

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie

**Příspěvek k analýze terapeutické hodnoty hypolipidemik II.
Inhibitory HMG-CoA reduktázy**

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Vedoucí rigorózní práce:

Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2005

Mgr. Veronika Sochorová

Děkuji Doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a Mgr. Zdeňkovi Kučerovi, Ph.D. za odborné vedení, všestrannou pomoc, cenné rady i připomínky při zpracování této práce. Dále děkuji pracovníkům Gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové za ochotu, trpělivost a vytvoření příjemných pracovních podmínek pro sběr základních dat.

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně s použitím literatury a zdrojů uvedených v seznamu na konci této práce.

V Brně, 2.5.2005

Mgr. Veronika Sochorová

OBSAH

1. ÚVOD A CÍLE PRÁCE	6
1.1. úvod	7
1.2. cíle práce	8
2. TEORETICKÁ ČÁST	9
2.1. struktura a metabolismus lipoproteinů	10
2.2. hyperlipoproteinémie	11
2.3. ateroskleróza	13
2.3.1. rizikové faktory aterosklerózy	14
2.4. léčba hyperlipoproteinémií	15
2.4.1. stanovení rizika	16
2.4.2. doporučení pro terapii hyperlipoproteinémií	17
2.4.2.1. Doporučení terapie hyperlipoproteinémií dle České společnosti pro aterosklerózu	17
2.4.2.2. National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III	19
2.4.2.3. Evropská doporučení	20
2.4.2.4. Doporučení IAS (International Atherosclerosis society)	20

2.4.3. nefarmakologická léčba.....	21
2.4.4. farmakoterapie a invazivní metody.....	22
2.5. statiny – Inhibitory HMG CoA reductázy.....	23
2.5.1. nežádoucí účinky a myotoxicita.....	26
2.5.2. pleiotropní účinky.....	29
2.5.3. nové statiny.....	33
2.5.4. terapeutická hodnota statinů.....	34
2.6. fibráty.....	42
2.7. pryskyřice.....	43
2.8. kyselina nikotinová a její derivát niacin.....	44
2.9. probucol.....	45
2.10. nová hypolipidemika.....	4
2.10.1. postupy snižující hladiny LDL cholesterolu.....	46

2.10.2. postupy snižující hladinu lipoproteinů(a).....	48
2.10.3. postupy zvyšující hladinu HDL cholesterolu.....	48
3. PRAKTICKÁ ČÁST.....	50
3.1.soubor pacientů.....	51
3.2. hodnotící databáze.....	51
3.3. analýza dat.....	52
4. VÝSLEDKY.....	54
4.1. základní charakteristika souboru.....	55
4.2. laboratorní hodnoty.....	60
4.3. farmakoterapie hypolipidemiky.....	70
5. DISKUSE.....	76
5.1. charakteristika sledovaného vzorku.....	77
5.2. vliv farmakoterapie na laboratorní hodnoty.....	79
5.3. charakteristika farmakoterapie hypolipidemiky.....	80

6.	
ZÁVĚR.....	
.....	83
7. SEZNAM	
ZKRATEK.....	85
8.	
LITERATURA.....	
.....	89
9.	
ŽIVOTOPIS.....	
.....	94

1. Úvod a cíle práce

1.1. ÚVOD

Hyperlipoproteinémie představují onemocnění masového výskytu. Jejich význam spočívá v tom, že jsou jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů aterosklerózy, která se klinicky manifestuje tak závažnými a frekventními klinickými komplikacemi jako jsou ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda nebo ischemická choroba dolních končetin [1].

Ischemická choroba srdeční a další komplikace aterosklerózy představují stále jednu z nejzávažnějších příčin mortality i morbidit nejen u nás, ale prakticky ve všech vyspělých státech [7]. V evropském měřítku patříme k zemím s největší úmrtností na tato onemocnění. Od počátku osmdesátých let je u nás pozorován signifikantní pokles úmrtnosti na srdečně cévní onemocnění, který je nejvíce vyjádřen u cévních onemocnění mozku. Cílem prevence ICHS je snížení rizika manifestace, recidivy nebo progresu kardiovaskulárních příhod a prevence předčasné invalidizace a úmrtnosti a v důsledku toho prodloužení života [6].

Statinová terapie je obecně efektivní v sekundární prevenci a v primární prevenci u jedinců s dalšími rizikovými faktory. Cena terapie léčiv a absolutní riziko rozvoje budoucí kardiovaskulární příhody jsou hlavními faktory determinující efektivitu tj. poměr ceny a účinnosti. Při tvorbě guidelineů je třeba zvážit nejen cost-effectiveness, ale rovněž proporce populace, kterou je třeba léčit, tak jako celkové náklady na léčbu populace. S nástupem generik jednotlivých statinů lze předpokládat pokles ceny a tím zvýšení jejich dostupnosti i pro primární prevenci [22]. Nedávné klinické studie ukázaly přínos hypolipidemické terapie statiny u vysoce rizikových pacientů. Ostatní léčiva snižující LDL cholesterol, pryskyřice, kys. nikotinová a ezetimib, redukuje LDL asi z poloviny oproti statinům. Tato léčiva mohou být kombinována se statiny pro zvýšení redukce LDL. Ačkoliv léčiva snižující LDL cholesterol snižují riziko, musí být v primární prevenci užívány s rozvahou, kvůli jejich vysoké ceně. ATP III uvádí, že LDL- hypolipidemika jsou efektivní u pacientů se středně vysokým rizikem dle běžných standardů v některých zemích, nicméně v jiných zemích jsou v této kategorii rizika považována za příliš drahá. Kvůli relativně vysoké ceně je v mnoha zemích hranice jejich nasazení omezena na osoby s rizikem $\geq 20\%$ [52].

Nebyl nalezen práh hladiny LDL cholesterolu, pod nějž by další snížení LDL cholesterolu již nepřinášelo snížení rizika [44].

Dle průzkumu v USA mezi 48 000 pacienty, většina s hypolipidemickou terapií užívala statiny (84 %), asi 13 % se léčilo fibráty, 8 % niacinem a 3 % pryskyřicí, některé z nich v kombinaci se statiny. V UK byl mezi 3 689 pacienty z hypolipidemik předepisován v 88 % statin. Od roku 2000 vzrostly výdaje na hypolipidemika o 22 % v USA, 19 % v Evropě a 28 % v UK [22].

2.1. CÍLE PRÁCE

1/ sledovat ve zdravotnické dokumentaci markery účinnosti a bezpečnosti hypolipidemik u nemocných navštěvujících lipidovou poradnu.

2/ analyzovat možnost sledování vlivu hypolipidemik na morbiditu a mortalitu u nemocných s ICHS v běžné praxi.

2. Teoretická část

2.1. STRUKTURA A METABOLISMUS LIPOPROTEINŮ

Lipidy jsou vodným prostředím lymfy a krve transportovány ve formě makromolekulárních komplexů tzv. lipoproteinů. Pouze MK s krátkým řetězcem jsou schopny vazby na albumin. Micelární struktura lipoproteinu je tvořena nepolárním jádrem (estery cholesterolu, triglyceridy) a polárním obalem (cholesterol, fosfolipidy, apoproteiny). Jednotlivé třídy lipoproteinů (tab.č.1) se liší obsahem lipidů, apoproteiny (Apo), velikostí, hustotou a místem vzniku.

Tab.č.1: Třídy lipoproteinů [1,4,5]

třída LP	elektroforéza	velikost nm	hustota g/ml	zastoupení složek v %				apoproteiny
				TAG	CH	PL	proteiny	
chilomikra	chilo Mikra	750-12 000	<0,94	90	5	4	1	AI, AII, AIV, B ₄₈ , CI, CII, CIII, E
VLDL	preβ	280-750	1,006	60	15	15	10	CI, CII, CIII, E
IDL	β	315	1,019					CI, CII, CIII, E
LDL	β	220	1,063	10	42	22	26	B ₁₀₀
HDL	α	70-100	>1,21	5	20	30	45	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII,

Z lipidů přijatých potravou jsou ve střevní mukóze formovány *chylomikrony*, částice bohaté zejména na TAG. Cestou Ductus thoracicus obcházejí játra a dostávají se přímo do systémové cirkulace. Pomocí Apo C II aktivují endotelovou lipoproteinovou lipazu (LPL), která hydrolyzuje TAG. Chylomikrony se zmenšují až na tzv. remnanty chylomikronů, které se vrací do jater, a zde se váží pomocí Apo E na receptory pro chylomikronové remnanty. Za normálních okolností nejsou chylomikrony v plazmě detekovatelné po 14-ti hodinovém lačnění. *VLDL (very low density lipoproteins)* jsou syntetizovány v játrech a do periferie transportují zejména TAG. VLDL jsou rovněž odbourávány pomocí LPL a přechází tak na *IDL (intermediate density lipoproteins)*. IDL se z poloviny vrací do jater, kde se váží na receptory pomocí Apo E, zde přijmou náklad a opustí játra opět jako VLDL. Druhá polovina IDL je stykem s jaterní lipázou přeměněna na *LDL (low density lipoproteins)*. Přeměnou z IDL ztrácí Apo E a je exponován Apo B₁₀₀, který umožňuje vazbu na LDL-receptor, ale i scavengerový receptor. Po navázání na receptor se LDL dostává endocytózou do buňky. LDL odevzdává svůj cholesterol a cholesterol ester ze 2/3 v játrech a z 1/3 v mimojaterní tkáni. LDL má 3 subfrakce, přičemž malé densní LDL₃ jsou snáze oxidovatelné a snáze vstupují do cévní stěny [3]. *HDL (high density lipoproteins)* vznikají zejména v játrech a tenkém střevě ve formě disků tzv. nascent HDL. Obsahují

hlavně cholesterol, fosfolipidy, apo A-I, apo A-II. Nascent HDL vznikají i katabolismem VLDL a chylomikronů. Přijetím cholesterolu, fosfolipidů a apo z dalších lipoproteinů a periferních buněk se nascent HDL mění na sférický HDL-3. Další interakcí s chylomikry a VLDL vznikají větší a méně denzní částice HDL-2, které se váží přes apo A-I na jaterní receptory pro HDL, kde jsou opět konvertovány na HDL-3 [1].

LDL receptory váží LDL přes apo B, dále VLDL-remnants a IDL přes apo E. Nejvyšší počet LDL receptorů se nachází v játrech, gonádách a nadledvinách, což souvisí s využitím cholesterolu. Syntéza a exprese LDL receptorů na povrchu buněk je regulována zpětnou vazbou dle intracelulární hladiny cholesterolu. *Scavengerové receptory* váží acetylované a oxidované částice LDL. Lze je prokázat na makrofázích, buňkách hladkých svalů a endoteliích. U familiární hypercholesterolémie, kde zcela chybějí funkční LDL receptory se převážná část LDL vychytává přes tyto scavengerové receptory, což vede k akceleraci aterosklerózy. *Receptory chylomikronových remnantů* – váží lipoproteinové částice obsahující apo E tj. IDL, remnanty chylomiker, VLDL. Jsou funkční i při familiární hypercholesterolémii [1].

2.2. HYPERLIPOPROTEINÉMIE

Hyperlipoproteinémie představují onemocnění masového výskytu, která jsou způsobena zvýšenou syntézou nebo sníženým odbouráváním lipoproteinů. Jejich význam spočívá v tom, že jsou jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů ICHS a předčasné aterosklerózy vůbec. Na vzniku hyperlipoproteinémie se podílí kombinace genetických faktorů s faktory zevního prostředí a především se životním stylem konkrétního jedince [7]. Vzhledem k faktu, že nízká hladina HDL cholesterolu je významným rizikovým faktorem ICHS, je v současné době za příhodnější považován termín dyslipidémie. Hypercholesterolémie představují rizikový faktor zejména pro vznik aterosklerózy, která se může manifestovat jako ischemická choroba srdeční (ICHS), ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) a či aterosklerotické postižení karotid. Triglyceridy představují rizikový faktor zejména pro vznik pankreatitidy, nicméně aterosklerózu podporují s hypertriglyceridemií obvykle spojené koagulační poruchy, zvýšený podíl vysoce aterogenních malých denzních LDL částic, snížení

hladiny HDL a inzulínová rezistence. Hyperlipoproteinémie se mohou zevně projevat vznikem kožních či šlachových xantomů, xantelesmat palpebrarum či arcus senilis cornea.

Hyperlipoproteinémie lze klasifikovat z různých hledisek. Klasifikace dle Fredricksona (tab.č.2) je založena na elektroforéze LP. Od této klasifikace se v současnosti ustupuje. V klinické praxi je nyní nejvíce rozšířena klasifikace Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) z roku 1992 [7]. Tato jednoduchá a praktická klasifikace rozděluje HLP do tří skupin:

1/ *hypercholesterolémie* – izolované zvýšení celkového cholesterolu převážně na vrub LDL

2/ *kombinovaná hyperlipidémie* – současné zvýšení cholesterolu i TAG

3/ *hypertriglyceridémie* – izolované zvýšení TAG v kombinaci s normálním cholesterolem

Tab.č.2: Klasifikace dle Fredricksona (volně zpracováno podle [3])

typ	zvýšený lipoprotein	zvýšený lipid
I.	Chylomikrony	TAG
II a.	LDL	cholesterol
II b.	LDL, VLDL	TAG i cholesterol
III.	beta-VLDL	TAG i cholesterol
IV.	VLDL	TAG
V.	chylomikra, VLDL	TAG i cholesterol

Primární hypolipoproteinémie, které převažují, jsou geneticky podmíněné, jejich manifestaci však může podmiňovat řada faktorů zevního prostředí.

Familiární hypercholesterolémie je porucha LDL receptorů. Může jít o poruchu tvorby, transportu na povrch buňky, vazby LDL částice nebo internalizace. Homozygotní forma se vyskytuje s frekvencí 1:1 000 000. IM se manifestuje často do 20 let věku. Heterozygotní forma je výrazně častější 1:500. ICHS se vyskytuje už mezi

30-50 roky života. *Familiární defekt apo B-100* se projevuje neschopností vázat LDL částice na LDL-receptory. *Polygenní hypercholesterolémie* je kombinací několika nepříznivých genetických a zevních faktorů. *Familiární kombinovaná hyperlipidémie*, nejčastější geneticky derminovaná porucha lipidového metabolismu (1:50 – 1:100), charakteristická je zvýšenou syntézou apo B v játrech a tím i zvýšenou tvorbou VLDL s následným vznikem vysoce aterogenních LDL. U *Familiární dysbetalipoproteinémie* (HLP III. Dle Fredricksona) je přítomný patologický beta VLDL. Podkladem onemocnění je defekt genu pro apo E. *Familiární hyperlipoproteinémie typ I* se projevuje hyperchylomikronémií. Může být způsobena deficitem LPL nebo deficitem apo C-II, který LPL aktivuje, případně přítomností inhibitorů LPL. *Familiární hypertriglyceridémie* se vyskytuje v 0,2-0,3 % populace, je přítomné zvýšení VLDL, nízké HDL a často je spojená s poruchou glukózové tolerance nebo DM 2. typu. *Familiární hyperlipoproteinémie typ V* je typická výrazným zmnožením chylomikronů (výskyt 1:5 000) [1].

Sekundární hyperlipoproteinémie vznikají v důsledku základního onemocnění, které alteruje metabolismus lipidů a lipoproteinů [1]. U sekundární HLP je nezbytné léčit vyvolávající onemocnění. Hypolipidemika nasadíme, až když terapie základního onemocnění není úspěšná nebo možná.

U *sekundární hypercholesterolémie* může být primárním onemocněním např. akutní intermitentní porfyrie, mentální anorexie; u *sekundární hypertriglyceridémie* diabetes mellitus 1. i 2. typu, urémie, chronická renální insuficience, alkoholismus, obezita, lipodystrofie, systémový lupus erythematoses, dysgamaglobulinémie, glykogenóza typu I.; a u *sekundární kombinované hyperlipoproteinémie* hypothyreóza (častá u starších žen), nefrotický syndrom, akromegálie [3].

Sekundární HLP mohou být rovněž vyvolané léky. Mezi léčiva ovlivňující hladiny lipidů patří zejména betablokátory bez ISA, kličková a thiazidová diuretika, kortikoidy a dále deriváty vitamínu A, kontraceptiva (zejména ve vyšších dávkách), cyklosporin A, Interferon, antiepileptika [3]. Fyziologická hyperlipoproteinémie se vyskytuje během těhotenství.

2.3. ATEROSKLERÓZA

Ateroskleróza je pomalu postupující onemocnění tepen, při němž je ztlustěna intima fibrózními usazeninami, které postupně zužují lumen a současně jsou místem vzniku krvácení a tvorby trombu [4]. Klinicky se manifestuje tak závažnými a frekventními klinickými komplikacemi, jako jsou ischemická choroba srdeční (IČS), cévní mozková příhoda (CMP) nebo ischemická choroba dolních končetin (IČHDK) [1].

Průběh postupné progresy aterosklerózy začíná intimálním ztluštěním přes rozvoj ateromu až po komplikovaný plát s rupturou a vznikem trombu. Prvním stádiem aterosklerotických plátů jsou tukové proužky, které se běžně vyskytují i v dětském věku, mohou se vyvíjet do dalších stádií nebo naopak regredovat. Vyskytují se zejména v intimě velkých cév a významně neovlivňují průtok krve. Obsahují pěnové buňky a T-lymfocyty. Tukové proužky mohou progredovat ve fibrózní pláty (ateromy). V kalagenní matrix a volných depozitech tuků ateromových plátů jsou uloženy lymfocyty a především buňky hladkých svalů a makrofágy v různém stupni přeměny v pěnové buňky. Hlubší vrstvy plátu mohou podléhat nekróze a dále i kalcifikovat, rovněž obsahují krystaly cholesterolu. Pláty kromě masivní kalcifikace mohou podléhat degenerativním změnám (ulcerace, ruptura), které se poté stávají místem vzniku trombu [1]. Ateromové pláty rozlišujeme na stabilní a nestabilní. Stabilní se vyznačují pevnou fibrózní slupkou a malým obsahem lipidů, mohou však být často těsné a tak významně stenozovat koronární cévy. Nestabilní pláty obsahují hojně lipidů v jádru plátu s velkou akumulací makrofágů bohatých na lipidy a mají jen tenkou fibrózní čepičku. Při koronarografii se nemusí jevit příliš významné, jsou však náchylné k ruptuře. Patologické studie prokázaly, že většina IM lze připsat na vrub rupturám plátů lézí, které nebyly považovány za hemodynamicky významné [3]. Nejčastějšími lokalizacemi plátů jsou břišní aorta, koronární tepny, aa. popliteae, vzestupná hrudní aorta, aa. carotis internae a circulus arteriosus cerebri (řazeno dle četnosti) [4].

V rozvoji aterosklerózy hraje významnou roli endotelová dysfunkce. Ta může být původu mechanického (např. z turbulence krevního proudu), imunologického, vznikat působením toxinů, virů, homocysteinu, oxLDL částic. Endotelová dysfunkce mimo jiné vede ke snížené antiagregační schopnosti endotelu. Poškozeným endotelem navíc snáze pronikají lipidy a lipoproteiny, které pak masivně infiltrují cévní stěnu, a

navíc akcelerují vznik pěnových buněk, takže dále urychlují proces aterogeneze. U diabetiků se na akceleraci AT podílí glykace proteinů [1].

Velkým tématem současného výzkumu aterogeneze je „zánět a ateroskleróza“. Hlavní spouštěče zánětu v aterogenezi jsou: 1/ oxidovatelné lipoproteiny (LDL, VLDL, IDL), 2/ hypertenze, 3/ diabetes mellitus (hyperglykémie vede ke vzniku modifikovaných makromolekul v důsledku glykace, které zvyšují produkci cytokinů v endoteliálních buňkách), 4/ obezita (kromě predispozice k inzulinové rezistenci, DM a dyslipidémii, sama o sobě produkuje např. TNF- α a Interleukin 6), 5/ Infekce – hovoří se o protilátkách proti Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus a cytomegalovirus jako významných prediktorech vaskulárního rizika. Zánět se projevuje během celé doby aterogeneze, což nabízí možnost využití zánětlivých markerů pro odhad rizika konkrétního nemocného. Pozitivní korelace byly dosud prokázány pro cytokiny jako Interleukin-6, TNF- α , adhezivní molekuly ICAM-1, P- a E-selektin, a konečně i reaktanty akutní fáze CRP, fibrinogen a amyloid A [9].

2.3.1. RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLRÓZY

Neovlivnitelné rizikové faktory:

-*věk*- u mužů \geq 45 let a u žen \geq 55 let.

-*mužské pohlaví*

-*genetické faktory* – pozitivní rodinná anamnéza: výskyt ICHS nebo jiné manifestace atherosklerózy u prvostupňového příbuzného (rodiče, sourozenci) u mužů do 55 let a u žen do 65 let [7].

ovlivnitelné rizikové faktory:

mezi hlavní patří hyperlipoproteinémie, arteriální hypertenze, kouření a diabetes mellitus.

-*hyperlipoproteinémie/dyslipoproteinémie* – může být přítomna zvýšená hladina LDL, TAG, apo B nebo naopak snížený HDL, apo A-I. Zvýšené TAG se zpravidla pojí

s nízkým HDL, navíc při hodnotách TAG > 1,5 mmol/l se tvoří vysoce aterogenní malé densní LDL [9]. Zvýšení lipoproteinu(a) je samostatným rizikovým faktorem.

-arteriální hypertenze - vede k endoteliální dysfunkci, zvýšení cévní permeability pro lipoproteiny etc. Cílovou hodnotou je krevní tlak < 140/90 mm Hg bez rozdílu věku, pro diabetiky je limit přísnější < 130/85 mm Hg [6]. Hypertenze představuje klíčový RF pro vznik cévní mozkové příhody, ischemické choroby srdeční, srdečního selhání a selhání ledvin [52].

-kouření - vede k endoteliální dysfunkci, zvyšuje cévní tonus, hladinu fibrinogenu a TAG naopak hladinu HDL snižuje [3]. Cigarety s nižším obsahem nikotinu neznamenají nižší riziko ICHS. Podstatné je, že se kuřák po 2 letech abstinence dostává prakticky na KV-riziko nekuřáka [1]. Kuřáci po koronární příhodě mají dvojnásobné riziko recidivy s vyšší mortalitou (o 20-40%).

-diabetes mellitus, porucha glukózové tolerance, hyperinzulinismus - při vysoké glykémii dochází ke glykaci proteinů a LDL, které jsou snáze oxidovatelné na glykooxidovatelné LDL. DM je rovněž provázen hypertriglyceridémií, sníženým HDL a hypertenzí [3]. Dlouhodobá prognóza diabetiků bez předchozího IM je srovnatelná s pacienty bez diabetu po prodělané koronární příhodě [6]. Vysoké riziko diabetu 2. typu způsobuje 2-4krát vyšší mortalitu na KV choroby, třikrát vyšší výskyt CMP, vyšší výskyt ICHDK. Až 80 % diabetiků umírá na aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění [16].

-hyperhomocysteinémie - má prokoagulační účinek, může podporovat oxidaci LDL a endoteliální dysfunkci. Při hyperhomocysteinémii je vhodné podávání kys.listové a vitamínu B₁₂ [3].

-obezita – předsavuje samostatný rizikový faktor a zároveň se pojí s dalšími RF (hypertenze, hyperlipoproteinémie, nízký HDL cholesterol, diabetes 2. typu). Za rizikovější je považována centrální obezita tj. s nahromaděním abdominálního tuku.

-trombogenní rizikové faktory - jsou zvýšená hladina fibrinogenu, PAI-1, rovněž zvýšená hladina lipoproteinu(a), tj. více než 0,3 g/l. Lp(a) je strukturou podobný plazminogenu, kompetitivně mu brání navázání na receptory a tím konverzi plazminogenu na plazmin s následným snížením fibrinolytické aktivity. Lp(a) lze prokázat i jako usazeninu v aterosklerotických lézích [1].

-*hladina CRP* - označuje zánětlivou komponentu aterosklerózy [3].

-*stres a nedostatek pohybu* - pohyb zvyšuje koncentraci HDL cholesterolu.

-*metabolický syndrom X* (Reavenův syndrom) zahrnuje inzulinorezistenci, poruchu glukózové tolerance respektive diabetem mellitus, hyperinzulinismus, zvýšený VLDL, snížený HDL, hypertenzi, obezitu [3]. Existuje však i štíhlý metabolický syndrom.

Je důležité si uvědomit, že kombinací RF se riziko nesčítá ale násobí. Naopak pozitivním rizikovým faktorem je vysoká hladina HDL cholesterolu (>1,6 mmol/l) [1].

2.4. LÉČBA HYPORLIPOPROTEINÉMIÍ

Ischemická choroba srdeční a další komplikace aterosklerózy představují stále jednu z nejzávažnějších příčin mortality i morbidity nejen u nás, ale prakticky ve všech vyspělých státech [7]. V evropském měřítku patříme k zemím s největší úmrtností na tato onemocnění. Od počátku osmdesátých let je u nás pozorován signifikantní pokles úmrtnosti na srdečně cévní onemocnění, který je nejvíce vyjádřen u cévních onemocnění mozku. Cílem prevence ICHS je snížení rizika manifestace, recidivy nebo progresu kardiovaskulárních příhod a prevence předčasné invalidizace a úmrtnosti, a v důsledku toho prodloužení života [6].

Přístup k nemocnému s poruchou tukového metabolismu je komplexní jak v diagnostice tak terapii. Komplexní léčba zahrnuje změnu životního stylu (režimová a dietní opatření), komplexní ovlivnění dalších rizikových faktorů a v indikovaných případech farmakoterapii hypolipidemiky [7]. Ve specializovaných centrech je možno použít agresivní léčebné postupy jako LDL-aferézu a ileální bypass. Genová terapie je v současnosti stále spíše jen futuristickou vizí [9].

2.4.1. STANOVENÍ RIZIKA

Při rozhodování o léčbě v primární prevenci je zcela zásadní výpočet rizika [34], pro nějž můžeme použít hned několik algoritmů:

Algoritmus výpočtu rizika podle Framinghamské studie, hodnotí 10-ti leté riziko koronární příhody (fatální i nefatální). Je určen pro jedince nad 20 let bez prodělané koronární příhody a diabetu. Riziko se hodnotí dle věku, pohlaví, celkového a HDL cholesterolu, systolického tlaku, užívání antihypertensiv a vztahu ke kouření. Toto hodnocení je využíváno v doporučeních NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [35].

Riziko podle algoritmu PROCAM rovněž udává riziko koronární příhody (fatální i nefatální) v průběhu nejbližších 10 let. Je založeno na datech ze studie PROCAM (Münster Heart Study). Standardní PROCAM algoritmus užívá pro výpočet rizika pohlaví, věk, hladinu LDL a HDL cholesterolu, triglyceridů, systolického tlaku, přítomnosti kouření v posledních 12-ti měsících, diabetu a výskytu koronární příhody u prvostupňového příbuzného do 60 let věku. K výpočtu je možné použít jen určitého rozmezí hodnot. Neural Networks lépe vystihuje riziko. Oproti standardnímu PROCAM algoritmu hodnotí i přítomnost antihypertenzivní terapie, diastolický tlak, počet vykouřených cigaret/den, glykémii na lačno a BMI [36].

Algoritmus podle projektu SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) uvádí riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v průběhu nejbližších 10 let. Využívá dvou verzí tabulek: pro méně rizikové regiony Evropy, tj. Belgie, Francie, Řecko, Itálie, Lucembursko, Španělsko, Švýcarsko a Portugalsko a tabulku vysokého rizika. Ta platí pro ostatní evropské státy. Dle pohlaví, kouření a věku vyhledáme příslušnou část tabulky a v ní pole dle systolického tlaku a celkového cholesterolu. Za vysoké riziko se považuje výsledek $> 5\%$, tomuto riziku odpovídá 20% pravděpodobnost koronární příhody v příštích 10 letech. Riziko může být vyšší, než je odečteno z tabulky, u jedinců s pozitivní rodinou anamnézou, u asymptomatických pacientů se zjištěním preklinické AT (CT scan, ultrasonographie), nízkým HDL, zvýšenými hladinami TAG, CRP, fibrinogenu, homocysteinu, apo B, Lp(a) nebo porušenou glukózovou tolerancí, u obézních a fyzicky neaktivních jedinců [37,8].

Tabulka koronárního rizika rovněž vychází z Framinghamského modelu. Hodnotí absolutního riziko vzniku ICHS, v podobě fatální či nefatální koronární příhody, v průběhu následujících 10 let. Dle pohlaví, věku a vztahu ke kouření najdeme

příslušnou část tabulky a v ní políčko dle systolického tlaku celkového cholesterolu. Převyšuje-li zjištěné absolutní riziko 20 % (u mladších nemocných při projekci do věku 60 let) a nedaří-li se snížit ani odborně vedenou modifikací životního stylu, je doporučeno zahájení farmakoterapie. Riziko ICHS je vyšší než udává tabulka u pacientů s familiární hyperlipidémií, rodinou anamnézou předčasného kardiovaskulárního onemocnění, koncentrací HDL < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,1 mmol/l u žen nebo triglyceridy > 2,0 mmol/l, riziko se zvyšuje směrem k vyšší věkové kategorii [38].

V sekundární prevenci (nemocní s ICHS nebo jiným onemocněním aterosklerotické etiologie, diabetici s nebo bez ICHS či jiným onemocněním aterosklerotické etiologie) je riziko recidivy nebo vzniku nové příhody velmi vysoké, tudíž nedosáhne-li pacient cílových hodnot režimovými opatřeními je indikována farmakoterapie [6].

2.4.2. DOPORUČENÍ PRO TERAPII HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ

2.4.2.1. Doporučení terapie hyperlipoproteinémií dle České společnosti pro aterosklerózu

Priority z lékařského hlediska:

- 1/ nemocní s manifestní ICHS nebo jiným onemocněním aterosklerotického původu
- 2/ diabetici s ICHS nebo bez ní, či jiným onemocněním aterosklerotického původu
- 3/ osoby bez manifestního onemocnění, avšak s vysokým rizikem rozvoje ICHS nebo jiného onemocnění aterosklerotické etiologie v důsledku kombinace rizikových faktorů
- 4/ blízcí příbuzní pacientů s předčasnou manifestací ICHS nebo jiným cévním onemocněním aterosklerotického původu a blízcí příbuzní vysoce rizikových, byť zatím asymptomatických osob
- 5/ ostatní jedinci u nichž jsou rizikové faktory zjištěny v běžné klinické praxi [6].

Dosažení doporučených hodnot lipoproteinů je důležitým cílem hypolipidemické terapie. Terapeutický plán a cílové hodnoty u konkrétního nemocného závisí na komplexním zvážení rizika a celkového stavu pacienta. Doporučení terapie hyperlipoproteinémií dle České společnosti pro aterosklerózu uvádí tabulka č. 3, v tabulce č.4 jsou uvedeny cílové hodnoty pro terapii HLP. Pro jednoduchost a snadnou zapamatovatelnost bývají uváděny jako hraniční hodnoty lipidového spektra 5 mmol/l pro celkový cholesterol, 3 mmol/l pro LDL cholesterol. Markery zvýšeného rizika jsou > 2 mmol/l pro triglyceridy a < 1 mmol/l pro HDL cholesterol [6]. Protože byla prokázána atherogenita větších LP než jsou částice LDL, je vhodnou orientací při stanovení celkového individuálního rizika údaj o koncentraci tzv. non-HDL cholesterolu. Tato hodnota zjištěná prostým odečtením HDL od celkového cholesterolu v séru je optimální do hodnoty 3,8 mmol/l. Cílovou hodnotou v sekundární prevenci je < 3,0 mmol/l [7].

Tab. č. 3: Průvodce léčbou hyperlipoproteinémií [7]

cholesterol	základní opatření	medikace
5-6 mmol/l	dieta a režim	možno v sekundární prevenci k dosažení cílových hodnot
6-7 mmol/l	intenzivně dieta a režim	
7-8 mmol/l	intenzivně dieta a režim	ano při vyšším riziku
8-9 mmol/l	intenzivně dieta a režim	Ano

Tab.č.4: Cílové hodnoty pro terapii hyperlipoproteinémií [7]

lipidy	nízké riziko	vysoké riziko	sekundární prevence
cholesterol	< 5-6 mmol/l	< 4,5-5 mmol/l	< 4,5-5 mmol/l
LDL cholesterol	< 4-4,5 mmol/l	< 3-3,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l
triglyceridy	< 2,3 mmol/l	< 2,3 mmol/l	< 2,3 mmol/l

HDL cholesterol	> 0,9 mmol/l	> 0,9 mmol/l	> 0,9 mmol/l
-----------------	--------------	--------------	--------------

V primární prevenci má být farmakoterapie zahájena teprve po neúspěchu 3–6 měsíční nefarmakologické terapie. V sekundární prevenci zahájíme léčbu ihned, neboť přibývá důkazů pro účinnost časného zahájení léčby [9]. Při zahájení hypolipidemické léčby, je třeba stanovit cílové hodnoty a titrovat dávku léku až do jejich dosažení. Nedaří-li se u vysoce rizikových pacientů dosáhnout cílových hodnot krevních lipidů ani dietními změnami ani maximální dávkou jednoho hypolipidemika, je nutné přistoupit ke kombinaci hypolipidemik případně využít invazivních technik jako je ileální bypass či LDL-aféze [6]. V každé skupině hypolipidemik je minimálně u jednoho z přípravků prokázán příznivý účinek na snižování kardiovaskulární morbidity, nicméně zdaleka nejpřesvědčivější důkazy o účinnosti a bezpečnosti v primární prevenci jsou pro statiny. Pozitivní vliv na mortalitu v primární prevenci byl dosud prokázán pouze pro statiny [6].

Hypolipidemika jsou rozdělována na léky ovlivňující především cholesterol (statiny, pryskyřice) a léky ovlivňující cholesterol i triglyceridy (fibráty, acipimox). Při izolované hypercholesterolemii jsou lékem volby statiny, pryskyřice a při lehčí formě onemocnění i fibráty. Při kombinované hyperlipoproteinémii jsou lékem volby fibráty, kys. nikotinová, ale i statiny, nepřesahuje-li koncentrace TAG 4 mmol/l. U hypertriglyceridémie je nezbytné respektovat dietu, lékem volby jsou fibráty, případně kys. nikotinová [7]. Kombinační léčba dvěma či více hypolipidemiky představuje moderní směr, k jehož výhodám patří zvýšení účinku monoterapie, komplexní ovlivnění lipidového spektra, eliminace nepříznivého vlivu monoterapie na některé parametry a snížení výskytu nežádoucích účinků při nižší dávce jednotlivých léků a možné snížení ceny. Naopak nevýhody a možná rizika představují specifické komplikace kombinované léčby a nežádoucí účinky [9].

2.4.2.2. National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)

Výsledky NCEP ATP III byly publikovány v roce 2001. LDL cholesterol v něm představuje primární cíl hypolipidemické terapie a non-HDL cholesterol sekundární cíl

u pacientů se zvýšenými TAG > 200 mg/dl (2,26 mmol/l). Non-HDL má být o 30 mg/dl vyšší než cílový LDL. Při výběru režimových opatření a farmakoterapie je vždy zvažována hladina HDL cholesterolu a triglyceridů. Za nízký HDL je považována koncentrace <1 mmol/l, triglyceridy by neměly přesahovat 1,7 mmol/l [44,53].

Tab.č.5: ATP III. Cílové hladiny LDL-C a mezí pro režimová opatření a farmakoterapii v různých kategoriích rizika a modifikace navržené na základě důkazů z nedávných klinických studií [44]

kategorie rizika	cílová hladina LDL-C	režimová opatření	farmakoterapie
1 vysoké riziko: přítomná ICHS nebo ekvivalenty ICHS, tj. jiného onemocnění aterosklerotické etiologie, diabetes nebo 2 a více rizikové faktory při 10-ti letém riziku KVO > 20%	<100 mg/dl (2,6 mmol/l) terapeutická volba <70 mg/dl (1,8 mmol)	≥ 100 mg/dl	≥100 mg/dl (<100 mg/dl -zvážit farmakoterapii
2 středně vysoké riziko: dva a více rizikových faktorů + 10-ti leté riziko 10-20 % < 20%	<130 mg/dl (3,4 mmol/l) terapeutická volba <100 mg/dl (2,6 mmol/l)	≥ 130 mg/dl	≥130mg/dl (100-129 mg/dl-zvážit farmakoterapii
Střední riziko: dva a více rizikových faktorů + 10-ti leté riziko < 10%.	<130 mg/dl (3,4 mmol/l)	≥ 130 mg/dl	≥160 mg/dl

3	<i>mírné riziko:</i>	<160 mg/dl (4,1	≥ 160 mg/dl	≥190 mg/dl
	0-1 rizikový faktor.	mmol/l)		(4,9 mmol/l)
				160-190 mmol/l-zvážit farmakoterapii

Po vydání NCEP ATP III doporučení bylo publikováno několik důležitých klinických studií se statiny (HPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA a PROVE IT), na jejichž základě je možné posuzovat nastavení doporučeních hodnot pro jednotlivé kategorie. U osob ve vysokém riziku je stále doporučen cílových LDL < 2,6mmol/l, ale je-li riziko velmi vysoké, mělo by být terapeutickou volbou hodnota < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), jak vyplynulo např. ze studií HPS a PROVE IT. U osob ve středně vysokém riziku je doporučená hladina LDL < 3,4 mmol/l, na základě důkazů o účinnosti redukce rizika z primárně preventivní studií by mělo být volbou < 2,6mmol/l. Je-li nasazena hypolipidemická terapie jedincům ve vysokém riziku, pak by měla být intenzita terapie dostatečná k dosažení nejméně 30-40% poklesu koncentrace LDL cholestreolu. U vysokého i středně vysokého rizika je nezbytné ovlivňovat i další rizikové faktory: obezitu, metabolický syndrom, nízký HDL cholesterol, vysoké TAG. Pro osoby v kategoriích nízkého rizika zůstaly cílové hodnoty nezměněny [44].

2.4.2.3. Evropská doporučení

Dle evropských doporučení Third Joint Task Force [8] je vysoké celkové riziko vzniku fatální kardiovaskulární příhody u 1/ pacientů s ICHS a 2/ asymptomatických osob s více rizikovými faktory vedoucími k 10-ti letému riziku dle hodnocení SCORE ≥ 5% (u mladých pacientů při projekci do 60 let věku), výrazně zvýšeným jedním rizikovým faktorem tj. celkový cholesterol ≥ 8,0 mmol/l, LDL cholesterol ≥ 6 mmol/l, krevní tlak ≥ 180/110 nebo diabetem 2. typu nebo diabetem 1. typu s mikroalbuminurií.

Dle doporučení by celkový cholesterol neměl převyšovat 5 mmol/l a LDL cholesterol 3 mmol/l. U pacientů s ICHS nebo diabetem nebo u vysoce rizikových pacientů jsou cílové hladiny nižší a to < 4,5 mmol/l pro celkový a < 2,5 mmol/l pro LDL cholesterol. Nestanoví přesné hodnoty pro HDL a triglyceridy, přesto jejich hladiny slouží jako markery zvýšeného rizika, < 1,0 mmol/l HDL cholesterolu u mužů a < 1,2 mmol/l u žen, > 1,7 mmol/l triglyceridy nalačno. Rovněž jsou důležitým faktorem při volbě farmakoterapie [8].

2.4.2.4. Doporučení IAS (International Atherosclerosis society)

Za osoby ve vysokém riziku KV příhody považuje ty, které mají ICHS nebo nekoronární formy aterosklerózy, diabetes, nebo více rizikových faktorů vedoucích k riziku > 20 % v následujících 10-ti letech. Pro pacienty v primární prevenci je třeba zhodnotit riziko vzniku vážné kardiovaskulární příhody, nejčastěji užívanými algoritmy jsou PROCAM a Framingham [52]. Cílové hodnoty LDL cholesterolu, primární cíl, dle doporučení IAS při vysokém riziku (>20 % v příštích 10-ti letech) LDL < 2,6 mmol/l, 2 a více rizikových faktorech < 3,4 mmol/l a 0-1 rizikovým faktoru < 4,1 mmol/l. Převyšuje-li koncentrace TAG 2,3 mmol/l, je jako sekundární cíl doporučena koncentrace non-HDL cholesterolu < 3,4 mmol/l.

2.4.3. NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Nefarmakologická léčba je efektivní a ekonomicky nenáročný způsob, který může zásadním způsobem snížit kardiovaskulární mortalitu v celé populaci. Mezi režimová a dietní opatření, která jsou nedílnou součástí jak primární tak sekundární prevence ICHS, patří zanechání kouření, úprava stravovacích návyků, pravidelná fyzická aktivita a v případě nadváhy redukce hmotnosti. Mimořádnou roli hraje podpora

a spoluúčast rodiny pacienta, co do stravovacích návyků, kouření i pohybové aktivity. Řada nemocných však pocítuje doporučení a omezení, která jsou spojená s nefarmakologickou léčbou, jako zhoršení kvality svého života.

Fyzická aktivita musí druhem a náročností odpovídat věku a celkovému stavu pacienta. Pomáhá snižovat nadměrnou tělesnou hmotnost, inzulínovou rezistenci, plazmatickou koncentraci TAG a pohotovost k trombóze, naopak zvyšuje plazmatickou koncentraci HDL [6].

Ukazuje se, že pro snížení rizika není důležitá intenzita cvičení (posilovna vs rychlá chůze). Obézní, který pravidelně cvičí je v nižším riziku než osoba s normální hmotností, ale bez fyzické aktivity (fit-fat vs. nonfit-nonfat) [9]. Doporučováno je cvičení 20-30 minut 4-5 x týdně případně 45-60 minut 2-3 x týdně [1].

Z dietních opatření se doporučuje, a to obecně pro celou společnost: 1/ restrikce kalorií, má-li pacient nadváhu; 2/ tuky by neměly hradit více jak 30% energie, z čehož živočišné tuky nemají přesáhnout 1/3, preferují se nenasycené MK, zejména pak monoenoové MK (př. olivový olej); 3/ obsah cholesterolu by neměl přesahovat 300 mg/den; 4/ zvýšení podílu vlákniny ve stravě; 5/ zvýšení konzumace ovoce a zeleniny (400 g/den) pro obsah vitamínů s předpokládaným antioxidačním účinkem, obecně se však nedoporučuje arteficiální doplňování diety vitamíny; 6/ omezení soli u hypertoniků (7-8 g/den); 7/ vyloučení nadměrné konzumace alkoholu zejména u hypertoniků, obézních a při hypertiglyceridémii [6].

Inhibice působení CETP (cholesterol ester transfer protein) je jeden z účinků mírné konzumace alkoholu, která je spojená se zvýšením hladin HDL a redukcí aterosklerózy. Individuálně, pokud nejsou kontraindikace, je možné považovat za bezpečné 10-30 g alkoholu u mužů a 10-20 g alkoholu u žen na den. Nízké dávky alkoholu příznivě ovlivňují HDL, fibrinolytický systém a mají antiagregační účinek [6]. V případě vína (zejm. červeného) se mluví o tzv. francouzském paradoxu, kdy jeho konzumace má, zdá se, jednak antioxidační účinky a jednak zřejmě pozitivně ovlivňuje postprandiální hladiny lipidů [3]. Negativní sociální a zdraví škodlivé účinky alkoholu však mají z populačního hlediska tendenci převážit možné protektivní účinky na ICHS.

Míra obezity je hodnocena na základě BMI (body mass index) pacienta, vypočítaného jako podíl hmotnosti a druhé mocniny výšky v metrech. Za normální pro evropskou společnost je považováno 18,5-24,9 kg/m², 25-29,9 kg/m² za nadváhu a ≥ 30

kg/m² za obezitu, která je dále dělena do tří stupňů [52]. U obezity 2.– 3. stupně (35–39,9 kg/m² a ≥40 kg/m²) je indikována přísná nízko-energetická dieta pod lékařským dohledem, případně chirurgická léčba (bandáž žaludku) či farmakoterapie (orlistat, sibutramin) [6].

Obvod pasu, ukazatel zmnožení viscerálního tuku, u žen > 80 cm a u mužů > 94 cm představuje zvýšené riziko a obvod pasu > 88 cm u žen a > 102 cm u mužů představuje vysoké riziko metabolických a kardiovaskulárních komplikací. Dietní opatření by měla vést k dosažení normální hmotnosti, tedy BMI do 25 kg/m² [6].

2.4.4. FARMAKOTERAPIE A INVAZIVNÍ METODY

V současnosti jsou z prostředků snižujících hladinu lipidů v séru, ATC skupina C10, registrovány *inhibitory HMG-CoA reductázy* (simvastatin, lovastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin), *fibráty* (etofylin clofibrát, bezafibrát, fenofibrát, ciprofibrát), *sekvestranty žlučových kyselin* (cholestyramin, colestipol) a *inhibitory intestinální absorpce cholesterolu* (ezetimib) [55]. Lipoproteinové spektrum lze rovněž ovlivnit dietou bohatou na *vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3*, jejichž hlavními představiteli jsou kyselina eikosapentaenová (EPA, 20:5n-3) a dokosahexaenová (DHA, 22:6n-3), dále *rostlinnými analogy cholesterolu* (beta-sitosterol 6-8g, beta-sitostanol), které snižují enterální resorpci cholesterolu, případně *esenciálními fosfolipidy* aktivující důležité enzymy lipoproteinového metabolismu [1,15].

U podávání *estrogenů*, ve formě hormonální substituční terapie (HRT) u žen po menopauze, byl prokázán příznivý vliv na osteoporózu, klimakterický syndrom i lipidové spektrum (pokles LDL, zvýšení počtu LDL receptorů v hepatocyty, zvýšení HDL a apo A-1). Řada prací však přináší spíše skepsi k užívání estrogenů u postmenopauzálních žen s ICHS. Ve studii HERS nejen že nedošlo k poklesu výskytu ICHS, ale dokonce se zvýšila mortalita. HRT rovněž nedokázala navodit regresi či alespoň zpomalit progresi aterosklerózy v angiograficky dokumentovaných studiích. Zahájení HRT není proto z hlediska prevence, zejména sekundární, ICHS ale i CMP indikováno [9].

Invazivní metody jsou v léčbě hyperlipoproteinémií vyhrazeny pro případy, kdy medikamentózní léčbou nejsme schopni dosáhnout cílových hodnot [1,15]:

Parciální ileální bypass - provedením ileocékání anastomózy se prakticky vyřadí z činnosti terminální část ilea, čímž se sníží resorpční plocha, resorpce exogenního cholesterolu a především žlučových kyselin. Účinek je větší než u pryskyřic. Desetiletá studie POSCH (Program on Surgical correction of hyperlipidemia) prokázala významné snížení koronárních příhod i celkové mortality [1].

Transplantace jater je v podstatě jedinou kauzální léčbou u homozygotní familiární hypercholesterolemie, která jedinci bez funkčních LDL-receptorů poskytuje játra s normální receptorovou výbavou. Tato léčba vede k poklesu LDL cholesterolu o cca 80 % [1].

LDL-aféze se týká zejména pacientů s homozygotní a někdy i heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie. Podstatou je extrakorporální selektivní eliminace částic LDL z plazmy nebo celé krve nemocného. Principem je imunologická nebo chemická interakce eliminačního prostředku s apoproteinem B. V současnosti jsou nejčastěji používány čtyři způsoby eliminace LDL částic: LDL-immunoadsorpcce, chemická adsorpce na dextransulfát, HELP (precipitace LDL s heparinem v prostředí s nízkým pH) a LDL hemoperfúze (DALI). U prvních tří způsobů jsou LDL částice eliminovány z plazmy. U LDL-hemoperfúze jsou částice LDL a Lp(a) odsorbovány na záporně nabitý substrát v eliminační kapsli přímo z krve. V praxi se provádí jedno až dvě ošetření týdně, což může vést k dlouhodobému poklesu LDL až o 65 %, při kombinaci s hypolipidemickou terapií až o 80 %. Kromě poklesu koncentrace cholesterolu, triglyceridů, lipoproteinu(a) a vzestupu HDL, dochází i k ovlivnění hemoreologických parametrů jako snížení koncentrace fibrinogenu a viskozity plazmy [1,15].

2.5. STATINY – Inhibitory HMG CoA reduktázy

Inhibitory HMG-CoA reduktázy jsou ve světě užívány od roku 1987, v Česku od roku 1989. V současnosti představují nejužívanějšími hypolipidemiky, v některých zemích míří do kategorie OTC (simvastatin - Velká Británie). Vlastnosti statinů

(lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin a pitavastatin) jsou shrnuty v tabulce č. 6.

Statiny mají vysokou afinitu k jaterní tkáni. Jde u nich v podstatě o presystémovou eliminaci, která je však v tomto případě velmi žádoucí. Extrahepatální plasmatické koncentrace a permeabilita např. do cévních buněk, se mezi statiny liší a závisí především na jejich lipofilitě. Mechanismem účinku statinů je kompetitivní inhibice enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductázy, který katalyzuje konverzi 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG CoA) na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v syntéze cholesterolu. V terapeutický dávkách není enzym kompletně inhibován, čímž zůstává biologicky nezbytné množství mevalonátu k dispozici. Přeměna HMG CoA na mevalonát je časný krok v biosyntéze cholesterolu, neočekává se tedy, že by terapie statiny mohla vést k hromadění potenciálně toxických sterolů. Navíc je HMG CoA rychle metabolizován zpět na Acetyl-CoA, který se účastní mnoha biosyntetických pochodů v organismu. Inhibicí syntézy cholesterolu dochází ke snížení intracelulární koncentrace cholesterolu, k up-regulaci LDL-receptorů a tím zvýšení clearance LDL částic z plazmy a jejich katabolizmu. Pokles LDL cholesterolu rovněž částečně vyplývá ze snížené syntézy VLDL, prekursoru LDL. Zvýšená exprese LDL receptorů vede ke zvýšenému vychytávání částic LDL, VLDL i IDL. Snížení koncentrace cholesterolu v hepatocytu zabraňuje sestavení částice VLDL. Následný pokles syntézy a sekrece VLDL se podílí, vedle zvýšeného katabolizmu VLDL, na hypotriglyceridemickém účinku statinů [15]. Inhibitory HMG CoA reductázy tímto redukuje plasmatické hladiny TC, LDL, VLDL, apoproteinu B, v menší míře i TAG a lehce zvyšují hladinu HDL cholesterolu.

Tab.č.6: Farmakokinetická data inhibitorů HMG-CoA reductázy [19]

	lovastatin	simvastatin	pravastatin	fluvastatin	atorvastatin	cerivastatin	rosuvastatin	pitavastatin
původ	mikro biální	semi- synte	semi- synte	synte tický	synte tický	synte tický	synte tický	synte tický

		tický	tický					
proléčivo	ano	ano	ne	ne	ne	ne	ne	ne
dávkové rozmezí (mg)	10-80	5-80	5-40	20-80	10-80	0,1-0,8	5-80	1-4
absorpce (%)	31	60-85	35	98	30	>98	20	NA
vliv potravy	↓50%	0	↓30%	↓15-25%	↓13%	↓23%	0	↓36%
lipofilita, log P	4,3	4,68	-0,2	3,2	4,1	1,5	0,-3	1,49
BAV (%)	<5	<5	17	10-35	12	60	75	60
vazba na proteiny (%)	95	95	48	>99	>98	>99	90	>99
T _{max} (h)	2,8	1,3-2,4	0,9-1,6	0,5-1,5	2-4	2,5-3,0	3	0,5-0,8
T _{1/2} (h)	2,5-3	1,9-3	0,8-3	0,5-2,3	11-30	2-3	20	11
renální exkrece (%)	30	13	60	6	2	24	10	<2
játerní exkrece (%)	>70	78-87	66	68	>70	na	90	NA
metabolity přispívající k hypo lipidemickému účinku	ano	ano	ano, zejména inaktivní	ano, zejména inaktivní	aktivní	aktivní	ne	ne
primární metabolická cesta	CYP3A4	CYP3A4	sulfatace	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4 CYP2C8	(CYP 2C9)	(CYP 2C9)

NA- nedostupná data, BAV-biologická dostupnost, CYP – cytochrom P450

Ačkoliv je cholesterol prekurzorem všech steroidních hormonů, nebyl prokázán žádný klinický vliv na tvorbu steroidů. Vedle cholesterolu vede metabolická cesta mevalonátu k formaci isoprenoidů, jejichž inhibice je odpovědná za některé z pleiotropních účinků statinů [24].

Tab.č.7: přehled dostupných statinů [54, 55]

statin	dostupné síly (mg)	DDD (mg)	generika
simvastatin	10, 20, 40, 80	15	Zocor, Simgal, Simvacard, Simirex, Simlip, Simvor, Simvastatin-Ratiopharm, Simvax, Vasilip
lovastatin	20, 40	30	Mevacor, Apo-lovastatin, Holetar, Medostatin
fluvastatin	20, 40, 80 XL	40	Lescol, Lescol XL
atorvastatin	10, 20, 40, 80	10	Sortis, Tulip, Torvacard
rosuvastatin	10, 20, 40	10	Crestor

DDD – definovaná denní dávka

Farmakoterapie je obvykle zahájena nižší dávkou statinu, není-li dosaženo cílových hodnot lipidů má být zvyšována v měsíčních intervalech. Každé zdvojnásobení dávky vede k dalšímu snížení LDL cholesterolu o 6 % (tzv. pravidlo šesti). Opatrnosti je třeba v případě přítomnosti faktorů zvyšující riziko myopatie. S bezpečností a účinností statinů u dětí jsou zpravidla omezené zkušenosti, často nezahrnují děti mladší 10 let nebo nejsou vůbec stanoveny (rosuvastatin, fluvastatin). Podávání dětem obecně není doporučeno, nicméně je možné u těžkých forem familiární hypercholesterolemie, spadá však do kompetencí specializovaných pracovišť. Obecně se doporučuje podání statinů večer, vzhledem k vyšší syntéze cholesterolu de novo během noci; lovastatin se lépe vstřebává s potravou, zatímco pravastatin je vhodnější užívat na lačno, ostatní jsou na jídle nezávislé. V tabulce č.7 je uveden přehled inhibitorů HMG-CoA reductáz dostupných v současné době v České republice [54].

Statiny mohou být ovlivněny současným podáváním řady léčiv. Pryskyřice je nezbytné užít 1 hodinu před nebo nejdříve 4 hodiny po podání statinu. AUC některých statinů (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, cerivastatin) může být významně zvýšena inhibitory P450 CYP3A4 (cyklosporin, makrolidová antibiotika, antimykotika azolového typu, inhibitory HIV proteázy, verapamil, velké množství grapefruitové šťávy cca >1 litr/den). Společné užití s gemfibrozilem a dalšími fibráty nebo niacinem (> 1g/den) se obecně u inhibitorů HMG CoA reductázy nedoporučuje pro zvýšení rizika vzniku myopatií. Fibráty i niacin mohou myopatii sami o sobě způsobit. Většina statinů může vést k mírnému ovlivnění protrombinového času (zvýšení INR) u pacientů užívajících kumarinová antikoagulantia. Proto je vhodné při zahájení, ukončení nebo změně dávkování statinu monitorovat INR. Protrombinový čas nebyl nepříznivě ovlivněn fluvastatinem a pravastatinem [54]. Při léčbě statiny může dojít k poklesu hladin coenzymu Q10, je tedy vhodné zvážit možnost jeho suplementace [20].

Léčba statiny je kontraindikována v těhotenství, během laktace a u žen ve fertilním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci; dále při aktivním jaterním onemocnění a při neobjasněném setrvání zvýšených hodnot sérových transamináz nad trojnásobek normálních hodnot. Opatrnosti je třeba zejména u pacientů s predispozicí pro rhabdomyolýzu: s nadměrnou konzumací alkoholu, jaterním onemocněním v anamnéze nebo současným podáním léčiv zvyšujících riziko vzniku myopatie.

2.5.1. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A MYOTOXICITA

Statiny jsou obvykle dobře snášeny, nežádoucí účinky bývají mírné a přechodné. Nejčastěji se jedná o gastrointestinální obtíže, dále bolesti hlavy, nespavost, závratě, parestázie, periferní neuropatie, pruritus, rash, dermatitidu, fotosenzitivitu, hypersenzitivní reakce. Jsou záznamy i o výskytu deprese, lupus-like syndromu (lovastatin, fluvastatin) a flu-like symptomy u pravastatinu [54, 33].

Po zahájení terapie statiny někdy dochází ke mírné až střední elevaci jaterních transamináz, zpravidla je asymptomatická, přechodného rázu a bez potřeby úpravy dávky nebo přerušování terapie. Dojde-li k elevaci jaterních transamináz nad trojnásobek

normy a tento stav přetrvává je třeba terapii přerušit. Vzácně se vyskytuje hepatitida, svalová slabost, myalgie, artralgie, myopatie až rhabdomyolýza s možným vznikem akutního renálního selhání a smrtí. Je-li CK zvýšena nad desetinásobek normy, musí být léčba ukončena. Po vymizení příznaků a normalizaci CK je možné terapii opět zahájit, zpravidla nižší dávkou téhož nebo jiným inhibítorem HMG CoA reduktázy, za přísného monitorování stavu pacienta. U všech pacientů je nutné kontrolovat jaterní testy (ALT, AST, ALP) zpravidla před zahájením terapie a dále v intervalech 3-6 měsíců. CK není nutné rutinně stanovovat, vyjma pacientů s predispozičními faktory pro vznik myopatie. CK by neměla být hodnocena po usilovném cvičení, pro obtížnou interpretaci zjištěných hodnot. U rosuvastatinu se může, zejména při vyšších dávkách, objevit proteinurie většinou tubulárního původu.

Myopatie je zahrnuta mezi potenciální vedlejší účinky a toxicitu spojenou s užíváním kyseliny nikotinové, fibrátů a statinů. Pro účel většiny publikovaných výzkumů byla myopatie arbitrárně definována jako myalgie nebo svalová slabost spojená s hodnotami kreatinkinázy (CK) zvýšenými nad desetinásobek normy [20]. Klinický obraz rhabdomyolýzy může být značně proměnlivý. Pacienti často přicházejí s nespecifickými příznaky slabosti, únavy, horečky, tachykardie, nevolnosti. Typické je tmavé zbarvení moči myoglobinem [21]. Při rhabdomyolýze dochází k poruše integrity buněčné membrány myocytů s následným vyplavením velkého množství myoglobinu do cirkulace. Nefrotoxicita je důsledkem toxického působení myoglobinu na renální tubulární buňky. Možné komplikace rhabdomyolýzy a následné akutní tubulární nekrózy zahrnuje hyperkalémii a hypokalcémii, které mohou zapříčinit srdeční arytmie až zástavu, kompartment syndrom (útlak nervů a cév v důsledku edému svalů), metabolickou acidózu, hyperurikémii, diseminovanou intravaskulární koagulaci a smrt. Léčba spočívá v korekci hypotenze, hypovolémie, dehydratace a prevence hrozícího renálního selhání, které se vyvíjí asi u jedné třetiny pacientů s rhabdomyolýzou. Mortalita u těchto pacientů se pohybuje v rozmezí 5-30 % [21]. Incidence myopatie je při monoterapii statiny v rozmezí 0,1-0,5 %, incidence rhabdomyolýzy byla odhadnuta na 0,04-0,2 %. Ne všechny symptomy myopatie musí být nezbytně způsobeny hypolipidemiky. Některé myalgie a mírné zvýšení CK může náležet intenzivnějšímu cvičení doporučenému při hyperlipoproteinémiích.

Kyselina mevalonová [20] je hlavním prekurzorem isoprenoidů. Inhibice její syntézy tedy může mít mnoho metabolických důsledků. Značný zájem byl věnován

koenzymu Q10 (ubiquinon), který poskytuje esenciální část elektronového carrierového systému, který generuje ATP v mitochondriích, navíc slouží jako důležitý antioxidant na mitochondriální i lipidové membráně. Statiny navozená myopatie může být zprostředkována poruchou mitochondriálního energetického metabolismu nebo poškozením membrán v důsledku abnormálních nebo nízkých hladin koenzymu Q10. Je velmi pravděpodobné, že u některých jedinců je statiny navozená myopatie výsledkem získaného deficitu koenzymu Q10. Jeho suplementace však nezlepší stav u všech. Jsou pro to nejméně dvě možná vysvětlení. Statiny mohou odhalit latentní metabolické onemocnění nebo je myopatie výsledkem jiného toxického účinku. Snížením sérového cholesterolu mají statiny mnoho pozitivních efektů, ale toto snížení může ovlivnit fluiditu membrán. Statiny mohou alterovat elektrické vlastnosti membrány, hustotu Na^+ - K^+ pumpy, mechanismus excitace-kontrakce a povrchové receptory buňky. Je velmi pravděpodobné, že patogeneze statiny navozené myotoxicity je multifaktoriální [20].

Studie, ve které byla zpracována data Britských praktických lékařů z let 1991-1997, srovnávala 17 219 jedinců, jimž bylo alespoň jedenkrát předepsáno hypolipidemikum, 28 974 pacientů s hyperlipoproteinémií bez terapie a 50 000 jedinců s normálním lipidovým spektrem. Tato velká studie dovoluje předpovědět, že se myopatie rozvine přibližně u 6 z 10 000 jedinců léčených jeden rok fibráty a u 1 z 10 000 jedinců léčených statiny po stejnou dobu. Absolutní riziko vzniku myopatie je malé, nicméně vzhledem masivnímu užívání hypolipidemik je množství pacientů vyžadující pozornost lékařů významné [20]. Dle nedávno publikované analýzy rhabdomyolýz hlášených FDA v letech 1995-2000 je počet případů rhabdomyolýz na milión receptů nejnižší u fluvastatinu 0,6, lovastatin a pravastatin mají shodně 1,2 a simvastatin 3,6. Nejvíce případů se vyskytlo při užití cerivastatinu 88,7 [17]. Počet fatálních případů rhabdomyolýzy zaznamenaných v USA od uvedení jednotlivých statinů na trh až do května 2001, vztažených na jeden milión preskripcí, byl nulový u fluvastatinu, 0,04 případu pro pravastatin a atorvastatin, 0,12 pro simvastatin a 0,19 pro lovastatin. V případě cerivastatinu byl tento poměr nejvyšší 3,16. V 08/2001 došlo ke stažení cerivastatinu z praxe právě pro výskyt 31 fatálních případů rhabdomyolýzy. U 12 z nich byl současně medikován gemfibrozil. Častěji šlo o pacienty s vyššími dávkami,

nebo staršího věku. U cerivastatinu se nepředpokládá potenciál k lékovým interakcím pro možnou alternativní cestu metabolizace (P450 CYP 3A4 a CYP2C8) [20].

Prevalence myopatie se u jednotlivých látek liší. Myotoxicita je dávkově závislá a rovněž je ovlivněna faktory, které prodlužují poločas nebo zvyšují biologickou dostupnost jednotlivých statinů. Zatímco fibráty jsou vylučovány ledvinami, a tudíž je toxicita vyšší u pacientů se zhoršenými renálními funkcemi, pro statiny je kritičtější jaterní metabolismus. Tento metabolismus zahrnuje jaterní cytochrom CYP-450, skupinu enzymů, které metabolizují lipofilní léky, na metabolity rozpustné ve vodě. Současné podání statinů s jinými léky metabolizovanými přes stejný CYP-450 může vést k významné lékové interakci a zvýšit tak hladiny statinu. Celkem rozlišujeme 30 různých CYP-450 systémů. Atorvastatin, lovastatin a simvastatin jsou metabolizovány CYP-3A4, cerivastatin je metabolizován jak CYP-3A4 tak CYP-2C8. Látky, které jsou substráty nebo inhibitory CYP-3A4 zahrnují itraconazolem, ketokonazolem a fluconazolem; erytromycinem, klaritromycinem; inhibitory HIV proteáz (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); grapefruitová šťáva; verapamil, diltiazem; cyclosporin, tacrolimus. Méně než 1 % pravastatinu je metabolizováno CYP-3A4. Fluvastatin je převážně (asi z 80 %) metabolizován CYP-2C9 s menší aktivitou CYP-3A4 a CYP-2C8. Tudíž hladiny tohoto statinu mohou být ovlivněny současným podáním nesteroidních antilogistik a některých perorálních antidiabetik. Naopak pitavastatin má malou afinitu k CYP 2C9 isoformám [20].

Současné podávání statinů s fibráty rovněž zvyšuje riziko rabdomyolýzy. Nedávné studie ukázaly, že plasmatická koncentrace lovastatinu, simvastatinu a cerivastatinu byly signifikantně zvýšeny při současném podávání s gemfibrozilem, AUC těchto statinů byla zvýšena 3, 2, a 7 krát. Obdobně inhibuje i metabolismus atorvastatinu nikoli však fluvastatinu a lovastatinu [19]. Shromážděná data ukazují na vyšší rizikovost kombinace gemfibrozilu se statinem než fenofibrátu se statinem. Kombinace kyseliny nikotinové se statinem byla zřídka spojena s rabdomyolýzou.

P-glykoprotein rovněž hraje důležitou roli v sekreci/eliminaci několika léčiv. Kvůli překvapujícímu překrytí mezi substráty a inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu byl transport skrze P-glykoprotein rozpoznán jako další proces zahrnutý v lékových interakcích statinů. Současné užívání erytromycinu zvyšuje plasmatické koncentrace atorvastatinu, které je možné vysvětlit jak inhibicí CYP3A4 tak P-glykoproteinu [19].

Za rizikový faktor myopatie navozené fibráty či statiny se rovněž považuje nekompenzovaná hypothyreózou, deficit svalového koenzymu Q10, svalovou glykogenózou nebo mitochondriálními cytopatie [20].

2.5.2. PLEIOTROPNÍ ÚČINKY

Klinická a experimentální data ukazují, že přínos statinů přesahuje ovlivnění hladin cholesterolu. Podskupina analýz studií WOSCOPS a CARE mimo jiné prokázala, že přes srovnatelné hladiny sérového cholesterolu, jedinci léčení statiny mají významně nižší riziko kardiovaskulárního onemocnění, ve srovnání s jedinci stejného věku v kontrolní placebové skupině. Metaanalýzy klinických studií rovněž ukazují, že riziko nežádoucích cévních příhod u pacientů léčených statiny je významně nižší ve srovnání s jedinci léčenými jinými hypolipidemiky přes obdobnou redukci sérového cholesterolu. Účinek statinů na cévní funkce nastupuje v mnohem kratším čase než hypolipidemický efekt. Statiny kromě ovlivnění lipoproteinů vykazují tzv. pleiotropní účinky na zánětlivou reakci, endoteliální dysfunkci, formaci trombů, stabilitu plátů, inzulinovou rezistenci, osteoporózu a demenci. Zkoumáno je i antiproliferační působení statinů. Pleiotropní účinky mohou v budoucnu významně rozšířit klinické využití statinů, dokud však nebudou dostupná další data, hladiny lipidů určují primární cíl terapie statiny [24].

Vedle syntézy cholesterolu vede metabolická cesta mevalonátu k formaci isoprenoidů, jako je farnesylpyrofosfát nebo geranylgeranylpyrofosfát, které jsou důležité pro postranlační modifikaci proteinů zahrnujících malé GTP-binding proteiny: Ras a Ras-like proteinů jako jsou Rho, Rab, Rac, Ral a Rap. Inhibice isoprenylace G-proteinů vede k modulaci transdukce signálu z membránových receptorů buňky do jádra. Snížení exprese genů snižuje produkci cytokinů, růstových faktorů a HLA II. Pravděpodobně většina pleiotropních účinků statinů závisí na inhibici prenylace Ras a Ras rodiny proteinů [25]. Inhibice Rho isoprenylace zprostředkovává několik z účinků na cévní stěnu, ale také na leukocyty a kosti; snižuje proliferaci a migraci buněk hladkých svalů a indukuje apoptózu. Ras rodina má stěžejní roli v buněčné diferenciaci a proliferaci, Rab proteiny jsou potřebné pro transport vesicul uvnitř buňky a Rap rodina hraje roli v replikaci, aktivaci destiček a tvorbě kyslíkových radikálů. Druhým

důležitým, na cholesterolu nezávislým účinkem léčby statiny, je aktivace proteinkinazy Akt skrze PI3-kinázu, což vede ke zlepšení eNOS aktivity, inhibici endoteliální apoptózy a zvyšuje uvolňování endoteliálních progenitorových buněk [24]. Dalším pleiotropním efektem je regulace caveolinu-1, který váže eNOS za vzniku komplexu inhibujícího jeho aktivitu. Byla prokázána inhibice exprese caveolinu v přítomnosti statinu vedoucí k up-regulaci uvolňování NO [25]. V nedávné době byly všechny necholesterolové účinky terapie statiny považovány za zprostředkované inhibicí syntézy mevalonátu. Weitz Schmit et al. publikovali, že se statiny váží na LFA-1, který je regulačním místem β 2 integrinu [24], nezávisle na produkci mevalonátu. LFA-1 je důležitý pro adhezi a kostimulaci lymfocytů.

Stabilita plátů: Pokles lipidů způsobuje sice jen mírnou redukci lumenální stenózy, nicméně vede k signifikantním kvalitativním změnám ve složení plátů a tím jejich stabilizaci (redukce počtu makrofágů, exprese matrixových metaloproteináz, tkáňových faktorů, adhezivních molekul leukocytů, produkci reaktivních kyslíkových radikálů, zvýšení obsahu intersticiálního kolagenu). Potencionálně důležitým účinkem statinů je oslabení proliferace buněk hladkých svalů [24].

Zánět: Zánět hraje stěžejní roli v rozvoji aterosklerózy a stanovení CRP poskytuje originální metodu identifikace pacientů ve vysokém riziku ruptury plátu. Subanalýza studie CARE ukázala, že statiny významně snižují hladiny CRP. Zdá se, že důležitou roli může hrát přímý účinek na makrofágy uvnitř aterosklerotického plátu. Pro primární prevenci akutní koronární příhody je důležité identifikovat pacienty s normální koncentrací LDL, ale zvýšenou hladinou CRP, protože vykazují redukci relativního rizika spojenou s léčbou lovastatinem srovnatelnou s pacienty se zvýšeným LDL a normálním CRP. Aktivace T-lymfocytů a kontrola imunitní odpovědi je zprostředkována hlavním histokompatibilním komplexem třídy II (MHC-II). Redukce MHC-II inhibuje funkci nonkiller T-lymfocytů. Navíc se statiny váží na beta2 LFA-1 a tím inhibují adhezi a stimulaci lymfocytů. Klinicky to může vysvětlit pozitivní účinek statinů na přežití a rejekci po transplantaci srdce a ledvin [24].

Endoteliální funkce: Cévní endotelie slouží jako důležitý autokrinní/parakrinní orgán a regulují kontraktilní stav cévní stěny a buněčnou kompozici. Endoteliální dysfunkce je důležitým a časným markerem aterosklerózy. Její důležitou

charakteristikou je zhoršená syntéza, uvolňování a aktivita NO (oxid dusnatý), který inhibuje několik složek aterogenního procesu: zprostředkovává cévní relaxaci, inhibuje agregaci destiček, proliferaci cévních hladkých svalů a interakci endoteliálních leukocytů. Inaktivace NO superoxidovými radikály ($O_2^{\cdot-}$) limituje dostupnost NO a vede k nitrátové toleranci, vasokonstrikci a hypertenzi. Hypercholesterolemie hraje důležitou roli ve snížení endoteliální produkce a zvýšení degradace NO. Nástup zvýšeného uvolňování NO je rychlejší (za cca 3 dny) po začátku aplikace statinů ve srovnání s ovlivněním hladin lipidů, a proto tento účinek může hrát roli bezprostředně po nasazení statinu. Vysazení statinu může oslabit cévní funkci, v důsledku rychlého poklesu produkce NO. Molekulární mechanismus této rebound produkce NO náleží akumulaci neisoprenylovaných Rho v cytosolu během léčby statiny. Po vysazení statinu se isoprenoidy stanou opět dostupnými, což vede k masivní translokaci Rho do buněčné membrány vedoucí k down-regulaci produkce endoteliálního NO. Ve studii PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management), která byla primárně zaměřena na sledování účinku tirofibanu u nemocných s akutním koronárním syndromem, bylo zjištěno, že nemocní dlouhodobě léčení statinem mají menší pravděpodobnost úmrtí nebo nefatálního IM než nemocní bez této léčby. Zahájení léčby statiny zlepšilo prognózu nezávisle na hladinách cholesterolu. Naopak nemocným, kterým byl statin po přijetí k hospitalizaci vysazen, se prognóza významně zhoršila ve srovnání s nemocnými léčenými kontinuálně. Nemocní s přerušenu léčbou statinem měli dokonce tendenci k horší prognóze než ve srovnání s pacienty statinem neléčenými [24].

Oxidativní stres: Důležitá role NO a endoteliální dysfunkce je rovněž ovlivněna superoxidovými radikály ($O_2^{\cdot-}$). Nerovnováha mezi produkcí superoxidových radikálů a NO na cévní stěně vede k oslabení vasodilatační odpovědi a podporuje rozvoj endoteliální dysfunkce. Hlavním zdrojem reaktivních kyslíkových radikálů v cévní stěně je komplex NAD(P)H oxidáza. Malý GTP binding protein Rac1 je důležitý pro složení NAD(P)H oxidázy. Inhibice Rac1 isoprenylace statiny předchází aktivaci NAD(P)H oxidázy a uvolnění kyslíkových radikálů [24].

Trombóza: Některé z příznivých účinků statinů na prevenci kardiovaskulárních příhod jsou důsledkem jejich účinku na krevní koagulační kaskádu. Statiny snižují aktivaci a aktivitu destiček a up-regulují typ III NO syntázy v trombocytech. Mají schopnost ovlivňovat formaci trombu snížením agregace destiček. Pacienti zahrnutí do

studii WOSCOPS vykazali při léčbě statiny (pravastatinem) úpravu deformability erytrocytů a snížení viskozity krve. Statiny mohou podporovat angiogenezi a aktivovat fibrinolýzu zvýšením produkce t-PA, snížením PAI-1 [24]. Cévní mozková příhoda: Na rozdíl od kardiovaskulárního onemocnění relevantnost cholesterolu jako rizikového faktoru pro ischemickou CMP zůstává kontroverzní. Studie s nestatinovými hypolipidemiky neprokázaly jasnou redukci incidence CMP. Prospektivní studie prokázaly, že statiny snižují riziko CMP u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, rovněž redukuje cerebrovaskulární příhody u pacientů s průměrnými hladinami cholesterolu. Důležitý účinek zlepšení uvolňování NO zahrnuje lepší průtok krve v infarktových ložiscích a snížení agregace destiček [24].

Neovaskularizace: Nedávné studie ukázaly důležitost role endoteliálních progenitorových buněk odvozených z kostní dřeně (EPC) v postnatální neovaskularizaci. Injekce EPCs do ischemických tkání zlepšuje neovaskularizaci a zlepšuje srdeční funkce. Statiny zvyšují procento endoteliálních progenitorových buněk u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním. Fyziologický význam pozorovaných účinků statinů v procesu postnatální neovaskularizace, angiogeneze nebo endoteliální dysfunkce je však nezbytné dále ověřit. Vedle potencionálních příznivých účinků na ischemické tkáně, indukce neovaskularizace může potenciálně zvyšovat rozvoj a růst malignit. Nicméně dosud nebyl zaznamenán žádný důkaz o prokancerogenním potenciálu statinů v hlavních studiích se statiny [24].

Inzulínová rezistence a diabetes mellitus 2. typu: pozitivní vliv statinů je pravděpodobně založen kromě ovlivnění hladin TAG (volné MK inhibují glukózou indukovanou sekreci inzulínu, snižují též utilizaci glukózy), na zlepšení cévní dysfunkce a ovlivnění zánětu (prozánětlivé cytokiny ovlivňují funkci inzulínového receptoru, snižují inzulínovou aktivitu a inhibují inzulínovou sekreci. TNF- α a IL-6 inhibují aktivitu LPL a stimulují lipolýzu v tukové tkáni) [26].

Účinek na tvorbu kosti: Bisfosfonáty inhibují farnesylpyrofosfátsyntázu, jímž snižují syntézu farnesylpyrofosfátu a geranylgeranylpyrofosfátu, tak jako statiny. Snížení isoprenylace signálních G-proteinů v osteoklastech indukuje jejich apoptózu s následným snížením resorpce kostní tkáně. Statiny navíc zvyšují expresi kostního morfogenetického proteinu-2 (BMP-2), růstového faktoru umožňujícího proliferaci a zrání osteoblastů a novotvorbu kostí [26]. Statiny zprostředkovaná aktivace BMP-2 byla

kompletně inhibována mevalonátem, což indikuje, že byla výsledkem inhibice enzymu. Výsledky analýz hodnotících možné klinického využití vlivu statinů na riziko fraktur u postmenopauzálních žen jsou zatím poněkud rozporuplné a zůstávají k dalšímu zhodnocení [24].

Účinek na demenci: Jsou důkazy, že úzké spojení mezi Alzheimerovou chorobou a cévními změnami může být spojeno s několika složkami lipidového metabolismu. Observační studie ukázaly, že zvýšený sérový cholesterol je rizikovým faktorem Alzheimerovy choroby. Prevalence Alzheimerovy choroby je u pacientů užívajících statiny o 60 % nižší ve srovnání s pacienty užívající jiné léky k terapii kardiovaskulárního onemocnění. Možným účinkem statinů je ovlivnění tvorby β -amyloidu, který je významným činitelem v patofyziologii Alzheimerovy choroby. Dalším možným účinkem je inhibice butyrylcholinesterázy, která má u pacientů s Alzheimerovou chorobou zvýšenou hladinu [26]. Jick et al. iniciovali studii založenou na databázi UK-based General Practice Research Database. Mezi jedinci nad 50 let s terapií statiny bylo riziko vzniku demence signifikantně sníženo a to nezávisle na jejich lipidovém spektru. Ostatní hypolipidemika na riziko rozvoje demence neměla vliv. I tento účinek statinů zůstává k ověření ve velkých randomizovaných studiích [24].

2.5.3. NOVÉ STATINY

Rosuvastatin (Crestor®) je relativně hydrofilní látka, podstupuje minimální metabolismus in vivo, bez klinicky relevantního metabolismu cytochromem P450 a žádného patrného metabolismu CYP3A4 [18].

V randomizované, placebem kontrolované studii (II. fázi) se 102 pacienty s hypercholesteremií, rosuvastatin vykázal dávkově závislou redukcí LDL cholesterolu o 52 %, 55 % a 63 % za 6 týdnů v dávkování 10, 20 a 40 mg. Studie STELLAR (The

Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin) srovnávala účinek rosuvastatinu (10-40 mg), atorvastatinu (10-80 mg), simvastatinu (10-80 mg) a pravastatinu (10-40 mg) u 2 431 pacientů s hypercholesterolémií. V této studii rosuvastatin redukoval LDL o 46-55 % za 6 týdnů ve srovnání s 37-51 % u atorvastatinu, 28-46 % pro simvastatin a 20-30 % pro pravastatin. Celkový cholesterol byl redukován o 33-40 % rosuvastatinem ve srovnání s 27-39 % atorvastatinem, 20-33 % simvastatinem a 15-22 % pravastatinem. Redukce rosuvastatinem 10, 20 a 40 mg byla signifikantně vyšší než ostatními statiny. HDL rosuvastatin zvyšoval o 7,7-9,9 % ve srovnání se zvýšením o 5,2-6,8 % simvastatinem a 3,2-5,6 % pravastatinem, zatímco atorvastatin zvýšil HDL o 5,7 % při 10mg a o 2,1 % při 80 mg. Rovněž ve srovnání s ostatními statiny, rosuvastatin vykázal srovnatelnou nebo vyšší redukci triglyceridů u pacientů s hypercholesterolémií a normálními nebo mírně zvýšenými TAG a markantnější redukci u těch s hypertriglyceridémií. Ve studii STELLAR byly TAG redukovány o 20-26 % rosuvastatinem, ve srovnání s 20-28 % atorvastatinem, 12-18 % simvastatinem a 8-13 % pravastatinem [18].

Rosuvastatin prokázal stabilně vyšší účinnost ve srovnání s atorvastatinem, simvastatinem nebo pravastatinem v dosažení cílového LDL cholesterolu dle NCEP ATP III. Ve srovnávací studii s atorvastatinem byly ATP III cíle pro LDL dosaženy během 12-ti týdnů u 76 % pacientů s 10 mg rosuvastatinu ve srovnání s 53 % s atorvastatinem 10 mg. U pacientů v sekundární prevenci dosáhlo cíle LDL 2,6 mmol/l 60 % pacientů s rosuvastatinem vs 19 % s atorvastatinem. V trialech srovnávajících rosuvastatin se simvastatinem a pravastatinem byly cíle dosaženy u 86 % pacientů s rosuvastatinem 10 mg vs 64 % simvastatinem 20 mg a 49 % pravastatinem 20 mg [18].

Rosuvastatin byl v dávce 10-40 mg dobře tolerován a měl profil nežádoucích účinků obdobný s ostatními statiny. Jako vedlejší účinek může rosuvastatin způsobovat tubulární proteinurii u pacientů s normálními renálními funkcemi. Vyskytla se u < 1 % pacientů při 10-20 mg a u < 1,5 % pacientů při 40 mg. Tento nálezn byl zpravidla přechodného charakteru a nevedl k akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin, přesto je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol, zvláště je-li rosuvastatin podáván ve vyšší dávce [18].

V červnu 2004 vydal SÚKL informaci o doplnění SPC rosuvastatinu, v důsledků hlášení několika případů rhabdomyolýzy (<1:10 000 případů). Zvýšení dávky na 40 mg je možné jen pod dohledem specializovaného lékaře u pacientů s těžkou hypercholesterolémií a bez predispočních faktorů pro rhabdomyolýzu.

Pitavastatin (NK-104, dříve označovaný itavastatin nebo nisvastatin) je nový, plně syntetický statin, který se metabolizuje minimálně, nicméně podílí se na něm cytochrom P450 - více CYP2C9, a v menší míře i CYP2C8. Z důvodu malé afinity k CYP2C9 izoformám se zdá nepravděpodobné, že by současné užívání pitavastatinu se substráty CYP2C9 (PAD, NSAID) mohlo vést k vzestup plasmatických hodnot. Na základě zaznamenaných účinků pitavastatinu na metabolismus zprostředkovaný CYP, glukoronidizační systém a transport přes P-glykoprotein se farmakokinetické vlastnosti pitavastatinu zdají být slibné a ve srovnání s ostatními běžně dostupnými statiny jsou schopny značně snížit pravděpodobnost vážných lékových interakcí [19].

Z dostupných dat japonských pacientů s non-familiární hypercholesterolémií léčených 2 mg pitavastatinu (n=462) průměrný LDL cholesterol byl snížen o 41 %. Proporce pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot LDL 4,1 mmol/l; 3,4 mmol/l a 2,6mmol/l byly 94 %, 81 % a 39 %. V randomizované dvojité zaslepené, zkřížené, placebem kontrolované studii s pitavastatinem 2 mg denně po 8 týdnů, redukoval LDL a TAG o 36 a 21 % [19].

Dle studií na japonské populaci byl účinek pitavastatinu srovnatelný s atorvastatinem, navíc vhodné farmakokinetické vlastnosti nabízí vyšší bezpečnost jako klinickou výhodu tohoto léčiva. Pro plnou charakteristiku klinické hodnoty pitavastatinu je nezbytné prostudovat jeho účinnost a bezpečnost ve vyšších dávkách tak jako dlouhodobý účinek na prevenci kardiovaskulárních chorob ve velkých studiích [19].

2.5.4. TERAPEUTICKÁ HODNOTA STATINŮ

Léčba statiny snižuje incidenci koronárních příhod, cévních mozkových příhod, nutnost revaskularizačních operací, koronární i celkovou mortalitu a účinky statinů v tomto ohledu nejsou závislé na výchozích hladinách cholesterolu. Důraz je kladen na

agresivní léčbu k cílovým hodnotám lipoproteinů. Obavy ze zvýšené incidence úrazů, sebevražd a maligních nádorů v souvislosti s nízkými hladinami cholesterolu nebyly potvrzeny.

Nebyl nalezen práh hladiny LDL cholesterolu, pod nějž by další snížení již nepřinášelo snížení kardiovaskulárního rizika [44]. Výsledky klinických studií potvrzují hypotézu, že čím více snížíme LDL, tím lépe [17]. Snižuje se práh pro zahájení terapie a rovněž se snižují cílové hodnoty lipoproteinů. Počet osob vhodných k léčbě tedy zákonitě musí stoupat stejně jako dávky hypolipidemik.

Hypolipidemické terapie statiny se stala důležitou součástí managementu pacientů s akutním infarktem myokardu. Všichni nemocní s AIM by se měli začít léčit hypolipidemiky ještě před propuštěním z nemocnice. Časné nasazení statinu zlepšuje prognózu a rovněž zvyšuje motivaci nemocného a jeho dlouhodobou adherenci k terapii.

Podle současného názoru je léčba statiny indikována prakticky u všech pacientů s diabetem 2. typu a to bez ohledu na vstupní hodnotu celkového cholesterolu. Statiny jsou tedy u pacientů s diabetem a přítomností dalších rizikových faktorů indikovány jako léky primárně preventivní. Výsledky klinických studií zejména z poslední doby svědčí pro to, že i u diabetiků má z hlediska mortality význam snížení celkového, případně LDL cholesterolu, kdežto intenzivní léčba hyperglykémie má vliv zejména na riziko mikrovaskulárních komplikací [28].

Koronarografické studie našly během krátké doby trvání těchto studií (2-3 roky) překvapivě významné snížení kardiovaskulárních komplikací (koronární úmrtí, nefatální IM, revaskularizace). Vysvětlení tkví v tom, že hypolipidemická léčba vede ke stabilizaci plátů (vlivem snížení obsahu lipidů a svými dalšími pleiotropními účinky), které jsou pak méně náchylné k ruptuře a ke vzniku akutní trombózy. Tyto poznatky nám vysvětlují, proč poměrně nevelké změny, nalézané při opakované koronarografii, jsou provázeny významným snížením kardiovaskulárních příhod [3].

Podle evropské studie EUROASPIRE II je pouze u 51 % pacientů indikovaných k hypolipidemické léčbě dosahováno cílových hodnot LDL, v ČR pouze u 31,2 % pacientů léčených hypolipidemiky [28]. V roce 1995 bylo léčeno hypolipidemiky v České republice jen 12,5 % nemocných po IM, v roce 1999 to bylo již 47,8 % nemocných. Zatímco v roce 1995 jen 21,4 % mužů a 15,4 % žen mělo celkový

cholesterol $\leq 5,2$ mmol/l, v roce 1999 to bylo již 47,5 %. Změnila se i skladba používaných hypolipidemik. Statiny tvořily v roce 1995 jen 7,5 % všech hypolipidemik užívaných u nemocných po IM, v roce 1999 užívalo statiny již plných 81,8 % pacientů po IM. Procento fibrátů pokleslo z původních 80,5 % všech hypolipidemik v roce 1995 na 17,5 % v roce 1999 [16].

Nedávné klinické studie ukázaly přínos hypolipidemické terapie statiny u vysoce rizikových pacientů. Ostatní léčiva snižující LDL cholesterol (pryskyřice, kys. nikotinová a ezetimibe) redukuje LDL asi zpoloviny oproti statinům. Tato léčiva se mohou kombinovat se statiny ke zlepšení redukce LDL. Ačkoliv hypolipidemika snižují riziko, musí být v primární prevenci užívána s rozvahou kvůli jejich vysoké ceně. ATP III uvádí, že hypolipidemika jsou efektivní u pacientů se středně vysokým rizikem dle běžných standardů v některých zemích, nicméně v jiných státech jsou v této kategorii rizika považována za příliš drahá. Kvůli relativně vysoké ceně je v mnoha zemích jejich nasazení omezeno na osoby s rizikem ≥ 20 % [52].

Statinová terapie je obecně efektivní v sekundární prevenci a v primární prevenci u jedinců s dalšími rizikovými faktory. Cena terapie léčivy a absolutní riziko rozvoje budoucí kardiovaskulární příhody jsou hlavními faktory determinující cost-effectiveness - poměr ceny a účinnosti. Při tvorbě guidelineů je třeba zvážit nejen cost-effectiveness, ale rovněž proporce populace, kterou je třeba léčit, tak jako celkové náklady na léčbu populace. S nástupem generik jednotlivých statinů lze předpokládat pokles ceny a tím i zvýšení jejich dostupnosti pro primární prevenci [22].

Dle průzkumu v USA mezi 48 000 pacienty, většina s hypolipidemickou terapií užívala statiny (84%), asi 13 % se léčilo fibráty, 8 % niacinem a 3 % pryskyřicí, některé z nich v kombinaci se statiny. Nejčastěji byl předepisován atorvastatin, dále simvastatin, pravastatin, fluvastatin a v malé míře pak lovastatin [22]. V UK byl mezi 3 689 pacienty z hypolipidemik předepisován v 88 % statin. V Evropě představují hypolipidemika druhou největší výlohu na léky po antiulcerozách. Od roku 2000 vzrostly výdaje na hypolipidemika o 22 % v USA, 19 % v Evropě a 28 % v UK [22].

Ve studii ACCESS [23], která proběhla ve 153 centrech bylo zahrnuto 3887 pacientů randomizovaných do užívání atorvastatinu (10-80mg; n=1944), fluvastatinu (20-80mg; n=493), lovastatinu (20-80mg; n=494), pravastatinu (10-40mg, n=478) nebo simvastatinu (10-40mg, n=478). Dávka statinu byla titrována v intervalu 6 týdnů až do

dosažení cílových hladin cholesterolu nebo nejvyšší denní dávky. Celková cena léčby atorvastatinem k dosažení cílového LDL cholesterolu (\$US 683,37 v 2001) byla významně nižší než střední cena léčby pacientů fluvastatinem (rozdíl= \$US 211,35; $p < 0,01$), lovastatinem (\$US 607,96; $p < 0,01$), pravastatinem (\$US 424,60; $p < 0,01$) a simvastatinem (\$US 95,74; $p < 0,01$). Ve srovnání s ostatními statiny byl atorvastatin spojen s nejnižším užitím zdrojů a cenou při léčbě pacientů k dosažení NCEP II cílů pro LDL. Atorvastatin byl rovněž spojen s nejvyšším počtem pacientů, kteří dosáhli žádaných klinických výsledků. Proto je více cost-effective než další čtyři statiny.

Primárně preventivní studie:

Do primárně preventivní, randomizované studie WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) bylo zahrnuto 6 595 mužů ze západního Skotska, země s vysokou koronární mortalitou. Muži ve věku 45-64 let bez předchozího IM a hypercholesterolémií (průměrná hladina cholesterolu $7,0 \pm 0,6$ mmol/l) užívali pravastatin 40 mg/den nebo placebo průměrně po 4,9 roku. Ve skupině léčené pravastatinem poklesl LDL cholesterol o 26 %, celkový cholesterol o 20 %, triglyceridy o 12 % a HDL vzrostl o 5 %. Riziko fatálního či nefatálního IM se snížilo o 31%, celková mortalita o 22 %, kardiovaskulární mortalita celkově poklesla o 32% a potřeba kardiovaskulární revaskularizace o 37%. Všechny z těchto cílových prospěchů byly statisticky signifikantní. Neobjevilo se zvýšení nekardiovaskulární mortality a pokles mortality z jakékoliv příčiny se ukázal být rovněž statisticky významný. Studie WOSCOPS je první primárně preventivní studie, která prokázala snížení celkové mortality vlivem hypolipidemické léčby. Snížení KV mortality započalo již v prvním roce léčby. Vysvětlení tkví v tom, že statiny snižují celkový i LDL cholesterol až 2,5x více nežli ostatní používané léky (pryskyřice, fibráty) [45].

Randomizovaná dvojitě slepá, multicentrická primární studie AFCAPS/TexCAPS (The Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) v leteckých silách v Texasu, do které bylo zařazeno 6 605 mužů ve věku 45-73 let a žen ve věku 55-73 let, dosud bez známek ICHS a jen s průměrným celkovým a LDL cholesterolem. Významnou patologií byl pouze nižší HDL cholesterol (v průměru

0,95 mmol/l). Poměr LDL k HDL cholesterolu byl nižší než 5. Cílem bylo titrovat dávku lovastatinu k dosažení cílových hodnot 2,6 mmol/l, které platí pro sekundární prevenci dle doporučení NCEP. Průměrná dávka činila 30 mg/den. Podle amerických doporučení by jen 17 % souboru vyžadovalo hypolipidemickou léčbu farmaky. Celková mortalita nebyla významně ovlivněna pro nízkou celkovou mortalitu tohoto souboru. Podle této studie pětiletá léčba lovastatinem 1000 osob s tak hraničním rizikem jako měli pacienti v AFCAPS/TexCAPS, zabránil 12 infarktům myokardu, vzniku nestabilní anginy pectoris u 7 osob a 17 revaskularizacím [46].

Sekundárně preventivní studie:

První studie, která prokázala nejen snížení koronární morbidity, ale i celkové mortality, byla randomizovaná, dvojitě slepá, sekundárně preventivní studie 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) provedená u 4 444 osob s ICHS (s celkovým cholesterolem 5,5-8,0 mmol/l), léčených 20-40 mg simvastatinu. Průměrná doba sledování byla 5,4 let. Celkový cholesterol poklesl o 25 %, LDL o 35 % a HDL vzrostl o 8 %. Kromě statisticky významného poklesu koronární mortality o 42 % došlo k poklesu celkové mortality o 30 %, nefatálního IM o 37 %, CMP o 30 % a revaskularizačních výkonů (PTCA/CABG) o 37%. Ve studii 4S nedošlo ke zvýšení mortality z jiných příčin (rakovina, sebevražda, trauma). Relativní riziko koronárních příhod bylo sníženo rovnoměrně ve všech čtyřech kvantilech hodnot LDL cholesterolu. Výsledky ukazují, že farmakoterapie hyperlipoproteinémií je na místě u všech nemocných s ICHS, u nichž dieta nedokáže snížit cholesterol na úroveň nižší než 5,5 mmol/l [47].

Randomizovaná, dvojitě slepá studie CARE (The Cholesterol and Recurrent Events Trial), do níž bylo zařazeno 4 159 nemocných s ICHS věkové skupiny 24-75let s průměrnou hladinou celkového cholesterolu 5,4±0,4 mmol/l a LDL 3,0-4,5 mmol/l, srovnávala léčbu pravastatinem v dávce 40 mg denně s podáním placeba. Celkový cholesterol se snížil o 20 %, LDL cholesterol o 28 % a HDL cholesterol vzrostl o 5 %. Kardiovaskulární riziko se snížilo o 25 %, koronární mortalita o 20 %, CMP o 31 %, snížena byla i nutnost revaskularizačních výkonů (PTCA/CABG) o 27 %. Pokles

celkové mortality o 8 % nebyl však statisticky významný. Dopad léčby byl větší u žen a u nemocných starších 65 let [48].

Dvojitě slepá, multicentrická studie LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) s pravastatinem 40 mg zahrnovala 9 014 mužů a žen (31-75 let) s hladinou celkového cholesterolu 4,0-7,0 mmol/l po IM nebo s nestabilní anginou pectoris. Probíhala 6,1 let. Celkový cholesterol klesl o 18 %, LDL cholesterol o 25 % a HDL cholesterol vzrostl o 5 %. Celková mortalita se snížila o 23 %, koronární mortalita o 24 % a počet CMP poklesl o 20 %. Počet fatálních i nefatálních koronárních příhod poklesl o 23 % a revaskularizační výkony (PTCA/CABG) o 19 % a 22 %. Studie byla předčasně ukončena, profit léčby byl tak průkazný, že nebylo možné nechat na léčbě placebem [49].

Britská randomizovaná, placebem kontrolovaná studie HPS (Heart Protection Study) s 20 536 pacienty ve věku 40-80 let, kteří byli ve vysokém riziku vzniku KV příhody, tj. přítomná ICHS, ICHDK, CMP, diabetes nebo arteriální hypertenze. Pacienti byli randomizováni k užívání 40 mg/den simvastatinu nebo placeba. U pacientů užívajících simvastatin byla celková mortalita významně snížena o 13 %. Hlavní vaskulární příhody byly redukovány o 24 %, koronární smrt o 8 %, nefatální IM + koronární smrt o 27 %, nefatální a fatální CMP o 25 % a revaskularizace o 24 %. Obdobná redukce četnosti příhod byla v každé subkategorii, včetně pacientů bez diagnostikované ICHS, kteří měli diabetes, ICHDK nebo ischemickou CMP. Redukce relativního rizika byla bez závislosti na výchozích hladinách LDL cholesterolu. Snížení koronárního rizika bylo tedy obdobné jak u nemocných s vysokým výchozím LDL, tak u osob s normálním nebo nízkým LDL cholesterolem. Výsledky podskupiny 5963 diabetiků byly obdobné jako u nediabetiků. Účinek léčby nebyl závislý na typu a délce trvání diabetu ani vstupní úrovni jeho kompenzace [39].

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk) zkoumala účinnost léčby pravastatinem u starších mužů a žen s nebo ve vysokého riziku vzniku KV příhody nebo CMP. Jedinci ve věku 72-82 let byli randomizováni k užívání pravstatinu 40 mg/den nebo placeba (n=5804;

2804 mužů a 3000 žen) v průměru po 3,2 roku. Pravastatin snížil LDL cholesterol o 34 %. Výskyt koronární příhody poklesl o 19 %, KV mortalita o 24 %. Nebyl pozorován pokles CMP, ale TIA poklesla o 25 %. V pravastatinové skupině vzrostla incidence rakoviny, což je v rozporu s meta-analýzami studií s pravastatinem a statiny obecně, ve kterých nebyla zvýšena celková incidence rakoviny. Dle výsledků je statinová terapie vhodná pro starší osoby [40].

Randomizovaná, kontrolovaná, nezaslepená studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial), která měla za primární cíl srovnání terapie hypertenze, rovněž zahrnovala srovnání hypolipidemické terapie a běžné péče na celkovou mortalitu u starších, mírně hypercholesterolemických, hypertenzních probandů s nejméně jedním přídatným rizikovým faktorem ICHS. Zahrnovala 10 355 osob nad 55 let s průměrným LDL-cholesterolem 3,8 mmol/l a HDL cholesterolem 1,2 mmol/l. Doba trvání studie byla v průměru 4,8 roku. Četnost celkové mortality, nefatálního infarktu myokardu nebo fatální kardiovaskulární příhody se signifikantně nelišila mezi skupinami s běžnou péčí a terapií pravastatinem [41].

Randomizovaná studie ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) s 2x2 designem, dvojitě slepá, multicentrická, primárně zaměřená na ověření antihypertenzní léčby zahrnovala 19 342 hypertenzních pacientů od 40 do 79 let, kteří měli nejméně 3 další kardiovaskulární rizikové faktory. Pacienti byli randomizováni do dvou možných antihypertenzních režimů. Větev LLA (Lipid Lowering Arm) tvořilo 10 305 pacientů s hypertenzí a celkovým cholesterolem do 6,5 mmol/l a průměrným LDL cholesterolem 3,44 mmol/l rozdělených k užívání atorvastatinu 10 mg nebo placebo. LDL cholesterol byl snížen o 29 %. Incidence fatální a nefatální CMP klesla o 27 %, všech kardiovaskulárních příhod o 21% a všech koronárních příhod o 29 %. Studie musela být předčasně ukončena pro příliš velký pozitivní rozdíl mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Atorvastatin v základní dávce (10mg) snížil výskyt KV příhod a CMP u nemocných s dobře kontrolovanou hypertenzí a normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami cholesterolu. Autoři

považují hypolipidemickou terapii u pacientů v primární prevenci s více rizikovými faktory jako schopnou redukovat riziko KV příhody [42,17].

Studie PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) s 4162 pacienty hospitalizovanými pro akutní koronární syndrom srovnávala, zda intenzivní snížení LDL bude snižovat hlavní koronární příhody více než standardní snižování LDL statiny u vysoce rizikových pacientů - atorvastatin 80 mg vs pravastatin 40 mg. Dle předchozích studií léčba 40 mg pravastatinu vykazuje redukci LDL přibližně jako 10 mg atorvastatinu. Pravastatin snížil LDL cholesterol na 2,5 mmol/l a atorvastatin na 1,6 mmol/l. Intenzivní léčba 80 mg atorvastatinu vedla k významnému snížení relativního rizika kombinovaného cíle (celková mortalita, nestabilní AP, revaskularizace, CMP) o 16 %. Intenzivnější hypolipidemická terapie více redukovala hlavní kardiovaskulární příhody u pacientů s akutním koronárním syndromem ve srovnání s méně intenzivní terapií během dvouleté periody [43].

Randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, multicentrická studie MIRACL (Myocardial Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) se zabývala časnou sekundární prevencí. 3 086 pacientů bylo randomizováno k užívání atorvastatinu 80 mg/den vs placebo nasazenými 24-96 hodin po akutním koronárním syndromu (nonQ IM nebo nestabilní AP) [9]. Doba sledování byla 16 týdnů. Výskyt kombinovaného cíle (úmrť, IM, AP, resuscitace pro kardiální příčinu) se snížil o 16%. Výskyt CMP se rovněž snížil [27].

RIKS-HIA (Swedish Register of Cardiac Intensive Care – Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Administrations), registr poskytl informace z 58 švédských nemocnic v letech 1995-1998 a zahrnul informace o 14 071 nemocných s AIM bez statinů a 5 528 nemocných léčených statiny. Data registru demonstrovala podstatně nižší mortalitu nemocných, u nichž byla časně po akutním infarktu myokardu zahájena léčba statiny. Po jednom roce byla nekorigovaná úmrtnost 9,3 % ve skupině bez statinů a 4,0 % ve skupině léčené statiny. Po regresní analýze zohledňující zkreslující činitele bylo zjištěno, že časně zahájení léčby statiny během hospitalizace je spojeno s poklesem jednorocní úmrtnosti o 25 %

u pacientů, kteří byli hospitalizováni pro AIM a dožili se propuštění z nemocnice. Data švédského registru ukazují na souboru 19 599 nemocných po AIM význam časně léčby statiny [30].

Prospektivní, randomizovaná, otevřená studie GREACE (The Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation) byla první studií zaměřenou na sledování kardiovaskulární i celkové morbidity a mortality po léčbě atorvastatinem. Průměrná doba sledování byla 3 roky. 1 600 pacientů s ICHS bylo randomizováno k užívání atorvastatinu s titrací dávky do dosažení cílových hodnot LDL 2,6 mmol/l (průměrná dávka 24mg/den), druhá skupina dostávala „standardní péči“ prováděnou praktickým lékařem. Celkový cholesterol se v atorvastatinové skupině snížil o 36 %, LDL o 46 %, TAG o 31 % a HDL vzrostl o 7 %. Celková mortalita se snížila o 43 %, koronární mortalita o 47 %, nefatální IM o 59 % a CMP o 47 %, revaskularizační výkony PTCA/CABG se snížily o 51 %. Zjednodušeně lze shrnout, že léčba atorvastatinem k dosažení cílové hodnoty LDL-C byla účinnější než standardní léčba ve všech parametrech. V atorvastatinové skupině se podařilo dosáhnout cílové hodnoty LDL u 95 % a non-HDL u 97 % nemocných. Ve skupině obvyklé péče dosáhla pouze 3 % pacientů cílové hodnoty LDL a žádný nemocný cílové hodnoty non-HDL [32].

Angiografické studie:

Angiografické studie REGRESS (The Regression Growth Evaluation Statin Study) se účastnilo 885 mužů s normálními až lehce zvýšenými hladinami cholesterolu v séru. Nemocní léčení 40 mg pravastatinu dosáhli poklesu LDL cholesterolu o 29 % ve srovnání s placebem. Byla prokázána pomalejší progresse i častější regrese aterosklerotických lézí. Na konci studie se podařilo prokázat snížení rizika koronární příhody o 42 %. Došlo k významnému snížení revaskularizačních výkonů (PTCA) a klinický benefit z léčby byl pozorovatelný již po 6 měsících terapie [50].

V randomizované, dvojitě slepé studii LCAS (The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) se 429 pacienty s angiograficky prokázanou stenózou

koronárních artérií byla porovnávána léčba fluvastatinem vs placebo po dobu 2,5 roku. Bylo zjištěno, že léčba fluvastatinem zpomaluje progresi koronární aterosklerózy i u nemocných s jen mírně až středně zvýšenou hladinou celkového cholesterolu. Nemocní léčení fluvastatinem vykazovali méně vyjádřenou progresi minimálního rozměru lumina koronární tepny i procentuálního stupně stenózy. Došlo také ke snížení tvorby nových lézí o 41 % a poklesu fatálních nebo nefatálních příhod o 24 % [51].

Do randomizované, dvojitě slepé, multicentrické studie studie REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Lipitor) bylo zařazeno 502 nemocných s ICHS (30-78 let), randomizovaných k léčbě atorvastatinem 80mg/den vs pravastatinem 40 mg/den. Cílem bylo prokázat účinky agresivní léčby na koronární aterosklerózu, dokumentováno intravaskulární ultrasonografie (IVUS). Angiografie a IVUS byly provedeny na počátku a po 18 měsících léčby. Při srovnání atorvastatinu a pravastatinu poklesl celkový cholesterol o 34,1 % vs 18,4 %, LDL o 46,3 % vs 25,2 % a pokles CRP o 36 % vs 5 %. Agresivní snížení LDL vedlo ke zmenšení objemu plátu o 0,4 %, při standardní léčbě se plát mírně zvětšil o 2,7 %. Z toho lze vyvozovat i stabilizaci aterosklerotické léze. Studie potvrdila preferenci intenzivnější hypolipidemické terapie [17].

2.6. FIBRÁTY

Prvním derivátem kyseliny fibrové, užívaným již v 60. letech, byl clofibrát. V současnosti je v ČR registrován bezafibrát (Regadrin B), ciprofibrát (Lipanor), etoffilinclofibrát (Duolip forte) a v této skupině nejvíce předepisovaný fenofibrát (Lipanthyl, Apo-feno, Lipohehexal, Lipirex, Febira, Fenofibrát BMS, Suprelip, Hypolip). Léčba fibráty je indikována především k terapii hypertriglyceridémie a kombinované hyperlipidémie s hladinou triglyceridů nad 4,0 mmol/l. Fibráty se účastní regulace metabolismu lipidů, glukózy, citlivosti cílových tkání na působení inzulínu, dále ovlivňují adipogenezu a funkce cévních endotelií [15].

Fibráty působí jako jaderní agonisté na PPAR (peroxisomal proliferator activating receptor). Nukleárních genové receptory PPAR mají několik podtypů: PPAR α - zasahuje do metabolismu lipidů (fibráty); PPAR γ - se uplatňuje v glycidovém metabolismu a v adipocytech (glytazony); PPAR δ - rovněž hraje úlohu v metabolismu lipidů a aterogenezi. Agonistickým působením fibrátů na PPAR- α dochází ke zvýšení lipolýzy a eliminace částic bohatých na TAG z plazmy aktivací lipoproteinové lipázy (LPL) a snížením tvorby apo C-III, který LPL inhibuje. V játrech se zvyšuje exprese genů účastnících se vychytávání mastných kyselin. Snižuje se syntéza mastných kyselin de novo a tvorba VLDL v játrech. Dochází ke snížení podílu malých, denzních, silně aterogenních LDL částic. Snižuje se syntéza apo B (součást VLDL i LDL) a lipoproteinu(a). Aktivace PPAR- α rovněž vyvolává zvýšení syntézy apo A-I a A-II, které jsou komponentou HDL a zprostředkovávají aktivaci enzymů LCAT a jaterní lipázy. Zvyšuje se exprese receptorů zprostředkovávajících vychytávání esterů cholesterolu z HDL v játrech a exprese transportéru ABC A 1 (ATP-binding cassette transporter A1), zajišťujícího tok cholesterolu z periferních buněk do nascentního HDL, což podporuje první fázi reverzního transportu cholesterolu podílejícího se na antiaterogenním působením fibrátů. To vše vede ke snížení hladin lipoproteinů VLDL a LDL a naopak k elevaci HDL. Fibráty významně snižují hladiny plazmatických TAG (asi o 20-50 %) a zvyšují koncentrace HDL (o 10-20 %) [15]. Fibráty však neovlivňují jen PPAR- α . Fenofibrát má navíc mírnou afinitu k PPAR γ , bezafibrát není specifický, mírně aktivuje receptory α , γ i δ . To vysvětluje odlišný klinický efekt jednotlivých fibrátů [12]. Fibráty jsou díky ovlivnění lipidového spektra vhodné pro diabetickou dyslipoproteinemii (vyšší TAG, nízký HDL, někdy zvýšený cholesterol) [9], avšak přidání fibrátu k již zavedené terapii DM může vést k manifestaci hypoglykémie.

Stejně jako statiny i fibráty vykazují pleiotropní účinky. Modulují aktivitu zánětu (snížení koncentrace CRP, fibrinogenu, IL-6, IL-1, TNF α), snižují Lp(a). Ani pleiotropní účinky nejsou u všech fibrátů stejné. Fenofibrát např. významně snižuje urikémii, což nebylo prokázáno u gemfibrozilu, který také nesnižuje koncentrace fibrinogenu. Gemfibrozil ani ciprofibrát, narozdíl od klofibrátu, fenofibrátu a bezafibrátu, nezvyšují incidenci cholelithiázy. U bezafibrátu bylo prokázáno zlepšení glukózové tolerance [15].

Fibráty jsou kontraindikovány při těžké jaterní a renální insuficienci, symptomatickém onemocnění žlučníku, známé fotosenzitivitě a hyperlipoproteinémie I. typu dle Fredricksona, kde neznámým mechanismem snižují reziduální aktivitu lipoproteinové lipázy a dochází tak k paradoxnímu vzestupu již původně enormě zvýšených hodnot lipidů a lipoproteinů [1].

Nežádoucí účinky fibrátů jsou zpravidla mírné, reverzibilní a nevyžadují úpravu terapie. Nejčastěji se jedná o gastrointestinální obtíže, kožní alergické reakce, pruritus, fotosenzitivitu, bolesti hlavy, závratě, může se objevit i alopecie a impotence a vzácně i cholestáza a cytolýza. Stejně jako u statinů se může vyskytnout přechodné zvýšení transamináz, vzácně i hepatitida, myalgie, myopatie a rhabdomyolýza. U fenofibrátu a bezafibrátu může být pozorováno i mírné zvýšení sérového kreatininu, čímž se může odhalit dosud skrytá porucha funkce ledvin a urey, rovněž mírné snížení hemoglobinu a leukocytů, které je zpravidla asymptomatické. Fibráty se více než z 90 % váží na plazmatické bílkoviny, z čehož vyplývá riziko vytěsnění p.o. antikoagulačních z vazby a tím zvýšení jejich antikoagulačního efektu. Při zahájení případně ukončení léčby či změně dávky fibrátů je nutné zároveň dle INR upravit dávku kumarinového antikoagulancia.

2.7. PRYSKYŘICE

Pryskyřice, rovněž označované sekvestranty žlučových kyselin či iontoměniče, se v terapii HLP užívají od 60. let. V současnosti je registrovaný cholestyramin (Questran) a colestipol (Colestid). V některých zemích je již používán kolesevelam (nejontogenní sequestrant žlučových kyselin), který má nižší nežádoucí účinky než colestipol a cholestyramin. Kolesevelam redukuje LDL o 9-18% a je též synergní se statiny [11].

Pryskyřice jsou ve vodě nerozpustné aniontové iontoměniče (anexy), které se po p.o. podání neresorbují. Ve střevě váží žlučové kyseliny, které jsou hlavní eliminační cestou cholesterolu z těla, čímž přerušuje jejich enterohepatální cirkulaci. Nedostatek žlučových kyselin zvýší jejich syntézu z cholesterolu, jejíž klíčovým enzymem je 7 α -cholesterol hydroxyláza. Spotřeba cholesterolu je kryta jednak zvýšením syntézy de novo cestou aktivace HMG CoA reductázy a jednak zvýšením exprese LDL receptorů

a tím clearance LDL částic z plazmy. Syntéza cholesterolu de novo (z terapeutického hlediska není žádoucí) je pro organismus energeticky náročnější, tedy méně výhodná než zvýšení clearance plasmatického LDL cholesterolu, přesto je vhodné a výhodné ji blokovat podáním statinů. Pokles žlučových kyselin rovněž způsobí desinhibici enzymu PPH (fosfatidát fosfohydrázu) s následným zvýšením jaterní syntézy TAG, a tím i jejich plasmatických hladin, proto nejsou vhodné při hypertriglyceridémii. Ve střevě dochází k tvorbě nascentních HDL s mírným vzestupem koncentrace HDL cholesterolu [15].

Pryskyřice jsou indikovány k terapii hypercholesterolemie, dále ke snížení pruritu při částečné obstrukci žlučových cest (snížením hladiny žlučových kyselin v krvi i depozit v kůži) a ve spojení s rehydratací jako pomocná terapie při úpravě průjmů vyvolaných nedokonalou absorpcí žlučových kyselin. Na rozdíl od ostatních hypolipidemik jsou podávány i ženám ve fertilním věku, během těhotenství, laktace, u dětským pacientům a adolescentům. Toxicita pryskyřic, jako látek nevstřebatelných ze zažívacího traktu, je minimální. Poškození plodu či dítěte samotnou látkou se neočekává, na druhou stranu je třeba opatrnosti pro možné snížení resorpce vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K) a tyto vitamíny případně substituovat. Kontraindikací je úplná neprůchodnost žlučových cest.

Nežádoucí účinky se nejčastěji týkají GIT. Častá je zejména obstipace, v menší míře se objevuje dyspepsie, nauzea, zvracení, flatulence, pyróza, steatóza, projevy hypovitaminózy (A, D, K), osteoporóza, hyperchloremická acidóza (pryskyřice mění žlučovou kyselinu za chlorid, který se vstřebává), krvácení ze žaludečních a duodenálních vředů, z hemoroidálních varixů, rasch, alergické projevy, změny jaterních testů, bolesti hlavy, prodloužený protrombinový čas.

Použití pryskyřic je limitováno nízkou tolerancí pro nežádoucí účinky, především zácpu a nadýmání. Lepší snášenlivosti je možné dosáhnout zahájením terapie nízkými dávkami, které se postupně zvyšují. Zácpa je obvykle mírná, přechodná, zvládnutelná zvýšeným příjmem vlákniny a tekutin či běžnými projímadly. Jen někdy je nutné snížit dávky nebo léčbu vysadit úplně. Moderním terapeutickým trendem je podávání nižších dávek (8 g cholestyramin, 10 g colestipol), ať už v monoterapii nebo v současnosti především v kombinované léčbě. Výskyt nežádoucích účinků je při těchto dávkách nesrovnatelně nižší [9].

Pryskyřice jsou schopné vázat řadu léčiv (např. kumarinová antikoagulancia, fenylobutazon, tetracykliny, penicilin, hormony štítné žlázy, digitalisové glykosidy) a tím snížit jejich účinek. Abychom této nežádoucí interakci zabránili, podáváme ostatní léky nejméně 1 hodinu před nebo nejdříve 4 hod po podání pryskyřice [3].

2.8. KYSELINA NIKOTINOVÁ A JEJÍ DERIVÁT NIACIN

Kys. nikotinová a acipimox (pyrazinový derivát) vede ke snížení hladin VLDL, LDL, lipoproteinu(a) a naopak ke zvýšení HDL cholesterolu. Přesný mechanismus není znám, ale zahrnuje interferenci s esterifikací MK, která je zahrnuta v sestavování VLDL před působením MTP (microsomal transfer protein). Dávky kyseliny nikotinové v roli hypolipidemika jsou výrazně vyšší než je tomu u amidu kys. nikotinové coby vitamínu (1,5-6 g vs 20-40mg) [5]. Acipimox je méně účinný než vlastní kys. nikotinová, má však výrazně nižší nežádoucí účinky a vede ke zlepšení kompenzace diabetu. V současné době není registrován žádný přípravek této skupiny hypolipidemik.

Užití kys. nikotinové a niacinu je významně limitováno výskytem četných nežádoucích účinků, které mohou postihovat až 50-60 % pacientů [3]. Jedná se zejména o flush u preparátů s rychlým uvolňováním účinné látky a hepatotoxicitu spojenou se preparáty pomalým uvolňováním. Nový preparát se středně rychlým uvolňováním (extended release niacin - Nispan, KOS Pharmaceuticals Inc.) vykazuje lepší profil vedlejších účinků a je možné ho podávat v kombinaci se statiny [11]. Z nežádoucích účinků je velmi častý pruritus, flush a pokles tlaku v důsledku vazodilatace zprostředkované prostaglandiny. To lze mírnit postupným zvyšováním dávek, užitím léku s jídlem a podáváním kyseliny acetylsalicylové. Neméně časté jsou bolesti hlavy a gastrointestinální obtíže, může se aktivovat vředová choroba a u osob se střevními záněty je podávání kontraindikováno. Jako ostatní hypolipidemika může vést k elevaci jaterních transamináz. Nepříjemným nežádoucím účinkem je zvýšení urikémie, zhoršení glukózové tolerance až dekompenzace diabetu mellitus a zvýšení hladiny homocysteinu o 50-60 %, které je možné korigovat podáváním kyseliny listové, pyridoxinu a cyanokobaltaminu. Vzhledem k proarytmogennímu účinku niacinu musí být léčba opatrně zvažována zejména u nemocných s manifestní ICHS.

2.9. PROBUCOL

Probucol je dalším hypolipidemikem, které již v Česku není registrované. Mechanismus účinku není plně objasněn. Zvyšuje clearance LDL částic z krve, patrně nikoli cestou LDL-receptorů, protože je účinný i u osob s homozygotní familiární hypercholesterolémií, jedinců bez funkčních LDL receptorů. Mírně snižuje celkový i LDL cholesterol o 10-15 %, bohužel zároveň snižuje HDL i o více než 20%. Prospěšné jsou jeho antioxidační účinky, brání oxidaci LDL částic. Svým efektem převyšuje ostatní používané antioxidanty, po jeho podání byla popsána velmi významná redukce restenóz po koronární angioplastice [16]. Dále snižuje agregaci destiček a ovlivňuje proliferaci hladkých svalů v cévní stěně inhibicí sekrece 1-beta-interleukinu. Ve vývoji je derivát probukolu AGI-1067 (atheroGenics), který v II. fázi klinického zkoušení inhiboval restenózy podobným způsobem jako v některých dřívějších studiích probucol [11].

Užití probucolu není vhodné u osob s arytmiemi pro prodloužení Q-T intervalu, dále způsobuje běžné GIT obtíže, bolesti hlavy, nespavost, pruritus a angioneurotický edém. Další nepříjemnou vlastností je jeho kumulace v tukové tkáni. Jeho užití je rovněž poněkud sporné pro pokles HDL částic.

2.10. NOVÁ HYPOLIPIDEMIKA

V posledních letech jsou poměrně intenzivně vyvíjeny nové preparáty ovlivňující lipidové spektrum, což mimo jiné souvisí s rozvojem poznatků o patofyziologii aterosklerózy, trendem v terapii „čím nižší hladina LDL, tím lepší“ a potřebou ovlivnit i další složky lipidogramu př. HDL, Lp(a). Do užívání jsou uváděny nejen nové skupiny (ezetimib), účinné látky (superstatiny rosuvastatin a pitavastatin, či pryskyřice colesvelam), ale i lékové formy (retardovaný niacin) a kombinované přípravky (simvastatin/ezetimib, Merck, Schering-Plough; atorvastatin/amlodipin, Pfizer) [11]. Nová léčiva musí prokázat signifikantní výhody v toleranci, účinnosti a mít potenciál ke kombinační terapii.

2.10.1. POSTUPY SNIŽUJÍCÍ HLADINU LDL CHOLESTEROLU

1/ blokující syntézu cholesterolu

Inhibitory skvalen-syntázy (TAK-475, Takeda, 3. fáze klinických studií) inhibují jednu z limitujících fází syntézy cholesterolu (farnesyl pyrofosfát → skvalén), jejíž inhibice vede k redukci syntézy cholesterolu bez ovlivnění syntézy sloučenin odvozených od geranyl pyrophosphátu (př. koenzym Q10) nebo ovlivnění proteinových funkcí skrze farnesylyaci. Prvotní studie se zaragozic acid v 60. letech vykazaly 70-80% pokles LDL v minimálních dávkách, který zapříčinil funkční abetalipoproteinémií, retinopatii, ataxií a polyneuropatii skrze sekundární deficit lipofilních vitamínů A a E. Nové sloučeniny vedou jen k 20% redukci LDL a nevykazují abetalipoproteinémií [11].

2/ Léky blokující resorpci cholesterolu a žlučových kyselin

Asi jen 25% cholesterolu je odvozeno od střevního vstřebání [11]. Cholesterol přijatý v potravě či vyloučený ve žluči je ve střevním lumen solubilizován pomocí žlučových kyselin na drobné micely, které jsou vstřebávány do enterocytu pomocí transportního systému: Niemann-Pick C1-like1 proteinu. Volný cholesterol v enterocytu pak může být obdobným transportním mechanismem (protein ABC) vyloučen zpět do střeva, či je esterifikován pomocí ACAT. Estery cholesterolu jsou opět specifickým proteinem MTP navázány na apolipoproteiny a v chilomikronech transportovány do jater [12].

Inhibitory resorpce cholesterolu (ezetimibe, pamaqueside, FM-VP4, GT-102-279); Ezetimib (Zient, Ezetrol) selektivně inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů na úrovni kartáčového lemu enterocytů působením na transportní protein NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like protein-1). V monoterapii 10 mg ezetimibu denně dociluje poklesu LDL o 18 %, mírně snižuje TAG a naopak zvyšuje HDL. Ezetimib snižuje absorpci cholesterolu ve střevě asi o 50 %, současně však kompenzačně zvyšuje syntézu cholesterolu de novo, což vysvětluje jeho relativně malý hypocholesterolemický účinek při monoterapii a přímo se nabízí ke kombinaci se statiny. Kombinace malé iniciační dávky statinu s 10 mg ezetimibu vede k výraznému

snížení hladin LDL až o 60 %, které je srovnatelné s účinkem nejvyšší dávky statinu samotného. Ezetimib nemá vliv na vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích, je velmi dobře snášen a má podobný bezpečnostní profil jako placebo [11,12,13].

Inhibitory ACAT (Acyl-cholesterol acyl transferase inhibitors; avasimib, Pfizer; CS-505, Sankyo). Jedním z kritických kroků v ateroskleróze a vstřebávání cholesterolu je jeho esterifikace katalyzovaná ACAT. V makrofázích tento proces vyvolává tvorbu pěnových buněk a aktivaci makrofágů s uvolněním řady cytokinů, metaloproteáz, oxidačních a lipolytických enzymů, zatímco v hepatocytech nebo enterocytech je požadován pro syntézu lipoproteinů. Avasimib je ve třetí fázi klinických studií [11].

Inhibitory MTP (microsomal transfer protein; implitapid, Bayer; BMS-201038, BMS) blokují tvorbu apo B obsahujících lipoproteinů, a tím i sekreci VLDL v játrech a chilomikriónů ve střevech. To vede k významnému snížení LDL a postprandiální lipidémie. Zatím vykazují redukci LDL o 70-80 % s redukcí TAG o 30-40 %. Bohužel se zdá, že inhibice funkce MTP vede ke zvětšení velikosti jaterního poolu cholesterolu, rozvoji tukovatění jater (nealkoholická steatózní hepatitida) a elevaci transamináz [11].

Stimulace enterální exkrece - agonisté LXR (*Liver X-receptor agonists*); jaterní receptory LXR jsou zahrnuty v regulaci intracelulárních hladin cholesterolu, kontrolují expresi transportéru cholesterolu ABC-A1, který zajišťuje vylučování cholesterolu do lumina střeva [12], rovněž expresi ABC-G1 a CETP. Agonisté LXR rovněž zvyšují hodnoty HDL a aktivaci syntézy mastných kyselin, bohužel i TAG. Zatím nedošli do stadia klinických studií [11].

Inhibitory IBAT (Ileal bile acid transport inhibitors; S-8921, Shionogi; BARI-1453, Aventis) inhibují transportní systém v ileu (ileal Na⁺/bile acid cotransporter), který umožňuje vstřebání žlučových kyselin ve střevě. Očekává se lepší snášenlivost a srovnatelný hypolipidemický efekt jako u pryskyřic [12,11].

3/ Léky stimulující vychytávání LDL v plazmě

Stimulátory LDL-receptorů (Lifibrol) nejasným účinkem přímo zvyšují expresi LDL receptorů, aniž by byla snížena syntéza cholesterolu. Neúčinkuje však u homozygotů familiární hypercholesterolemie [12].

2.10.2. POSTUPY SNIŽUJÍCÍ HLADINU LIPOPROTEINU(a)

Lp(a), strukturou homologní s plasminogenem, má vysoký aterogenní (dobrým průnikem do subendoteliálních prostor) a protrombotický potenciál (inhibicí fibrinolýzy). Terapie zvýšeného Lp(a) je však omezená. Dle studie HERS prospívaly podskupiny žen se zvýšeným Lp(a) z HRT. Obdobně mohou u mužů redukovat Lp(a) anabolické steroidy a androgeny. Další možností je fyzikální odstranění aferézou či redukce syntézy kyselinou nikotinovou, která je však limitována nízkou compliance. Nejslibnějším ze specifických inhibitorů Lp(a) se zdá užití peptidů (apolipoprotein B 4330-4397), které interferují s formací Lp(a) [11].

2.10.3. POSTUPY ZVYŠUJÍCÍ HLADINU HDL CHOLESTEROLU

Z analýzy řady studií vyplývá, že vzestup HDL o každé procento je spojen s 2-3% poklesem výskytu ICHS [12]. Nefarmakologicky je možné HDL cholesterol ovlivnit zvýšením tělesné aktivity, normalizací hmotnosti a absencí kouření.

Infúze homologního HDL; v nedávné době byla prokázána možnost syntetizovat funkční pre-HDL disky obsahující apo A-I Milano a fosfolipidy. Jsou ve třetím stádiu klinického zkoušení. Pacientům s kardiovaskulárním onemocněním bylo v týdenních intervalech podáno pět infuzí s komplexem obsahujícím apoprotein A-I Milano a fosfolipidy. Při srovnání s kontrolami pomocí intravaskulární ultrasonografie (IVUS) bylo zjištěno snížení objemu ateromového plátu o 4,2 %. Testují se i infúze syntetického peptidu založeného na struktuře apoproteinu A-I a reinfúze autologních delipidovaných HDL částic [11].

Aktivátory peroxismálních receptorů PPAR (peroxisome proliferator activating receptor); proliferace a aktivita peroxisomů jsou řízeny transkripčními faktory typu

nukleárních genových receptorů zvaných PPAR, které mají několik podtypů: PPAR α - zasahuje do metabolismu lipidů, snižují hladiny triglyceridů a naopak zvyšují HDL (fibráty); PPAR γ - se uplatňuje v glycidovém metabolismu a v adipocytech (glytazony) zvyšuje citlivost k inzulinu; PPAR δ - hraje rovněž úlohu v metabolismu lipidů a aterogenezi, specifické stimulatory těchto receptorů, které výrazně zvyšují hladinu HDL, jsou ve fázi vývoje. Ve vývoji jsou rovněž kombinováni PPAR- α/γ agonisté (KRP,297 Kyorin; Tesaglitazar, AstraZeneca), které by ovlivnily jak lipidový tak glykemický profil [11].

Inhibitory CETP (cholesterol ester transfer protein; Torcetrapib; JTT-705, Jaapn Tobacco/Pfizer; CS-529/414, Pfizer); CETP usnadňuje transfer esterů cholestereolu z HDL na lipoproteiny obsahující apo B (LDL, VLDL). Jeho inhibice má potenciální roli ve zvýšení hladin HDL a reverzním transportu cholesterolu. Osoby s nedostatečností CETP mají významně zvýšenou plazmatickou hladinu HDL a apo A-I, pokud ale aktivita CETP zcela chybí, částice HDL mají sníženou kapacitou odstraňovat buněčný cholesterol. Částečná inhibice CETP tedy může být ateroprotektivní. Nový inhibitor CEPT torcetrapib podávaný u osob se sníženou hladinou HDL významně zvyšoval hladiny HDL a snižoval hladiny LDL, a to jak v monoterapii tak kombinaci se statinem. Další možnou strategií inhibice CETP je využít jeho imunologické vlastnosti, aplikací anti-CETP vakcína CETi-1 (Avant Immunotherapeutics) [11].

Enzymy spojené s HDL (PLA2 inhibitor:SB-480848, GSK); PAF-H (platelet activating factor hydrolase) rovněž známý jako PLA2 (phospholipase A2), je ve spojení s HDL antiaterogenní, ale pro-aterogenní ve spojení s LDL. Je to jeden z mála specifických markerů spojených s malými denzními LDL. PAF-H/PLA-2 je dobrým kandidátem pro inhibici. Několik látek již otevřelo časné fáze klinických studií [11].

3. Praktická část

3.1. SOUBOR PACIENTŮ

Do sledovaného souboru jsem zařadila pacienty lipidové poradny Gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kteří užívali hypolipidemika po dobu minimálně pěti let. Ze zdravotní dokumentace jsem zaznamenávala základní charakteristiky pacientů, doporučená režimová opatření, farmakoterapii, vliv léčby na biochemické parametry a další údaje v období let 1990-2003. Data byla zavedena do hodnotící databáze.

3.2. HODNOTÍCÍ DATABÁZE

Soubor tvoří 78 pacientů splňující výše uvedená vstupní kritéria. U pacientů jsem zaznamenávala a dále zpracovávala následující data:

- *demografické údaje* (věk, pohlaví)
- *rizikové faktory*
rodinnou anamnézu, typ hyperlipoproteinémie dle Fredricksona, kouření, diabetes mellitus, systolický a diastolický tlak pro hodnocení přítomnosti či kompenzace hypertenze, výšku a hmotnost pro stanovení BMI (body mass index) dle vzorce
$$\text{BMI} = \text{hmotnost}(\text{kg}) / \text{výška}(\text{m}^2) \text{ [52]}$$
- *osobní anamnézu* – primární vs sekundární prevence dle přítomnosti ICHS, ICHDK či cévní mozkové příhody, pro následné zhodnocení úspěšnosti terapie
- onemocnění, která mohou způsobit *sekundární hyperlipoproteinémii* – hypothyreóza, nefrotický syndrom, urémie, chronická renální insuficience, cholestáza a primární biliární cirhóza
- *charakteristické příznaky HLP* – arcus senilis (lipoides) corneae, xanthelasma palpebrarum, tuberózní a šlachové xantomy
- *biochemické hodnoty* – celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceridy, enzymy jaterního souboru – aminotransferázy (ALT a AST), alkalickou fosfatázu (ALP), kreatinfosfokinázu (CK), apolipoproteiny apo A, apo B a apo E včetně genotypu, index aterogenity (IA) udávající podíl non-HDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Výpočet indexu aterogenity podle následujícího vzorce:
$$\text{IA} = (\text{TC} - \text{HDL}) / \text{HDL} \text{ [58]}$$

V případě, že v laboratorních hodnotách nebyl uveden LDL cholesterol, vypočítala jsem ho dle Friedwaldova vzorce: $LDL = TC - (HDL + TAG \times 0,37)$ [58], pokud TAG nepřesahovaly hodnotu 4,5mmol/l

- *farmakoterapii*

účinné látky hypolipidemik, které pacient užíval včetně dávkování mg (g)/den, v případě fibrátů zda se jednalo o mikronizovanou či nemikronizovanou formu terapii kardiovaskulárního systému (ATC skupiny C01, C02, C03, C07, C08, C09), antikoagulancia a antitrombotika (B01)

terapii diabetes mellitus (A10)

interakce hypolipidemik

konkomitantně podávané léky, které mohou vyvolat sekundární HLP (betablokátoři bez ISA, kličková či thiazidová diuretika, systémové kortikoidy) nežádoucí účinky subjektivně vnímané pacientem

Ze získaných dat jsem v programu Microsoft Excel 2000 vytvořila základní tabulku, rozčleněnou do čtyř listů. První list obsahoval základní charakteristiky pacienta (věk, pohlaví, rodinou a osobní anamnézu, typ HLP dle Fredricksona, kouření), které jsou v čase stálé. Druhý list obsahoval informace měnící se v letech (onemocnění, charakteristické příznaky hyperlipoproteinémie), třetí list tvořily výsledky laboratorních vyšetření a čtvrtý list farmakoterapie. Data byla dle náročnosti operace analyzována v programu Microsoft Excel 2000, Microsoft Access a SPSS 11.0.

3.3. ANALÝZA DAT

U většiny sledovaných parametrů byla použita frekvenční analýza vyjádřená hodnotami, procenty nebo oběma způsoby.

Vliv hypolipidemické farmakoterapie na biochemické parametry jsem sledovala v 1., 3., 5. a 8. roce a srovnávala je s výchozími hodnotami při nasazení farmakoterapie. Rok 0 představuje laboratorní hodnoty při nasazení farmakoterapie, 1. rok 7.-18. měsíc farmakoterapie, 3. rok 31.-32. měsíc, 5. rok 56.-68 a 8. rok představoval 92.-103. měsíc od prvního podání farmakoterapie. Aby výsledek nebyl zkreslen rozdílnou frekvencí návštěv poradny jednotlivými pacienty, byly pro další výpočty užívány průměrné laboratorní hodnoty jednotlivých pacientů v každém hodnoceném roce. Stanovila jsem průměrné hodnoty celkového, LDL a HDL cholesterolu, triglyceridů, aminotransferáz, ALP, CK, apoproteinů, Lp(a) a indexu aterogenity. Vedle průměrů jsem uváděla i medián, 95% konfidenční interval a směrodatnou odchylku. Dle histogramů a P-P plot (normal probability plot, normální diagram) v programu SPSS 11.0 mně vyšlo normální rozdělení pro celkový cholesterol, triglyceridy, LDL i HDL cholesterol [14]. T-testem v programu SPSS 11.0 byly potvrzeny signifikantní rozdíly mezi jednotlivými hodnocenými roky terapie hypolipidemiky i monoterapie statiny či fibráty.

Sledovala jsem pokles/vzestup průměrných hodnot lipoproteinů v jednotlivých letech při terapii jakýmkoliv hypolipidemikem či jejich kombinací. Rovněž jsem srovnávala vliv monoterapie statiny vs fibráty na dané parametry. Sledovala jsem kompenzaci hypertenze a míru nadváhy/obezity pacientů, jako významných rizikových faktorů ischemické choroby srdeční. V případě hodnocení korekce hyperlipoproteinémie jsem pro primární a sekundární prevenci použila americká doporučení NCEP ATP III. z roku 2001 [44]. Ke sledování vlivu farmakoterapie na

vzestup jaterních transamináz (ALT, AST), alkalické fosfatázy (ALP) a kreatin kinázy (CK) jsem vycházela z referenčních hodnot oddělení laboratorní medicíny MOÚ z důvodu, že u biochemických parametrů dochází k průběžné aktualizaci, knižní vydání tedy bývají již zastaralá [56].

Ve farmakoterapii jsem sledovala nejen vývoj v užívaných skupinách a účinných látkách hypolipidemik, ale i jejich dávkování. Zastoupení jednotlivých účinných látek jsem vztahovala na počet pacientů případně paciento-cyklů. Byl-li pacient převeden během sledovaného roku z jedné účinné látky na jinou nebo užíval-li kombinaci dvou hypolipidemik, jednalo se o dva paciento-cykly. Součet procentuálního zastoupení účinných látek tak nepřesahoval 100 %.

Srovnávala jsem doporučené denní dávky (DDD) hypolipidemik s reálnými předepisovanými denními dávkami (PDD) jednotlivých hypolipidemik. I v tomto případě jsem nejprve stanovila průměrnou dávku účinné látky u každého pacienta zvlášť a z nich počítala průměrné PDD pro jednotlivá hypolipidemika. Cerivastatin, gemfibrozil ani acipimox se již nenachází v databázi AISLP, jejich DDD jsem nedohledala.

Sledovala jsem u kolika procent pacientů se vyskytly nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou hypolipidemiky a o jaké nežádoucí účinky se jednalo. Na možné nežádoucí účinky nebylo pravidelně a cíleně dotazováno, proto považuji získané údaje pouze za informativní.

Zaznamenávala jsem interakce hypolipidemik s léky, u nichž jsem v Micromedexu našla závažnost interakce jako významnou (severity- major). Z léků dostupných v Česku se statinů týkaly fibráty, niacin, erytromycin, klarytromycin, kys. fusidová, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, cyklosporin, indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, quinapristin/dalfopristin, nefazodon, grapefruitová šťáva a v případě simvastatinu i verapamil a amiodaron. Fibráty měly uvedeny pouze statiny, u acipimoxu a colestipolu jsem žádné interakce nenašla.

4. Výsledky

4.1. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA SOUBORU

Soubor tvoří 78 pacientů, 41 mužů a 37 žen. Tito pacienti se v poradně léčili v průměru 10,97 let. Sledované období bylo omezeno roky 1990-2003. Pacienti docházeli na kontrolní vyšetření zpravidla 3 x ročně. Frekvence návštěv poradny se však odvíjela od závažnosti onemocnění, compliance pacienta a dalších faktorů.

V době sběru dat, červen-červenec 2003 byla přibližně jedna polovina pacientů mladších a druhá polovina starších 65 let. Jen dva pacienti byli mladší než 45 let a žádný nebyl starší než 85 let. Jednotlivé věkové kategorie uvádí tab.č. 8.

Tab. č.8: Věkové skupiny pacientů

věková kategorie (let)	počet pacientů (n)	% pacientů (n=78)
≤ 44	2	2,6
45-54	10	12,8
55-64	29	37,2
65-74	21	26,9
≥ 75	16	20,5

Dle rodinné anamnézy (tab.č.9) vykazovalo 33,4 % pacientů přísná kritéria rizikového faktoru pro rozvoj aterosklerózy, tj. výskyt IM nebo náhlé smrti u otce či prvostupňového příbuzného do 55 let, popř. u matky či prvostupňové příbuzné do 65 let věku. U 42,3 % pacientů byla zaznamenána mírná kritéria tj. ischemická choroba srdce, dolních končetin či mozku v anamnéze nejbližších příbuzných. Negativní rodinou anamnézu vykazovalo 19,1 % pacientů.

Tab. č.9: Rodinná anamnéza

rodinná anamnéza	počet pacientů (n)	% pacientů (n=78)
neuvedena	4	5,1
negativní	15	19,2
mírná kritéria	33	42,3
přísná kritéria	26	33,4

Při první návštěvě hypolipidemické poradny se nacházelo 69,2 % pacientů v primární prevenci a 30,8 % v prevenci sekundární. 28,2 % trpělo ICHS, přičemž 12,8 % již prodělalo IM, u 5,1 % byla uvedena ICHDK a u 2,6 % CMP. Na konci sledování pacientů v poradně zůstalo 51,3 % pacientů v primární prevenci, 17,9 % přešlo do prevence sekundární, zejména z důvodu vzrůstající incidence ICHS, a 1,3 %

prodělalo AIM. U 1 pacienta (1,3 %) se vyskytovala zároveň ICHDK s CMP, u 4 pacientů (5,1 %) kombinace ICHS s CMP a ve 2 případech (2,6 %) ICHS v kombinaci s ICHDK. V primární i sekundární prevenci se nacházelo prakticky stejně mužů i žen. Typ prevence a aterosklerotického onemocnění na konci sledování pacienta uvádí tab.č.10.

Tab. č.10: Osobní anamnéza a typ prevence u pacientů na konci sledování pacientů v poradně

typ prevence	počet pacientů	% (n=78)	osobní anamnéza	počet pacientů	% (n=78)
primární	40	51,3	negativní	40	51,3
sekundární	38	48,7	ICHS	18	23,0
			ICHS po IM	11	14,1
			ICHS + CMP	4	5,1
			ICHS + ICHDK	2	2,6
			ICHDK + CMP	1	1,3
			ICHDK	1	1,3
			CMP	1	1,3

Typ dyslipidémie dle Fredricksona byl uveden u 97,4 % probandů. Typ dyslipidémie se v průběhu terapie u většiny pacientů změnil (dva typy 53,8 %, tři typy 10,3 %), jen u 33,3 % pacientů zůstal stejný. Ve sledovaném vzorku se nejčastěji vyskytoval typ IIb a IIa, naopak typ III se vyskytl jen v jediném případě a I. v žádném.

Tab. č.11: Typ dyslipidémie dle Fredricksona zaznamenaný v průběhu celého sledování pacientů v poradně

typ dyslipidémie	počet diagnóz daného typu	% vztaženo na počet pacientů (n=78)	% vztaženo na počet diagnóz (n=134)
I	0	0	0
IIa	45	57,7	33,6
IIb	52	66,7	38,8
III	1	1,3	0,7
IV	22	28,2	16,4
V	14	17,9	10,5

Z charakteristických projevů hyperlipoproteinémie se u 20,5 % sledovaných pacientů projevil arcus lipoides corneae a/nebo xanthelasmata. Výskyt šlachových ani tuberózních xantomů nebyl zaznamenán.

Tab. č.12: Výskyt klinických příznaků dyslipidémie

příznaky	počet pacientů s příznakem	% (n=78)
xanthelasmata	4	5,1
arcus lipoides corneae	14	17,9
xantomy	0	0

Z onemocnění, která mohou zapříčinit sekundární hyperlipoproteinémii, byla diagnostikována hypotyreóza u 9,0 % pacientů. V tomto případě byla zaznamenána pouze u žen, téměř pětina sledovaných žen tedy trpěla hypotyreózou. Diabetes mellitus jako možná příčina sekundární hypertriglyceridémie byl zaznamenán u 25,6 % pacientů (u 22,9 % mužů a 29,7 % žen).

Tab. č.13: Onemocnění, která mohou zapříčinit sekundární hyperlipoproteinémii [1]

onemocnění	počet pacientů	% (n=78)
hypotyreóza	7	9,0
diabetes mellitus	20	25,6
insuficience ledvin	1	1,3
cholestáza	0	0

42 pacientů (53,8 %) mělo v dokumentaci záznam o užívání léků (jednoho či více), které mohou zvýšit plazmatické hladiny lipidů. Nejčastěji se jednalo o thiazidová či kličková diuretika, 38,5 % pacientů. Počet jejich uživatelů se v průběhu let výrazně neměnil. Celkem 30,8 % pacientů mělo alespoň 1 x předepsáno neselektivní betablokátory bez ISA, které byly zpravidla záhy převedeny na selektivními betablokátory. Perorální kortikoidy užívalo 6,4 % pacientů.

Tab. č.14: Užívání léků, které mohou zapříčinit sekundární hyperlipoproteinémií – srovnání časových období

léky	1990-2003		1990-1999		2000-2003	
	počet pacientů	% (n=78)	počet pacientů	% (n=78)	počet pacientů	% (n=78)
BB (neselektivní bez ISA)	24	30,8	23	29,5	2	2,6
diuretika(thiazidová,kličková)	30	38,5	22	28,2	25	32,0
kortikoidy (systémové)	5	6,4	2	2,6	5	6,4

S kardiovaskulárním systémem se léčilo 82,0 % probandů. Sledovala jsem užívání léků ATC skupin B01, C01, C02, C03, C07, C08, C09. Perorální antidiabetika nebo inzulín, ATC A10, medikovalo 14,1 % pacientů.

Tab. č.15: Počet kuřáků ve sledované skupině pacientů a intenzita kouření

kuřák/ nekuřák	počet pacientů	% (n=78)	kategorie	počet pacientů	% (n=78)
kuřák	4	5,1	< 10 cigaret /den	3	3,8
			10-20 cigaret /den	1	1,3
			>20 cigaret /den	0	0
nekuřák	74	94,9	Nikdy nekouřil	48	61,5
			přestal kouřit před 1. návštěvou poradny	22	28,3
			přestal kouřit během sledování v poradně	4	5,1

Pouze 5,1 % pacientů kouřilo cigarety. Třetinu nekuřáků představovali stop-kuřáci, kteří se z hlediska kardiovaskulárního rizika po dvou letech nekouření dostávají do stejné kategorie jako nekuřáci [1].

Hodnoty krevního tlaku, respektive závažnost hypertenze jsem sledovala v letech 2000-2002. Pacienti jsou rozřazeni do kategorií dle WHO [57]. Za hranici normálního tlaku jsem

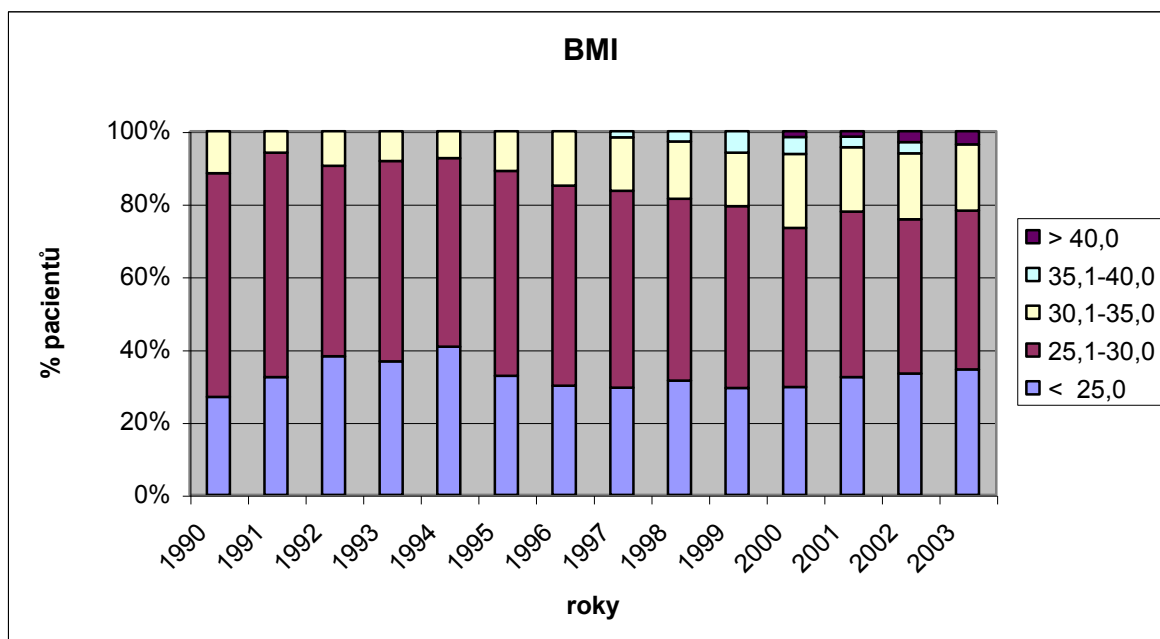
považovala tlak 140/90 mm Hg a pro diabetiky tlak 130/85 mm Hg [8]. Pro zařazení do příslušné kategorie hypertenze stačí zvýšení tlaku systolického a/nebo diastolického. Nejlepší kompenzace hypertenze byla zaznamenána v roce 2001. V roce 2002 přibýlo oproti předchozímu roku pacientů s mírnou i středně závažnou hypertenzí, rovněž byla u jednoho pacienta zaznamenána těžká hypertenze. Optimální tlak ($\leq 120/80$) se ve zmíněných letech vyskytoval u 7,7 % – 12,8 % pacientů.

Tab. č.16: Závažnost hypertenze dle WHO u sledovaných pacientů

závažnost hypertenze	r. 2000		r. 2001		r. 2002	
	n	% (n=78)	n	% (n=78)	N	% (n=78)
normální tlak (<140/90 pro DM <130/85)	40	51,3	46	59,0	39	50,0
I. mírná (141-160/ 91-100)	31	39,7	28	35,9	32	41,0
II. středně závažná (161-180/ 101-110)	5	6,4	3	3,8	4	5,1
III. těžká (>180/ >110)	0	0	0	0	1	1,3
neuvedeno	2	2,6	1	1,3	2	2,6

Počet pacientů s nadváhou se v průběhu let snižoval ve prospěch pacientů s normální váhou ale i pacientů obézních včetně pacientů s 3. stupněm obezity. Průměrná hodnota BMI se v průběhu sledovaných let držela stále nad horní hranicí normální váhy 25,6-27,8 kg/m² s tendencí v průběhu let mírně vzrůstat. Graf č.1 zobrazuje podíl pacientů (v %) v jednotlivých kategoriích BMI v průběhu let 1990-2003.

Graf č.1: Podíl pacientů (v %) dle rozmezí ročních průměrných hodnot BMI



4.2. LABORATORNÍ HODNOTY

Průměrné laboratorní hodnoty byly sledovány při nasazení farmakoterapie a dále v 1., 3. a 5. a 8. Dle histogramů a P-P plot (normal probability plot – diagramu normálního rozložení) bylo nalezeno normální rozdělení hodnot celkového cholesterolu, triglyceridů, LDL i HDL cholesterolu v každém sledované roce.

V tab. č. 17-21 jsou zaznamenány laboratorní hodnoty pacientů v 0., 1., 3., 5. a 8. roce sledování, vycházející z průměrných individuálních hodnot v každém sledovaném roce.

Tab. č.17: Roční hodnoty biochemických parametrů (průměr, medián, konfidenční interval a směrodatná odchylka) celé sledované skupiny v roce 0

hodnocený parametr	počet validních pacientů	průměr	medián	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC (mmol/l)	77	7,529	7,40	7,21 - 7,85	1,416
HDL (mmol/l)	72	1,228	1,20	1,14 - 1,31	0,366
LDL (mmol/l)	67	5,272	5,30	4,97 - 5,58	1,257
TAG (mmol/l)	75	3,648	2,19	2,61 - 4,69	4,524
ALT (μkat/l)	51	0,548	0,45	0,46 - 0,63	0,300
AST (μkat/l)	51	0,653	0,44	0,29 - 1,01	1,284
ALP (μkat/l)	39	1,563	1,52	1,37 - 1,76	0,606
CK (μkat/l)	5	1,782	1,94	1,32 - 2,16*	0,342
fibrinogen (g/l)	13	3,319	2,78	2,44 - 4,20	1,452
Apo A (g/l)	10	1,344	1,28	1,11 - 1,58	0,327
Apo B (g/l)	10	1,389	1,39	1,13 - 1,65	0,365
Lp(a) (g/l)	6	0,360	0,47	0,08 - 0,56*	0,213
IA	72	5,617	5,18	5,13 - 6,11	2,085

* uvedena minimální a maximální hodnota

Tab. č.18: Roční hodnoty biochemických parametrů (průměr, medián, konfidenční interval a směrodatná odchylka) celé sledované skupiny v roce 1

hodnocený parametr	počet validních pacientů	průměr	medián	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC (mmol/l)	78	6,45	6,35	6,20 - 6,70	1,120
HDL (mmol/l)	77	1,33	1,25	1,24 - 1,41	0,382
LDL (mmol/l)	76	4,30	4,27	4,06 - 4,53	1,035
TAG (mmol/l)	78	2,16	1,74	1,86 - 2,47	1,355
ALT (μkat/l)	68	0,57	0,51	0,48 - 0,65	0,336
AST (μkat/l)	68	0,47	0,44	0,42 - 0,52	0,212
ALP (μkat/l)	36	1,28	1,29	1,14 - 1,42	0,415
CK (μkat/l)	28	2,34	1,77	1,80 - 2,87	1,376
fibrinogen (g/l)	2	2,50	2,50	2,28 - 2,71*	0,306
Apo A (g/l)	5	1,41	1,40	1,28 - 1,56*	0,107
Apo B (g/l)	5	1,39	1,29	1,08 - 1,83*	0,315
Lp(a) (g/l)	3	0,19	0,16	0,14 - 0,28*	0,077

IA	77	4,33	3,98	3,91 – 4,75	1,850
----	----	------	------	-------------	-------

* uvedena minimální a maximální hodnota

Tab. č.19: Roční hodnoty biochemických parametrů (průměr, medián, konfidenční interval a směrodatná odchylka) celé sledované skupiny v roce 3

hodnocený parametr	počet validních pacientů	průměr	medián	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC (mmol/l)	77	6,27	6,20	5,99 – 6,56	1,245
HDL (mmol/l)	76	1,35	1,30	1,26 – 1,44	0,398
LDL (mmol/l)	75	4,04	3,86	3,79 – 4,28	1,083
TAG (mmol/l)	77	2,19	1,60	1,76 – 2,61	1,867
ALT (μkat/l)	73	0,52	0,43	0,46 – 0,58	0,268
AST (μkat/l)	73	0,46	0,43	0,42 – 0,50	0,176
ALP (μkat/l)	33	1,34	1,25	0,20 – 1,47	0,374
CK (μkat/l)	41	2,55	2,07	1,87 – 3,23	2,155
fibrinogen (g/l)	2	1,99	1,99	1,78 – 2,20*	0,297
Apo A (g/l)	2	1,28	1,28	1,14 – 1,42*	0,198
Apo B (g/l)	2	1,10	1,10	1,04 – 1,15*	0,078
Lp(a) (g/l)					
IA	76	4,14	3,86	3,65 – 4,63	2,139

* uvedena minimální a maximální hodnota

Tab. č.20: Roční hodnoty biochemických parametrů (průměr, medián, konfidenční interval a směrodatná odchylka) celé sledované skupiny v roce 5

hodnocený parametr	počet validních pacientů	průměr	medián	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC (mmol/l)	76	6,12	5,90	5,83 – 6,41	1,255
HDL (mmol/l)	76	1,40	1,34	1,30 – 1,49	0,429
LDL (mmol/l)	76	3,89	3,76	3,67 – 4,10	0,928
TAG (mmol/l)	76	2,05	1,60	1,67 – 2,44	1,671
ALT (μkat/l)	73	0,59	0,47	0,49 – 0,69	0,412
AST (μkat/l)	73	0,51	0,44	0,45 – 0,57	0,257
ALP (μkat/l)	28	1,18	1,09	1,02 – 1,35	0,425
CK (μkat/l)	52	2,41	2,03	2,04 – 2,79	1,344
fibrinogen (g/l)	4	2,54	2,38	1,70 – 3,70*	0,859
Apo A (g/l)	5	1,58	1,40	1,29 – 1,88*	0,314
Apo B (g/l)	4	1,29	1,16	0,96 – 1,88*	0,407

Lp(a) (g/l)	3	0,13	0,15	0,01 – 0,23*	0,112
IA	76	3,77	3,46	3,38 – 4,15	1,690

* uvedena minimální a maximální hodnota

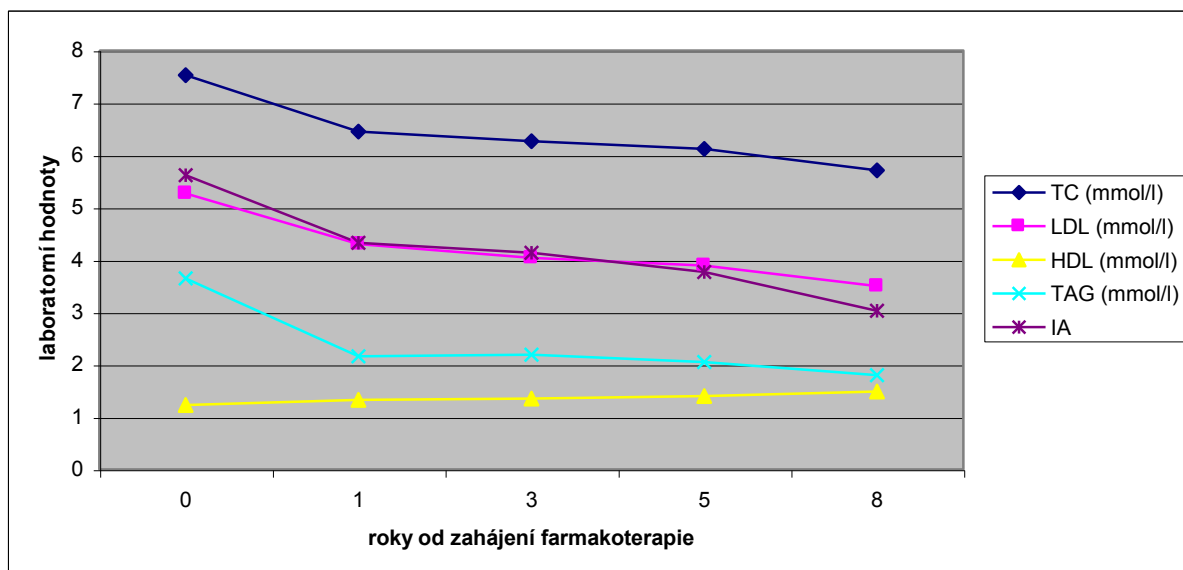
Tab. č.21: Roční hodnoty biochemických parametrů (průměr, medián, konfidenční interval a směrodatná odchylka) celé sledované skupiny v roce 8

hodnocený parametr	počet validních pacientů	průměr	medián	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC (mmol/l)	58	5,71	5,73	5,45 – 5,97	0,977
HDL (mmol/l)	58	1,49	1,41	1,39 – 1,60	0,396
LDL (mmol/l)	58	3,50	3,49	3,28 – 3,72	0,822
TAG (mmol/l)	58	1,80	1,57	1,59 – 2,01	0,802
ALT (μkat/l)	58	0,52	0,46	0,46 – 0,57	0,223
AST (μkat/l)	58	0,46	0,42	0,42 – 0,50	0,152
ALP (μkat/l)	19	1,19	1,10	1,01 – 1,37	0,373
CK (μkat/l)	44	2,60	2,25	2,12 – 3,08	1,576
fibrinogen (g/l)					
Apo A (g/l)	3	1,38	1,40	1,32 – 1,42*	0,053
Apo B (g/l)	3	1,16	1,21	0,99 – 1,27*	0,147
Lp(a) (g/l)					
IA	58	3,03	2,74	2,77 – 3,30	1,013

* uvedena minimální a maximální hodnota

Nejvýraznější změna laboratorních parametrů byla zaznamenána mezi zahájením farmakoterapie hypolipidemiky a 1. rokem. Mezi 1., 3. a 5. rokem probíhal vývoj laboratorních parametrů pozvolněji a k další výraznější změně došlo mezi 5. a 8. rokem, což může souviset s rozšířením inhibitory HMG-CoA reduktázy do praxe a rovněž implementací terapie k doporučeným cílových hodnotám, vycházejícím z výsledků posledních klinických studií. V pátém roce poklesl celkový cholesterol o 18,7 %, LDL cholesterol o 26,3 %, TAG o 43,7 % a HDL naopak vzrostl o 13,8 %. V 8. roce dosáhl celkový a LDL cholesterol poklesu o 24,2 % a 33,6 %, TAG o 50,7 % a HDL vzrůstu o plných 21,5 % oproti zahájení farmakoterapie. Index aterogenity zobrazující poměr non-HDL k HDL cholesterolu, který může ukazovat na snížení rizika poklesl v 5. roce o 32,9 % a v 8. roce o celých 46,0 %. Tím se průměrný index aterogenity dostal na příznivou hodnotu 3,03 s 95 % konfidenčním intervalem průměru 2,77-3,30.

Graf. č.2: Vliv farmakoterapie hypolipidemiky na průměrné laboratorní parametry v jednotlivých sledovaných letech od zahájení farmakoterapie včetně výchozí hodnoty (tj. v roce 0)



Tab. č.22: Vliv terapie hypolipidemiky na roční průměrné změny laboratorních hodnot od zahájení farmakoterapie – rok 0 (vyjádřeno rozdílem % proti hodnotám v roce 0)

rok	celkový cholesterol	LDL	TAG	IA	HDL
1	-14,3	-18,5	-40,7	-22,9	+8,1
3	-16,7	-23,5	-40,1	-26,2	+9,7
5	-18,7	-26,3	-43,7	-32,9	+13,8
8	-24,2	-33,6	-50,7	-46,0	+21,5

Laboratorní hodnoty při monoterapii fibráty uvádějí tab.č. 23 a 24. Graf č. 3 pak zobrazuje změnu těchto laboratorních parametrů v průběhu sledovaných let. Pro monoterapii statiny to jsou tab. č. 25 a 26 a graf č. 4.

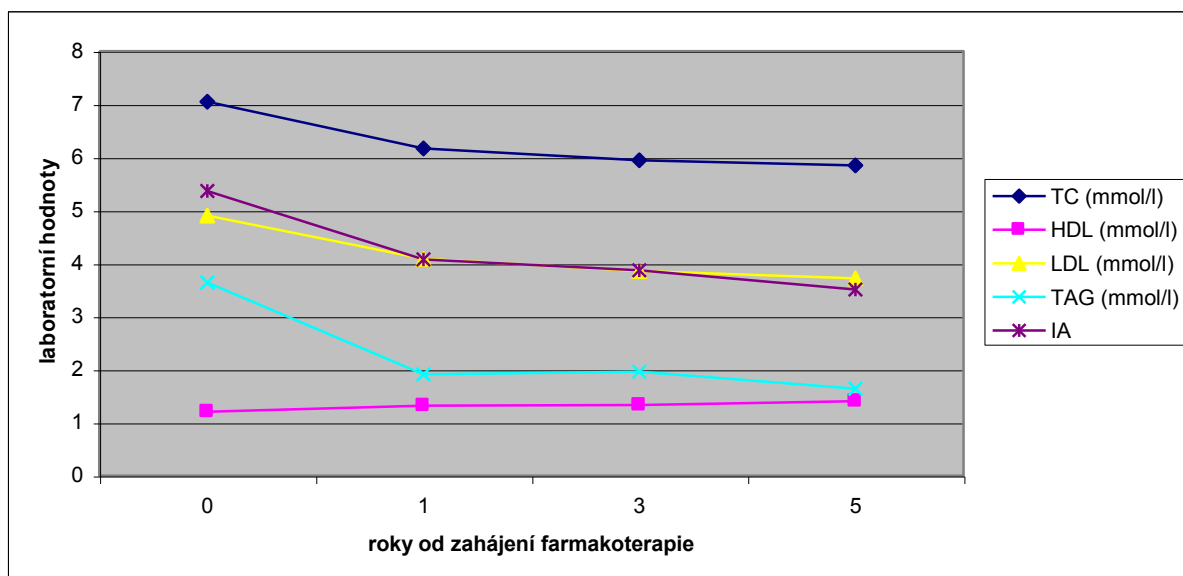
Tab. č.23: Průměrné hodnoty laboratorních parametrů při terapii fibráty před léčbou (rok 0) a během prvního roku léčby (rok 1)

hodnocený parametr	fibráty rok 0				fibráty rok 1			
	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC(mmol/l)	35	7,050	6,57-7,53	1,4018	36	6,167	5,89-6,44	0,8103
HDL(mmol/l)	33	1,205	1,08-1,33	0,3482	36	1,322	1,19-1,45	0,3823
LDL(mmol/l)	30	4,900	4,44-5,36	1,2245	35	4,086	3,82-4,35	0,7805
TG(mmol/l)	34	3,639	1,80-5,48	5,2832	36	1,913	1,58-2,25	0,9917
IA	33	5,365	4,63-6,10	2,0629	36	4,076	3,58-4,57	1,4591

Tab. č.24: Průměrné hodnoty laboratorních parametrů při terapii fibráty během 3. a 5. roku léčby

hodnocený parametr	fibráty rok 3				fibráty rok 5			
	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC(mmol/l)	36	5,945	5,68-6,21	0,7937	36	5,848	5,57-6,13	0,8262
HDL(mmol/l)	36	1,335	1,20-1,47	0,3919	36	1,404	1,25-1,56	0,4561
LDL(mmol/l)	36	3,861	3,62-4,10	0,7215	36	3,720	3,47-3,97	0,7452
TG(mmol/l)	36	1,961	1,50-2,43	1,3777	36	1,638	1,36-1,92	0,8233
IA	36	3,873	3,38-4,37	1,4571	36	3,509	3,08-3,94	1,2797

Graf. č.3: Vliv farmakoterapie fibráty na průměrné laboratorní parametry v jednotlivých sledovaných letech od zahájení farmakoterapie včetně výchozí hodnoty (tj. v roce 0)



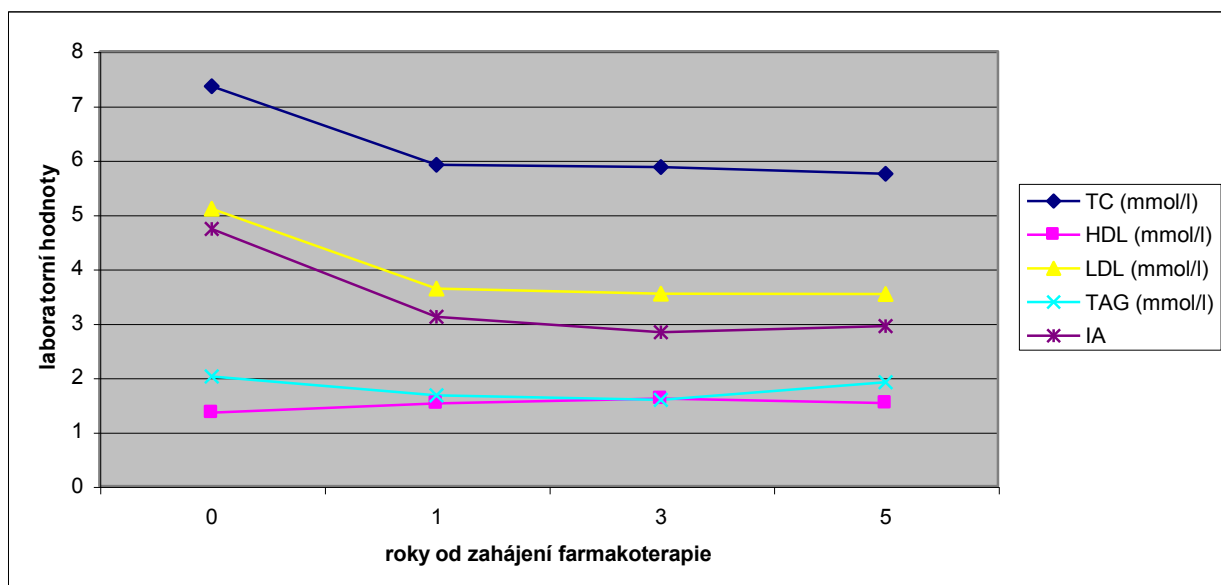
Tab. č.25: Průměrné hodnoty laboratorních parametrů při terapii statiny před léčbou (rok 0) a během prvního roku léčby (rok 1)

hodnocený parametr	statiny rok 0				statiny rok 1			
	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC(mmol/l)	7	7,359	6,02-8,70	1,4526	7	5,913	4,69-7,13	1,3216
HDL(mmol/l)	7	1,349	1,01-1,68	0,3636	7	1,524	1,10-1,95	0,4555
LDL(mmol/l)	7	5,101	3,90-6,30	1,2959	7	3,636	2,58-4,69	1,1447
TG(mmol/l)	7	2,016	1,18-2,85	0,9020	7	1,672	1,14-2,20	0,5721
IA	7	4,732	3,21-6,26	1,64	7	3,113	2,24-3,99	0,9434

Tab. č.26: Průměrné hodnoty laboratorních parametrů při terapii statiny během 3. a 5. roku léčby

hodnocený parametr	statiny rok 3				statiny rok 5			
	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka	počet validních pacientů	průměr	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC(mmol/l)	7	5,868	4,68-7,05	1,2817	6	5,744	4,17-7,32	1,4998
HDL(mmol/l)	7	1,612	1,15-2,07	0,5008	6	1,527	1,01-2,04	0,4900
LDL(mmol/l)	7	3,542	2,594,50	1,0325	6	3,534	2,33-4,73	1,1431
TG(mmol/l)	7	1,589	0,90-2,28	0,7441	6	1,911	0,86-2,97	1,0049
IA	7	2,833	1,94-3,73	0,9709	6	2,946	2,04-3,85	0,8605

Graf.č.4: Vliv farmakoterapie statiny na průměrné laboratorní parametry v jednotlivých sledovaných letech od zahájení farmakoterapie včetně výchozí hodnoty (tj. rok 0)



Tab. č. 27 srovnává procentuální změnu laboratorních hodnot při monoterapii fibrátů vs statiny. Přes malý počet pacientů v tomto srovnání, lze pozorovat výraznější vliv statinů na snížení celkového a LDL cholesterolu a u fibrátů naopak na pokles triglyceridů a vzestup HDL cholesterolu.

Tab. č.27: Srovnání procentuálního poklesu laboratorních parametrů v letech od zahájení farmakoterapie fibrátů vs statiny

rok	fibráty (%)					statiny (%)				
	TC	LDL	TAG	IA	HDL	TC	LDL	TAG	IA	HDL
1	-12,5	-16,6	-47,4	-24,0	+9,7	-19,6	-28,7	-17,1	-31,2	+12,9
3	-15,7	-21,2	-46,1	-27,8	+10,8	-20,3	-30,6	-21,2	-40,1	+19,5
5	-17,1	-24,1	-47,4	-34,6	+16,5	-21,9	-30,7	-21,7	-37,7	+13,2

Tab. č. 28 a 29 uvádí procenta pacientů, kteří se ve sledovaných letech nacházeli nad doporučenou hranicí pro dané laboratorní parametry. U TAG, LDL a HDL cholesterolu byla použita americká doporučení NCEP ATP III. z roku 2001 [44]. Pro primární prevenci (tab.č.28) je normou LDL cholesterol < 3,4 mmol/l, zatímco pro sekundární prevenci < 2,6 mmol/l (tab.č.29), přesto jsem i v případě sekundární prevence hodnotila dosažení 3,4 mmol/l. V případě HDL cholesterolu bylo hodnoceno jak procento pacientů pod doporučenou koncentrací < 1 mmol/l tak procento pacientů s HDL v pásmu negativního rizikového faktoru $\geq 1,6$ mmol/l. Z jaterních testů byla častěji přítomna mírně zvýšená hladina ALT, k překročení trojnásobku horní referenční hodnoty transamináz došlo však jen zřídka. Desetinásobek normy CK nepřekročil žádný pacient.

Tab. č.28: Podíl pacientů, kterým v primární prevenci bylo předepisováno hypolipidemikum s dosažením cílových hodnot viz sloupec parametr (průměrné roční hodnoty koncentrace lipoproteinů a aktivity jaterních enzymů)

parametr		rok 0 (n=40)		rok 1 (n=40)		rok 3 (n=40)		rok 5 (n=38)		rok 8 (n=27)	
		počet	%	počet	%	počet	%	počet	%	počet	%
HDL mmol/l	<1	14	35.0	9	22.5	9	22.5	8	21.1	1	3.7
	≥ 1,6	6	15.0	8	20.0	10	25.0	12	31.6	12	44.4
	neuveдено	2	5.0	0	0.0	1	2.5	0	0.0	0	0.0
LDL mmol/l	> 3,4	32	80.0	33	82.5	30	75.0	23	60.5	18	66.7
	neuveдено	7	17.5	1	2.5	2	5.0	2	5.3	0	0.0
TAG mmol/l	> 1,7	31	77.5	24	60.0	24	60.0	23	60.5	14	51.9
	neuveдено	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT μkat/l	>0,83 muži >0,58 ženy	7	17.5	11	27.5	9	22.5	13	34.2	5	18.5
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	0	0.0
	neuveдено	12	30.0	6	15.0	3	7.5	1	2.6	0	0.0
AST μkat/l	>0,83 muži >0,58 ženy	4	10.0	4	10.0	3	7.5	6	15.8	2	7.4
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	neuveдено	12	30.0	6	15.0	3	7.5	1	2.6	0	0.0
ALP μkat/l	>2,15 muži >1,74 ženy	3	7.5	3	7.5	2	5.0	1	2.6	0	0.0
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	neuveдено	17	42.5	21	52.5	25	62.5	25	65.8	19	70.4
CK μkat/l	>5,14 muži >3,21 ženy	0	0.0	1	2.5	3	7.5	4	10.5	6	22.2
	>10xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	neuveдено	37	92.5	25	62.5	17	42.5	9	23.7	5	18.5

Tab. č.29: Podíl pacientů, kterým v sekundární prevenci bylo předepisováno hypolipidemikum s dosažením cílových hodnot viz sloupec parametr (průměrné roční hodnoty koncentrace lipoproteinů a aktivity jaterních enzymů)

parametr		rok 0 (n=38)		rok 1 (n=38)		rok 3 (n=37)		rok 5 (n=38)		rok 8 (n=31)	
		počet	%	počet	%	počet	%	počet	%	počet	%
HDL mmol/l	<1	10	26.3	9	23.7	4	10.8	4	10.5	1	3.2
	≥ 1,6	7	18.4	8	21.1	7	18.9	5	13.2	11	35.5
	neuveдено	4	10.5	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
LDL mmol/l	> 2,6	33	86.8	36	94.7	34	91.9	37	97.4	25	80.6
	> 3,4	31	81.6	31	81.6	27	73.0	24	63.2	16	51.6
	neuveдено	4	10.5	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
TAG mmol/l	> 1,7	19	50.0	16	42.1	9	24.3	9	23.7	10	32.3
	neuveдено	4	10.5	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALT μkat/l	>0,83 muži >0,58 ženy	3	7.9	5	13.2	5	13.5	6	15.8	6	19.4
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	neuveдено	15	39.5	4	10.5	1	2.7	2	5.3	0	0.0
AST μkat/l	>0,83 muži >0,58 ženy	3	7.9	3	7.9	2	5.4	5	13.2	2	6.5
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	neuveдено	15	39.5	4	10.5	1	2.7	2	5.3	0	0.0

	neuveдено	15	39.5	4	10.5	1	2.7	2	5.3	0	0.0
ALP μkat/l	>2,15 muži	4	10.5	0	0.0	2	5.4	2	5.3	0	0.0
	>1,74 ženy	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	neuveдено	20	52.6	21	55.3	19	51.4	23	60.5	20	64.5
CK μkat/l	>5,14 muži	0	0.0	2	5.3	3	8.1	3	7.9	2	6.5
	>3,21 ženy	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>10xnorma	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	neuveдено	36	94.7	25	65.8	19	51.4	15	39.5	9	29.0

Při terapii hypolipidemiky může docházet k vzestupu transamináz i kreatinkinazy. Zjišťovala jsem procento pacientů, u nichž byla alespoň 1 x během celé doby sledování v hypolipidemické poradně zaznamenána koncentrace jaterních transamináz ALT či AST, alkalické fosfatázy nebo kreatinkinázy nad horní hranici referenční hodnoty. V případě ALT, AST a ALP jsem dále zjišťovala elevaci enzymů nad trojnásobek normy a u CK nad desetinásobek normy (tab.30). Vzhledem k průběžnému upravování norem laboratorních parametrů jsem vycházela z aktuálních referenčních hodnot oddělení laboratorní medicíny Masarykova onkologického ústavu [56].

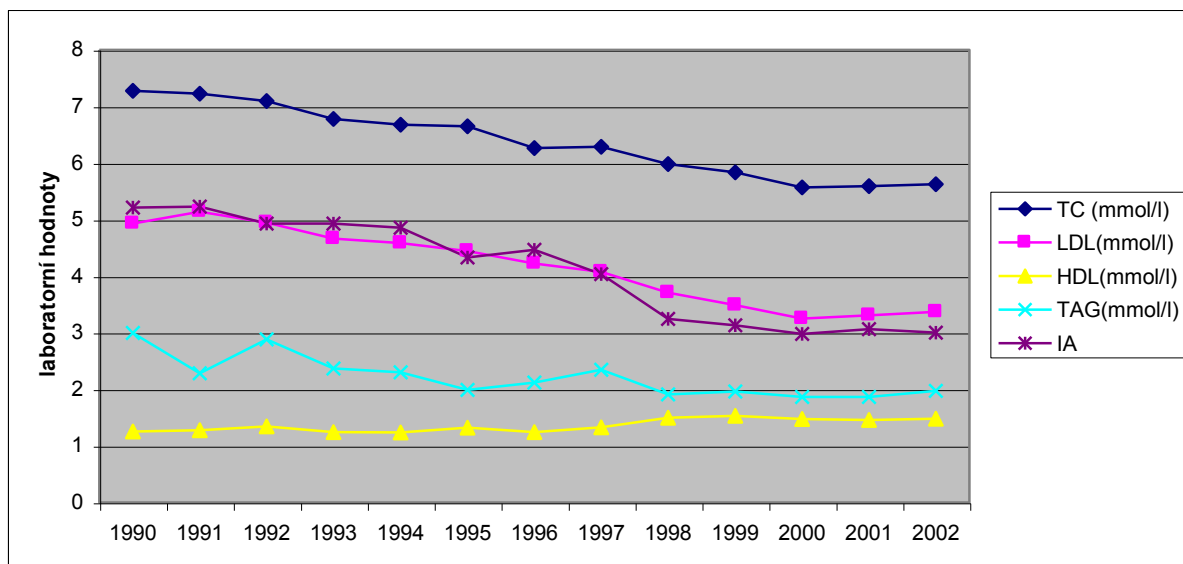
Záznam o zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nad normu se vyskytl u 62,8 % pacientů (81,1 % žen a 46,3 % mužů), hodnoty nad trojnásobek normy u 6,4 % pacientů (3 žen a 2 mužů) při mírně zvýšené koncentraci AST a normálních hodnotách CK. Aspartát aminotransferáza (AST) byla zvýšena nad normu u 53,8 % pacientů (73,0 % žen a 36,6 % mužů). Trojnásobek normy překročili 2,6 % pacientů (2 ženy) při normální CK a hraniční ALT. Elevace alkalické fosfatázy (ALP) nad normu, se vyskytla u 47,4 % pacientů (67,6 % žen a 29,3 % mužů), jen u jedné ženy převýšila trojnásobek normy. Záznam o elevaci kreatinkinázy (CK) nad normu byl nalezen u 38,5 % pacientů (54,1 % žen a 24,4 % mužů). Nikdo však nepřekročil desetinásobek normy. U žádného z pacientů nebyla zaznamenána myopatie ani rabdomyolýza.

Tab. č.30: Podíl pacientů s jaterními testy nad horní hranici meze v letech 1990-2003

	horní mez normy		pacienti		ženy		muži	
	ženy	muži	počet	% (n=78)	Počet	% (n=37)	počet	% (n=41)
ALT μkat/l	> 0,58	> 0,83	49	62.8	30	81.1	19	46.3
	>1,74	> 2,49	5	6.4	3	8.1	2	4.9
AST μkat/l	> 0,58	> 0,83	42	53.8	27	73.0	15	36.6
	>1,74	> 2,49	2	2.6	2	5.4	0	0.0
ALP μkat/l	>1,74	> 2,15	37	47.4	25	67.6	12	29.3
	>5,22	> 6,45	1	1.3	1	2.7	0	0.0
CK μkat/l	>3,21	> 5,14	30	38.5	20	54.1	10	24.4
	>32,1	> 51,4	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Následující graf č. 5 ilustruje vývoj průměrných hodnot celkového, LDL a HDL cholesterolu, triglyceridů a indexu aterogenity v letech 1990-2003 bez závislosti na délce terapie pacienta. Od roku 2000, kdy již všichni pacienti užívají minimálně 3. rok farmakoterapii, jsou laboratorní hodnoty poměrně stabilní.

Graf č.5.: Vývoj průměrných laboratorních hodnot pacientů v letech 1990-2002 bez závislosti na délce a typu farmakoterapie hyperlipoproteinémie



Pro ilustraci současné farmakoterapie jsou v tab.č. 31 uvedeny průměrné plazmatické koncentrace lipoproteinů, plazmatické aktivity enzymů jaterního souboru a CK všech pacientů v roce 2002, kdy již každý užíval terapii nejméně pátým rokem a zároveň by mělo být využíváno současných doporučení i léčiv. V tab. č. 32 je uveden podíl pacientů, jejichž průměrné laboratorní hodnoty v roce 2002 přesahovaly hraniční hodnoty sledovaných laboratorních parametrů. V případě primární prevence polovina pacientů nespĺňovala cílové hodnoty pro LDL cholesterol, u sekundární prevence to bylo 78,4 %, přičemž 35,1 % nedosahovalo ani cílových hodnot pro primární prevenci.

Tab. č.31: Průměrné laboratorní hodnoty bez ohledu na dobu trvání farmakoterapie - rok 2002

hodnocený parametr	počet validních pacientů	průměr	medián	95% konfidenční interval průměru	směrodatná odchylka
TC (mmol/l)	77	5,63	5,49	5,30 - 5,95	1,418
HDL (mmol/l)	77	1,48	1,42	1,39 - 1,57	0,396
LDL (mmol/l)	76	3,37	3,29	3,19 - 3,56	0,811
TAG (mmol/l)	77	1,97	1,61	1,59 - 2,36	1,692
IA	77	3,00	2,77	2,74 - 3,26	1,137

Tab. č.32.: Dosažení cílových hodnot u pacientů v primární i sekundární prevenci v roce 2002

parametr		primární prevence 2002		sekundární prevence 2002	
		počet	% (n=40)	počet	% (n=37)
HDL mmol/l	<1	2	5.0	0	0.0
	≥ 1,6	14	35.0	9	24.3
	neuveďeno	0	0.0	0	0.0
LDL mmol/l	> 2,6	-	-	29	78.4
	> 3,4	20	50.0	13	35.1
	neuveďeno	0	0.0	0	0.0
TAG mmol/l	> 1,7	22	55.0	13	35.1
	neuveďeno	0	0.0	0	0.0
ALT μkat/l	>0,83 muži; >0,58 ženy	8	20.0	7	18.9
	>3xnorma	1	2.5	0	0.0
	neuveďeno	0	0.0	0	0.0
AST μkat/l	>0,83 muži; >0,58 ženy	5	12.5	5	13.5
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0
	neuveďeno	0	0.0	0	0.0
ALP μkat/l	>2,15 muži; >1,74 ženy	0	0.0	1	2.7
	>3xnorma	0	0.0	0	0.0
	neuveďeno	27	67.5	21	56.8
CK μkat/l	>5,14 muži; >3,21 ženy	6	15.0	3	8.1
	>10xnorma	0	0.0	0	0.0
	neuveďeno	10	25.0	11	29.7

4.3. FARMAKOTERAPIE HYPOLIPIDEMIKY

V průběhu doby sledování probandů (1990-2003) byl k terapii alespoň 1 x předepsán fibrát u 88,5 % pacientů, statin u 65,4 %, pryskyřice u 15,4 % a derivát kys. nikotinové u 14,1% pacientů (tab.č.33). Nevíce předepisovaným statinem byl simvastatin, fenofibrát pak nejužívanějším fibrátem (tab.č.34).

Tab. č.33: Preskribce hypolipidemik 1990-2003

hypolipidemika	n	% (n=78)
statiny	51	65,4
fibrát	69	88,5
pryskyřice	12	15,4
derivát kys. nikotinové	11	14,1

Tab. č.34: Preskribce jednotlivých účinných látek hypolipidemik 1990-2003

hypolipidemika	účinná látka	počet pacientů	% (n=78)
statiny	atorvastatin	19	24,4
	cerivastatin	4	5,1
	fluvastatin	14	17,9
	lovastatin	9	11,5
	paravastatin	23	29,5
	simvastatin	37	47,5
fibráty	bezafibrát	7	9,0
	ciprofibrát	7	9,0
	fenofibrát	68	87,2
	gemfibrozil	8	10,3
pryskyřice	cholestyramin	5	6,4
	colestipol	10	12,8
der.kys. nikotinové	acipimox	11	14,1

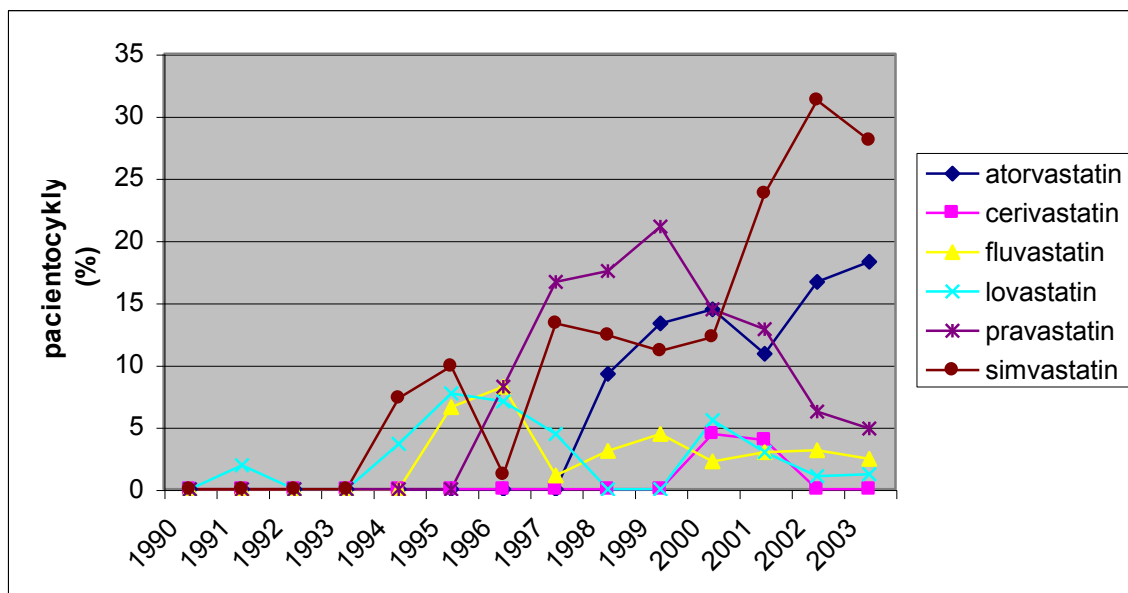
Pouze 6 pacientů (7,7 %) mělo po celou sledovanou dobu monoterapii statinem, 25 pacientů (32,0 %) monoterapii fibrátem a 27 pacientů (34,6 %) přešlo z monoterapie fibrátem na statin. Výhradně pryskyřicí ani kys. nikotinovou nebyl po celou dobu léčen žádný pacient (tab.č.34). U 5 pacientů (6,4 %) byla krátkodobě medikována pryskyřice v monoterapii, rovněž acipimox byl krátkodobě užíván v monoterapii u 5 pacientů (6,4 %).

Tab. č.34: Monoterapie hypolipidemiky 1990-2003

hypolipidemika	počet pacientů	% (n=78)
statiny	6	7,7
fibráty	25	32,0
fibráty→statiny	27	34,6
pryskyřice	0	0
der. kys.nikotinové	0	0

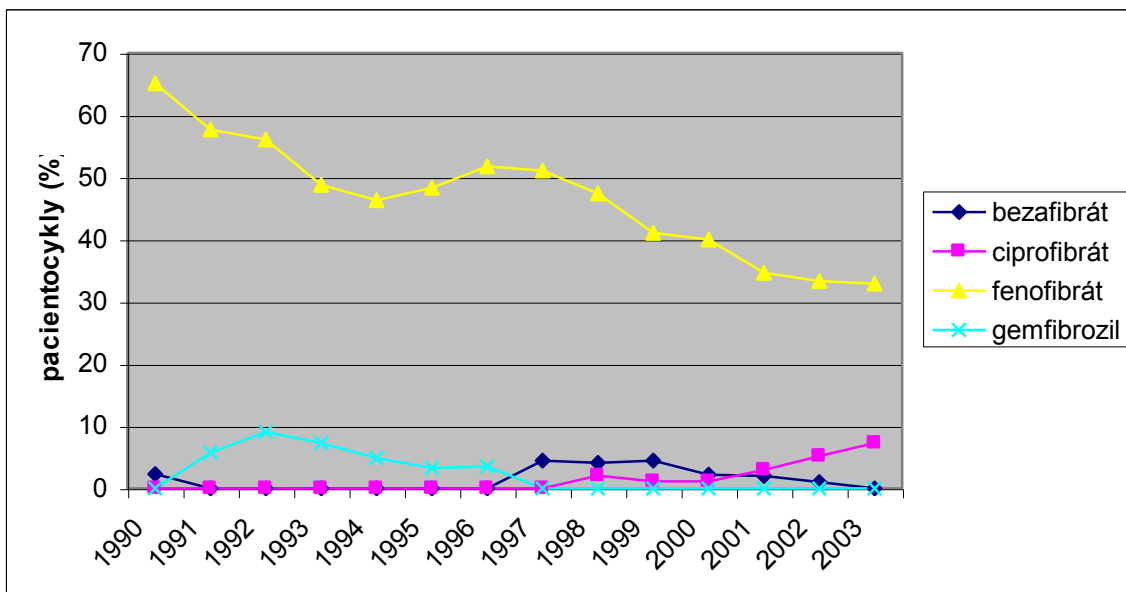
Následující grafy č. 6-8 znázorňují spektrum užívaných účinných látek v letech 1990-2003. Pro přehlednost jsou samostatně uvedeny statiny, fibráty a v 8. grafu jsou společně pryskyřice a acipimox.

Graf č.6: Podíl jednotlivých pacientocyklů statinů (100% = roční počet všech pacientocyklů terapie statiny) v letech 1990-2003



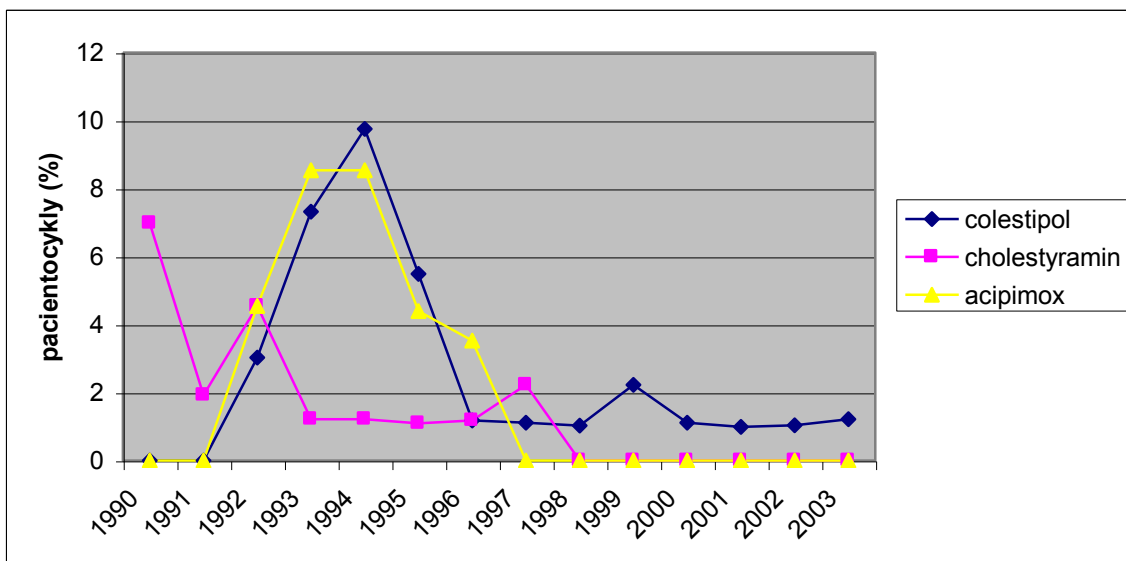
V terapii jednoznačně dominoval simvastatin, druhým nejužívanějším statinem byl atorvastatin. Méně byly předepisovány pravastatin, fluvastatin a lovastatin. Cerivastatin byl v r. 2001 stažen z distribuce.

Graf č.7: Podíl jednotlivých pacientocyklů fibrátů (100% = roční počet všech pacientocyklů terapie fibrátů) v letech 1990-2003



Nejužívanějším fibrátem byl fenofibrát s převahou mikronizované formy. Gemfibrozil, ciprofibrát a bezafibrát byly k terapii zvoleny výjimečně.

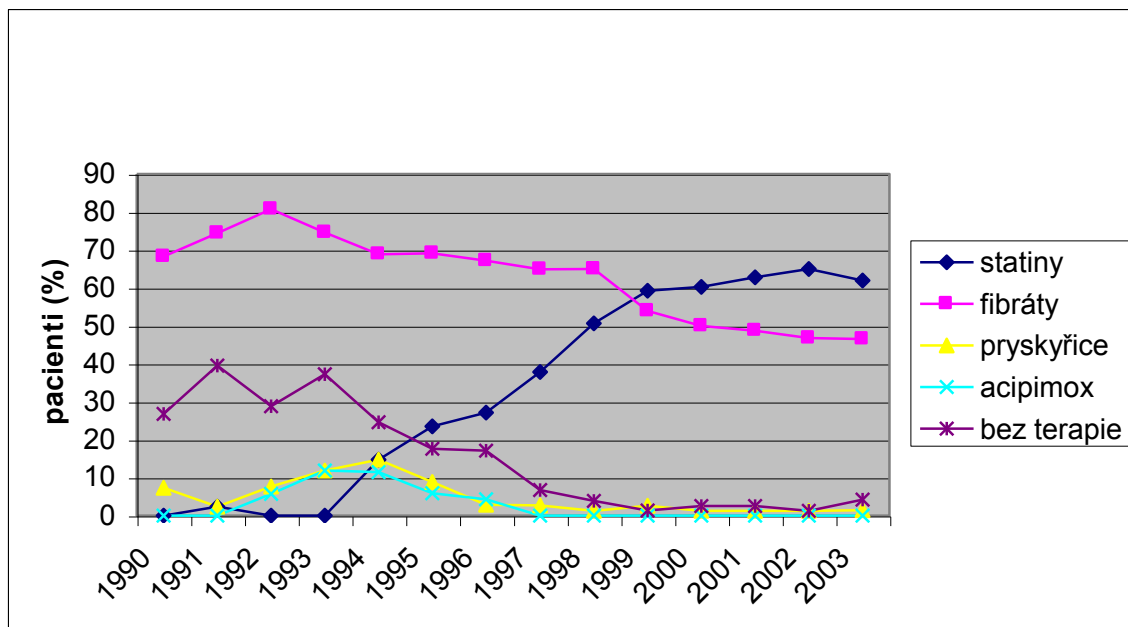
Graf č.8: Skladba pryskyřic a acipimoxu užívaných v letech 1990-2003



Jedinou užívanou pryskyřicí zůstal colestipol. Cholestyramin medikovali pacienti hypolipidemické poradny naposledy v roce 1997. Derivát kys. nikotinové acipimox byl užíván naposledy v roce 1996.

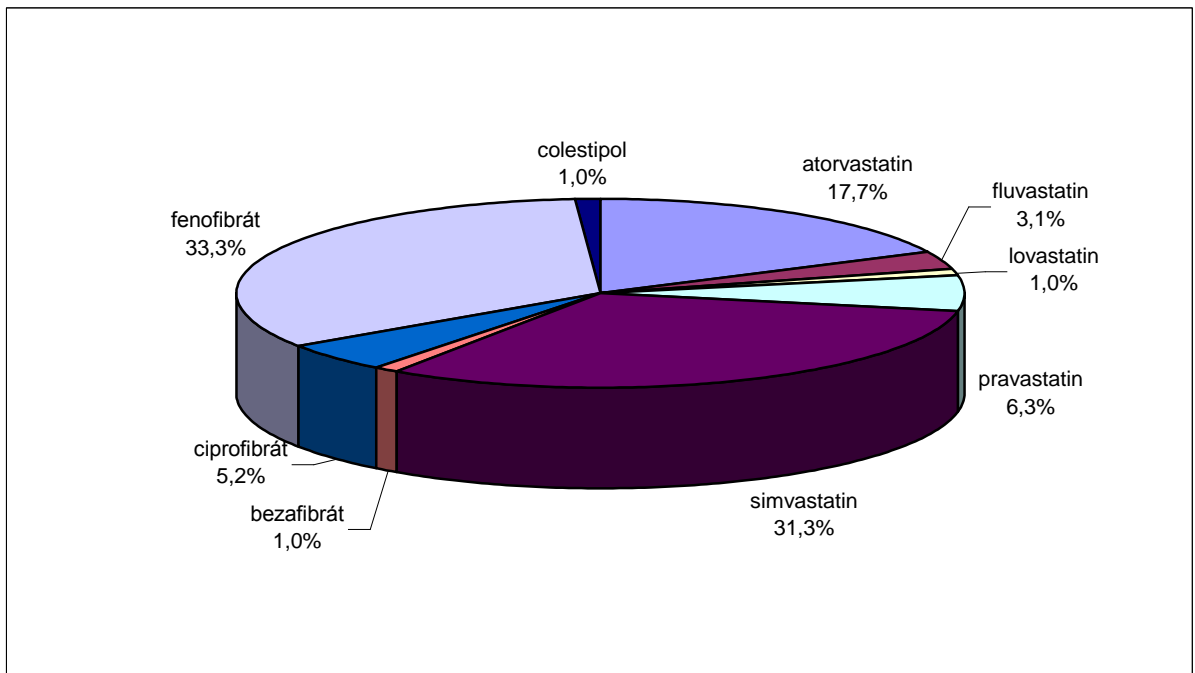
Graf č.9 znázorňuje procentuální zastoupení jednotlivých skupin hypolipidemik, vztažené na počet pacientů, během celé periody sledování pacientů v poradně. Z grafu je dobře patrné rozšíření statinů v minulé dekádě.

Graf č.9: Podíl pacientů souboru, kteří užívali jednotlivé skupiny hypolipidemik v letech 1990-2003

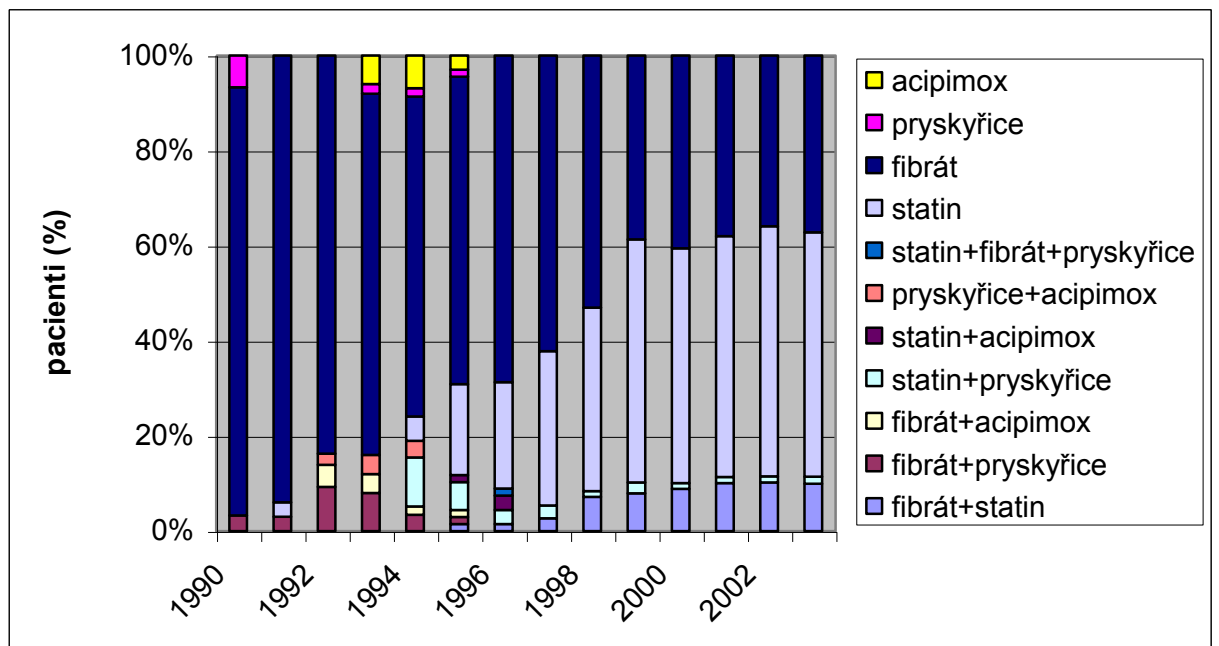


V roce 2002 užívalo 64,1 % pacientů statiny, 46,1 % fibráty a 1,3 % pryskyřice. 10,3 % se léčilo kombinací statin + fibrát a 1,3 % kombinací statin + pryskyřice. Graf č. 10 zobrazuje zastoupení jednotlivých účinných látek hypolipidemik užívaných pacienty lipidové poradny v roce 2002. Procenta jsou vztažena na počet předepsaných účinných látek.

Graf č.10: Podíl preskribce jednotlivých účinných látek hypolipidemik v r. 2002 (100% = roční počet všech pacientocykly terapie hypolipidemiky)



grafč. 11: Monoterapie vs kombinace hypolipidemik



Předchozí graf č. 11 zobrazuje zastoupení monoterapií a kombinací jednotlivých skupin hypolipidemik. Zatímco na počátku 90. let převládala monoterapie fibráty a kombinoval se zejména fibrát s pryskyřicí, v posledních letech o několik procent převažuje monoterapie statiny a z kombinací se využívá zejména statin s fibrátem, rovněž se vyskytuje kombinace statinu s pryskyřicí. V roce 1996 byla jednomu z pacientů nasazena trojkombinace statin+fibrát + pryskyřice.

Tab. č. 35 zobrazuje poměr PDD (předepisovaná denní dávka) vs DDD (definovaná denní dávka) u zástupců jednotlivých skupin hypolipidemik.

Tab.č.35: Podíl PDD/DDD u užitých hypolipidemik v průběhu celé doby pozorování

účinná látka	pacienti		DDD (mg)	PDD (mg)	PDD/DDD	min. a max. předepsaná denní dávka (mg)
	No.	%				
atorvastatin	19	24,4	10	15,7	1,572	10-40
cerivastatin	4	5,1	-	0,38	-	0,3-0,6
fluvastatin	14	17,9	40	40,2	1,005	20-80
lovastatin	9	11,5	30	28,3	0,943	20-40
pravastatin	23	29,5	20	25,3	1,265	10-60
simvastatin	37	47,4	15	23,6	1,574	10-40
bezafibrát	7	8,9	600	408,7	0,681	200-800
ciprofibrát	7	8,9	100	104,1	1,041	100-200
fenofibrát - mikronizovaný	55	70,5	200	205,5	1,027	100-400
fenofibrát - nemikronizovaný	56	71,8	200	239,7	1,198	100-400
gemfibrozil	8	10,3	-	883,0	-	450-1350
colestipol	10	12,8	20 g	10,23 g	0,511	5-15 g
cholestyramin	5	6,4	14 g	14,67 g	1,0478	8-20 g
acipimox	11	14,1	-	523,5	-	500-750

V dokumentaci bylo nalezeno celkem 27 záznamů o nežádoucích účincích u 19 pacientů (28,2 % pacientů, 21,6 % žen a 26,8 % mužů). U 11 pacientů (14,1 %) se nežádoucí účinek týkal statinů. Pacienti si stěžovali zejména na dyspeptické obtíže, mírné myalgie (CK však byla v normě nebo lehce zvýšená), vyskytla se i parestezie v horní končetině spojená s bolestí hlavy, bolest hlavy a otok obličeje. Na fibráty si stěžovalo celkem 7 pacientů (9,0 %) zejména pro dyspeptické obtíže, dále svalové bolesti, svědění a večerní bolesti hlavy. U pryskyřic hlásili nežádoucí účinek 3 pacienti (3,8 %). Dva (2,6 %) uváděli úpornou zácpu a jeden pacient nesnášenlivost (1,3 %). U acipimoxu uváděl jeden pacient slzení a vodnatou rýmu, druhý pak zarudnutí.

Hodnocení subjektivních nežádoucích účinků považuji pouze za informativní. Zatímco někteří pacienti si nepříznivé reakce nechávají pro sebe, jiní aktivně hlásí každý detail. Lepší vyhodnocení subjektivních nežádoucích účinků by vyžadovalo cílené a pravidelné dotazování na možné nežádoucí účinky.

Interakce statinu jsem zaznamenala u 13 pacientů (16,7 %), přičemž u 9 pacientů (11,5 %) šlo o interakci statin - fibrát u 5 pacientů (6,4 %) se vyskytla interakce i s jiným léčivem. Fibráty interagovaly u 9 pacientů (11,5 %) a šlo o již výše zmíněnou interakci fibrát – statin. Je nutné si ale uvědomit, že v dokumentaci jistě nebyla uvedena každá antimikrobiální,

antimykotická či další terapie, kterou pacient za celou dobu sledování v poradně podstoupil.
Proto mohu předpokládat, že interakce statinů mohla být četnější než je zaznamenáno.

5. Diskuse

Tématem rigorózní práce je retrospektivní analýza terapeutické hodnoty hypolipidemik ve specializované poradně. Vzorek tvořilo 78 pacientů lipidové poradny Gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové léčených hypolipidemiky po dobu nejméně pěti let.

Hlavními limity této práce jsou malý počet subjektů, jedná se o pacienty pouze jedné poradny. Také retrospektivní charakter studie má nevýhodu v nejistotě úplnosti sebraných dat – především týkající se komplikací aterosklerózy. Vzhledem k retrospektivnímu uspořádání studie jsem některé údaje nemohla hodnotit, jak bylo původně zamýšleno, z důvodu malého počtu záznamů, případně na ně nebylo cíleně dotazováno.

Malý počet pacientů oslabuje výpovědní hodnotu studie. Je způsoben časovým omezením, kapacitou poradny a bezesporu i náročností zpracování dokumentace pacientů, která se sice od konce 90. let stala díky využití výpočetní techniky přehlednější, nicméně elektronická databáze nebyla dostupná pro potřeby studie.

Dalším limitujícím faktorem pro dostatečný výběr probandů je vyřazovací kritérium - pět let farmakoterapie dyslipoproteinémie v lipidové poradně. Mnoho pacientů bylo léčeno v této poradně kratší dobu. Rozhodnutí pro akceptování pacientů alespoň pět let v terapii bylo zvoleno z toho důvodu, že delší období lépe odráží vliv farmakoterapie na dyslipoproteinemii a její důsledky, včetně compliance pacienta vůči farmakoterapii i doporučeným režimovým opatřením. Na druhou stranu mohl pacient díky dlouhé době sledování začít s medikací v roce 1990-1998, což představuje takměř jednu dekádu, v níž se odehrál značný vývoj jak ve spektru užívaných hypolipidemik tak v doporučeních týkajících se strategie léčby a cílových hodnot lipoproteinů.

5.1. CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO VZORKU

Sledovaný vzorek je třeba označit za nereprezentativní z důvodu, že se mi nepodařilo získat publikovaná data o typických demografických a zdravotnických charakteristikách osob s dyslipoproteinémií, a není tedy možné ověřit, zda je sledovaná populace podobná populaci osob s dyslipoproteinémií.

Ve sledovaném vzorku měli tři čtvrtiny pacientů přísná či mírná kritéria v rodinné anamnéze, což pravděpodobně souvisí s genetickou podmíněností dyslipoproteinémií a aterosklerózy vůbec. Zhruba polovina pacientů se nacházela v primární a druhá polovina v sekundární prevenci. Zastoupení mužů a žen v primární i sekundární prevenci bylo prakticky stejné. Nejčastějším typem dyslipoproteinémií dle Fredericksona byl II.a (elevace cholesterolu) a II.b (elevace cholesterolu i TAG), typ

IV. (elevace TAG) a V. (elevace TAG a cholesterolu) byl méně častý. U dvou třetin pacientů se však typ dyslipoproteinémie v průběhu sledovaných let měnil. Klasifikace dle Fredricksona je na ústupu a v praxi se více užívá jednoduchá a praktická klasifikace dle EAS z roku 1992 [7].

Projevy HLP arcus lipoides corneae a/nebo xantelesmata se vyskytly u pětiny pacientů, což vyjadřuje pokročilost onemocnění. Takových nemocných však bylo velmi málo.

Z chorob, které mohou ovlivnit lipidový profil byl zaznamenán diabetes mellitus a hypotyreóza. Diabetes mellitus se vyskytoval u čtvrtiny pacientů, tedy asi čtyřikrát častěji než v běžné populaci, což je nejspíše důsledkem, že dyslipoproteinémie charakterizované zvýšenými triglyceridy, nízkým HDL při normální nebo mírně zvýšené hladině cholesterolu často doprovází poruchu glukózové tolerance. Také hypotyreóza je často spojena s dyslipoproteinemií - zejména u starších žen [3]. V mém vzorku se vyskytovala u pětiny všech sledovaných žen a u žádného muže. Nevíme však, jak často se hypotyreóza vyskytuje u všech sledovaných nemocných, protože funkce štítné žlázy nebyla rutinně vyšetřována.

Kouření je významný rizikový faktor aterosklerózy. Zaznamenala jsem ho pouze u 5,1 % pacientů, což neodpovídá prevalenci denního kuřáctví v Česku [10]. Může to být způsobeno faktem, že se jedná o velmi uvědomělé pacienty, ale vyloučit nemůžeme ani zatajování této skutečnosti před lékařem. Potěšující je však skutečnost, že asi třetinu nekuřáků tvoří tzv. stop-kuřáci, kteří se po dvou letech nekouření dostali do stejné rizikové kategorie jako nekuřáci [1].

Alarmující je, že arteriální hypertenze jako další rizikový faktor aterosklerózy nebyla v letech 2000-2002 kompenzována k požadovaným hodnotám (< 140/90 a < 130/85 u diabetiků) asi u poloviny pacientů, přičemž většina pacientů měla kromě zvýšeného krevního tlaku a zvýšených krevních lipidů i nějaké známky aterosklerózy (82 % se léčilo s kardiovaskulárním systémem) a tak bylo u nich vystupňováno riziko aterosklerózy a jejích komplikací. Pacienti s nekompenzovanou hypertenzí se zejména v sekundární prevenci takměř překrývali s pacienty s nadhraničním LDL cholesterolem.

Nemáme možnost v našem souboru posoudit, zda je to důsledek nevhodné farmakoterapie a strategie léčby lékaře, či zda nemocní neakceptovali léčbu.

Obezita, která ze značné části vzniká v důsledku nesprávných dietních návyků a fyzické inaktivity, se v průběhu všech sledovaných let držela nad horní hranicí normální váhy s tendencí v průběhu let mírně vzrůstat. BMI pacientů odpovídají průměrným hodnotám v Česku [11]. Přes stále upozorňování pacientů na nutnost dodržování režimových opatření, což je velmi účinného a ekonomicky nenáročného nástroje k ovlivnění dyslipoproteinémie, není úprava životosprávy na BMI pacientů patrná. Vzhledem k věku a pravděpodobně omezené pohybové aktivitě pacientů,

nelze předpokládat, že by v tomto případě bylo možné uplatnit pravidlo „fit-fat“ vs „nonfit-nonfat“.

5.2. VLIV FARMAKOTERAPIE NA LABORATORNÍ HODNOTY

Vliv farmakoterapie hypolipidemiky jsem sledovala v 1., 3. a 5. roce a srovnávala je s laboratorními hodnotami při nasazení farmakoterapie a mohla tak posoudit populační účinnost hypolipidemik, který kromě potence léčiv snižovat cholesterol závisí i na strategii jejich podávání, na adherenci pacienta léčiva užívat a na cílových hodnotách hladin krevních lipidů, které jsou akceptovány ošetřujícím lékařem. Osmý rok farmakoterapie jsem do hodnocení zařadila nad rámec původního záměru, z důvodu, že zahrnuje data 74 % sledovaných pacientů a zasahuje do období s již značným rozšířením užívání inhibitorů HMG-CoA reductázy. Nejvýraznější změnu laboratorních parametrů jsem zaznamenala podle očekávání mezi zahájením farmakoterapie hypolipidemiky a 1. rokem. Mezi 1., 3. a 5. rokem probíhal vývoj laboratorních parametrů pozvolněji, protože však ve sledované populační skupině docházelo k poklesu i v tomto období je vidět, že jde o selektovanou skupinu s vyšší motivací snižovat hladiny lipidů a že vliv noncompliance je tu menší. Je celkem pochopitelné, že k další výraznější změně došlo mezi 5. a 8. rokem. Předpokládáme, že šlo o vliv začátku podávání statinů, které byly od konce 90. let podávány častěji než fibráty. Statiny výrazněji ovlivňují LDL [1,3] a jejich medikace úspěšně snižuje mortalitu, jak je prokázáno v mnoha studiích [27, 32, 40, 47, 48]. Také implementace terapie k doporučeným cílovým hodnotám, vycházejícím z výsledků posledních klinických studií [39, 43, 44] mohla ovlivnit tento fakt.

Původně zamýšlené srovnání vlivu monoterapie statinů vs fibrátů na laboratorní parametry mohu uvést pouze orientačně, vzhledem k velmi malému počtu pacientů s monoterapií statiny, pětina oproti fibrátům. I přes malý vzorek vykázaly fibráty výraznější vliv na pokles TAG a vzestup HDL a statiny naopak výraznější pokles celkového a LDL cholesterolu, jak vyplývá z jejich mechanismu účinku tak z výsledků studií [1, 3].

Dosud nebyl nalezen práh hladiny LDL cholesterolu, pod který by další snížení již nepřinášelo snížení kardiovaskulárního rizika [44]. Výsledky klinických studií potvrzují hypotézu čím více snížíme LDL, tím lépe [17]. V důsledku to vede ke snižování cílových hodnot lipoproteinů i prahu pro zahájení farmakoterapie. Tím musí zákonitě stoupat počet osob vhodných k léčbě i dávky hypolipidemik, což s sebou nese i patřičný nárůst ekonomických nákladů. V Evropě představují hypolipidemika druhou největší výlohu na léky po antiulcerozách. Od roku 2000 vzrostly výdaje na

hypolipidemika o 22 % v USA, 19 % v Evropě a 28 % v UK [22]. Mají-li však pacienti vysoké výchozí hodnoty LDL, nemusejí být schopni dosáhnout hodnoty 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Ani s vysokými dávkami statinů nebo kombinační terapií nemusí být dosažena více jak 50% redukce [44].

K zhodnocení úspěšnosti farmakoterapie ve smyslu dosažení cílových hodnot byly pro primární i sekundární prevenci použity americká doporučení NCEP ATP III. z roku 2001. Přestože se postupně snižoval počet pacientů nad cílovými hodnotami lipoproteinů, v pátém roce farmakoterapie 60,5 % pacientů v primární a 97,4 % pacientů v sekundární prevenci nedosahovalo cílových koncentrací. 63,2 % pacientů v sekundární prevenci nedosahovalo ani cílových hodnot pro prevenci primární. To může být částečně vyváženo vzrůstajícím podílem pacientů, více v primární prevenci (31,6 % vs 13,2 %), kteří mají hodnoty HDL cholesterolu v pásmu negativního rizikového faktoru. Rovněž došlo k procentuálnímu poklesu LDL cholesterolu dle doporučení NCEP ATP III. (30-40 %) [44], i když jistě ne s tak zdůrazňovanou razancí.

Cílové hodnoty nejsou problémem jen v Česku či Evropě. Podle evropské studie EUROASPIRE II je pouze u 51 % pacientů indikovaných k hypolipidemické léčbě dosahováno cílových hodnot LDL cholesterolu, v ČR pouze u 31,2 % pacientů léčených hypolipidemiky [28]. V roce 1995 bylo léčeno hypolipidemiky v České republice jen 12,5 % nemocných po IM, v roce 1999 to již bylo 47,8 % nemocných. Zatímco v roce 1995 jen 21,4 % mužů a 15,4 % žen mělo celkový cholesterol $\leq 5,2$ mmol/l, v roce 1999 to bylo již 47,5 % [16].

Mírné zvýšení jaterních testů (ALT, AST a ALP) bylo zaznamenáno u více než poloviny pacientů, častěji u žen, to však může být důsledkem nižší horní hranice normy sledovaných parametrů pro ženy. Více než tří násobné zvýšení transamináz bylo zaznamenáno ojedinele, opět častěji u žen, u žádného pacienta nevedla elevace jaterních enzymů k trvalému vysazení hypolipidemika. Vzestup CK se vyskytl u více než třetiny pacientů, u nikoho však nepřekročil deseti násobek normy. U žádného pacienta nebyla zaznamenána myopatie ani rhabdomyolýza. Obecně byl výskyt signifikantní elevace transamináz vyšší než uvádí klinické studie [54], to však může být způsobeno jednak malým souborem pacientů, jednak prostým užitím jiných rozmezí laboratorních hodnot. Nesmíme opomenout, že elevace sledovaných parametrů může náležet i jiným faktorům než je užívání hypolipidemik, jako jsou např. intenzivní cvičení, steatóza jater či jiné vlivy.

5.3. CHARAKTERISTIKA FARMAKOTERAPIE HYPOLIPIDEMIKY

V průběhu sledovaného období ustupovalo dominantní postavení fibrátů a mírně převážilo užívání statinů. V kombinační terapii se přešlo od původní kombinace fibrátu s pryskyřicí ke statinu s fibrátem. V poradně byl v roce 1995 nasazen statin v sekundární prevenci ať už v monoterapii nebo kombinaci u 21,0 % pacientů, 56,8 % v roce 1999 a 71,1 % v roce 2002. To odpovídá vývoji v celé ČR, kde statiny tvořily jen 7,5 % všech hypolipidemik užívaných u nemocných po IM v roce 1995, v roce 1999 to bylo již plných 81,8 % pacientů po IM. Procento fibrátů pokleslo z původních 80,5 % všech hypolipidemik v roce 1995 na 17,5 % v roce 1999 [16].

Dle průzkumu v USA mezi 48 000 pacienty, většina s hypolipidemickou terapií užívala statiny 84 %, asi 13 % se léčilo fibráty, 8% niacinem a 3% pryskyřicí, některé z nich v kombinaci se statiny. Nečastěji byl předepisován atorvastatin, dále simvastatin, pravastatin, fluvastatin a v malé míře pak lovastatin. V UK byl mezi 3 689 pacienty z hypolipidemik předepisován v 88 % statin [22].

V průběhu sledování pacientů v poradně se projevil trend k převaze statinů nad fibráty. Ze statinů byl v roce 2002 nejčastěji předepisován simvastatin. U fibrátů jednoznačně zaujímal dominantní postavení fenofibrát, téměř výhradně v mikronizované formě. Naopak gemfibrozil, který vykazuje vyšší potenciál k interakcím a v současné době není v Česku registrován, byl užíván minimálně. Celkově nejužívanějším hypolipidemikem byl „tradiční“ fenofibrát, těsně před simvastatinem a značně před atorvastatinem (33,3 % vs 31,3 % vs 17,7 %). Vzhledem k nástupu generik atorvastatinu a tím i očekávanému snížení jeho ceny je velmi pravděpodobné, že dojde k jeho výraznějšímu rozšíření. Mohl by se tak v preskripci vyrovnat nebo překonat simvastatin. Tento vývoj by odpovídal nejen trendu ve vyspělých státech, ale především výsledkům klinických studií, v nichž vychází jako statin s nejvyšší účinností [23]. Na stejné případně vyšší úrovni než atorvastatin se zatím jeví rosuvastatin, který je však v Česku registrován poměrně krátce [18].

Definovaná denní dávka (DDD) je administrativní jednotka, která je určena komisí WHO pro lékovou statistiku na základě literárních informací o léčivu. DDD je dohodnutá jednotka, ale zpravidla představuje udržovací denní dávku u hlavní diagnózy [31]. DDD nemusí vždy odpovídat reálné předepisované denní dávce (PDD). Při srovnání PDD s DDD v hypolipidemické poradně, byla PDD statinů stejná nebo vyšší než DDD, v případě fibrátů a pryskyřic naopak stejná nebo nižší než DDD. Jako jedno z možných vysvětlení se v případě pryskyřic nabízí moderní terapeutický trend podávat nižší dávky (asi polovina DDD), při nichž je výskyt nežádoucích účinků nesrovnatelně nižší [9]. V případě fibrátů dosahovala velká část pacientů cílových hodnot pro TAG už při DDD. U statinů dochází ke snižování doporučených cílových plazmatických hladiny LDL na podkladě výsledků klinických studií [44]. To je provázeno zvyšování podávaných dávek statinů nikoli však promptní úpravou jejich definované denní dávky, což může být jeden z faktorů nesouladu PDD vs DDD.

Možné interakce hypolipidemik, které jsem vyhledala v databázi Micromedex jako závažné, byly zaznamenány u 16,7 % pacientů. U 9 pacientů (11,5 %) šlo o interakci statin – fibrát, u 5 pacientů (6,4%) se vyskytla interakce i s jiným léčivem. Je nutné si ale uvědomit, že v dokumentaci nemusela být uvedena každá antimikrobiální, antimykotická či další terapie předepisovaná pacientovi jiným lékařem. Proto mohu předpokládat, že interakce statinů byly čtenější než je zaznamenáno.

V dokumentaci jsem našla u 19 pacientů záznam o subjektivních nežádoucích účincích, častěji u mužů (28,2 % pacientů, 21,6 % žen a 26,8 % mužů). Nejvíce nežádoucích účinků bylo zaznamenáno po statinech, u kterých se nejvíce vyskytovaly dyspeptické obtíže, mírné myalgie při normální nebo lehce zvýšené CK, parestézie a

bolesti hlavy, u fibrátů se rovněž jednalo o dyspeptické obtíže, lehké myalgie, svědění a bolesti hlavy, v případě pryskyřic úporná zácpa a u acipimoxu zarudnutí. Hodnocení subjektivních nežádoucích účinků považuji za informativní. Zatímco někteří pacienti si nežádoucí účinky nechávají pro sebe, jiní aktivně hlásí každý detail. Lepší vyhodnocení subjektivních nežádoucích účinků by vyžadovalo cílené a pravidelné dotazování na možné nežádoucí účinky.

6. Závěr

1/ sledovat ve zdravotnické dokumentaci markery účinnosti a bezpečnosti hypolipidemik u nemocných navštěvujících lipidovou poradnu.

Léčba hypolipidemiky vedla k významnému snížení koncentrace TAG, celkového a LDL cholesterolu, naopak HDL cholesterol výrazně vzrostl. Rovněž se značně snížila hodnota indexu aterogenity, klíčového účinku hypolipidemik.

Přes pozitivní vývoj v korekci dyslipidémie, většina pacientů v primární a zejména sekundární prevenci nedosahovala po pěti letech farmakoterapie cílových hladin lipoproteinů. Procento pacientů s dostatečnou kompenzací HLP v následujících letech nadále vzrůstalo. Rovněž vzrůstalo procento pacientů s HDL cholesterolem v pásmu negativního rizikového faktoru.

Při srovnání vlivu monoterapie statiny vs fibráty na lipidové spektrum, vykazaly fibráty silnější účinek na TAG a HDL cholesterol, zatímco statiny více ovlivnily celkový a LDL cholesterol.

2/ analyzovat možnost sledování vlivu hypolipidemik na morbiditu a mortalitu u nemocných s ICHS v běžné praxi.

V průběhu celého sledování pacientů v poradně zůstalo 40 pacientů (51,3 %) v primární prevenci, 14 pacientů (17,9 %) přešlo do prevence sekundární, zejména z důvodu vzrůstající incidence ischemické choroby srdeční. Akutní infarkt myokardu prodělal 1 pacient (1,3 %) v sekundární prevenci. Nezaznamenala jsem žádné úmrtí z kardiovaskulární či jiné příčiny, nicméně mortalitu ve sledovaném vzorku jsme vyhodnotit nemohla, protože v případě přerušení návštěv lipidové poradny jsem s určitostí nevěděla, co bylo příčinou.

7. Seznam zkratek

ACAT - acyl cholesterol acyl transferáza
AFCAPS/TexCAPS - The Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
(A)IM - (akutní) infarkt myokardu
AISLP - Automatizovaný Informační Systém Léčivých Přípravků
ALLHAT- Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-
Lipid-Lowering Trial
ALP - alkalická fosfatáza
ALT - alaninaminotransferáza
Apo - apoprotein, apolipoprotein
ASCOT-LLA - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm
AST - aspartátaminotransferáza
AT - ateroskleróza
AUC - area under curve, plocha pod křivkou
BAV - biologická dostupnost
BMI - body mass index, index tělesné hmotnosti
BMP-2 - kostní morfogenetický protein-2
CABG - aortokoronární bypass
CARE - The cholesterol and Recurent Events Trial
CETP - cholesterol ester transfer protein
CK - kreatinkináza
CMP - cévní mozková příhoda
CRP - C-reaktivní protein
DM - diabetes mellitus
EAS - European Society of Cardiology
eNOS - endoteliální NO syntáza
EPC - endoteliální progenitorové buňky
FDA - Food and Drug Administration, Úřad pro potraviny a léčiva
GIT - gastrointestinální trakt
GREACE - The Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation
HDL - high density lipoproteins, lipoproteiny o vysoké hustotě
HLP - hyperlipoproteinémie
HMG CoA - 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A
HPS - Heart Protection Study
HRT - hormonální substituční terapie

CH - cholesterol

IAS - International Atherosclerosis society

IDL - intermediate density lipoproteins, lipoproteiny o střední hustotě

ICHDK - ischemická choroba dolních končetin

ICHS - ischemická choroba srdeční

IL - interleukin

INR - international normalization ratio

ISA - intrinsic sympatomimetic activity, vnitřní sympatomimetická aktivita

IVUS - intravaskulární ultrasonografie

KV - kardiovaskulární

LCAS - The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study

LDL - low density lipoproteins, lipoproteiny o nízké hustotě

LFA-1 - leukocytární funkční antigen

LIPID - Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

LP - lipoprotein

Lp(a) - lipoprotein(a)

LPL - lipoproteinová lipáza

MHC-II - hlavní histokompatibilní komplex

MIRACL - Myocardial Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering

MK - mastné kyseliny

MTP – microsomal transfer protein

NCEP ATP III. - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NO - oxid dusnatý

NSAID - nesteroidní antiflogistika

PAD - perorální antidiabetika

PAI-1 - inhibitor of plazminogen activator, inhibitor 1 aktivátoru plazminogenu

PI3K – fosfatidylinositol 3 kináza

POSCH - program on Surgical correction of hyperlipidemia

PPAR - peroxisomal proliferator activating receptor

PRISM - Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management

PROSPER - Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk

PROVE IT - Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty, perkutánní transluminální koronární angioplastika

REGRESS - The Regression Growth Evaluation Statin Study

RF- rizikový faktor

RIKS-HIA - Swedish Register of Cardiac Intensive Care – Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Administrations

4S- Scandinavian Simvastatin Survival Study

SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation

SPC - Summary of Product Characteristics

STELLAR - The Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin

SÚKL - státní ústav pro kontrolu léčiv

TAG - triacylglyceroly, triglyceridy

TC - celkový cholesterol

TIA – tranzitorní ischemická ataka

TNF- tumor nekrotizující faktor

t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu

VLDL- very low density lipoproteins, lipoproteiny o velmi nízké hustotě

WHO - World Health Organization - Světová zdravotnická organizace

WOSCOPS - West of Scotland Coronary Prevention Study

8. Literatura

- [1] Češka, R.: Cholesterol a ateroskleróza. Léčba hyperlipidemií. Alberta, Praha 1994, str. 10-93; ISBN 80-85792-04-4
- [2] Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky: Aktuální informace č.3/2004. Světové šetření o zdraví (5. díl). Úvod k rizikovým faktorům zdraví. Nadváha a obezita. Dostupné z: <<http://www.uzis.cz>> [cit.2005-01-17]
- [3] Widimský, J.: Léčba dyslipidemií a ICHS. Triton, Praha 1998, str. 13-71; ISBN 80-85875-70-5
- [4] Silbernagl, S., Lang, F.: Atlas patofyziologie člověka. Grada, Praha 2001, str. 236-247; ISBN 80-7169-968-3
- [5] Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M.: Farmakologie a toxikologie, Terapie hyperlipoproteinemií 233-239. Grada Publishing, Praha 2002, 233-239; ISBN 80-7169-976-4
- [6] Česká společnost pro aterosklerózu: Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Dostupné z: <<http://athero.cz>> [cit.2004-08-09]
- [7] Česká společnost pro aterosklerózu: Doporučení pro léčbu hyperlipoproteinemií v dospělosti, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu. Dostupné z: <<http://athtro.cz>> [cit.2004-08-09]
- [8] De Backer G., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Europ. Heart J.* 2003;24:1601-1610
- [9] Češka, R.: Současné trendy v léčbě hypercholesterolemie. Dostupné z: <<http://www.edukafarm.cz>> [cit.2004-08-09]
- [10] Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky: Aktuální informace č.5/2004. Světové šetření o zdraví (6. díl). Kouření tabáku a spotřeba alkoholu. Dostupné z: <<http://www.uzis.cz>> [cit.2005-01-17]
- [11] Wierzbicky, A. S. New lipid-lowering agents, *Expert Opin. Emerging Drug*, 2003; 8(2):365-376
- [12] Bultas J., Karetová D.: Nové trendy farmakoterapie Kardiovaskulárních chorob. *Paxce* 2004, 3:1-4

- [13] Lipka, L. Ezetimibe: A First-in-Class, Novel Cholesterol Absorption Inhibitor. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2003;21(4):293-312
- [14] Zvárová J., *Základy statistiky pro biomedicínské obory*, Karolinum, Praha 2002
- [15] Zeman, M., Onderková, R., Vařeka, T., Horníková, J., Žák, A. Nové trendy v léčbě hyperlipoproteinémie. *Trendy ve farmakoterapii* 2003; 2:15-23
- [16] Widimský, J. Statiny v sekundární prevenci ICHS. *Remedia* 2004;2:166-176
- [17] Češka, R., Urbánek, K.: Atorvastatinum. *Remedia* 2004;2:110-120
- [18] Howard, G., Hutchinson, M.D.: Rosuvastatin: A new Statin for Treatment of Dyslipidemia. *Today's Ther. Trends.* 2003;21(3):251-268
- [19] Kajinami, K., Takekoshi, N., Saito, Y.: Pitavastatin: Efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2003; 21(3):199-215
- [20] Robert L., Wortmann, MD, Lipid Lowering agents and Myopathy, Current opinion in rheumatology 2002;14:643-647
- [21] Doležal T. Rhabdomyolýza jako nežádoucí účinek statinů. *Remedia* 2002; 2: 144-145
- [22] Zowall H, Grover S. Cost of dyslipidemia. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2003;3(3):273-281
- [23] Smith, D.G., McBourney, C.R. An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS). *Pharmacoeconomics.* 2003; 21 (Suppl. 1): 13-23
- [24] Werner N., Nickening G., Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors, *Basic. Res. Cardiol.* 2002; 97:105-116
- [25] Mysliwiec, M., Brzosko, S. Statin therapy – more than lipid – lowering effect; *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003;12(2):185-190
- [26] Górecká, K., Tilšer, I., Nachtygal, P., Kopecký, M., Vlček, J. Extralipidové účinky statinů – nový pohled na farmakodynamiku inhibitorů HMG-CoA reduktázy. *Remedia* 2004;4: 355-363

- [27] Schwartz, G.C. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study. JAMA 2001;285:1711-8. Převzato z [17]
- [28] Kvapil, M. Současné možnosti farmakologické léčby hyperlipidémie u diabetes mellitus 2. typu. Remedia 2004, 4: 324-331
- [29] Vnoučková, K., Doležal, T. Farmakoekonomický pohled na léčbu dyslipidemií u diabetiků 2. typu a pacientů s metabolickým syndromem. Remedia 2004,5, 445-448
- [30] Stenestrand, U., Wallentin, L. for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001;285:430-436. Převzato z [16]
- [31] Vlček, J., Macek, K., Müllerová, H. Farmakoepidemiologie, Farmakoekonomika, Farmakoinformatika, Základy pro farmaceuty. Panax, Praha 1999, str. 23-28; ISBN 80-902126-7-0
- [32] Athyros, V.G., Papageorgiu, A.A., Mercouris, B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Education Program goal versus „usual“ care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002;18:220-8. Převzato z [17]
- [33] Micromedex, drug interactions
- [34] Česká společnost pro aterosklerózu: výpočet rizika. Dostupné z <<http://www.athero.cz>> [cit.2005-01-17]
- [35] National cholesterol Education Program: Risk assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart attack. Dostupné z <<http://hin.nhlbi.nih.gov>> [cit.2005-01-17]
- [36] International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: PROCAM Risk Calculator Dostupné z <<http://chdrisk.uni-muenster.de>> [cit.2005-01-17]
- [37] European Society of Cardiology: CVD Prevention: SCORE Risk Charts. Dostupné z <<http://www.escardio.org>> [cit.2005-01-17]

[38] Česká společnost pro aterosklerózu: Tabulka koronárního rizika. Dostupné z <<http://www.athero.cz>> [cit.2005-01-17]

[39] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22. Převzato z [44]

[40] Shepherd, J. et al. Pravastatin in elderly individual at risk of vaskular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet.* 2002;360:1623-1630. Převzato z [44]

[41] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007. Převzato z [44]

[42] Sever, P.S. et al. ASCOT investigators . Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial- lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-1158. Převzato z [44]

[43] Cannon et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statines after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.*2004;350:1495-1504. Převzato z [44]

[44] Grundy et al. Implication of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239

[45] Sheperd, J., Cobbe, S.M., Ford, I. et al.“ Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1301-1307. Převzato z [3]

- [46] Downs, J.R., Clearfield, M., Weis, S. et al. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA 1998;279:1615-1622. Převzato z [3]
- [47] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-1389. Převzato z [9]
- [48] Sacks, F.M., Pfeffer, M., Moye, L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N. Engl. J. Med., 1996;335:1001-1009. Převzato z [3]
- [49] LIPID Study Group: Prevention of Cardiovascular events and death with pravastatin in patients with CHD and a broad range of initial cholesterol levels. N. Engl. J. Med., 1998;339:1349-1357. Převzato z [3]
- [50] Jukema, J.W., Bruschke, A.V.G., van Boven, A.J. et al. Effect on lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation 1995; 91:2528-2540. Převzato z [3]
- [51] Herd, J.A., Ballantyne, Ch.M., Farmer, J.A. et al. Effect of Fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). Am.J.Cardiol. 1997;80:278-286. Převzato z [3]
- [52] Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease, Executive summary; International Atherosclerosis Society. Dostupné z <<http://www.athero.cz>> [cit.2005-01-17]
- [53] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults; Executive Summary of the 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), JAMA 2001; 285: 2486-2497.
- [54] AISLP (2004-2005)

[55] Číselníky, Hromadně vyráběné léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely Léky, individuálně připravované léčivé přípravky výroby transfuzních stanic a radiofarmaka IVLP, účinnost od 1.ledna 2005 ; doplněk, účinnost od 1.dubna 2005

[56] Masarykův onkologický ústav, Oddělení laboratorní medicíny, Přehled referenčních hodnot. Dostupné z <<http://www.mou.cz>> [cit.2005-01-13]

[57] Marek, J. et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Grada Publishing. Praha 1998, 469-489; ISBN 80-7169-499-1

[58] Cerman, J.: ústní sdělení, 2001