acid cotransporter – IBAT**), umožňujícího vstřebání žlučových kyselin ve střevě. Tato skupina látek je zatím ve stadiu zkoušení. Dá se očekávat lepší snášenlivost a srovnatelný hypolipidemický efekt jako u pryskyřic.¹⁵

3.1.10.2.1.2.1 PRYSKYŘICE

Cholestyramin. navazuje žlučové kyseliny na nevstřebatelné polymery, které jsou pak vyloučeny stolicí. Při novotvorbě žlučových kyselin v játrech je spotřebováván cholesterol, jeho množství v hepatocytech klesá a zvyšuje se exprese receptorů LDL. Standardním mechanismem je pak vychytán LDL z plazmy a koncentrace LDL cholesterolu klesá. Hladinu TG může zvyšovat či snižovat.

Tento postup vhodně doplňuje léčbu jinými hypolipidemiky, zejména statiny, kdy tato kombinace nahrazuje potřebu vysokých dávek hypolipidemik.

Novější pryskyřici na stejném principu je **colestipol či colestimid**.. Snižuje hlavně LDL cholesterol.

Indikace:

- zvýšená hladina cholesterolu (v monoterapii nebo kombinaci se statiny)
- kombinovaná hyperlipidémie (TG <4,0 mmol/l)

Kontraindikace:

- přecitlivělost na účinnou látku
- žlučové kameny
- gravidita, laktace

Vedlejší účinky a interakce:

- GIT intolerance: zácpa, bolest břicha, flatulence

- negativní ovlivnění resorpce některých léků a vitamínů rozpustných v tucích - je třeba ostatní léky užívat 1 hodinu před nebo 4 – 6 hodin po užití pryskyřic

Nevýhodou je špatná tolerance (zácpa a jiné gastrointestinální potíže) a nízká adherence k léčbě. Proto byly vyvinuty nové, specifičtější polymery. Příkladem je **colesevelam** se strukturou polymeru vytvářející kapsy. Do nich se pak váží žlučové kyseliny, ale nedochází k vazbě ostatních lipofilních látek, například vitamínů a léků. Dlouhodobá tolerance léku je velmi dobrá. Pokles hladiny LDL cholesterolu je možno očekávat kolem 20 % a vzestup HDL cholesterolu kolem 8 %. Colesevelam je již užíván v řadě zemí (např. v USA), kde nahradil cholestyramin.³

3.1.10.2.1.3 Léky blokující resorpci cholesterolu

Příjem cholesterolu v potravě se podílí na denní spotřebě cholesterolu menší částí, většina je syntetizována de novo v játrech. Proto jednostranný zásah do vstřebávání cholesterolu bývá kompenzován zvýšenou syntézou. Optimálním způsobem je tak kombinace postupů snižujících resorpci a současně snižujících novotvorbu v játrech. Absorpce cholesterolu ve střevě vykazuje velké inter i intraindividuální rozdíly a kolísá mezi 20–80 %. Řada složek potravy (rostlinné steroly, polysacharidy, lecitin aj.) či genetické faktory (zejména polymorfizmy apolipoproteinů) ovlivňují jeho vstřebávání.

3.1.10.2.1.3.1 ROSTLINNÉ STEROLY A STANOLY,

jejichž struktura je obdobná jako struktura cholesterolu, se užívají i léčebně. Zvýšení příjmu fytoosterolů (sitostanol či sitosterolu) v obohacených pokrmových tucích (např. Flora pro activ) je schopno redukovat až o 85 % příjem cholesterolu. Tento pokles se odrazí ve snížení cholesterolémie o 10–20 % a hladiny LDL cholesterolu asi o 15 % (Gilling, 1997). Léčba je dobře snášena a je vhodná i u dětí.¹⁸

3.1.10.2.1.3.2 EZETIMIB

Inhibuje vstřebávání cholesterolu ve střevě Přesné místo působení ezetimibu není jednoznačně určeno. Vzhledem k tomu, že maximální koncentrace léku se objevuje v kartáčkovém lemu, předpokládá se, že místem účinku je blokáda transportního systému zodpovědného za vstřebávání cholesterolu a fytoosterolů. Protože většina cholesterolu, která je ve střevě, pochází ze žluče, není hypolipidemický efekt ezetimibu závislý na obsahu cholesterolu v potravě a lék účinkuje i při velmi přísné dietě. Ezetimib je ve střevní stěně glukuronidován a jako glukuronid obíhá opakovaně enterohepatálním cyklem, což zajišťuje jeho dlouhodobé působení v místě účinku. Díky tomu, že v metabolismu není zapojen

cytochromový systém, není popsána ani léková interakce s hlavními skupinami léků, zejména se statiny. Dokumentován byl pokles LDL cholesterolu o 17–18 % a vzestup HDL cholesterolu o 3 %, dopad na triacylglyceroly nebyl významný. Snášenlivost přitom byla výborná, frekvence nežádoucích účinků se nelišila proti placebu.. Ve studii Add-On byly prověřovány kombinace se všemi dostupnými statiny v celém spektru dávkování v kombinaci s 10 mg ezetimibu. Přídavný efekt, tj. další pokles LDL cholesterolu díky kombinaci se statinem, byl 21–22 %.¹⁴

3.1.10.2.1.3.3 INHIBITORY ACETYL KOENZYM A CHOLESTEROL REDUKTÁZY, INHIBITORY ACAT

Esterifikace volného cholesterolu je zprostředkována acyl koenzym A cholesterol acyltransferázou (ACAT). Při vstřebávání cholesterolu dochází v enterocyty k esterifikaci pomocí ACAT a cholesterol ester je pak transportován v chylomikrách. Při zablokování této acyltransferázy je porušena resorpce cholesterolu ve střevě. Inhibice ACAT má však potenciálně další přímý antiaterogenní efekt. Cholesterol je akumulován v makrofázích jako ester. Nadbytek tohoto cholesterol oleátu vede k tvorbě pěnových buněk na jedné straně a na straně druhé k aktivaci makrofágu s uvolněním řady cytokinů, metaloproteáz, oxidačních a lipolytických enzymů, které potencují aterogenezi, zvyšují riziko destabilizace plátu a zvyšují trombotickou pohotovost. Inhibitory ACAT, konkrétně **avasimib**, které účinně tlumí esterifikaci cholesterolu, jsou ve fázi klinického zkoušení. Vedle experimentálně zjištěného přímého antiaterogenního účinku je překvapením významný efekt na pokles triacylglycerolů, naopak LDL cholesterol byl ovlivněn minimálně.¹⁵

3.1.10.2.1.3.4 INHIBITORY MIKROZOMÁLNÍHO TRANSPORTNÍHO PROTEINU, INHIBITORY MPT

Mikrozomální transportní protein zprostředkovává spojení apolipoproteinu B s cholesterolem a s triacylglyceroly v hepatocyty a enterocyty. Při nedostatku tohoto proteinu (při genetickém defektu) klesá hladina LDL a VLDL na velmi nízké hodnoty. V současné době testování inhibitorů MPT (např. imlitapidu) nepřekročilo časnou klinickou fázi výzkumu. Pro gastrointestinální potíže a vzestup transamináz se hledají látky s lepší snášenlivostí a neblokující vstřebávání lipofilních vitaminů.¹⁵

3.1.10.2.1.4 Agonisté hepatálního receptoru X

Současně se snížením resorpce cholesterolu ve střevě se zkoumají možnosti zvýšeného vylučování cholesterolu do střeva. V enterocytech je transportní systém (ABC-A1), který

zajišťuje vylučování cholesterolu do lumina střeva a snižuje vstřebávání cholesterolu. Agonisté těchto receptorů inhibují vstřebávání cholesterolu, bohužel však také mírně zvyšují hladinu triacylglycerolů.¹⁶

3.1.10.2.1.5 Látky stimulující receptor LDL

Potenciálně zajímavou novou cestou je stimulace exprese receptoru pro LDL, mechanismus účinku je obdobný účinku statinů. Statiny však expresi stimulují sekundárně, poklesem nabídky cholesterolu v hepatocytu. Hledá se proto možnost primární aktivace těchto receptorů, které svojí aktivitou vychytají z plazmy LDL. Nadějně vypadá klinické ověřování **lifibrolu**, látky, která zatím nejasným účinkem přímo zvyšuje expresi receptorů LDL, aniž by byla snížena syntéza cholesterolu. Bohužel efekt se neobjevuje u nemocných s absencí tohoto receptoru, u homozygotů s familiární hypercholesterolémií. U ostatních primárních hypercholesterolémií bylo pozorováno snížení hladiny LDL cholesterolu řádově o 40 %, triacylglycerolů o 25 % a lipoproteinu (a) o 20 %. Zdá se, že tento terapeutický postup je účinný a dobře tolerovaný.

3.1.10.2.2 POSTUPY SNIŽUJÍCÍ HLADINU LIPOPROTEINU (A)

Velmi zajímavým lipoproteinem s vysokým aterogenním a protrombotickým potenciálem je lipoprotein (a), Lp(a). Aterogenní působení vyplývá ze skutečnosti, že Lp(a) patří do třídy LDL s dobrým průnikem do subendoteliálních prostor, protrombogenní účinek je dán inhibicí fibrinolýzy. Pokles lipoproteinu (a) je dokumentován po podávání kyseliny nikotinové, niacinu.¹⁵

3.1.10.2.2.1 KYSELINA NIKOTINOVÁ - NIACIN

Hlavním mechanismem účinku niacinu je zřejmě inhibice lipolýzy v tukové tkáni a v důsledku toho snížení produkce lipoproteinů bohatých na triglyceridy v játrech; příznivě též ovlivňuje metabolismus HDL částic. Niacin vede především k snížení triglyceridů (o 25 - 30%) a nejvíce z dosud užívaných hypolipidemik zvyšuje HDL cholesterol (o 20 - 25%); je též jediným dostupným hypolipidemikem, které vede k poklesu lipoproteinu(a). LDL cholesterol po niacinu obvykle klesá o 10 - 20%. Široká použitelnost klasické, neretardované formy niacinu byla omezena nepříjemnými vedlejšími účinky (návaly a různé dyspeptické obtíže). V nedávné době však byla v některých zemích uvedena na trh retardovaná forma, která má snášenlivost výrazně lepší. Tento lék bude zřejmě v blízké budoucnosti dostupný též u nás.

Indikace:

- izolovaná hypertriglyceridémie
- kombinovaná hyperlipidémie (TG > 4,0 mmol/l)
- snížení HDL cholesterolu

Kontraindikace:

- přecitlivělost na účinnou látku
- gravidita, laktace
- dětský věk
- poškození jater
- peptický vřed (aktivní)

Nežádoucí účinky:

- návaly (flush)
- dyspepsie
- průjmy
- bolesti hlavy
- palpitace, pocení³

3.1.10.2.3 POSTUPY ZVYŠUJÍCÍ HLADINU HDL CHOLESTEROLU, ČI JINAK POTENCUJÍCÍ ZPĚTNÝ TRANSPORT CHOLESTEROLU

HDL cholesterol je zcela nezávislý faktor inverzně korelující s rizikem aterosklerotických příhod. Asi nejdůležitější je úloha lipoproteinu zajišťujícího mobilizaci nadbytečného cholesterolu z periferních tkání do jater a jeho vyloučení do žluči. Dále však HDL zvyšuje dostupnost řady biologicky důležitých působků, jako endoteliálního relaxačního faktoru či prostacyklinu, upravuje endoteliální dysfunkci, působí protizánětlivě, tj. brání průniku leukocytů do subendoteliálního prostoru, inhibuje apoptózu a aktivaci proteinu C a S, inhibuje sekundární hemostázu. Z těchto důvodů se v posledních letech pozornost zaměřila na tento pozoruhodný lipoprotein i léčebně. Nízké hladiny HDL cholesterolu jsou spojeny s výrazně vyšším rizikem aterosklerotických příhod. Nízká hladina HDL cholesterolu bývá nacházena zejména u obezity androidního typu, u inzulínové rezistence, fyzické inaktivity či u kuřáků a bývá spojena s vysokou hladinou malých aterogenních denzních částic LDL. Z analýzy řady studií vyplývá, že vzestup HDL cholesterolu o každé procento je spojeno s 2–3% poklesem výskytu ICHS. Léčba nízkých hladin HDL cholesterolu (menších než 1 mmol/l) je založena na úpravě životosprávy: abstinenci kouření, redukci váhy a zvýšení pohybové

aktivity. Vzestup hladiny HDL cholesterolu je podporován zejména **deriváty kyseliny fibrové – fibráty, dále niacinem a statiny**. Efekt kombinace niacinu a simvastatinu na vzestup hladiny HDL cholesterolu byl dobře dokumentován ve studii HATS. Ve stadiu preklinického zkoušení jsou **infuze homologního HDL**. Ve studiích na králících byly výsledky slibné. Zda budou úspěšné pokusy u získání HDL rekombinantní technikou a zda se otevře cesta pro klinické zkoušení, se teprve ukáže.¹⁷

3.1.10.2.3.1 FIBRÁTY

Mechanismus účinku derivátů kyseliny fibrové – fibrátů byl objasněn teprve nedávno, ačkoliv se jedná o nejdéle používanou skupinu k léčbě dyslipidemií. Vlastním místem působení jsou peroxizomy-organely, které v jaterním parenchymu ovlivňují metabolismus lipidů a glicidů. Aktivita peroxizomů je řízena transkripčními faktory zvanými PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Fibráty potom fungují jako aktivátory PPAR. Kvůli různé afinitě a specifitě k jednotlivým podtypům PPAR je dosahováno odlišného klinického efektu u skupiny fibrátů - **fenofibrátu, ciprofibrátu, gemfibrozilu a bezafibrátu**. Fibráty snižují zejména TG o 25 – 50%, méně též celkový cholesterol (o 10 až 25%) a LDL (o 5 až 20%); zvyšují také HDL (o 10 až 20%). Ovlivňují také některé zánětlivé parametry a vedou k poklesu fibrinogenu.¹⁹

Indikace:

- izolovaná hypertriglyceridémie
- kombinovaná hyperlipidémie (TG >4,0 mmol/l)

Kontraindikace absolutní:

- gravidita, laktace
- dětský věk
- poškození jater

Kontraindikace relativní:

- cholecystolithiáza
- fertilní věk u žen bez spolehlivé antikoncepce
- steatóza jater s mírnou elevací AST, ALT
- chronická renální insuficience
- pacienti v dialyzačním programu³

3.1.10.2.3.2 Inhibitory CEPT

Zcela novým léčebným postupem imitujícím funkci HDL jako transportního lipoproteinu odčerpávajícího cholesterol z periferie jsou inhibitory CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein). Tento protein urychluje přenos cholesterolu z HDL do aterogenních částic. Studie s řadou inhibitorů CETP (např. JTT-705) jsou ve fázi preklinického ověřování.¹⁹

3.1.10.2.4 POSTUPY SNIŽUJÍCÍ HLADINU TRIACYLGLYCEROLŮ

Malé částice VLDL a frakce IDL jsou schopny proniknout do subendoteliálního prostoru, kde se podílejí na přímém aterogenním působení. Vedle přímého působení se uplatňuje skutečnost, že vyšší hladina triacylglycerolů je zpravidla provázána změnou spektra ostatních lipidů; zvyšuje se zejména frakce malých denzních částic LDL a naopak se snižuje hladina HDL cholesterolu. V léčbě zvýšených hladin triacylglycerolů jistě vedou **fibráty**. Ty snižují hladinu o 30–50%. Navíc však příznivě ovlivňují též hladinu HDL cholesterolu, kterou zvyšují o 5–15%. Rovněž **statiny** mají význam v léčbě hypertriglyceridémie. Účinnější jsou v tomto ohledu statiny s delší dobou působení: atorvastatin, rosuvastatin a fluvastatin v retardované podobě. Nízkých hodnot lipidů je však obtížně dosahováno vysokými dávkami, a proto je upřednostňována kombinační léčba. Příkladem je účinná a bezpečná kombinace statinů s ezetimibem. Kombinační léčba (statiny s fibráty, s niacinem či s pryskyřicemi) se ukázala být v Brownově metaanalýze účinnější i v ohledu poklesu klinických příhod. Současně se dbá na úpravu nízkých hodnot HDL cholesterolu. Zdá se, že se v tomto ohledu více uplatní fibráty. I fibráty lze za určitých pravidel kombinovat se statiny. Výhodnější pro kombinaci jsou však statiny, které nejsou metabolizovány cytochromovým systémem 3A4, tedy fluvastatin, pravastatin či rosuvastatin.. Dále lze očekávat zavedení nových a účinnějších léků, bezprostředně ezetimibu a v blízké budoucnosti rosuvastatinu. Ve vývoji jsou též nové skupiny, které různě selektivně ovlivňují hladinu triacylglycerolů, příkladem jsou **inhibitory esterifikace cholesterolu (inhibitory ACAT)**, jejichž místem primárního účinku je cholesterol, které také ale významně snižují hladinu triacylglycerolů.¹⁷

3.1.10.2.5 LÉČBA DALŠÍCH OVLIVNITELNÝCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

Jedná se zejména o následující léčebné postupy a intervence:

- léčba diabetu mellitu 2. typu
- léčba arteriální hypertenze
- zanechání kouření
- snížení tělesné hmotnosti (u nadváhy nebo obezity – zvláště centrálního typu)

Racionální léčba pacientů s DLP nesmí být omezena na léčbu vlastní dyslipidémie, ale musí zahrnovat i účinné ovlivnění všech ostatních ovlivnitelných RF, pokud jsou přítomny.³

3.1.10.3 VYŠETŘENÍ NEJBLIŽŠÍCH PŘÍBUZNÝCH PACIENTA

Vzhledem k podílu dědičnosti DLP na jejich rozvoji je záchyt DLP mezi příbuznými pacientů vysoký a vyšetřování příbuzných je proto velmi účinným prostředkem primární prevence. Ze všech uvedených složek péče o pacienty s DLP je však tato poslední bohužel nejvíce zanedbávána.

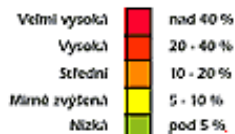
3.1.10.4 ALGORITMUS VYŠETŘENÍ

Zahrnuje dlouhodobý monitoring pacientů užívajících hypolipidemickou terapii: pacienti užívající hypolipidemika, je užívají dlouhodobě a pravidelně. Léčbu nelze přerušit případně vysadit ani po úpravě lipidových hodnot.²

3.1.11 PROGNÓZA PACIENTA

Snížení lipidových parametrů má svůj odraz ve zlepšené prognóze kardiovaskulární mortality a morbidity pacienta. V České republice postihují dyslipidémie více než polovinu dospělé populace. DLP jsou jedním z hlavních rizikových faktorů aterosklerózy a výrazně zvyšují riziko závažných kardiovaskulárních chorob – především ICHS, cévních mozkových příhod a ICHDK. Léčba DLP vede k výraznému snížení výskytu těchto chorob a patří proto k nejúčinnějším prostředkům pro snížení kardiovaskulární morbidity a mortality. Podle celé řady klinických studií lze předpokládat, že snížení LDL o přibližně 30% vede k redukcí nefatálních a fatálních koronárních příhod o 33%, náhlých cévních mozkových příhod o 29%, kardiovaskulární mortality o 28% a celkové mortality o 22%. Terapie dyslipidemií a převážně léčba statiny poskytuje dostatek důkazů o její prospěšnosti pro snížení mortality a morbidity pacientů.^{4,7}

Úroveň rizika



Tabulka koronárního rizika

Primární prevence ischemické choroby srdeční

Úroveň rizika



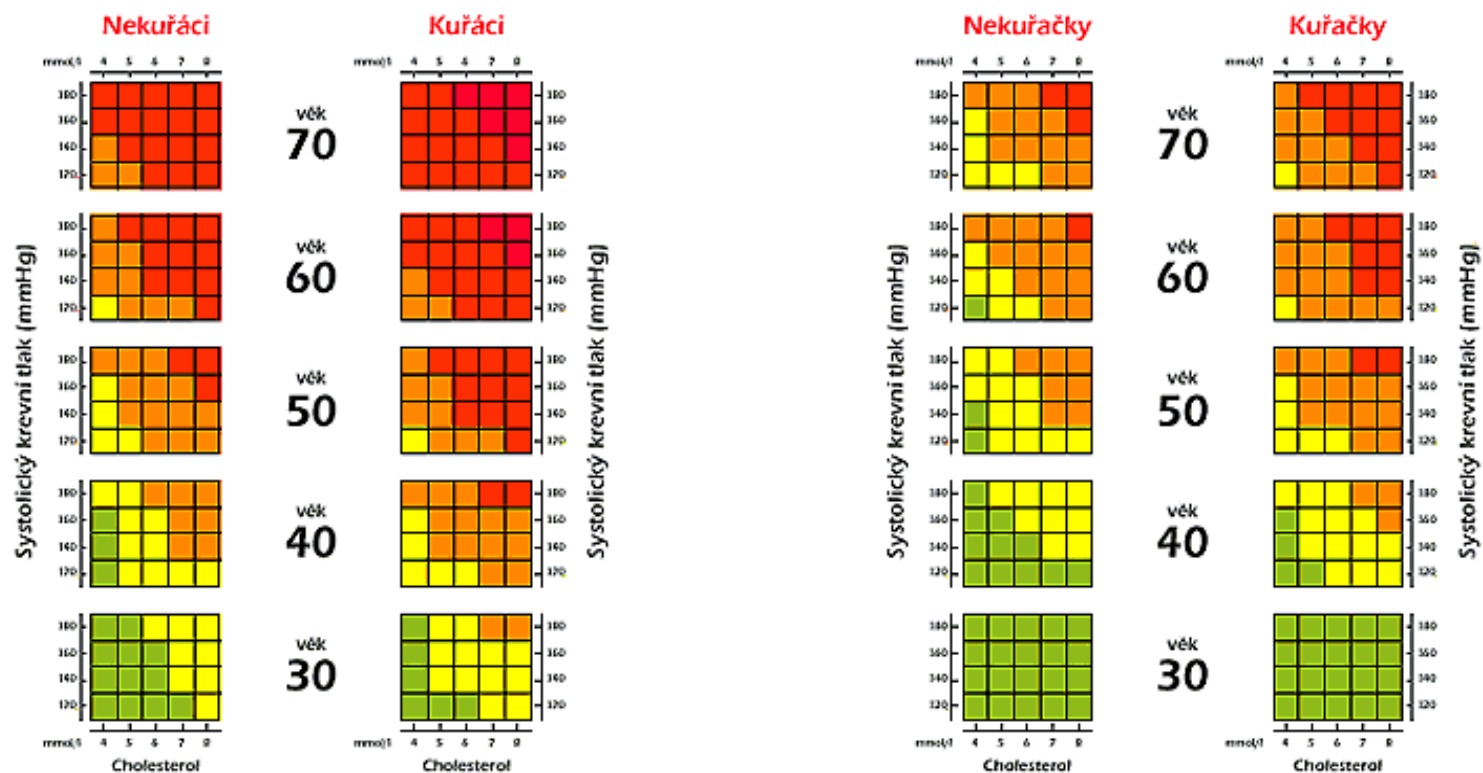
MUŽI



ŽENY

Riziko ischemické choroby srdeční

Riziko ischemické choroby srdeční



JAK PRACOVAT S TABULKOU KORONÁRNÍHO RIZIKA V PRIMÁRNÍ PREVENCI ICHS

Tabulka je určena pro odhad rizika ischemické choroby srdeční (ICHS) u pacientů, kteří zatím nemají manifestní ICHS ani jiné onemocnění aterosklerotické etiologie. Pacienti s již manifestní ICHS jsou považováni za vysoce rizikové a k dosažení cílových hodnot rizikových faktorů jsou u nich nutná intenzivní režimová opatření a v případě potřeby i farmakoterapie.

K určení absolutního rizika ICHS v průběhu následujících 10 let je třeba nejprve zvolit příslušnou část tabulky, která odpovídá pohlaví, kuřáckým zvyklostem a věku pacienta (pacientky).

V rámci příslušné tabulky se vyhledá políčko nejbližší hodnotám systolického krevního tlaku (mmHg) a cholesterolu (mmol/l), zjištěným u daného pacienta/pacientky. Barva příslušného políčka se porovná s barvami uvedenými v legendě a odečte se úroveň rizika.

Porovnáním jednotlivých částí tabulky směrem zdola nahoru lze odvodit účinky dlouhodobého působení rizikových faktorů v průběhu života s přibývajícím věkem. Tohoto postupu lze využít zejména při komunikaci s mladšími pacienty.

Jedinci s vysokým rizikem: riziko ICHS v následujících 10 letech převyší 20 % nebo by převýšilo při projekci věku do 60 let.

Riziko ICHS je vyšší, než udává tabulka, u následujících skupin pacientů:

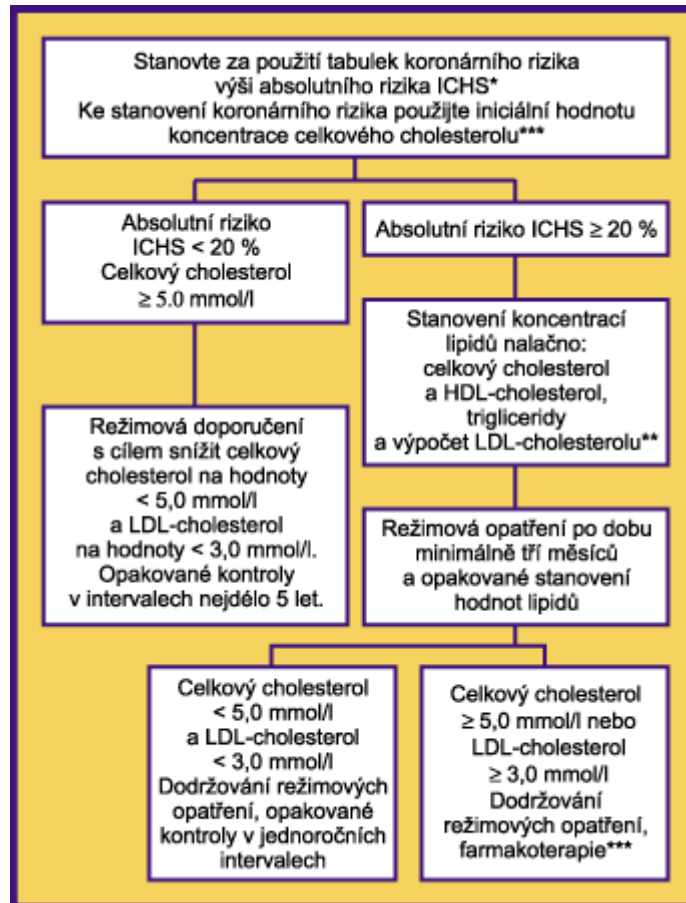
- nemocní s familiární hyperlipidémií
- nemocní s rodinnou anamnézou předčasného kardiovaskulárního onemocnění
- nemocní s nízkou koncentrací HDL; zde uváděné tabulky vycházejí z hodnoty HDL cholesterolu 1,0 mmol/l u mužů a 1,1 u žen
- nemocní s koncentracemi triglyceridů > 2,0 mmol/l

Riziko se zvyšuje se vzestupem věku směrem k vyšší věkové kategorii

K určení relativního rizika určitého pacienta je třeba porovnat jeho kategorii rizika s ostatními osobami téhož věku. Zatímco zde stanovené absolutní hodnoty rizika nemusí odpovídat všem populacím, zejména pak těm s nízkou incidencí ICHS, hodnoty relativního rizika lze aplikovat na většinu populací.

Z tabulky lze odvodit rovněž možný účinek snížení koncentrací cholesterolu a krevního tlaku a změny kuřáckého návyku.³⁶

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU DYSPLIDEMIÍ V PRIMÁRNÍ PREVENCI ICHS



- * Za vysoké riziko ICHS se považuje hodnota $\geq 20\%$ v průběhu následujících deseti let, nebo při projekci do 60. roku věku.
- ** Markery zvýšeného koronárního rizika jsou hodnoty HDL cholesterolu $< 1,0$ mmol/l a triglyceridů nalačno $> 2,0$ mmol/l.
- *** Je třeba diferenciálně diagnosticky vyloučit geneticky determinované hyperlipidémie (celkový cholesterol obvykle $> 8,0$ mmol/l, přítomnost stigmat hyperlipidémie a rodinná anamnéza předčasné ICHS) a pátrat po případných příčinách sekundární hyperlipidémie, jako je obezita, diabetes, alkohol, hypothyreóza, jaterní a renální onemocnění. V případě potřeby je nutno pacienta odeslat ke speciálnímu vyšetření.³⁶

3.2 MDOC

**(sodno-vápenatá sůl kyseliny polyanhydroglukuronové)
adjustovaná forma v kapslích, pro potřeby klinického
hodnocení označena pracovním názvem Choluron**

3.2.1 Identifikační údaje

Chemický popis účinné složky: Ca/Na sůl oxidované celulózy

Synonyma: Ca/Na sůl C₆monocarboxycelulózy
Ca/Na sůl oxycelulózy
Polyanhydroglucuronic acid Ca/Na salt

Laboratorní označení: Mikrodispersní oxidovaná celulóza(MDOC)

Vehiculum: želatina(lékopisná) ve formě želatinové tobolky

Materiál: MikroDisperzní Oxidovaná celulóza ve formě
sodno vápenaté soli - granulát o velikosti částic < 90 µm

Farmaceutický účinek:nutraceutikum, ionogenní sorbent

3.2.2 Chemická forma MDOC

MDOC je lineární , negativně nabitý polysacharid na bázi β glukanu, celulózy, tvořený v převážné míře základními jednotkami kyseliny glukuronové, které se statisticky střídají s malým množstvím základních jednotek glukózy. Obě jednotky jsou vázány 1-4 β-glykosidickými vazbami. Tvoří intermolekulární komplexy s peptidy a bílkoviny. Je donorem ionizovatelného vápníku v místě aplikace. Vlivem hydrolýzy se rozrušují poloacetalové glykosidické vazby a polysacharid se částečně štěpí na kyselinu glukuronovou, která je dále metabolizována organismem.

V lidském organismu je kyselina glukuronová syntetizována v játrech ze zásobního polysacharidu glykogenu. Je součástí detoxikačního mechanismu, kdy se z těla vylučují toxické látky formou jejich konjugátů - glukuronidů. Kyselina glukuronová nebo její izomer kyselina iduronová je složkou tzv. mukopolysacharidů jako jsou heparíny, dermatansulfát,

chondroitinsulfát nebo kyselina hyaluronová. Kyselina glukuronová je látkou, která je v lidském organismu běžně obsažena v poměrně značném množství.

3.2.3 Provedení

Tvrdá želatinová tobolka obsahující 500 mg MDOC granulátu. MDOC je plně biokompatibilní, biodegradabilní polysacharid. Karboxylové skupiny řetězce jsou saturovány ionty kalcia a natria v poměru, který zaručuje jednak tvorbu gelového útvaru - filmu, ale zároveň omezení jeho plné rozpustnosti na koloidní roztok. Kation natria je fyziologicky indiferentní, kation kalcia má jistý fyziologický účinek, ale zde působí jako „síťovací“ kation za účelem omezení biodegradace PAGA během průchodu gastrointestinálním traktem tak, aby MDOC mohla plnit funkci netoxického filmotvorného sorbentu.

3.2.4 Dávkování

Na základě publikovaných údajů o dávkování monomerní kyseliny glukuronové, jako detoxikantu (750mg/den), době pasáže v GIT a rychlosti odbourávání a eliminace MDOC z GITu a výsledků testů akutní a chronické toxicity byla zvolena dávka MDOC 40mg MDOC/kg/den tj 2 tobolky 3x denně současně s hlavním jídlem - tj. celkově 3000mg/den.

3.2.5 Zamýšlený účel

Přípravek je určen ke stabilizaci a zlepšení prostředí zažívacího traktu, protože je schopen vytvářet na jeho sliznici ochranný film, který postupně depolymeruje a odchází stolicí z organismu. Předpokládá se, že snižuje obsah cholesterolu v séru.

Oxidovaná celulóza byla (C_6 monokarboxycelulóza byla připravena již v roce 1937 Šoringenem. V roce 1943 se zjistilo, že tento materiál ve styku s krví urychluje její koagulaci. Postup výroby byl patentován a od roku 1945 byla zahájena i její průmyslová výroba pro zdravotnické účely. Je specifikovaná v US Pharmacopoea (XXIII) i v British Pharmacopoea (1993), jako netoxické, resorbovatelné hemostatikum.

3.2.6 MDOC a hypercholesterolemie

Přestože je cholesterol důležitá látka v organismu např. pro syntézu hormonů, lze na základě statistických údajů konstatovat, že zvýšený obsah cholesterolu je signálem nebezpečí vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS). Velké procento populace nedodrží doporučené diety snižující zejména koncentraci LDL v séru a další opatření snižující riziko vzniku ICHS.

Léčba vysokého obsahu cholesterolu se v současnosti provádí vysoce účinnými inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny) s cílem snížení obsahu nízkohustotních lipoproteinů (LDL) jako prevence koronárního onemocnění. K dalším aplikovaným preparátům patří deriváty kyseliny nikotinové a fibráty. Jinou skupinu aplikovaných látek tvoří steroidní sequestranty jako je nejznámější silně bazický cholestyramín. Všechny uvedené látky vykazují jisté vedlejší účinky. V poslední době se vývoj nových prostředků zaměřuje spíše na látky ovlivňující tvorbu oxidačních produktů LDL, fibrinogenu nebo endoteliální produkci oxidů dusíku.

Další skupinou látek snižující absorpci cholesterolu jsou hydrokoloidy, vysokomolekulární polysacharidy, jako jsou rostlinné gummy – např. guar, xanthan gum, psyllium... Nevýhodou je však vysoká viskozita, která limituje jejich použití. MDOC náleží do této skupiny látek a vykazuje ve vodě i v roztocích krystaloidů nepoměrně nižší viskozitu ve srovnání s hydrokoloidy. To usnadňuje její aplikaci a je jednou z možných příčin snížení vedlejších účinků, ve srovnání např. s cholestyramínem (zácpa).

Výsledky preklinických testů ukázaly, že MDOC je netoxický nedráždivý materiál, který nepřímo ovlivňuje metabolické nebo imunologické funkce organismu, jak po i.p., tak po podání p.o. Nebyly zaznamenány změny v krevních analýzách, histologických nálezech (slezina, játra, ledvina), v křivce nárůstu hmotnosti, v chování zvířat, ani v morfologických zevních změnách (oči, sliznice, kůže, pohybový aparát) ve srovnání s kontrolními skupinami. Během preklinických testů in vitro a in vivo byla zaznamenána jistá nespecifická podpora imunitního systému, tak jak je běžně popisováno u β -glukanů.

Výsledky pilotní klinické studie ukazují, že bude možno na bázi MDOC formulovat nízkotoxické systémy podporující příznivě medikamentózní ovlivnění plasmatického cholesterolu u hypolipidemiky léčených hypercholesterolemických jedinců. Zejména v těch případech, kdy je pacient současně zatížen onemocněním diabetes mellitus II. typu (pacienti se symptomy metabolického syndromu).

Lze předpokládat pravděpodobně dva mechanismy účinku MDOC. V prvním případě MDOC jako hydrofilní látka, která má však vysokou afinitu k hydrofóbním sloučeninám jako jsou steroidy nebo oleje (triglyceridy) je schopna narušit (reorganizovat) tvorbu cholesterolových micel v GIT, vázat tuto látku a tím ovlivnit její vstřebávání. Ve druhém případě lze předpokládat, že MDOC je schopna tvořit na povrchu sliznice GIT film, který může bránit absorpci tukových látek.

V klinické praxi je MDOC schválena a používána jako místní hemostyptikum (absorbovatelný hemostatický granulát nebo spray). Předpokládá se, že při perorálním podání by se nevstřebávala přímo ze střeva a navázáním na transportéry lipoproteinů by mohla příznivě ovlivnit lipidové spektrum.²¹

4 SOUBOR PACIENTŮ

Ke sledování vlivu nutraceutika MDOC na porovnávané parametry bylo vybráno 40 dospělých jedinců. Pro neúplnost informací z hodnocených měření krevních parametrů bylo vyloučeno 12 pacientů. Do konečného souboru bylo zařazeno 28 osob, z toho 18 žen a 10 mužů. Jednalo se o pacienty ve věku 47 – 79 let (median 65,3), většinou nekuřáky bez pravidelné konzumace alkoholu.

4.1 Kritéria souboru

Pro všechny pacienty byla společná tato kritéria: jednalo se o osoby s onemocněním DM II užívající statiny. Pacienti trpěli nadváhou až těžkou obezitou – BMI se pohybovalo v rozmezí 24,7 - 46,9 (median 32,1), lehkou až těžkou hypertenzí (median 152 - 84 – 84), zvýšenými hladinami glukózy (median 8,4 mmol/l), GHB (median 5,03 μ kat/l). Tyto osoby měly v průměru zvýšené hodnoty jaterních enzymů - ALT (median 0,81 μ kat/l), AST (median 0,55 μ kat/l), GMT (median 1,88 μ kat/l), a současně poruchy lipidového spektra, kdy se jednalo o různé dyslipoproteinémie – TC (median 5,32 mmol/l), HDL (median 1,22 mmol/l), TG (median 1,88 mmol/l), LDL (median 3,52 mmol/l).

U některých pacientů byl diagnostikován Reavenův metabolický syndrom, vertebrogenní algický syndrom, úzkostné poruchy či poruchy spánku, zhoršení jaterních funkcí, benigní hyperplazie prostaty, hypothyreóza.

4.2 Laboratorní markery

U každého pacienta byla k dispozici osobní i rodinná anamnéza a výsledky laboratorních měření, z nichž byly porovnávány hodnoty celkového bilirubinu, glukózy, GHB, celkového cholesterolu, HDL, TG, LDL, IA, RICH, homocysteinu, jaterních enzymů - ALT, AST, GMT. Při každé kontrole proběhlo také somatické vyšetření a byla prověřena medikamentace – změny léků, compliance pacienta dle výsledků parametrů z krevních testů, přičemž ke zpracování byly zařazeny také hodnoty BMI, TK a tepu.

Tito pacienti přijímali po dobu 3,5 měsíců (někteří i déle) látku s pracovním názvem Choloron v denní dávce 3x2x500 mg s hlavním jídlem. Tomuto souboru byla na počátku sledování i na jeho konci odebrána žilní krev a z ní byly zjištěny jednotlivé markery. Doba sledování je zatížena chybou – lidským faktorem – neboť ne každý se dostavil na kontrolu v přesném rozmezí.

4.3 Zpracování výsledků

Výsledky byly zpracovány pomocí párového T - testu – neboť se posuzovala změna na počátku a na konci léčby nutraceutikem. Původního plánu – statistického zpracování léčby, rozdílů mezi muži a ženami, nebylo možno dosáhnout, protože se jednalo o velmi heterogenní skupinu o malém počtu jedinců, kdy téměř každý pacient vystupoval jako individuum. Z celého souboru hodnocených veličin lze za objektivní považovat výsledky BIL, AST a HDL, u kterých byla prokázána statistická významnost.

4.4 Referenční hodnoty markerů

Pro statistické zpracování vybraných markerů zjišťovaných z krve a moči zvoleného souboru pacientů byly použity výsledky z biochemické laboratoře Polikliniky II v Hradci Králové.

Tab. 5.1: Hodnoty laboratorních markerů, které laboratoř Polikliniky II v Hradci Králové uvádí jako referenční

Markery	Referenční hodnoty
Glukóza	3,3 - 6,1 mmol/l
Bilirubin	3,0 - 17 μ mol/l
Glykovaný hemoglobin	<4,5%
ALT	<0,79 μ kat/l u mužů, <0,55 μ kat/l u žen
AST	<0,68 μ kat/l u mužů, <0,52 μ kat/l u žen
GMT	<1,25 μ kat/l
Celkový cholesterol	2,2 - 5,2 mmol/l
HDL	0,91 - 3,00 mmol/l
TG	0,6 - 2,20 mmol/l
LDL	<3,36 mmol/l
IA	<3,7
RICH	<4,6
CRP	<10,0 mg/l
Homocystein	9,2 - 17,0 μ mol/l

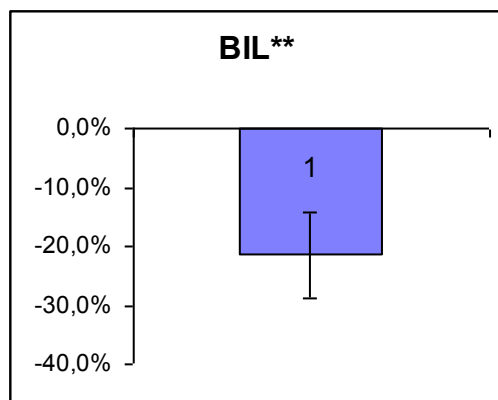
5 VÝSLEDKY

5.1 Výsledky hodnocení souboru pacientů

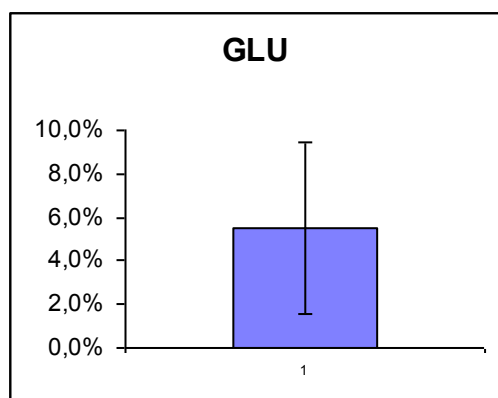
Soubor obsahoval 28 pacientů, z toho 18 žen a 10 mužů. Věková hranice se pohybovala v rozmezí 47-79 let (median 65,3). Jednalo se o kompenzovanou skupinu diabetiků II. typu, která byla léčena statiny.

Z dodaných laboratorních markerů, byly vybrány tyto: BIL, GLU, GHB, jaterní enzymy - ALT, AST, GMT, tuky - TC, HDL, TG, LDL, IA, RICH, bílkoviny-CRP, homocystein. Ze somatického vyšetření, které bylo provedeno při každé kontrole pacienta, byly zkoumány hodnoty BMI, krevního tlaku, tepu.

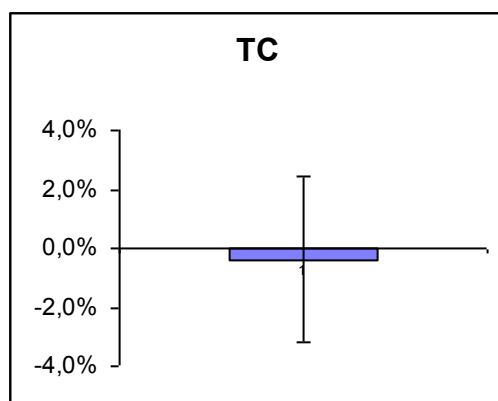
BIL**	
průměr	s.e.
-21,5%	7,4%



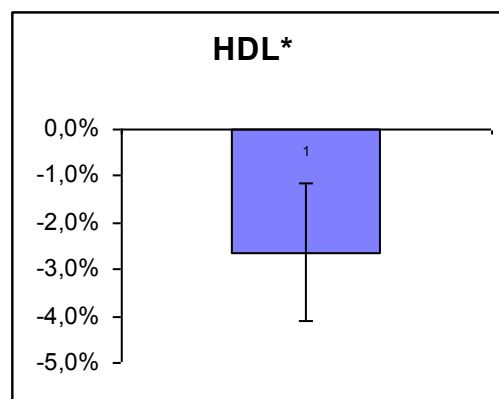
GLU	
průměr	s.e.
5,5%	3,9%



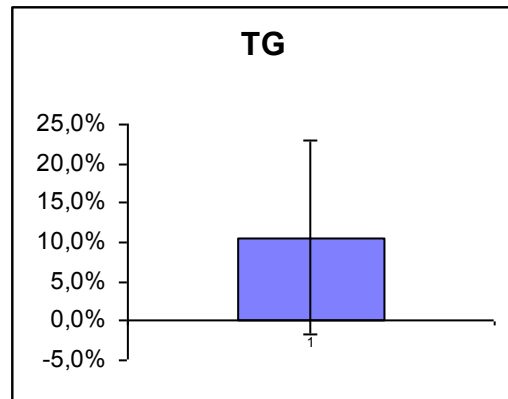
TC	
průměr	s.e.
-0,4%	2,8%



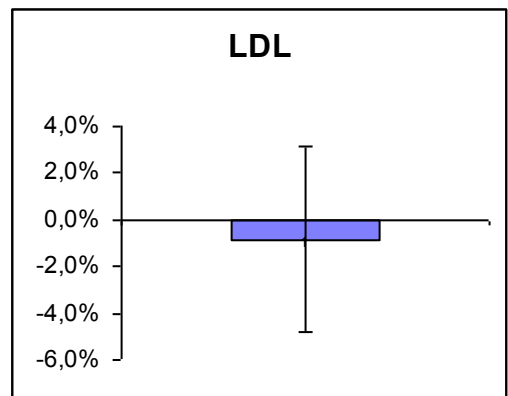
HDL*	
průměr	s.e.
-2,6%	1,5%



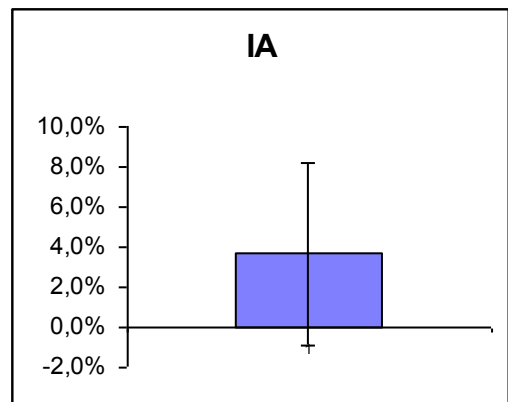
TG	
průměr	s.e.
10,6%	12,2%



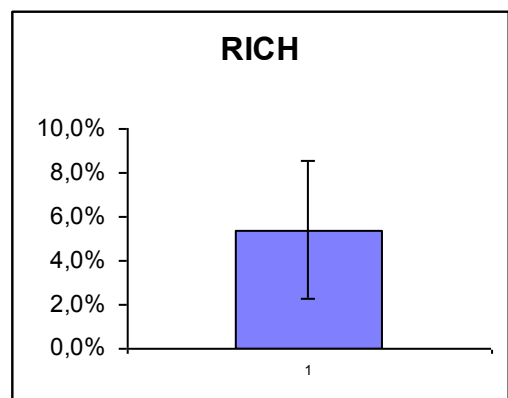
LDL	
průměr	s.e.
-0,9%	4,0%



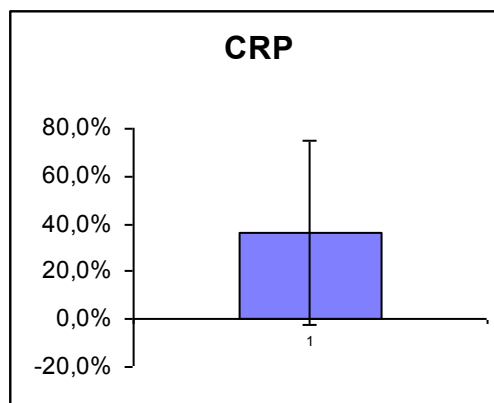
IA	
průměr	s.e.
3,7%	4,4%



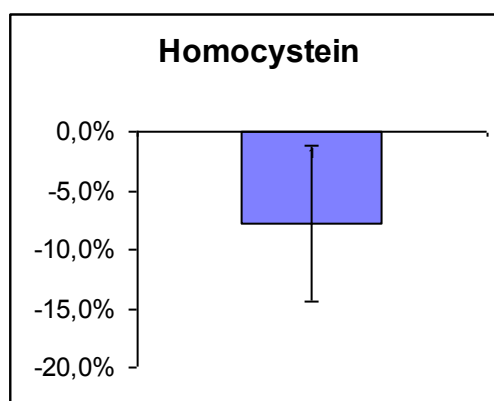
RICH	
průměr	s.e.
5,4%	3,1%



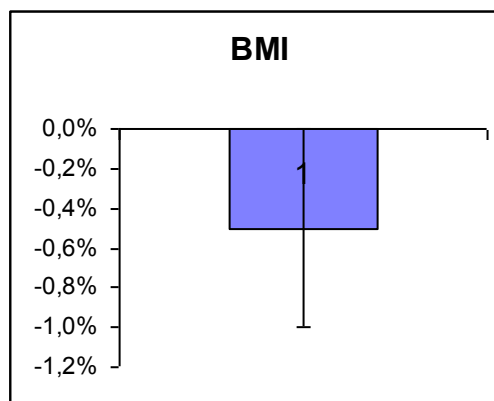
CRP	
průměr	s.e.
36,4%	38,5%



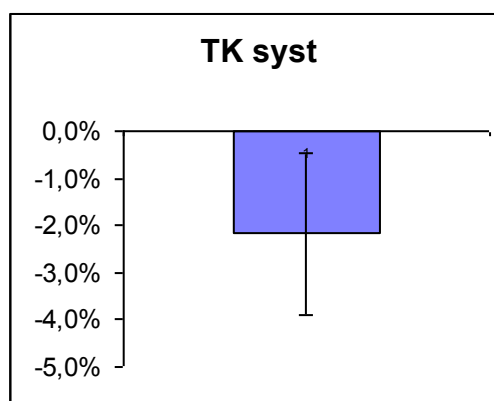
Homocystein	
průměr	s.e.
-7,7%	6,6%



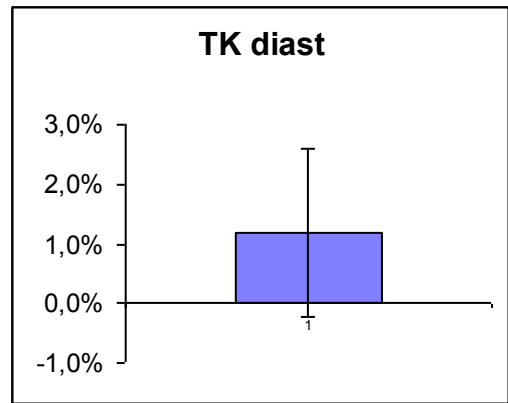
BMI	
průměr	s.e.
-0,5%	-0,5%



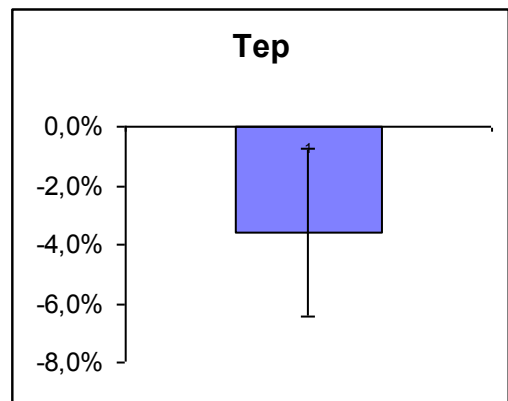
TK syst	
průměr	s.e.
-2,2%	1,7%



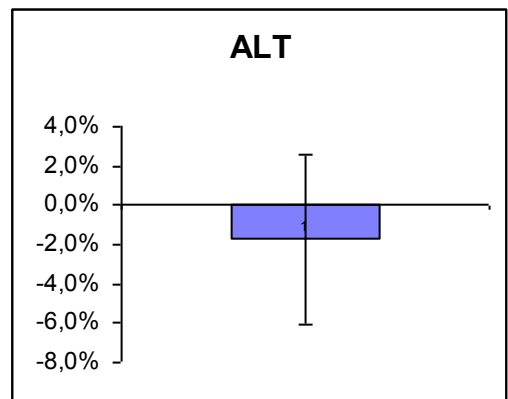
TK diast	
průměr	s.e.
1,2%	1,4%



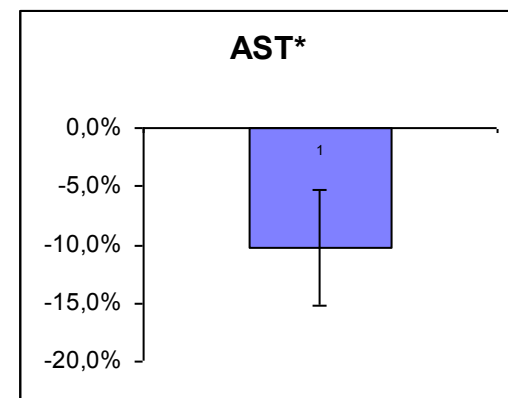
Tep	
průměr	s.e.
-3,6%	2,9%



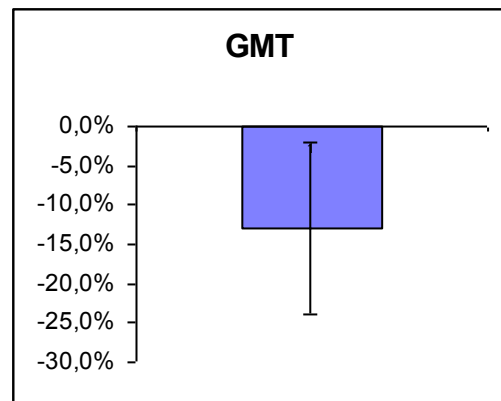
ALT	
průměr	s.e.
-1,7%	4,3%



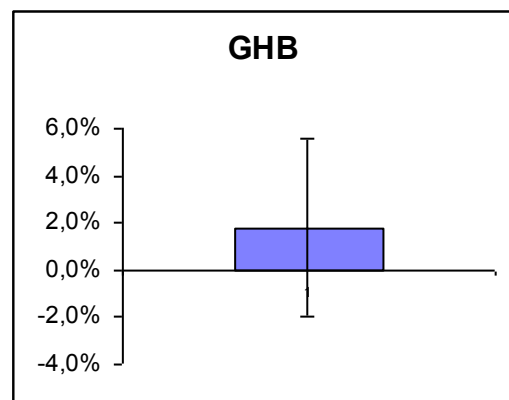
AST*	
průměr	s.e.
-10,2%	4,9%



GMT	
průměr	s.e.
-13,1%	10,9%



GHB	
průměr	s.e.
1,8%	3,9%



Došlo ke statisticky významnému snížení hladiny bilirubinu o 21,5% (h.v. = 0,01), jaterních enzymů – AST o 10,2% (h.v. = 0,05) a HDL o 2,6 % (h.v. = 0,05) oproti původním hodnotám.

6 POROVNÁNÍ SOUBORŮ

Studie prováděná Fakultní nemocnicí HK, gerontologickou klinikou (studie A) byla realizována na pečlivě vybraném souboru pacientů, který se skládal z 18 osob přijímajících intermitentně nutraceutikum MDOC s pracovním názvem Choluron. Právě tato wash - out perioda měla zásadní vliv na ovlivnění hodnot některých markerů.

Soubor pacientů užíval MDOC po dobu 4 týdnů, následovala wash - out perioda po dobu 3 týdnů a opětovné nasazení další dávky na dobu 4 týdnů. Po ukončení studie došlo k vyhodnocení výsledků.

Klinické pozorování jednoznačně ukázalo akutní efekt podávání zkoušené látky MDOC na hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů. Došlo ke snížení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu a ke zvýšení triglyceridů. Po vysazení látky MDOC došlo k prudkému zvýšení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a ke snížení triglyceridů. Po wash- out periodě a znovunastolení měsíční léčby nebylo dosaženo kýžených výsledků prvního podávání. Z výsledků jaterních enzymů plyne vzestup jaterních enzymů – ALT a AST a pokles hodnot GMT oproti kontrolní skupině (laktóza). Ve studii byl také zaznamenán nápadný pokles hladiny cholesterolu a také příznivý vliv na hladinu glukózy - došlo k markantnímu snížení.

Po zhodnocení výsledků prováděné studie z ambulance Prof. MUDr. Martiníka DrSc., metabolické kliniky pro poruchy výživy Polikliniky II v HK (studie B), která trvala v průměru 3,5 měsíce nepřerušovaně došlo ke stejnému jevu při posuzování hladin tuků. Hladiny celkového cholesterolu, HDL, LDL se snížily, triglyceridy byly zvýšené. Ve skupině jaterních enzymů došlo k opačnému jevu, kdy byl zaznamenán pokles ALT, AST i GMT. Hladina bilirubinu vykazovala také snížení, naopak u glukózy se nepodařilo prokázat snížení hodnot a naopak se dá říci, že mírně stoupla.

Odlišnosti výsledků v obou případech jsou zřejmě dány jak intervalem dávkování MDOC, tak výběrem skupiny probandů.

Do studie A bylo zařazeno 18 pacientů s mírnou hypercholesterolémií, bez jakékoliv medikace, muži či ženy ve věku mezi 39 - 60 let (median 49 let), se sérovou hladinou cholesterolu do 6,4 mmol/l (median hodnot byl 5,6 mmol/l), median hodnot glykémie byl 5,2 mmol/l, hodnoty body mass indexu 23 - 30 (median 28,5), nekuřáci. Všichni byli řádně dietologicky edukováni. Vzhledem k tomu, že se jednalo o první fázi klinického zkoušení MDOC, podané per os člověku jako formy nutraceutika, musela být kritéria výběru pacientů

přísně stanovena a dodržena. Aby byla zajištěna maximální homogenita souboru, byla respektována následující kritéria:

- cholesterol do 6,6 mmol/l
- glykémie do 7,5 mmol/l
- ženy a muži ve věku 25 – 60 let
- dodržení doporučeného dietního režimu odpovídající dietě s nízkým podílem lipidů- celkový energetický příjem 7200kJ/den , z toho 60% sacharidů, 30% tuků, 15% bílkovin, max. 370 – 400 mg cholesterolu
- spolupráce pacienta s osobami zajišťujícími sledování během celého období studie

Kritéria pro vyloučení subjektu hodnocení z klinického hodnocení:

- familiární formy hyperlipoproteinémie
- dekompenzované typy DM
- léčebně kontrolovaná hypotyreóza
- gravidita žen ve fertilním věku
- psychické nebo intelektové důvody, které by byly důvodem k nespolupráci
- těžká obezita (BMI nad 35) ²⁰

Skupina B byla vybrána na základě těchto společných znaků:

- pacienti , kteří jsou léčeni p.o. antidiabetiky – kompenzovaní diabetici II. typu,
- trpící hyperlipoproteinémií - léčeni statiny

Tato skupina byla kompenzovaná na rozdíl od skupiny A, kdy se jednalo o neléčené osoby. Kritéria zařazení do skupiny B nebyla přísná, proto se jedná o poměrně heterogenní skupinu, užívající dlouhodobě léky. Hodnoty jednotlivých sledovaných markerů pacientů skupiny B byly vyšší než u skupiny A a tito pacienti byli léčeni i pro onemocnění, která byla důsledně vyloučena ze sledování u skupiny A. Jednalo se o pacienty trpící DM II. typu, dyslipidemiky, užívající statiny, ve většině případů trpící vertebrogenním algickým syndromem, hypertenzí, u některých byla diagnostikována hypotyreóza, poruchy jaterních funkcí, ischemická choroba srdeční, či různé koronární insuficience, alergie i astma.

Změny ve výsledcích mezi skupinami A a B mohou odrážet případný léčebný program, který byl nastolen u skupiny B: léčba hypotyreózy, ACEI, BB, CaB, hepatoprotektiva, minerály, vitamíny, p.o. antidiabetika, statiny.

U skupiny A byla řádně vedena edukace a pacienti se zřejmě nedopouštěli tak často potravních prohřešků jako u skupiny B, kdy tyto osoby byly léčeny dlouhodobě a měly stravovací návyky přizpůsobené svým potřebám. I když je nutno zdůraznit, že studie A probíhala v období Vánoc, kdy zřejmě dietní opatření dodržována nebyla.

7 DISKUSE

Poruchy metabolismu tuků hrají významnou úlohu v rozvoji aterosklerotických komplikací. Díky možnostem lepší a razantnější medikamentózní léčby všech rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob je efektivně léčen vyšší počet pacientů než před lety. Léčba rizikových faktorů KVO však musí být komplexní, musí zahrnovat jak nefarmakologické, tak farmakologické postupy. Snížení sérového cholesterolu je jednoznačně považováno za prevenci kardiovaskulárních onemocnění (Durrington, 2003).

Dřívější domněnka, že lipoproteinové abnormality jsou u diabetiků sekundární, vedly k zaměření pozornosti na léčbu hyperglykémie a léčba dyslipidémie byla často zanedbávána. Dnes je již prokázáno, že lipoproteinové abnormality často o mnoho let předcházejí diabetes mellitus a perzistují navzdory dosažení euglykémie, zejména u diabetes mellitus 2. typu. Diabetická dyslipidémie se oproti dyslipidémii nacházené u nediabetické populace vyznačuje určitými zvláštnostmi. V lipidovém spektru dominuje většinou hypertriacylglycerolémie. Hladina cholesterolu o vysoké hustotě (HDL) je často snížena. Hladina cholesterolu o nízké hustotě (LDL) je většinou v normě, ovšem LDL cholesterol je kvalitativně odlišný – je zde zastoupen větší podíl malých denzních LDL partikulí, které jsou snadněji oxidabilní a tedy více aterogenní. Další strukturální abnormality zahrnují glykaci apoproteinů a nárůst frakce neesterifikovaného cholesterolu. Tím dochází ke změně velikosti LDL partikulí, které mohou být zvýšeně aterogenní i při normální koncentraci. Asociace malých denzních VLDL s vyšší hladinou triacylglycerolů vede ke zvýšené aterogenitě triglyceridů. S přihlédnutím ke všem výše uvedeným údajům je nasnadě, že dyslipidémie v diabetické populaci by měla být ještě důsledněji monitorována a ještě agresivněji léčena, než v populaci nediabetické.²³

Právě proto je léčba dyslipidemií označována za milník medicíny přelomu tisíciletí. S přibývajícím počtem generických léčiv je možno léčit daleko větší počet pacientů praktickými lékaři a nečekat na nastolení léčby specialisty. Hypolipidemika zažívají boom svého rozvoje a požadavky na bezpečnost léčiv se stupňují. Právě proto by bylo velkým přínosem prokázat účinnost látky MDOC jako léčiva, které by se stalo součástí kombinované terapie dyslipidemiků.

Při posuzování efektu nutraceutika MDOC na sledované parametry lze jednoznačně prokázat, že došlo k předpokládanému snížení bilirubinu a to o 21,5% oproti původním hodnotám. Stejný efekt byl naznačen i u studie A, což zřejmě odpovídá zvýšené glukuronidaci v játrech a zapojení do metabolických drah lipidového hospodářství.²¹

Nepříznivý vliv byl zaznamenán u HDL, kdy došlo k poklesu o 2,6%. Stejný nepříznivý účinek byl naznačen v případě triglyceridů, byť statisticky neprokázán. Tyto změny parametrů byly zaznamenány i ve studii A před wash - out periodou ale v mnohem menší míře. Je tedy zřejmé, že i když skupina pacientů studie B nebyla vybrána tak důsledně jako skupina A Fakultní nemocnice HK, byl prokázán předpoklad využití příznivého účinku MDOC ve skupině diabetiků léčených antidiabetiky a hypolipidemiky (všichni statiny). Ve skupině A efekt léčby nemohl být tak velký, pacienti neužívali žádné medikamenty, tudíž se neprojevil pozitivní účinek kombinované terapie.

Předpokládá se existence dvou mechanismů, přičemž v prvním případě MDOC narušuje tvorbu cholesterolových micel v GIT, naváže cholesterol a tím zabráni jeho vstřebávání nebo se jedná o tvorbu filmu na povrchu sliznice GIT, která brání absorpci tukových částic.²¹ Příjem cholesterolu potravou se však na celkovém obsahu této látky v organismu podílí menší částí, většina je syntetizována de novo v játrech. Proto jednostranný zásah do vstřebávání cholesterolu bývá kompenzován zvýšenou syntézou. Je také nutno zmínit, že absorpce cholesterolu ve střevě vykazuje velké inter- i intraindividuální rozdíly a kolísá mezi 20 – 80%. Také složky potravy (rostlinné steroly, polysacharidy, lecitin), či genetické faktory (zejména polymorfismy apolipoproteinů) se významnou měrou podílejí na hodnotách cholesterolu.¹⁵ Pacienti byli opakovaně instruováni o vhodnosti jednotlivých druhů potravin, dodržování doporučené diety však závisí na vůli jedince. Je žádoucí nekonzumovat tuky živočišného původu, hydrogenované rostlinné tuky, smažená jídla a naopak zařadit do jídelníčku více ryb, zeleninu, ovoce či luštěniny. Touto úpravou lze pak snížit hladinu celkového cholesterolu v krevní plasmě o 15-20%. Také nezanedbatelným vlivem, který hraje roli ve zvyšování hladiny triglyceridů jsou léky – k běžným lékům zvyšujícím hladinu cholesterolu patří některé BB, thiazidy, progestiny.²¹ Při nahlédnutí do anamnézy jednotlivých pacientů je zřejmé, že se jedná o starší kompenzované osoby, které byly léčeny právě těmito léčivými. Přínos léčby těmito léky bezesporu převažoval nad možností zvyšování hladiny cholesterolu, nelze však vyloučit, že tento jev nepříznivě ovlivnil statisticky zpracovávané hodnoty. Je zajímavé, že v obou studiích došlo při užívání látky MDOC k nepříznivému ovlivnění TG, sice ani v jednom případě statisticky významnému. Obecně diabetici mají vyšší hodnoty TG. Při zaměření se na mechanismus účinku látky MDOC, který je podobný mechanismu účinku pryskyřic, je možné zde hledat souvislost při zvyšování hodnot TG, neboť hodnoty TG při léčbě pryskyřicemi bývají variabilní.

Zvýšené hodnoty jaterních enzymů se obecně vyskytují u pacientů s diabetes mellitus. Pokles hladiny AST o 10,2% může svědčit o zlepšení funkce jater během doby, po kterou byla

užívána látka MDOC. Pacienti byly zásobeni hepatoprotektivy a vitamíny, minerály, které napomáhají odolnosti organismu. Někteří pacienti uváděli občasnou konzumaci alkoholu, je možné, že během doby podávání MDOC omezili jeho příjem.

Negativní dopad byl ovšem zaznamenán na hodnoty dobrého cholesterolu HDL, snížení hladiny o 2,6% je významná odchylka. Stejný průběh byl zaznamenán i u studie A. Opět je na místě zdůraznit, že se jedná o skupinu diabetiků, kteří mají častěji snížené hodnoty HDL než jiné skupiny pacientů, z toho plyne tedy výraznější snížení hladiny HDL. Přesto by se tento faktor neměl opomíjet a v dalším zkoumání by se mělo ověřit zda bude zaznamenán stejný nežádoucí profil HDL, aby nedocházelo k ohrožování jedinců zvyšováním KVO případným podáváním této látky.

U ostatních parametrů, které byly zpracovány, nelze s jistotou říci, jak se profil hodnot změnil. Jednotlivé trendy však naznačují snížení hladin jaterních enzymů, což se u skupiny A neprokázalo. Pokles BMI může být způsoben zvýšením tělesné aktivity, či lepším dodržováním dietního režimu. Výchyly tlaku a tepu mohou být ovlivněny při statistickém zpracování jedinci, kteří v době posuzování měli krevní tlak dekompenzovaný a v průběhu měření došlo ke zlepšení změnou antihypertenziv. Paradoxem by se mohl zdát relativně odlišný závěr při posuzování hladin glukózy a glykovaného hemoglobinu u skupiny A a B. Zatímco studie A přišla s překvapivě pozitivním nálezem na snížení hodnot GLU a GHB, u skupiny B je trend těchto hodnot spíše opačný. Odpovědí je výběr obou skupin. Skupina A byla vybrána na základě přísných kritérií ze skupiny neléčných osob, které podstoupily užívání MDOC a na základě výsledků byly zařazeny do léčebného programu. Efekt na sacharidové hospodářství byl obrovský, došlo k prvotnímu zásahu v rámci léčebné strategie a tudíž k výraznému poklesu. U pacientů skupiny B se nedošlo k žádnému markantnějšímu snížení, naopak jak je z grafu patrné, je zde naznačen trend změny do kladných hodnot. Skupina B byla ovšem léčena a plně kompenzovaná několik let, tudíž odchylka je zde způsobena spíše stravovacími návyky a dodržováním léčebné strategie v užívání antidiabetik.

Od zjišťování hladin homocysteinu se postupně upouští, zato do popředí zájmu se dostává CRP, jehož zvýšená hladina je signálem pro chronické onemocnění. Po 3,5 měsících sledování má změna zřejmě stoupající trend, což může být signálem pro progresi onemocnění, ačkoliv diabetes mellitus je kompenzován.

Z výsledků klinického sledování jednoznačně plyne pozitivní vliv na snižování hladiny bilirubinu a je zde naznačen trend změny lipidů, přičemž hladina TC, LDL, HDL má klesající charakter, zatímco hladina TG stoupá. Hodnoty GLU a GHB mají stoupající charakter.

Pozitivní ovlivnění je také u hodnot jaterních enzymů, které svědčí pro lepší funkci jater. Bylo proto vhodné zaměřit se na ovlivňování hladiny jednotlivých parametrů u větší skupiny diabetiků, kde by látka MDOC byla podávána v rámci kombinované terapie dyslipidémie např. v kombinaci se statiny. V dalším experimentu s podáváním MDOC by bylo potom možné objasnit chování této látky organismu a prozkoumat mechanismus účinku této látky a odhalit vztah k jednotlivým markerům, které jsou součástí nejen lipidového a sacharidového hospodářství.

8 ZÁVĚR

Na vybraném souboru pacientů z databáze ambulance pro metabolické onemocnění a poruchy výživy Polikliniky II v HK byla provedena analýza stanovených parametrů, důležitých pro zhodnocení stavu diabetiků 2. typu. Vyhodnocení jednotlivých parametrů krve a moči poskytla biochemická laboratoř Polikliniky II v HK. Jednalo se o starší kompenzované pacienty, trpící DM II. typu s dyslipidemií, kteří byli léčeni statiny.

Během doby, po kterou bylo pacientům podáváno nutraceutikum s pracovním názvem Choluron došlo k ovlivnění lipidového i sacharidového hospodářství organismu. Došlo k předpokládanému snížení hodnot bilirubinu a lze předpokládat, že stejný trend je naznačen i u TC, VLDL. Naopak nepříznivě se projevil účinek na hladinu HDL a TG. U hodnot GLU a GHB je stav zřejmě ovlivněn životosprávou. Kladný efekt byl zaznamenán také u hodnot jaterních enzymů.

Při porovnání výsledků s klinickou studií firmy Alltracel, lze říci, že došlo ke stejnému efektu u hodnot lipidů (posuzováno před wash – out periodou). Tato studie předpokládala mnohem markantnější vliv na jednotlivé markery, pokud by látka MDOC byla podávána delší dobu skupině diabetiků léčených hypolipidemiky. Tento předpoklad se potvrdil.

Bylo by vhodné navázat na provedenou analýzu u mnohem většího souboru pacientů a prozkoumat ovlivňování jednotlivých markerů při podávání látky MDOC. Tato látka by mohla být v budoucnu využita pro svou nulovou toxicitu a plnou biodegradovatelnost jako součást kombinované terapie dyslipidemií.

9 SUMMARY

This diploma paper Comparison of biochemical profile from plasma in patients with dyslipidemia and type 2 diabetes after treatments of MDOC (Choluron) describes changes of chosen parameters by using substance MDOC (microdispersed oxidated cellulose). It partly enter into unpublished clinical report of Alltracel company particullary – The MDOC Effect applied as nutraceutical on cholesterol's and glucose's level in serum of men with mild form of dyslipidemia.

For this clinical appreciation purpose were chosen patients with mild dyslipidemia and higher glucose level, who were administrated the MDOC for 4 weeks period and subsequent 3 weeks wash – out period and another 4 weeks period of adminstrating MDOC. Because it was the first administration MDOC to man. by mouth as nutraceutical at all, very exacting criteria should be kept in selecting the probands. From the final of this report has emerged the positive effect on level of glucose and lipids and there was layed the presumption, that is possible to get much bigger effect on levels of lipid's and glucose's economy organism while selection of targeted group. Substance MDOC should be administrated within the combination therapy with antidiabetic drugs and hypolipidemic drugs to group of patients for 4 – 6 months at least.

The diploma paper conteins a change results of individual parameters in chosen proband group from Nutrition Disorders Metabolic Ambulance of Prof. MUDr. Karel Martiník DrSc. For the final data processing was choosen 28 person, 18 women and 10 men therefrom of database. It was patients in age 47 – 79 (median 65,3), almost nonsmokers, without regular alcohol consumption. All patients heal from DM II and ingest hypolipidemic grugs including HMG – CoA inhibitors – statins. Patients suffered from an overweight even hard obesity – BMI intervals 24,9 – 46,9 (median 32,1), mild to hard form of hypertension (median 152 – 84 – 84), increase glucose level (median 8,4 mmol/l) GHB (median 5,03 μ kat/l). These people had an increase hepatic ferments in average – ALT (median 0,81 μ kat/l), AST (median 0,55 μ kat/l), GMT (median 1,88 μ kat/l) and disorders of lipid serum at once, when there were different kind of dyslipoproteinemia – TC (median 5,32 mmol/l), HDL (median 1,22 mmol/l), TG (median 1,88 mmol/l), LDL (median 3,52 mmol/l).

Reaven metabolic syndrom, hypothyrosis, benign hyperplasia of prostate gland, alteration of sleep, anxiety, decrease of liver functions were diagnose in some patients and the medicaments were administrated for these disorders them.

Person and family anamnesis and laboratory measuring results were disposable in every patient, and the worths of total bilirubin, glucose, GHB, total cholesterol, HDL, TG, LDL, IA, RICH, homocystein, hepatic ferments - ALT, AST, GMT were compare from them. While every monitoring the somatic investigation accomplished and the medicamentation was checked up – drug changes, patient compliance according to parameter results from blood tests, whereas worths of BMI, blood pressure and heartbeat were inserted to processing. These patients administrated the substance, work term Choluron, for the 3,5 months period (someone longer) in daily allowance 3x2x500 mg together with main food. Venous blood was blood on the beggining and at the end of the monitoring and the individual markers were take from that. The monitoring period is task with mistake – human factor – because everybody did not appear in the monitoring on particular time interval.

From the results of the statistic process is obvious that occure the probable drop of bilirubin and it is possible to suppose that the same trend is indicate in TC, VLDL. Conversely the effect on the level of HDL and TG shows adversely. The state of GLU and GHB worths is obviously influence by regime. The possitive effect was note in worths of hepatic ferments as well.

Compared to clinical evaluation of Alltracel company goes to affecting of lipid parameters in much bigger standard. The effect does not make out statistically in worths of sugar, increase trend against Altracell is indicate here instead. It is because of difference between individual groups, when the people with higher level of blood glucose were place in Altracell group and after the start of treatment the level of blood glucose rapidly decrease. Patients of metabolic clinic were compensated, the effect on sugar's metabolism was not noticeable.

MDOC substance is nowadays use in health service as a nontoxic, absorbable hemostyptik drug on base of polysaccharides. The results of preclinical tests showed that it is a nontoxic, wholly biodegradable material which does not absorb in GIT and influence the lipid spectrum. Therefore it could be suitable to focus on individual parameters level

influence in larger group of diabetics, where the MDOC substance should be administrated as a part of combination therapy of dyslipidemia e.g. with the statins. In the other experiment with MDOC substance administration should be possible to clear up the behaviour of this substance in organism and inspect action mechanism of this substance and find out the relation to individual markers that are part of not just lipid and sugar economy.

10 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACAT	acyl koenzym A cholesterol acyltransferáza
ACEI	inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
BB	beta blokátory
BIL	bilirubin
BMI	body mass index
CaB	blokátory kalciových kanálů
CEPT	cholesterol ester transfer protein
CK	kreatinkináza
CMP	cévní mozková příhoda
CRP	C – reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
DLP	dyslipoproteinémie
DM	diabetes mellitus
GLU	glukóza
GMT	gamaglutamyltransferáza
GHB	glykosilovaný hemoglobin
HDL	high density lipoprotein, lipoprotein s vysokou hustotou
HMG-CoA	hydroxymethylglutarylkoenzym A
IA	index aterogenity
IDL	lipoprotein o střední hustotě
ICHS	ischemická choroba srdeční
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL	light density lipoprotein, lipoprotein o nízké hustotě
Lp (a)	lipoprotein a
MDOC	mikrodisperzní oxidovaná celulóza
MPT	mikrozomální transportní protein
MR	magnetická rezonance

PAGA	kyselina polyanhydroglukuronová
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
RICH	poměr HDL/ LDL
RF	rizikový faktor
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TG	triacylglyceridy
TK	krevní tlak
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě

11 LITERATURA

1. Češka R.: Cholesterol a ateroskleróza; Maxdorf, 1999
2. Soška V.: Poruchy metabolismu lipidů ; Grada, 2003
3. Češka R.: Hyperlipoproteinémie v každodenní praxi; Triton, publikace v tisku
4. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>, 17.3.2007
5. <http://www.foodandhealth.com/cpecourses/ncep.php>,17.3.2007
6. <http://www.foodandhealth.com/cpecourses/ncep.php>,17.3.2007
7. http://my.webmd.com/hw/cholesterol_management/hw115656.asp?printing=true,
17.3.2007
8. Cífková R a členové společné pracovní skupiny. Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. *Cor Vasa* 2000;42:K225-K234.
9. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cífková R, Dallongeville J. et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
10. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cífková R, Dallongeville J. et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003;10 (suppl 10):S1-S78.
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;11:987-1003.
12. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.

13. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 02-5215. *Circulation* 2002;106:3143-3420.
14. Bays H. Ezetimibe. *Exp Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1587–1604.
15. Bruckert E. New lipid-modifying therapies, *Exp Opin Investig Drugs* 2003; 12: (3): 325–335.
16. Evans M, et al. The future direction of cholesterol-lowering therapy. *Cur Opinion Lipidol* 2002; 13: 663–669.
17. Fruchart JC, et al. HDL and triglyceride as therapeutic targets, *Cur Opinion Lipidol* 2002; 13: 663–669.
18. Sudhop T, et al. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002; 62 (16): 2333–2347.
19. Vosper H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis. *Pharmacol Therapeut* 2002; 95: 47–62.
20. *JAMA* 2001;285:2486-2497,2508-2509
21. Účinek MDOC aplikované jako nutraceutikum na hodnoty cholesterolu a glukózy v séru osob s mírným stupněm dyslipidemie (30.6. 2005, nepublikovaná zpráva klinického hodnocení firmy Alltracel).
22. Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČSL JEP (číslo 1/2007, ročník 6, str.12-13)
23. *Interní medicína pro praxi* 2001 / 10 457 www.prakticka-medicina.cz, 20.3.2007
24. Reaven, G.,M.: Banting lecture 1988: Role of inzulin rezistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, p. 1595 –1607.
25. Stern, M.,P.: The inzulin rezistance syndrom. In: Alberti, K.,G.,M., Zimmet, P., DeFronzo R.,A.: *International textbook of diabetes mellitus*, Second edition, Wiley and Sons Ltd, 1997, p. 255–283.

26. Kahn, R.C.: Banting lecture: Insulin action, Diabetogenes, and the cause of type 2. diabetes, diabetes 1994,43, p. 1066–1084.
27. Haffner, S.M., Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K., Laakso, M.: Mortality from coronary artery in subjects with type 2. Diabetes and in non–diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998, 39, p. 229–234
28. Kahn, R.C.: Banting lecture: Insulin action, Diabetogenes, and the cause of type 2. diabetes, diabetes 1994,43, p. 1066–1084.
29. Pelikánová T.: Syndrom inzulinové rezistence. In: Bartoš, V., Pelikánová, T.: Praktická diabetologie, 2. vydání, Maxdorf, Praha, 2000, str. 72–79.
30. Reaven, G., M.: Banting lecture 1988: Role of inzulin rezistance in human disease. Diabetes 1988, 37, p. 1595 –1607.
31. Moller, D., E.: Insulin rezistance mechanism, syndromes and implications. N Eng. J. Med 1991, 325, p. 938–948.
32. Howard, V., B.: Insulin Actions in Vivo: Insulin and Lipoprotein metabolism In: Alberti, K., G., M., Zimmet, P., DeFronzo R., A.: International textbook of diabetes mellitus, Second edition, Wiley and Sons Ltd, 1997, p. 530–547.
33. Jirkovská, A.: Současný klinický pohled na dyslipoproteinémie u diabetiků, DMEV 2000, 3, str. 155–164.
34. Laakso, M.: Dyslipidemia, morbidity and mortality in non–inzulin–dependent diabetes mellitus. Lipoprotein and coronary artery diseases in Non insulin–dependent diabetes mellitus. J.Diab.Comp., 1997,11, p. 137–141.
35. Odborný časopis Všeobecného lékařství ČSL JEP (číslo 1/ 2007, ročník 6, strana 28-29)
36. <http://www.athero.cz/odborna-doporuceni/prevence-kvo-v-dospalem-veku.php>, 28.3.2007