

NĚKOLIK POZNÁMEK K LÉČBĚ DYSLIPIDEMIÍ

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Léčba poruch lipidového metabolismu se stala základní součástí intervence u osob se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Existují komplexní doporučení pro změnu diety a pohybového režimu, které jsou základem úspěchu léčby. Je dostupná řada hypolipidemik (statiny, fibráty, pryskyřice, ezetimib, niacin). Hladiny krevních lipidů příznivě ovlivňují i další léčiva (antiobezitika, některá antidiabetika, estrogeny). Při výskytu nežádoucích účinků léčby je nutné otestovat toleranci jiných léků ze skupiny, případně dosáhnout kompenzace metabolické poruchy kombinací hypolipidemik.

Klíčová slova: dyslipidemie, statiny, fibráty, pryskyřice, ezetimib, niacin, dieta, fyzická aktivita.

SOME NOTES ABOUT TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA

Treatment of dyslipidemia has become a corner stone of intervention of the patients with increased cardiovascular risk. There are complex recommendations for dietary and physical activity changes without which the therapeutic success cannot be achieved. We have several types of hypolipidemic drugs (statins, fibrates, resins, ezetimibe, niacin). Other compounds can also be used in modification of plasma lipid levels (antiobezitics, some antidiabetics, estrogens). When side effects of the treatment occur it is necessary to test the tolerance of another drug of the same class or achieve better control of the metabolic disorder with a combination of hypolipidemic drugs.

Key words: dyslipidemia, statins, fibrates, resins, ezetimibe, niacin, diet, physical activity.

Interní Med. 2006; 9: 393–395

Na rozdíl od doby před dvaceti lety, kdy léčba poruch metabolismu krevních lipidů přitahovala málo pozornosti a byla výsadou několika málo specialistů, je dnes – naštěstí pro naše nemocné – situace zcela jiná. Léčba dyslipidemií je běžnou součástí primární i specializované péče a není třeba její místo v kardiovaskulární prevenci zdůvodňovat.

V době rychlých změn v oblasti farmakologické léčby a stále přibývajících poznatků o účincích různých forem prevence kardiovaskulárních komplikací může být užitečné připomenout si známá fakta a shrnout novinky z poslední doby. Není cílem podat úplný přehled terapie dyslipidemií, ale spíše upozornit na zajímavé, méně komentované aspekty.

Základní osnova léčby dyslipidemií se i přes větší dostupnost hypolipidemické farmakoterapie nezměnila. Stále platí, že změna diety a pohybového režimu je zásadním předpokladem úspěchu léčby a u osob s nízkým celkovým kardiovaskulárním rizikem může být dostačující k dosažení uspokojivé kompenzace metabolické poruchy. Farmakologickou léčbu používáme dnes častěji než v minulosti. Tento trend má několik příčin – nižší cena hypolipidemik po vstupu generických preparátů na trh, rozšiřující se indikace, zpřísňování cílových hodnot parametrů lipidového spektra na základě výsledků klinických studií. Zlepšení prognózy nemocných při použití farmakologické léčby není bohužel jediným výsledkem její širší indikace. Čím více nemocných budeme léčit farmakologicky, tím častěji se budeme muset zabývat i vedlejšími účinky léčby a vzhledem k časté nutnosti polyfarmakoterapie u vysoce rizikových osob i lékovými interakcemi.

Dietní léčba dyslipidemií a její význam

Dieta u dyslipidemie má zásadní význam. Jistě nelze účinek dietní změny na koncentrace hladin plazmatických lipidů srovnávat s hypolipidemiky, ale změna stravovacích návyků je nezbytnou a základní součástí změny životního stylu. Cílem změny diety je dosažení normální hmotnosti (úprava kalorického příjmu) a příznivé ovlivnění lipidového spektra.

Přestože vývoj názorů na dietu u nemocných s různými typy dyslipidemií není u konce, základní doporučení vyvážené stravy, ve které tuky představují maximálně jednu třetinu energetického příjmu, je bohatá na vlákninu, vitaminy a kvalitní proteiny, stále platí (16).

Zajímavý příspěvek do diskuze o nejvhodnější dietní intervenci přinesla nedávno publikovaná studie amerických autorů, kteří srovnávali vliv čtyř typů diety (s vysokým obsahem sacharidů, s vysokým obsahem tuků, vegetariánské a kombinovaného přístupu) na hmotnost a biochemické parametry tukového a glycidového metabolismu. Po ročním sledování nebyly zjištěny žádné rozdíly v hladinách krevních lipidů a hmotnostní pokles byl u všech typů stejný. Jediný významný rozdíl autoři našli při hodnocení tolerance jednotlivých druhů diety. Nejlépe snášenou byla kombinovaná, racionální dieta, všechny ostatní diety výrazně více omezují modifikace jídelníčku a účastníci studie je nebyli schopni dlouhodobě tolerovat (5). Úspěšná je tedy taková úprava diety, kterou nemocný akceptuje dlouhodobě a která kombinuje změnu skladby a kalorického obsahu diety.

Pohybový režim

Z hlediska kardiovaskulární prevence má zvýšení fyzické aktivity význam rozhodně přesahující rámec ovlivnění hladin sérových lipidů. Asi není třeba připomínat příznivý vliv pravidelné fyzické aktivity na hladiny HDL-cholesterolu a triglyceridů (9). V souvislosti s narůstajícím počtem osob s metabolickým syndromem a diabetem je právě tento vliv pohybové aktivity velmi významný. Je prokázáno, že pravidelná aerobní zátěž v rozsahu 30 minut denně významně zlepšuje lipidové spektrum a současně příznivě ovlivňuje další parametry spojené s inzulinovou rezistencí (4). V Diabetes Prevention Program bylo zvýšení pohybové aktivity nejúčinnější metodou prevence rozvoje diabetes mellitus 2. typu (10). Stejně jako o úpravě jídelníčku i zde platí, že změna musí být nemocnými dobře tolerována, protože jenom taková změna bude dlouhodobá, a tedy účinná. Nejjednodušším (a minimálním) požadavkem je doporučení 30 minut rychlé chůze denně, která je vhodná pro velkou část nemocných.

Farmakologická léčba dyslipidemií

Portfolio farmak příznivě ovlivňující hladiny sérových lipidů se neustále rozšiřuje. Kromě „standardních“ hypolipidemik, za které lze považovat léčiva primárně indikovaná k léčbě poruch metabolismu lipidů, existuje řada dalších přípravků s příznivým vlivem na lipidové spektrum. Jsou to například antiobezitika, některá antidiabetika, příznivě hladiny krevních lipidů ovlivňují i tolik diskutované estrogeny, na pomezí mezi léčivy a potravinovými doplňky stojí fytosteroly a mastné kyseliny skupiny omega-3.

Tabulka 1. Přehled hypolipidemik

Generický název	Doporučené dávky	Poznámka
Statiny		
Atorvastatin	10–80 mg	
Fluvastatin	20–80 mg	
Lovastatin	20–80 mg	
Pravastatin	10–40 mg	v ČR nedostupný
Rosuvastatin	5–40 mg	v ČR nedostupný
Simvastatin	10–80 mg	
Inhibitory vstřebávání žlučových kyselin a/nebo cholesterolu		
Cholestyramin	2–24 g	
Colestipol	5–30 g	
Colesevelam	3,8–4,5 g	v ČR nedostupný
Ezetimib	10 mg	
Fibráty		
Bezafibrát	400–600 mg	v ČR nedostupný
Ciprofibrát	100 mg	
Fenofibrát	160, 200 a 267 mg	
Gemfibrozil	600–1200 mg	v ČR nedostupný
Niacin	1–3 g	v ČR nedostupný

Vzhledem k rozsahu článku se dnes zaměříme na „standardní“ hypolipidemika, která v přehledu ukazuje tabulka 1. Není jisté nutné opakovat známá fakta, a proto se u každé skupiny zaměříme na novinky a zajímavosti z poslední doby.

Statiny

Z celkem sedmi druhů statinů, které byly klinicky používány, jsou v současnosti v České republice dostupné čtyři: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin.

Hlavní indikací statinů je hypercholesterolemie u osob v riziku kardiovaskulárních onemocnění. Klinické studie se statiny jasně ukázaly, že podávání těchto léků osobám se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem snižuje nejen výskyt kardiovaskulárních příhod, ale také mortalitu, a to bez ohledu na hladiny sérového cholesterolu, věk, pohlaví a přidružená onemocnění. Vliv na incidenci kardiovaskulárních příhod byl přímo úměrný intenzitě hypolipidemického účinku (11). Mohlo by se zdát, že všechny statiny lze nahradit jedním nejúčinnějším a ostatní opustit.

Úvaha na první pohled logická, ovšem klinická praxe potvrzuje, že nesprávná. Statiny jsou indikovány stále častěji, a přestože je jejich tolerance velmi dobrá (výskyt nežádoucích účinků se pohybuje v rozmezí 1–3 %), přibývá osob, které terapii netolerují. Pak je namístě otestovat snášenlivost jiného statinu. Často stačí záměna jednoho statinu za jiný a nežádoucí účinky se zmírní nebo úplně vymizí. Podle závěrů americké studie až 40 % pacientů s intolerancí jednoho statinu může pokračovat v terapii jiným statinem bez výskytu nežádoucích účinků (7).

Z tohoto důvodu nezbývá než litovat faktu, že v České republice není dostupný pravastatin a rosuvastatin, které díky své odlišné farmakokinetice

dávají dobrou naději na úspěch v případech intolerance jiných statinů.

Pro praxi lze uzavřít, že při nežádoucích účincích léčby statiny je třeba vyzkoušet individuální toleranci jiných léků ze skupiny. Je možné otestovat méně účinný statin s odlišnou farmakokinetikou a v případě dobré snášenlivosti jej doplnit ezetimibem nebo pryskyřicí k dosažení stejné intenzity účinku jako při monoterapii statinem účinnějším.

Ezetimib

První selektivní blokátor střevní resorpce cholesterolu je na trhu již několik let a jeho použití se stále rozšiřuje. Relativně nedávno byl objasněn přesný mechanismus jeho účinku spočívající v interakci s tzv. Nieman-Pickovým proteinem v membráně enterocyty, který je zodpovědný za přenos cholesterolu z lumen střeva do cytoplazmy buněk střevního epitelu (6). Byl zdokumentován příznivý vliv ezetimibu v kombinaci se statiny, fibráty i v monoterapii nejen u osob s hypercholesterolemií, ale i u pacientů s diabetickou dyslipidemií nebo dyslipidemií v rámci metabolického syndromu (19). Přestože se po perorálním podání vstřebává méně než 5 % podaného množství ezetimibu, nesmíme zapomínat na možnost jeho systémového působení. Proto není ezetimib indikován pro léčbu dětí a těhotných či kojících žen.

Pryskyřice

Nejen pro kompletnost přehledu jsou uvedeny sekvestranty žlučových kyselin – pryskyřice. V posledních letech zdánlivě přehlížená hypolipidemika indikovaná při zvýšení hladin celkového a LDL cholesterolu jsou kvůli špatné snášenlivosti podávána relativně méně. Mají však stále nesporné vý-

hody – pomineme-li „lokální“ gastrointestinální nežádoucí účinky, jsou pryskyřice jednoznačně nejbezpečnější alternativou hypolipidemické léčby. Jejich výhoda je také volná kombinovatelnost se všemi ostatními farmaky, jediné omezení se týká časování podávání, aby nedocházelo k interferenci s absorpcí ostatních léčiv. Problém špatné tolerance částečně překonává nová forma pryskyřice colesevelam (14). Zejména u nemocných s nedostatečným efektem kombinace statinů a ezetimibu, případně s lékovou intolerancí, je colesevelam nadějí.

Fibráty

Patří s pryskyřicemi ke služebně nejstarším hypolipidemikům. Jejich účinky na hladiny triglyceridů a HDL je činí zdánlivě ideálními pro terapii nemocných s dyslipidemií provázející inzulinovou rezistenci (diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom). Tento předpoklad také potvrzovala řada subanalýz hodnotících nemocné s tímto typem dyslipidemie v provedených fibrátových studiích (12, 17). Překvapující je proto výsledek studie FIELD publikované v listopadu loňského roku. Diabetici 2. typu léčení fenofibrátem po dobu 5 let neměli ve studii FIELD očekávaný profit oproti placebu (8). Existuje řada vysvětlení (netypické lipidové spektrum při vstupu do studie, povolení zahajování terapie statiny v průběhu studie atd.) (3). Ve srovnání s jednoznačně pozitivním působením statinů v provedených klinických studiích však budí tento výsledek rozpaky.

Stále však platí, že u nemocných s izolovanou hypertriglyceridemií jsou fibráty lékem volby. Jsou vhodné i do kombinace se statinem v případech, kdy i při monoterapii statinem přetrvává hypertriglyceridemie (18).

Niacin

Niacin (derivát kyseliny nikotinové) je vitamin ze skupiny B. V České republice není jeho léková forma pro léčbu dyslipidemií dostupná. V dostatečných dávkách má však niacin nejširší spektrum příznivých účinků na lipoproteinové spektrum ze všech hypolipidemik. Snižuje triglyceridemii, zvyšuje významně hladiny HDL, příznivě ovlivňuje koncentrace celkového a LDL-cholesterolu. Niacin je jediné hypolipidemikum snižující hladiny aterogenního Lp(a).

Plejáda příznivých účinků je provázena podobně širokým spektrem účinků nežádoucích, které zahrnuje subjektivně velmi nepříjemně vnímané flushy, elevaci jaterních testů, vzestup urikémie, zhoršení glukózové tolerance (1). Posledně uvedený vedlejší efekt je naštěstí přechodný a niacin lze používat i u diabetiků (13).

Klinické studie ukázaly, že zejména v kombinaci se statinem niacin efektivně zpomaluje pro-

gresi aterosklerózy (20). Lze proto doufat, že nová léková forma niacinu s prodlouženým uvolňováním a výrazně lepší tolerancí, která je dostupná v Severní Americe a západní Evropě, bude brzy dostupná i u nás.

Cílem tohoto článku nebylo podat úplný přehled léčebných možností u nemocných s dyslipidemií ani opakovat kompletní diagnosticko-terapeutické po-

stupy, které jsou k dispozici nejen v odborných doporučeních, ale i v další domácí literatuře k tématu (2, 15). Věřím, že prezentovaná fakta a názory na některé aktuální otázky a problémy každodenní praxe přispějí k diskuzi o možnostech terapie nejen nemocných s poruchami metabolismu lipidů, ale i ostatních osob s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění.

Částečně podpořeno grantem

IGA MZ ČR NR 8328-3
a výzkumným záměrem MŠMT ČR 0021620807.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
e-mail: vrablikm@seznam.cz

Literatura

1. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med.* 2005 Aug; 258 (2): 94–114.
2. Cífková R a členové pracovní skupiny. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Cor Vasa* 2005, 47 (9 Suppl): 3–14.
3. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet.* 2005 Nov 26; 366 (9500): 1829–1831.
4. Cuff D, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich J. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diab Care* 2003, 26: 2977–2982.
5. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005 Jan 5; 293 (1): 43–53.
6. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, Crona JH, Davis HR Jr, Dean DC, Detmers PA, Graziano MP, Hughes M, Macintyre E, Ogawa A, O'Neill KA, Iyer SP, Shevell DE, Smith MM, Tang YS, Makarewicz AM, Ujjainwalla F, Altmann SW, Chapman KT, Thornberry NA. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jun 7; 102 (23): 8132–8137.
7. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med.* 2005 Dec 12–26; 165 (22): 2671–2676.
8. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Nov 26; 366 (9500): 1849–1861.
9. King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 1995; 91: 2596–2604.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7; 346 (6): 393–403.
11. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2003; 326: 1423–1430.
12. Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line lipid therapy? *Curr Opin Lipidol.* 2003 Dec; 14 (6): 575–583.
13. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L; European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin.* 2005 May; 21 (5): 665–682.
14. Steinmetz KL, Schonder KS. Colesevelam: potential uses for the newest bile resin. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005 Spring; 23 (1): 15–30.
15. Štulc T, Vrablík M, Králíková E. Zásady diagnostiky a léčby hyperlipoproteinemií. *Medicina po promoci* 2004, 5 (3): 68–73.
16. Vrablík M, Češka R, Bretšnajdrová A, Nejedlá G, Vrablíková K. Dieta při hyperlipoproteinemii. *DMEV* 1999; 3: 143–147.
17. Vrablík M, Štulc T, Králíková E, Kvasilová M, Procházková R. Statiny, fibráty a jejich kombinace v léčbě hyperlipoproteinemií. *Medicina po promoci* 2004, 5 (4): 53–59.
18. Widimsky J Sr. Studie FIELD prezentovaná a publikovaná. Nepřesvědčivé výsledky terapie fenofibrátem u pacientů s diabetes mellitus. *Vnitř Lek.* 2006 Jan; 52 (1): 80–84.
19. Yatskar L, Fisher EA, Schwartzbard A. Ezetimibe: rationale and role in the management of hypercholesterolemia. *Clin Cardiol.* 2006 Feb; 29 (2): 52–55.
20. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, Heise N, DeAngelis D, Frohlich J, Chait A, Albers JJ, Brown BG. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol.* 2004 Feb 1; 93 (3): 307–312.