

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

**Katedra sociální a klinické farmacie**

**Příspěvek k analýze terapeutické hodnoty hypolipidemik I.  
Fibráty**

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Vedoucí rigorózní práce:

Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2005

Mgr. Ivana Dindová

Chci poděkovat Doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a Mgr. Zdeňkovi Kučerovi, Ph.D. za odborné vedení, všestrannou pomoc, cenné rady a podnětné připomínky při zpracování této práce. Dále též děkuji pracovníkům Gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové za ochotu 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.

Ve Starém Plzenci 2.září 2005

<b>0</b>	<b>ÚVOD A CÍLE PRÁCE</b> .....	<b>8</b>
0.1	ÚVOD .....	9
0.2	CÍLE PRÁCE.....	10
<b>1</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
1.1	ATEROSKLERÓZA .....	12
1.1.1	<i>Rizikové faktory aterosklerózy</i> .....	12
1.1.2	<i>Krevní lipidy a lipoproteiny</i> .....	13
1.1.3	<i>Kardiovaskulární riziko jednotlivých lipidů a lipoproteinů</i> .....	16
1.1.4	<i>Dyslipoproteinémie</i> .....	18
1.2	TERAPIE DYSLIPOPROTEINÉMIÍ .....	21
1.2.1	<i>Fibráty (deriváty kyseliny fibrové)</i> .....	21
1.2.2	<i>Statiny (inhibitory HMG-CoA reduktázy)</i> .....	24
1.2.3	<i>Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin, iontoměnič)</i> .....	27
1.2.4	<i>Acipimox</i> .....	30
1.2.5	<i>Ezetimib</i> .....	31
1.3	SLEDOVÁNÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI LÉČIV .....	34
1.3.1	<i>Preklinické a klinické hodnocení léčiv</i> .....	34
1.3.2	<i>Farmakoepidemiologické studie</i> .....	35
1.3.3	<i>Studie zabývající se fibráty</i> .....	37
<b>2</b>	<b>METODIKA</b> .....	<b>40</b>
2.1	ZÍSKÁVÁNÍ ÚDAJŮ .....	41
2.2	VYTVÁŘENÍ DATABÁZE .....	41
2.3	ANALÝZA DAT .....	43
<b>3</b>	<b>VÝSLEDKY</b> .....	<b>46</b>
3.1	CHARAKTERISTIKA SOUBORU .....	47
3.2	FARMAKOTERAPIE HYPOLIPIDEMIKY .....	52
3.3	VÝSLEDKY BIOCHEMICKÝCH VYŠETŘENÍ .....	57
<b>4</b>	<b>DISKUZE</b> .....	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>87</b>

## **0 Úvod a cíle práce**

## **0.1 Úvod**

Onemocnění kardiovaskulárního systému postihují velkou část české populace a jsou též nejčastější příčinou úmrtí v České republice. Proto se jim věnuje velká pozornost. Vytvářejí se nové léky a chirurgické metody, klade se důraz na prevenci a prosazení zdravého životního stylu.

Řada onemocnění kardiovaskulárního systému je podpořena rozvojem aterosklerózy. Tento proces probíhá u každého. Ne u všech však stejně rychle. Jejím rozvojem je podporováno mnoha faktory, z nichž některé jsou ovlivnitelné a další nejsou. Mezi významné ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy patří dyslipoproteinémie, tedy porucha metabolismu cholesterolu a/nebo triglyceridů.

K úpravě hladiny cholesterolu a triglyceridů v krvi se nejčastěji používají režimová opatření a farmakoterapie. Režimová opatření zpravidla zahrnují úpravy jídelníčku a zvýšení pohybových aktivit pacienta. Pro mnohé pacienty jsou tato opatření nedostatečná, i když je přesně dodržují. Další zásady nejsou schopni je plnit. Tehdy se dostává ke slovu farmakoterapie.

Nejčastěji používanými hypolipidemiky v České republice jsou statiny a fibráty. Tyto léky ovlivňují kromě metabolismu lipidů i další procesy. Některé jejich vedlejší účinky jsou pro pacienty přínosné, jiné naopak. Posuzováním poměru prospěšnosti a rizika z užívání jednotlivých léků se zabývají například klinické studie. Klinické studie byly provedeny samozřejmě i u jednotlivých statinů a fibrátů a potvrdily, že jejich přínos převažuje nad riziky.

Úskalím klinických studií však je, že pracují s omezeným počtem pacientů, kteří splňují určitá kritéria, a vše je pod bedlivým dohledem odborníků. Nezahrnují tedy například noncompliance pacienta a lékaře v běžném životě, stejně jako pacienty, kteří trpí celou řadou dalších nemocí a užívají mnoho jiných léků. Z toho vyplývá, že je vhodné sledování účinků léku i po uvedení do běžné praxe.

## **0.2 Cíle práce**

- 1) Sledovat změny hodnot ukazatelů účinnosti a bezpečnosti hypolipidemik ve zdravotnické dokumentaci pacientů lipidové poradny
  
- 2) Sledovat změnu kardiovaskulárního rizika pacientů během farmakoterapie

## **1 Teoretická část**



## **1.1 Ateroskleróza**

Ateroskleróza je onemocnění tepen, při němž se v jejich stěnách ukládají tukové látky a druhotně vápník. Tepna je takto poškozována, ztrácí pružnost a dochází k jejímu postupnému zužování s následnou ischemií příslušné části organismu. Nejvýznamnější jsou tyto změny na věnčitých tepnách srdce, tepnách dolních končetin a mozkových tepnách. Mimoto mohou být postiženy i další orgány.

Ateroskleróza se u nás podílí na víc než polovině úmrtí. Je nejčastější příčinou infarktu myokardu a cévních mozkových příhod. Léčba již rozvinutých změn na tepnách je obtížná, proto je třeba tomuto onemocnění předcházet. (Hugo, Vokurka a kol., 2000)

### **1.1.1 Rizikové faktory aterosklerózy**

Existuje řada rizikových faktorů aterosklerózy. Dělíme je na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné rizikové faktory patří: osobní anamnéza ischemické choroby srdeční (ICHS) nebo jiného projevu aterosklerózy, genetické faktory (rodinná anamnéza ICHS nebo jiné projevy aterosklerózy u příbuzného prvního stupně, muže do 55 a ženy do 65 let), mužské pohlaví a věk nad 45 let u mužů a nad 55 let u žen.

Ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerózy je celá řada: dyslipoproteinémie, kouření cigaret, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, porucha glycidové tolerance, inzulinorezistence, hyperinzulinismus, obezita centrálního typu, nedostatek tělesné aktivity, zvýšená hladina homocysteinu a další, např. trombogenní faktory (fibrinogen, inhibitor plazminogenu). Negativním rizikovým faktorem aterosklerózy (čím vyšší hodnota, tím lépe) je hladina cholesterolu přenášeného lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL–cholesterolu) v krevní plazmě nad 1,6 mmol/l. (Češka, 2002)

Existují i různé tabulky skóre rizika kardiovaskulárních onemocnění, podle kterých lze určit míru rizika jednotlivých pacientů (např. tabulka stanovení rizikového skóre podle Framinghamské studie). Pro určení rizika se používají údaje o pohlaví, o věku, o kuřáckých návycích, o systolickém tlaku a o cholesterolu konkrétního pacienta. Ve výpočtu rizika se zohledňuje i případné manifestní kardiovaskulární onemocnění, které zvyšuje riziko nejméně o jeden stupeň, a další rizikové faktory (např. diabetes mellitus, předčasná ICHS v rodině, HDL–cholesterol). Absolutní riziko

vypočtené z tabulek skóre rizika nemusí vždy odpovídat riziku přítomnému ve všech populacích, relativní riziko lze odhadnout poměrně přesněji, neboť srovnáváme riziko dané osoby s ostatními osobami stejné věkové skupiny. (Widimský, 1998)

Za čtyři nejdůležitější rizikové faktory jsou považovány kouření cigaret, diabetes mellitus, dyslipoproteinémie a hypertenze. Řada pacientů trpících kardiovaskulárními chorobami tyto rizikové faktory postrádá. Proto byla v letech 2002 – 2003 uspořádána metaanalýza, která zkoumala data 122458 pacientů ze 14 mezinárodních randomizovaných klinických studií, jež byly prováděny v posledním desetiletí, a zjistila významnost rizikových faktorů včetně genetického zatížení. Byla hodnocena data od nemocných, kteří trpěli onemocněním kardiovaskulárního systému a u většiny z nich (84,6 % žen a 80,6 % mužů) byl nalezen alespoň jeden ze čtyř hlavních rizikových faktorů. U mladších pacientů (muži do 55 let a ženy do 65 let) a u pacientů s nestabilní anginou pectoris dokonce jen 10 – 15 % pacientů nemělo žádný z hlavních rizikových faktorů. Kardiovaskulární onemocnění začínající v mladším věku jsou spojena zejména s kouřením cigaret (u mužů i u žen) a s diabetem (u žen). Ukázalo se, že kouření zvyšuje riziko první kardiovaskulární příhody skoro o 10 let dříve a toto zkrácení je nezávislé na dalších rizikových faktorech. V prevenci by měl být tedy nadále kladen důraz na eliminaci čtyř základních rizikových faktorů (diabetes mellitus, hypertenze, kouření, dyslipoproteinémie). (Khot a kol., 2003)

Vzhledem k důležité roli, kterou hrají kardiovaskulární onemocnění v morbiditě a mortalitě v České republice, se stále zaměřuje pozornost na jejich prevenci. Jde především o potlačování rozvoje aterosklerózy prostřednictvím ovlivnitelných rizikových faktorů. V první řadě se jedná o dodržování režimových opatření (nekuřáctví, vyvážená strava, dostatek pohybových aktivit apod.), které ovšem značně závisí na lidské vůli a ne vždy je dostačující. V případě potřeby nastupuje farmakoterapie, která má ovlivnit zejména vysoký krevní tlak a zvýšenou hladinu lipidů a glukózy v krvi.

### **1.1.2 Krevní lipidy a lipoproteiny**

Lipidy (především cholesterol a triglyceridy) jsou ve vodném prostředí krevní plazmy přenášeny ve formě makromolekulárních komplexů – lipoproteinových částic,

kteřé zajišťují jejich metabolismus. Lipoproteiny obsahují na svém povrchu převážně fosfolipidy, jejichž lipofilní konec molekuly je orientován dovnitř částice a hydrofilní konec vně částice. Tím je zajištěna „rozpuštěnost“ lipoproteinů v krevní plazmě.

Krevní lipoproteiny lze dělit různými metodami, např. elektroforézou nebo ultracentrifugací. Podle způsobu dělení se i různě označují. Časté je označení vycházející z dělení při ultracentrifugaci: chylomikra, zbytky chylomiker, lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL), lipoproteiny o střední hustotě (IDL), lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) a lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL). (Soška, 2001)

Jednotlivé lipoproteiny se liší svým složením i úlohou, kterou hrají v metabolismu lipidů. Chylomikra jsou submikroskopické částice vytvářené sliznicí tenkého střeva a přenášeny do portálního oběhu nebo do lymfy. Obsahují velké množství triglyceridů. (Trojan, 1999) Chylomikra přenášejí triglyceridy do periferních tkání (především do tukové tkáně) a cholesterol do jater. V krevních kapilárách periferních tkání jsou triglyceridy hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou a chylomikra se tím zmenšují. Po odštěpení asi 70 % triglyceridů se chylomikronová částice stává relativně bohatší cholesterolem a mění se na zbytkovou (remnantní) částici. Zbytky chylomiker jsou na rozdíl od chylomiker silně aterogenní. Jsou hlavním zdrojem exogenního cholesterolu pro jaterní buňky.

VLDL jsou syntetizovány v játrech, obsahují především triglyceridy a přenášejí je z jater do periferních tkání. V krevních kapilárách periferních tkání (zejm. v tkáni tukové, ale také v tkáni svalové a pojivové) se z nich hydrolyzují triglyceridy a vznikají na cholesterol relativně bohatší IDL. IDL obsahují přibližně stejně cholesterolu jako triglyceridů, mají velmi krátký biologický poločas a metabolizují se dvěma cestami. Jsou vychytávány především v játrech a degradovány nebo přeměněny jaterní lipázou na LDL (odštěpením části triglyceridů). IDL mají vyšší aterogenitu než VLDL.

LDL mají za úkol dodávat cholesterol periferním tkáním, mají velmi dlouhý biologický poločas a částečně podléhají chemické přeměně, např. glykaci nebo oxidaci. Nezměněné LDL jsou prostřednictvím LDL receptorů odbourávány asi z 1/3 v periferních tkáních a ze 2/3 v játrech. Oxidované nebo glykované LDL jsou katabolizovány „scavengerovými“ receptory makrofágů a buněk cévního endotelu, což výrazně urychluje rozvoj aterosklerózy. LDL jsou vysoce aterogenní. (Soška, 2001)

HDL vznikají v játrech, v epitelových buňkách tenkého střeva nebo při degradaci chylomikr a VLDL. (Tall, Blum a kol., 1982) HDL odebírají cholesterol z povrchu buněk všech tkání (včetně cévní stěny) a volný cholesterol z ostatních lipoproteinů. Přenáší cholesterol do jater a chrání LDL před oxidací, čímž brání rozvoji aterosklerózy.

Mezi lipoproteiny v krevním oběhu probíhá intenzivní výměna jednotlivých složek: cholesterolu, triglyceridů, fosfolipidů a apolipoproteinů (bílkovinné části lipoproteinových částic). Tyto výměny regulují jednotlivé apolipoproteiny (tabulka č.1). (Soška, 2001) Z toho vyplývá, že stejná molekula cholesterolu může buď přispívat k rozvoji aterosklerózy, je-li nesena např. LDL, anebo jej potlačovat, je-li nesena HDL. Riziko aterosklerózy tedy závisí hlavně na zastoupení jednotlivých lipoproteinů v krvi.

Tabulka č. 1: Apolipoproteiny (A) a jejich funkce (Soška, 2001)

A	Místo syntézy	Obsaženy v lipoproteinech	Hlavní funkce
A I	játra, střevo	HDL, CL	aktivátor LCAT
A II	játra	HDL, CL	aktivátor jaterní lipázy, inhibitor LCAT?
A IV	játra, střevo	HDL, CL	aktivátor LCAT
B <sub>48</sub>	střevo	CL	strukturální lipoprotein
B <sub>100</sub>	játra	VLDL, IDL, LDL	vazba na LDL receptory
C I	játra, nadledviny	HDL, VLDL, CL	aktivátor LCAT
C II	játra, střevo	HDL, IDL, VLDL, CL	aktivátor LPL
C III	játra, střevo	HDL, IDL, VLDL, CL	inhibice LPL, jaterní lipázy
D	ledviny, pankreas, střevo, mozek, varlata, nadledviny	HDL	regulace transferu esterů cholesterolu
E	játra, periferní tkáň	HDL, IDL, VLDL, CL	vazba na LDL a na apo E receptory, funkce v CNS?

CL – chylomikra, CNS – centrální nervová soustava, LCAT – lecitin:cholesterol acyltransferáza, LPL – lipoproteinová lipáza

### 1.1.3 Kardiovaskulární riziko jednotlivých lipidů a lipoproteinů

Zvýšená koncentrace cholesterolu (LDL–cholesterolu) je nejvýznamnějším rizikovým faktorem ICHS. Jednoznačnou závislost mezi koncentrací cholesterolu a výskytem ICHS prokázaly velké epidemiologické studie, např.: studie Framinghamská, která probíhá již od roku 1948, Studie sedmi zemí a studie MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial). (Soška, 2001)

Intervenční studie LRC–CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) prokázala lineární závislost mezi snížením koncentrace cholesterolu a snížením rizika ICHS. Podle této studie znamená 1 % pokles hladiny cholesterolu 2 % pokles rizika kardiovaskulární příhody. Velká metaanalýza mezinárodních studií později ukázala, že 10 % změna v koncentraci cholesterolu je spojena až s 38 % rozdílem v koronární mortalitě. (The Lipid Research Clinics Program, 1984) Nárůst kardiovaskulárního rizika při zvýšené hladině celkového cholesterolu lze vyčíst z tabulky č. 2. (Durrington a kol., 2000)

Tabulka č. 2: Závislost rizika koronárního úmrtí na koncentraci cholesterolu (Durrington a kol., 2000)

Koncentrace celkového cholesterolu (mmol/l)	Riziko úmrtí před 60.rokem života/1000 obyvatel
< 5	25
5 – 6	30
6 – 7	43
7 – 8	55
8 – 9	74
9 – 10	130
Familiární hypercholesterolémie	500

Nízká koncentrace HDL–cholesterolu (nižší než 1 mmol/l) je samostatným nezávislým rizikovým faktorem předčasné ICHS a rizika kardiovaskulární příhody. Zvýšení HDL–cholesterolu je naopak tzv. negativním rizikovým faktorem, který snižuje kardiovaskulární riziko. Plazmatické koncentrace HDL–cholesterolu jsou metabolicky úzce spjaty s metabolismem triglyceridů: čím vyšší je koncentrace triglyceridů, tím nižší bývá koncentrace HDL–cholesterolu. (Soška, 2001)

Framinghamská studie prokázala, že při jakékoliv hladině LDL–cholesterolu znamená vysoká koncentrace HDL–cholesterolu nižší kardiovaskulární riziko. Zvýšení HDL–cholesterolu o 1 % snižuje riziko koronárních příhod o 2 – 3 %. Tato závislost platí stejně u žen jako u mužů a je silnější u nemocných s již rozvinutou ICHS než u asymptomatických osob. (Castelli a kol., 1986)

Zvýšená koncentrace triglyceridů je samostatný rizikový faktor ICHS, i když méně významný než celkový cholesterol, LDL–cholesterol či HDL–cholesterol. Framinghamská studie potvrdila u mužů i u žen souvislost mezi zvýšenou hladinou triglyceridů a rozvojem ICHS. Když byla do multivariační analýzy zahrnuta i koncentrace HDL–cholesterolu, u mužů ztratily triglyceridy nezávislý vztah k riziku rozvoje ICHS, u žen zůstala zvýšená koncentrace triglyceridů nezávislým rizikovým faktorem bez ohledu na další rizikové faktory. (Castelli, 1992) Další studie též potvrdily, že zvýšená hladina triglyceridů představuje vyšší kardiovaskulární riziko pro ženy než pro muže. (Simons, 1992) Metaanalýza 22 studií prokázala, že zvýšení koncentrace triglyceridů o 1 mmol/l znamená vzestup rizika koronární příhody u mužů o 31 % a u žen o 76 %. Po vyloučení vlivu HDL–cholesterolu znamenal vzestup triglyceridů o 1 mmol/l růst rizika o 15 % u mužů a o 37 % u žen. (Austin a kol., 1998)

Dalším ukazatelem kardiovaskulárního rizika je např. lipoprotein a, který je svojí strukturou velmi podobný LDL. Na svém povrchu má kromě apolipoproteinu B<sub>100</sub> ještě apolipoprotein(a), který je strukturálně homologní s plazminogenem. Lipoprotein a není rozpoznáván LDL–receptorem, soutěží s plazminogenem, a potlačuje tak fibrinolýzu. To vede k převaze trombogeneze nad trombolýzou. (Loscalzo a kol., 1990) Zvýšená koncentrace lipoproteinu a zvyšuje riziko uzávěru tepny trombem a je rizikovým faktorem vzniku koronárních příhod. (Dahlen a kol., 1986) Epidemiologická Münsterská studie PROCAM prokázala, že zvýšená koncentrace lipoproteinu a je pro muže samostatným rizikovým faktorem pro vznik předčasné ICHS. (Assmann a kol., 1996) V literatuře lze však najít kontroverzní závěry o významu jeho zvýšené hladiny v krvi. (Soška, 2001)

Malé denzní LDL jsou označovány jako frakce LDL<sub>3</sub>. Jsou menší než běžné LDL, nesou méně cholesterolu a při zvýšení jejich plazmatické koncentrace může být koncentrace LDL–cholesterolu normální. Jejich zvýšení může zvyšovat riziko ICHS až čtyřikrát a riziko infarktu myokardu až šestkrát. (Griffin a kol., 1994) LDL<sub>3</sub> jsou pravidelně nalézány u nemocných s familiární kombinovanou hyperlipidémií, u osob

s Reavenovým syndromem a u pacientů s diabetes mellitus II. typu. Množství LDL<sub>3</sub> souvisí s koncentrací triglyceridů: při koncentraci triglyceridů do 1,5 mmol/l je minimální, při vyšší koncentraci jejich podíl na celkovém množství LDL roste. (Soška, 2001)

Samostatnými rizikovými faktory ICHS jsou i zvýšená koncentrace apolipoproteinu B<sub>100</sub> a snížená koncentrace apolipoproteinu A I. Některé studie ukazují, že jejich stanovení může mít lepší předpovědní hodnotu než měření LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu. (Durrington a kol., 1988) Koncentrace apolipoproteinu B<sub>100</sub> většinou koreluje s koncentrací LDL-cholesterolu a koncentrace apolipoproteinu A I prakticky vždy koreluje s koncentrací HDL-cholesterolu. Zvýšení apolipoproteinu B<sub>100</sub> při normálním LDL-cholesterolu však může signalizovat zvýšený podíl malých LDL<sub>3</sub> v krvi. (Soška, 2001)

Zbytkové částice chylomikr jsou, na rozdíl od chylomikr, vysoce aterogenní, cytotoxické a při jejich zvýšené koncentraci roste i koagulační aktivita faktoru VII. (Miller, 1998) Pokud je metabolismus chylomikr zpomalen, bývá nalézána tzv. postprandiální lipémie, která je považována za významný rizikový faktor předčasné ICHS. (Soška, 2001)

#### **1.1.4 Dyslipoproteinémie**

Dyslipoproteinémie patří mezi závažné rizikové faktory aterosklerózy. Jedná se o metabolická onemocnění, která jsou charakterizována zvýšeným množstvím lipidů a lipoproteinů v krvi popř. porušením poměru jejich koncentrací. Zpravidla jde o zvýšenou syntézu či snížený katabolismus lipoproteinových částic, které přenášejí tuky – cholesterol, triglyceridy, fosfolipidy a mastné kyseliny – v plazmě. (Češka, 2002)

Dyslipoproteinémie se dělí podle řady hledisek. Dříve byla často používána klasifikace podle Fredericksona (tabulka č. 3). Podle tohoto dělení jsou nejčastějšími typy dyslipoproteinémií typy IIa, IIb a IV. (Widimský, 1998) Nejvíce rizikové z hlediska ICHS jsou typy IIb, IIa a III. Typy I, IV a V jsou z tohoto hlediska relativně bezpečné. (Soška, 2001) Nejjednodušší klasifikací je klasifikace podle doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) z roku 1992. Ta rozděluje dyslipoproteinémie do tří skupin:

- I. Hypercholesterolémie
- II. Kombinované (smíšené) hyperlipidémie
- III. Hypertriglyceridémie

Rozdělení dle doporučení EAS je většinou v klinické praxi dostačující a praktické.

Tabulka č. 3: Klasifikace dyslipoproteinémií podle Fredericksona (Widimský, 1998)

Typ	Cholesterol	LDL-cholesterol	Triglyceridy	Abnormalita lipoproteinů
I	normální nebo zvýšený	nízký	zvýšeny	nadbytek chylomiker
IIa	zvýšený	zvýšený na víc než 5 mmol/l	normální	nadbytek LDL
IIb	zvýšený	zvýšený	zvýšeny	nadbytek LDL a VLDL
III	zvýšený	nízký nebo normální	zvýšeny výrazně	nadbytek zbytků chylomiker a IDL
IV	normální	normální	zvýšeny	nadbytek VLDL
V	zvýšený	normální	zvýšeny výrazně	nadbytek chylomiker a VLDL

Dyslipoproteinémie můžeme rozdělit též na primární a sekundární. Primární, geneticky podmíněné, značně převažují. Na manifestaci primárních dyslipoproteinémií se může podílet i řada zevních faktorů nebo některé choroby často uváděné pouze jako příčina sekundárních dyslipoproteinémií. Nejčastější geneticky podmíněné dyslipoproteinémie jsou: familiární hypercholesterolémie, polygenní hypercholesterolémie, familiární kombinovaná hyperlipidémie, familiární defekt apolipoproteinu B<sub>100</sub>, familiární hypertriglyceridémie a sporadická hypertriglyceridémie.

Sekundární dyslipoproteinémie jsou často důsledkem určitého základního onemocnění, které poškozuje lipidový a lipoproteinový metabolismus. Při terapii sekundárních dyslipoproteinémií je v první řadě snaha o odstranění vyvolávající příčiny. Pokud je to nedostačující nebo to není možné, postupuje se jako u geneticky



podmíněné dyslipoproteinémie. Příčinami sekundárních dyslipoproteinemií mohou být: diabetes mellitus, hypotyreóza, nefrotický syndrom, chronická renální insuficience, cholestáza, mentální anorexie, alkohol (Zieveho sy.), těhotenství a některé léky (diuretika, některé betablokátory, kortikoidy, anabolika, gestageny, imunosupresiva a další). U starších žen je velmi častou příčinou dyslipoproteinemií hypotyreóza, u dětí jsou dyslipoproteinémie průvodním jevem hepatopatií a nefrotického syndromu. (Češka, 1999a)

## **1.2 Terapie dyslipoproteinémií**

Na prvním místě při léčbě dyslipoproteinémií je léčba dietetická a režimová (úprava tělesné hmotnosti, pohybová terapie). U sekundárních dyslipoproteinémií je nutné léčit základní onemocnění. Pokud dietetická a režimová opatření nevedou k dosažení cílových hodnot lipidů, je nutné zahájit léčbu hypolipidemiky. Hypolipidemika (např. statiny, fibráty, pryskyřice, kyselina nikotinová a její deriváty) působí různými mechanismy, což umožňuje vybrat to nejvhodnější nebo jejich kombinaci vzhledem k typu dyslipoproteinémie.

Kardiovaskulární riziko u dyslipoproteinémií je nutné hodnotit ve vztahu k ostatním rizikovým faktorům (hypertenze, kouření, rodinná zátěž,...). Toto je třeba zohlednit při léčbě. Cílové hodnoty plazmatických lipidů (podle České společnosti pro aterosklerózu) jsou:

- celkový cholesterol do 4,5 – 5,0 mmol/l (u osob s nízkým rizikem až 6 mmol/l)
- HDL–cholesterol nad 0,9 mmol/l
- LDL–cholesterol do 3,0 – 3,5 mmol/l (při vysokém riziku), do 4,0 – 4,5 mmol/l (při nízkém riziku), do 2,5 mmol/l (v sekundární prevenci)
- triglyceridy do 2,3 mmol/l

Největší význam má léčba v rámci sekundární prevence (u nemocných s ICHS), kdy je možné zastavit progresi aterosklerózy a stabilizovat sklerotické pláty. To se projeví zlepšením kvality života a snížením celkové mortality (prokázáno ve skupině statinů). (Bultas J., 1999)

### **1.2.1 Fibráty (deriváty kyseliny fibrové)**

Mechanismus účinku:

Vliv fibrátů na krevní lipidy a lipoproteiny a další jejich účinky jsou zprostředkovány převážně specifickými receptory v buněčném jádře, nazývanými PPAR (peroxizomální proliferační aktivační receptory). Tyto receptory jsou aktivovány vazbou s fibráty a vytváří dimer s receptorem 9–cis kyseliny retinové. Tento dimer aktivuje cílové geny, které pro něj mají specifický vazebný element

(např. gen pro lipoproteinovou lipázu, pro apolipoprotein A I, A II, C III, pro  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin). (Muerhoff, Griffin a kol., 1992)

Metabolizmus lipidů ovlivňují fibráty následovně:

- Způsobují útlum lipolýzy v periferních tkáních, pokles přísunu mastných kyselin do jater a snížení syntézy VLDL a apolipoproteinu B 100 v játrech.
- Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy, zrychlují odbourávání částic bohatých na triglyceridy (chylomikra, VLDL) v krvi a zvyšují vazebnost jejich remnant (IDL, zbytky chylomiker) na receptory pro apolipoprotein E. Remnantní částice jsou rychleji odstraňovány z krve, vznikající LDL mají menší denzitu, klesá koncentrace malých denzních LDL<sub>3</sub>. Zlepšuje se vazebnost LDL na LDL-receptory, které jsou nejspíš současně aktivovány. (Fruchart a kol., 1998) Rychlá degradace chylomiker a VLDL vede pravděpodobně i ke zvýšené tvorbě nascentních HDL částic z jejich povrchových struktur.
- Částečně tlumí i syntézu cholesterolu v játrech.
- Zvyšují syntézu apolipoproteinů A I a A II, počet HDL a koncentraci HDL-cholesterolu se změnami aktivity CEPT (cholesterol ester transfer protein) a LCAT (lecitin:cholesterol acyltransferáza).

Dominantním účinkem fibrátů je snížení triglyceridů (průměrně o 25 – 50 %). Velmi významný je i vzestup HDL-cholesterolu (průměrně o 10 – 20 %). Vlivem fibrátů klesá cholesterol ve frakci VLDL, pokles LDL je menší než u pryskyřic a statinů (průměrně o 5 – 20 %). Významný je pokles malých LDL<sub>3</sub>, které jsou velmi aterogenní. Celkový cholesterol klesá v průměru o 10 – 25 %. Vliv na krevní lipidy se liší podle typu dyslipoproteinémie, který má nemocný před zahájením terapie. (Soška, 2001)

Fibráty mají i některé „nelipidové“ účinky. Při dlouhodobém užívání snižují koncentraci kyseliny močové v krvi, snižují koncentraci fibrinogenu, faktoru VII,  $\alpha_2$ -antiplazminu a zlepšují fibrinolýzu. (Andersen, Smith a kol., 1990) Fibráty též inhibují destičkový růstový faktor (PDGF) a snižují viskozitu krve. U diabetiků snižují glykémii a mohou částečně přispět ke kompenzaci diabetu. (Jones, Swai a kol., 1990) Pravděpodobně snižují i koncentraci apolipoproteinu(a). (Maggi, Biasi a kol.:1993)

#### Farmakokinetika:

Fibráty se dělí do tří generací. Do první generace patří klofibrát, který už se u nás nepoužívá. Fibráty druhé generace je většinou nutno podávat ve dvou až třech denních dávkách. Patří mezi ně fenofibrát (obvyklá dávka 200 – 300 mg/den), bezafibrát (obvyklá dávka 400 – 600 mg/den) a gemfibrozil (obvyklá dávka 900 – 1200 mg/den), který lze podat v jedné dávce, většinou navečer. Fibráty třetí generace mají jiné farmakokinetické vlastnosti a lepší biologickou dostupnost. Patří sem preparáty mikronizované či mikropoletizované, které se podávají v jediné denní dávce, většinou večer. Do třetí generace se řadí mikronizovaný a mikropoletizovaný fenofibrát (obvyklá dávka 200 mg/den či 250 mg/den) a ciprofibrát (obvyklá dávka 100 mg/den). (Soška, 2001) V současné době jsou na trhu fenofibrát, ciprofibrát a bezafibrát.

Fibráty se po perorálním podání velmi rychle resorbují z trávicího traktu. V plazmě jsou více než z 90 % navázány na plazmatické bílkoviny. (Češka, 1999b) Jednotlivé fibráty se liší svým biologickým poločasem: bezafibrát – 2 hod, gemfibrozil – 8 hod, fenofibrát – 20 hod a ciprofibrát – 42 hod. Z organismu se vylučují fibráty a jejich metabolity převážně ledvinami (85 – 95 %) (Soška, 2001), a proto je jejich poločas u nemocných s renální insuficiencí prodloužen. To vede k redukci dávky fibrátu u nemocných se zhoršenou funkcí ledvin. (Češka, 1999b)

#### Indikace:

Fibráty mohou být indikovány u všech typů dyslipoproteinémií dle Fredericksona s výjimkou typu I. (Češka, 1999b) Jsou určeny zejména k léčbě nemocných s izolovanou hypertriglyceridémií a s kombinovanou dyslipoproteinémií, pokud převládá zvýšení koncentrace triglyceridů (více než 4 mmol/l). Fibráty jsou obzvláště vhodné, pokud je snížen HDL–cholesterol. Obvykle mají velmi dobrý účinek i u nemocných s diabetickou dyslipoproteinémií. (Soška, 2001) Jen jako alternativu je lze podat u nemocných s izolovanou hypercholesterolémií. Účinek můžeme očekávat zejména u nemocných s mírně či středně zvýšenými hladinami celkového nebo LDL–cholesterolu. U pacientů s těžkou hypercholesterolémií (včetně většiny heterozygotů familiární hypercholesterolémie) se mohou fibráty stát součástí kombinované léčby (s pryskyřicemi nebo statiny). (Češka, 1999b)

#### Kontraindikace:

Kontraindikací je přecitlivělost na účinnou látku, gravidita, laktace, dětský věk a těžší poškození jater. Mezi relativní kontraindikace patří manifestní cholelitiáza a u žen fertilní věk bez spolehlivé antikoncepce. U lehkého postižení jater (steatóza) s mírnou elevací aminotransferáz (aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT)) je nutné sledovat dynamiku jejich aktivity. Dávku fibrátů je třeba snížit u pacientů se sníženou funkcí ledvin a zejména u nemocných v dialyzačním programu, protože fibráty nejsou dialyzovatelné. (Soška, 2001)

#### Nežádoucí účinky:

Fibráty jsou většinou velice dobře snášeny, nežádoucí účinky bývají mírné a přechodné. Nejčastěji se objevují zažívací potíže: nevolnost, zvracení, nechutenství, tlak v nadbřišku, pálení žáhy a průjem. Mírný vzestup AST, ALT a alkalické fosfatázy (ALP), popř. kreatininu, bývá většinou přechodný. Méně často se vyskytují kožní reakce (svědění, kopřivka) a vzácně padání vlasů, které je reverzibilní po vysazení léku. Může dojít k vzestupu kreatinínázy (CK) a bolestem svalstva. (Soška, 2001) U gemfibrozilu a ciprofibrátu se může objevit i cholelitiáza. (Bultas, 1999)

#### Lékové interakce:

V kombinaci fibrátu se statinem popř. s dalším fibrátem stoupá četnost výskytu svalových bolestí, popř. poškození svalů. Díky 95 – 99 % vazbě fibrátů na plazmatické bílkoviny dochází k vytěsňování dalších léků a zvýšení jejich plazmatických hladin. To se týká především perorálních antikoagulancií, u kterých je při nasazení fibrátu třeba snížit a upravit dávku. Fibráty mohou zvýšit účinek např. i u perorálních antidiabetik a u urikosurik. (Soška, 2001) Opatrnost je důležitá i při současném podání fibrátů a fenylbutazonu, inhibitorů monoaminoxidáz nebo cyklosporinu. (AISLP, 2004)

### **1.2.2 Statiny (inhibitory HMG-CoA reduktázy)**

#### Mechanismus účinku:

3-Hydroxyl-3-methyl-glutaryl-koenzym A reduktáza (HMG-CoA reduktáza) představuje klíčový enzym v syntéze cholesterolu. Jeho inhibicí tlumí statiny syntézu

cholesterolu v buňce „de novo“. Cílovým orgánem statinů jsou játra. Inhibice syntézy cholesterolu vede ke zvýšené expresi LDL-receptorů a tím ke zvýšenému vychytávání LDL-cholesterolu z krve. Tento proces vede k úbytku LDL-cholesterolu v krvi, pravděpodobně způsobuje mírný pokles syntézy VLDL a zvyšuje clearance částic bohatých na triglyceridy.

Hlavním účinkem statinů je snížení LDL-cholesterolu (o cca 20 – 40 %) a tím i celkového cholesterolu (o cca 20 – 30 %), mírný pokles triglyceridů (o cca 5 – 20 %) a mírné zvýšení HDL – cholesterolu (o cca 5 – 10 %). Účinek na krevní lipidy se liší podle dávky a druhu použitého statinu. (Soška, 2001) Požadované snížení lipidů se nedostaví po první dávce. Např. u simvastatinu se účinek projeví po 2 týdnech užívání a plně se rozvine po 4 až 6 týdnech. (AISLP, 2004)

Statiny mají i četné „nelipidové“ účinky, které příznivě ovlivňují stav pacienta. Experimentální i klinické studie prokázaly protizánětlivé účinky statinů, ovlivnění endoteliální dysfunkce, formace trombů, stability plátů, inzulínové rezistence a kostní formace. Statiny tedy působí na procesy uplatňující se při rozvoji aterosklerózy, ischemické cévní mozkové příhody, demence, osteoporózy a diabetes mellitus. (Górecká, Tilšer a kol., 2004) U transplantací oddalují statiny rejekci, zlepšují přežívání graftu a zvažuje se i jejich antineoplastický účinek. (Guijarro, Blanco-Colio a kol., 1998; Kobashigawa, Katznelson a kol., 1995)

#### Farmakokinetika:

V České republice se používají tyto statiny: lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin a nově rosuvastatin. Dříve používaný cerivastatin byl stažen vzhledem k vysokému riziku nežádoucích účinků. Dávkování je individuální. U lovastatinu se dávky pohybují zpravidla od 20 do 80 mg, u simvastatinu od 10 do 40 mg, u pravastatinu od 10 do 40 mg, u fluvastatinu od 20 do 80 mg, u atorvastatinu od 10 do 80 mg a u rosuvastatinu od 10 mg do 40 mg. Statiny se (kvůli zvýšené syntéze cholesterolu v noci) užívají na noc. (Bultas, 1999)

Statiny jsou látky lipofilní: lovastatin, simvastatin a atorvastatin, nebo hydrofilní: pravastatin. Jsou původu přírodního: lovastatin, simvastatin a pravastatin, nebo syntetického: fluvastatin a atorvastatin. (Pydychová, 2003) Lovastatin a simvastatin jsou na rozdíl od ostatních statinů proléčiva, ale i atorvastatin má účinné metabolity.

Nejvíce se z trávicího traktu vstřebává fluvastatin (více než 90 %), dále simvastatin (60 – 80 %), rosuvastatin (cca 50 %), pravastatin (35 %), lovastatin

(30 %) a nejméně atorvastatin (7 %). U většiny statinů je vazba na plazmatické bílkoviny více než 90 %, jen u pravastatinu cca 45 %. Převažuje vylučování játry, a to zejména u fluvastatinu, atorvastatinu a rosuvastatinu (cca 90 % a více), u lovastatinu a simvastatinu (cca 70 %) a u pravastatinu je to jen 50 %. Zbytek se vyloučí ledvinami. Nejdelší biologický poločas mají simvastatin (16 hod.), atorvastatin (14 hod), rosuvastatin (13 – 20 hod.), popř. lovastatin (3 – 15 hod.), nejkratší biologický poločas mají fluvastatin (1 – 2 hod.) a pravastatin (2 – 3 hod.). (Widimský, 1998, Micromedex, 2005).

Potrava nemá vliv na resorpci většiny statinů, u lovastatinu resorpci zvyšuje. Flavonoidy (naringin) grapefruitové šťávy zvyšují biologickou dostupnost, plazmatické hladiny a výskyt některých nežádoucích účinků u lovastatinu a simvastatinu. (Bultas, 1999, Micromedex, 2005)

#### Indikace:

U izolované hypercholesterolemie jsou statiny lékem volby, a to zejména u nemocných s ICHS nebo jinou klinickou manifestací aterosklerózy, pokud je dieta neúčinná. Na druhém místě jsou to nemocní s vysokým rizikem vzniku ICHS.

U kombinované dyslipoproteinémie jsou statiny přednostně indikovány u nemocných, u kterých převažuje zvýšení cholesterolu nad zvýšením triglyceridů. (Widimský, 1998) Statiny jsou též vhodné u nemocných s diabetes mellitus, kteří mají zvýšený LDL–cholesterol a mírně zvýšené triglyceridy. (Gotto, 1997)

#### Kontraindikace:

Mezi kontraindikace statinů patří precitlivělost na účinnou látku, porucha funkce jater, hepatitida, těhotenství a kojení. Statiny se nepodávají ženám před menopauzou, pokud není zajištěna účinná antikoncepce. (Widimský, 1998) Relativní kontraindikací statinů je dětský věk. Dávku je nutné redukovat u nemocných se selháním ledvin a opatrnosti je třeba u nemocných léčených imunosupresivy. (Soška, 2001) U pacientů s těžkým poškozením ledvin je kontraindikováno podávání rosuvastatinu. (AISLP, 2004)

#### Nežádoucí účinky:

Statiny jsou většinou velmi dobře snášeny. Při jejich užívání se mohou objevit zažívací potíže (nevolnost, bolesti v nadbřišku, průjem, zácpa), vzestup

aminotransferáz, méně často nespavost, bolest hlavy a při dlouhodobém používání je popisována neuropatie. Méně často se může objevit též vyrážka a svědění. Je zde riziko myopatie (ve srovnání s fibráty relativně vyšší), která se projevuje laboratorně zvýšením hladiny CK a klinicky svalovou únavou, bolestmi svalů a vzácně i rhabdomyolýzou. (Soška, 2001)

Lékové interakce:

Výskyt nežádoucích účinků (zejména myopatií) zvyšuje současné užívání např. imunosupresiv, erytromycinu, fibrátů a kyseliny nikotinové. (Soška, 2001) Toto riziko platí zejména u statinů metabolizovaných přes cytochrom P450, především izoenzym 3A4, kde interferují s metabolismem dalších léků (erytromycin, diltiazem, cyklosporin, fluoxetin, ketokonazol, mibefradil). (Widimský, 1998) V těchto případech může být výhodný pravastatin, který neinterferuje na cytochromu P450 s jinými léky, nebo fluvastatin, který interferuje na cytochromu P450 izoenzymu 2C9. (Soška, 2001)

Objevují se i další lékové interakce. Vzhledem k vysoké vazbě statinů na plazmatické bílkoviny je třeba zvýšené opatrnosti při současném užívání perorálních antikoagulancií, a to zejména u simvastatinu, lovastatinu a fluvastatinu. Může se objevit zvýšené krvácení. Při užívání simvastatinu a atorvastatinu hrozí u digitalizovaných pacientů zvýšení hladiny digoxinu a následně vznik toxicity (nauzea, zvracení, arytmie). Rifampicin snižuje biologickou dostupnost fluvastatinu. Atorvastatin zvyšuje biologickou dostupnost norethisteronu (o 30 %) a ethinylestradiolu (o 20 %). (AISLP, 2004)

### **1.2.3 Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin, iontoměniče)**

Mechanismus účinku:

Pryskyřice se nevstřebávají z trávicího traktu. Působí přímo v tenkém střevě, kde na sebe váží žlučové kyseliny a tím přerušují jejich enterohepatální cyklus. Převážná část cholesterolu je z těla odváděna ve formě žlučových kyselin. Přerušení jejich enterohepatálního cyklu a jejich následné zvýšené vylučování stolicí má vliv na tukový metabolismus.

Aktivita klíčového enzymu v syntéze žlučových kyselin, cholesterol 7- $\alpha$  hydroxylázy, je inhibována jejich koncentrací v portální krvi. Při užívání pryskyřic je



tato koncentrace snížena, a to vede ke zvýšené tvorbě žlučových kyselin v játrech s následnou zvýšenou spotřebou cholesterolu. Na nedostatek cholesterolu reagují jaterní buňky zvýšením počtu a aktivity LDL–receptorů s následným zvýšeným vychytáváním LDL–cholesterolu z krve a také zvýšením nitrobuněčné syntézy cholesterolu prostřednictvím zvýšené aktivity HMG–CoA reduktázy. Zatímco zvýšené vychytávání LDL–cholesterolu má jednoznačně hypocholesterolemický účinek, zvýšená nitrobuněčná syntéza cholesterolu by jej měla rušit. Syntéza cholesterolu „de novo“ z acetyl–Co A je však složitý a energeticky náročný děj, a proto buňka upřednostňuje vychytávání cholesterolu z krve.

Pryskyřice zvyšují též tvorbu VLDL v játrech. To vede k mírnému nárůstu plazmatické koncentrace triglyceridů. U nemocných s vrozeným defektem katabolismu lipoproteinů bohatých na triglyceridy je pozorován významnější vzestup triglyceridů. Léčba pryskyřicemi může vést i ke zvýšení plazmatických koncentrací HDL–cholesterolu a apolipoproteinu AI. (Češka, 1999b) Koncentrace apolipoproteinu B<sub>100</sub> klesá.

Pryskyřice snižují LDL–cholesterol přibližně o 12 – 22 % a celkový cholesterol o 15 – 30 %. Mohou způsobit nárůst HDL–cholesterolu o 3 – 5 % a případně i mírný nárůst triglyceridů. (Soška, 2001)

#### Farmakokinetika:

Pryskyřice se nevstřebávají z trávicího traktu. Patří mezi ně colestipol a cholestyramin. Podávají se ve 2 – 3 denních dávkách, vždy zamíchány do tekutiny či jídla (šťáva, džus, voda, jogurt,...), a to s jídlem (s tolerancí 1 hodiny před či po jídle). Účinná denní dávka se pohybuje u colestipolu mezi 10 – 15 g a u cholestyraminu mezi 8 – 12 g. (Soška, 2001) Novou látkou v této skupině je kolesevelam, který není zatím běžně užíván.

#### Indikace:

Základní indikací pro léčbu pryskyřicemi je izolovaná hypercholesterolemie (typ IIa dle Fredericsona) včetně nemocných s familiární hypercholesterolemií. Pryskyřice lze podávat i nemocným s kombinovanou hyperlipidémií, pokud jsou u nich triglyceridy zvýšeny jen mírně. Pryskyřice jsou nevstřebatelné a tudíž netoxické. Lze je tedy podávat dětem a též ženám ve fertilním věku.

Pryskyřice se někdy využívají i k symptomatické léčbě úporného svědění, které provází obstrukční ikterus (např. při primární biliární cirhóze), neboť přerušením enterohepatálního cyklu žlučových kyselin snižují jejich hladinu v séru. (Češka, 1999b) Lze je využít i v léčbě některých průjmů (choleretický průjem, stavy po ileocekální resekci). (Bultas, 1999)

#### Kontraindikace:

Pryskyřice se nesmí používat při hypertriglyceridémii. Relativní kontraindikací je i věk vyšší než 65 let. (Soška, 2001) Mezi kontraindikace patří též přecitlivělost na účinnou látku, úplná biliární obstrukce, hyperparatyreóza, urolitiáza a gravidita. (Bultas, 1999)

#### Nežádoucí účinky:

Toxicita pryskyřic je minimální, ale jejich snášenlivost je velmi nízká. Nežádoucí účinky léčby udává 30 – 70 % pacientů. Jedná se především o potíže se zažíváním: úporná zácpa, která může vést až k exacerbaci hemoroidů, vzácně i poruchy pasáže zažívacím traktem, méně často i pálení žáhy, nevolnost, zvracení a průjem.

Tyto dyspeptické potíže jsou závislé na dávce pryskyřice, lze je tedy ovlivnit snížením dávky popř. i v kombinaci s dalším hypolipidemikem. Často však samy po několika týdnech léčby vymizí. Lze jim předejít i postupným zvyšováním dávky. Zácpě lze předejít i vyšším příjmem tekutin a v případě potřeby ji řešit šetrným projímadlem. Nepříjemné chuťové vjemy se dají maskovat rozmícháním pryskyřice do vhodného nápoje či jídla, které se doporučuje střídat, aby si je pacient neznechutil.

Během léčby může dojít i k asymptomatickému zvýšení jaterních enzymů, především ALP, které se po vysazení léku upraví. (Češka, 1999b) Často bývá uváděno snížení vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích při užívání pryskyřic. Ve skutečnosti nebylo prokázáno snížení koncentrace vitaminů A, D, E, K ani při několikaletém podávání pryskyřic. (Hoogwerf, 1992; Schwarz, 1980)

#### Lékové interakce:

Pryskyřice mírně snižují vstřebávání některých léků: srdečních glykosidů, kumarinových antikoagulancií, fibrátů, statinů, tyreoidálních hormonů, cyklosporinu.. Velmi výrazně (až o 50 %) snižují vstřebávání diuretik hydrochlorothiazidu a

chlortalidonu. Tomu lze zabránit podáváním ostatních léků 1 hodinu před nebo 4 hodiny po požití pryskyřic.

#### **1.2.4 Acipimox**

Mechanismus účinku:

Acipimox je derivátem kyseliny nikotinové. Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici lipolýzy v tukové tkáni a v ovlivnění metabolismu mastných kyselin. To ve svém důsledku vede ke snížení syntézy VLDL a LDL v játrech. Acipimox snižuje plazmatické hladiny mastných kyselin a triglyceridů. Plazmatické hladiny cholesterolu ovlivňuje méně. (Bultas, 1999) Acipimox je méně účinný než kyselina nikotinová. (Soška, 2001) (V České republice byl již stažen z trhu.)

Farmakokinetika:

Obvyklá dávka acipimoxu je 250 mg 2 – 3krát denně nebo 500 mg 1krát denně. Po perorálním podání se rychle vstřebává celková dávka. (Musatti a kol., 1981) Nejvyšší hladinu v plazmě dosahuje cca po dvou hodinách po podání. (Fucella a kol., 1980) Acipimox se slabě váže na plazmatické bílkoviny. (Branchi a kol., 1989) V těle se nemetabolizuje a 86 – 90 % se vylučuje močí. (Musatti a kol., 1981)

Indikace:

Indikací acipimoxu je kombinovaná dyslipoproteinémie.

Kontraindikace:

Mezi kontraindikace acipimoxu řadíme přecitlivělost na acipimox a vředovou chorobu žaludku nebo dvanáctníku. Opatrnost je třeba při užívání v těhotenství a při kojení.

Nežádoucí účinky:

Nežádoucí účinky acipimoxu zahrnují trávicí obtíže (nevolnost, zvracení, pálení žáhy, tlak v nadbřišku), bolesti hlavy, kožní vazodilatace, pocit tepla a flush (zrudnutí obličeje a krku, popř. i horní části trupu). Jsou méně výrazné než při užívání kyseliny nikotinové. Acipimox se vyznačuje lepší snášenlivostí než kyselina nikotinová.

Lékové interakce:

Nejsou známy žádné významné lékové interakce. (Bultas, 1999)

### 1.2.5 Ezetimib

Mechanismus účinku:

Ezetimib selektivně inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Lokalizuje se v kartáčovém lemu tenkého střeva a zabraňuje vstřebávání cholesterolu a tím snižuje přívod cholesterolu ze střev do jater. Molekulární mechanismus není zatím zcela vysvětlen. Ve dvoutýdenní studii u 18 pacientů s hypercholesterolémií snížil ezetimib střevní vstřebávání cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %. Při preklinických studiích ezetimib nesnižoval absorpci dalších látek tukové povahy (triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu a v tukách rozpustných vitamínů A a D).

Farmakokinetika:

Ezetimib se užívá perorálně v jedné denní dávce 10 mg, po podání se rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib–glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimib–glukuronidu a během 4 až 12 hodin u ezetimibu. Jídlo neovlivňuje vstřebávání ezetimibu. Na plazmatické bílkoviny se váže ve značné míře i ezetimib (z 99,7 %), i ezetimib–glukuronid (z 82–92 %). Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech konjugací s glukuronidem, s následným vyloučením žlučí. V plazmě tvoří 10–20 % účinné látky ezetimib a 80–90 % ezetimib–glukuronid. Obě formy se z plazmy pozvolna vylučují a byl prokázán významný enterohepatální cyklus. Poločas pro ezetimib a ezetimib–glukuronid je přibližně 22 hodin. Asi 78 % se vylučuje stolicí a zbytek močí. Vstřebávání a metabolismus ezetimibu jsou u dětí od 10 let podobné jako u dospělých. U osob starších 65 let je plazmatická koncentrace ezetimibu asi dvakrát vyšší než u mladších osob (18 až 45 let), ale snížení LDL–cholesterolu a bezpečnostní profil jsou srovnatelné, takže není nutno dávku upravovat.

**Indikace:**

Ezetimib je indikován k léčbě primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární nebo nefamiliární), homozygotní familiární hypercholesterolemie a homozygotní sitosterolemie. Podává se v případech, kdy je terapie statiny nedostačující nebo nejsou statiny tolerovány. Často je podáván současně se statiny, neboť se jejich účinky dobře doplňují a tato kombinace není kontraindikována. Se současným podáváním s fibráty ještě nejsou dostatečné zkušenosti.

**Kontraindikace:**

Mezi kontraindikace patří přecitlivělost na ezetimib a středně závažná a závažná jaterní dysfunkce nebo nevysvětlitelné přetrvávající zvýšení sérových transamináz. Ezetimib se nesmí používat během kojení, neboť u zvířecích modelů docházelo k vylučování ezetimibu do mateřského mléka a není známo, zda se vylučuje i do mateřského mléka žen. V těhotenství je možné užívat pouze, pokud je to nezbytné, neboť nejsou žádné klinické údaje o užívání těhotnými ženami. Studie se zvířaty, zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii, nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryonální vývoj, porod ani postnatální vývoj.

**Nežádoucí účinky:**

Ezetimib je celkově dobře snášen. Nežádoucí účinky, které se při jeho užívání samostatně nebo spolu se statinem objevily, byly obvykle mírné a přechodné. U samostatně podávaného ezetimibu se objevily bolesti hlavy, břicha či průjem, u ezetimibu podávaného společně se statinem navíc: únava, zácpa, nadýmání, nevolnost a bolesti svalů. Během užívání ezetimibu může dojít i k významnému zvýšení sérových transamináz, které je však obvykle asymptomatické a po vysazení léčby nebo i při pokračování se upraví k normálním hladinám.

**Lékové interakce:**

Cyklosporin zvyšuje biologickou dostupnost ezetimibu. Současné užívání s cholestyraminem ji snižuje a zároveň i účinek ezetimibu. Fibráty mohou zvyšovat vylučování cholesterolu do žluči a způsobit tak cholelitiázu. U ezetimibu bylo pozorováno zvýšení hladiny cholesterolu ve žluči při pokusech na psech (význam tohoto preklinického nálezu pro člověka není znám), proto se zatím nedoporučuje

současné podávání s fibráty. Ezetimib neindukuje cytochrom P450, lze tedy vyloučit řadu potencionálních interakcí s léky metabolizovanými cytochromem P450. (AISLP, 2004)

### **1.3 Sledování účinnosti a bezpečnosti léčiv**

Uvedení nového léčiva do oběhu předchází složitý proces. Jen jedna z několika tisíc zkoumaných látek je dovedena do podoby léčivého přípravku. Od druhé poloviny dvacátého století je kladen velký důraz na preklinické a klinické hodnocení léčiva před zavedením na trh. Vedla k tomu řada případů, kdy nově zavedené léky způsobily zdravotní obtíže nebo smrt pacientů. Přestože se předregistrační zkoušení léčiva stalo velice důkladným a náročným, není schopné zachytit všechny jevy související s užíváním určitého léčiva v běžné praxi. Proto je nutno sledovat dané léčivo i po jeho zavedení do oběhu a vyhodnocovat jeho přínos a rizika v běžné praxi. Tím se zabývá za použití různých metod farmakoepidemiologie.

#### **1.3.1 Preklinické a klinické hodnocení léčiv**

Klinickému hodnocení léčiva předchází preklinické zkoušení, kterým se zjišťuje farmakodynamika, farmakokinetika a toxicita zkoumané látky. Používají se přitom různé metody, které zahrnují například využití čištěných enzymů, membrán, buněčných kultur, izolovaných orgánů a různých druhů zvířat.

Klinické studie se zabývají účinností a bezpečností léčiva a pracují s lidskými dobrovolníky (probandy). První fáze klinického hodnocení léčiva se zabývá detekcí vedlejších a nežádoucích účinků, dávkou, která způsobuje nežádoucí účinky a stanovením bezpečné terapeutické dávky. Účastní se jí zdraví dobrovolníci popř. pacienti (v závislosti na charakteru léčiva). Druhé a třetí fáze se účastní vybraní pacienti. V těchto fázích klinického zkoušení se ověřuje účinnost, zpřesňují se klinické indikace a kontraindikace, potvrzuje se dávkovací schéma a stanovuje se bezpečnost léčiva (četnost nežádoucích účinků, zjišťování interakcí, ...).

Nevýhodou klinického hodnocení je omezený počet probandů, kteří se ho účastní, a omezená doba sledování, a to zejména u léků které jsou určeny k dlouhodobému užívání. Nemusí se podařit zachytit velmi vzácně se vyskytující jevy, které mohou být i závažné, jevy spojené s dlouhodobým užíváním léčiva, ani případné ovlivnění dalších generací. Osoby, které se účastní klinické studie buď nemají žádné onemocnění, nebo trpí pouze onemocněním, na které je léčivo určeno, a zpravidla ani neužívají jiné léky. V klinické studii tedy nelze zjistit účinek léčiva na

pacienty trpící různými chorobami a užívající často mnoho léků současně. Do klinického hodnocení zpravidla též nejsou zařazeny ani děti, ani těhotné ženy. Důležitým faktorem je compliance pacienta a lékaře, kterou lze podstatně lépe zajistit v kontrolované klinické studii než v praxi.

Postmarketingové sledování je potřebným doplněním klinických studií. Slouží k odhalování nových vedlejších a nežádoucích účinků léčiva při použití v široké populaci. Provádí se pomocí různých studií a spontánním sledováním nežádoucích účinků léčiv. Výsledky tohoto sledování mohou vést k rozšíření indikací léčiva i k omezení používání léčiva, případně k jeho stažení z oběhu.

Příkladem může být rozhodnutí o celosvětovém stažení přípravků s obsahem rofekoxibu (antiflogistikum ze skupiny selektivních inhibitorů cyklooxygenázy – 2) ze září 2004. Společnost Merck Sharp & Dohme (MSD) se rozhodla ke stažení přípravků Ceeox a Vioxx s obsahem rofekoxibu po vyhodnocení výsledků mezinárodní multicentrické randomizované placebem kontrolované studie APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx). Výsledky studie APPROVE upřesňují již dříve známé informace o zjištěném vyšším kardiovaskulárním riziku u pacientů užívajících rofekoxib ve studii VIGOR (randomizovaná dvojitě slepá studie porovnávající gastrointestinální bezpečnost rofekoxibu s naproxenem). Výsledky z tříleté studie APPROVE ukázaly dvou až třinásobné zvýšení relativního rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů užívajících rofekoxib. V počátečních měsících podávání nebylo zaznamenáno zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních příhod, toto riziko se začalo zvyšovat až po 18 měsících užívání rofekoxibu. (Alušíková a kol., 2004)

### **1.3.2 Farmakoepidemiologické studie**

Farmakoepidemiologie je věda využívající znalosti, metody a úvahy ke studiu účinků (žádoucích i nežádoucích) a ke studiu užívání léku v lidské populaci s cílem upřesnit terapeutickou hodnotu léku pro cílové populace po jeho zavedení na trh. V první řadě se farmakoepidemiologie zaměřuje na doplňování informací o rizicích farmakoterapie. Základní metodologií je testování vztahů mezi expozicí léčivu a jevem vyskytujícím se v populaci. Metodicky vychází farmakoepidemiologie z klinické farmakologie a klinické epidemiologie.



Terapeutická účinnost je dána rozdílem velikosti účinku mezi sledovaným lékem a placebem či srovnávacím lékem za podmínek běžné lékařské praxe. Informace o terapeutické účinnosti přináší farmakoepidemiologický výzkum. V přísně kontrolovaných klinických studiích lze získat pouze informace o účinnosti, které jsou dány výsledky podávání léku za optimálních podmínek.

Farmakoepidemiologie získává informace experimentem a pozorováním. Používá metody observační, experimentální a analytické. Observační metody zahrnují: výběr vzorku populace, vhodné měření expozice léku a měření jevů, které by mohly s expozicí souviset. Experimentální metody jsou podobné randomizovaným klinickým studiím, užívaným v předregistrační fázi, ale obvykle jsou prováděny na širší populaci a v delším časovém úseku. Analytické metody zahrnují: identifikaci signálu (formulování hypotézy možného vztahu mezi expozicí léku a výskytem jevu), testování asociace mezi expozicí léku a výskytem jevu a ověření kauzality, pokud je potvrzena asociace. (Vlček a kol., 1999)

Farmakoepidemiologické metody lze rozdělit i na signální, které generují signál, a analytické, které testují vztah mezi expozicí léku a výskytem jevu v populaci. Signální metody zahrnují sledování kazuistik, spontánní hlášení nežádoucích účinků léčiv a popis spotřeby léčiv. Mezi analytické metody patří hodnocení spotřeby léčiv, průřezová studie, kohortová studie, studie případů a kontrol a randomizovaná klinická studie epidemiologického charakteru. K popisu a hodnocení spotřeby léčiv se využívá např. DDD/ATC metodologie, která vychází z mezinárodně stanovených definovaných denních dávek (DDD) a ATC třídění účinných látek. Systém DDD/ATC je výhodný zejména díky svému mezinárodnímu charakteru (používá se nejen v Evropě, ale i jinde ve světě) a díky své flexibilitě. Hlavní nedostatky tohoto systému spočívají v časté odlišnosti DDD a předepsané denní dávky (PDD). (Vlček a kol., 1999)

Omezená doba některých studií nedovoluje získat přímo terapeutickou prospěšnost léčby (pokles mortality a morbidity), proto se někdy používá sledování klíčového farmakologického účinku léku, tzv. surrogate (zástupce, náhražka). Surrogate může být například změna indexu aterogenity popř. změna hladin krevních lipidů při léčbě hypolipidemiky.

Jako příklad uvádím některé studie s fibráty, které se používají řadu let a navzdory novým hypolipidemikům (např. statiny, ezetimib) mají stále významnou pozici v léčbě dyslipoproteinémií.

### 1.3.3 Studie zabývající se fibráty

Existuje řada studií, které sledují přínos fibrátů k prevenci kardiovaskulárních příhod. Jednou z nich je Helsinki Heart Study (HHS), které se zúčastnilo 4081 mužů bez ICHS ve věku 40 – 55 let s hypercholesterolémií nebo kombinovanou hyperlipoproteinémií. Muži užívali 5 let gemfibrozil (1200 mg/den). Pokles krevních lipidů provázelo snížení výskytu ICHS o 34 %. (Frick a kol., 1987) V podskupině s kombinovanou dyslipoproteinémií s triglyceridy > 2,3 mmol/l byl pokles koronárních příhod 71 %. (Manninen a kol., 1992) Celková mortalita nebyla léčbou ovlivněna. (Soška, 2001.) Léčba gemfibrozilem snižovala nejvíce výskyt srdečních příhod u nemocných s nadváhou (BMI > 26) a přídatnými rizikovými faktory – kouření, sedavý způsob života, krevní tlak > 140/90 mm Hg nebo glykémie > 4,4 mmol/l. (Tenkanen a kol., 1995)

Další studií s gemfibrozilem byla studie VA-HIT (Veteran Affairs – HDL cholesterol Intervention Trial). Zúčastnilo se jí 2531 mužů s ICHS (do 74 let věku) s normální hladinou cholesterolu i triglyceridů, pouze se snížením HDL-cholesterolu. Byli léčeni 5,1 let gemfibrozilem (1200 mg/den). Změny v hladinách krevních lipidů byly doprovázeny snížením koronárních příhod (o 23 %) i cévních mozkových příhod (o 29 %). Mortalita na ICHS se statisticky nevýznamně snížila o 22 %. (Rubins a kol., 1999)

Finská studie LOCAT (Lopid Coronary Angiography Trial) sledovala vliv léčby gemfibrozilem u nemocných s aortokoronárním bypassesem po dobu 2 – 3 let. Do studie byli zařazeni nemocní s HDL-cholesterolem < 1,1 mmol/l, LDL-cholesterolem ≤ 4,5 mmol/l a s triglyceridy ≤ 4,0 mmol/l. Užívání gemfibrozilu vedlo ke snížení triglyceridů o 36 % a ke zvýšení HDL-cholesterolu o 21 %. Celkový a LDL-cholesterol nebyly ovlivněny. Opakovaná koronarografie prokázala menší progresi ve skupině léčené gemfibrozilem v koronárních tepnách i v bypassech. Nenalezla rozdíl v lézích distálně od anastomózy bypassu. Nebyl ovlivněn ani výskyt příhod, což mohlo být způsobeno jejich nízkým výskytem. (Frick a kol., 1997)

V Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) bylo sledováno 3122 nemocných mužů a žen po infarktu myokardu se zvýšeným LDL-cholesterolem a sníženým HDL-cholesterolem. Byli sledováni 6,25 let. Koronární ani celková mortalita nebyla léčbou bezafibrátem (oproti podávání placebo) statisticky významně

ovlivněna. Zřejmě to bylo způsobeno tím, že ze studie byli vyloučeni nemocní s diabetes mellitus, kteří z léčby fibráty profitují nejvíce. V podskupině nemocných s triglyceridy  $> 2,3$  mmol/l byly statisticky významně sníženy infarkty i koronární mortalita. (Kaplinsky, 1998)

Pětiletá studie BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) sledovala 92 nemocných po infarktu myokardu mladších 45 let, kteří užívali 200 mg bezafibrátu třikrát denně. Léčba bezafibrátem vedla k poklesu triglyceridů o 26 %, celkového cholesterolu o 9 %, fibrinogenu o 12 % a k vzestupu HDL-cholesterolu o 9 %. LDL-cholesterol se významně nezměnil. Koronární příhody v léčené skupině klesly o 72 % a došlo k regresi koronární aterosklerózy. (Ericsson a kol., 1996)

Při dvanáctitýdenním sledování 9884 pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění, kteří užívali 200 mg fenofibrátu denně, bylo zjištěno, že u 88 % pacientů došlo k výraznému zlepšení dyslipoproteinémie. V průměru klesl celkový cholesterol o 20 %, LDL-cholesterol o 25 % a triglyceridy o 28 %. HDL-cholesterol vzrostl průměrně o 23 % a poměr LDL/HDL-cholesterol klesl o 34 %. Účinek byl největší u pacientů s nejvýraznější dyslipoproteinémií na začátku sledování. Část pacientů (3,8 %) hlásila nežádoucí účinky a 1,7 % pacientů muselo kvůli nežádoucím účinkům přerušit léčbu. Vyskytly se tři vážné nežádoucí účinky: jeden případ hepatitidy se žloutenkou a dva případy cholelitiázy. (Kirchgassler a kol., 1998)

Ve studii DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) bylo sledováno 418 pacientů s diabetes mellitus II. typu s lehkou dyslipoproteinémií (celkový cholesterol  $< 5,6$  mmol/l, LDL-cholesterol  $< 3,4$  mmol/l, HDL-cholesterol  $> 1,0$  mmol/l a triglyceridy  $< 2,4$  mmol/l). Pacienti byli léčeni 200 mg mikronizovaného fenofibrátu denně. Došlo ke zpomalení progresu lokálních aterosklerotických lézí na koronárních artériích o 40 % oproti placebo, k poklesu celkového cholesterolu o 10 %, triglyceridů o 29 % a k vzestupu HDL-cholesterolu o 6 %. Pokles koronárních příhod nebyl signifikantní. (Steiner, 2000)

Výsledky další studie naznačují, že fenofibrát může být ve snižování aterogenních lipoproteinů účinnější u postmenopauzálních žen než u mužů. Deset žen po menopauze a třináct mužů stejného věku užívali 96 týdnů fenofibrát s pozvolným uvolňováním. Hladina lipoproteinů se ustálila u žen po 12 týdnech a u mužů po 24 týdnech. Hladina celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů se snížila statisticky významně víc u žen než u mužů. Hladina HDL-cholesterolu

stoupala statisticky významně pouze u žen a poměr LDL/HDL–cholesterol se snížil u žen o 41 % a u mužů o 23 %. (Sudhop a kol., 1996)

V randomizované dvojitě slepé studii kontrolované placebem bylo sledováno šest mužů a sedm žen, kteří se léčili na diabetes mellitus II.typu. Pacienti užívali 100 mg ciprofibrátu denně. Čtyřtýdenní „vymývací“ období se střídala se čtyřtýdenní a osmitýdenní terapií. Užívání ciprofibrátu 4 týdny i 8 týdnů znamenalo statisticky významné snížení celkového cholesterolu o 15 %, triglyceridů o 47 %, VLDL–cholesterolu o 48 % a triglyceridů o 55 %. HDL–cholesterol se signifikantně zvýšil o 17 %. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Ke statisticky významnému ovlivnění glykémie nedošlo. (Hernandez-Mijares a kol., 2000) Ani další studie s ciprofibrátem (100 mg/den) nezaznamenala ovlivnění glykémie. V této tříměsíční placebem kontrolované studii bylo sledováno 20 pacientů s diabetes mellitus II.typu. Výsledkem studie byl signifikantní pokles triglyceridů i postprandiálních triglyceridů a signifikantní nárůst HDL–cholesterolu při užívání ciprofibrátu. (Evans a kol., 2000)

## **2 Metodika**

## **2.1 Získávání údajů**

Byly získávány údaje o pacientech s dyslipoproteinémií, kteří navštěvují lipidovou poradnu Gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Do studie byli zahrnuti pacienti se záznamy ve zdravotní dokumentaci poradny od roku 1990 (nebo později, pokud přišel pacient do poradny déle) do roku 2003, kdy byl prováděn sběr dat. Pacient musel být v tomto období léčen pro poruchu lipidového metabolismu alespoň pět let. Do studie bylo zařazeno celkem 71 pacientů, kteří navštěvovali poradnu různou dobu (nejméně pět let). Zaznamenány byly údaje z 645 pacientolet, v průměru byl tedy každý pacient sledován devět let. K analýze terapeutické účinnosti hypolipidemik byly využity údaje z prvních pěti let farmakoterapie u každého pacienta.

Ze zdravotní dokumentace a pomocí nemocničního informačního systému byly čerpány informace o vyšetřeních, o terapii a o vývoji zdravotního stavu vybraných pacientů. U každého pacienta byla získávána i jeho základní charakteristika (osobní anamnéza, rodinná anamnéza, kouření,...). Byl sledován zejména vliv terapie na změnu biochemických hodnot.

Roční četnost návštěv pacientů v poradně je dosti rozdílná, pacienti přicházejí jednou až několikrát za rok v závislosti na vývoji jejich onemocnění, snášenlivosti terapie a compliance. Většinou je u nich provedeno klinické i biochemické vyšetření (celkový cholesterol, LDL–cholesterol, HDL–cholesterol, triglyceridy, glukóza, jaterní enzymy, CK, apolipoproteiny,...). Podle výsledků vyšetření je pak zachována nebo upravena terapie, jsou doporučena patřičná režimová opatření a domluveno datum další kontroly.

## **2.2 Vytváření databáze**

U sledovaných pacientů byla vkládána do databáze tato data:

Demografické údaje:

- věk (věkové skupiny: 25–44 let, 45–64 let, 65–74 let, 75–85 let)
- pohlaví

Rizikové faktory:

- kouření: počet cigaret denně (do 10 cigaret, 11 až 20 cigaret a 21 až 30 cigaret denně), stopkuřáci (kuřáci, kteří během sledování přestali kouřit), nekuřáci
- systolický a diastolický tlak nutné pro stanovení počtu pacientů s hypertenzí: krevní tlak alespoň v jedné hodnotě  $> 140/90$  mm Hg a u diabetiků  $> 130/85$  mm Hg (Marek a kol., 1998)
- výška a hmotnost za účelem sledování vývoje body mass indexu (BMI), který lze z těchto údajů vypočítat (hmotnost v kg/výška v m na druhou); pro přehlednost zvolena jedna stupnice pro muže i ženy: normální hmotnost (BMI=18,5–24,9), nadváha (BMI=25–29,9), obezita (BMI=30–34,9), obezita II.stupně (BMI=35–39,9) a obezita III.stupně (BMI>40) (dělení kategorií dle WHO; Klener a kol., 2001)
- rodinná anamnéza: přísná kritéria (výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u otce či prvostupňového mužského příbuzného ve věku do 55 let nebo u matky a prvostupňových příbuzných ženského pohlaví ve věku do 65), mírná kritéria (ICHS, ICHDK (ischemická choroba dolních končetin) nebo ischemie mozku u nejbližších příbuzných nezávisle na věku) a negativní anamnéza (dle Češka, 1999b)
- typ dyslipoproteinémie dle Fredericksona (nejčastější klasifikace dyslipoproteinémií ve zdravotní dokumentaci)

Osobní anamnéza:

- výskyt ICHS, ischemické choroby dolních končetin a ischemie mozku u sledovaných pacientů k rozlišení primární a sekundární prevence popř. přechod z primární do sekundární prevence během sledování

Onemocnění, která mohou způsobovat sekundární dyslipoproteinémii (Klener a kol., 2001):

- hypothyreóza
- renální insuficience
- cholestáza
- diabetes mellitus

Charakteristické příznaky dyslipoproteinémií:

- arcus lipoides (senilis) corneae
- xanthelasma palpebrarum
- xantomy

Výsledky biochemických vyšetření:

- celkový cholesterol
- HDL–cholesterol
- LDL–cholesterol (kromě přímého určení lze využít výpočet dle Friedwalda:  $\text{LDL–cholesterol} = \text{celkový cholesterol} - (\text{HDL–cholesterol} + \text{triglyceridy} \times 0,37)$ , nejsou-li triglyceridy vyšší než 4,5 mmol/l; přednost jsem dávala přímo určené hodnotě)
- triglyceridy
- aminotransferázy (ALT a AST), alkalická fosfatáza a kreatin Kináza
- apolipoproteiny (apo A a apo B), lipoprotein a
- index aterogenity (IA) se vypočítá ze vzorce:  $\text{IA} = (\text{celkový cholesterol} - \text{HDL–cholesterol})/\text{HDL–cholesterol}$ ; čím je tedy IA vyšší, tím vyšší je riziko aterosklerózy (Cerman, 2001)

Farmakoterapie:

- konkrétní hypolipidemika (ze skupiny fibrátů, statinů, pryskyřic a acipimox) a jejich dávkování v mg (g)/den
- u fibrátů, zda se jedná o mikronizovanou nebo nemikronizovanou formu
- interakce jednotlivých hypolipidemik (dle databáze Micromedex, kritéria: severity – major, documentation – good, excellent, fair)
- výskyt subjektivních a objektivních nežádoucích účinků
- současné užívání léků, které mohou vyvolat sekundární dyslipoproteinémii (kličková a thiazidová diuretika, neselektivní betablokátory bez ISA, systémové kortikoidy)
- farmakoterapie kardiovaskulárního systému (léky ATC skupin C01, C02, C03, C07, C08 a C09), antikoagulancia a antitrombotika (B01) a farmakoterapie diabetes mellitus (A10)
- případné přerušení léčby

### **2.3 Analýza dat**

Databáze získaných dat byla vytvořena v programu Microsoft Excel 2000, kde byla data též analyzována. Náročnější operace analýzy dat byly provedeny v programu Microsoft Access a statistické vyhodnocení v programu SPSS 11,0.



Hodnotící databáze byla rozdělena na čtyři listy. První list obsahoval základní charakteristiky pacientů (demografická data, výšku, osobní a rodinnou anamnézu, diagnózu), údaje v čase prakticky neměnné. Na druhý list jsem soustředila údaje, které jsem sledovala v letech (některá riziková onemocnění a charakteristické příznaky dyslipoproteinémie), na třetí list výsledky jednotlivých biochemických vyšetření, krevní tlak a hmotnost a na čtvrtý list údaje o farmakoterapii. Další databázi jsem sestavila z měnících se údajů a jejich hodnot v 0., 1., 3. a 5. roce. Za 0. rok jsem určila rok, kdy byla nasazena farmakoterapie a výsledky biochemických vyšetření v 0. roce jsou výsledky z vyšetření, které předcházelo začátku dané farmakoterapie. Údaje za 1. rok jsou údaje (popř. jejich průměr) z období 0,5 až 1,5 roku od data nasazení farmakoterapie, údaje za 3. rok z období 2,5 až 3,5 roku od téhož data a tak dále. Časový rozptyl byl zvolen kvůli různým odstupům mezi vyšetřeními u jednotlivých pacientů.

K vyhodnocení většiny parametrů byla použita frekvenční analýza a výsledky jsou vyjádřeny v procentech, četností hodnot nebo obojím.

Ke srovnání předepisovaných denních dávek (PDD) s definovanými denními dávkami (DDD) byl použit medián poměru PDD/DDD a rozmezí, ve kterém se poměr PDD/DDD u jednotlivých hypolipidemik pohyboval. (DDD dle AISLP, 2004)

Při vyhodnocování biochemických parametrů se vycházelo z průměrných hodnot každého pacienta a byl použit jejich průměr, medián, 95% konfidenční interval průměru, směrodatná odchylka, minimální a maximální hodnota v 0., 1., 3. a 5. roce léčby hypolipidemiky. Změna průměrných hodnot pěti základních parametrů (celkový cholesterol, HDL–cholesterol, LDL–cholesterol, triglyceridy a index aterogenity) byla vyhodnocena i u tří skupin pacientů, kteří užívali pouze statiny, pouze fibráty nebo statiny po předchozí léčbě fibráty. Pro větší přehlednost byly u celého souboru pacientů i u tří zmíněných skupin pacientů vyjádřeny změny hodnot základních parametrů během léčby i procentuálně (vzhledem k 0. roku).

Dále byla hodnocena též změna počtu pacientů, kteří mají nadlimitní hodnoty lipidů (nebo podlimitní v případě HDL–cholesterolu) během sledovaného období (limitní hodnoty dle Wagner, 2002). Tento vývoj byl vyjádřen v procentech pacientů s nekompenzovanými lipidy v 0., 1., 3. a 5. roce léčby hypolipidemiky.

Dle histogramů a P–P diagramu (normal probability plot) je u hodnot celkového cholesterolu, HDL–cholesterolu, LDL–cholesterolu a triglyceridů přibližně normální

rozdělení. Statistické vyhodnocení bylo tedy provedeno t–testem. (Zvárová, 2002, SPSS 11,0)

### **3 Výsledky**

### 3.1 Charakteristika souboru

Sledovaný soubor 71 pacientů je tvořen 39 ženami a 32 muži. V roce 2003, to je v době sběru dat, patřilo 5 z nich do věkové skupiny 25 – 44 let (7,0 %), 31 pacientů do věkové skupiny 45 – 64 let (43,7 %), 23 pacientů do věkové skupiny 65 – 74 let (32,4 %) a 12 pacientů do věkové skupiny 75 – 85 let (16,9 %). Průměrná doba sledování v poradně byla 9,1 let.

Výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u otce či prvostupňového mužského příbuzného ve věku do 55 let nebo u matky a prvostupňových příbuzných ženského pohlaví ve věku do 65 let byl zaznamenán u 14,1 % sledovaných pacientů. U 49,3 % sledovaných pacientů byla zaznamenána ICHS, ICHDK (ischemická choroba dolních končetin) nebo ischemie mozku u nejbližších příbuzných nezávisle na věku. U ostatních pacientů nebyla zaznamenána rodinná zátěž z hlediska kardiovaskulárních onemocnění. Přehled je uveden v tabulce č. 5.

Tabulka č. 5: Rodinná anamnéza sledovaných pacientů (n = 71)

Rodinná anamnéza	Počet pacientů	Počet pacientů v %
přísná kritéria	10	14,1
mírná kritéria	35	49,3
negativní anamnéza	26	36,6

Při první návštěvě poradny bylo 85,9 % pacientů v primární prevenci kardiovaskulárních chorob a 14,1 % v prevenci sekundární. V osobní anamnéze mělo 11,3 % pacientů ICHS, 7,0 % pacientů ICHDK a 1,4 % pacientů prodělanou cévní mozkovou příhodu. Z pacientů v sekundární prevenci prodělal během sledování jeden pacient infarkt myokardu a jeden pacient cévní mozkovou příhodu. Čtyři pacienti v primární prevenci prodělali cévní mozkovou příhodu. V průběhu léčby přestoupilo 12,7 % sledovaných pacientů z prevence primární do sekundární. Přehled uvádí tabulka č. 6.

Tabulka č. 6: Osobní anamnéza sledovaných pacientů

Typ prevence	Počet pacientů	Počet pacientů v %
primární	52	73,2
sekundární	19	26,8

Ve sledované skupině pacientů bylo 28,2 % kuřáků. Z toho 4,2 % pacientů uvedlo, že vykouří do 30 cigaret denně, 9,9 % pacientů do 20 cigaret denně a 11,3 % pacientů do 10 cigaret denně. Většinu pacientů představovali nekuřáci (71,8 %). Během sledovaného období přestalo kouřit 8,5 % pacientů, což je téměř třetina kuřáků (viz. tabulka č. 7).

Tabulka č. 7: Počet kuřáků ve sledované skupině pacientů (n = 71) a jejich rozdělení

Vztah pacientů k cigaretám	Počet pacientů	Počet pacientů v %
kouří a neuvádí množství	2	2,8
kouří do 10 cigaret denně	8	11,3
kouří do 20 cigaret denně	7	9,9
kouří do 30 cigaret denně	3	4,2
nekuří	51	71,8

U sledované skupiny pacientů se objevily čtyři typy dyslipoproteinémií dle Fredericksona: IIa, IIb, IV a V. V průběhu léčby docházelo u některých pacientů ke změně typu hyperlipoproteinémie. Nejčastěji se objevovaly hyperlipoproteinémie typu IIb a IIa (viz. tabulka č. 8).

Tabulka č. 8: Zastoupení jednotlivých typů dyslipoproteinémií dle Fredericksona u 71 pacientů během sledovaného období

Typ dyslipoproteinémie	Počet pacientů, u kterých se daný typ vyskytl	Počet pacientů, u kterých se daný typ vyskytl (v %)*
IIa	28	39,4
IIb	39	54,9
IV	19	26,8
V	11	15,5

\*Součet procent je vyšší než 100 % (= 71 pacientů), neboť u některých pacientů docházelo během sledování ke změně typu dyslipoproteinémie.

U některých pacientů ze sledované skupiny se objevily klinické příznaky dyslipoproteinémie. U 8,5 % pacientů se vyskytl arcus lipoides corneae, u 5,6 % xanthelesmata a u 1,4 % xantomy (viz. tabulka č. 9).

Tabulka č. 9: Výskyt klinických příznaků dyslipoproteinémie u sledovaných pacientů (n = 71)

Klinické příznaky dyslipoproteinémie	Počet pacientů	Počet pacientů v %
arcus lipoides corneae	6	8,5
xanthelesmata	4	5,6
xantomy	1	1,4

Z onemocnění, která mohou způsobit sekundární dyslipoproteinémii, se ve sledovaném souboru pacientů objevila tato: diabetes mellitus u 23,9 % pacientů, hypotyreóza u 7 % pacientů a insuficience ledvin u 2,8 % pacientů (viz. tabulka č. 10).

Tabulka č. 10: Výskyt onemocnění, která mohou způsobit sekundární dyslipoproteinémii, u sledovaných pacientů (n = 71)

Onemocnění	Počet pacientů	Počet pacientů v %
diabetes mellitus	17	23,9
hypotyreóza	5	7,0
cholestáza	0	0
insuficience ledvin	2	2,8

Dvacet pacientů ze sledované skupiny užívalo léky, které zvyšují plazmatické lipidy. Nejčastěji se vyskytla thiazidová a kličková diuretika (19,4 % pacientů) a neselektivní betablokátory bez ISA (9,9 % pacientů), výjimečně systémové kortikoidy (u 1,4 % pacientů), jak uvádí tabulka č. 11.

Tabulka č. 11: Výskyt užívání léků, které mohou způsobit sekundární dyslipoproteinémii, u sledovaných pacientů (n = 71)

Léky	Počet pacientů	Počet pacientů v %
diuretika	14	19,7
betablokátory	7	9,9
systémové kortikoidy	1	1,4

Mnozí pacienti užívali kromě hypolipidemik ještě další farmakoterapii ovlivňující rozvoj aterosklerózy a kardiovaskulárního rizika. Nadpoloviční většina (60,6 %) pacientů se léčila léky na kardiovaskulární systém. Deset pacientů (14,1 %) užívalo perorální antidiabetika a devět pacientů z nich (12,7 %) zároveň léky na kardiovaskulární systém.

Mezi sledovanými pacienty byli zastoupeni hypertonici. Vývoj výskytu vysokého krevního tlaku zachycuje tabulka č. 12. Za vysoký krevní tlak byl považován krevní tlak, který alespoň v jedné hodnotě přesáhne 140/90 mm Hg a u diabetiků 130/85 mm Hg. Z tabulky lze vyčíst nárůst výskytu arteriální hypertenze v čase.

Tabulka č. 12: Výskyt arteriální hypertenze

Rok / Počet pacientů	Počet všech pacientů s KT > 140/90	Počet všech pacientů s KT > 140/90 v %	Počet diabetiků s KT > 130/85	Počet diabetiků s KT > 130/85 v %
1998 / 71	32	45,1	7	9,9
2000 / 71	38	53,5	12	16,9
2002 / 69	44	63,8	15	21,7

KT – krevní tlak

Index tělesné hmotnosti (BMI) se u sledovaných pacientů měnil v čase (viz. tabulka č. 13). V roce 1998 dosahovalo normálních hodnot 31 % pacientů, v roce 2002 již jen 26,1 % pacientů. Nadváhou trpělo v letech 1998 až 2002 více než 50 % pacientů. Obezita byla v roce 1998 zaznamenána u 16,9 % pacientů a v roce 2002 u 21,7 % pacientů. Obezita III.stupně byla zaznamenána u jednoho pacienta, a to v letech 1998 a 2000.

Tabulka č. 13: Hodnoty BMI v roce 1998 (71 pacientů), 2000 (71 pacientů) a 2002 (70 pacientů)

BMI	Počet pacientů (1998)	Počet pacientů v % (1998)	Počet pacientů (2000)	Počet pacientů v % (2000)	Počet pacientů (2002)	Počet pacientů v % (2002)
18,5–24,9	22	31	20	28,2	18	26,1
25-29,9	39	54,9	41	57,7	37	53,6
30-34,9	12	16,9	8	11,3	15	21,7
35-39,9	0	0	0	0	0	0
> 40	1	1,4	1	1,4	0	0
nevíme	0	0	1	1,4	1	1,4



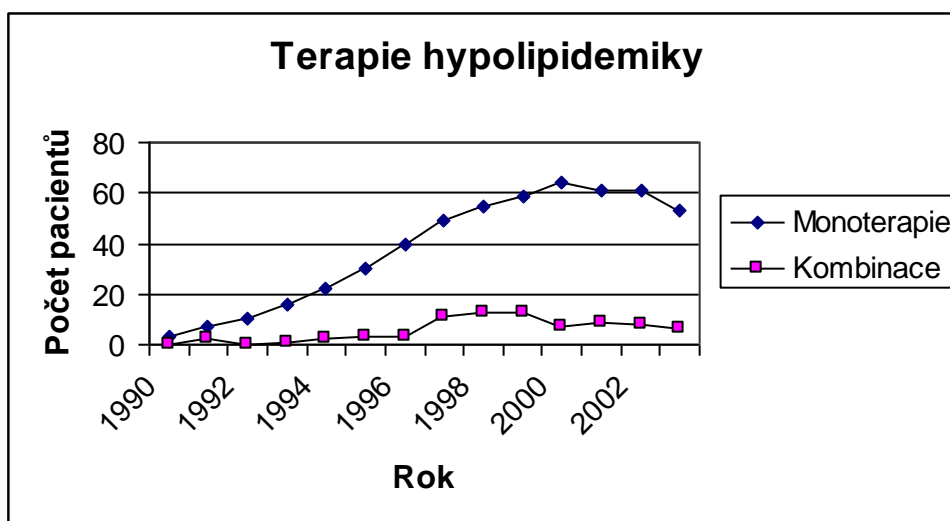
### 3.2 Farmakoterapie hypolipidemiky

V průběhu léčby se měnila farmakoterapie. Většinou bylo použito jedno hypolipidemikum (např. u 90,1 % pacientů v roce 2000). U některých pacientů byla využita i kombinace hypolipidemik (např. v roce 1998 u 18,3 % pacientů, v roce 2000 u 9,9 % pacientů) (viz. tabulka č. 14 a graf č. 1).

Tabulka č. 14: Využití monoterapie a kombinace hypolipidemik u sledovaných pacientů v letech 1998 (71 pacientů), 2000 (71 pacientů) a 2002 (69 pacientů)

Typ terapie	Počet pacientů (1998)	Počet pacientů v % (1998)	Počet pacientů (2000)	Počet pacientů v % (2000)	Počet pacientů (2002)	Počet pacientů v % (2002)
monoterapie	55	77,5	64	90,1	61	88,4
kombinace	13	18,3	7	9,9	8	11,6
bez hypolip.	3	4,2	0	0	0	0

Graf č. 1: Terapie hypolipidemiky



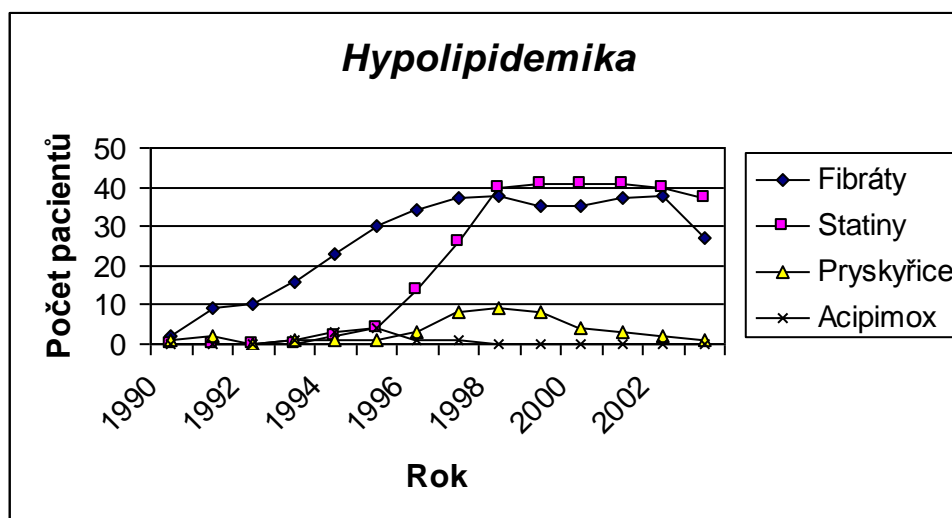
Pacientům byla během celého sledování nejčastěji předepsána hypolipidemika ze skupiny fibrátů (80,3 % pacientů) a statinů (63,4 % pacientů), pryskyřice (18,3 % pacientů) a acipimox (7,0 % pacientů). V průběhu sledování se poměr jednotlivých hypolipidemik měnil (viz. tabulka č. 15 a graf č. 2).

Tabulka č. 15: Hypolipidemika předepsaná sledovaným pacientům v roce 1996 (54 pacientů) a 2000 (71 pacientů)

Hypolipidemika	Počet pacientů (1996)	Počet pacientů v % (1996)	Počet pacientů (2000)	Počet pacientů v % (2000)*
fibráty	34	63,0	35	49,3
statiny	14	25,9	41	57,7
pryskyřice	3	5,6	4	5,6
acipimox	1	1,9	0	0,0

\*Součet procent je více než 100, neboť někteří pacienti užívali kombinaci hypolipidemik.

Graf č. 2: Hypolipidemika



Po celou dobu terapie byly fibráty jediným lékem u 36,6 % pacientů a statiny u 16,9 % pacientů. Pryskyřice a acipimox nebyly použity samotné po celou dobu terapie (viz. tabulka č. 16).

Tabulka č. 16: Frekvence používání samotných fibrátů a samotných statinů po celou dobu terapie u sledované skupiny pacientů (n = 71)

Typ terapie	Počet pacientů	Počet pacientů v %
fibráty	26	36,6
statiny	12	16,9

Nejvíce používanou účinnou látkou byl během celého sledování (645 pacientolet) fenofibrát (330 pacientolet). Dalšími nejpoužívanějšími látkami u sledované skupiny pacientů byl pravastatin (104 pacientolet) a simvastatin (100 pacientolet). Fibráty byly během celé doby sledování užívány 378 pacientolet a statiny 318 pacientolet. (Součet pacientolet u jednotlivých hypolipidemik je vyšší než počet sledovaných pacientolet díky užívání kombinace hypolipidemik některými pacienty.) V průběhu terapie se poměr použitých hypolipidemik měnil (viz. tabulka č. 17).

Tabulka č. 17: Užívání jednotlivých hypolipidemik sledovanou skupinou pacientů v roce 1996 (54 pacientů) a 2000 (71 pacientů) a v pacientoletech (celkem sledováno 645 pacientolet)

Účinná látka	Počet pacientů (1996)	Počet pacientů v %(1996)*	Počet pacientů (2000)	Počet pacientů v %(2000)*	Počet pacientolet*
fenofibrát	32	59,3	29	40,8	330
ciprofibrát	0	0,0	5	7,0	25
gemfibrozil	2	3,7	0	0,0	17
bezafibrát	0	0,0	2	2,8	6
pravastatin	7	13,0	18	25,4	104
simvastatin	5	9,3	11	15,5	100
lovastatin	4	7,4	6	8,5	30
fluvastatin	0	0,0	6	8,5	51
atorvastatin	0	0,0	3	4,2	25
cerivastatin	0	0,0	2	2,8	8
colestipol	3	5,6	4	5,6	41
cholestyramin	0	0,0	0	0,0	3
acipimox	1	1,9	0	0,0	10

\*Součet procent je vyšší než 100 a součet pacientolet u jednotlivých hypolipidemik je vyšší než počet sledovaných pacientolet díky užívání kombinace hypolipidemik některými pacienty.

Předepisované denní dávky (PDD) hypolipidemik se často lišily od definovaných denních dávek (DDD). Nejčastěji předepisovaná PDD (medián PDD) byla stejná jako DDD u pravastatinu, atorvastatinu, fluvastatinu, fenofibrátu a ciprofibrátu. Medián PDD byl větší než DDD u simvastatinu a lovastatinu a menší u gemfibrozilu, bezafibrátu, colestipolu a cholestyraminu. Rozmezí poměru PDD a

DDD (PDD/DDD) bylo poměrně široké. Nejmenší PDD/DDD byl u colestipolu a největší u fenofibrátu, kde bylo také rozmezí PDD/DDD nejširší (viz. tabulka č. 18).

Tabulka č. 18: Přehled PDD/DDD jednotlivých hypolipidemik u sledované skupiny 71 pacientů

Lék	Počet pacientolet	Počet pacientů*	Medián PDD	Medián PDD/DDD	Min. a max. PDD/DDD
pravastatin	104	21	20 mg	1,00	0,50 – 2,00
simvastatin	100	21	20 mg	1,33	0,67 – 2,67
lovastatin	30	11	40 mg	1,33	0,67 – 1,33
atorvastatin	25	7	10 mg	1,00	1,00 – 2,00
fluvastatin	51	16	40 mg	1,00	0,50 – 2,00
fenofibrát	330	55	200 mg	1,00	0,50 – 3,00
ciprofibrát	25	8	100 mg	1,00	1,00 – 2,00
gemfibrozil	17	5	900 mg	0,75	0,38 – 1,13
bezafibrát	6	2	400 mg	0,67	0,33 – 1,00
colestipol	41	12	10 g	0,50	0,25 – 1,25
cholestyramin	3	2	8 g	0,57	0,57 – 1,14

\*"Počet pacientů" uvádí, kolika pacientům bylo předepsáno dané hypolipidemikum během celého období sledování, kdy se farmakoterapie u většiny pacientů měnila a mnozí užívali kombinaci hypolipidemik, součet tedy neodpovídá počtu sledovaných pacientů.

Při užívání hypolipidemik se u 29,6 % sledovaných pacientů objevily nežádoucí účinky (NÚ). Nejčastěji popisovali NÚ pacienti, kteří užívali acipimox, 60,0 % z nich si stěžovalo na zarudnutí kůže. Nežádoucí účinky pociťovalo 53,8 % pacientů užívajících pryskyřice, a to konkrétně: zácpu, bolení žaludku, tlaky v podžebří, nadýmání nebo odpor ke colestipolu. U 6,7 % pacientů, kteří užívali statiny, se objevily potíže se zácpou a nadýmáním a/nebo se u nich objevila vyrážka či pachut' v ústech. Při užívání fibrátů se u 10,5 % pacientů objevilo svědění, někdy i s vyrážkou, průjem, bolesti svalů a kloubů dolních nebo horních končetin, popř. i křeče dolních končetin. Četnost těchto „subjektivních“ NÚ je shrnuta v tabulce č. 19. U pacientů léčených statiny a/nebo fibráty lékaři zaznamenali i „objektivní“NÚ: reverzibilní zvýšení hladiny kreatinkinázy a/nebo jaterních enzymů v důsledku užívání hypolipidemik (viz. tabulka č. 19).

Tabulka č. 19: Četnost výskytu subjektivních a objektivních nežádoucích účinků (NÚ) hypolipidemik u sledovaných pacientů, přepočteno na 100 pacientolet (pacientoléta = součet počtu roků, ve kterých jednotliví pacienti užívali hypolipidemikum)

Druh hypolipolipidemika	Počet subjektivních NÚ /100pl	Počet objektivních NÚ /100pl	Počet NÚ celkem/100pl
statiny	0,9	1,6	2,5
fibráty	2,1	0,5	2,6
prskyřice	27,3	0,000	27,3
acipimox	30,0	0,000	30,0
celkem	4,3	1,2	5,5

pl = pacientoléta

Současné užívání léků, které by spolu mohly interagovat, bylo zaznamenáno u jedenácti pacientů. Nejčastěji (u devíti pacientů) se jednalo o současné užívání statinů a fibrátů. U žádného z pacientů nebyly zaznamenány klinické projevy případných interakcí.

Během sledovaného období léčby někteří pacienti přerušili farmakoterapii. Více než 13 dní neužívalo hypolipidemika celkem 28 pacientů. Z toho 22 pacientů přerušilo užívání hypolipidemik z vlastního důvodu (např. nedostatek léku,...) a 6 pacientů na doporučení lékaře.

### 3.3 Výsledky biochemických vyšetření

Byly použity hodnoty biochemických parametrů v nultém, v prvním, ve třetím a v pátém roce farmakoterapie. V nultém roce jsou to hodnoty vyšetření, které předcházelo začátku farmakoterapie, v dalších letech byly použity roční průměry biochemických vyšetření.

Průměrné hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a indexu aterogenity během farmakoterapie klesly, hodnoty HDL-cholesterolu vzrostly. Průměrné hodnoty ALT se výrazně nezměnily, hodnoty AST a CK mírně stouply a hodnoty ALP klesly. Vyšší než hraniční hodnoty (dle Wagner, 2002) u ALT byly zaznamenány u 25 žen a 18 mužů, u AST u 31 žen a 18 mužů, u ALP u 11 žen a 1 muže a u CK u 28 žen a 13 mužů. U ostatních biochemických parametrů není dostatečně velké množství údajů pro vyhodnocení, byly měřeny jen u malé části pacientů a často jsou u jednotlivých pacientů za celou dobu sledování jen jedna či dvě hodnoty (viz. tabulky č. 20 – 24 a graf č. 3).

Tabulka č. 20: Přehled hodnot biochemických parametrů v nultém roce farmakoterapie hypolipidemiky (71 pacientů)

Biochemické parametry	Průměr	Medián	95 % konfidenční interval	Směrodatná odchylka	Minimální hodnota	Maximální hodnota
cholesterol	7,57	7,39	7,17 – 7,97	1,63	3,70	13,80
HDL-cholesterol	1,31	1,22	1,20 – 1,42	0,43	0,70	3,00
LDL-cholesterol	5,07	5,01	4,76 – 5,39	1,23	2,25	9,40
triglyceridy	3,31	2,13	2,39 – 4,23	3,74	0,89	27,00
ALT	0,53	0,49	0,46 – 0,60	0,26	0,19	1,60
AST	0,43	0,40	0,38 – 0,48	0,19	0,16	1,30
ALP	1,61	1,54	1,42 – 1,80	0,57	0,62	3,10
CK	2,01	2,09	1,46 – 2,56	1,21	0,34	5,49
fibrinogen	3,21	3,10	2,75 – 3,67	1,05	1,01	5,60
apolipoprotein A	1,71	1,67	1,26 – 2,16	0,33	1,30	2,16
apolipoprotein B	1,62	1,57	0,82 – 2,42	0,58	0,94	2,67
lipoprotein a index aterogenity	0,33	0,31	0,10 – 0,55	0,16	0,07	0,57
	5,22	4,75	4,67 – 5,78	2,24	2,10	14,33

Tabulka č. 21: Přehled hodnot biochemických parametrů v prvním roce farmakoterapie hypolipidemiky (71 pacientů)

Biochemické parametry	Průměr	Medián	95 % konfidenční interval	Směrodatná odchylka	Minimální hodnota	Maximální hodnota
cholesterol	6,15	6,01	5,88 – 6,36	1,14	4,25	10,73
HDL- cholesterol	1,55	1,50	1,45 – 1,66	0,42	0,50	3,10
LDL- cholesterol	3,83	3,72	3,58 – 3,98	0,99	2,00	7,90
triglyceridy	1,95	1,40	1,46 – 2,72	2,05	0,51	21,66
ALT	0,49	0,42	0,44 – 0,56	0,27	0,18	2,18
AST	0,44	0,40	0,40 – 0,48	0,17	0,12	1,39
ALP	1,36	1,30	1,12 – 1,73	0,61	0,57	4,50
CK	2,13	1,96	1,83 – 2,43	1,31	0,41	7,76
fibrinogen	1,39	1,26	–	0,29	1,13	1,79
apolipoprotein A	1,22	1,22	–	0	1,22	1,22
apolipoprotein B	1,17	1,17	–	0	1,17	1,17
lipoprotein a index aterogenity	0,18	0,18	–	0	0,18	0,18
	3,25	2,99	2,85 – 3,81	1,63	1,27	16,20

Tabulka č. 22: Přehled hodnot biochemických parametrů ve třetím roce farmakoterapie hypolipidemiky (70 pacientů)

Biochemické parametry	Průměr	Medián	95 % konfidenční interval	Směrodatná odchylka	Minimální hodnota	Maximální hodnota
cholesterol	5,80	5,80	5,49 – 5,94	1,08	3,52	10,20
HDL- cholesterol	1,53	1,46	1,44 – 1,63	0,40	0,72	2,60
LDL- cholesterol	3,54	3,50	3,25 – 3,64	0,97	1,80	7,90
triglyceridy	1,76	1,40	1,41 – 2,16	1,29	0,41	12,36
ALT	0,76	0,43	0,29 – 1,12	3,40	0,13	43,00
AST	0,45	0,46	0,42 – 0,49	0,14	0,20	1,10
ALP	1,37	1,30	1,09 – 1,56	0,47	0,60	2,60
CK	2,31	2,04	1,98 – 2,62	1,51	0,48	11,80
fibrinogen	1,60	1,73	–	0,25	1,26	1,82
apolipoprotein A	1,45	1,45	–	0	1,45	1,45
apolipoprotein B	0,93	0,93	–	0	0,93	0,93
lipoprotein a index aterogenity	–	–	–	–	–	–
	3,08	2,72	2,70 – 3,36	1,43	1,00	8,61



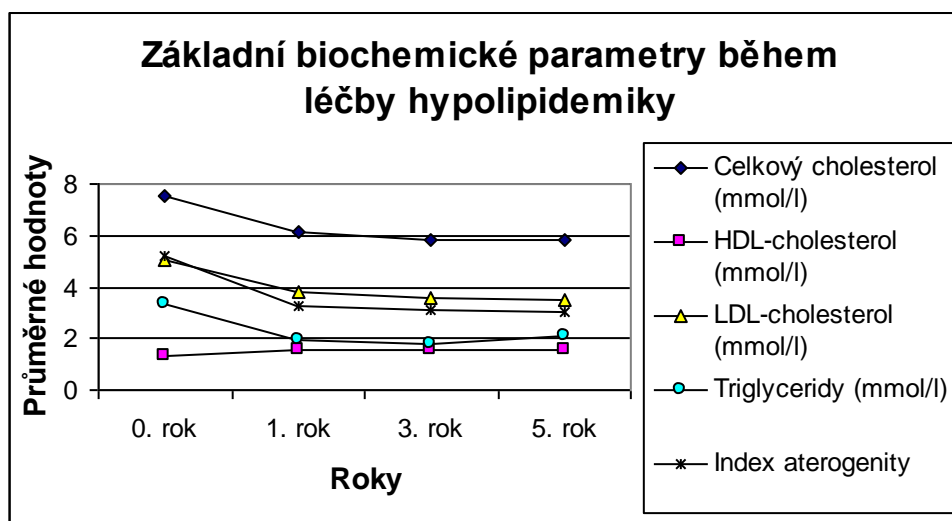
Tabulka č. 23: Přehled hodnot biochemických parametrů v pátém roce farmakoterapie hypolipidemiky (69 pacientů)

Biochemické parametry	Průměr	Medián	95 % konfidenční interval	Směrodatná odchylka	Minimální hodnota	Maximální hodnota
cholesterol	5,83	5,73	5,60 – 6,08	1,11	2,37	9,96
HDL- cholesterol	1,56	1,50	1,47 – 1,67	0,43	0,66	3,00
LDL- cholesterol	3,52	3,41	3,32 – 3,74	0,94	1,63	7,00
triglyceridy	2,09	1,48	1,69 – 2,52	2,00	0,45	19,82
ALT	0,50	0,40	0,44 – 0,57	0,28	0,10	1,91
AST	0,47	0,48	0,44 – 0,50	0,14	0,19	0,90
ALP	1,25	1,20	1,12 – 1,51	0,35	0,66	2,30
CK	2,26	2,01	2,00 – 2,66	1,18	0,19	6,47
fibrinogen	3,88	4,18	0,79 – 7,33	1,40	1,67	5,61
apolipoprotein A	1,48	1,48	0,52 – 2,43	0,08	1,40	1,55
apolipoprotein B	1,43	1,43	–	0,49	0,94	1,92
lipoprotein a index aterogenity	0,05	0,05	–	0	0,05	0,05
	3,03	2,69	2,67 – 3,38	1,46	0,95	8,88

Tabulka č. 24: Vývoj průměrných hodnot základních biochemických parametrů během léčby hypolipidemiky

Biochemické parametry	0. rok	1. rok	3. rok	5. rok
cholesterol (mmol/l)	7,57	6,15	5,80	5,83
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,31	1,55	1,53	1,56
LDL-cholesterol (mmol/l)	5,07	3,83	3,54	3,51
tiglyceridy (mmol/l)	3,31	1,95	1,76	2,09
index aterogenity	5,22	3,25	3,08	3,03
Počet pacientů	71	71	70	69

Graf č. 3: Základní biochemické parametry během léčby hypolipidemiky

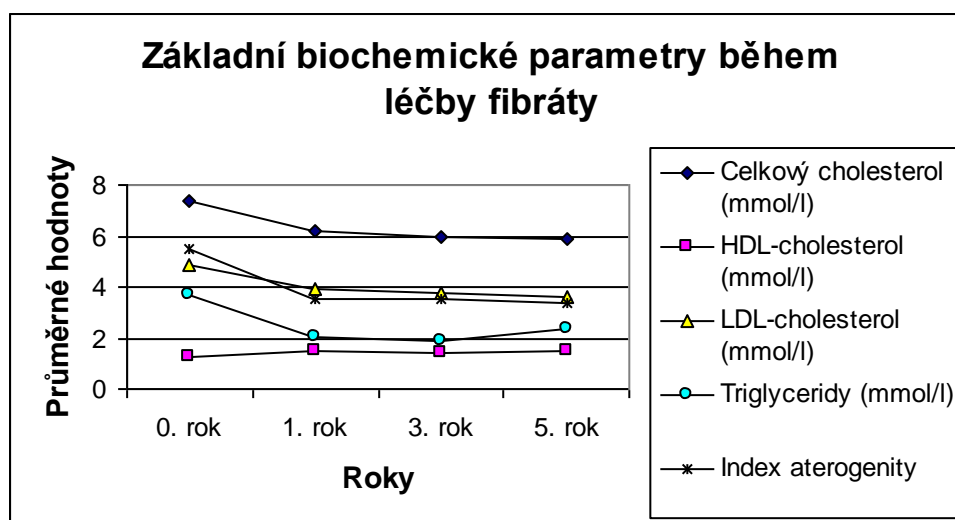


Změny hodnot biochemických parametrů u pacientů léčených výhradně fibráty nebo statiny uvádí následující tabulky a grafy (viz. tabulky č. 25 – 27 a grafy č. 4 – 6).

Tabulka č. 25: Vývoj průměrných hodnot základních biochemických parametrů během léčby fibráty

Biochemické parametry	0. rok	1. rok	3. rok	5. rok
cholesterol (mmol/l)	7,38	6,16	5,96	5,89
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,25	1,47	1,43	1,49
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,90	3,90	3,75	3,63
triglyceridy (mmol/l)	3,65	2,03	1,88	2,35
index aterogenity	5,47	3,52	3,53	3,40
Počet pacientů	53	48	38	33

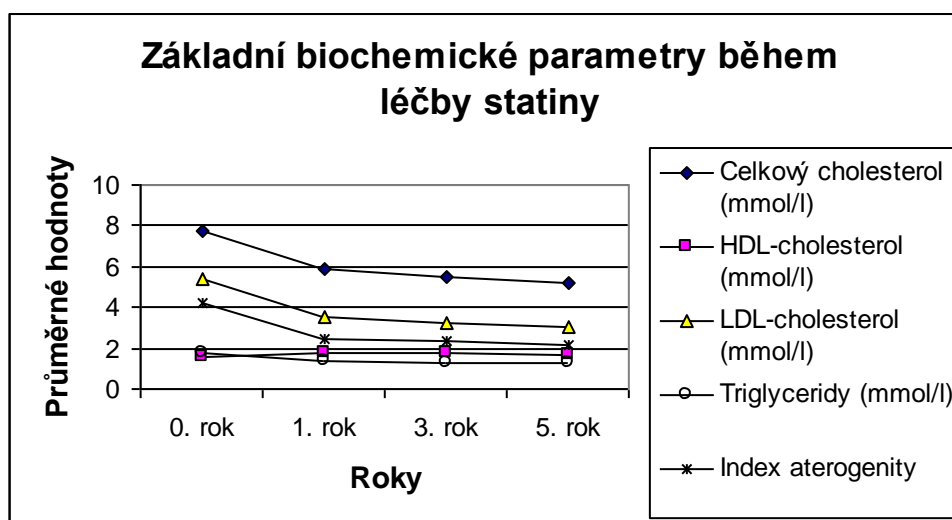
Graf č. 4: Základní biochemické parametry během léčby fibráty



Tabulka č. 26: Vývoj průměrných hodnot základních biochemických parametrů během léčby statiny

Biochemické parametry	0. rok	1. rok	3. rok	5. rok
cholesterol (mmol/l)	7,71	5,89	5,52	5,24
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,52	1,75	1,74	1,70
LDL-cholesterol (mmol/l)	5,40	3,54	3,21	3,00
triglyceridy (mmol/l)	1,72	1,34	1,26	1,25
index aterogenity	4,21	2,49	2,31	2,14
Počet pacientů	15	15	12	12

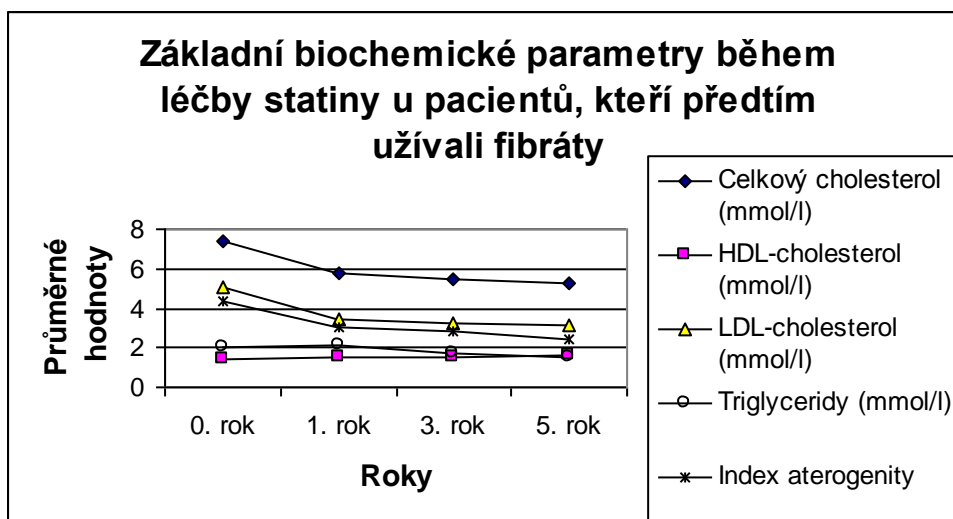
Graf č. 5: Základní biochemické parametry během léčby statiny



Tabulka č. 27: Vývoj průměrných hodnot základních biochemických parametrů během léčby statiny u pacientů, kteří předtím užívali fibráty

Biochemické parametry	0. rok	1. rok	3. rok	5. rok
cholesterol (mmol/l)	7,37	5,81	5,50	5,27
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,43	1,54	1,56	1,62
LDL-cholesterol (mmol/l)	5,04	3,45	3,22	3,10
triglyceridy (mmol/l)	2,00	2,15	1,74	1,47
index aterogenity	4,33	3,04	2,79	2,38
Počet pacientů	39	37	31	27

Graf č. 6: Základní biochemické parametry během léčby statiny u pacientů, kteří předtím užívali fibráty



Rozdíl průměrných hodnot celkového cholesterolu, HDL–cholesterolu, LDL–cholesterolu, triglyceridů a indexu aterogenity během léčby hypolipidemiky vzhledem k hodnotám v nultém roce je dle t–testu statisticky významný s pravděpodobností 95 %.

Průměrná hodnota celkového cholesterolu se nejvíc snížila vzhledem nultému roku ve třetím roce (o 23,38 %) a v pátém roce statisticky nevýznamně (vzhledem k třetímu roku) stoupla. K největšímu poklesu průměrných hodnot LDL–cholesterolu (o 30,77 %) a indexu aterogenity (o 41,95 %) došlo v pátém roce léčby hypolipidemiky vzhledem k nultému roku, vzhledem k třetímu roku se nejednalo o statisticky významný rozdíl. Průměrná hodnota triglyceridů klesla nejvíce ve třetím roce léčby hypolipidemiky (o 46,83 %) a v pátém roce byla statisticky významně vyšší (o 10,03 %) než ve třetím roce. Průměrná hodnota HDL–cholesterolu vzrostla nejvíce v pátém roce léčby (o 19,08 %), byl to statisticky významný nárůst i vzhledem ke třetímu roku léčby hypolipidemiky (viz. tabulka č. 28).

Tabulka č. 28: Přehled změn hodnot základních biochemických parametrů během léčby hypolipidemiky v procentech (vzhledem k 0.roku)

Biochemické parametry	1.rok (%)	3.rok (%)	5.rok (%)
cholesterol	- 18,76	- 23,38	- 22,99
HDL–cholesterol	+ 18,32	+ 16,79	+ 19,08
LDL–cholesterol	- 24,46	- 30,18	- 30,77
triglyceridy	- 41,09	- 46,83	- 36,86
index aterogenity	- 37,74	- 41,00	- 41,95
Počet pacientů	71	70	69

Během léčby fibráty došlo (s 95 % pravděpodobností dle t–testu) ke statisticky významnému poklesu průměrné hodnoty celkového cholesterolu, LDL–cholesterolu, triglyceridů a indexu aterogenity vzhledem k nultému roku léčby. Největší pokles průměrné hodnoty celkového cholesterolu, LDL–cholesterolu a indexu aterogenity vzhledem k nultému roku byl zaznamenán v pátém roce (o 20,2 %, o 25,8 % a o 37,8 %). Mezi třetím a pátým rokem nebyl statisticky významný rozdíl. Průměrná hodnota triglyceridů klesla nejvíce ve třetím roce (o 48,5 %), v prvním a pátém roce byla statisticky nevýznamně vyšší než ve třetím roce. Největší nárůst průměrné

hodnoty HDL–cholesterolu byl v pátém roce, nelišil se statisticky významně od prvního a třetího roku (viz. tabulka č. 29).

U pacientů léčených statiny došlo ke statisticky významné změně všech základních biochemických parametrů v prvním roce vzhledem k nultému roku a ve třetím a v pátém roce ke statisticky významnému snížení celkového cholesterolu, LDL–cholesterolu a indexu aterogenity vzhledem k nultému roku. K největšímu snížení průměrných hodnot celkového cholesterolu (o 32,0 %), LDL–cholesterolu (o 44,4 %), triglyceridů (o 27,3 %) a indexu aterogenity (o 49,2 %) došlo v pátém roce léčby statiny. K největšímu nárůstu průměrné hodnoty HDL–cholesterolu došlo v prvním roce (o 15,1 %) (viz. tabulka č. 29).

U pacientů, kteří se po léčbě fibráty začali léčit statiny, došlo během léčby statiny ke statisticky významnému rozdílu průměrných hodnot celkového cholesterolu, HDL–cholesterolu, LDL–cholesterolu a indexu aterogenity ve všech sledovaných letech vzhledem k nultému roku, kdy začali užívat statiny. Nejvíce klesly průměrné hodnoty celkového cholesterolu (o 28,5 %), LDL–cholesterolu (o 38,5 %), triglyceridů (o 26,5 %) a indexu aterogenity (o 45,0 %) v pátém roce. Průměrná hodnota HDL–cholesterolu vzrostla nejvíce v pátém roce, a to o 13,3 % vzhledem k nultému roku (viz. tabulka č. 29).

Tabulka č. 29: Porovnání změn hodnot základních biochemických parametrů během léčby pouze fibráty, pouze statiny a statiny u pacientů, kteří se předtím léčili fibráty (v tabulce označení „Přechod“) v procentech (vzhledem k 0. roku)

Biochemické parametry	Fibráty			Statiny			Přechod		
	1.rok (%)	3.rok (%)	5.rok (%)	1.rok (%)	3.rok (%)	5.rok (%)	1.rok (%)	3.rok (%)	5.rok (%)
cholesterol	-16,5	-19,2	-20,2	-23,6	-28,4	-32,0	-21,2	-25,4	-28,5
HDL–cholesterol	+17,6	+14,4	+19,2	+15,1	+14,5	+11,8	+7,7	+9,1	+13,3
LDL–cholesterol	-20,4	-23,5	-25,8	-34,4	-40,6	-44,4	-31,6	-36,1	-38,5
triglyceridy	-44,4	-48,5	-35,6	-22,1	-26,7	-27,3	+7,5	-13,0	-26,5
index aterogenity	-35,7	-35,5	-37,8	-40,9	-45,1	-49,2	-29,8	-35,6	-45,0
Počet pacientů	48	38	33	15	12	12	37	31	27

V pátém roce farmakoterapie byly u pacientů léčených fibráty výrazněji sníženy průměrné hodnoty triglyceridů (o 8,29 %) a více vzrostly průměrné hodnoty HDL–

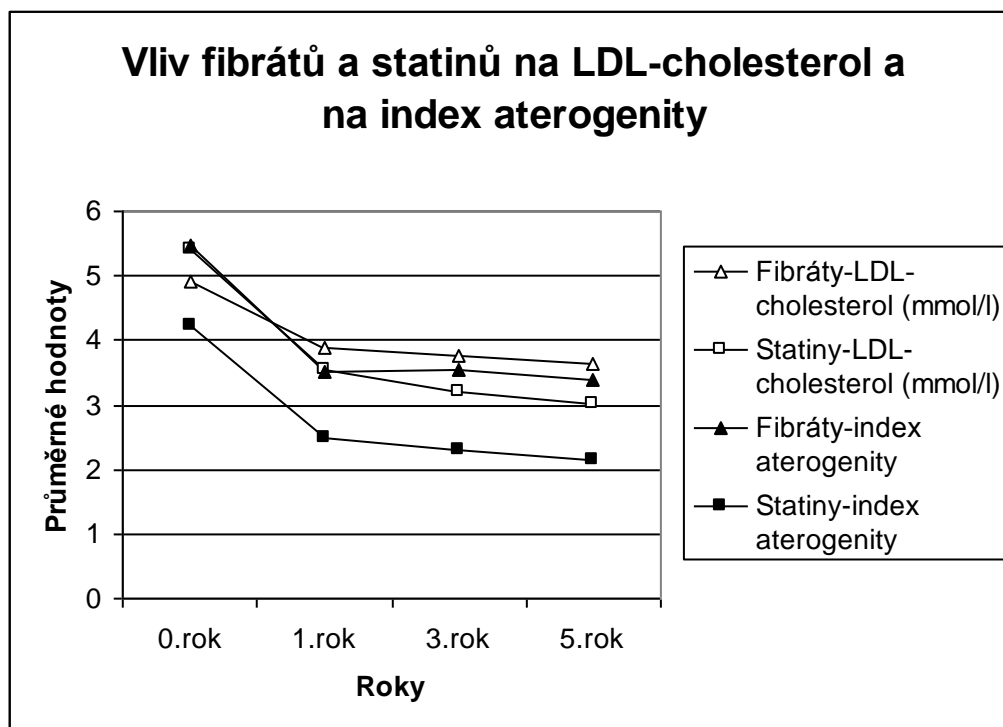
cholesterolu (o 7,36 %) než u pacientů léčených statiny (vzhledem k nultému roku farmakoterapie). U pacientů léčených statiny klesly více průměrné hodnoty celkového cholesterolu (o 11,85 %), LDL–cholesterolu (o 18,62 %) a indexu aterogenity (o 11,33 %) než u pacientů léčených fibráty (viz. tabulka č. 30).

Tabulka č. 30: Porovnání účinnosti fibrátů a statinů podle ovlivnění základních biochemických parametrů v pátém roce farmakoterapie (v procentech vzhledem k nultému roku farmakoterapie)

Biochemické parametry	Fibráty (%)	Statiny (%)	Rozdíl (%)
cholesterol	-20,19	-32,04	11,85 (s)
HDL–cholesterol	+19,20	+11,84	7,36 (f)
LDL–cholesterol	-25,82	-44,44	18,62 (s)
triglyceridy	-35,62	-27,33	8,29 (f)
index aterogenity	-37,84	-49,17	11,33 (s)
Počet pacientů	33	12	–

fibráty více ovlivnily – (f), statiny více ovlivnily – (s)

Graf č. 7: Vliv fibrátů a statinů na LDL–cholesterol a na index aterogenity





Během léčby hypolipidemiky klesl počet pacientů, kteří mají nadlimitní hodnoty lipidů v krvi. Nejméně pacientů, u kterých se objevily nevyhovující hodnoty lipidů, bylo ve třetím roce. V pátém roce jejich počet opět mírně stoupl. V pátém roce bylo (vzhledem k nultému roku) o 25,35 % méně pacientů s hladinou celkového cholesterolu nad 5,2 mmol/l, o 18,13 % méně pacientů s hladinou HDL–cholesterolu 1,6 mmol/l nebo nižším, o 14,94 % méně pacientů s hladinou LDL–cholesterolu nad 3 mmol/l a o 11,53 % méně pacientů s hladinou triglyceridů nad 1,8 mmol/l (viz. tabulka č. 31).

Tabulka č. 31: Množství pacientů, kteří mají nadlimitní hodnoty cholesterolu a triglyceridů

Biochemické parametry	0. rok (% pacientů)	1. rok (% pacientů)	3. rok (% pacientů)	5. rok (% pacientů)
cholesterol (>5,2 mmol/l)	92,96	80,28	64,79	67,61
HDL-cholesterol ( $\leq$ 1,6 mmol/l)	74,65	60,56	55,71	56,52
LDL-cholesterol (>3,0 mmol/l)	84,51	74,65	58,57	69,57
triglyceridy (>1,8 mmol/l)	52,11	36,62	32,86	40,58
Počet pacientů	71	71	70	69

## **4 Diskuze**

Onemocnění kardiovaskulárního systému postihují velkou část populace a jsou též nejčastější příčinou úmrtí v České republice. Proto se hledají stále nové cesty na zlepšení prognózy těchto onemocnění a je kladen důraz na prevenci. Mezi důležité rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění patří i dyslipoproteinémie. (Češka, 2002) Hypolipidemika se tedy stala důležitou součástí sekundární i primární prevence kardiovaskulárních onemocnění. Jejich účinnost je doložena klinickými studiemi, které předchází zavedení každé účinné látky na trh.

Otázkou zůstává, zda hypolipidemika vykazují stejnou účinnost a bezpečnost i v podmínkách běžné praxe, kdy je na rozdíl od klinických studií spektrum pacientů daleko pestřejší (např. vzhledem k dalším onemocněním, k další farmakoterapii,...) a jejich počet vyšší, takže se mohou projevit i velice zřídka se objevující účinky daného léku. Také doba užívání je zpravidla podstatně delší než u klinických studií. A v neposlední řadě hraje svou roli i vyšší non-compliance, kterou lze za běžných podmínek očekávat. Odpověď lze nalézt ve sledování léku po zavedení na trh.

Tato rigorózní práce je retrospektivní observační analýzou terapeutické hodnoty hypolipidemik. Hlavním cílem je zjistit terapeutickou účinnost hypolipidemik, sledovat jejich bezpečnost a změnu kardiovaskulárního rizika během užívání této farmakoterapie. Vedlejšími cíly je sledování vývoje dalších rizikových faktorů u pacientů s dyslipoproteinemií, lékových interakcí a spotřeby hypolipidemik. Výsledky této práce mají ukázat, jaký význam mají hypolipidemika v podmínkách běžné praxe.

Sledovaná skupina 71 pacientů byla vybrána z pacientů lipidové poradny Gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kteří zde byli léčeni alespoň pět let. Sběr dat proběhl v roce 2003 a byly shromažďovány údaje ze zdravotní dokumentace od roku 1990. Pro nízký počet sledovaných pacientů se jedná jen o studii pilotní. Lékaři nezaznamenali pokaždé do zdravotní dokumentace všechny údaje a pacienti navštěvovali i jiné lékaře. I tak může tato studie přinést zajímavé výsledky.

Vzhledem k nízkému počtu sledovaných pacientů, ke způsobu jejich výběru (Jedná se o různorodou skupinu pacientů, jejichž základní charakteristiky uvádí tabulky č. 5 – 13.) a omezenému časovému období, není vhodné terapeutickou účinnost hypolipidemik hodnotit přímo podle kardiovaskulární morbiditě a mortality. Jako ukazatel terapeutické účinnosti jsem tedy použila surrogate („zástupce“), jehož změna ovlivňuje i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Sledovala jsem změny hladin lipidů v krvi a indexu aterogenity vzhledem k typu a délce farmakoterapie.

Údaje o jednotlivých pacientech (jejich základní charakteristiky, farmakoterapii a výsledky biochemických vyšetření) jsem získávala ze zdravotní dokumentace a vytvořila jsem počítačovou databázi, kterou jsem použila k analýze dat a ke statistickému vyhodnocení. Výhodou této metody je, že tímto způsobem jsem získala najednou údaje za dlouhé časové období. Omezením je, že zdravotní dokumentace neobsahovala vždy všechny sledované údaje a nebylo možné získat data v určitých časových úsecích (frekvence návštěv se u jednotlivých pacientů lišila). I větší počet pacientů by přinesl možnosti dalších analýz a upřesnění výsledků. Vzhledem k použití statistických metod však lze i výsledky této studie považovat za spolehlivé.

Z výsledků analýzy dat vyplývá, že během pětileté terapie došlo v průměru u všech pacientů ke snížení celkového cholesterolu o 23,0 %, LDL-cholesterolu o 30,8 %, triglyceridů o 36,9 %, indexu aterogenity o 42,0 % a k nárůstu HDL-cholesterolu o 19,1 %. Změna průměrných hodnot všech těchto biochemických parametrů je statisticky významná (viz. tabulky č. 24 a 28 a graf č. 3). K nepřímému stanovení změny kardiovaskulárního rizika po pětileté terapii hypolipidemiky u sledovaných pacientů lze použít některé studie. V intervenční studii LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) bylo zjištěno, že 1 % pokles hladiny cholesterolu znamená 2 % pokles rizika kardiovaskulární příhody. Velká metaanalýza mezinárodních studií prokázala, že snížení hladiny cholesterolu o 10 % znamená pokles koronární mortality až o 38 %. (The Lipid Research Clinics Program, 1984) A z výsledků Framinghamské studie vyplývá, že zvýšení HDL-cholesterolu o 1 % snižuje riziko koronárních příhod o 2 – 3 %. (Castelli a kol., 1986) Podle závěrů těchto studií u sledované skupiny pacientů kleslo riziko kardiovaskulární příhody v průměru o 38,2 – 57,3 % a riziko koronární mortality až o 87,4 %.

Literatura uvádí, že účinkem fibrátů je snížení celkového cholesterolu cca o 10 – 25 %, LDL-cholesterolu cca o 5 – 20 % a triglyceridů cca o 25 – 50 % a vzestup HDL-cholesterolu cca o 10 – 20 %. (Soška, 2001) Z výsledků mé analýzy vyplývá, že fibráty statisticky významně snížily hladinu celkového cholesterolu o 20,2 %, LDL-cholesterolu o 25,8 % a triglyceridů o 35,6 % a hladinu HDL-cholesterolu zvýšily o 19,2 %. Mé výsledky se tedy v podstatě shodují s literaturou, jen LDL-cholesterol byl u sledované skupiny pacientů snížen ještě o 5,8 % více, než uvádí literární zdroj. Při terapii fibráty došlo ke statisticky významnému poklesu indexu aterogenity o 37,8 % (viz. tabulka č. 25 a 29 a graf č. 4).

Při užívání statinů dochází podle literatury ke snížení celkového cholesterolu o cca 20 – 30 %, LDL–cholesterolu o cca 20 – 40 %, triglyceridů o cca 5 – 20 % a ke zvýšení HDL–cholesterolu o cca 5 – 10 %. (Soška, 2001) U sledované skupiny pacientů došlo ke statisticky významnému snížení celkového cholesterolu o 32,0 %, LDL–cholesterolu o 44,4 %, triglyceridů o 27,3 % a ke zvýšení HDL–cholesterolu o 11,8 %. Ve všech parametrech došlo k výraznějšímu ovlivnění než uvádí literatura. Index aterogenity poklesl u pacientů užívajících statiny statisticky významně o 49,2 % (viz. tabulka č. 26 a 29 a graf č. 5).

Srovnání vlivu dvou hlavních skupin hypolipidemik na lipidové spektrum nepřineslo překvapení, neboť fibráty výrazněji snížily hladinu triglyceridů a vedly k většímu nárůstu hladiny HDL–cholesterolu než statiny a statiny více snížily celkový cholesterol a LDL–cholesterol, jak uvádí literatura. (Widimský, 1998) Statiny výrazněji snížily i index aterogenity (viz. tabulky č. 29 a 30).

Dalším kritériem účinnosti hypolipidemik je i množství pacientů, kteří mají nadlimitní hodnoty krevních lipidů. Ve srovnání s nultým rokem se v prvním a ve třetím roce farmakoterapie počet pacientů s nadlimitními hodnotami plynule snižoval. Již v pátém roce však došlo ke zvýšení počtu těchto pacientů oproti třetímu roku; pacientů s nadlimitními hodnotami triglyceridů bylo dokonce více než v prvním roce farmakoterapie (i když méně než v nultém roce). Zůstává otázkou, čím je toto zvýšení způsobeno, zda je to otázka compliance pacientů, nebo snížení účinku hypolipidemik při dlouhodobějším užívání, nebo zda je to způsobeno jinými faktory. Nicméně i v pátém roce farmakoterapie je snížení počtu pacientů s nadlimitními hodnotami výrazné (viz. tabulka č. 31). Konkrétně v pátém roce bylo (vzhledem k nultému roku) o 25,35 % méně pacientů s hladinou celkového cholesterolu nad 5,2 mmol/l, o 18,13 % méně pacientů s hladinou HDL–cholesterolu 1,6 mmol/l nebo nižší, o 14,94 % méně pacientů s hladinou LDL–cholesterolu nad 3 mmol/l a o 11,53 % méně pacientů s hladinou triglyceridů nad 1,8 mmol/l (hraniční hodnoty převzaty z Wagner, 2002).

Díky retrospektivnímu charakteru studie nebylo možné získat přesné údaje o compliance. Ze zdravotní dokumentace jsem zjistila, že lékaři se o compliance pacienta většinou zajímali, což jistě přispívá ke správnému dodržování terapie. Zároveň bylo u 28 pacientů zaznamenáno přerušení farmakoterapie na 14 dní a déle, šesti z nich toto přerušení doporučil lékař (na základě výskytu nežádoucích účinků nebo i bez uvedení důvodu) a zbylá přerušení léčby byla způsobena

nejčastěji nedostatkem léku. Tato přerušení farmakoterapie většinou následovalo zpravidla mírné a dočasné zhoršení lipidového spektra. Dodržování dietních opatření činilo mnohým pacientům značné potíže a často se též promítlo do kolísání hladin krevních lipidů. Přesnější určení compliance nebylo možné, pouze se potvrdilo, že nebyla 100 %.

Zastoupení jednotlivých hypolipidemik ve farmakoterapii se měnilo v čase s ohledem na dostupnost konkrétního hypolipidemika (např. statiny se začaly používat až v roce 1994) a na vývoj lipidového spektra jednotlivých pacientů. Celkově převládala hypolipidemika ze skupiny fibrátů a ze skupiny statinů (viz. tabulka č. 15 a graf č. 2).

Poměr předepisovaných denních látek (PDD) a definovaných denních dávek (DDD) se podle předpokladu (Viček, 1999) většinou nerovnal 1,0. Pouze u pravastatinu, atorvastatinu, fluvastatinu, fenofibrátu a ciprofibrátu se nejčastější PDD rovnala DDD. U simvastatinu a lovastatinu byla PDD zpravidla vyšší než DDD a u gemfibrozilu, bezafibrátu, colestipolu a cholestyraminu naopak. U některých statinů byla tedy nejčastější PDD vyšší než DDD a u některých fibrátů a pryskyřic nižší. U pryskyřic hrála velkou roli při snižování dávek špatná snášenlivost farmakoterapie. U bezafibrátu a gemfibrozilu nebyl žádný zjevný důvod ke snižování PDD, snad jen u dvou pacientů, kteří užívali gemfibrozil v kombinaci s acipimoxem. (Oba tyto fibráty však byly poměrně málo užívanými hypolipidemiky, to mohlo též zkreslit výsledek.) Vyšší PDD u některých statinů může souviset se stále se zpřísnujícími požadavky na snižování hladiny cholesterolu (zejména u rizikových pacientů) a zároveň s tím, že sledovaní pacienti z lipidové poradny jsou často pacienti s obtížně upravitelným lipidovým spektrem, tudíž se vymykají běžné populaci, pro kterou jsou určeny DDD. PDD byly přizpůsobovány každému pacientovi (hlavně podle vývoje biochemických parametrů a při výskytu nežádoucích účinků) a rozmezí PDD/DDD bylo tedy u většiny látek poměrně široké, nejširší u fenofibrátu (0,5 – 3,0) (viz. tabulka č. 18). Skutečnou spotřebu léčiv nebylo možné sledovat, neboť v dokumentaci nebyl důsledně uváděn počet a velikost předepsaných balení a některým pacientům předepisovali hypolipidemika i další lékaři.

Většina pacientů snášela užívání hypolipidemik bez obtíží, u některých se objevily nežádoucí účinky. Nejčastěji pociťovali nežádoucí účinky pacienti užívající acipimox. I když snášenlivost acipimoxu je vyšší než u kyseliny nikotinové (Bultas, 1999), u 60,0 % těchto pacientů se vyskytlo zarudnutí kůže. Snášenlivost pryskyřic

byla jen o trochu lepší, neboť 53,8 % pacientů s touto farmakoterapií pociťovalo gastrointestinální nežádoucí účinky. V literatuře je uváděn výskyt nežádoucích účinků u 30 až 70 % pacientů. (Češka, 1999b) Jen 10,5 % pacientů užívajících fibráty si stěžovalo na svědění, vyrážku, průjem či bolesti svalů a kloubů v souvislosti se svojí farmakoterapií. Pouze 6,7 % pacientů užívajících statiny uvádělo nežádoucí účinky (zácpu, nadýmání a pachuť v ústech). U několika pacientů užívajících statiny nebo fibráty zaznamenal lékař reverzibilní zvýšení kreatinikínázy a/nebo jaterních enzymů jako důsledek užívání hypolipidemik (viz. tabulka č. 19). Ani u těchto dvou skupin hypolipidemik se nevyskytl nežádoucí účinek, který by nebyl dříve znám (Soška, 2001), nebo nebyl uveden ve zdravotní dokumentaci. Je pravděpodobné, že ve zdravotní dokumentaci nebyly zaznamenány všechny nežádoucí účinky, které se v souvislosti s užíváním hypolipidemik vyskytly, neboť pacient nemusel být pokaždé tázán a není jisté, zda lékaři pokaždé zaznamenali nežádoucí účinky do zdravotní dokumentace. Pacient též mohl řešit případné nežádoucí účinky s jiným lékařem (ne tedy v lipidové poradně).

Během sledování se u jedenácti pacientů objevila farmakoterapie, která mohla vést k interakcím s hypolipidemiky, popř. kombinace potenciálně interagujících hypolipidemik. U devíti pacientů to bylo současné užívání statinu a fibrátu. Ve zdravotní dokumentaci nebyly zaznamenány žádné klinické projevy lékových interakcí. Případné další interakce a jejich klinické projevy se však u pacientů ve sledovaném období mohly objevit. Pacienti navštěvovali i jiné lékaře, kteří jim předepisovali farmakoterapii (někdy jen krátkodobou), která nemusela být zaznamenána ve zdravotní dokumentaci lipidové poradny, a mohli zároveň řešit i případné klinické projevy interakcí.

Tento výzkum byl vzhledem ke své náročnosti prováděn pouze na malém počtu osob a vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie nebyla zkoumaná data vždy snadno dosažitelná. Přesto se podařilo získat velké množství údajů a díky použití statistických metod jsou její výsledky poměrně objektivní. Z výsledků vyplývá, že fibráty a statiny pomáhají i za podmínek běžné praxe významně upravovat lipidové spektrum. Zároveň se během sledovaného období nevyskytl žádný závažný nebo ireverzibilní nežádoucí účinek popř. klinický projev lékové interakce, lze tedy považovat užívání hypolipidemik za relativně bezpečné a zejména u fibrátů a statinů za dobře snášené.

## **5 Závěr**



Závěry ze sledování ukazatelů terapeutické účinnosti hypolipidemik u pacientů lipidové poradny jsou:

Během pětileté léčby hypolipidemiky poklesla u pacientů statisticky významně hladina celkového cholesterolu (o 23,0 %), LDL–cholesterolu (o 30,8 %) i triglyceridů (o 36,9 %). Hladina HDL–cholesterolu (negativního rizikového faktoru) statisticky významně stoupla (o 19,1 %). Nejvýrazněji poklesl index aterogenity (o 42,0 %).

Z porovnání vlivu monoterapie fibráty a statiny vyplývá, že fibráty více snížily hladinu triglyceridů (o 8,3 %) a vedly k výraznějšímu zvýšení HDL–cholesterolu (o 7,4 %) než statiny. Statiny více snížily celkový cholesterol (o 11,9 %) a LDL–cholesterol (o 18,6 %) a způsobily i větší pokles indexu aterogenity (o 11,3 %) než fibráty.

V průběhu léčby hypolipidemiky se snížilo procento pacientů, kteří mají nadlimitní hodnoty celkového cholesterolu (o 25,4 %), LDL–cholesterolu (o 14,9 %) a triglyceridů (o 11,5 %) a podlimitní hodnoty HDL–cholesterolu (o 18,1 %) vzhledem k nultému roku farmakoterapie.

Závěry sledování bezpečnosti hypolipidemik a vývoje kardiovaskulární morbidity a mortality během léčby hypolipidemiky jsou:

Nežádoucí účinky se objevovaly nejčastěji při užívání acipimoxu a pryskyřic, a to u více než poloviny pacientů, kteří tato hypolipidemika užívali. Při užívání statinů a fibrátů se nežádoucí účinky objevily jen přibližně u 10 % pacientů. Zohlední-li se délka podávání jednotlivých hypolipidemik a počet pacientů, kteří je užívali, vzhledem k četnosti nežádoucích účinků, pak u statinů a fibrátů jsou nežádoucí účinky přibližně desetkrát méně časté než u acipimoxu a pryskyřic. Nebyly zaznamenány žádné klinické projevy lékových interakcí.

Během sledování přešlo devět pacientů z primární do sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění, a to zejména díky ICHS a/nebo cévní mozkové příhodě. U pacientů v sekundární prevenci došlo k jednomu infarktu myokardu a k jedné cévní mozkové příhodě.

Mortalitu nelze vzhledem ke způsobu získávání dat zhodnotit, neboť v dokumentaci není uveden důvod případného přerušování návštěv lipidové poradny.

## **6 Seznam použitých zkratek**

ALP – alkalická fosfatáza  
ALT – alaninaminotransferáza  
APPROVE – Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx  
AST – aspartátaminotransferáza  
BECAIT – Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial  
BIP – Bezafibrate Infarction Prevention Study  
BMI – body mass index  
CEPT – cholesterol ester transfer protein  
CK – kreatinkináza  
CL – chylomikra  
CNS – centrální nervová soustava  
DDD – definovaná denní dávka  
DAIS – Diabetes Atherosclerosis Intervention Study  
EAS – Evropská společnost pro aterosklerózu  
HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě  
HHS – Helsinki Heart Study  
HMG-CoA reductáza – 3-hydroxyl-3-methyl-glutaryl-koenzym A reductáza  
IA – index aterogenity  
ICHDK – ischemická choroba dolních končetin  
ICHS – ischemická choroba srdeční  
IDL – lipoproteiny o střední hustotě  
KT – krevní tlak  
LCAT – lecitin:cholesterol acyltransferáza  
LDL – lipoproteiny o nízké hustotě  
LOCAT – Lipid Coronary Angiography Trial  
LPL – lipoproteinová lipáza  
LRC-CPPT – Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial  
MRFIT – The Multiple Risk Factor Intervention Trial  
MSD – Merck Sharp & Dohme  
NÚ – nežádoucí účinek/účinky  
PDD – předepisovaná denní dávka  
PDD/DDD – poměr předepisované a definované denní dávky  
PDGF – destičkový růstový faktor  
PPAR – peroxizomální proliferační aktivační receptory

pl – pacientoléta

VA–HIT – Veteran Affair – HDL cholesterol Intervention Trial

VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě

## **7 Literatura**

AISLP, 2004.

Alušíková M., Petráček J. a kol.: Celosvětové stažení přípravků s obsahem rofekoxibu, Farmakoterapeutické informace. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty 11, 2004. str. 4.

Andersen P., Smith P. a kol.: Effects of gemfibrozil on lipids and haemostasis after myocardial infarction, Thrombosis and Haemostasis 63, 1990. str. 174 – 177. Převzato z Soška, 2001.

Assmann G., Schulte H. a kol.: Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men, Am. J. Cardiol. 77, 1996. str. 1179 – 1184. Převzato z Soška, 2001.

Austin M.A., Hokanson J.E. a kol.: Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor, Am. J. Cardiol. 81, 1998. str. 7B – 12B. Převzato z Soška, 2001.

Branchi A., Sommariva D. a kol.: Acipimox once daily in the treatment of primary hypertriglyceridemia, Curr Ther Res 46, 1989. str. 540 – 546.

Bultas J., Suchopár J. a kol.: Remedia compendium, 3. vydání, Panax, Praha, 1999. str. 116 – 121.

Castelli W. P.: Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham, Am. J. Cardiol. 70, 1992. str. 3H – 9H. Převzato z Soška, 2001.

Castelli W. P., Garrison R. J. a kol.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study, JAMA 256, 1986. str. 2835. Převzato z Soška, 2001.

Cerman, J.: ústní sdělení, 2001.

Češka R.: Kapesní průvodce léčbou dyslipoproteinémií, TRITON, Praha, 1999a. str. 17 – 108.

Češka R.: Cholesterol a ateroskleróza, Léčba hyperlipidemií, 2.přepracované vydání, MAXDORF, Praha, 1999b. str. 17 – 128.

Češka R.: Diagnostika a léčba hyperlipoproteinémií, TRITON, Praha, 2002. str. 19 – 58.

Dahlen G. H. a kol.: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography, *Circulation* 74, 1986. str. 758 – 765. Převzato z Soška, 2001.

Durrington P. N., Ishola M. a kol.: Apolipoproteins (a), AI and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease, *Lancet*, 1988. str. 1070 – 1073. Převzato z Soška, 2001.

Durrington P., Sniderman A.: *Hyperlipidemia*, Health Press Limited, Oxford, 2000. str. 115. Převzato z Soška, 2001.

Ericsson C. G., Hamsten A. a kol.: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients, *Lancet* 347, 1996. str. 849 – 853. Převzato z Widimský, 1998.

Evans M., Anderson R. A. a kol.: Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus, *Circulation* 101, 2000. str. 1773 – 1779.

Frick M. H., Syväne M. a kol.: Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL-cholesterol, *Circulation* 96, 1997. str. 2137 – 2143. Převzato z Widimský, 1998.

Frick M. H., Elo O. a kol.: Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia, *N. Engl. J. Med.* 317, 1987. str. 1237 – 1245. Převzato z Soška, 2001.

Fruchart J. C. a kol.: Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease, *Am. J. Cardiol.* 81, 1998. str. 912 – 917. Převzato z Soška, 2001.

Fuccella L. M., Goldaniga G. a kol.: Inhibition of lipolysis by nicotinic acid and by acipimox, *Clin Pharmacol Ther* 28, 1980. str. 790 – 795.

Górecká K., Tilšer I. a kol.: Extralipidové účinky statinů – nový pohled na farmakodynamiku inhibitorů HMG–CoA reductázy, *Remedia* 4, Praha, 2004. str. 355 – 363.

Gotto A. M.Jr.: Statin therapy and reduced incidence of stroke, *Arch.Intern.Med.* 1997. str. 1283 – 1284. Převzato z Widimský, 1998.

Griffin a kol.: Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk, *Atherosclerosis* 106, 1994. str. 241 – 253. Převzato z Soška, 2001.

Guijarro C., Blanco–Colio L. M. a kol.: 3–Hydroxyl–3–metyl–glutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture, *Cirk. Res.* 83, 1998. str. 490 – 500. Převzato z Soška, 2001.

Hernandez-Mijares A., Lluch I. a kol.: Ciprofibrate effects on carbohydrate and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus subjects, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 101, 2000. str. 1 – 6.

Hoogwerf B. J., Hibbard D. M. a kol.: Effects of long-term cholestyramine administration on vitamin D and parathormone levels in middle-aged men with hypercholesterolemia, *J. Lab. Clin. Med.* 119, 1992. str. 407 – 411. Převzato z Soška, 2001.

Hugo J., Vokurka M. a kol.: Praktický slovník medicíny, MAXDORF, Praha 2000. str. 36.



Jones I. A., Swai A. a kol.: Lowering of plasma glucose concentration with bezafibrate in patients with moderately controlled NIDDM, *Diabetes Care* 13, 1990. str. 855 – 863. Převzato z Soška, 2001.

Kapinsky E., Brunner D.: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study results, Abstracts: XXth Congress of the European Society of Kardiology, Vienna, August 26, 1998. Převzato z Soška, 2001.

Khot U.N., Khot M.B. a kol.: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease, *JAMA* 290, 2003. str. 898.

Kirchgassler K.U., Schmitz H. a kol.: Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia, *Clin. Drug Invest* 15, 1998. str.197 – 204.

Klener P. a kol.: Vnitřní lékařství, druhé doplněné vydání, Galén, 2001. str. 140 – 722.

Kobashigawa J. A., Katznelson S. a kol.: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation, *N. Engl. J. Med.* 333, 1995. str. 1630 – 1643. Převzato z Soška, 2001.

Loscalzo J. a kol.: Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation, *Arteriosclerosis* 10, 1990. str. 240 – 245. Převzato z Soška, 2001.

Maggi F. M., Biasi G. M. a kol.: Reduction of Lp(a) plasma levels by bezafibrate, *Atherosclerosis* 100, 1993. str. 127 – 128. Převzato z Soška, 2001.

Manninen V., Tenkanen L. a kol.: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentration on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment, *Circulation* 85, 1992. str. 37 – 45. Převzato z Soška, 2001.

Marek J. a kol.: Farmakoterapie vnitřních nemocí, Grada publishing, Praha, 1998. str. 97 – 122.

Micromedex, 2005.

Miller G. J.: Postprandial lipaemia and haemostatic factors, *Atherosclerosis* 141, 1998. str. 47 – 51. Převzato z Soška, 2001.

Muerhoff A. S., Griffin K. J. a kol.: The peroxisome proliferator-activated receptor mediates the induction of CYP4A6, a cytochrome P450 fatty acid hydroxylase, by clofibric acid, *J. Biol. Chem.* 267, 1992. str. 19051 – 19053. Převzato z Soška, 2001.

Musatti L., Maggi E. a kol.: Bioavailability and pharmacokinetics in man of acipimox, a new antilipolytic and hypolipemic agent, *J Int Med Res* 9, 1981. str. 381 – 386.

Pydychová E.: Farmakoterapie dyslipoproteinemií, *Solutio 2003/2004*, MEDON, Praha, 2003. str. 50 – 56.

Rubins H. B., Robins S. J. a kol.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol, *N. Engl. J. Med.* 341, 1999. str. 410 – 418. Převzato z Soška, 2001.

Schwarz K. B., Goldstein P. D. a kol.: Fat-soluble vitamin concentrations in hypercholesterolemic children treated with colestipol, *Pediatrics* 65, 1980. str. 243 – 250. Převzato z Soška, 2001.

Simons L. A.: Triglyceride levels and the risk of coronary artery disease: A view from Australia, *Am. J. Cardiol.* 70, 1992. str. 14H – 18H. Převzato z Soška, 2001.

Soška V.: Poruchy metabolismu lipidů Diagnostika a léčba, Grada Publishing, spol. s r. o., 2001. str. 21 – 121.

Steiner G.: DAIS, presentation at 12<sup>th</sup> Congress of IAS, Stockholm, June 27<sup>th</sup>, 2000. Převzato z Soška, 2001.

Sudhop T., Lutjohann D. a kol.: Differences in the response of serum lipoproteins to fenofibrate between women and men with primary hypercholesterolaemia, Eur. J. Clin. Pharmacol. 50,1996. str. 365 – 369.

Tall A. R., Blum C. B. a kol.: Changes in the distribution and composition of plasma high density lipoproteins after ingestion of fat, J. Biol. Chem. 257, 1982. str. 198 – 207. Převzato z Soška, 2001.

Tenkanen L., Mänttari M. a kol.: Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. Circulation 92,1995. str. 1779 – 1785. Převzato z Widimský, 1998.

The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease, JAMA 251, 1984. str. 351 – 364. Převzato z Soška, 2001.

Trojan S., Langmeier M. a kol.: Lékařská fyziologie, 3., doplněné a rozšířené vydání, Grada Publishing, spol. s r. o., Praha, 1999. str. 292 – 296.

Vlček J., Macek K. a kol.: Farmakoepidemiologie. Farmakoekonomika. Farmakoinformatika. Základy pro farmaceuty, Panax, Praha, 1999. str. 7 – 28.

Wagner P.: Laboratorní referenční hodnoty 2002/2003, Triton, Praha, 2002. str. 11 – 70.

Widimský J.: Léčba dyslipidemií a ICHS, TRITON, Praha, 1998. str.29 – 124.

Zvárová J.: Biomedicínká statistika I. Základy statistiky pro biomedicínké obory, Karolinum, Praha, 2002. str. 92 – 93.

## **8 Životopis**

Jmenuji se Ivana Dindová a narodila jsem se 26. srpna 1980 v Plzni. Otec Jiří Dinda, narozen 5. listopadu 1950, pracuje jako strojvedoucí Českých drah, a. s. Matka Milena Dindová, rozená Kopáčková, narozena 31. září 1955, pracuje jako dělnice ve výrobě těstovin ve Starém Plzenci. Mám starší sestru Dagmar, narozenou 3. dubna 1978, která vystudovala Pedagogickou fakultu Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem a nyní učí na gymnáziu Plzeň Mikulášské náměstí dějepis a německý jazyk.

Základní školu jsem navštěvovala v letech 1986 – 1994 ve Starém Plzenci. Poté jsem studovala čtyři roky na Gymnáziu Blovice. Studium jsem ukončila v roce 1998 maturitou z českého jazyka, německého jazyka, biologie a chemie s vyznamenáním. Ve stejném roce jsem byla přijata na Farmaceutickou fakultu v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, kde jsem vystudovala obor farmacie. Toto pětileté studium jsem absolvovala v roce 2003 a poté jsem začala pracovat v Lékárně Starý Plzenec, kde pracuji doposud.

Mezi mé zájmy patří sport a kultura. Na základní škole jsem se věnovala hře na flétnu a sborovému zpěvu. Sport provozuji rekreačně a ráda též cestuji. Zejména na cestách do zahraničí mohu využít svoji znalost němčiny a angličtiny. Cizí jazyky využívám příležitostně i ve svém zaměstnání. Zajímám se také o přírodu, o ochranu životního prostředí a v neposlední řadě o psychologii.