



Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE

Rigorózní práce

**SLEDOVÁNÍ VÝDEJE HYPOLIPIDEMIK V LÉKÁRNĚ
S ODBORNÝMI PRACOVÍŠTI V LETECH 2005-2006**

Hradec Králové, 2008

Mgr. Anna Sedláčková

Prohlašuji, že jsem rigorózní práci vypracovala samostatně a že jsem použila pouze uvedenou literaturu.

Děkuji PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za vstřícné jednání, odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi pomohly při vzniku rigorózní práce.

OBSAH

1. SOUHRN / SUMMARY	7
2. ÚVOD A CÍLE PRÁCE	9
2.1. ÚVOD	9
2.2. CÍLE PRÁCE	10
3. TEORETICKÁ ČÁST	11
3.1. HYPERLIPOPROTEINEMIE	11
3.1.1. Úvod.....	11
3.1.2. Význam jednotlivých složek lipidového spektra.....	12
3.1.3. Význam terapie hyperlipoproteinemií	15
3.1.4. Příčiny hyperlipoproteinemií	16
3.1.5. Odhad celkového rizika fatální kardiovaskulární příhody	17
3.1.6. Klasifikace hyperlipoproteinemií	19
3.1.6.1. Primární a sekundární hyperlipoproteinemie	19
3.1.6.1.1. Primární, familiární hyperlipoproteinemie	19
3.1.6.1.2. Sekundární hyperlipoproteinemie	20
3.1.6.2. Klasifikace EAS	21
3.2.1. Cíle terapie hyperlipoproteinemií	22
3.2.2. Nefarmakologická léčba	25
3.2.3. Farmakoterapie hyperlipoproteinemií	28
3.2.3.1. Možnosti ovlivnění jednotlivých složek lipidového spektra	29
3.2.3.1.1. Léčiva snižující hladinu LDL-cholesterolu	29
3.2.3.1.1.1. Inhibitory syntézy cholesterolu	30
3.2.3.1.1.1.1. Statiny	31
3.2.3.1.1.1.1.1. Účinky statinů.....	31
3.2.3.1.1.1.1.2. Indikace statinů	33
3.2.3.1.1.1.1.3. Klinické studie	34
3.2.3.1.1.1.1.4. Rozdíly mezi jednotlivými statiny.....	39
3.2.3.1.1.1.1.5. Nežádoucí účinky statinů	39

3.2.3.1.1.1.1.6. Nové statiny (superstatiny).....	40
3.2.3.1.1.1.2. Inhibitory skvalén-syntázy	42
3.2.3.1.1.2. Léky inhibující resorpci žlučových kyselin	42
3.2.3.1.1.2.1. Pryskyřice.....	43
3.2.3.1.1.2.2. Inhibitory IBAT	43
3.2.3.1.1.3. Léky blokující resorpci cholesterolu	43
3.2.3.1.1.3.1. Rostlinné steroly	44
3.2.3.1.1.3.2. Ezetimib.....	44
3.2.3.1.1.3.3. Inhibitory acyl koenzym A cholesterol acyltransferázy.....	47
3.2.3.1.1.3.4. Inhibitory mikrozomálního transportního proteinu.....	47
3.2.3.1.1.4. Agonisté hepatálního receptoru X.....	48
3.2.3.1.1.5. Látky stimulující receptor LDL.....	48
3.2.3.1.2. Léčiva snižující hladinu lipoproteinu (a).....	48
3.2.3.1.2.1. Kyselina nikotinová a její deriváty	49
3.2.3.1.3. Léčiva zvyšující hladinu HDL-cholesterolu či jinak potencující zpětný transport cholesterolu	49
3.2.3.1.3.1. Fibráty.....	50
3.2.3.1.3.2. Inhibitory CEPT.....	53
3.2.3.1.4. Léčiva snižující hladinu triacylglycerolů	53
3.2.3.2. Kombinační terapie	54
3.3. SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY LÉČIV	55
3.3.1. Vyjadřování spotřeby léčiv	56
3.3.1.1. Vyjádření v národní měně	56
3.3.1.2. Vyjádření v počtech balení	56
3.3.1.3. Vyjádření v předepsaných denních dávkách.....	57
3.3.1.4. Vyjádření v definovaných denních dávkách	57
3.3.1.4.1. Systém ATC/DDD	57
3.3.2. Vývoj spotřeby hypolipidemik v České republice.....	58
4. PRAKTICKÁ ČÁST.....	60
4.1. METODIKA.....	60
4.2. VÝSLEDKY	64

4.2.1.	<i>Analýza spotřeby hypolipidemik v roce 2005</i>	64
4.2.2.	<i>Analýza spotřeby hypolipidemik v roce 2006</i>	67
4.2.3.	<i>Srovnání spotřeby hypolipidemik v letech 2005 a 2006</i>	70
4.2.4.	<i>Analýza spotřeby simvastatinu, atorvastatinu a fenofibrátu po jednotlivých měsících v roce 2005</i>	74
4.3.	DISKUZE	76
4.4.	ZÁVĚR	82
5.	POUŽITÁ LITERATURA	84
6.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	91

1. SOUHRN / SUMMARY

Kardiovaskulární onemocnění představují příčinu více než poloviny všech úmrtí v České republice. Farmakoterapie hypolipidemiky dle výsledků klinických studií jednoznačně přináší prospěch pacientům v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční.

Tato práce si klade za cíl na vzorku lékárny s odbornými pracovišti sledovat a porovnat spotřebu a spektrum vydávaných hypolipidemik v letech 2005 a 2006 a dále na základě podrobné měsíční analýzy spotřeby tří nejčastěji vydávaných léčiv v roce 2005 (atorvastatinu, simvastatinu a fenofibrátu) pozorovat změny v jejich spotřebě po nástupu generických přípravků atorvastatinu na český trh a po uvolnění jeho preskripce pro praktické lékaře.

Za pomoci lékárenského systému Paenium byla zaznamenávána spotřeba jednotlivých léčivých přípravků ze skupiny hypolipidemik v letech 2005 a 2006 jako počet balení skutečně pacientem vyžádaných na základě lékařského předpisu. Aby bylo možné spotřeby jednotlivých léčiv a poté skupin hypolipidemik mezi sebou srovnávat, byly tyto hodnoty převedeny na počty definovaných denních dávek (DDD) a podíl jednotlivých léčiv a skupin hypolipidemik na celkové spotřebě vyjádřen procentuálně.

Dle našich výsledků byl v roce 2005 ve sledované lékárně nejčastěji vydávanou účinnou látkou simvastatin, následovaný atorvastatinem a fenofibrátem. V roce 2006 se pak (v souladu s údaji zveřejněnými SÚKL pro celou ČR) na první místo ve spotřebě dostal atorvastatin, následovaný simvastatinem a fenofibrátem. Tento výrazný vzestup spotřeby atorvastatinu má pravděpodobně vícero příčin: (1) je podepřen pozitivními výsledky klinických studií; (2) svou roli patrně sehrály i změny v reálně používaném dávkování a v cílových hodnotách cholesterolu; (3) naše sledování spotřeby simvastatinu a atorvastatinu po jednotlivých měsících v roce 2005 potvrdilo předpoklad, že za nárůstem spotřeby atorvastatinu může stát i nástup generických přípravků s obsahem atorvastatinu na český trh od dubna 2005 a dále uvolnění preskripce atorvastatinu pro praktické lékaře datované od druhého pololetí 2005.

Cardiovascular diseases present the cause of more than half of all deaths in the Czech Republic. As confirmed by many clinical studies, pharmacotherapy with hypolipidemics is definitely beneficial for patients in a secondary prevention of ischemic heart disease.

This thesis aims to observe and compare the consumption and spectra of hypolipidemics dispensed in years 2005 and 2006 using data from a single pharmacy with specialized sites; moreover it aims to observe changes in their consumption after generic atorvastatin preparations entered the Czech market and after atorvastatin was enabled to be prescribed by general practitioners, using a month-by-month analysis of the three mostly dispensed hypolipidemics in year 2005 (atorvastatin, simvastatin and fenofibrate).

Using the Paenium pharmaceutical electronic system, the consumptions of individual hypolipidemic medical preparations in years 2005 and 2006 have been recorded as a number of packages actually collected by patients upon their medical prescriptions. To enable the consumptions of individual active substances and also groups of hypolipidemics to be compared, these numbers have been converted into Defined Daily Doses (DDD) and the percentage of individual active substances and groups of hypolipidemics within the total consumption have been counted.

According to our observations, the most dispensed active substance in year 2005 was simvastatin followed by atorvastatin and fenofibrate; in year 2006 atorvastatin took the first place (in accordance with official data presented by SÚKL), followed by simvastatin and fenofibrate. This significant increase of atorvastatin consumption may have several causes: (1) it is supported by positive conclusions of clinical studies; (2) changes in dosing and target cholesterol values may also have played their part; (3) our observation of simvastatin and atorvastatin month-by-month consumption in year 2005 confirmed the presumption that the increased atorvastatin consumption may have been caused also by the introduction of generic atorvastatin on the Czech market since April 2005 and furthermore by the release of atorvastatin for prescription by general practitioners since the second half-year 2005.

2. ÚVOD A CÍLE PRÁCE

2.1. ÚVOD

Kardiovaskulární onemocnění představují nejčastější příčinu morbidity a mortality nejen u nás, ale v celém vyspělém světě. I přes určité pozitivní trendy, ke kterým došlo v posledních deseti letech a které vyústily ve snížení incidence kardiovaskulárních onemocnění, je u nás stále více než 50 % všech úmrtí zapříčiněno kardiovaskulárními chorobami. Velká většina těchto onemocnění je podmíněna aterosklerózou a jejími komplikacemi [1].

Hyperlipoproteinemie jsou kauzálně spjaty se vznikem a rozvojem aterosklerózy. Spolu s diabetem mellitem, arteriální hypertenzí, kuřáctvím a obezitou patří k nejdůležitějším ovlivnitelným rizikovým faktorům ICHS a aterogeneze vůbec. Farmakoterapie hypolipidemiky dle výsledků řady významných klinických studií jednoznačně přináší prospěch pacientům v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) [2].

V České republice jsou hypolipidemika předepisována od druhé poloviny 70. let. V té době se používaly především fibráty. Po převratných změnách v roce 1989, které se dotkly také zdravotnictví, jsme v oblasti hypolipidemické léčby začali postupně dohánět nejvyspělejší země světa. Od roku 1992 je už možné pozorovat trend stále se zvyšující preskripce hypolipidemik a rychle rostoucí podíl statinů na spotřebě i na nákladech na hypolipidemika. Nemalou roli ve zvyšující se preskripci statinů hrály přibývající výsledky klinických studií, které prokázaly jejich vysokou terapeutickou hodnotu, ale ke stoupajícímu trendu přispělo také zvýšení jejich doporučovaných dávek a snížení cílových hladin cholesterolu [3].

Rok 2005 přináší do farmakoterapie hyperlipoproteinemií novinku v podobě generického atorvastatinu a také uvolnění jeho preskripce pro praktické lékaře; zároveň dochází na podkladě výsledků nových klinických studií ke snižování cílových hodnot cholesterolu a zvyšování terapeutických dávek hypolipidemik. Je zajímavé sledovat, jak tyto skutečnosti ovlivní spotřebu a spektrum předepisovaných hypolipidemik v tomto a následujícím roce.

2.2. CÍLE PRÁCE

Cílem této práce je na vzorku lékárny s odbornými pracovišti:

1. sledovat a porovnat spotřebu a spektrum vydávaných hypolipidemik (jak jednotlivých účinných látek tak jednotlivých ATC skupin) v letech 2005 – 2006,
2. na základě podrobné měsíční analýzy spotřeby atorvastatinu, simvastatinu a fenofibrátu v roce 2005 pozorovat, zda se na vývoji spotřeby projeví nástup generických přípravků s obsahem atorvastatinu na český trh od dubna 2005 a dále uvolnění preskripce atorvastatinu pro praktické lékaře datované od druhého pololetí 2005.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1. HYPERLIPOPROTEINEMIE

3.1.1. ÚVOD

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají nejčastější příčinou úmrtí v české populaci. Podle údajů ÚZIS byly v roce 2000 choroby srdce a cév příčinou 53% všech úmrtí a 51% všech hospitalizací na interních odděleních nemocnic [4]. Společenská a ekonomická závažnost kardiovaskulárních nemocí podmiňuje neustálou potřebu identifikace a následné eliminace rizikových faktorů. K nejvýznamnějším řadíme společně s kouřením, hypertenzí a diabetem i hyperlipoproteinemii.

Laboratorní vyšetření lipoproteinů a podrobná osobní i rodinná anamnéza přispívají k odhalení závažnosti rizika, od které se poté odvíjí následná léčba pacientů vyžadujících primární či sekundární prevenci. Podle současných názorů sestává terapie obvykle ze dvou kroků.

Jak dokladují klinická hodnocení, již první krok, založený na dietním doporučení a celkové změně životosprávy, může řešit daný problém [5].

Jestliže přes dietní a režimová opatření patologické hodnoty přetrvávají, je indikována terapie hypolipidemiky. Zde by měl lékař, a především pacient, zvážit fakt, že dyslipoproteinemie je jen jeden rizikový faktor, který je potencován dalšími riziky. Jejich eliminace by mnohdy mohla vyloučit potřebu zahájení nezřídka celoživotní hypolipidemické léčby, která s sebou přináší nežádoucí účinky, lékové interakce, náročnou compliance a v neposlední řadě i ekonomickou zátěž [6].

V primární prevenci je tedy léčba hypolipidemiky vyhrazena pacientům, v jejichž anamnéze jsou zjištěny další rizikové faktory, například vyšší věk, pozitivní rodinná anamnéza, hypertenze a kouření [7]. O významu závislosti terapie na přibývajících rizikových faktorech hovoří výsledky primárních studií, např. WOSCOPS [8] a další.

Farmakoterapie hypolipidemiky jednoznačně přináší prospěch pacientům v sekundární prevenci ICHS. Výsledky významných studií 4S, LIPID, CARE, HPS [9,10,11,12] vypovídají o vysoké terapeutické hodnotě léčby, a to jak z

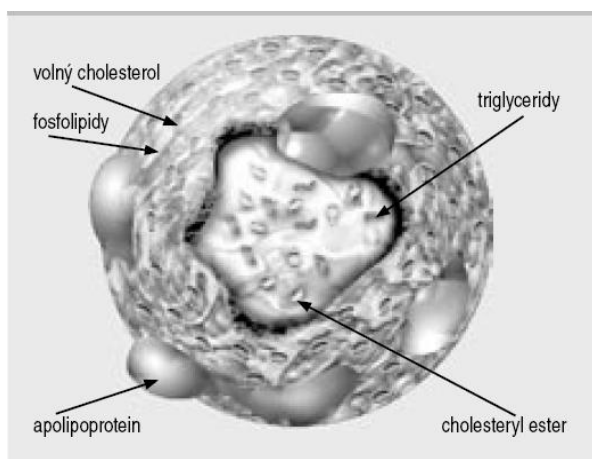
pohledu snížení kardiovaskulární morbidity, mortality a nutnosti hospitalizace, tak i v otázce ekonomické.

3.1.2. VÝZNAM JEDNOTLIVÝCH SLOŽEK LIPIDOVÉHO SPEKTRA

V lidském organismu je cholesterol nezbytnou součástí buněčných membrán a plní důležité fyziologické funkce. Většina plazmatického cholesterolu je endogenního původu a vzniká v hepatocytech. V plazmě je cholesterol transportován ve formě lipoproteinů [13].

Lipoproteiny jsou elipsoidní částice s hydrofilním povrchem, skládajícím se z vrstvy polárních fosfolipidů a proteinů, tzv. apolipoproteinů (ty aktivují řadu metabolických pochodů, například přesun cholesterolu do tkání či do jater) a z nepolárního jádra složeného z triacylglycerolů (triglyceridů) a esterů cholesterolu (obrázek 1) [2].

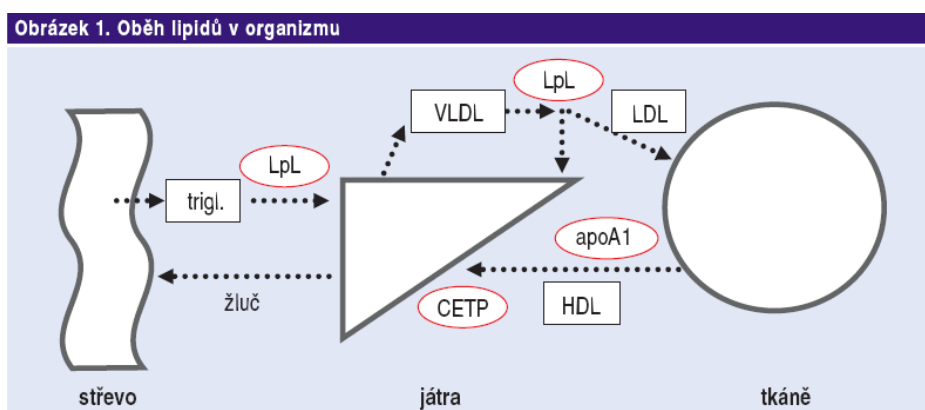
Obrázek 1: Struktura lipoproteinu



Jednotlivé lipoproteiny se od sebe liší velikostí, tvarem a konkrétním typem a množstvím proteinu a lipidu, které obsahují. Základní krevní lipoproteiny jsou tři: lipoproteiny o nízké hustotě (LDL-cholesterol; low-density lipoproteins), lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL-cholesterol; high-density lipoproteins) a triglyceridy [13].

Metabolismus plazmatických lipoproteinů je komplexní děj zajišťující optimální zpracování lipidů přijatých v potravě, jejich syntézu v případě aktuální potřeby, distribuci lipidů do tkání či jejich zpětný transport do jater a konečně vyloučení jednotlivých složek lipidového spektra z organismu při jejich nadbytku. Jak je patrné ze schématu (obrázek 2), jednotlivé složky do sebe vzájemně přecházejí [14].

Obrázek 2: Oběh lipidů v lidském organismu



trigl. ... triglyceridy; VLDL ... lipoproteidy o velmi nízké hustotě; LDL ... lipoproteidy o nízké hustotě; HDL ... lipoproteidy o vysoké hustotě

Z pohledu aterogeneze mají největší význam **lipoproteiny o nízké hustotě – LDL**. Ty zajišťují zejména transport esterů cholesterolu z jater do tkání a jejich vyšší nabídka vede k aktivaci řady procesů zánětlivé a koagulační kaskády. Dvě podskupiny LDL jsou zvláště důležité. Jednou z nich jsou malé, hutné částice, které díky malému objemu pronikají do subendoteliálního prostoru, kde jsou snáze oxidovány. Druhou skupinou je tzv. lipoprotein (a) – Lp(a), který má vedle trombogenního potenciálu také výrazný aterogenní potenciál [14]. Plazmatické hladině LDL lipoproteinů u člověka je přímo úměrné riziko aterosklerózy a ischemické choroby srdeční. LDL je vyloučen z oběhu vazbou se specifickým LDL-receptorem, který je přítomen jak v játrech tak v tzv. extrahepatických tkáních. Deficience LDL receptoru má za následek hypercholesterolemii typu IIa, tzv. familiární hypercholesterolemii.

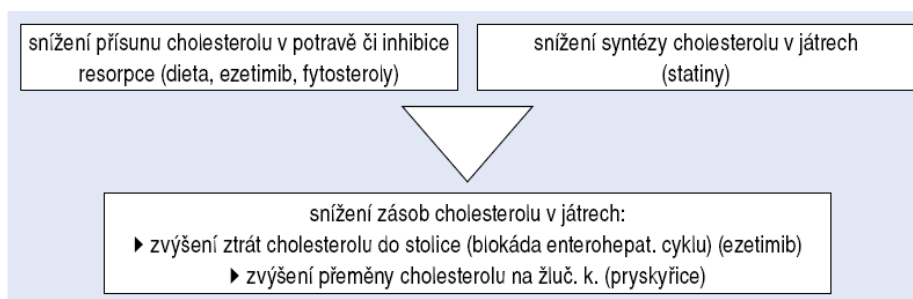
Ateroprotektivní **vysokodenzitní lipoproteiny – HDL** se uplatňují při transportu cholesterolu z periferních tkání, včetně arterií, nazpět do jater, kde je cholesterol zužitkován, ale také tlumí jak zánětlivé pochody, tak koagulaci [13].

Triglyceridy jsou jednou z hlavních složek potravy, v chylomikrech jsou transportovány ze střeva do jater. Aterogenita triglyceridů je nižší a je závislá na velikosti částic, rizikové jsou zejména malé částice o **velmi nízké denzitě – VLDL**, které snáze pronikají do subendoteliálních prostor. Vysoká hladina triglyceridů bývá sdružena s nízkou hladinou HDL a s vyšší koncentrací aterogenních malých částic LDL – vše v rámci tzv. metabolického syndromu.

Hladina cholesterolu v hepatocytech je v rovnovážném stavu udržována syntézou cholesterolu (cestou hydroxymetylglutaryl koenzym A reductázy), vychytáváním cholesterolu receptory LDL, skladováním ve formě esterů (cestou acyl koenzym A cholesterol acyltransferázy – ACAT) a sekrecí cholesterolu do žluče jako žlučových kyselin či přímo jako cholesterolu. Jak cholesterol, tak žlučové kyseliny kolují v enterohepatálním cyklu [2,14].

Plazmatická hladina LDL je kontrolována jak syntézou, tak zejména aktivitou receptorů LDL v játrech. Pokles intracelulární hladiny cholesterolu vede k expresi receptorů LDL, obnoví se koncentrace cholesterolu v buňce a klesá hladina LDL v plazmě. Zásahy na jednotlivých úrovních pak léčebně využíváme a vhodně je kombinujeme (viz obrázek 3) [14].

Obrázek 3: Možnosti snížení hladiny LDL-cholesterolu



3.1.3. VÝZNAM TERAPIE HYPERLIPOPROTEINEMIÍ

Hyperlipoproteinemie (HLP) představují skupinu metabolických onemocnění hromadného výskytu, která jsou charakterizována zvýšenými hladinami lipidů a lipoproteinů v plazmě. Jsou důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolizmu částic, které transportují cholesterol a triglyceridy v plazmě. HLP probíhají často po léta zcela asymptoticky. Hlavní význam hyperlipoproteinemií spočívá v tom, že představují jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů předčasné aterosklerózy a jejích komplikací (akutní infarkt myokardu, aterosklerotické postižení karotid a mozkových tepen s následnou cévní mozkovou příhodou nebo ischemická choroba dolních končetin se syndromem klaudikace atd.). Některé typy hyperlipoproteinemií provázené enormním zvýšením cholesterolu a triglyceridů jsou navíc spojeny s rizikem vzniku akutní hemoragické pankreatitidy [2,13].

Hlavní důvody, proč věnujeme tak velkou pozornost hyperlipoproteinemiím a proč je nutná jejich terapie, by se daly ve stručnosti shrnout následovně:

1. Epidemiologické studie jednoznačně prokázaly přímou úměrnost stoupající hladiny cholesterolu (a ještě precizněji pak byla tato úměrnost prokázána pro LDL-cholesterol) s nárůstem výskytu ischemické choroby srdeční a všech aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění. Dokumentována je i souvislost dalších parametrů lipidového a lipoproteinového metabolismu s předčasnou manifestací aterosklerózy (triglyceridy, HDL-cholesterol, apolipoproteiny).
2. Efektivní ovlivnění lipidů a lipoproteinů v plazmě vede ke snížení výskytu kardiovaskulárních onemocnění.
3. Intervenční studie s hypolipidemiky (konkrétní důkazy jsou pro statiny) prokázaly, že především v sekundární prevenci (u nemocných s manifestní ischemickou chorobou srdeční), ale i v primární prevenci lze snížit nejen kardiovaskulární, ale dokonce i celkovou mortalitu o desítky procent.

4. Intenzivní léčba hyperlipoproteinemií vede nejen k zastavení progresu, ale i (angiograficky dokumentováno na koronárních i periferních cévách) k regresi již vytvořených aterosklerotických lézí. Tyto nálezy jsou prokazatelné po léčbě prakticky všemi skupinami v současnosti užívaných hypolipidemik.
5. Snižování cholesterolu vede ke „stabilizaci aterosklerotického plátu“, který má sníženou tendenci k ruptuře.
6. Snížení cholesterolu přispívá k optimalizaci endoteliální funkce [13].

3.1.4. PŘÍČINY HYPERLIPOPROTEINEMIÍ

Pod názvem hyperlipoproteinemie se skrývá celá řada poruch metabolismu lipidů, které mohou mít mnoho příčin. Příčina rozvoje hyperlipoproteinemie bývá většinou komplexní. Na jejím vzniku se podílí prakticky vždy nejméně dva faktory současně: faktory genetické a vlivy zevního prostředí. K těm se může přidat i vliv jiných onemocnění, tedy sekundární hyperlipoproteinemie [15].

Udržování fyziologické koncentrace krevních lipidů a lipoproteinů je složitý mechanismus, podléhající regulaci celé řady genů, jejichž vlivy se navzájem kombinují. Výsledkem je odlišná struktura a funkce jednotlivých apolipoproteinů, jejich receptorů, enzymů, transportních proteinů a dalších prvků, zajišťujících syntézu, metabolismus a degradaci jednotlivých lipidů a lipoproteinů v organismu. Genetické faktory představují jakýsi základ, tedy schopnosti organismu udržet či neudržet normální koncentraci krevních lipidů a lipoproteinů. Ten je pak modifikován vlivy zevního prostředí, především způsobem života [13,15].

Osoby s „výjimečně dobrou“ genetickou výbavou mohou mít normální koncentrace krevních lipidů a lipoproteinů i v situacích, kdy bychom přítomnost hyperlipoproteinemie očekávali: při obezitě, fyzické inaktivitě, zvýšené konzumaci živočišných tuků a cholesterolu a kuřáctví. Naopak osoby s „velmi špatnou“ genetickou výbavou, tedy s některými závažnými vrozenými poruchami metabolismu lipidů, mají hyperlipoproteinemii i při přísném

dodržování všech zásad zdravého životního stylu, normální hmotnosti, pravidelné fyzické aktivity a racionální stravě. Do těchto dvou skupin ale spadá jen velmi malá část naší populace. Genetická výbava většiny z nás (výbava z hlediska metabolismu lipidů a lipoproteinů) je taková, že nevhodný životní styl a vlivy zevního prostředí indukují rozvoj lehčí či závažnější poruchy metabolismu lipidů, ovšem s velkými interindividuálními rozdíly. To je důvodem, proč při stejném životním stylu mají různé osoby různou hladinu krevních lipidů a lipoproteinů. Je to také příčinou mnohdy obtížné komunikace s nemocnými, kteří argumentují normálními hodnotami krevních lipidů u některého ze svých známých při horším životním stylu a dožadují se medikamentózní léčby v situacích, kdy by stačila změna životního stylu a kdy podávání hypolipidemik není indikováno [1,15].

3.1.5. ODHAD CELKOVÉHO RIZIKA FATÁLNÍ KARDIOVASKULÁRNÍ PŘÍHODY

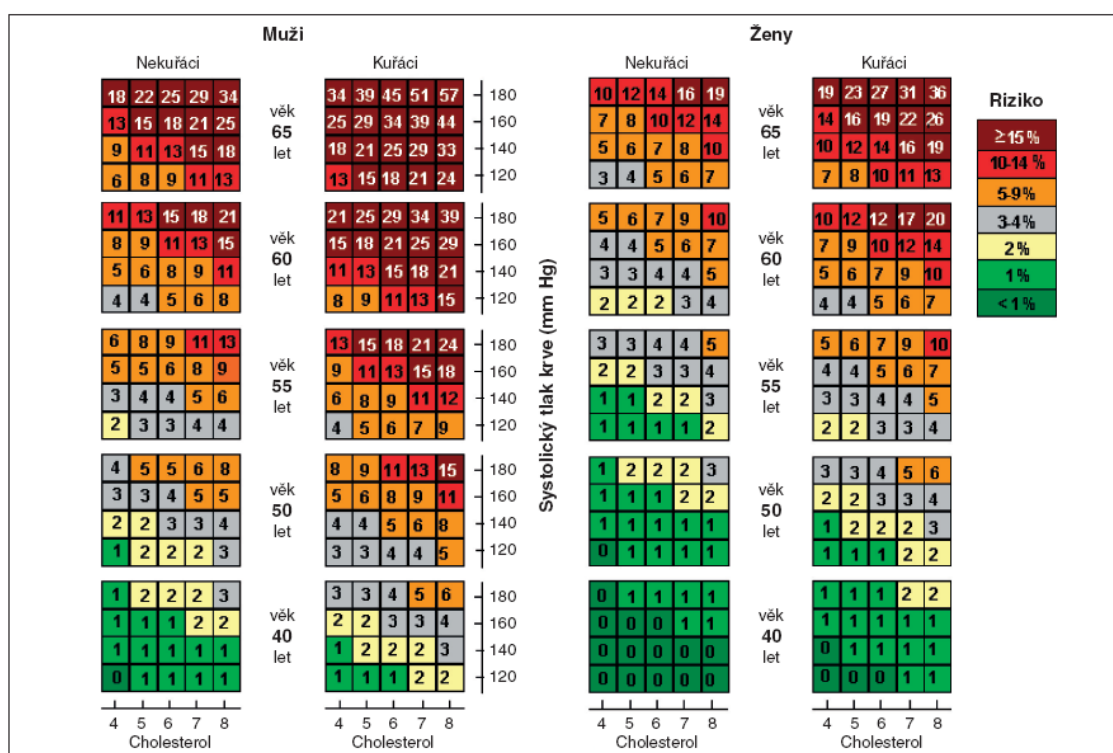
Pro rozhodování o léčbě je zcela zásadní odhadnout riziko rozvoje ICHS nebo jejích komplikací v nejbližší době. Za nejrizikovější jsou samozřejmě považováni především ti jedinci, kteří již ICHS nebo jinou cévní komplikaci aterosklerózy mají. Za vysoce rizikové je třeba považovat ty nemocné, kteří sice ještě nemají manifestní ICHS ani jinou manifestaci aterosklerózy, u kterých jsou však kromě hyperlipoproteinemie přítomny ještě nejméně dva významné rizikové faktory. Naproti tomu především mladí muži a premenopauzální ženy bez dalších rizikových faktorů kromě hyperlipoproteinemie jsou z hlediska rozvoje ICHS v relativně nízkém riziku. V jejich léčbě mají prioritu dietní a režimová opatření, farmakologickou léčbu je vhodné oddálit [16].

Pro stanovení rizika fatální kardiovaskulární příhody a tudíž i pro usnadnění volby optimální léčebné strategie u nemocného s primární hyperlipoproteinemií se používají tzv. *tabulky SCORE* pro Českou republiku, zvláště pro muže a ženy, které zohledňují výšku systolického krevního tlaku, celkovou cholesterolemii, věk i kuřáctví; zvláštní nomogramy jsou pak k dispozici pro diabetiky s HLP [1]. Uvedené barevné nomogramy (viz obrázek 4) vycházejí z mortalitních údajů České republiky a hodnot základních

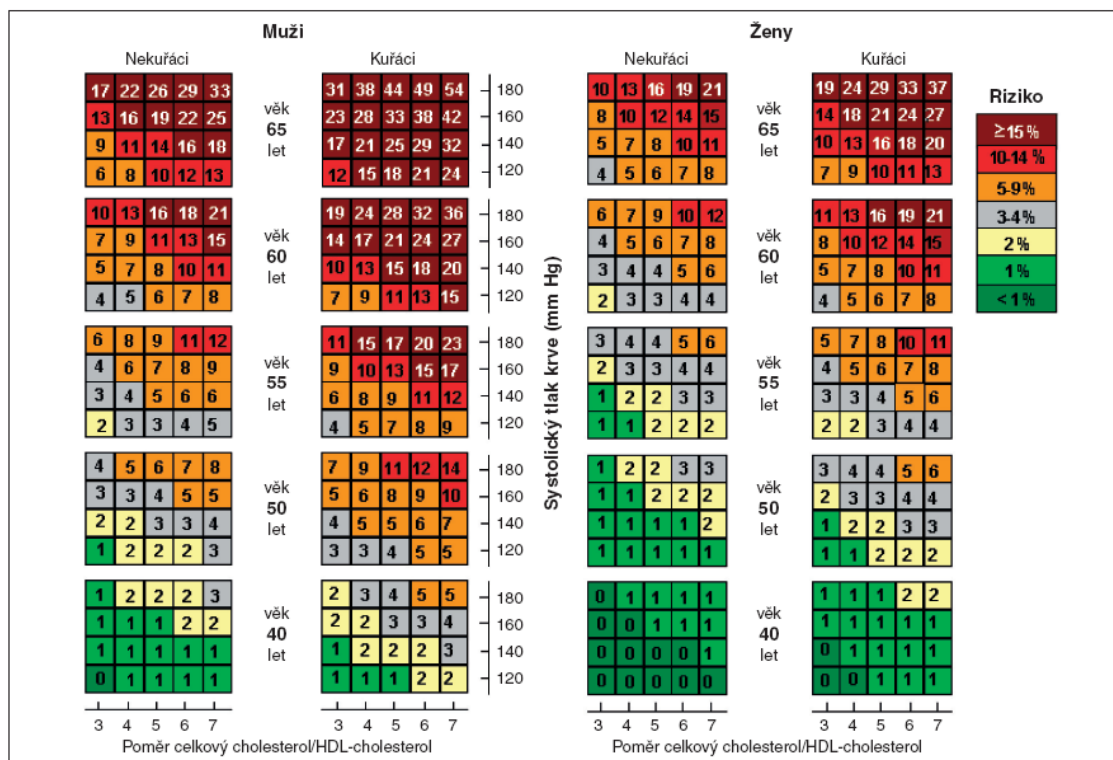
rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, získaných u reprezentativního vzorku české populace [17]. Za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem se považují všechny osoby s kumulací rizikových faktorů, vedoucích k 10letému riziku úmrtí na kardiovaskulární příhodu ve výši $\geq 5\%$ [16].

Obrázek 4: Tabulky SCORE pro Českou republiku

4a 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického krevního tlaku, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků



- 4b 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického krevního tlaku, poměru celkového a HDL-cholesterolu a kuřáckých návyků



3.1.6. KLASIFIKACE HYPERLIPOPROTEINEMIÍ

Hyperlipoproteinemie je možno klasifikovat z několika hledisek. Jednou ze základních možností je dělení na hyperlipoproteinemie primární a sekundární. Velmi jednoduchou, moderní, praktickou a užitečnou metodou je tzv. klasifikace EAS, která dělí hyperlipoproteinemie do tří skupin (hypercholesterolemie, kombinovaná hyperlipidemie a hypertriglyceridemie).

3.1.6.1. Primární a sekundární hyperlipoproteinemie

3.1.6.1.1. Primární, familiární hyperlipoproteinemie

Primárních, geneticky podmíněných hyperlipoproteinemií je převážná většina (přehled viz tabulka 1), někteří autoři hovoří dokonce o tom, že více než 90% všech hyperlipoproteinemií je primárních. Na druhé straně je nutno konstatovat, že na manifestaci primárně podmíněné hyperlipoproteinemie se může podílet řada faktorů zevního prostředí. Rovněž některé další choroby (někdy zjednodušeně uváděné pouze jako příčina sekundární

hyperlipoproteinemie) mohou iniciovat rozvoj hyperlipoproteinemie na podkladě genetického defektu [13].

Tabulka 1: Přehled primárních hyperlipoproteinemií

Familiární deficit lipoproteinové lipázy
Familiární deficit apolipoproteinu C II
Familiární hypercholesterolemie
Polygenní hypercholesterolemie
Familiární kombinovaná hyperlipidemie
Familiární defekt apolipoproteinu B 100
Dysbetalipoproteinemie (hyperlipoproteinemie typu III)
Familiární hypertriglyceridemie
Sporadická hypertriglyceridemie
Familiární hyperalfalipoproteinemie

3.1.6.1.2. Sekundární hyperlipoproteinemie

Sekundární hyperlipoproteinemie (pro přehled viz tabulku 2) vznikají jako důsledek určitého základního onemocnění (často například hypotyreózy u starších žen nebo hepatopatie u nefrotického syndromu u dětí), které alteruje lipidový a lipoproteinový metabolismus a vede ke zvýšení cholesterolu a/nebo triglyceridů v séru. Z terapeutického hlediska je u sekundárních hyperlipoproteinemií nejdůležitější to, že je v první řadě třeba odstranit jejich vyvolávající příčinu a samo ovlivnění lipidů a lipoproteinů dietou či hypolipidemiky není nutné. Nedaří-li se však terapie základního onemocnění, nebo není možná, postupujeme v léčbě hyperlipoproteinemie obdobně jako u poruchy geneticky podmíněné [1,13,15].

Tabulka 2: Přehled sekundárních hyperlipoproteinemií

Příčina sekundární hyperlipoproteinemie	Charakteristika
Diabetes mellitus	↑ triglyceridy, ↓ HDL
Hypotyreóza	↑ cholesterol
Nefrotický syndrom	↑ cholesterol, triglyceridy
Chronická renální insuficience	↑ triglyceridy
Cholestáza	↑ cholesterol
Mentální anorexie	↑ cholesterol
Alkohol (Zieveho syndrom)	↑ triglyceridy (případně i ↑ cholesterol)
Těhotenství	↑ triglyceridy
Léky: diuretika, některé betablokátory, anabolika, gestageny, kortikoidy, imunosupresiva aj.	↑ triglyceridy, ↑ cholesterol, ↓ HDL
Některá další onemocnění: akromegalie, lupus erythematosus, glykogenózy, hepatopatie aj.	↑ triglyceridy, ↑ cholesterol

3.1.6.2. Klasifikace EAS

European Atherosclerosis Society (EAS) předkládá jednoduchou a praktickou klasifikaci poruch lipidového metabolismu, které dělí do tří skupin:

1. Hypercholesterolemie (izolované zvýšení cholesterolu, především LDL)

V této skupině je z praktického hlediska vhodné rozlišovat lehkou (5,2 – 6,5 mmol/l), střední (6,5 – 8 mmol/l) a těžkou (nad 8,0 mmol/l) hypercholesterolemii.

2. Kombinovaná (smíšená) hyperlipidemie (současné zvýšení cholesterolu i triglyceridů, zvýšení LDL i VLDL)

Většina pacientů druhé skupiny spadá do kategorie mírné až středně těžké hyperlipidemie s cholesterolem 5,2 – 8,0 mmol/l a triglyceridy 2,3 – 6,0 mmol/l.

3. Hypertriglyceridemie (izolované zvýšení triglyceridů, VLDL, někdy i lehké zvýšení cholesterolu)

Lehká hypertriglyceridemie (2,3 – 5,0 mmol/l) provází často diabetes mellitus, obezitu a nadbytečnou konzumaci alkoholu a bývá spojena s nízkou koncentrací HDL cholesterolu. Těžká hypertriglyceridemie (nad 11 mmol/l) je obvykle důsledkem kombinace vrozené metabolické poruchy a působení zevních faktorů (dieta, životní styl) [1,13,15].

Tabulka 3: Klasifikace hyperlipoproteinemií podle European Atherosclerosis Society

Klasifikace hyperlipoproteinemií
I. Hypercholesterolemie (izolované zvýšení celkového cholesterolu, převážně na vrub LDL)
II. Kombinovaná hyperlipidemie (současné zvýšení cholesterolu i triglyceridů)
III. Hypertriglyceridemie (izolované zvýšení triglyceridů v kombinaci s normálním cholesterolem)

3.2. TERAPIE HYPERLIPOPROTEINEMIÍ

3.2.1. **CÍLE TERAPIE HYPERLIPOPROTEINEMIÍ**

Cílem léčby hyperlipoproteinemií je snížení rizika koronárních příhod, prostředkem k dosažení tohoto cíle je úprava hladiny krevních lipidů k cílovým hodnotám. Primárním cílem je dosažení cílových koncentrací celkového a LDL-cholesterolu (viz tabulku 4), sekundárním cílem je optimalizace hladiny HDL-cholesterolu a triglyceridů (viz tabulku 5) [15,16].

Tabulka 4: Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu

	Populace obecně	Bez KVO, riziko $\geq 5\%$, DM2, DM1 s MAU*	Přítomnost KVO
Celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l**

KVO – kardiovaskulární onemocnění, DM2 – diabetes mellitus 2. typu, DM1 – diabetes mellitus 1. typu, MAU – mikroalbuminurie

* Průkaz subklinické aterosklerózy u osob s diabetes mellitus je nutno považovat za ekvivalent přítomnosti KVO a tyto osoby mají být léčeny k nižším cílovým hodnotám

** Pacienti s velmi vysokým rizikem by mohli mít prospěch z ještě většího snížení LDL-Ch až k hodnotě do 1,5 mmol/l, při které byla popsána regrese aterosklerózy [17]; za osoby s velmi vysokým rizikem jsou považovány: osoby s přítomností KVO + dalších faktorů: diabetes mellitus, metabolický syndrom, osoby časně po akutním koronárním syndromu, po koronárním bypassu s žilními štěpy

Tabulka 5: Optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triglyceridů (stejně pro všechny kategorie rizika)

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

Léčba hyperlipoproteinemií je léčbou na celý život a nemá vycházet jen z hodnot krevních lipidů. Rozhodnutí o léčbě musí vycházet ze splnění několika předpokladů: jisté a správné diagnózy hyperlipoproteinemie, komplexního klinického vyšetření nemocného, znalosti jeho osobní a rodinné anamnézy a z vyhodnocení výše individuálního rizika ischemické choroby srdeční. Hyperlipoproteinemie probíhá roky, mnohdy desetiletí před tím, než je diagnostikována, a odložení léčby o několik měsíců nemá u naprosté většiny nemocných z hlediska jejich prognózy žádný význam. Platí to především v primární prevenci ICHS. Volba způsobu léčby nemocných s hyperlipoproteinemií závisí na přítomnosti či nepřítomnosti dalších rizikových faktorů ICHS (viz tabulku 6). Zvýšení HDL cholesterolu nad 1,6 mmol/l je tzv. „negativním“ rizikovým faktorem, který snižuje riziko ICHS [15,16].

Tabulka 6: Hlavní rizikové faktory ischemické choroby srdeční

Rizikové faktory (RF)	
Neovlivnitelné RF	Ovlivnitelné RF
osobní anamnéza ICHS nebo jiná časná manifestace aterosklerózy (ischemická CMP, ICHDK...) rodinná anamnéza ICHS nebo jiné manifestace aterosklerózy u příbuzného prvního stupně, muže do 55 a ženy do 65 let mužské pohlaví věk nad 45 let u mužů, nad 55 u žen	hyperlipoproteinemie kouření cigaret arteriální hypertenze diabetes mellitus porucha glycidové tolerance hyperinzulinismus obezita centrálního typu nedostatek tělesné aktivity další, např. trombogenní faktory aj.
	<u>Negativní RF</u> (čím vyšší hodnota, tím lépe): HDL-cholesterol nad 1,6 mmol/l

Léčba hyperlipoproteinemií může být nefarmakologická a/nebo farmakologická. Základem je vždy změna životního stylu, ke které může v indikovaných případech přistoupit i léčba hypolipidemiky. V žádném případě nelze položit rovnítko mezi léčbou hyperlipoproteinemií a podáním hypolipidemika. Nefarmakologická léčba (změna životního stylu) je jediný přístup, který může zásadním způsobem snížit kardiovaskulární mortalitu v celé populaci. Z ekonomického hlediska (ale ani z medicínského) není možné, aby každý, kdo má hyperlipoproteinemii (tedy velká část populace), užíval hypolipidemika. Nefarmakologická léčba není jen úvodem k podání hypolipidemik, jak bývá někdy chápána, ale je základním předpokladem udržení trvalého snížení krevních lipidů u všech nemocných včetně těch, kteří jsou léčeni hypolipidemiky. U velké části nemocných v primární prevenci ICHS by měla být léčbou jedinou, protože je léčbou bezpečnou a nepřináší žádná zdravotní rizika a je také léčbou ekonomicky nejvýhodnější [15].

Terapeutický plán u konkrétního nemocného záleží vždy na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, který jediný komplexně uváží rizika a celkový stav pacienta.

Pro základní orientaci mu může posloužit upravené doporučení Evropských společností pro aterosklerózu, uvedené v tabulce 7 [16].

Tabulka 7: Doporučení pro terapii hyperlipoproteinemií podle Evropských společností pro aterosklerózu

Doporučení pro léčbu hyperlipoproteinemií		
cholesterol	základní opatření	farmakoterapie
5 - 6 mmol/l	dieta a režim	možno v sek. prevenci k dosažení cílových hodnot
6 - 7 mmol/l	intenzivně dieta a režim	možno v sek. prevenci k dosažení cílových hodnot
7 - 8 mmol/l	intenzivně dieta a režim	ANO, při vyšším riziku
8 - 9 mmol/l	intenzivně dieta a režim	ANO

3.2.2. NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Jedná se o soubor opatření, týkajících se životního stylu. Patří k nim především nekuřáctví, fyzická aktivita, normalizace tělesné hmotnosti a změna stravovacích návyků.

Kouření vede k poklesu antiaterogenního ochranného HDL cholesterolu, navíc přímým účinkem na cévní stěnu akceleruje aterosklerózu bez ohledu na koncentraci krevních lipidů. Proto je-li nalezena hyperlipoproteinemie u kuřáka, prvním krokem by měla být snaha o nekouření, léčba hyperlipoproteinemie je až na dalším místě za situace, kdy ani nekouření nestačí ke snížení vysokého rizika ICHS.

Fyzická inaktivita může vést k poklesu ochranného HDL cholesterolu, většinou i k vzestupu LDL cholesterolu a triglyceridů. Často je provázena

i vzestupem tělesné hmotnosti, která sama o sobě většinou indukuje rozvoj hyperlipoproteinemie.

Dostatečná fyzická aktivita tyto metabolické odchylky většinou upravuje. Doporučuje se aerobní cvičení po dobu 20 – 30 minut 4 – 5 x týdně nebo 45 - 60 minut 2 – 3 x týdně. Druh cvičení je třeba přizpůsobit věku pacienta, předchozím onemocněním, fyzické kondici i stavu pohybového jeho ústrojí. Doporučuje se běh, indiánský běh, procházky rychlou chůzí, jízda na kole ale i doma na ergometru, běh na lyžích, plavání, veslování, intenzivní tanec. Cvičení by mělo být pro nemocného příjemné a měl by při něm dosahovat 60 – 75 % maximální tepové frekvence pro daný věk.

Strava bohatá nasycenými (živočišnými) tuky a chudá nenasycenými tuky vede většinou k vzestupu koncentrace LDL cholesterolu i triglyceridů a k poklesu HDL cholesterolu. Podobný efekt stravy na vzestup koncentrace LDL cholesterolu má i nedostatek rostlinné vlákniny a rostlinných sterolů, které mají schopnost omezovat resorpci cholesterolu ze střeva. Je třeba ale znovu zdůraznit, že vnímavost na složení stravy je individuální, do značné míry geneticky podmíněná a projevuje se u někoho více, u někoho méně. Z hlediska populačního ale jsou tyto vlivy zásadně důležité a jejich eliminace v populaci snižuje efektivně a levně mortalitu a morbiditu na kardiovaskulární onemocnění [15].

Dieta doporučovaná pro prevenci ICHS s maximálním zaměřením na léčbu hyperlipoproteinemie, ale i obezity a hypertenze by měla být respektována celou populací jako racionální dieta. Pro nemocné s hyperlipoproteinemiemi je její respektování klíčové. Různé poruchy tukového metabolismu vyžadují v podrobnostech odlišná dietní opatření. Je však možno uvést základní principy, platné obecně. Vycházejí vesměs z diety doporučované Americkou kardiologickou společností (tzv. dieta AHA, stupeň 1). Shrnout je lze do několika následujících bodů:

1. Restrikce kalorií, má-li nemocný nadváhu.
2. Snížení obsahu všech tuků v dietě, tuky by nemělo být hrazeno více než 30% energie. Nasycené (tedy živočišné) tuky nesmí tvořit více než třetinu za den přijatého tuku. Preferujeme nenasycené tuky, z nich pak

- zejména tuky, které obsahují mastné kyseliny s jednou dvojnou vazbou (kyselinu olejovou obsaženou např. v olivovém oleji).
3. Obsah cholesterolu v dietě by neměl být vyšší než 300 mg/den.
 4. Zvýšení obsahu vlákniny.
 5. Zvýšení konzumace potravin s patřičným obsahem některých vitaminů s předpokládaným antioxidačním účinkem. Doporučená dávka zeleniny a ovoce je 400 g/den. Doplňování diety vitaminy v tabletách (A,E,C) ale není obecně doporučováno.
 6. U nemocných s hypertenzí je vhodné omezit sůl na 7 – 8 g/24hod.
 7. Je třeba vyloučit nadměrnou konzumaci alkoholu, zejména u hypertoniků, obézních a u osob s hypertriglyceridemií.

Uvedená dietní a režimová opatření by měla vést u většiny nemocných minimálně k dosažení limitu normální hmotnosti, za kterou je považován BMI (Body Mass Index) do 25 kg/m² [16].

Vhodná dieta by měla být přizpůsobena konkrétnímu typu hyperlipoproteinemie u každého nemocného. Při hypercholesterolemii je nutné omezení nejen živočišných tuků, ale většiny živočišných výrobků, které jsou prakticky vždy bohaté na cholesterol. Čisté bílkoviny nemají sice žádný vliv na krevní lipidy, v potravinách ale „čisté bílkoviny“ neexistují. Živočišné výrobky (masné a mléčné produkty) vždy obsahují kromě bílkovin značné množství cholesterolu a většinou i satureovaných tuků, konzumace živočišných bílkovin proto koncentraci cholesterolu většinou zvyšuje. Příjem rostlinných bílkovin je naopak vázán na příjem vlákniny a nenasycených tuků, konzumace rostlinných bílkovin koncentraci cholesterolu často snižuje. Při hypertriglyceridemii bývá nutné především omezení příjmu kalorií, živočišných tuků, alkoholu a glycidů [15].

Samostatnou kapitolou je vliv **alkoholu** na krevní lipidy a lipoproteiny. Vliv alkoholu na krevní lipidy je do jisté míry kontroverzní. Alkohol zvyšuje HDL cholesterol a malé dávky alkoholu (do 30 g alkoholu za den u mužů, do 15 g za den u žen) mají proto protektivní účinek před ICHS. Méně je známo, že alkohol je velmi častou příčinou sekundárních hyperlipoproteinemií. Vnímavost

k alkoholu je individuální. U geneticky disponovaných osob indukuje alkohol velmi závažné hyperlipoproteinemie s mnohdy extrémními hodnotami triglyceridů a cholesterolu. Enormní vzestup krevních lipidů může způsobit také jednorázový alkoholový exces. Mnohem častěji se ale při chronické konzumaci alkoholu rozvíjí méně závažná forma kombinované hyperlipoproteinemie s mírným nebo středním zvýšením triglyceridů a LDL cholesterolu, současně je ale zvýšen i protektivní HDL cholesterol. Farmakoterapie takovéto alkoholem indukované hyperlipoproteinemie není většinou indikována a také nebývá úspěšná, pokud konzumace alkoholu trvá.

Výhodou dietní léčby je, že je levnější než běžná strava a je bezpečná po celý život. Současně je ale nutné konstatovat, že výraznější změny v oblasti životního stylu je ochotna podstoupit jen malá část osob s hyperlipoproteinemií. To je také mnohdy důvodem častého „neúspěchu“ nefarmakologické léčby. Řada nemocných subjektivně pocituje doporučení a omezení, která jsou spojena s nefarmakologickou léčbou, jako zhoršení kvality svého života. Nejsou proto ochotni vyměnit svůj navyký příjemný a pohodlný životní styl včetně „dobrého jídla“ za dlouhodobou perspektivu zlepšení zdravotního stavu či snížení rizika ICHS. Představa, že tento problém za ně vyřeší užívání léků, je stále ještě v povědomí většiny nemocných [15].

3.2.3. FARMAKOTERAPIE HYPERLIPOPROTEINEMIÍ

Farmakoterapie hypolipidemiky je indikována při neúspěchu léčby nefarmakologické především u nemocných s ICHS a také u nemocných s diabetes mellitus, jejichž riziko koronární příhody je prakticky stejně vysoké. Farmakoterapie je vždy indikována také u dospělých osob s familiární hypercholesterolemií. U ostatních osob v primární prevenci ICHS by měla být farmakoterapie hypolipidemiky zahajována pouze při neúspěchu 3 až 6 měsíců trvající léčby nefarmakologické v případě, že riziko ICHS ve výhledu 10 let přesahuje 20%. Celkové riziko ICHS je dáno součtem jednotlivých rizikových faktorů. Při nízkém riziku ICHS není farmakoterapie indikována ani v případě, že se nedaří dosáhnout cílových hodnot krevních lipidů cestou nefarmakologickou [15].

Farmakoterapie hypolipidemiky nemá bezprostřední přímý vliv na zdravotní stav osob bez ICHS. Snížením hladiny cholesterolu a/nebo triglyceridů se pouze sníží riziko koronární příhody. To má opodstatnění pouze v situaci, kdy je toto riziko vysoké. Snižování již primárně nízkého rizika s vysokou pravděpodobností nepřinese zisk, zvýší se ale náklady na zdravotní péči.

3.2.3.1. Možnosti ovlivnění jednotlivých složek lipidového spektra

Léčebné snahy cílené na hyperlipoproteinemie můžeme rozdělit na tři postupy:

- snížení hladiny cholesterolu vázaného v aterogenních LDL
- snížení hladiny lipoproteinu (a)
- zvýšení protektivního HDL
- snížení hladiny triglyceridů.

Řada zásahů v rámci farmakoterapie vede k ovlivnění více složek spektra.

3.2.3.1.1. Léčiva snižující hladinu LDL-cholesterolu

Zvláštní postavení v lipoproteinovém spektru mají LDL. Na jedné straně jsou důležitým, přímo životodárným zdrojem cholesterolu pro tkáně, na straně druhé se však intenzivně účastní procesu aterogeneze. Již v časně fázi aterogeneze indukuje vyšší hladina LDL-cholesterolu endoteliální dysfunkci. Oxidovaný či jinak modifikovaný LDL-cholesterol totiž stimuluje aktivitu proteinové kinázy C a nukleárního faktoru κB , což vede ke genové transkripci genů kódujících faktory aktivující endotelie, vazoadhezivní molekuly, enzymy spojené s oxidačním stresem, s aktivací hemostázy i zánětu. Prozáznětlivé působení má zásadní charakter – cholesterol, který se v částicích LDL dostal do subendoteliálních vrstev cévní stěny, může být oxidován a tento modifikovaný cholesterol stimuluje monocyty/makrofágy a T-lymfocyty k migraci do subendoteliálního prostoru. Zde pak jsou tyto leukocyty zdrojem řady cytokinů, proteáz, volných radikálů a koagulačních působků. Vedle toho, že

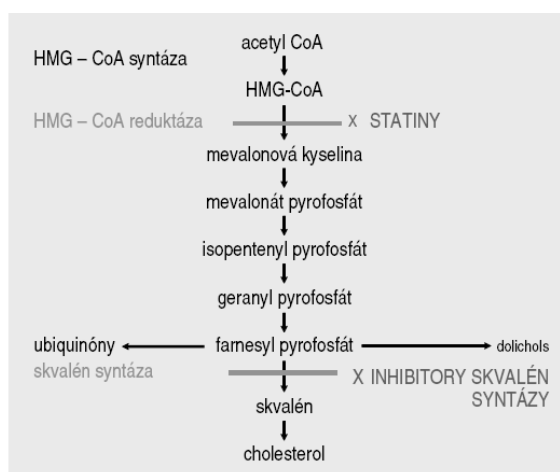
makrofágy a modifikovaný cholesterol jsou substráty vzniku pěnových buněk, mají (spolu s T-lymfocyty) rozhodující úlohu při vzniku nestabilního plátu a trombu. Z těchto důvodů je snížení hladiny cholesterolu vázaného v LDL prvořadým úkolem [14].

V této skupině jsou dostupné statiny, dále léky inhibující resorpci žlučových kyselin a léky blokující resorpci cholesterolu. Ve vývoji jsou nové inhibitory HMG-CoA reduktázy, tzv. superstatiny, agonisté hepatálního receptoru X, látky stimulující receptor LDL, inhibitory skvalén-syntázy či inhibitory mikrozomálního transportního proteinu (MTP) [2].

3.2.3.1.1.1. INHIBITORY SYNTÉZY CHOLESTEROLU

Zatím nejúčinnější cestou, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra, zejména hladinu LDL-cholesterolu, je blokáda syntézy cholesterolového jádra. Zabrzdit syntézu je nutno již v časných fázích steroidogeneze tak, aby nedošlo k nežádoucímu hromadění toxického prekursoru. V praxi jsou užívány inhibitory hydroxymetylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, statiny, a ve vývoji jsou inhibitory skvalén-syntázy, inhibující poslední větev syntézy cholesterolu a neovlivňující tvorbu ostatních produktů řetězce steroidogeneze (obrázek 5) [2].

Obrázek 5: Mechanismus účinku statinů a inhibitorů skvalén-syntázy



3.2.3.1.1.1.1. STATINY

Během posledních 25 let byla podána řada důkazů o přínosu statinů v rámci primární a sekundární prevence rozvoje a komplikací aterosklerózy, a jsou proto v současnosti právem nejužívanějšími hypolipidemiky. Statiny jsou dnes standardní součástí léčby pacientů s dyslipidemií, diabetem mellitem, ischemickou chorobou srdeční nebo jinou manifestací aterosklerózy. Existuje rozsáhlá dokumentace jejich pozitivních účinků v prevenci závažných komplikací aterosklerózy i u osob s relativně nízkými hladinami sérového cholesterolu. V kardiologii statiny nacházejí nové indikace, např. u akutního koronárního syndromu, srdečního selhání nebo chlopenních vad. Je pochopitelné, že tato léková skupina přitahuje pozornost. Zpočátku byla celá oblast hypolipidemik záležitostí úzkého kruhu odborníků, kteří na „cholesterol věřili“. Záplava důkazů z klinických studií však během relativně krátké doby udělala ze statinů jednu z nejsledovanějších skupin léčiv a jejich objevení je svým významem někdy srovnáváno s objevem antibiotik [18]. Statiny skutečně dokáží předcházet úmrtím z kardiovaskulárních příčin a současně omezují počty infarktů myokardu a dalších komplikací aterosklerózy [19].

V současné době je dostupných šest molekul statinů: **atorvastatin**, **fluvastatin**, **lovastatin**, **pravastatin**, **rosuvastatin** a **simvastatin** [14].

3.2.3.1.1.1.1.1. ÚČINKY STATINŮ

Přestože se liší strukturou a účinností, základní mechanismus působení je u všech statinů stejný. Blokáda klíčového enzymu endogenní biosyntézy cholesterolu, hydroxymetylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, vede k nitrobuněčnému nedostatku cholesterolu, který se projeví nárůstem počtu receptorů pro LDL cholesterol na povrchu buněčné membrány. Cholesterol „škodící“ v krevním řečišti se rychleji přesouvá do nitrobuněčného prostoru, kde je využit [18].

Rozdíl v potenciálu jednotlivých zástupců statinů snížit LDL-cholesterol je dán různou schopností blokovat aktivitu reduktázy a v délce této blokády. Při

zvažování poměru účinku, rizika nežádoucích účinků a ceny vychází u nás nejvýhodněji atorvastatin.

V posledních letech je patrný trend ke zvyšování léčebných dávek. Řada autorů poukazuje na to, že hlavním vodítkem by neměla být cílová, tedy vysoká dávka statinu, ale cílová hladina LDL-cholesterolu. Obecně platí, že každé zdvojnásobení dávky je sledováno asi 6% snížením hladiny LDL-cholesterolu [14].

Vedle poklesu LDL-cholesterolu snižují statiny též triglyceridemie. Mechanismus snižování hladiny triglyceridů není dosud jednoznačně vysvětlen, uvažuje se především o snížení syntézy VLDL v játrech a současně zvýšené clearance na triglyceridy bohatých prekurzorů LDL částic cestou LDL receptoru [18]. Efekt na pokles hladiny triglyceridů je výrazně závislý na genotypu. U pacientů s hodnotami nad 2,8 mmol/l je pokles triglyceridemie výrazný, naopak při hodnotách nízkých je dopad zanedbatelný. Dále se zdá, že absolutní pokles triglyceridemie ovlivní také vlastní délka blokády reduktázy během 24hodinového cyklu: déle působící atorvastatin a rosuvastatin mají efekt výraznější [14].

Účinek statinů na HDL-cholesterol není výrazný.

Statiny však mají i široké spektrum účinků, které nelze jednoduše vysvětlit poklesem hladiny cholesterolu. Tyto účinky jsou souhrnně označovány jako **nelipidové** nebo tzv. **pleiotropní**. Mezi nejdůležitější nelipidové účinky statinů bývají řazeny následující pochody:

- ovlivnění funkce endotelu,
- protizánětlivé působení,
- antitrombotický efekt,
- antioxidační účinek,
- antiproliferativní efekt.

Tyto účinky se uplatňují především v aterogenezi, pravděpodobně však stojí v pozadí za vysoce příznivým působením této lékové skupiny u akutních koronárních příhod díky snižování LDL-cholesterolu [18].

Přehled nelipidových účinků statinů včetně jejich potencionální prospěšnosti přináší tabulka 8.

Tabulka 8: Nelipidové účinky statinů a jejich potencionální prospěch [20]

účinek	prospěch
zvýšení exprese a aktivity eNOS – zvýšení syntézy NO inhibice oxidace LDL cholesterolu	zlepšení endoteliální dysfunkce
snížení hladiny CRP snížení sérových hladin TNF- α a IL-1 snížení exprese ICAM-1 blokáda LFA-1 – snížení počtu a aktivity buněk zánětu	snížení zánětlivé odpovědi
inhibice migrace a proliferace arteriálních myocytů inhibice růstu makrofágů snížení produkce metaloproteináz	stabilizace aterosklerotického plátu
snížení produkce zánětlivých cytokinů z adipocytů zlepšení transportu glukózy a inzulínu úpravou ED	zlepšení inzulínové rezistence
zvýšení aktivity α -sekretázy – snížení tvorby amyloidních plaků	zpomalení rozvoje demence
zvýšení exprese genu pro BMP-2 – zvýšení tvorby kostní tkáně – zvýšení koncentrace sérového osteokalcinu	zmírnění osteoporózy
Vysvětlivky	
NO	oxid dusnatý
eNOS	endoteliální NO syntáza
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins)
CRP	C-reaktivní protein
TNF- α	tumor nekrotizující faktor- α
IL-1	interleukin-1
ICAM-1	mezibuněčné adhezivní molekuly-1 (intercellular adhesion molecules-1)
LFA-1	leukocytární funkční antigen-1
ED	endoteliální dysfunkce
BMP-2	kostní morfogenetický protein-2 (bone morfogenetic protein-2)

Tyto biologické vlastnosti statinů se mohou u jednotlivých zástupců lišit, ale vzhledem k současným nejednoznačnostem panujícím v otázce významnosti těchto extralipidových vlivů, nelze jednotlivé statiny v současnosti na základě míry „pleiotropních účinků“ rozlišit [18].

3.2.3.1.1.1.2. INDIKACE STATINŮ

Hlavní indikací statinů i nadále zůstává hypercholesterolemie nebo smíšená dyslipidemie s převahou hypercholesterolemie u pacientů s manifestní aterosklerózou nebo s vysokým rizikem aterotrombotických komplikací. Potvrzením správnosti podávání statinů v této indikaci je v roce 2003 publikovaná rozsáhlá metaanalýza několika desítek studií. Autoři této práce závěrem konstatují, že dostatečně agresivní a dlouhodobá terapie statiny

snižuje riziko kardiovaskulárních příhod o 61% a riziko ischemické cévní mozkové příhody o 17% [18, 21].

Kromě „tradiční“ indikace dlouhodobé prevence vzniku a rozvoje aterosklerózy se v posledních letech vynořují stále nové důvody, proč by terapie statinem měla být zvážena. Možná i proto je pochopitelný vzestup zájmu kardiologů, diabetologů a dalších odborností o léčbu statiny. Zejména v kardiologických ambulancích se statiny začínají ve srovnání s minulostí používat stále více [18].

3.2.3.1.1.1.1.3. *KLINICKÉ STUDIE*

V současné době „medicíny založené na důkazech“ nelze vynechat výsledky významných klinických studií.

Klinický efekt léčby statiny byl prověřen jak v primárně, tak v sekundárně preventivních studiích. Dokumentován byl pokles mortality i morbidity. Metaanalýza řady studií ukázala, že pokles LDL-cholesterolu, který je při léčbě statiny průměrně 25 – 36%ní, je následován 24 – 37%ním poklesem kardiovaskulární úmrtnosti. Tedy každé procento poklesu LDL-cholesterolu je sledováno opět jednoprocenním poklesem úmrtí z cévních příčin, resp. pokles LDL-cholesterolu o jeden mmol/l vede ke 24%nímu poklesu kardiovaskulární mortality [22].

3.2.3.1.1.1.1.3.1. Primárně preventivní klinické studie

Studie **AFCAPS/TexCAPS** (*The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) zkoumala lovastatin proti placebo u pacientů s nízkým až středním rizikem, jejichž hladiny lipidů dosahovaly průměrných hodnot, pouze HDL-cholesterol byl snížen. Ve skupině léčené lovastatinem (20–40 mg) byl zjištěn 37% pokles výskytu koronární příhody. Příznivý klinický efekt byl provázen očekávanou redukcí hladiny celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu (18 % resp. 25 %), naopak HDL-cholesterol vzrostl o 6 % a triacylglyceroly poklesly o 15 % [23].

Skotská studie **WOSCOPS** (*The West of Scotland Coronary Prevention Study*) pracovala s rizikovější populací: zařazení měli vyšší vstupní hladinu cholesterolu (7,0 mmol/l) a LDL-cholesterolu (5,0 mmol/l). Pravastatin ve fixní dávce 40 mg v porovnání s placebem snížil cholesterol o 20 %, LDL-cholesterol o 26 %. Samotná dietní léčba s placebem nepřinesla signifikantní ovlivnění hladin lipidů. Riziko nefatálního IM a koronární příčiny úmrtí pokleslo v souvislosti s medikací pravastatinem o 31 %. Kardiovaskulární mortalita se snížila o 32 %, stejně tak statisticky významný byl pokles celkové mortality (22%) [24].

Obě tyto primárně preventivní studie zřetelně doložily, že podávání statinů má očekávaný příznivý vliv na hladiny lipoproteinů a současně oddaluje u zdravých osob manifestaci ischemické choroby srdeční (ICHS) [1].

3.2.3.1.1.1.3.2. Sekundárně preventivní klinické studie

Studie užití statinů v sekundární prevenci lze členit na ty, v nichž byli zařazení nemocní s normální hladinou cholesterolu (CARE, LIPID, GREACE), a na studie u nemocných s primárně diagnostikovanou hypercholesterolemií (4S, AVERT).

Studie **CARE** (*Cholesterol And Recurrent Events trial*) zahrnuje 4159 nemocných se zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu (3,6 mmol/l). Nemocní byli léčeni pravastatinem v dávce 40 mg nebo placebem. Pravastatin snížil počet kardiovaskulárních úmrtí o 24 %. Průměrná koncentrace LDL-cholesterolu poklesla o 28 %, celkový cholesterol byl redukován o 20 %, triacylglyceroly o 14 % a HDL-cholesterol se o 5 % zvýšil. Zajímavé je, že snížena byla i incidence cévních mozkových příhod (o 27 %). Celková mortalita se významně nelišila [25].

Největší statinovou studií je studie **LIPID** (*The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*), která sledovala podobné spektrum nemocných jako studie CARE, ale s vyšší vstupní hladinou celkového cholesterolu (5,6 mmol/l) a LDL-cholesterolu (3,9 mmol/l). Pacienti byli léčeni 40 mg pravastatinu nebo placebem. Počet úmrtí na ischemickou chorobu

srdeční byl snížen o 24 %, celková mortalita o 22 %, počet nutných chirurgických revaskularizací snížen na pravastatinu o 22 %, výskyt IM o 29 %. Hladina LDL-cholesterolu se snížila o 25 %, celkový cholesterol o 18 %, triacylglyceroly o 11 %. Tato studie vyvrátila spekulace o možném nárůstu úmrtí z nekardiálních příčin při léčbě statiny, které vznikly na základě dřívějších intervenčních a epidemiologických studií s hypolipidemiky, které měly za cíl modifikaci hladiny cholesterolu [26].

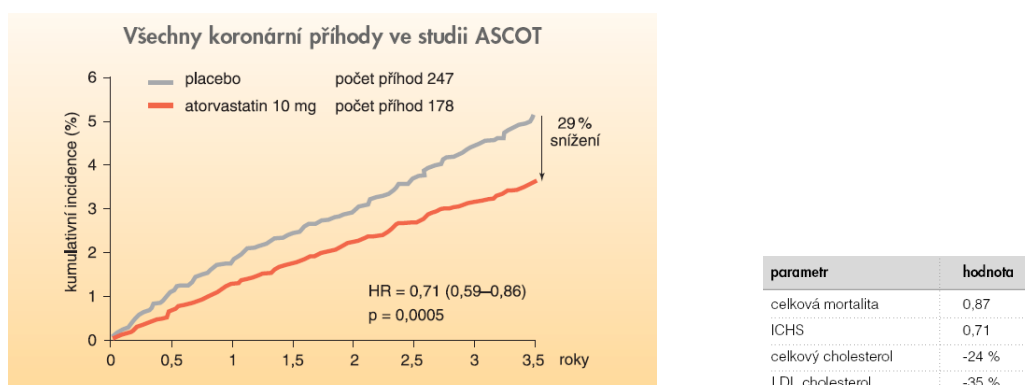
Velká sekundárně preventivní studie se simvastatinem **4S** (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) přinesla definitivní a jasné důkazy o prospěšnosti statinů u pacientů s vysokou hladinou LDL-cholesterolu (4,9 mmol/l) v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS). Zařazeno bylo 4444 pacientů ve věku 35–70 let s anamnézou anginy pectoris nebo IM, nemocní byli randomizováni k léčbě 20–40 mg simvastatinu. Aktivní léčbou bylo dosaženo snížení LDL-C o 35 %, celkového cholesterolu o 25% a TG o 10 %. Celková mortalita se snížila o 30 % a kardiovaskulární mortalita o 42 %. Analýza výsledků studie 4S ukázala, že u nemocných s ICHS mají z léčby stejný prospěch muži i ženy bez ohledu na věk. Vzhledem k vyššímu výskytu ICHS ve vyšším věku je absolutní dopad léčby na starší populaci větší. Studie 4S byla první studií, která jednoznačně doložila přínos léčby simvastatinem na pokles mortality [27].

Ve studii **AVERT** (*Atorvastatin Versus Revascularization Treatment*) pacienti průměrného věku 59 let s ICHS (stabilní anginou pectoris) a s izolovaným zvýšením LDL-cholesterolu (3,9 mmol/l) podstoupili buď angioplastiku s „obvyklou následnou péčí“, anebo konzervativní terapii, tj. agresivní hypolipidemickou léčbu 80 mg atorvastatinu. LDL-cholesterol klesl v atorvastatinové skupině na 2 mmol/l (versus 3,1 mmol/l ve skupině s angioplastikou). Ve skupině léčené atorvastatinem bylo o 36 % méně ischemických příhod než ve skupině revaskularizovaných. Na základě studie lze konstatovat, že u nemocných se stabilní anginou pectoris, s nízkým rizikem, je agresivní hypolipidemická medikace atorvastatinem stejně efektivní jako angioplastika [28].

Zajímavé jsou výsledky studie **GREACE** (*The Greak Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation*). V této studii bylo 1600 nemocných s ICHS randomizováno do větve léčené atorvastatinem v dávce 10–80 mg denně s cílem dosáhnout hladiny LDL-cholesterolu nižší než 2,6 mmol/l nebo do větve „obvyklé“ péče. U nemocných léčených statinem poklesla celková (o 43 %) a kardiovaskulární mortalita (47 %), stejně jako riziko nefatálního infarktu a iktu [29,30].

Klinická studie **ASCOT-LLA**, ve které byli nemocní s dobře kontrolovanou hypertenzí a normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami cholesterolu randomizováni do skupiny s atorvastatinem v základní dávce 10 mg a skupiny s placebem, prokázala, že atorvastatin u těchto pacientů snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod i cévních mozkových příhod [31]. Výsledky jsou patrné z obrázku 6 [32].

Obrázek 6: Výsledky klinické studie ASCOT-LLA



Výsledky všech významných klinických studií jednoznačně opodstatňují užití statinů, a to z mnoha aspektů. V souvislosti s jejich užíváním potvrdily rozsáhlé studie významné snížení koronárních příhod. Také bylo doloženo, že statiny brání vzniku nových příhod u nemocných po překonaném infarktu myokardu nebo epizodě nestabilní anginy pectoris. Některé studie prokázaly i snížení celkové mortality (4S, LIPID). Primární efekt, který je zodpovědný za tyto pozitivní výsledky, je snížení nízkodenzitního (LDL) cholesterolu [33].

3.2.3.1.1.1.1.3.3. Klinické studie v geriiatrii

Většina pacientů, kteří se účastnili výše popsaných klíčových studií se statiny, byla středního věku (a převážně mužského pohlaví). Dlouho zůstávalo otázkou, jaké je využití závěrů těchto studií pro populaci pacientů starších 70 let. Až výsledky studie PROSPER (*The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) a také analýza podskupiny starších pacientů účastnících se Heart Protection Study potvrdily, že léčba statiny snižuje koncentraci LDL-cholesterolu a riziko ICHS stejně efektivně ve vyšším i mladším věku [34,35,36].

Studie PROSPER proběhla u nemocných ve věku 70 – 82 let s existujícím vaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem jeho vzniku. Podáváním 40 mg pravastatinu bylo dosaženo snížení LDL-cholesterolu o 34 %, došlo ke snížení kardiovaskulárních příhod o 19 % a kardiovaskulární mortalita klesla o 24 % [34].

MRC/BHF Heart Protection Study – této významné studie se účastnilo 20536 dospělých s velmi vysokým rizikem koronární příhody ve věku 40 až 80 let, z toho 5806 pacientů ve věku 70 let a starších. Byli randomizováni k léčbě 40 mg simvastatinu nebo placebo a jejich vstupní hladina celkového cholesterolu byla alespoň 3,5 mmol/l. Léčba simvastatinem snížila kardiovaskulární mortalitu (17 %) i celkovou mortalitu (12 %) ve všech podskupinách (diabetici, muži, ženy), snížil se i výskyt cévních mozkových příhod (27 %), přičemž u podskupiny seniorů byla pozorována redukce rizika odpovídající výsledkům u mladších pacientů [35].

I když výše uvedené klinické studie potvrdily, že léčba statiny je obdobně prospěšná u rizikových pacientů starších věkových kategorií jako u rizikových pacientů středního věku, přesto jsou statiny v léčbě u seniorů indikovány méně než u mladších pacientů a trvají pochybnosti kolem bezpečnosti, tolerability a dokonce efektivity léčby [36].

3.2.3.1.1.1.1.4. ROZDÍLY MEZI JEDNOTLIVÝMI STATINÝ

Rozdíly v chemické struktuře se odrážejí v lipofilii nebo hydrofilii, čímž se statiny od sebe liší. Lipofilní jsou lovastatin, simvastatin, atorvastatin, hydrofilní je pravastatin a fluvastatin. Hydrofilní statiny snáze prostupují hematoencefalickou bariérou, proto mohou spíše způsobit nespavost, i když se jedná o velmi vzácný nežádoucí efekt statinů.

Nejúčinnějším dostupným statinem je atorvastatin, který je schopen 52–55% redukce hladiny LDL-cholesterolu v dávce 80 mg, zatímco pravastatin a fluvastatin v nejvyšších doporučených dávkách snižují LDL o přibližně 35 %, simvastatin a lovastatin v maximálních dávkách dosahují o 6–12 % vyššího efektu (celkově o 41–47 %) [19].

3.2.3.1.1.1.1.5. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY STATINŮ

Monoterapie statiny i jejich obvyklé kombinace u kardiaků jsou spojeny s minimem nežádoucích účinků. Nicméně je nutno sledovat, zda nevzniká vlivem jejich podání toxicita pro jaterní parenchym a svalstvo. Trojnásobné zvýšení jaterních enzymů se vyskytuje u 1 % léčených. Vzácnější je navození myopatie projevující se svalovou bolestí, se zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy. Vyskytuje se u 1 z 1000 léčených pacientů, její vznik závisí na podávané dávce statinu a může vést k rhabdomyolýze a renálnímu selhání. Nejčastěji bývá navozena zvýšením hladiny statinu při lékových interakcích.

Myopatie je nepochybně nejvýznamnějším nežádoucím účinkem statinů, prezentuje se bolestmi ve svalu – myalgií a/nebo vzestupem kreatinfosfokinázy. Tento nežádoucí účinek lze očekávat až u 5 % léčených. Klinické projevy jsou různé – od svalové slabosti po bolest stálou nebo charakteru svalové křeče. Manifestovat se může i „chřipkovými“ příznaky (myalgie, celková nevykonnost, artralgie, zvýšené markery zánětu). Někteří nemocní mají obtíže v klidu, jiným se manifestují v souvislosti s fyzickou aktivitou. Většina těchto příznaků přichází během prvního měsíce podávání, pouze ojediněle vzniká oddáleně. Mezi predisponující faktory vzniku myopatie patří: stáří – lidé nad 65 let a zejména nad 80 let, astenie, kuřáctví, multisystémové poškození s mnohočetnou

medikací. Největší nebezpečí vzniká možnou interakcí s cyklosporinem, fibráty (zejména gemfibrozilem), makrolidovými antibiotiky (erytromycin, klaritromycin), některými antimykotiky (ketokonazol, itrakonazol), verapamilem, amiodaronem, niacinem a velkým množstvím šťávy z grapefruitu a alkoholu. V případě nediodagnostikované myopatie provázené elevací kreatinkinázy hrozí potenciálně fatální rhabdomyolýza s myoglobinurií a akutním renálním selháním na podkladě nekrózy. Nutno konstatovat, že případy fatální rhabdomyolýzy jsou u léčených extrémně vzácné – méně než 1 úmrtí na milión preskripcí. Pouze u cerivastatinu byl tento poměr vyšší, a to nejen v kombinaci s gemfibrozilem. U ostatních pěti užívaných statinů se frekvence hlášených „svalových“ příhod neliší.

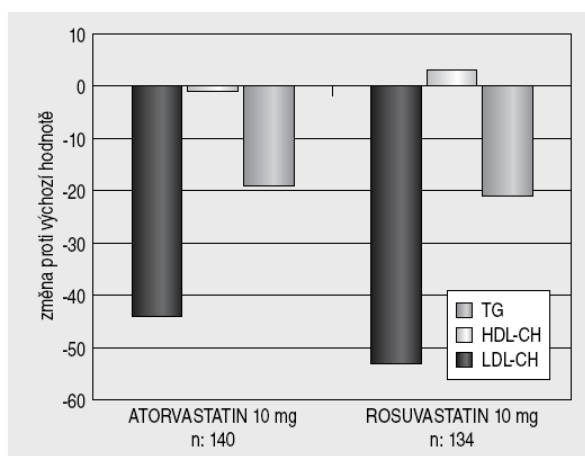
Dalším možným nežádoucím účinkem podání statinů je zvýšení hladin hepatálních aminotransferáz (v 0,5–2 % případů), které je závislé na podané dávce léku. Pravděpodobně se nejedná o pravou hepatotoxicitu [37,38,39].

3.2.3.1.1.1.1.6. *NOVÉ STATINY (SUPERSTATINY)*

Bohužel léčba dostupnými statiny často nevede k dosažení cílových hodnot. To je jedním z důvodů, proč je netrpělivě očekávána nová generace statinů, někdy neskromně označovaná též jako superstatiny. Jejich výhodou je výraznější efekt na snížení LDL-cholesterolu a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu. Mechanismus účinku je stejný, zachován je i vztah mezi dávkou a účinkem, tzv. pravidlo šesti: každé zdvojnásobení dávky vede k dalšímu snížení hladiny LDL-cholesterolu o 6 % [2].

Rosuvastatin je nejnovějším statinem, u kterého preklinické i klinické studie ukázaly silný hypolipidemický účinek slibující spolehlivé dosažení cílových hodnot [40]. Jeho předností je velká terapeutická šíře - v denní dávce 1 mg snižuje LDL-cholesterol o 34 %, v dávce 80 mg pak o 65 %. Ve srovnání s atorvastatinem poklesla po 12 týdnech terapie hladina LDL-cholesterolu u nemocných s primární hypercholesterolemií po rosuvastatinu výrazněji (při dávce 10 mg o 50 % vs 39 %), stejně jako hladina HDL-cholesterolu, ovlivnění triglyceridemie se nelišilo (obrázek 7) [41].

Obrázek 7: Srovnání účinku atorvastatinu a rosuvastatinu na jednotlivé frakce lipidů po roce léčby



Mnohočetná srovnání umožnila studie **STELLAR**, ve které bylo 2431 pacientů randomizováno na jednotlivé dávky rosuvastatinu (10, 20, 40 nebo 80 mg), atorvastatinu (10, 20, 40 nebo 80 mg), simvastatinu (10, 20, 40 nebo 80 mg), nebo pravastatinu (10, 20 nebo 40 mg). Po 6 týdnech léčby byla provedena mnohočetná analýza, která ukázala, že rosuvastatin snížil hladiny LDL cholesterolu v průměru o 8,2 % více než atorvastatin, o 26 % více než pravastatin a o 12–18 % více než simvastatin [42].

Rosuvastatin má výraznou hepatoselektivitu, a není tedy významně vychytáván jinými tkáněmi. Vzhledem k tomu, že molekula rosuvastatinu je hydrofilní, riziko myopatií je minimální. Díky tomu, že rosuvastatin je vylučován ledvinami v nezměněné podobě, bylo dokumentováno, že se neobjevují interakce na cytochromovém systému. Biologický poločas eliminace rosuvastatinu (20 hodin) je nejdelší mezi současně používanými statiny [40].

Druhý z nové generace statinů je **pitavastatin**. Ten se zdá být účinnější zejména v ovlivnění hypertriglyceridemie i LDL cholesterolu. Molekula však je lipofilní, takže lze očekávat obdobnou frekvenci výskytu myopatií jako u první generace statinů. Díky tomu, že byl vyvinut v Japonsku a byl dosud testován pouze na asijské populaci, lze očekávat jeho registraci až za několik let [2].

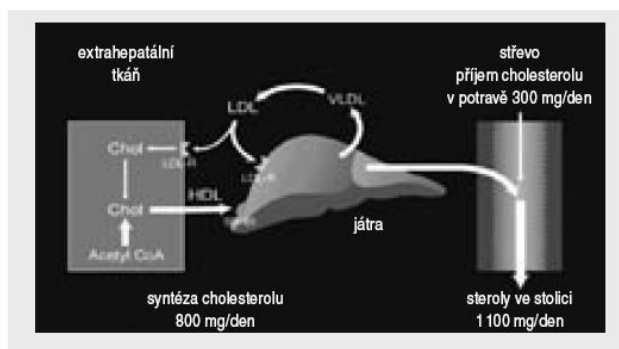
3.2.3.1.1.1.2. INHIBITORY SKVALÉN-SYNTÁZY

V biosyntéze cholesterolu hraje skvalén-syntáza velmi důležitou úlohu. V preklinických studiích inhibitory tohoto enzymu (např. ER-27856 či YM53601) prokázaly větší efekt na pokles hypercholesterolemie než srovnávané statiny. Bohužel tato skupina léků teprve vstupuje do fáze klinického zkoušení [2].

3.2.3.1.1.2. LÉKY INHIBUJÍCÍ RESORPCI ŽLUČOVÝCH KYSELIN

Žlučové kyseliny hrají důležitou úlohu v udržování homeostázy cholesterolu. V játrech jsou syntetizovány z cholesterolu a ve žluči jsou vylučovány do duodena, kde pomáhají v trávicím pochodu. Poté jsou v distálním ileu vstřebány a dostávají se zpět portálním oběhem do jater. Vzhledem k tomu, že žlučové kyseliny jsou hlavní eliminační cestou cholesterolu z těla, může zabránění reabsorpce žlučových kyselin výrazně snížit hladinu cholesterolu (obrázek 8).

Obrázek 8: Příjem, syntéza a vylučování cholesterolu



Zamezení vstřebání žlučových kyselin lze zajistit dvojím způsobem. Prvým je více než třicet let zavedený postup užívající pryskyřice s afinitou ke žlučovým kyselinám, které blokují jejich zpětné vstřebání. Druhý způsob je založen na inhibici transportního systému v ileu (ileal Na⁺/bile acid cotransporter – IBAT), umožňujícího vstřebání žlučových kyselin ve střevě [2].

3.2.3.1.1.2.1. PRYSKYŘICE

Desítky let zavedeným hypolipidemikem, u něhož byl jako u jednoho z prvních dokumentován pokles kardiovaskulární mortality a morbidity, byl inhibitor resorpce žlučových kyselin **cholestyramin**. Novější pryskyřici na stejném principu je **colestipol** či **colestimid**.

Princip léčby spočívá v navázání žlučových kyselin na nevstřebatelné polymery, které jsou pak vyloučeny stolicí. Při novotvorbě žlučových kyselin v játrech je spotřebováván cholesterol, jeho množství v hepatocytech klesá a zvyšuje se exprese receptorů LDL. Standardním mechanismem je pak vychytán LDL z plazmy a koncentrace LDL-cholesterolu klesá. Tento postup vhodně doplňuje léčbu jinými hypolipidemiky, zejména statiny, kdy tato kombinace nahrazuje potřebu vysokých dávek hypolipidemik. Nevýhodou je špatná tolerance (zácpa a jiné gastrointestinální potíže) a nízká compliance pacientů. Proto byly vyvinuty nové, specifitější polymery. Příkladem je **colesevelam** se sofistikovanou strukturou polymeru vytvářející kapsy. Do nich se pak váží žlučové kyseliny, ale nedochází k vazbě ostatních lipofilních látek, například vitaminů a léků. Dlouhodobá tolerance léku je velmi dobrá. Pokles hladiny LDL cholesterolu je možno očekávat kolem 20 % a vzestup HDL cholesterolu kolem 8 %.

3.2.3.1.1.2.2. INHIBITORY IBAT

Druhou skupinou jsou inhibitory transportního systému žlučových kyselin v ileu, tzv. inhibitory IBAT (IBAT – ileal Na⁺/bile acid cotransporter). Tato skupina látek je zatím ve stadiu zkoušení. Dá se očekávat lepší snášenlivost a srovnatelný hypolipidemický efekt jako u pryskyřic [2].

3.2.3.1.1.3. LÉKY BLOKUJÍCÍ RESORPCI CHOLESTEROLU

Příjem cholesterolu v potravě se podílí na denní spotřebě cholesterolu menší částí, většina je syntetizována de novo v játrech. Proto jednostranný zásah do vstřebávání cholesterolu bývá kompenzován zvýšenou syntézou a optimálním způsobem je tak kombinace postupů snižujících resorpci a

současně snižujících novotvorbu v játrech. Absorpce cholesterolu ve střevě kolísá mezi 20–80 %. Řada složek potravy (rostlinné steroly, polysacharidy, lecitin aj.) či genetické faktory (zejména polymorfizmy apolipoproteinů) ovlivňují vstřebávání [2].

3.2.3.1.1.3.1. ROSTLINNÉ STEROLY

Struktura rostlinných sterolů a stanolů je podobná struktuře cholesterolu a díky tomu interferují s transportními mechanizmy vstřebávání a snižují plazmatickou hladinu cholesterolu. Zvýšení příjmu fytosterolů (sitostanol či sitosterolu) v obohacených pokrmových tucích (např. Flora pro activ) je schopno redukovat až o 85 % příjem cholesterolu. Tento pokles se odrazí ve snížení cholesterolemie o 10 – 20 % a hladiny LDL cholesterolu asi o 15 %. Léčba je dobře snášena a je vhodná i u dětí. Antiaterogenní efekt byl zatím dokumentován pouze v experimentu [2,14].

3.2.3.1.1.3.2. EZETIMIB

Ezetimib je nový vysoce selektivní inhibitor vstřebávání cholesterolu ve střevě, který je již několik let klinicky používán v USA, v několika zemích EU a je registrován i v České republice [43].

Ezetimib selektivně inhibuje absorpci cholesterolu v kartáčovém lemu membrány enterocyту. Blokáda vstřebávání je důsledkem přímého účinku léčiva na transportní protein Niemann-Pick C1 Like Protein 1 (NPC1L1). Tento protein, který hraje v resorpci cholesterolu klíčovou roli, je přítomen zejména v proximální části tenkého střeva a v duodenu, tedy v místech maximálního vstřebávání cholesterolu. Blokáda je selektivní a vysoce účinná, takže je absorpce inhibována až z 92–96 %, aniž by bylo ovlivněno vstřebávání žlučových kyselin nebo jiných tuků či steroidů. Díky enterohepatálnímu oběhu cholesterolu, který má asi 4x větší obrát, než je příjem cholesterolu v potravě, je účinek ezetimibu do velké míry nezávislý na příjmu cholesterolu v potravě. To znamená, že účinek je zachován i při přísné antiaterogenní dietě. Vlastní pokles absorpce cholesterolu může být provázen kompenzatorním zvýšením biosyntézy cholesterolu v játrech, z tohoto důvodu je zvláště výhodné ezetimib

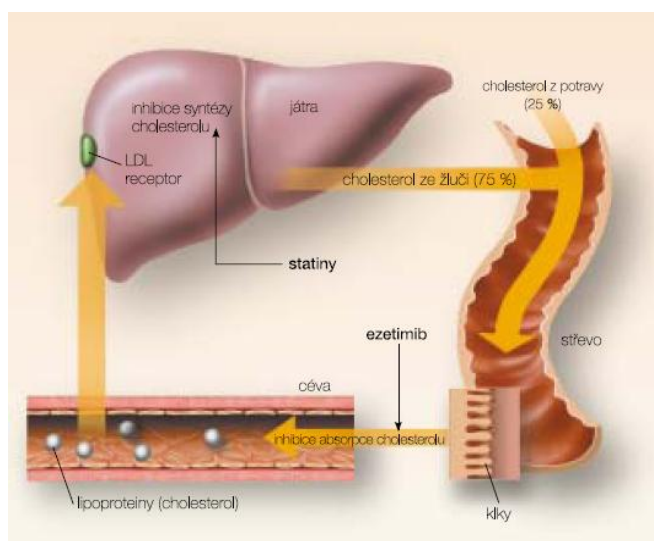
kombinovat s inhibitory syntézy sterolového jádra, tj. se statiny. Kombinace blokády vstřebání exogenního cholesterolu, zvýšeného vylučování cholesterolu do střeva v rámci enterohepatální cirkulace a snížení biosyntézy vede k velmi významnému snížení jak celkového, tak zvláště LDL-cholesterolu. Pokles nabídky LDL cholesterolu vede zákonitě ke zvýšení exprese LDL-receptorů v periférii a zvýšenému vychytávání LDL z plazmy [44].

V klinických hodnoceních byl v monoterapii dokumentován pokles LDL-cholesterolu o 17 – 18 % a vzestup HDL-cholesterolu o 3 %. Monoterapie ezetimibem je na místě při závažné nesnášenlivosti statinů, pro kterou je nutné léčbu ukončit.

Hlavní místo ezetimibu ovšem není v monoterapii, ale v kombinační léčbě. Díky tomu, že v metabolismu ezetimibu není zapojen cytochromový systém, není popsána významná interakce s jinými hypolipidemiky a je možno bezpečně užít ezetimib do kombinace se statiny i s fibráty [2,45].

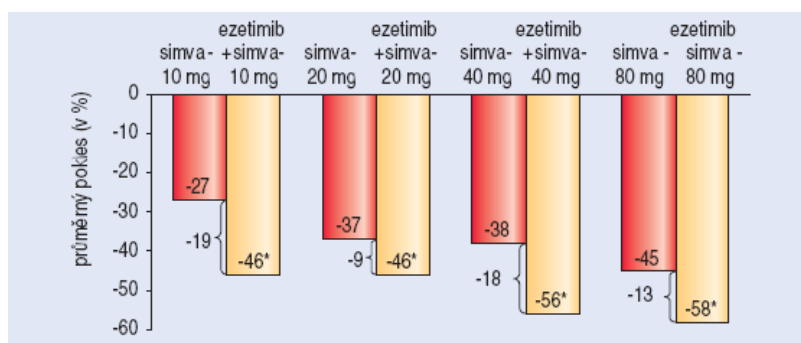
Jak už bylo řečeno, snížení absorpce cholesterolu ve střevě způsobené ezetimibem vede ke zvýšené jaterní syntéze cholesterolu, přičemž tomuto nežádoucímu účinku mohou zabránit právě statiny blokadou jaterní syntézy. Tento kombinovaný postup je nazýván duální inhibice (obrázek 9) [43].

Obrázek 9: Mechanismus duální inhibice ezetimibu a statinů: ezetimib brání vstřebávání cholesterolu ze střeva (pravděpodobně blokadou Norman-Pick C1 Like Proteinu), statiny inhibují syntézu cholesterolu v játrech blokadou HMG-CoA reductázy.



Podání kombinace ezetimibu se statiny podle výsledků klinických studií výrazně potencuje výsledný hypolipidemický efekt. Obrázek 10 [46] demonstruje průměrný procentuální pokles hladiny LDL-cholesterolu při doplnění terapie simvastatinem o ezetimib v odstupňovaných dávkách.

Obrázek 10: Procentuální pokles hladiny LDL-cholesterolu při doplnění terapie simvastatinem o ezetimib v dávkách 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg



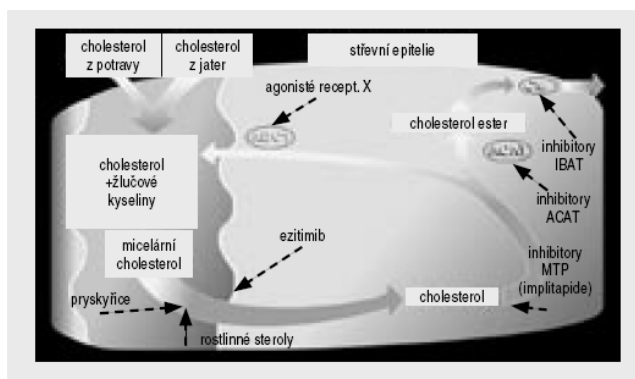
Bylo dokumentováno, že přidání ezetimibu k základní dávce statinu bylo srovnatelně účinné či účinnější než monoterapie nejvyšší užívanou dávkou tohoto statinu [46,47]. I u nás již je zaregistrovaný léčivý přípravek, který pod názvem Inegy kombinuje ezetimib v dávce 10 mg se simvastatinem v dávce 10 mg, 20 mg nebo 40 mg [48]. Z klinického i farmakoekonomického pohledu je kombináční léčba výhodná. Kombinací ezetimibu se základní dávkou statinu je docíleno významného snížení LDL-cholesterolu, které je srovnatelné s nejvyšší dávkou statinu v monoterapii. Frekvence nežádoucích účinků je přitom při kombinaci výrazně menší. Podání ezetimibu se uplatňuje všude tam, kde ani vyšší dávkou statinu není dosaženo cílových hodnot LDL-cholesterolu [44].

Dá se předpokládat, že ezetimib se díky velmi dobré snášenlivosti a výrazné potenciaci účinku statinů stane brzy vyhledávaným hypolipidemikem [2].

3.2.3.1.1.3.3. INHIBITORY ACYL KOENZYM A CHOLESTEROL ACYLTRANSFERÁZY

Esterifikace volného cholesterolu je zprostředkována acyl koenzym A cholesterol acyltransferázou (ACAT). Při vstřebávání cholesterolu dochází v enterocyty k esterifikaci pomocí ACAT a cholesterol ester je pak transportován v chylomikrech. Při zablokování této acyltransferázy je porušena resorpce cholesterolu ve střevě. Obrázek 11 souhrnně zachycuje cílová místa působení jednotlivých skupin inhibitorů resorpce cholesterolu a žlučových kyselin [2,14].

Obrázek 11: Cílová místa pro inhibitory resorpce cholesterolu a žlučových kyselin



Inhibice ACAT má však potenciálně další přímý antiaterogenní efekt. Cholesterol je akumulován v makrofázích jako ester. Nadbytek tohoto esteru vede k tvorbě pěnových buněk na jedné straně a na straně druhé k aktivaci makrofágu s uvolněním řady působků potencujících aterogenezi, zvyšujících riziko destabilizace plátu a zvyšujících riziko trombózy. Inhibitory ACAT, konkrétně **avasimib**, které účinně tlumí esterifikaci cholesterolu, jsou ve fázi klinického zkoušení. Vedle experimentálně zjištěného přímého antiaterogenního účinku je překvapením významný efekt na pokles triacylglycerolů, naopak LDL-cholesterol byl ovlivněn minimálně [2].

3.2.3.1.1.3.4. INHIBITORY MIKROZOMÁLNÍHO TRANSPORTNÍHO PROTEINU

Mikrozomální transportní protein (MTP) zprostředkovává spojení apolipoproteinu B s cholesterolem a s triacylglyceroly v hepatocytu a enterocyty. Při nedostatku tohoto proteinu (při genetickém defektu) klesá

hladina LDL a VLDL na velmi nízké hodnoty. V současné době testování inhibitorů MPT, např. **imlitapidu**, nepřekročilo časnou klinickou fázi výzkumu. Pro gastrointestinální potíže a vzestup transamináz se hledají látky s lepší snášenlivostí a neblokující vstřebávání lipofilních vitaminů [2,14].

3.2.3.1.1.4. AGONISTÉ HEPATÁLNÍHO RECEPTORU X

Současně se snížením resorpce cholesterolu ve střevě se zkoumají možnosti zvýšeného vylučování cholesterolu do střeva. V enterocytech je transportní systém (ABC-A1), který zajišťuje vylučování cholesterolu do lumina střeva a snižuje vstřebávání cholesterolu. Exprese systému ABC-A1 je pod kontrolou jaterních receptorů X. Agonisté těchto receptorů inhibují vstřebávání cholesterolu, bohužel však také mírně zvyšují hladinu triacylglycerolu [2].

3.2.3.1.1.5. LÁTKY STIMULUJÍCÍ RECEPTOR LDL

Potenciálně zajímavou novou cestou je stimulace exprese receptoru pro LDL, mechanismu obdobnému působení statinů. Statiny však expresi stimulují sekundárně, poklesem nabídky cholesterolu v hepatocytu. Hledá se proto možnost primární aktivace těchto receptorů, které svojí aktivitou vychytají z plazmy LDL.

Nadějně vypadá klinické zkoušení **lifibrolu**, látky, která zatím nejasným účinkem přímo zvyšuje expresi receptorů LDL, aniž by byla snížena syntéza cholesterolu. Bohužel efekt se neobjevuje u nemocných s absencí tohoto receptoru, u homozygotů s familiární hypercholesterolemií. U ostatních primárních hypercholesterolemií bylo pozorováno snížení hladiny LDL-cholesterolu řádově o 40 % , triacylglycerolů o 25 % a lipoproteinu (a) o 20 %. Zdá se, že tento terapeutický postup je účinný a dobře tolerovaný [2].

3.2.3.1.2. **Léčiva snižující hladinu lipoproteinu (a)**

Velmi zajímavým lipoproteinem s vysokým aterogenním a protrombotickým potenciálem je lipoprotein (a), Lp(a). Aterogenní působení vyplývá ze skutečnosti, že Lp(a) patří do třídy LDL s dobrým průnikem do

subendoteliálních prostor, protrombogenní účinek je dán inhibicí fibrinolýzy. I když víme, že vysoké hladiny Lp(a) jsou spojeny s aterotrombotickými komplikacemi, nevíme, zda snížení tohoto lipoproteinu je následováno též zlepšením prognózy. Důvodem je skutečnost, že Lp(a) je v klinických studiích stanovován jen vzácně.

3.2.3.1.2.1. KYSELINA NIKOTINOVÁ A JEJÍ DERIVÁTY

Pokles lipoproteinu (a) je dokumentován po podávání kyseliny nikotinové, **niacinu**. Niacin je jedním z hydrofilních vitaminů komplexu B, jeho efekt na metabolismus lipidů je však nezávislý na jeho úloze vitamínu a uplatňuje se ve výrazně vyšších dávkách. Mechanismus působení tohoto léku a dalších odvozených od kyseliny nikotinové spočívá v uvolnění volných mastných kyselin v periferních tkáních, jejich vychytání v játrech, v následném snížení syntézy lipoproteinů bohatých na triglyceridy a v útlumu konverze VLDL na LDL. Tímto způsobem dochází nejen k poklesu Lp(a) až o 25 %, LDL-cholesterolu o 10–15% a triacylglycerolů o 20–80 %, ale též k vzestupu HDL-cholesterolu o 20–30 %. Léčba niacinem byla provázena významným poklesem kardiovaskulární morbidity i mortality a regresí koronární aterosklerózy. Nežádoucí účinky vyvolané mohutnou vazodilatací bohužel zabránily výraznějšímu rozšíření léčby. Těžiště léčby se tak přesunulo na podávání nižších dávek niacinu v kombinaci se statiny u pacientů s hypertriglyceridemií, nízkými hodnotami HDL-cholesterolu či se smíšenou hyperlipidemií [2].

3.2.3.1.3. **Léčiva zvyšující hladinu HDL-cholesterolu či jinak potencující zpětný transport cholesterolu**

HDL-cholesterol je zcela nezávislý faktor inverzně korelující s rizikem aterotrombotických příhod. Z analýzy řady studií vyplývá, že vzestup HDL-cholesterolu o každé procento je spojen s 2–3% poklesem výskytu ICHS [49]. Je-li LDL-cholesterol spojen s vývojem endoteliální dysfunkce, s aktivací vazoadhezivních molekul umožňujících průnik monocytů do subendoteliálního prostoru, s navozením prokoagulačního stavu, se vznikem pěnových buněk a akumulací lipidů v jádru aterosklerotického plátu, pak HDL má funkci právě

opačnou. Asi nejdůležitější je úloha lipoproteinu zajišťujícího mobilizaci nadbytečného cholesterolu z periferních tkání do jater a jeho vyloučení do žluči. Dále však HDL zvyšuje dostupnost řady biologicky důležitých působků, jako endoteliálního relaxačního faktoru či prostacyklinu, upravuje endoteliální dysfunkci, působí protizánětlivě, tj. brání průniku leukocytů do subendoteliálního prostoru, inhibuje apoptózu a aktivaci proteinu C a S, inhibuje sekundární hemostázu. Z těchto důvodů se v posledních letech zaměřuje pozornost na tento lipoprotein i léčebně.

Jak bylo zdůrazněno, nízké hladiny HDL-cholesterolu jsou spojeny s výrazně vyšším rizikem aterotrombotických příhod. Nízká hladina HDL-cholesterolu bývá nacházena zejména u obezity androidního typu, u inzulínové rezistence, fyzické inaktivity či u kuřáků a bývá spojena s vysokou hladinou aterogenních malých denzních částic LDL. Z analýzy řady studií vyplývá, že vzestup HDL-cholesterolu o každé procento je spojeno s 2–3% poklesem výskytu ICHS.

Léčba nízkých hladin HDL-cholesterolu (menších než 1 mmol/l) je, více než kde jinde, založena na úpravě životosprávy: abstinenci kouření, redukci váhy a zvýšení pohybové aktivity. Vzestup hladiny HDL-cholesterolu je podporován zejména deriváty kyseliny fibrové – fibráty, dále niacinem a statiny. Efekt kombinace niacinu a simvastatinu na vzestup hladiny HDL-cholesterolu byl dobře dokumentován ve studii HATS. Výrazný vzestup HDL-cholesterolu (o 26 %) a pokles LDL-cholesterolu (o 42 %) se odrazil v regresi angiograficky dokumentované koronární aterosklerózy [50].

Ve stadiu preklinického zkoušení jsou infuze homologního HDL. Slibné jsou výsledky experimentálních prací na zvířatech i první pilotní klinické studie. Zda budou úspěšné pokusy u získání HDL rekombinantní technikou a zda se otevře cesta pro klinické zkoušení, se teprve ukáže [2,14].

3.2.3.1.3.1. FIBRÁTY

Deriváty kyseliny fibrové jsou skupinou pravděpodobně nejdéle používanou k léčbě dyslipidemií. Přestože je racionální indikací fibrátů snižena

hladina HDL-cholesterolu a zvýšená hladina triacylglycerolu, jsou u nás stále často nesprávně podávány v léčbě izolovaně zvýšené hladiny LDL-cholesterolu. Fibráty jsou u nás užívány častěji než v ostatní Evropě, ve spotřebě stojí ihned za statiny. V současné době máme k dispozici **bezafibrát**, **ciprofibrát** a **fenofibrát**.

Hlavní účinek fibrátů spočívá ve snížení triglyceridů a zvýšení ochranného HDL cholesterolu. Celkový a LDL cholesterol ovlivňují méně výrazně [51].

Mechanismus účinku, tj. stimulace specifických receptorů řídících metabolismus lipidů, byl objasněn relativně nedávno. Místem působení fibrátů jsou peroxisomy, nitrobuněčné organely obsahující řadu enzymů, které v jaterním parenchymu řídí metabolismus lipidů a glycidů. Proliferace a aktivita peroxisomů je řízena transkripčními faktory typu nukleárních genových receptorů, zvanými PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Vlastní PPAR je možno rozdělit do několika podtypů: Prvou jsou PPAR α , zasahující do metabolismu lipidů a jejich stimulace například fibráty snižuje hladinu triacylglycerolů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Druhá skupina – PPAR γ – se uplatňuje spíše v glycidovém metabolismu a v adipocytech, jejich stimulace antidiabetiky glytazonové řady zvyšuje citlivost k inzulinu. Konečně PPAR δ hrají úlohu rovněž v metabolismu lipidů a v aterogenezi, specifické stimulanty těchto receptorů výrazně zvyšující hladinu HDL-cholesterolu (až o 79 %), jsou ve fázi vývoje. Zprávy jsou též o duálních aktivátorech PPAR zvyšujících hladinu HDL-cholesterolu, snižujících triglyceridemii a upravujících inzulinorezistenci.

Fibráty působí jako aktivátory PPAR α , fenofibrát má navíc mírnou afinitu k PPAR γ a bezafibrát nemá specifitu, mírně aktivuje receptory α , β i δ . Tyto odlišnosti vysvětlují, proč mají jednotlivé fibráty odlišný klinický efekt a proč nelze u této skupiny aplikovat „class effect“, tedy skupinový efekt. Afinita k receptorům je u dosud užívaných fibrátů relativně malá, nově syntetizované molekuly mají afinitu až tisícinásobně vyšší.

Výsledným účinkem podávání fibrátů je snížení hladiny triacylglycerolu o 30 – 50 % a vzestup HDL-cholesterolu o 10 – 15 %. Zatímco gemfibrozil a bezafibrát neovlivňují hladinu LDL-cholesterolu, fenofibrát ji snižuje asi o 25 %.

Tak jsou fibráty indikovány především u nemocných se snížením hladiny HDL-cholesterolu, u hypertriglyceridemií a fenofibrát je možno zkusit i u smíšených dyslipidemií.

Podobně jako u statinů, také u fibrátů se hovoří o extralipidovém účinku. Fibráty mohou potencovat fibrinolýzu inhibicí PAI-1 (inhibitoru aktivátoru plazminogenu) a útlumem uvolnění tkáňového faktoru brzdit iniciální fáze koagulační kaskády, bezafibrát a fenofibrát navíc snižují hladinu fibrinogenu. Efekt na úpravu endoteliální dysfunkce je zprostředkován pravděpodobně primárním vzestupem HDL-cholesterolu.

Jaký je klinický dopad léčby fibráty? V sekundárně preventivní studii **VA-HIT** (*Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*) s gemfibrozilem byl dokumentován pokles kombinovaného ukazatele infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality o 22 % u nemocných s nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Ač ve studii došlo k 6% vzestupu HDL-cholesterolu a k 31% poklesu hladiny triacylglycerolů, prediktivní hodnotu na pokles kardiovaskulárních příhod měl pouze rozdíl v HDL-cholesterolu, zato u poklesu triglyceridemie se kauzální vztah nepodařilo potvrdit [52]. V angiografických studiích **BECAIT** s bezafibrátem a **LOCAT** s gemfibrozilem se podařilo dokumentovat zpomalení progresse aterosklerotického postižení koronárního řečiště [53,54]. Opět i zde koreloval klinický efekt se vzestupem HDL-cholesterolu, resp. jeho frakce HDL3. V diabetické populaci bylo obdobně doloženo zpomalení progresse angiograficky dokumentovaných lézí při léčbě fenofibrátem.

Ve srovnání se statiny je dokladů o efektu na tzv. „tvrdá data“ (morbidity a mortalitu) poskrovnou. V rozsáhlejších klinických studiích fibráty nedokázaly snížit mortalitu na kardiovaskulární příhody ani mortalitu celkovou. Jedním z vysvětlení je fakt, že z léčby fibráty profitují pouze určité skupiny rizikových osob s vyšší hladinou triglyceridů a nízkou koncentrací ochranného HDL-cholesterolu. Pro tyto pacienty mohou být fibráty léky zachraňující život. Plošné podávání fibrátů k prevenci ischemické choroby srdeční nelze na základě současných poznatků doporučit [51].

3.2.3.1.3.2. INHIBITORY CEPT

Zcela novým léčebným postupem imitujícím funkci HDL jako transportního lipoproteinu odčerpávajícího cholesterol z periferie jsou inhibitory CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein). Tento protein urychluje přenos cholesterolu z HDL do aterogenních částic [2]. V pokročilých fázích klinického zkoušení je inhibitor CEPT **torcetrapib**. Jeho podávání vedlo ke zvýšení HDL- a snížení LDL-cholesterolu. Otázkou však je, zda vlivem blokády přirozeného oběhu cholesterolu nepovede zablokování CETP pouze ke zvýšení hladiny HDL již cholesteryl esterem nasyceného. Pak by mohl vzniknout nedostatek HDL volného, připraveného k přijetí neutrálních lipidů. Pro vyřešení nastíněného problému budeme muset počkat na výsledky studií 3. fáze zkoušení. Vzhledem k potenciaci účinku se statiny je testován torcetrapib ve fixní kombinaci s atorvastatinem [55].

3.2.3.1.4. **Léčiva snižující hladinu triacylglycerolů**

Význam triacylglycerolů v etiopatogenezi aterosklerózy byl dlouho zpochybňován. Řada prací pro kauzální souvislost svědčila, našly se však studie, které vazbu nenalezly. Teprve epidemiologická data a metaanalýzy význam triacylglycerolů v aterotrombóze potvrdil. Hypertriglyceridemie je aterogenní sama o sobě. Z biochemického pohledu jsou významné malé částice, jako jsou malé částice, které jsou schopny proniknout do subendoteliálního prostoru. Vedle přímého působení se uplatňuje skutečnost, že vyšší hladina triacylglycerolů je zpravidla provázána změnou spektra ostatních lipidů, zejména se zvyšuje frakce malých denzních částic LDL a naopak se snižuje hladina HDL-cholesterolu.

V léčbě zvýšených hladin triacylglycerolů jistě vedou fibráty. Ty snižují hladinu o 30 – 50 %. Navíc však příznivě ovlivňují též hladinu HDL-cholesterolu, kterou zvyšují o 5 – 15 %. Vzhledem k tomu, že narůstají argumenty pro významnější podíl zvýšení hladiny HDL-cholesterolu v efektu fibrátů, byla tato skupina probrána v předchozí kapitole.

Rovněž statiny mají význam v léčbě hypertriglyceridemie. Účinnější jsou v tomto ohledu statiny s delší dobou působení: atorvastatin, rosuvastatin a fluvastatin v retardované podobě.

Ve vývoji jsou též nové skupiny, které různě selektivně ovlivňují hladinu triacylglycerolů, příkladem jsou inhibitory esterifikace cholesterolu (inhibitory ACAT), jejichž místem primárního účinku je cholesterol, ale které významně snižují hladinu triacylglycerolů [2].

3.2.3.2. Kombinační terapie

Kombinační léčba dyslipoproteinemií představuje moderní směr v terapii poruch tukového metabolismu. Je možné konstatovat, že budoucnost farmakologické léčby dyslipoproteinemií spočívá právě v kombinační léčbě. Skutečné výhody i důvody, proč preferovat kombinační léčbu, můžeme shrnout následovně:

1. Aditivní efekt dvou či tří hypolipidemik, která působí různým mechanismem účinku.
2. Různá hypolipidemika působí na rozdílné parametry lipidového a lipoproteinového spektra, účinnost kombinace je komplexnější.
3. Cílových hodnot dosáhneme nižšími dávkami účinných látek podaných v kombinaci než monoterapií, léčba je bezpečnější.
4. Ze stejného důvodu je kombinační léčba nemocnými lépe tolerována.
5. Některá hypolipidemika ovlivní negativně některý z parametrů lipidového metabolismu (např. pryskyřice zvyšují hladinu triglyceridů). Tento účinek pak další součást kombinace může eliminovat [43].

Ke snížení LDL-cholesterolu lze v současné době používat především kombinaci statin + ezetimib. Zavedení blokátoru vstřebávání cholesterolu ezetimibu do klinické praxe představuje po více než 15 letech od zavedení statinů zcela novou kvalitu v léčbě. Jak bylo uvedeno výše, ezetimib se používá prakticky jen v kombinační léčbě, především se statiny, ale nově i s fibráty.

Ani starší osvědčené kombinace (statin + pryskyřice a staronově též statin + niacin) by však neměly zůstat zcela zapomenuty. V léčbě smíšené dyslipoproteinemie bude stále častěji využívána kombinace statin + fibrát, velmi slibná je i kombinace statin + niacin. Myopatie po léčbě kombinací statin + fibrát byla vždy považována za hlavní problém této účinné a potřebné léčby. Důvodem je zvýšení koncentrace statinu. K tomu docházelo především po kombinaci s gemfibrozilem. Gemfibrozil totiž inhiboval glukuronidaci statinů, koncentrace statinu se zvyšovala a vedla ke svalovému poškození. Naproti tomu u nás nejvíce rozšířený fenofibrát glukuronidaci statinů neovlivňuje, a je proto pro kombinační léčbu se statiny výhodnější [14,43].

V blízké budoucnosti budou využívány v kombinační léčbě i některé nové molekuly. Torcetrapib dramaticky zvyšuje HDL-C, bude podáván v kombinaci se statiny. U nemocných s metabolickým syndromem bude podáván rimonabant, blokátor receptorů endokanabinoidního systému, a to nejen ke zlepšení lipidového spektra (zvýšení HDL-cholesterolu a snížení triglyceridů).

Kombinační léčba má stále řadu odpůrců, kteří uvádějí především nevhodnost zvyšování počtu tablet, jež musí nemocný užívat, což vede k poklesu jeho compliance. Řešením tohoto problému by mohly být fixní kombinace. Na trh přicházejí např. preparáty s fixní kombinací: ezetimib + simvastatin, atorvastatin + amlodipin, niacin + lovastatin, atorvastatin + torcetrapib [43].

3.3. SLEDOVÁNÍ SPOTŘEBY LÉČIV

Sledování spotřeby léčiv se jako vědní obor začalo rozvíjet v druhé polovině minulého století. V roce 1969 vznikla skupina pro sledování spotřeb léků – Drug Utilization Research Group (DURG), její evropská větev – EURO-DURG byla ustanovena v roce 1994 [57]. Vzhledem k potřebě sjednocení metodiky vyjadřování výsledků byl vytvořen jednotný mezinárodní systém klasifikace léčiv – tzv. anatomicko-terapeuticko-chemický (ATC) systém. Souběžně byla zavedena definovaná denní dávka (DDD) jako jednotka měření ve studiích o spotřebě léků. Regionální úřadovna Světové zdravotnické organizace (WHO) pro Evropu doporučila v roce 1981 systém ATC/DDD pro

mezinárodní studie o spotřebách léků. Za stanovení DDD a zařazení léčiv do ATC systému včetně aktualizace zodpovídá WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology (Spolupracující centrum Světové zdravotnické organizace pro metodologii lékové statistiky) v Oslo, které bylo založeno v roce 1982 [58].

3.3.1. VYJADŘOVÁNÍ SPOTŘEBY LÉČIV

V souladu s doporučením Světové zdravotnické organizace (WHO) jsou spotřeby léků nejčastěji vyjadřovány v DDD. Další možností je vyjádření v národní měně, počtu balení, předepsaných denních dávek nebo v počtu preskripcí.

3.3.1.1. Vyjádření v národní měně

Spotřeba léků v cenových ukazatelích umožňuje všeobecnou analýzu výdajů za léky. Pro sledování expozice je nevhodná – náklady na léky úzce souvisí s cenou léků. Rozdílné ceny alternativních přípravků ovšem zkreslují objem spotřeby. Také mezinárodní srovnání je obtížné z důvodů rozdílných cen a fluktuace měny v různých zemích.

3.3.1.2. Vyjádření v počtech balení

Údaje o počtech balení bývají snadno dostupné. Využití tohoto ukazatele pro sledování spotřeby celé skupiny léků je problematické – látka s nižší účinností zaujme relativně větší podíl v celkovém hodnocení, přípravek o nižší síle může vykazovat vyšší spotřebu než silnější přípravek, krátkodobě působící přípravky budou zvýhodněny, kombinované přípravky mohou obsahovat jiné množství účinné látky než monokomponentní, atd. Situaci dále komplikuje nepřehledné množství alternativních přípravků o různé velikosti balení a různé síle. Informace o spotřebě konkrétní účinné látky tak není zřetelná. Vyjádříme-li spotřebu v počtech tablet, stále budou nadhodnoceny krátkodobě působících látky a znevýhodněny dlouhodobě působících.

3.3.1.3. Vyjádření v předepsaných denních dávkách

Předepsaná denní dávka (PDD) může být určena na základě preskripčních studií, lékařských nebo farmaceutických záznamů nebo dotazů na pacienta. PDD je ovlivněna pohlavím, věkem a klinickým stavem pacienta. Může být odlišná při monoterapii a kombinované terapii, liší se podle diagnózy a závažnosti daného onemocnění. PDD lze využít při porovnávání spotřeb léků při různých terapeutických postupech nebo při porovnávání spotřeb různých účinných látek téže skupiny v případě, že DDD není pro účinné látky dané skupiny ekvivalentní. PDD je ovlivněna národní/lokální tradicí, což znemožňuje mezinárodní srovnání [58].

3.3.1.4. Vyjádření v definovaných denních dávkách

Definovaná denní dávka vychází z předepsané denní dávky. DDD je definována jako průměrná denní udržovací dávka, která je obvykle podávána v hlavní indikaci u dospělých. DDD jako fixní jednotka měření je nezávislá na rozdílech v lékové formě a v ceně. Umožňuje provádět dlouhodobé sledování spotřeb a jejich vzájemné porovnávání jak na národní tak mezinárodní úrovni. Je však třeba mít na paměti, že DDD je mezinárodní kompromis stanovený podle dostupné dokumentace a proto neznamena doporučenou ani aktuálně užívanou dávku [59].

Informaci o počtu definovaných denních dávek v jednom balení konkrétního léčivého přípravku poskytuje databáze AISLP [48].

3.3.1.4.1. Systém ATC/DDD

Tzv. anatomicko-terapeuticko-chemický (ATC) systém třídí léčivé látky do pěti úrovní podle orgánu nebo orgánového systému, který ovlivňují a/nebo terapeutických a chemických vlastností. ATC systém rovněž třídí látky podle hlavní indikace. ATC systém umožňuje sjednotit metodiku vyjadřování výsledků. Spotřeba v DDD se pak vyjadřuje jako expozice konkrétní ATC jednotkou.

Metodika ATC/DDD je doporučována Světovou zdravotnickou organizací. Je vhodná pro sledování a porovnávání spotřeby léků národní i mezinárodní i pro hodnocení dlouhodobých trendů.

Při vyjadřování spotřeb léků je potřeba pamatovat na to, že ATC/DDD systém není pevně daný seznam, ale dynamický systém, ve kterém dochází každoročně k úpravám. Při prezentování výsledků je proto nezbytné uvést buď použitou verzi ATC/DDD indexu, nebo alespoň použité hodnoty DDD [58].

Spotřeba léčiv v této práci je uváděna v definovaných denních dávkách podle ATC/DDD systému platného v roce 2006.

3.3.2. VÝVOJ SPOTŘEBY HYPOLIPIDEMIK V ČESKÉ REPUBLICE

V České republice se hypolipidemika používají od druhé poloviny 70. let. V té době byly používány především fibráty, zejména klofibrát. Podíl pryskyřic byl v té době nízký. Registrace dalších fibrátů – fenofibrátu a bezafibrátu (1980, 1981) – vedla k dalšími vzestupu používání hypolipidemik. V té době se zvyšovala i spotřeba adsorbentů žlučových kyselin. Rok 1989 byl pro hypolipidemickou terapii významný nejen vrcholem preskripce adsorbentů žlučových kyselin (na celkové hypolipidemické spotřebě se podílely 11 procenty), ale především registrací lovastatinu – prvního statinu používaného u nás. V té době byl už ve vyspělých zemích lovastatin na 12. pozici v žebříčku nejprodávanějších léčiv [60].

Od roku 1989 došlo u nás ve zdravotnictví k převratným změnám, mimo jiné také ve spektru používané farmakoterapie. V oblasti hypolipidemické léčby jsme začali dohánět nejvyspělejší země světa, ovšem tento vývoj nebyl jednoduchý, a zejména v počátečním období byla zpochybňována především jeho ekonomická únosnost.

V letech 1989 až 1991 byla celková spotřeba hypolipidemik v České republice velmi vzdálená situaci v západní Evropě, přičemž průlom do tohoto vztahu přinesl rok 1992, od kterého přichází trend stále se zvyšující preskripce. Tento vývoj byl ovlivněn celou řadou faktorů, například přijetím doporučení o farmakoterapii dyslipoproteinemií. Vliv mělo také zpřístupnění preskripce fibrátů a do roku 1991 na našem trhu nedostupných statinů, a to jak odborným tak i

praktickým lékařům (od poloviny 2001 dostupné fibráty, od 1. 7. 2001 přístupné některé statiny – simvastatin, lovastatin). Nemalou roli zde hrály i přibývající výsledky klinických studií, které prokázaly nejen vysokou terapeutickou hodnotu hypolipidemik, ale také rozšířily jejich indikace. Nárůst spotřeby byl ovlivněn i změnami v reálně používaném dávkování a v cílových hodnotách cholesterolu a také zvýšením doporučovaných dávek statinů [60].

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) prezentuje na svých webových stránkách [61] souhrnné údaje o spotřebě jednotlivých ATC skupin léčiv pro jednotlivá čtvrtletí a každý rok. Údaje vycházejí z objemu léků dodaných distributory do lékáren a jsou získávány na celostátní úrovni na základě povinného hlášení. Spotřeby jsou takto sledovány od roku 1972. Abychom měli srovnání pro výsledky naší analýzy, vyhledali jsme v databázi SÚKL souhrnné zprávy pro roky 2002 až 2006. Dle těchto ročních zpráv se od roku 2002 do roku 2005 na prvním místě ve spotřebě hypolipidemik (vyjádřené v DDD na 1000 obyvatel a den) drží simvastatin následovaný fenofibrátem, což se mění s příchodem roku 2006, kdy se na první místo ve spotřebě dostává atorvastatin následovaný simvastatinem.

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1. METODIKA

Data o spotřebě hypolipidemik v letech 2005 – 2006 byla získána z elektronické databáze lékárny Na Horské v Trutnově, což je lékárna s odbornými pracovišti, která zásobuje mimo jiné také trutnovskou Oblastní nemocnici.

Lékárna Na Horské ve městě Trutnov, kde žije zhruba 40 000 obyvatel, je vůbec první soukromá lékárna v České republice (založena byla roku 1992). I když se jedná o lékárnu zásobující nemocniční zařízení, není lokalizována v areálu nemocnice, nýbrž v centru města, což do ní přivádí také pacienty z ordinací praktických lékařů i celého spektra specialistů, kteří působí v centru města a v jeho blízkosti.

Za pomoci elektronického lékárenského systému PAENIUM byla zaznamenávána spotřeba jednotlivých léčivých přípravků s obsahem účinné látky ze skupiny hypolipidemik v letech 2005 a 2006 jako počet balení skutečně pacientem vyžádaných na základě lékařského předpisu. V databázi systému AISLP byla vyhledána velikost definované denní dávky (DDD) pro každou sledovanou účinnou látku a pro zpětnou kontrolu také počet definovaných denních dávek obsažených v jednom balení každého jednotlivého přípravku. Metodiku ATC/DDD doporučuje pro dlouhodobé sledování spotřeb léčiv a jejich vzájemné porovnávání na národní i mezinárodní úrovni Světová zdravotnická organizace [58]. Pro přepočítání byl použit ATC/DDD systém platný v roce 2006.

Spotřeba jednotlivých účinných látek za každý rok byla vyjádřena jako součet DDD všech balení léčivých přípravků s obsahem dané účinné látky vydaných v roce 2005, resp. 2006.

Dále byla vypočtena **spotřeba jednotlivých ATC skupin hypolipidemik** (statiny, fibráty, pryskyřice a ezetimib) jako součet vydaných DDD všech účinných látek z každé jednotlivé skupiny v roce 2005, resp. 2006 a byl

vyjádřen procentuální podíl jednotlivých skupin na celkové spotřebě hypolipidemik pro oba roky.

V dalším kroku jsme provedli **srovnání spotřeby jednotlivých účinných látek a ATC skupin hypolipidemik** v obou letech vyjádřením procentuálního poklesu, případně zvýšení, počtu vydaných DDD.

Při sledování vývoje spotřeby jednotlivých účinných látek byla v roce 2006 zaznamenána významná změna na postu účinné látky s nejvyšší spotřebou: jak bylo zmíněno výše, dle databáze SÚKL byl od roku 2002 až do roku 2005 na prvním místě ve spotřebě simvastatin, což bylo pro rok 2005 potvrzeno také naším sledováním, v roce 2006 zaujímá jak dle údajů SÚKL tak dle výsledků našeho sledování první místo atorvastatin. Předpokládali jsme, že důvodem je (vedle pozitivních výsledků klinických studií a změn v dávkování a v cílových hodnotách cholesterolu) s největší pravděpodobností také vypršení patentové ochrany atorvastatinu ke konci roku 2004 následované nástupem generických přípravků s obsahem atorvastatinu (v České republice od dubna 2005) a dále rozhodnutí Všeobecné zdravotní pojišťovny výměnou za snížení ceny výrobce uvolnit od druhého pololetí roku 2005 preskripci atorvastatinu i pro praktické lékaře. Abychom podpořili, případně zpochybnili tento předpoklad, podrobili jsme dále tři účinné látky, u nichž jsme ve sledovaném období zaznamenali nejvyšší spotřebu (tj. simvastatin, atorvastatin a fenofibrát), **analýze spotřeby po jednotlivých měsících v roce 2005.**

Hypolipidemika jsou dnes zařazena v ATC klasifikaci jako skupina C10 (Léčiva ovlivňující hladinu lipidů), jejíž členění včetně údajů o registraci v ČR u jednotlivých účinných látek shrnuje tabulka 9.

Tabulka 9: Přehled všech zástupců ATC skupiny C10: Léčiva ovlivňující hladinu lipidů

ATC SKUPINA	NÁZEV SKUPINY	REGISTRACE V ČR
C10A	Léčiva ovlivňující hladinu lipidů	
C10AA	Inhibitory HMG-CoA reduktázy	
	simvastatin	x
	lovastatin	x
	pravastatin	x
	fluvastatin	x
	atorvastatin	x
	cerivastatin	
	rosuvastatin	x
pitavastatin		
C10AB	Fibráty	
	Klofibrát	
	bezafibrát	x
	aluminium klofibrát	
	gemfibrozil	
	fenofibrát	x
	simfibrát	
	ronifibrát	
	ciprofibrát	x
	etofibrát	
klofibrid		
C10AC	Adsorbenty žlučových kyselin	
	cholestyramin	x
	kolestipol	
	kolestran	
	kolesevelam	x
C10AD	Kyselina nikotinová a deriváty	
	niceritrol	
	kys. nikotinová	
	nikofuranóza	
	aluminium nikotinát	
	nikotinylalkohol	
acipimox		
C10AX	Jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů	
	dextrothyroxin	
	probukol	
	thiadenol	
	benfluorex	
	meglutol	
	omega-3-triglyceridy	
	magnesium-pyridoxalfosfát-glutamát	
polykosanol		

	ezetimib	x
C10B	Léčiva ovlivňující hladinu lipidů, kombinace	
C10BA	Inhibitory HMG-CoA reductázy v kombinaci s jinými léčivy ovlivňujícími hladinu lipidů	
	lovastatin + kys. nikotinová	
	simvastatin + ezetimib	x
C10BX	Inhibitory HMG-CoA reductázy, jiné kombinace	
	simvastatin + kys. acetylsalicylová	
	pravastatin + kys. acetylsalicylová	
	atorvastatin + amlodipin	x

Spektrum všech sledovaných účinných látek, tj. všech účinných látek vyžádaných v letech 2005 – 2006 na lékařský předpis ve sledované lékárně, spolu s údaji o velikosti definované denní dávky (DDD), tak jak byly převzaty z databáze AISLP [48], uvádí tabulka 10.

Tabulka 10: Přehled všech sledovaných účinných látek včetně velikosti jejich definované denní dávky (DDD)

ATC kód	generický název	DDD [mg]
C10AA05	atorvastatin	10
C10AB02	bezafibrát	600
C10AB08	ciprofibrát	100
C10AX09	ezetimib	10
C10AB05	fenofibrát	200
C10AA04	fluvastatin	40
C10AC01	cholestyramin	14 000
C10AC02	kolestipol	20 000
C10AA02	lovastatin	30
C10AA01	simvastatin	15

4.2. VÝSLEDKY

4.2.1. ANALÝZA SPOTŘEBY HYPOLIPIDEMIK V ROCE 2005

Pořadí prvních dvaceti nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků v počtech vydaných balení za rok 2005 shrnuje tabulka 11. Jak již bylo řečeno výše (odst. 2.3.1.2), počet vydaných balení není vhodným ukazatelem pro vyjádření spotřeby dané účinné látky – na trhu existuje nepřeberné množství alternativních přípravků o různé velikosti balení a různé síle. Můžeme však na základě těchto údajů vyslovit závěry o nejčastěji vydávaných silách jednotlivých účinných látek: nejčastěji vydávanou silou atorvastatinu bylo v daném roce 10 mg, nejčastěji vydávanou silou simvastatinu bylo 20 mg a fenofibrát byl nejčastěji vydáván v dávce 267 mg.

Tabulka 11: Pořadí dvaceti nejčastěji vydávaných léčivých přípravků pro rok 2005

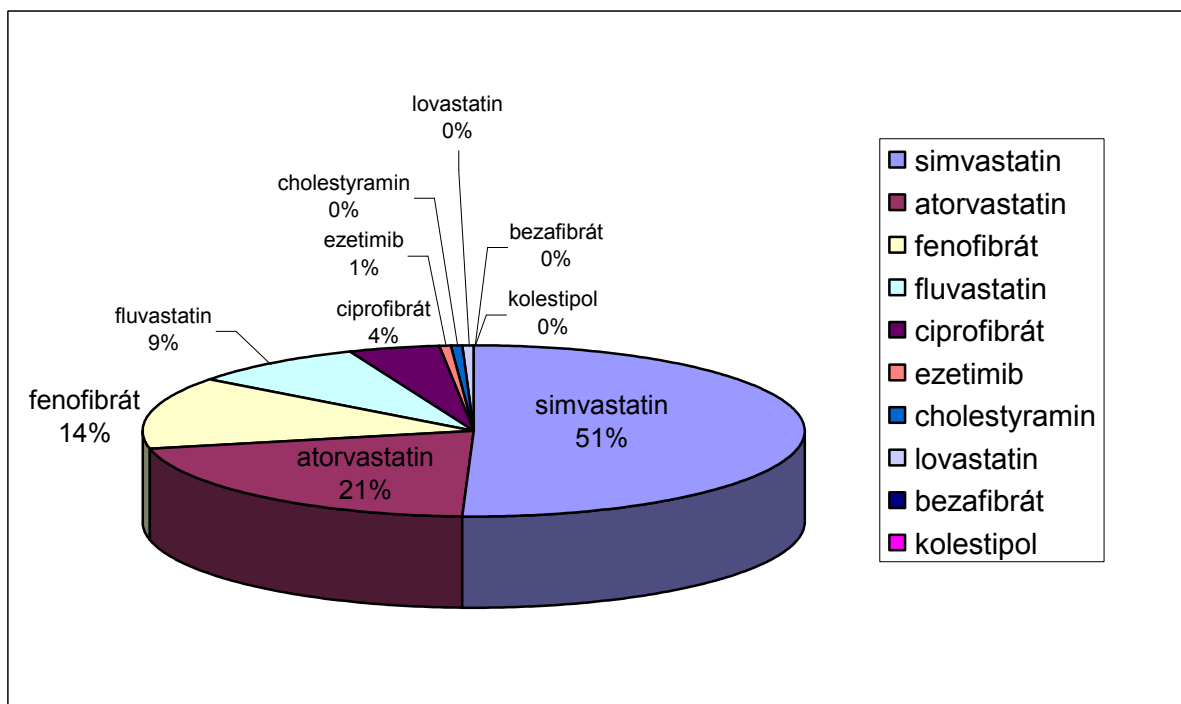
Pořadí	Generický název přípravku	Účinná látka	Doplňek	Počet vydaných balení
1 - 2	SIMVACARD 20	simvastatin	TBL OBD 28X20MG	510
1 - 2	SORTIS 10MG	atorvastatin	TBL OBD 30X10MG	510
3	SORTIS 20MG	atorvastatin	TBL OBD 30X20MG	474
4	VASILIP 20	simvastatin	TBL OBD 28X20MG	444
5	ZOCOR 20MG	simvastatin	TBL OBD 28X20MG	438
6	LESCOL XL	fluvastatin	POR TBL PRO 28X80MG	417
7	SIMGAL 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 28X20MG	382
8	LIPANTHYL 267 M	fenofibrát	CPS 30X267MG	302
9	LIPANOR	ciprofibrát	POR CPS DUR60X100MG	277
10	ZOCOR FORTE 40 MG	simvastatin	POR TBL FLM 28X40MG	241
11	SIMIREX 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	209
12	SIMVOR 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	200
13	FENOFIX 200	fenofibrát	POR CPS DUR30X200MG	164
14	TORVACARD 20	atorvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	160
15	LESCOL XL	fluvastatin	POR TBL PRO 28X80MG	144
16	LIPIREX 200MG	fenofibrát	CPS 30X200MG	137
17	SIMVASTATIN-RATIOPHARM 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	131
18	QUESTRAN	cholestyramin	PLV 50X4GM/DÁVKA	129
19	VASILIP 40	simvastatin	POR TBL OBD 28X40MG	126
20	SIMVACARD 40	simvastatin	TBL OBD 28X40MG	121

Skutečný odhad spotřeby hypolipidemik za rok 2005 je možné vyslovit teprve po přepočtu všech vydaných preparátů na DDD. Tabulka 12 spolu s výšečovým grafem 1 shrnuje výsledné počty definovaných denních dávek a jejich procentuální zastoupení v rámci všech vydaných hypolipidemik pro každou účinnou látku vydanou v roce 2005 ve sledované lékárně.

Tabulka 12: Celkové počty DDD jednotlivých účinných látek vydaných v roce 2005 ve sledované lékárně

Pořadí	Účinná látka	Celkem vydáno DDD
1	simvastatin	188 187,10
2	atorvastatin	77 760,00
3	fenofibrát	50 584,25
4	fluvastatin	32 270,00
5	ciprofibrát	16 620,00
6	ezetimib	2 324,00
7	cholestyramin	1 842,77
8	lovastatin	1 585,34
9	bezafibrát	350,01
10	kolestipol	25,00

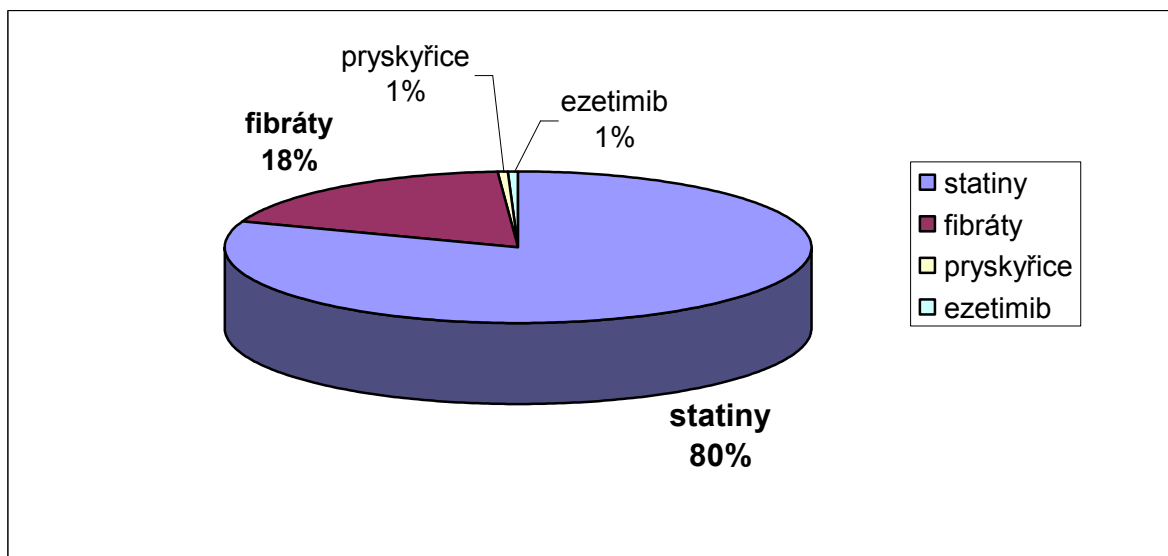
Graf 1: Procentuální zastoupení DDD jednotlivých účinných látek v rámci všech hypolipidemik vydaných v roce 2005 ve sledované lékárně. Výsledná procenta jsou pro lepší přehlednost zaokrouhlena na celá čísla, poslední čtyři (nejméně vydávané) látky mají proto zdánlivě nulové zastoupení.



Nejčastěji vydávaným hypolipidemikem byl ve sledované lékárně v roce 2005 simvastatin, který tvoří více než polovinu (51 %) DDD všech vydaných látek. Druhý v pořadí, atorvastatin, představuje 21 % a třetí fenofibrát 14 % z celkového počtu DDD vydaných hypolipidemik.

Při přepočtu na jednotlivé skupiny hypolipidemik (viz graf 2) mají jasnou převahu ve spotřebě statiny, které představují 80 % DDD všech vydaných hypolipidemik, následují je fibráty (18 %) a potom z hlediska celkové spotřeby méně významné skupiny pryskyřic a ezetimibu, které mají po jednom procentu. Je třeba ovšem dodat, že ezetimib je prozatím jediný zástupce ze své skupiny.

Graf 2: Procentuální zastoupení DDD jednotlivých skupin hypolipidemik vydaných v roce 2005 ve sledované lékárně



4.2.2. ANALÝZA SPOTŘEBY HYPOLIPIDEMIK V ROCE 2006

Pořadí prvních dvaceti nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků za rok 2006 shrnuje tabulka 13. Opět tato data nemají vypovídací hodnotu pro odhad skutečné spotřeby jednotlivých zástupců skupiny hypolipidemik, jelikož neberou v potaz odlišnou sílu a rozdílnou velikost balení u jednotlivých přípravků ani odlišnosti ve velikosti definované denní dávky jednotlivých účinných látek. Z uvedeného pořadí přípravků je ovšem možné usuzovat, že nejčastěji vydávanou dávkou atorvastatinu je v roce 2006 20 mg, nejčastěji vydávanou silou simvastatinu je znovu 20 mg, fenofibrát se pak nejčastěji vydával v dávce 267 mg.

Tabulka 13: Pořadí dvaceti nejčastěji vydávaných léčivých přípravků pro rok 2006

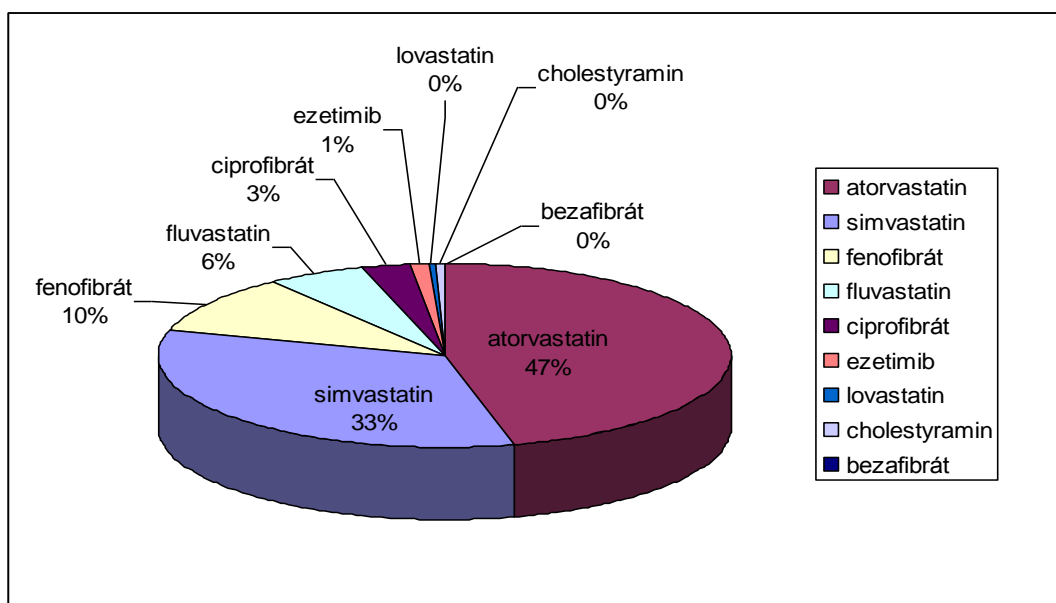
Pořadí	Generický název přípravku	Účinná látka	Doplňek	Počet vydaných balení
1	TORVACARD 20	atorvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	813
2	SORTIS 20MG	atorvastatin	TBL OBD 30X20MG	423
3	TORVACARD 10	atorvastatin	POR TBL FLM 30X10MG	419
4	SORTIS 10MG	atorvastatin	TBL OBD 30X10MG	418
5	LESCOL XL	fluvastatin	POR TBL PRO 28X80MG	414
6	ATORIS 20	atorvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	412
7	SIMVACARD 20	simvastatin	TBL OBD 28X20MG	362
8	ZOCOR 20MG	simvastatin	TBL OBD 28X20MG	323
9	ATORIS 10	atorvastatin	POR TBL FLM 30X10MG	285
10	SIMGAL 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 28X20MG	272
11	VASILIP 20	simvastatin	TBL OBD 28X20MG	251
12	ZOCOR FORTE 40 MG	simvastatin	POR TBL FLM 28X40MG	236
13	SIMVOR 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	204
14	LIPANOR	ciprofibrát	POR CPS DUR60X100MG	190
15	EZETROL 10 MG	ezetimib	POR TBL NOB 28X10MG	181
16	LIPANTHYL 267 M	fenofibrát	CPS 30X267MG	162
17	TORVACARD 20	atorvastatin	POR TBL FLM 90X20MG	140
18	SIMGAL 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 84X20MG	132
19	VASILIP 10	simvastatin	TBL OBD 28X10MG	127
20	SIMIREX 20 MG	simvastatin	POR TBL FLM 30X20MG	116

Opět je pro odhad skutečné spotřeby hypolipidemik nutné přepočítat vydané přípravky na DDD. Tabulka 14 spolu s výšečovým grafem 3 shrnuje výsledné počty definovaných denních dávek a jejich procentuální zastoupení v rámci všech vydaných hypolipidemik pro všechny účinné látky vydané v roce 2006 ve sledované lékárně.

Tabulka 14: Celkové počty DDD jednotlivých účinných látek vydaných v roce 2006 ve sledované lékárně

Pořadí	Účinná látka	Celkem vydáno DDD
1	atorvastatin	192 720,00
2	simvastatin	139 540,76
3	fenofibrát	42 728,45
4	fluvastatin	23 240,00
5	ciprofibrát	11 400,00
6	ezetimib	5 068,00
7	lovastatin	1 800,01
8	cholestyramin	1 514,21
9	bezafibrát	300,01
10	kolestipol	0,00

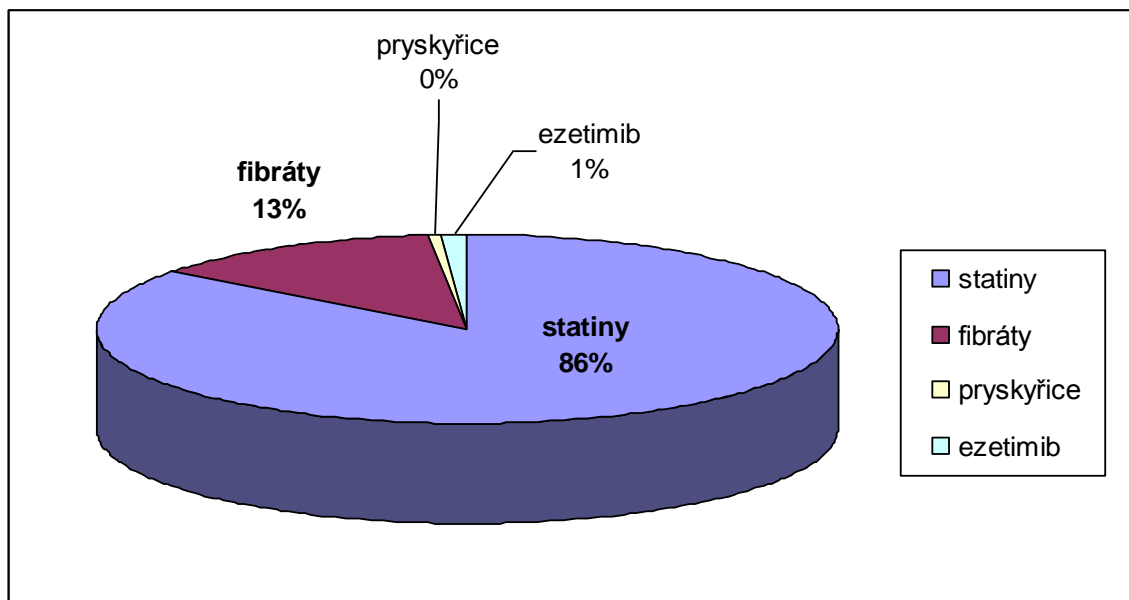
Graf 3: Procentuální zastoupení DDD jednotlivých účinných látek v rámci všech hypolipidemik vydaných v roce 2006 ve sledované lékárně. Výsledná procenta jsou pro lepší přehlednost zaokrouhlena na celá čísla, takže poslední tři (nejméně vydávané) látky mají dle grafu zdánlivě nulové zastoupení. Kolestipol v roce 2006 již na českém trhu neměl zastoupení.



Nejčastěji vydávaným hypolipidemikem byl ve sledované lékárně v roce 2006 atorvastatin, který tvoří téměř polovinu (47 %) DDD všech vydaných látek. Druhý v pořadí, simvastatin, představuje 33 % a třetí fenofibrát 10 % z celkového počtu DDD vydaných hypolipidemiků.

Při přepočtu na jednotlivé skupiny hypolipidemiků (viz Graf 4) mají opět jasnou převahu ve spotřebě statiny, které představují 86 % DDD všech vydaných hypolipidemiků, následují je fibráty (13 %) a potom z hlediska celkové spotřeby téměř zanedbatelné skupiny pryskyřice a ezetimibu.

Graf 4: Procentuální zastoupení DDD jednotlivých skupin hypolipidemiků vydaných v roce 2006 ve sledované lékárně

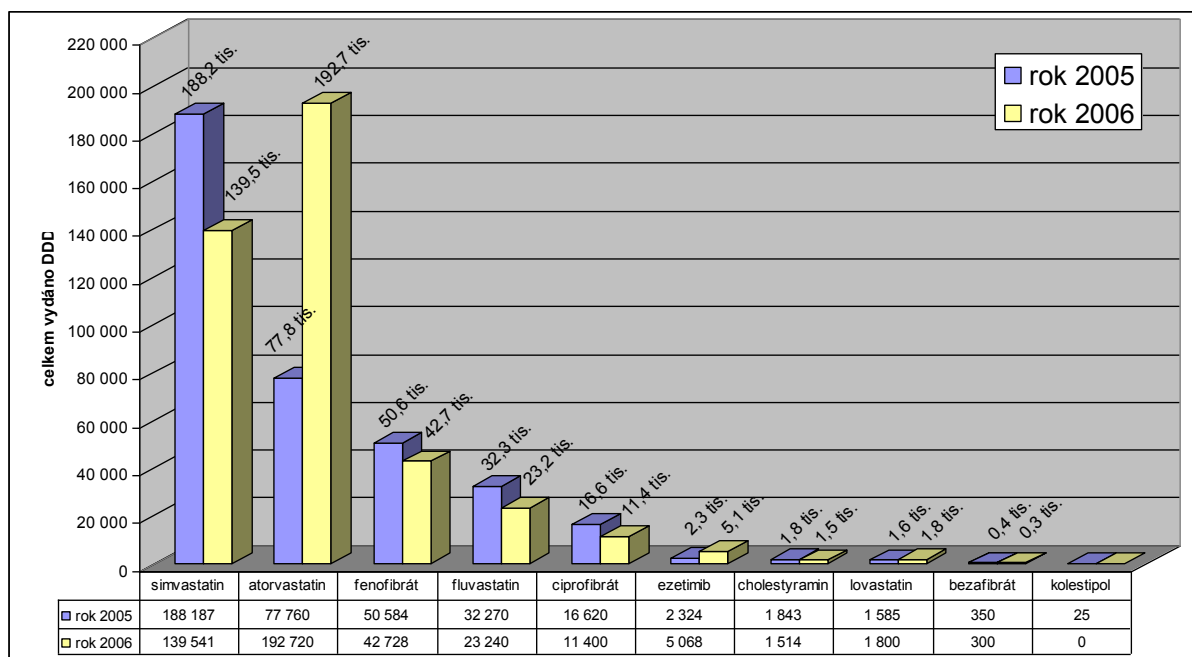


4.2.3. SROVNÁNÍ SPOTŘEBY HYPOLIPIDEMIKŮ V LETECH 2005 A 2006

Výše shrnuté výsledky vybízejí ke srovnání spotřeby hypolipidemiků v obou letech.

Sloupcový Graf 5 zachycuje porovnání spotřeby jednotlivých účinných látek ze skupiny hypolipidemiků v DDD v letech 2005 a 2006.

Graf 5: Spotřeba jednotlivých účinných látek ze skupiny hypolipidemik v DDD vydaných v letech 2005 a 2006 ve sledované lékárně



V roce 2005 bylo vydáno 188,2 tis. DDD simvastatinu, v roce 2006 to bylo 139,5 tis.; v případě atorvastatinu bylo v roce 2005 vydáno necelých 77,8 tis. DDD, o rok později více než 192,7 tis. DDD. U ostatních látek nejsou změny ve spotřebě 2005/2006 tak výrazné: fenofibrát poklesl z necelých 50,6 tis. na téměř 42,7 tis. DDD, fluvastatin z 32,3 tis. na 23,2 tis. DDD, ciprofibrát z 16,6 tis. na 11,4 tis. DDD, spotřeba ezetimibu se zvýšila ze 2,3 tis. na 5,1 tis. DDD, ostatní látky – cholestyramin, lovastatin, bezafibrát a kolestipol - zůstávají ve spotřebě v celkových číslech dalece v pozadí, jejich spotřeba se v obou sledovaných letech pohybuje mezi 0 – 1,8 tis. DDD.

Procentuální změnu v počtu vydaných DDD pro jednotlivé účinné látky v letech 2005 a 2006 shrnuje Tabulka 15.

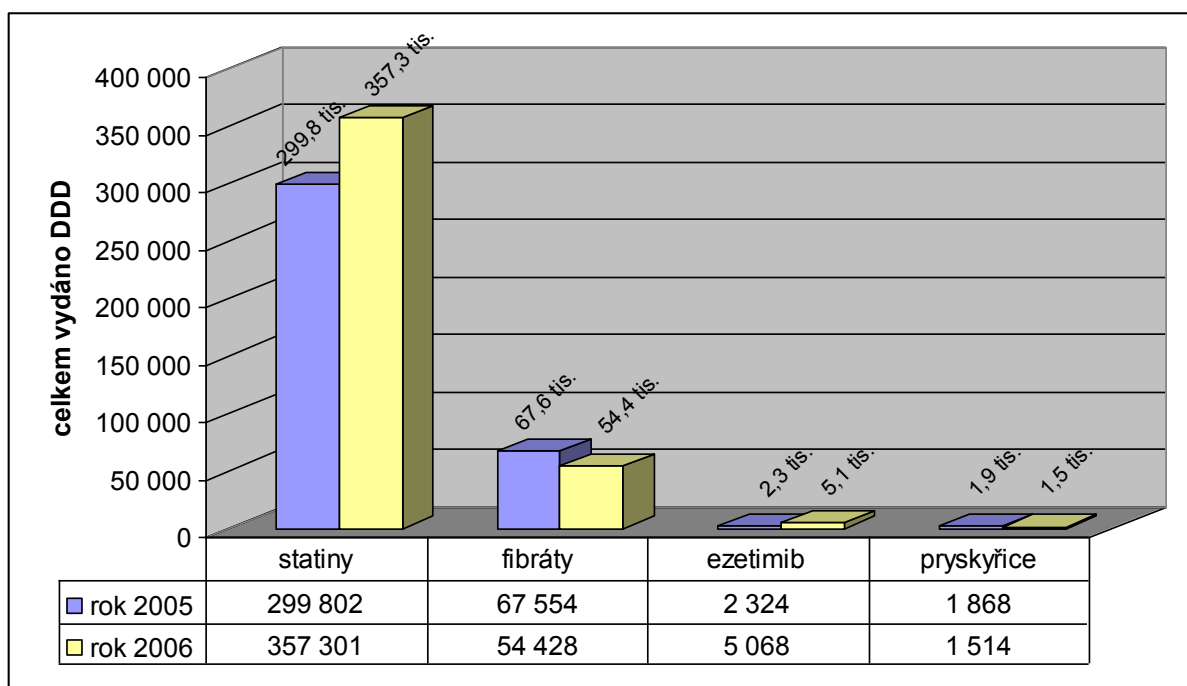
Tabulka 15: Procentuální změna v počtu DDD jednotlivých účinných látek ze skupiny hypolipidemik vydaných v roce 2006 oproti roku 2005 ve sledované lékárně

Účinná látka	Vydáno DDD v r. 2005	Vydáno DDD v r. 2006	Změna v %
simvastatin	188 187	139 541	↓ 25,85
atorvastatin	77 760	192 720	↑ 147,84
fenofibrát	50 584	42 728	↓ 15,53
fluvastatin	32 270	23 240	↓ 27,98
ciprofibrát	16 620	11 400	↓ 31,41
ezetimib	2 324	5 068	↑ 118,07
cholestyramin	1 843	1 514	↓ 17,83
lovastatin	1 585	1 800	↑ 13,54
bezafibrát	350	300	↓ 14,29
kolestipol	25	0	↓ 100,00

U simvastatinu zaznamenáváme v roce 2006 oproti předchozímu roku snížení výdeje o téměř 26 %, naopak spotřeba atorvastatinu vzrostla o téměř 148%. O 15,5 % poklesl ve spotřebě fenofibrát, ještě více pak fluvastatin (o 28 %) i ciprofibrát (o 31 %). Zcela opačný vývoj sledujeme u ezetimibu – jeho výdej vzrostl o více než 118 %. Cholestyramin poklesl ve spotřebě o necelých 18 %, lovastatin vzrostl o necelých 14 %, bezafibrát naopak o 14 % ve spotřebě poklesl. Nejméně vydávaný kolestipol se v roce 2006 nevydával vůbec, jeho spotřeba tedy poklesla o 100 %.

Následuje obdobným způsobem srovnání spotřeby tentokrát jednotlivých skupin hypolipidemik v DDD v obou letech (graf 6).

Graf 6: Spotřeba jednotlivých účinných látek ze skupiny hypolipidemik v DDD vydaných ve sledované lékárně v letech 2005 a 2006



V roce 2005 bylo ve sledované lékárně vydáno 299,8 tis. DDD hypolipidemik ze skupiny statinů, o rok později 357,3 tis. DDD. Spotřeba fibrátů poklesla z 67,6 tis. DDD v roce 2005 na 54,4 tis. v roce 2006. Ezetimibu se v roce 2005 vydalo 2,3 tis. DDD, v roce 2006 už 5,1 tis., zatímco pryskyřice poklesly ve výdeji z 1,9 tis. DDD na 1,5 tis.

Procentuální změnu v počtu vydaných DDD pro jednotlivé skupiny hypolipidemik v letech 2005 a 2006 shrnuje Tabulka 16.

Tabulka 16: Procentuální změna v počtu DDD jednotlivých skupin hypolipidemik vydaných v roce 2006 oproti roku 2005 ve sledované lékárně

Skupina hypolipidemik	Vydáno DDD v r. 2005	Vydáno DDD v r. 2006	Změna v %
statiny	299 802	357 301	↑19,18
fibráty	67 554	54 428	↓19,43
ezetimib	2 324	5 068	↑118,07
pryskyřice	1 868	1 514	↓18,95

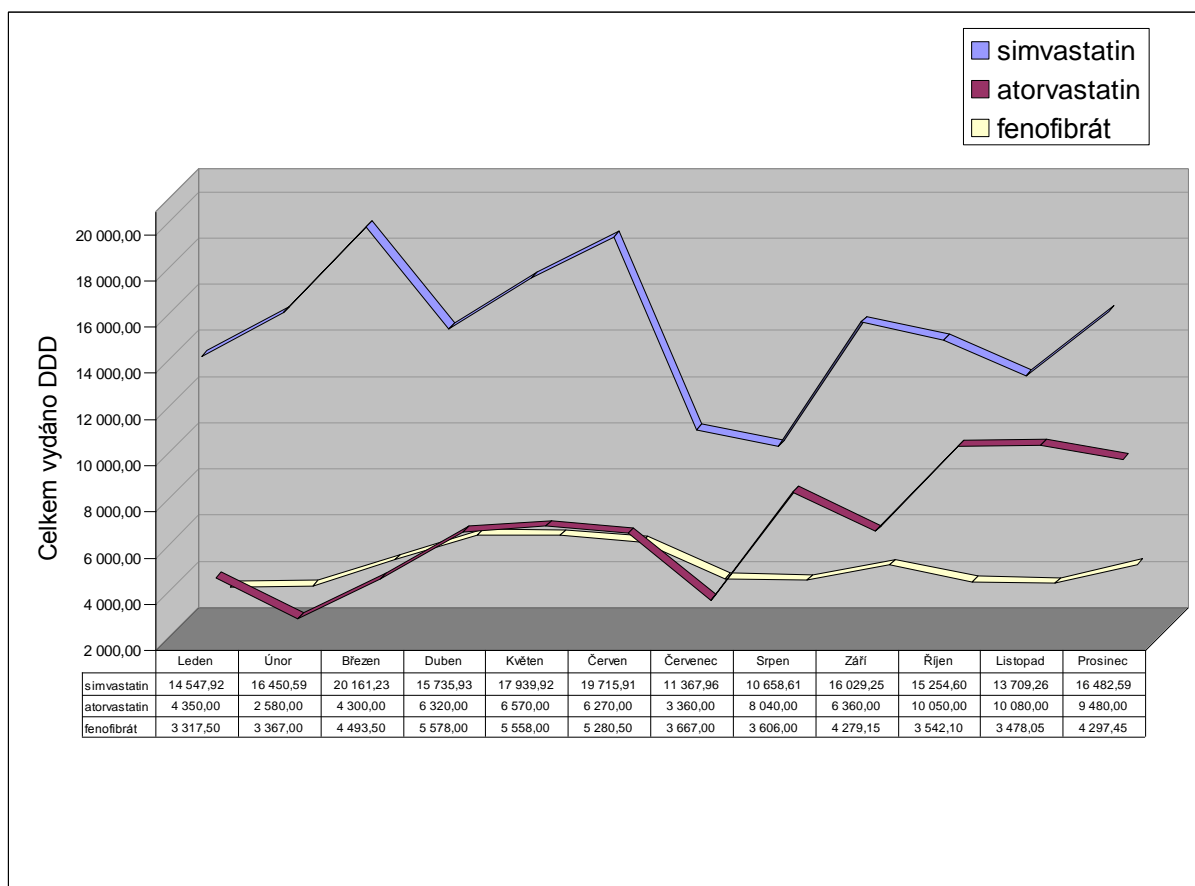
U statinů zaznamenáváme v roce 2006 zvýšení ve spotřebě o více než 19 % oproti předchozímu roku, fibráty naopak ve spotřebě o více než 19 % poklesly. Výdej ezetimibu v roce 2006 oproti roku 2005 stoupl o 118 %, tedy na více než dvojnásobek, a skupina pryskyřic poklesla ve spotřebě o téměř 19 %.

4.2.4. ANALÝZA SPOTŘEBY SIMVASTATINU, ATORVASTATINU A FENOFIBRÁTU PO JEDNOTLIVÝCH MĚSÍCÍCH V ROCE 2005

Z výše uvedených grafů nás zaujala změna na postu účinné látky s nejvyšší spotřebou: v roce 2005 se na prvním místě ve spotřebě stále drží simvastatin, v roce 2006 už nově zaujímá první místo atorvastatin. Protože předpokládanou příčinou nárůstu spotřeby atorvastatinu je (vedle pozitivních výsledků klinických studií a změn v dávkování a v cílových hodnotách cholesterolu) také nástup generických přípravků s obsahem atorvastatinu na český trh od dubna 2005 a dále uvolnění preskripce atorvastatinu pro praktické lékaře, datované od druhého pololetí 2005, sledovali jsme tři nejčastěji vydávané účinné látky, tj. simvastatin, atorvastatin a fenofibrát, z hlediska spotřeby dále po jednotlivých měsících v roce 2005, abychom viděli, zda se uvedené mezníky ve vývoji spotřeby projeví.

Graf 7 shrnuje vývoj spotřeby simvastatinu, atorvastatinu a fenofibrátu po jednotlivých měsících v roce 2005. Spotřeba fenofibrátu zůstává po celou dobu víceméně konstantní, kolísá mezi 3,3 tis. a 5,6 tis. DDD za měsíc. Atorvastatin téměř bez výjimky po celý rok narůstá ve spotřebě, a to od 4,4 tis. v lednu až na 9,5 tis. DDD v prosinci 2005, nejvyšší nástup spotřeby vidíme v dubnu, srpnu a říjnu. Konečně spotřeba simvastatinu, i když značně kolísavá v průběhu roku, má při pohledu na graf 7 stále mírně klesající tendenci, nejvýznamnější propad sledujeme v červenci a srpnu.

Graf 7: Spotřeba simvastatinu, atorvastatinu a fenofibrátu v DDD po jednotlivých měsících v roce 2005



4.3. DISKUZE

Sledování spotřeby léčiv v počtech vydaných balení jednotlivých léčivých přípravků nemá vysokou vypovídací hodnotu, jelikož nebere v potaz odlišnou sílu a rozdílnou velikost balení u jednotlivých přípravků ani odlišnosti ve velikosti definované denní dávky jednotlivých účinných látek. Látka s nižší účinností tak zaujme relativně větší podíl v celkovém hodnocení, přípravek o nižší síle může vykazovat vyšší spotřebu než silnější přípravek, atd. Na konečné pořadí spotřeby jednotlivých konkrétních léčivých přípravků mají také velký vliv marketingové aktivity jednotlivých výrobců nebo dodavatelů. Z pořadí uvedeného ve výsledkové části (prvních dvacet nejčastěji vydávaných přípravků za rok 2005 shrnuje tabulka 11, za rok 2006 pak tabulka 13), můžeme nicméně vyvodit např. závěry o nejčastěji vydávané síle jednotlivých účinných látek.

Na základě našeho sledování bylo v roce 2005 nejčastěji vydávanou silou atorvastatinu 10 mg, v roce 2006 už 20 mg. Tento trend ke zvyšování léčebných dávek je u atorvastatinu po uveřejnění výsledků klinických studií zaznamenaný také v literatuře. Řada autorů poukazuje na to, že hlavním vodítkem by neměla být vysoká dávka statinu, ale cílová hladina LDL-cholesterolu (viz tab. 4). Obecně platí, že každé zdvojnásobení dávky je sledováno asi 6% snížením hladiny LDL-cholesterolu [14]. Platí tzv. pravidlo šesti, tedy že každé zdvojnásobení dávky je sledováno asi 6% snížením hladiny LDL-cholesterolu. Tento posun k vyšším výchozím dávkám u atorvastatinu hrál také pravděpodobně roli ve zvýšení celkové spotřeby atorvastatinu ve sledovaných letech.

Nejčastěji vydávanou silou simvastatinu bylo v roce 2005 i 2006 20 mg, fenofibrát byl v obou letech nejčastěji vydáván v dávce 267 mg, což jsou obě v literatuře doporučované výchozí dávky [1,15, 32].

Na rozdíl od spotřeby vyjádřené v počtech vydaných balení umožňuje sledování spotřeby v jednotkách DDD provádět dlouhodobou analýzu spotřeb a jejich vzájemné porovnávání jak na národní tak mezinárodní úrovni. DDD jako

fixní jednotka měření je nezávislá na rozdílech v lékové formě a v ceně. Metodika ATC/DDD je doporučována Světovou zdravotnickou organizací.

Pro reálný odhad spotřeby hypolipidemik v dané lékárně jsme proto přepočítali všechny vydané preparáty na definované denní dávky (DDD). Tabulky 12 a 14 a výšečové grafy 1 a 3 shrnují výsledné počty definovaných denních dávek a jejich procentuální zastoupení v rámci všech vydaných hypolipidemik pro každou účinnou látku vydanou v letech 2005 a 2006 ve sledované lékárně, graf 5 pak nabízí srovnání spotřeby jednotlivých hypolipidemik v obou letech.

U simvastatinu zaznamenáváme v roce 2006 oproti předchozímu roku snížení výdeje o téměř 26 % (ze 188,2 tis. na 139,5 tis. DDD), naopak spotřeba atorvastatinu vzrostla v roce 2006 o téměř 148 % (ze 77,8 tis. na 192,7 tis. DDD). O 15,5 % poklesl ve spotřebě fenofibrát (z necelých 50,6 tis. na téměř 42,7 tis. DDD), ještě více pak fluvastatin (o 28 %; z 32,3 tis. na 23,2 tis. DDD) i ciprofibrát (o 31 %; z 16,6 tis. na 11,4 tis. DDD). Zcela opačný vývoj sledujeme u ezetimibu – jeho výdej vzrostl o více než 118 % (z 2,3 tis. na 5,1 tis. DDD). Cholestyramin poklesl ve spotřebě o necelých 18 % (z 1,8 tis. na 1,5 tis. DDD), lovastatin vzrostl o necelých 14 % (z 1,6 tis. na 1,8 tis. DDD), bezafibrát naopak o 14 % ve spotřebě poklesl (z 0,35 tis. na 0,3 tis. DDD). Nejméně vydávaný kolestipol se v roce 2006 nevydával vůbec, jeho spotřeba tedy poklesla o 100 %.

Atorvastatin se tedy v roce 2006 dostává na pozici hypolipidemika s nejvyšší spotřebou, simvastatin klesá ve spotřebě na druhé místo. Tato výměna na postu nejčastěji vydávaného hypolipidemika odpovídá i údajům zveřejněným Státním ústavem pro kontrolu léčiv [61]. Ze souhrnné roční zprávy o spotřebě léčiv vyplývá, že od roku 2002 do roku 2005 se na prvním místě ve spotřebě hypolipidemik drží simvastatin, což se mění s příchodem roku 2006, kdy se na první místo ve spotřebě hypolipidemik dostává atorvastatin následovaný simvastatinem.

Racionále pro tento významný vzestup spotřeby atorvastatinu najdeme v odborné literatuře u řady autorů, kteří vesměs vyzdvihují účinnost atorvastatinu oproti déle používanému simvastatinu. Atorvastatin je uváděn

coby neúčinnější z dostupných statinů. Je schopen 52–55% redukce hladiny LDL-cholesterolu v dávce 80 mg, zatímco simvastatin v maximálních dávkách dosahuje o 6–12 % vyššího efektu (celkově o 41–47 %). Tento rozdíl v potenciálu snížit LDL-cholesterol je dán různou schopností blokovat aktivitu reduktázy a v délce této blokády. Vedle poklesu LDL-cholesterolu snižují statiny též triglyceridemii, přičemž z výsledků klinických studií vyplývá, že déle působící atorvastatin má oproti simvastatinu výraznější i tento účinek. I při zvažování poměru účinku, rizika nežádoucích účinků a ceny vychází u nás podle dostupné literatury atorvastatin z hypolipidemik nejvýhodněji [14].

Je potřeba zmínit, že vzhledem k tomu, že v průběhu sledovaného období došlo u atorvastatinu ke zvýšení doporučených dávek (což jsme zaznamenali také při sledování nejčastěji vydávaných léčivých přípravků), přispěla tato skutečnost nepochybně velkou měrou k nárůstu spotřeby atorvastatinu v tomto období.

Sledujeme-li obdobným způsobem v námi vybrané lékárně vývoj spotřeby jednotlivých skupin hypolipidemik v DDD v obou letech (viz Graf 6 a tabulku 16), vidíme ve skupině statinů v roce 2006 zvýšení ve spotřebě o více než 19 % oproti předchozímu roku (z 299,8 tis. DDD na 357,3 tis. DDD). Fibráty naopak ve spotřebě o více než 19 % poklesly - z 67,6 tis. DDD v roce 2005 na 54,4 tis. v roce 2006. Výdej ezetimibu v roce 2006 oproti roku 2005 významně stoupl z 2,3 tis. DDD na 5,1 tis., což je o 118 %, tedy na více než dvojnásobek. Výdej přípravků ze skupiny pryskyřic poklesl o téměř 19 % (z 1,9 tis. na 1,5 tis. DDD).

Výše uvedené vedoucí postavení skupiny statinů potvrzují i údaje zveřejněné Státním ústavem pro kontrolu léčiv [61]. Z nich vyplývá, že statiny zaujmají vedoucí postavení ve spotřebě hypolipidemik na českém trhu od roku 2002 (kdy představovaly 53 % z celkové spotřeby hypolipidemik v ČR) až dodnes.

Tato skutečnost je podepřena publikovanými výsledky mnoha klinických hodnocení. Statiny, na rozdíl od fibrátů a pryskyřic, prokázaly v rámci

morbidity/mortalitních studií snížení celkové i kardiovaskulární mortality, výskytu infarktu myokardu i mozkových příhod a v porovnání s fibráty a pryskyřicemi jsou v tomto ohledu bezkonkurenčně nejvýhodnější. V Evropě je léčeno statiny více než 90 % nemocných po překonané koronární příhodě a teprve o zbytek se dělí ostatní hypolipidemika [62].

V literatuře nalezneme racionále také pro klesající spotřebu přípravků ze skupiny fibrátů. Hlavním účinkem fibrátů je snížení hladiny triglyceridů a zvýšení ochranného HDL cholesterolu. Celkový a LDL cholesterol snižují fibráty méně. Především však fibráty v rozsáhlejších klinických studiích nedokázaly snížit mortalitu na kardiovaskulární příhody ani mortalitu celkovou. Jedním z vysvětlení je fakt, že z léčby fibráty profitují pouze určité skupiny rizikových osob s vyšší hladinou triglyceridů a nízkou koncentrací ochranného HDL cholesterolu. Pro tyto pacienty mohou být fibráty léky zachraňující život. Plošné podávání fibrátů k prevenci ischemické choroby srdeční se však na základě současných poznatků nedoporučuje [51]. Podle některých autorů je jejich relativně častější užívání v naší republice reliktem z dob, kdy podávání statinů bylo z čistě ekonomických důvodů omezeno, a preskripce fibrátů naopak regulována nebyla [62].

Zajímavé, ovšem určitě ne nečekané, je více než dvojnásobné zvýšení spotřeby ezetimibu ve sledovaném období. Ezetimib je nový vysoce selektivní inhibitor vstřebávání cholesterolu ve střevě, který je již několik let klinicky používán v USA. Zdá se být perspektivní především v kombinaci se statiny v případě jejich nedostatečného efektu (v dávce 10 mg redukuje LDL-cholesterol o 20 %). Vlastní pokles absorpce cholesterolu způsobený ezetimibem totiž může být provázen kompenzatorním zvýšením biosyntézy cholesterolu v játrech a tak je kombinace se statiny jako s inhibitory syntézy sterolového jádra zvláště výhodná.

Podání kombinace ezetimibu se statiny podle výsledků klinických studií výrazně potencuje výsledný hypolipidemický efekt. Bylo dokumentováno, že přidání ezetimibu k základní dávce statinu bylo srovnatelně účinné či účinnější než monoterapie nejvyšší užívanou dávkou tohoto statinu. Frekvence nežádoucích účinků je přitom při kombinaci výrazně menší [5,6]. Kombinační

léčba ezetimibu se statiny je výhodná z klinického i farmakoekonomického pohledu [43].

Sekvestranty zaznamenaly pokles ve spotřebě o téměř 19 %, pravděpodobně zejména pro nesnadnou kombinační terapii a nežádoucí účinky, snižující také compliance pacientů.

Protože jsme předpokládali, že vedle výše uvedených důvodů je příčinou nárůstu spotřeby atorvastatinu ve sledovaném období nástup generických přípravků s obsahem atorvastatinu na český trh od dubna 2005 a dále uvolnění preskripce atorvastatinu pro praktické lékaře datované od druhého pololetí 2005, sledovali jsme dále tři nejčastěji vydávané účinné látky, tj. simvastatin, atorvastatin a fenofibrát, z hlediska spotřeby po jednotlivých měsících v roce 2005, abychom viděli, zda se uvedené mezníky na vývoji spotřeby projeví (viz graf 7).

Spotřeba fenofibrátu zůstává podle očekávání po celou dobu sledování víceméně konstantní. Ve skupině fibrátů se neobjevuje konkurenční molekula a nemění se ani podmínky preskripce.

Atorvastatin téměř bez výjimky po celý rok narůstá ve spotřebě, přičemž nejvyšší nárůst výdeje vidíme v dubnu, srpnu a říjnu. Dubnový skok ve spotřebě se kryje s nástupem generických přípravků s obsahem atorvastatinu na český trh. Výraznější nárůst spotřeby v průběhu srpna a její další nárůst v průběhu října by pak mohl být odrazem zmíněného uvolnění preskripce atorvastatinu pro praktické lékaře od července 2005. Všeobecná zdravotní pojišťovna od druhého pololetí 2005 umožnila předepisovat atorvastatin také praktickým lékařům výměnou za snížení ceny výrobce u přípravků s jeho obsahem.

V případě simvastatinu naše analýza ukázala stále mírně klesající vývoj spotřeby, přičemž významnější propad sledujeme v dubnu a červenci 2005. Dubnový propad může být zapříčiněn již zmíněným příchodem generik s obsahem konkurenčního atorvastatinu na náš trh. K propadu spotřeby v průběhu července může přispívat také celkově nižší preskripce

v prázdninovém období, ale svou roli může hrát i již předeslané uvolnění preskripce konkurenčního atorvastatinu právě od července 2005.

4.4. **ZÁVĚR**

Kardiovaskulární onemocnění představují nejčastější příčinu morbidit a mortality nejen u nás, ale v celém vyspělém světě. Velká většina těchto onemocnění je podmíněna aterosklerózou a jejími komplikacemi. Hyperlipoproteinemie jsou kauzálně spjaty se vznikem a rozvojem aterosklerózy a spolu s diabetem mellitem, arteriální hypertenzí, kuřáctvím a obezitou patří k nejdůležitějším ovlivnitelným rizikovým faktorům ICHS a aterogeneze vůbec. Farmakoterapie hypolipidemiky dle výsledků morbiditně mortalitních klinických studií jednoznačně přináší prospěch pacientům v sekundární prevenci ICHS.

Po převratných změnách ve zdravotnictví po roce 1989 byla v počátečním období celková spotřeba hypolipidemik v České republice velmi vzdálená situaci v západní Evropě. Průlom do tohoto stavu přinesl rok 1992, od kterého je možné sledovat trend stále zvyšující se preskripce.

Cílem této práce je analyzovat spotřebu hypolipidemik v letech 2005 – 2006 na vzorku jedné české lékárny s odbornými pracovišti. V roce 2005 byl ve sledované lékárně nejčastěji vydávanou účinnou látkou simvastatin, následovaný atorvastatinem a fenofibrátem. V roce 2006 jsme, v souladu s údaji o spotřebě léčiv publikovanými SÚKL, pozorovali změnu na postu nejčastěji vydávaného hypolipidemika – na první místo ve spotřebě se dostává atorvastatin, následují ho simvastatin a fenofibrát. Racionále pro tento výrazný vzestup spotřeby atorvastatinu najdeme v odborné literatuře, svou roli sehrály i změny v reálně používaném dávkování a v cílových hodnotách cholesterolu. Sledování spotřeby simvastatinu a atorvastatinu po jednotlivých měsících v roce 2005 pak víceméně potvrdilo předpoklad, že za nárůstem spotřeby atorvastatinu může stát také nástup generických přípravků s obsahem atorvastatinu na český trh od dubna 2005 a dále uvolnění preskripce atorvastatinu pro praktické lékaře datované od druhého pololetí 2005.

V rámci sledování spotřeby jednotlivých skupin hypolipidemik v obou letech jsme pozorovali ve vedoucí skupině statinů v roce 2006 další zvýšení ve spotřebě; druhé v pořadí, fibráty, naopak ve výdeji poklesly. Tento trend je podpořený řadou publikovaných odborných prací. Zajímavý je pak více než

dvojnásobný vzestup spotřeby nového hypolipidemika ezetimibu, který potvrzuje svoji slibnou pozici v léčbě hyperlipoproteinemií, především v kombinační terapii se zástupci skupiny statinů.

5. POUŽITÁ LITERATURA

- 1 Vrablík M, Češka R. Hyperlipoproteinemie – diagnostika a terapie. Lékařské listy 2001; 37: 18-24
- 2 Bultas J, Karetová D. Současnost a perspektivy léčby dyslipidemií. Interní Med 2003; 10: 505-514
- 3 Pavelková R, Sobolová L, Urbánek K. Spotřeba hypolipidemik v České republice v letech 1989-2003. Klin Farmakol Farm 2005; 19: 142-145
- 4 Špác J. Kardiovaskulární mortalita a její trendy v České republice. Practicus 2004; 3: 382-385
- 5 Buchwald H, Varco RL, Matts, JP, et al. Effect of partial ileal bypass on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1990; 323: 946-955
- 6 Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Lipidy a chronické srdeční selhání. Vnitř lék 46, 2000; 9: 515-519
- 7 Češka R, Cífková R, Poledne R, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperlipoproteinemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Čas lék čes 136, 1997; 8: 257-261
- 8 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of Coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307
- 9 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 334: 1383-1389
- 10 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study Group. Prevention of Cardiovascular Events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of

- initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357
- 11 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009
- 12 Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
- 13 Marek J. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Praha, Grada 1998: 239-240
- 14 Bultas J. Kombinační léčba dyslipidemií. *Interní Med* 2006; 7 a 8: 314-322
- 15 Soška V. Poruchy metabolismu lipidů (dyslipoproteinemie). *Lékařské listy* 2001; 37: 12-15
- 16 Češka R, Cífková R, Poledne R, Rosolová H, Soška V, Šimon J, Šobra J, Vaverková H, Widímský J jun, Widímský J sen, Zadák Z za výbor České společnosti pro aterosklerózu. Doporučení pro léčbu hyperlipoproteinemií v dospělosti. *Čas Lék čes* 2007; 146(6): 1-15
- 17 Cífková R, Býma S, Češka R, a kol. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005; 51: 1021–36
- 18 Vrablík M, Češka R. Statiny: Od lipidologie ke kardiologii. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 149-151
- 19 Karetová D, Bultas J, Aschermann M. Statiny v roce 2003. *Postgraduální medicína* 2004; 3
- 20 Górecká K, Tilšer I, Nachtigal P, Kopecký M, Vlček J. Extralipidové účinky statinů – nový pohled na farmakodynamiku inhibitorů HMG-CoA reductázy. *Remedia* 2004; 14:355-363
- 21 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low

- density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1-7
- 22** Evans M, et al. The future direction of cholesterol-lowering therapy, *Current Opinion in Lipidology*, 2002; 13:663-669
- 23** Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615–2
- 24** Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM* 1995; 333:1301–1307
- 25** Sacks FM, Pfeffer MA, Moyle LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *NEJM* 1996; 335:1001–1009
- 26** The LIPID Study Group. Prevention of CV events and death with pravastatin in patients with CHD and a broad range of initial cholesterol levels. *NEJM* 1998; 339:1349–1357
- 27** The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–1389
- 28** Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. *NEJM* 1999; 341:70–76
- 29** Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with Atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREEK atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study.

- Curr Med Res Opin 2002; 18:220-8
- 30 Mikhailidis DP, Wierzbicki AS. The GREek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18:215–9
- 31 Sever PS, Dahlof B, Wedel G, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361:1149–56
- 32 Češka R, Urbánek K. Atorvastatinum. Remedia 2004; 14:110–120
- 33 Larosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340–2346
- 34 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623–1630
- 35 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22
- 36 Bláha V. Přínos statinů v geriatrici. Klin Farmakol Farm 2005; 19: 152–154
- 37 Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular Side Effects of Statins. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 40: 163–171
- 38 Češka R. Statiny „rok poté“. Cor Vasa 2002; 44(11): 493–496
- 39 Pasternak RC, Smith SC, Noel Bayrey-Merz C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. Circulation 2002; 106: 1024–1028

- 40 Doležal T. Rosuvastatin. *Remedia* 2004; 14(2): 202-203
- Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al. Effects of rosuvastatin and
41 atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with
hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 144: 1044–51
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and
42 safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin
across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60
- Češka R. Kombinační léčba dyslipoproteinemií. *Remedia* 2006; 16(3):
43 261-267
- Bultas J. Ezetimib – selektivní inhibitor absorpce cholesterolu. *Remedia*
44 2004; 14(2): 214-216
- Yatskar L, et al. Ezetimibe: rationale and role in the management of
45 hypercholesterolemia. *Clin Cardiol.* 2006; 29 (2): 52–55
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with
46 simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll
Cardiol* 2002; 40: 2124-34
- Ballantyne C, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe
47 coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary
hypercholesterolemia. *Circulation* 2003;107: 2409–15
- 48 Databáze AISLP 2006
- Bruckert E. New lipid-modifying therapies, *Exp Opin Investig Drugs*,
49 2003; 12 (3): 325–335
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy
AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ.
50 Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the
prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345(22): 1583-92

- 51 Piŕha J. Lesk a bída fibrátů. Interní Med 2001; 4: 170-174
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary
52 prevention of coronary heart disease in men with low levels of HDL-C.
VA-HIT Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 410–8
- Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U.
53 Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of
coronary heart disease in young male postinfarction patients. Lancet
1996; 347: 849–853
- Talmud PJ, Martin S, Taskinen M-R, Frick MH, Nieminen MS, Kesäniemi
54 YA, Rasternack A, Humphries SE, Syväne M: APOA5 gene variants,
lipoprotein distribution, and progression of coronary heart disease: result
from the LOCAT study. J Lip Res 2004; 45: 750-756
- Bays H, et al. Torcetrapib/atorvastatin combination therapy. Expert Rev
55 Cardiovasc Ther 2005; 3 (5): 789–820
- Brown BG, Zhao XQ, Bardsley J, Albers JJ. Secondary prevention of
56 heart disease amongst patients with lipid abnormalities: practice and
trends in the United States. J Intern Med 1997; 241: 283-294
- 57 www.eurodrug.org, staženo leden 2008
- Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. Klin Farmakol
58 Farm 2006; 20: 219–222
- Vlček J, Macek K, Müllerová H, eds. Farmakoepidemiologie,
59 farmakoekonomika, farmakoinformatika. Základy pro farmaceuty. 1. vyd.
Praha: Panax Co, 1999
- Pavelková R, Sobolová L, Urbánek K. Spotřeba hypolipidemik v České
60 republice v letech 1989-2003. Klin Farmakol Farm 2005; 19: 142-145
- 61 www.sukl.cz, staženo srpen 2007

- 62** Bultas J. Farmakoeconomický pohled na léčbu a profylaxi
kardiovaskulárních chorob Remedia 2006; 16 (3): 294-297

6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACAT	Acyl koenzym A cholesterol acyltransferáza
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický (systém)
BMI	Body Mass Index
CETP	Cholesterol Ester Transfer Protein
CMP	Cévní mozková příhoda
DDD	Definovaná denní dávka
DURG	Drug Utilization Research Group
EAS	European Atherosclerosis Society
HDL	Lipoproteiny o vysoké hustotě
HLP	Hyperlipoproteinemie
HMG-CoA	Hydroxymetylglutaryl-koenzym A
IBAT	Ileal Na ⁺ /bile acid cotransporter
ICHDK	Ischemická choroba dolních končetin
ICHS	Ischemická choroba srdeční
LDL	Lipoproteiny o nízké hustotě
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MTP	Mikrozomální transportní protein
PDD	Předepsaná denní dávka
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
RF	Rizikový faktor
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VLDL	Lipoproteiny o velmi nízké hustotě