

Kombinovaná hypolipidemická léčba u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

Klinika gerontologická a metabolická, FN UK, Hradec Králové

Monoterapie statiny je velmi často úspěšnou strategií k dosažení cílových hodnot LDL (low density lipoprotein) – cholesterolemie (LDL-C), nicméně u jedinců se smíšenou dyslipidemií a vysokým KV rizikem, které jsou typické pro pacienty s metabolickým syndromem nebo diabetes mellitus 2. typu, nemusí tato léčba vést k dosažení cílových hodnot v kompenzaci dyslipidemie. K dosažení léčebných cílů je potom třeba využít léčbu dvoj- nebo i trojkombinací hypolipidemik, která dokáže současně ovlivnit komplexní abnormality lipidogramu. Nejčastější možností je kombinace statinu s fenofibrátem nebo niacinem (kyselina nikotinová); vhodná je také kombinace s omega-3 mastnými kyselinami nebo ezetimibem. Při kombinované léčbě hypolipidemiky je nutné pečlivé monitorování pacientů vzhledem ke zvýšené možnosti výskytu nežádoucích účinků a lékových interakcí.

Klíčová slova: dyslipidemie, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, metabolický syndrom, diabetes mellitus typ 2, hypolipidemická terapie.

Combined hypolipidemic treatment in patients with high cardiovascular risk

Monotherapy with statins is frequently a very successful strategy to reach target plasma levels of LDL (low density lipoprotein) cholesterol (LDL-C) nevertheless in patients with mixed dyslipidemia and high cardiovascular risk which are typical for patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus may not lead this therapy to target levels for compensation of dyslipidemia. To reach treatment goals it is necessary to use double or triple combination and hypolipidemics that can simultaneously influence complex abnormalities of lipid profile. The most frequently used option is combination of a statin with fenofibrate or niacin (nicotinic acid); suitable is also a combination with omega-3 fatty acids or ezetimib. On combined treatment with hypolipidemics a careful monitoring of patients because of an increased risk of adverse effects and drug interactions is necessary.

Key words: dyslipidemia, cardiovascular risk, atherosclerosis, metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, hypolipidemic therapy.

Interní Med. 2009; 11 (1): 7–12

Úvod

Problematické kombinované hypolipidemické léčby je v tuzemské i zahraniční literatuře věnována významná pozornost (1–4), a to hned z několika důvodů. Pokud selhávají dietní a režimová opatření (která jsou a musí být vždy základem léčby) a k dosažení kompenzace je nutné použít kombinaci hypolipidemik, setkáváme se nejčastěji s pacientem trpícím kombinovanou dyslipidemií nebo dyslipidemií u metabolického syndromu či diabetes mellitus 2. typu. A dále proto, že právě výše zmíněné skupiny pacientů, zejména jedinci s diabetes mellitus 2. typu, ale i s pacienti s vyjádřeným metabolickým syndromem, patří mezi jedince s vysokým kardiovaskulárním rizikem (tabulka 1). Hodnoty absolutního kardiovaskulárního rizika jsou zde vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE (tabulka 2). Patologická kombinace několika poruch lipidogramu často vyžaduje léčbu kombinací hypolipidemik s různým mechanismem účinku. Navíc dosažení cílových hodnot krevních lipidů není v těchto skupinách nemocných často možné také bez kombinace hypolipidemik (tabulka 3).

Léčba statiny je jednoznačně účinným a ověřeným přístupem ke snížení **LDL-chole-**

sterolemie a jako taková je základem léčby dyslipidemie (1–4). Klinický benefit léčby statiny byl demonstrován v metaanalýze Cholesterol

Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis, zahrnující 14 prospektivních randomizovaných studií a celkem 90 056 pacientů. Léčba statiny

Tabulka 1. Definice vysokého celkového rizika pro vznik fatální kardiovaskulární příhody

1. Pacienti s prokázaným KVO (sekundární prevence)
2. Asymptomatické jedinci (primární prevence), u nichž jsou přítomny:
 - a) Kumulace rizikových faktorů vedoucí k 10letému riziku $\geq 5\%$ v současnosti nebo po extrapolaci na věk 60 let
 - b) Výrazně zvýšené hodnoty izolovaných rizikových faktorů: celkový cholesterol ≥ 8 mmol/l, LDL-cholesterol ≥ 6 mmol/l, krevní tlak $\geq 180/110$ mm Hg
 - c) Diabetes 2. typu nebo diabetes 1. typu s mikroalbuminurií

Cor Vasa 2005; 47 (9 Suppl.): 3–14. Vnitřní lékařství 2005; 51 (9): 1021–1036.

*Cor Vasa 2007; 49 (3): hypertenze s komplikacemi, chronické onemocnění ledvin

Tabulka 2. Hodnoty absolutního rizika KVO jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE

- u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii,
- u asymptomatických osob s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěnými při sonografickém vyšetření nebo při nálezů kalcifikací v tepnách či při stanovení kalciového skóre pomocí CT),
- u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KVO (prvostupňová příbuzní ve věku do 55 let u mužů; do 65 let u žen),
- u osob s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu ($< 1,0$ mmol/l u mužů; $< 1,2$ mmol/l u žen), zvýšenou koncentrací triglyceridů ($> 1,7$ mmol/l),
- u osob s porušenou glukózovou tolerancí,
- u osob se zvýšenou hladinou hs-C-reaktivního proteinu, fibrinogenu, homocysteinu, apolipoproteinu B nebo Lp (a),
- u obézních nebo fyzicky inaktivních osob.

Cor Vasa 2005; 47 (9 Suppl.): 3–14. Vnitřní lékařství 2005; 51 (9): 1021–1036.

Tabulka 3. Cílové hodnoty krevních lipidů pro rizikové pacienty

– celkový cholesterol: TC < 4,5 mmol/l (< 4,0 mmol/l*)
– LDL-C < 2,5 mmol/l (< 2,0 mmol/l*)
– HDL-C**:
HDL-C > 1,0 mmol/l (muži)
HDL-C > 1,2 mmol/l (ženy)
– triglyceridy**:
TG < 1,7 mmol/l

* velmi vysoké KV riziko (např. KVO+diabetes)

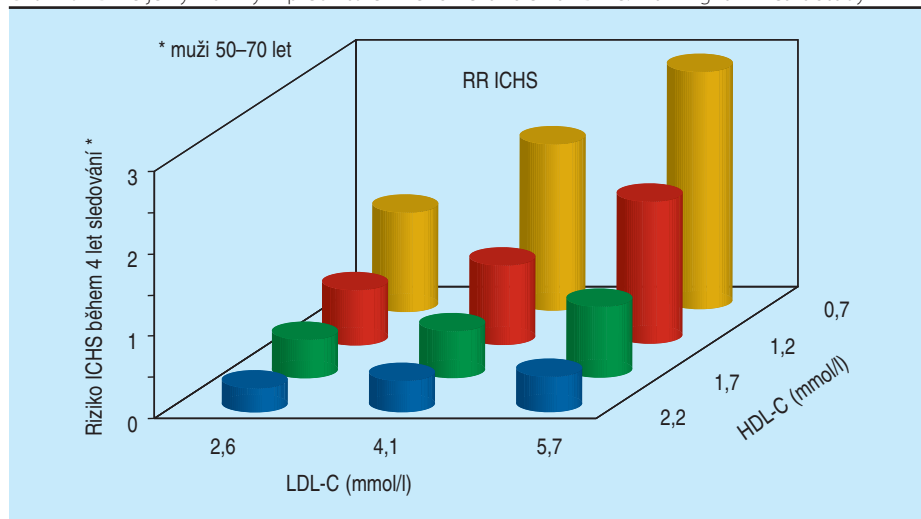
** jako marker zvýšeného KV rizika

Doporučení českých odborných společností: Cor Vasa 2005; 47 (9 Suppl.): 3–14. Vnitřní lékařství 2005; 51 (9): 1021–1036. *Cor Vasa 2007;49 (3)

vede k 21% proporcionálnímu snížení incidence závažných kardiovaskulárních příhod na mmol/L snížení LDL-C během průměrné doby léčby 5 let. Prospěch z léčby měli pacienti ve všech vyšetřovaných skupinách (5). Intenzivní snížení LDL-C dále zlepšuje prognózu, jak prokázaly studie PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) a Treating to New Targets (TNT) (6). V těchto studiích vedlo snížení LDL-C pomocí agresivní léčby statiny na < 2,1 mmol/l (TNT) nebo dokonce na < 1,8 mmol/l (PROVE-IT TIMI 22) k aditivnímu klinickému benefitu ve srovnání se standardní léčbou konvenčními dávkami statinů (6).

Zatímco hladina LDL-C je velmi dobrým prediktorem kardiovaskulárního rizika u jedinců s významně zvýšenou LDL-C (ale současně s normální koncentrací triglyceridů v krvi) (4), u pacientů se smíšenou dyslipidemií spojenou s metabolickým syndromem nebo diabetes mellitus 2. typu je riziko podhodnoceno. U této skupiny pacientů se současně vyskytuje vysoká triglyceridemie, nízké hodnoty HDL (high density lipoprotein) – cholesterolemie (HDL-C) a často také zvýšený výskyt malých denzních LDL částic – tzv. **aterogenní triáda** (7). Kardiovaskulární riziko je zvýšené také u pacientů s familiární kombinovanou dyslipidemií, která je charakterizována nadprodukcí částic apolipoproteinu B (apoB) (8). Monoterapie potentními statiny je u těchto jedinců efektivní v dosažení cílových hodnot LDL-C a non-HDL-C. Významná část takových nemocných však současně trpí i metabolickým syndromem dle definice National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) (8). Snaha snížit zvýšenou hladinu triglyceridů a zvýšit nízký HDL-C je zde proto důležitou součástí léčby.

Izolované, i když intenzivní snížení LDL-C u této skupiny pacientů významně sníží kar-

Graf 1. HDL-C je významným prediktorem ICHS nezávisle na LDL-C. Framingham Heart Study

diovaskulární riziko, ale nevede k jeho úplné eliminaci. Analýza podskupin ve studii TNT prokázala, že léčba vysokými dávkami atorvastatinu (80 mg denně) vede k aditivnímu benefitu ve srovnání s konvenční léčbou, a u pacientů s metabolickým syndromem nebo diabetes mellitus 2. typu vede k redukci relativního rizika o 25 % (P < 0,001) resp. 29 % (P < 0,001) (9). V tomto směru je třeba hodnotit i tzv. **reziduální kardiovaskulární riziko**. I při agresivní léčbě statiny se u pacientů s metabolickým syndromem vyskytuje signifikantně více kardiovaskulárních příhod (11,3 % vs. 8,0 %, hazard ratio 1,44, 95 % CI 1,26–1,64, P < 0,0001, medián sledování 4,9 let). Léčba vysokými dávkami statinu riziko sníží, ale zcela neodstraní zmíněné reziduální kardiovaskulární riziko. U pacientů se smíšenou dyslipidemií je proto doporučována – vedle konvenční léčby statiny – aditivní terapie ke korekci parametrů aterogenního lipidogramu a k redukci reziduálního kardiovaskulárního rizika.

Dle dnes již klasické studie Framingham Heart Study je nízký **HDL-C** považován za významný nezávislý prediktor kardiovaskulárních onemocnění, nezávisle na LDL-C (graf 1) (10). Na základě výsledků metaanalýzy čtyř velkých prospektivních studií (Framingham Study, Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study, Coronary Primary Prevention Trial and Multiple Risk Factor Intervention Trial) bylo prokázáno, že každé snížení plazmatické hodnoty HDL-C o 1 mmol/l je spojeno s 2–3 % zvýšením rizika ischemické choroby srdeční (ICHS), nezávisle na ostatních rizikových faktorech (11).

Epidemiologické studie dále určily elevaci **triglyceridemie** za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (KVO) (12–17). Metaanalýza 29 prospektivních studií (262 525 jedinců včetně 10 158 s KVO), která porovná-

vala jedince v horní a dolní tercile triglyceridemie, prokázala odds ratio pro KVO 1,72 (95 % CI, 1,56–1,90), tj. o 72 % vyšší riziko KVO. Riziko je shodné u mužů i žen (14). Dvě recentní prospektivní studie podpořily význam postprandiální (tedy nikoliv lačné) triglyceridemie jako významný rizikový faktor KVO, ve srovnání s hodnotami po 12–14 hod. lačnění, zejména u žen (15, 16). Náhodná triglyceridemie je indikátorem přítomnosti aterogenních remnantních lipoproteinů. Tento fakt vysvětluje, proč je náhodná triglyceridemie lepším prediktorem KVO rizika než lačná triglyceridemie (17). Je však třeba poznamenat, že žádná taková studie nebyla randomizována a že náhodná triglyceridemie není standardně definována (17). Kromě toho máme dosud limitované množství informací a důkazů pro klinický význam snižování triglyceridemie.

Dle doporučení NCEP ATPIII je u pacientů se smíšenou dyslipidemií k dosažení redukce KVO rizika vhodné snižovat jak LDL-C, tak non-HDL-C (tj. total cholesterol minus HDL-C) (1, 4). Cílová hodnota non-HDL-C u jedinců se zvýšenou koncentrací triglyceridů ($\geq 2,3$) je o 0,8 mmol/l vyšší než cílová hodnota LDL-C (1, 4). Koncentrace non-HDL-C je totiž lineárně úměrná hodnotě aterogenních částic apoB a je mnohem významnějším prediktorem kardiovaskulární (KV) mortality než hodnoty LDL-C u jedinců se zvýšenou koncentrací triglyceridů (18). Recentní předběžné analýzy ze studie PROVE-IT TIMI 22 u 4162 pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu, kteří byli léčeni dávkou atorvastatinu 80 mg denně nebo pravastatinu 40 mg denně, podporují význam dosahování jak primárních, tak sekundárních cílových hodnot lipidů pro optimální redukci KV rizika (19).

Údaje ze studie Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III 1988–

1994) prokázaly, že u 15,3 milionu jedinců s metabolickým syndromem a elevací triglyceridemie ($\geq 2,3$ mmol/l) mělo přes 75 % z nich non-HDL-C nad doporučenými cílovými hodnotami dle NCEP ATPIII (20). Monoterapií statinem obvykle u takových pacientů nedosáhneme cílových hodnot lipidů. Dalším zvyšováním dávky statinů se můžeme přiblížit dosažení cílových hodnot lipidů (6), ale současně se zvyšuje i riziko nežádoucích účinků. Proto je **kombinace hypolipidemik** u pacientů se smíšenou dyslipidemií alternativním přístupem, který v praxi umožňuje korigovat více abnormalit lipidogramu najednou.

Duální kombinační léčba hypolipidemiky

První volbou v duální léčbě je obvykle kombinace **statinu s fibrátem** nebo **niacinem** (kyselina nikotinová) (1–4, 21). **Ezetimib** je jako selektivní inhibitor absorpce cholesterolu všeobecně indikován současně s nižší dávkou statinu, a umožňuje dosahovat cílových hodnot lipidů a minimalizovat riziko myopatie. Kombinace ezetimibu a statinu oproti monoterapii statinem u pacientů se smíšenou dyslipidemií úspěšně snižuje parametry LDL-C, non-HDL-C, apoB a triglyceridů, ale má zanedbatelný vliv na HDL-C (22, 23) (tabulka 4). Také kombinace statinu s omega-3 mastnými kyselinami má příznivý dopad na korekci lipidogramu (24).

Kombinace se statiny

Fibráty. Účinek fibrátů je zprostředkován vazbou na nukleární transkripční faktor, tzv. peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), který je predominantně exprimován v tkáních metabolizujících mastné kyseliny, jako jsou játra, ledviny, srdeční a kosterní svalovina. Po vazbě s fibrátem dojde k aktivaci, PPAR α se váže jako heterodimér s retinoid X receptorem (RXR), a ten následně identifikuje a váže se na specifické PPAR α response elementy. Finálně dojde k modulaci exprese cílových genů, které kontrolují metabolismus lipidů, energetickou rovnováhu a zánět (25).

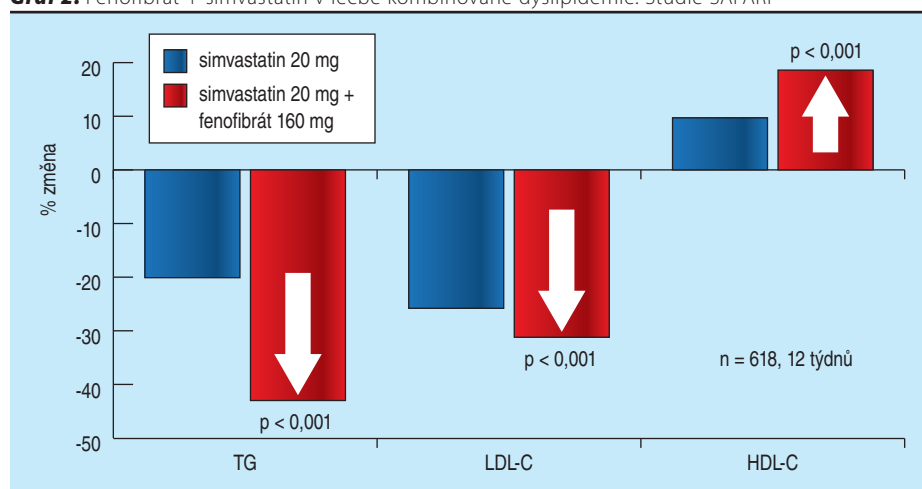
Léčba fibráty vede k redukci plazmatické koncentrace triglyceridů o 30–50 %, zvýšení HDL-C o 5–15 % a snížení LDL-C o až 20 % (1, 25). Fibráty také modifikují kvalitu LDL částic, z malých denzních na méně aterogenní velké LDL partikule. Dvanáctidenní léčba fenofibrátem 200 mg denně vedla v menší studii u 32 pacientů s diabetem typu 2 k signifikantnímu snížení výskytu malých denzních LDL partikul o více jak 50 % a vedla ke změně výsledného LDL fenotypu – zvýšením LDL-I o 64 % a LDL-II o 53 %, $P < 0,05$) (26). Také Diabetes Atherosclerosis Intervention Study u 418 diabetiků, léčených fenofibrátem, prokázala signifikantní zvýšení velikosti LDL-částic ($P < 0,001$) (27). Klinické studie s léčbou kombinací fibrát–statin prokazovaly významně lepší efektivitu v úpravě lipidogramu než monoterapie statinem (28, 29). Např. ve studii s pacienty se smíšenou dyslipidemií byla léčba fenofibrátem 160 mg denně plus simvastatinem 20 mg denně ($n = 411$) významně efektivnější než monoterapie simvastatinem ($n = 207$) v redukci triglyceridů, VLDL-C, non-HDL-C a LDL-C ($P < 0,001$) a ve zvýšení HDL-C ($P < 0,001$) (graf 2) (28). Kombinace statin–fibrát je účinná také v normalizaci lipidogramu u pacientů s refrakterní familiární kombinovanou hyperlipidemií s i bez ICHS (30).

Pro posouzení efektu léčby fibráty je nutné zhodnotit také příslušné prospektivní klinické studie. Studie VA-HIT (The Veterans Affairs HDL Intervention Trial) prokázala, že gemfibrozil v dávce 1200 mg denně signifikantně snižuje KV morbiditu a mortalitu ve skupině nemocných s prokázanou ICHS a s nízkou koncentrací HDL-C ($n = 2531$) (31). Studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) následně hodnotila vliv fenofibrátu v dávce 200 mg denně u pacientů predominantně s diabetem 2. typu (78 %) bez prokázaného KVO. Studie FIELD dokumentovala trend k redukci primárních cílů (úmrť na ICHS nebo infarkt myokardu (IM) o 11 %), a dále ukázala statisticky významné snížení sekundárních cílů včetně všech KV příhod (o 11 %, $P = 0,035$) (32).

Kombinační léčba fibrát a statin je u smíšené dyslipidemie účinnou volbou (tabulka 4). Závažným nežádoucím účinkem je zvýšené riziko myopatie (1, 2). Riziko myopatie má jak monoterapie statinem, tak fibrátem (33), a současnou kombinací se toto riziko dále zvyšuje. Zdá se však, že riziko myopatie závisí na typu použitého fibrátu. Recentní review z databáze Food and Drug Administration's Adverse Events Reporting System (AERS) prokázalo, že riziko rhabdomyolýzy je 15x vyšší při kombinaci gemfibrozilu plus statin (mimo cerivastatinu) ve srovnání s léčbou fenofibrát plus statin (graf 3) (34). Ani u cca 1000 pacientů léčených fenofibrátem plus statinem ve studii FIELD nedošlo k žádnému výskytu rhabdomyolýzy (32).

Kombinační léčba fibrát a statin je u smíšené dyslipidemie účinnou volbou (tabulka 4). Závažným nežádoucím účinkem je zvýšené riziko myopatie (1, 2). Riziko myopatie má jak monoterapie statinem, tak fibrátem (33), a současnou kombinací se toto riziko dále zvyšuje. Zdá se však, že riziko myopatie závisí na typu použitého fibrátu. Recentní review z databáze Food and Drug Administration's Adverse Events Reporting System (AERS) prokázalo, že riziko rhabdomyolýzy je 15x vyšší při kombinaci gemfibrozilu plus statin (mimo cerivastatinu) ve srovnání s léčbou fenofibrát plus statin (graf 3) (34). Ani u cca 1000 pacientů léčených fenofibrátem plus statinem ve studii FIELD nedošlo k žádnému výskytu rhabdomyolýzy (32).

Graf 2. Fenofibrát + simvastatin v léčbě kombinované dyslipidemie. Studie SAFARI



Tabulka 4. Výhody a nevýhody kombinační léčby smíšené dyslipidemie se statinem

Kombinace	Výhody	Nevýhody
Ezetimibe–statin	–	Žádný aditivní vliv na zvýšení HDL-C a snížení triglyceridů oproti monoterapii statinem.
Fibrát–statin	Efektivní zejména u smíšené dyslipidemie u metabolického syndromu nebo diabetes mellitus typ 2.	Možné zvýšení rizika myopatie; fenofibrát je preferovaným typem fibrátu, protože má nízký potenciál interakcí. Nedostatek prospektivních údajů.
Niacin–statin	Efektivní zejména u smíšené dyslipidemie spojené se snížením HDL-C. Klinické studie prokázaly snížení progresu aterosklerózy.	Možné zhoršení kompenzace glykemie; doporučeny nižší dávky. Nedostatek prospektivních údajů.
Omega-3 mastné kyseliny–statin	Obvykle dobrá tolerance.	Nedostatek prospektivních údajů. Compliance může být problematická. Tolerabilita vyžaduje další studie.

Graf 3. Farmakokinetické interakce kombinační léčby statin + fibrát

Statin	Gemfibrozil	Fenofibrate
atorvastatin	data nejsou k dispozici	data nejsou k dispozici
pravastatin	signifikanční zvýšení C_{max}	bez efektu
fluvastatin	bez efektu	data nejsou k dispozici
simvastatin	zvýšení C_{max} o 112 %	bez efektu
cerivastatin	zvýšení C_{max} 2–3×	bez efektu
rosuvastatin	zvýšení C_{max} 2×	bez efektu

Gemfibrozil ovlivňuje farmakokinetiku všech statinů, kromě fluvastatinu. Naproti tomu fenofibrát pravděpodobně nemá signifikantní interakce se simvastatinem, pravastatinem, cerivastatinem a rosuvastatinem. Dle databáze US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting Database (AERD) má kombinace statin+gemfibrozil více záznamů než kombinace statin+fenofibrát. Davidson, Michael H; Toth, Peter P. *Current Opinion in Lipidology*; 2004; 15(4): 423–431.

Důvodem pro rozdílný výskyt rhabdomyolýzy při léčbě kombinací statin – fibrát jsou nejspíše rozdíly ve farmakokinetických interakcích. Zatímco gemfibrozil může zvýšit plazmatickou koncentraci u všech běžně užívaných statinů (35–39), fenofibrát, a zdá se, že také bezafibrát (zde je dispoziční málo údajů) farmakokinetiku statinů významně neovlivňuje (40–43) (tabulka 5). Většina statinů prochází glukuronidací, které se účastní stejné skupiny enzymů, zapojené do odbourávání gemfibrozilu (44). Kompetice o metabolizující enzymy mezi gemfibrozilem a statiny pravděpodobně zvyšuje riziko lékových interakcí. Fenofibrát je naproti tomu metabolizován jinou skupinou glukuronidáz (44), a proto je pravděpodobnost farmakokinetické interakce se statinem mnohem nižší. **Cytochromy P-450 (CYP)** patří mezi biotransformační enzymy. Biotransformační enzymy jsou odpovědné za detoxikaci a eliminaci organických cizorodých látek (*xenobiotik*). Reakce katalyzované těmito enzymy se rozděluje na reakce fáze I (*funkční*) a reakce fáze II (*konjugací*). Enzymy fáze I (např. cytochrom P-450 nebo epoxidhydroláza) vnášejí do molekuly substrátu funkční skupiny jako např. -OH (hydroxylace); enzymy fáze II (např. glutathion-S-transferázy, N-acetyltransferázy, UDP-glukuronyltransferázy), pak skupinu -OH používají pro konjugaci kupř. s glutathionem, sulfátem, kyselinou glukuronovou a pod. za vzniku sloučenin hydrofilních (ve vodě dobře rozpustných), které jsou z organismu snadněji eliminovány. Jsou nejpočetnější skupinou metabolizující léčiva, ale i některé endogenní látky jako steroidy, mastné kyseliny, prostaglandiny. Provádějí redukci, C-, N-, S-hydroxylaci, dealkylaci, dehalogenaci, deaminaci. Genová nadrodina je tvořena více než 250 geny. Největší obsah je v játrech, ale mohou být i v jiných tkáních. U člověka bylo charakterizováno více než 30 isoenzymů CYP. Fenofibrát na rozdíl od gemfibrozilu neinteraguje se statiny ani na úrovni cytochromu P 450, ani na úrovni glukuronidace – používá subtypy CYP450 a UGT, které statiny k metabolizaci nevyužívají. Podobně jako fenofibrát i ezetimib je metabolizován jinými

cestami glukuronidace než statiny, a proto nevyvolává myopatii. Díky tomuto příznivému metabolismu je kombinace statinů s fenofibrátem mnohem bezpečnější než kombinace s gemfibrozilem (graf 4). Proto současná doporučení, zohledňující bezpečnost léčby fibráty (45), stejně jako závěry American Diabetes Association (3) preferují fenofibrát jako nejvhodnější fibrát do kombinační léčby se statinem.

K definitivnímu zhodnocení efektivity a rizika kombinované léčby fenofibrát-statin jsou nutné reprezentativní prospektivní studie. Odpověď by měla přinést data z lipidového ramena studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), která zahrnuje 5500 pacientů s diabetem 2. typu, porovnávání léčbu simvastatinem (20 mg denně) plus fenofibrátem (160 mg denně) nebo simvastatinem samostatně a která hodnotí vliv léčby na KV morbiditu a mortalitu (46). Výsledná data ze studie ACCORD očekáváme v roce 2009.

Niacin. Niacin představuje v současné době jeden z nejvíce účinných léků ke zvýšení HDL-C. Kromě toho také snižuje LDL-C a triglyceridy (1).

Tabulka 5. Vliv kombinované léčby gemfibrozilem nebo fenofibrátem se statinem na plazmatickou koncentraci léčiva

Statin	Vliv kombinace s fenofibrátem	Vliv kombinace s gemfibrozilem*
simvastatin	bez efektu	☒ 2,1krát
pravastatin	bez efektu	☒ 1,8krát
rosuvastatin	bez efektu	☒ 2,2krát
lovastatin	není známo	☒ 2,8krát
atorvastatin	bez efektu	☒ 17%, ☒ AUC o 24%

AUC, area under the plasma concentration versus time curve. *Poměr proti monoterapii bez fibrátu.

Při léčbě extended-release (ER) niacinem (1 nebo 2 g denně) můžeme dosáhnout zvýšení HDL-C až o 26 % a snížení LDL-C a triglyceridů až o 16 % resp. 35 % (47). Přesný mechanismus účinku, který vede ke zvýšení HDL-C, není zcela jasný. Víme, že niacin zvyšuje syntézu jak apoA-I, tak apoA-II (dvě hlavní bílkovinné složky HDL). Niacin také inhibuje syntézu triglyceridů a oxidaci LDL-C. Léčba niacinem vede ke snížení uvolňování na triglyceridy bohatých lipoproteinů játry a současně ke zvýšení HDL-C.

Léčba niacinem u pacientů s ICHS je spojena se signifikantním snížením KV morbidity a mortality. Studie Coronary Drug Project (8341 pacientů s anamnézou prodělaného infarktu myokardu (IM), která sledovala pacienty po dobu průměrně 6,2 let, prokázala 26% snížení rizika fatálního či nefatálního IM a 24% snížení rizika cerebrovaskulárních příhod oproti placebu (48a). Extenze sledování na 9 let od ukončení

Graf 4. Farmakokinetika kombinační léčby hypolipidemiky

Statin	CytP450						UGT			
	3A4	2C9	2C8	1A2	2D6	2C19	1A1	1A3	1A9	2B7
lova.	X						X	X		
atorva.	X						X	X		
simva.	X						X	X		
ceriva.		X	X				X	X		
rosuva.		X				X	X	X		
fluva.		X			X		X	X		
prava.										
Fibráty	3A4	2C9	2C8	1A2	2D6	2C19	1A1	1A3	1A9	2B7
feno.									X	X
gemfi.			X	X	X		X	X		
Ezetimib	3A4	2C9	2C8	1A2	2D6	2C19	1A1	1A3	1A9	2B7
Ezetrol									X	X

Gemfibrozil inhibuje glukuronidaci statinů (tj. eliminaci aktivních hydroxy-metabolitů)
UGT: uridin-glukuronyl-transferáza

studie dále prokázala signifikantní (11 %) snížení mortality ve skupině léčených niacinem (52,0 % vs. 58,2 % u placebo, $P = 0,0004$) (48b). Z dostupných dat je patrné, že kombinace statinu a niacin je zejména vhodná pro pacienty se smíšenou dyslipidemií, zejména při nízkém HDL-C (tabulka 4). Tato problematika byla sledována např. ve studii COMPELL (Comparative Effects on Lipid Levels of Niaspan and Statins Versus Other Lipid Therapies) u 292 pacientů (50 % žen) s vysokým rizikem IM a se smíšenou dyslipidemií (průměrná vstupní hodnota LDL-C 5,2 mmol/l, HDL-C 1,26 mmol/l a triglyceridemie 1,9 mmol/l) (49). Pacienti byli randomizováni k léčbě s ER niacinem (1–2 g denně) a střední dávkou statinu (rosuvastatin 10–20 mg denně nebo atorvastatin 20–40 mg denně), vysokou dávkou statinu (rosuvastatin 20–40 mg denně) nebo kombinační léčbou simvastatin a ezetimib (20/10 mg s navýšením na 40/10 mg denně). Léčba vedla ke snížení LDL-C a non-HDL-C o více jak 50 %, ale pouze kombinace niacin plus statin vedla k výraznému snížení triglyceridemie a současně zvýšení HDL-C, a to více jak 3,5krát oproti ostatním typům léčby (49). Při kombinaci s účinným statinem, např. atorvastatinem, vyvolá dávka niacinu cca 1 g denně zvýšení HDL-C o alespoň 25%.

Ve prospěch léčby niacinem jsou dostupná i další data. Studie HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) (50) a ARBITER 2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol study) (51) prokázaly příznivý účinek kombinační léčby s niacinem na progresi aterosklerózy. Ve studii HATS vedla léčba niacinem plus simvastatinem (průměrně 2,4 g/13,6 mg denně) u 160 pacientů (průměrné vstupní hodnoty LDL-C 3,25 mmol/l a HDL-C 0,8 mmol/l) ke zvýšení HDL-C o 23 % a snížení LDL-C o 40 % a snížení KV příhod o 89 % (ICHs, úmrtí, IM, cévní mozková příhoda nebo revaskularizace, $P = 0,03$) ve srovnání s placebem. Kombinační léčba byla navíc spojená s malou, ale angiograficky detekovatelnou regresí proximálních koronárních plátů (o průměrně 0,4 %), zatímco ve skupině s placebem došlo k progresi průměrně o 3,9 % ($P < 0,001$ kombinace vs. placebo) (50). Studie ARBITER 2 hodnotila 167 pacientů, u kterých bylo monoterapií statinem dosaženo uspokojivé hodnoty LDL-C (průměrně LDL-C 2,3 mmol/l), ale kde přetrvávala abnormální hodnota HDL-C a zvýšení triglyceridemie (1,03 resp. 1,83 mmol/l). Pacienti byli randomizováni k léčbě ER niacinem (k dávce 1 g denně) plus statinem, nebo statinem v monoterapii. Je třeba také zmínit, že ve studii ARBITER 2 byl

vysoký výskyt smíšené dyslipidemie; 27 % pacientů se léčilo pro diabetes 2. typu a více než 50 % pro metabolický syndrom. Kombinační léčba vedla ke zvýšení HDL-C o 21 % a snížení triglyceridemie o 13 %. Dále studie neprokázala žádnou progresi tloušťky intima-mediale karotických tepen (cIMT) za 12 měsíců sledování (průměrná progresie 0,014 mm, $P = 0,23$). Naopak u pacientů léčených pouze statinem došlo k signifikantní progresi cIMT (průměrně o 0,044 mm, $P < 0,001$). Výskyt KV příhod byl vyšší u pacientů léčených pouze statinem ve srovnání s kombinační léčbou (9,6 % vs. 3,8 %, $P = 0,20$), i když studie ARBITER 2 nebyla koncipována jako studie k hodnocení vývoje klinického stavu (51).

Kombinační léčba niacin–statin tedy na základě dosud dostupných údajů z menších studií vede ke zpomalení progresu aterosklerózy a k redukcí KV příhod. K definitivnímu posouzení je třeba vyčkat na výsledky velkých, prospektivních studií s adekvátně stanovenými kritérii (tj. KV morbidita a mortalita). Problematicke je věnována probíhající studie AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes), která zahrnuje 3300 pacientů s KV onemocněním a smíšenou aterogenní dyslipidemií, léčených randomizovaně niacinem 2 g denně plus simvastatinem 40 mg denně nebo simvastatinem 80 mg denně (52). Další velká studie je Heart Protection Study 2, která randomizuje 20 000 pacientů k monoterapii statinem nebo ke kombinaci statinu plus niacin.

Překážkou ve spolupráci s pacientem a jeho compliance mohou být vedlejší nežádoucí účinky léčby niacinem, zejména flushing. Alternativním přístupem je podávání nové lékové formy niacinu. Jedná se o lék ve formě ER (extended release), který vede k 42% snížení závažnosti a ke 43% snížení délky trvání flushí ve srovnání s běžnou formou niacinu (53). Další možností je kombinace ER niacinu s laropipran-tem, což je inhibitor prostaglandinu D_2 (resp. selektivní antagonist receptoru subtyp 1 (DP1) pro prostaglandin (D_2)). Niacin spouští uvolňování prostaglandinu D_2 , a tak vyvolává vazodilaci v kůži a symptomy flushí. Blok uvolňování prostaglandinu D_2 by měl vést ke snížení flushí a údaje z klinických zkoušek ve fázi III to potvrzují (54). V současné době vyjádřil úřad FDA (Food and Drug Administration) v USA pochybnost o bezpečnosti kombinace ER niacin/laropiprant (MK-0524A) a doporučil výrobci (MERCK) vyčkat výsledků studie HPS2-THRIVE (Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), která má být dokončena v lednu roku 2013.

Nicméně klinický program vývoje MK-0524A pokračuje a studie HPS2-THRIVE, kterou provádí Univerzita Oxford a kterou financuje Merck, již zahrnuje cca 12 000 z celkového plánovaného počtu 20 000 pacientů.

Kombinační léčba s niacinem může vést ke zhoršení kompenzace glykemie. Zdá se, že u nové lékové formy, tj. ER niacinu, za předpokladu adekvátní monitorace, je toto riziko nízké. Studie ADVENT (Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the efficacy of Niaspan Trial) sledovala 97 stabilních diabetiků 2. typu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,2 % a glykemie nalačno 7,7 mmol/l), kteří byli léčeni ER niacinem 1–1,5 g denně po dobu 16 týdnů. Ve srovnání s placebem nebyly prokázány signifikantní rozdíly v průměrné glykemii nalačno, ani klinicky relevantní změny HbA_{1c} (55). Recentní doporučení American Diabetes Association a doporučení amerických odborných společností uvádějí, že příznivý vliv léčby niacinem je provázen pouze drobnými změnami glykemie, které lze kompenzovat úpravou léčby diabetu (3).

Omega-3 mastné kyseliny

Omega-3 mastné kyseliny mají příznivý vliv na snížení triglyceridemie, zejména postprandiální (56), a to zejména u jedinců s aterogenní dyslipidemií v rámci metabolického syndromu nebo diabetu 2. typu (57). Účinek omega-3 mastných kyselin je zprostředkován několika mechanismy. Základním mechanismem je inkorporace do buněčných membrán. Následně dochází k modifikaci fyzikální charakteristiky a vlastností bílkovin, vázaných buněčnou membránou. Dochází k uvolňování intracelulárních fosfolipáz, které interagují s iontovými kanály, jsou konvertovány na celou řadu biologicky aktivních eikosanoidů a účinkují jako ligandy pro některé nukleární transkripční faktory. Důsledkem je změna exprese genů (58).

Problematicke kombinační léčby statinem a omega-3 mastnými kyselinami se zabývala řada menších studií. Léčba 4 g omega-3 mastných kyselin denně současně s simvastatinem 10–40 mg denně po dobu 12 týdnů u 59 pacientů s ICHS a triglyceridy v séru $>2,35$ mmol/l signifikantně snížila hladinu triglyceridů (o 28 %), non-HDL-C o 18 % a VLDL o 40 % ($P < 0,005$) ve srovnání se simvastatinem samostatně (59). Léčba kombinací omega-3 mastných kyselin (4 g denně) a atorvastatinem (40 mg denně) u obézních inzulin-rezistentních pacientů s dyslipidemií a metabolickým syndromem vedla ke snížení sekrece VLDL–apoB (o 33 %, $P < 0,03$) a ke zvýšení odbourávání (fractional catabolic

rate) VLDL-apoB (o 68 %, $P < 0,03$) a přeměny VLDL na LDL (o 51 %, $P < 0,05$) ve srovnání s monoterapií simvastatinem (60). Další studie, provedená v souboru 48 pacientů s abdominální obezitou a dyslipidemií, kteří byli léčeni kombinací atorvastatinu 40 mg denně a omega-3 mastných kyselin 4 g denně, prokázala významné snížení triacylglycerolů v plazmě a zvýšení HDL-C a HDL₂ ($P < 0,05$) (61).

Tolerance léčby omega-3 mastnými kyselinami je obvykle dobrá a vyvolává u pacientů s diabetes mellitus jen minimální změny v glykemii (62). Mezi potenciální nežádoucí účinky patří zvýšení LDL-C a prodloužení krvácivosti v důsledku interference s funkcí trombocytů. Compliance pacientů dále narušuje rybí pachutí a časté gastrointestinální obtíže. Další limitací ve spolupráci pacientů při léčbě rybími mastnými kyselinami je nutnost požití optimálně 1–3 g denně k dosažení klinického účinku v poměrně objemných tabletách nebo v tekuté podobě s typickou rybí příchutí. Snížení dávky není vhodné, protože sub-terapeutické dávkování nevedlo v klinických studiích k signifikantnímu ovlivnění lipidogramu. Dosud také chybí data z velkých prospektivních studií – zejména ke zhodnocení ovlivnění morbidita a mortality. Máme však k dispozici již dvě větší studie, tj. studii GISSI u pacientů s anamnézou IM (63) a studii JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) u hypercholesterolemických pacientů léčených statinem a s nebo bez ICHS (64). Obě studie prokázaly příznivý vliv léčby dietní suplementací omega-3 mastnými kyselinami (1 resp. 1,8 g denně).

Alternativy ke kombinací léčbě bez využití statinů

Léčba statiny ve středně účinné dávce (do 40 mg) má všeobecně velmi málo nežádoucích účinků. Přesto existuje minorita nemocných, která léčbu netoleruje (65). Ve velkých klinických studiích je nutné z důvodů nežádoucích účinků léčbu statinem přerušit cca u 1 % až 5 % pacientů (5).

Alternativou léčby s cílem dosáhnout cílových hodnot LDL-C a non-HDL-C je kombinace ezetimibu a fibrátu (fenofibrát). Léčba ezetimibem a fenofibrátem (10/160 mg denně) po dobu 12 týdnů vedla u 625 pacientů se smíšenou hyperlipidemií (16 % nemocných se léčilo pro diabetes 2. typu a 57 % splňovalo NCEP ATPIII kritéria metabolického syndromu) dosáhla

významného snížení LDL-C a triglyceridemie a zvýšení HDL-C ve srovnání se samotným fenofibrátem. Tolerabilita léčby byla srovnatelná s monoterapií fenofibrátem jak v této studii, tak při léčbě po delší časový interval (66).

V rámci kombinací léčby lze použít také niacin a fibrát. Ve studii Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study bylo 555 pacientů po IM léčeno niacinem (se střední dobou uvolňování) a klobibrátem. Léčba vedla k signifikantnímu snížení jak celkové, tak KV mortality o 26 % ($P < 0,05$) resp. 36 % ($P < 0,01$) ve srovnání s kontrolní skupinou (67). Současná doporučení poukazují na možnost využití fenofibrátu v kombinaci s niacinem (1, 3).

Budoucnost léčby kombinací hypolipidemik

Kombinací léčba více medikamenty současně je dnes již zcela rutinním způsobem v léčbě KV rizikových faktorů, např. v rámci terapie hypertenze a diabetes mellitus. Také kombinací léčba hypolipidemiky přináší prokazatelný a aditivní klinický benefit pro pacienty se zvýšeným KV rizikem. Jedná se o nemocné se smíšenou dyslipidemií, u kterých nevedla klasická terapie k dosažení cílových hodnot lipidogramu, zejména se jedná o diabetiky 2. typu nebo o pacienty s metabolickým syndromem (1), tedy pacienty se zvýšeným KV rizikem. Kombinace hypolipidemik vede ke korekci mnohočetných abnormalit lipidogramu současně. Výběr příslušné kombinace hypolipidemik a sledování možného výskytu nežádoucích účinků, tolerance a compliance pacientů je nutností, zejména s ohledem na zvýšený výskyt lékových interakcí a vedlejších účinků kombinací léčby.

Léčba kombinací více hypolipidemik má teoreticky mnohem výraznější dopad na KV riziko než monoterapie. Následné sledování pacientů s ICHS a apoB $\geq 1,25$ g/l ve studii FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) prokázalo aditivní klinický prospěch z 10leté léčby intenzivní trojkombinací (lovastatin, niacin a colestipol – sekvstrant žlučových kyselin) ve srovnání s rutinní léčbou. 75 pacientů bylo léčeno trojkombinací lovastatin + niacin + colestipol; 101 potom obvyklou terapií. Léčba trojkombinací vedla k signifikantnímu snížení výskytu KV příhod (5,3 % vs. 18,8 %, $P < 0,05$) a snížení mortality (1,3 % vs. 19,8 %, $P < 0,05$) (68). Intenzivní léčba vede ke snížení obsahu lipidů v aterogenních

plátech karotických tepen (obsah lipidů tvořil 1% plátu versus 17% při běžné terapii) (69). Ke zhodnocení významu kombinací léčby hypolipidemiky pro redukcí KV rizika máme tedy k dispozici řadu dat. Vedle pozitivních výsledků přicházejí i relativní zklamání, která jsou podminěna zejména nežádoucími účinky nových slibných hypolipidemik (torcertrapib, cerivastatin apod.). K definitivnímu zhodnocení však bude nutné vyčkat výsledků prospektivních studií, které musí zhodnotit jak účinnost, tak bezpečnost, a v neposlední řadě také porovnat nejrůznější možné kombinace hypolipidemik.

Závěr

Dosažení cílových hodnot v léčbě smíšené dyslipidemie je u řady pacientů s vysokým KV rizikem obtížné, navzdory dietní, režimové a farmakologické intervenci. Kombinovaná hypolipidemická terapie umožňuje individualizovat léčbu a současně komplexně ovlivnit aterogenní dyslipidemii. U pacientů se smíšenou dyslipidemií připadá v úvahu do kombinace s primární léčbou statinem nejčastěji fibrát nebo niacin (kyselina nikotinová). S ohledem na farmakokinetický profil a nízký výskyt interakcí se statiny je nejvhodnějším fibrátem fenofibrát. Výběr příslušné kombinace hypolipidemik a sledování možného výskytu nežádoucích účinků, tolerance a compliance pacientů je nutností, zejména s ohledem na zvýšený výskyt lékových interakcí a vedlejších účinků kombinací léčby. Kombinovaná léčba je dnes již zcela rutinním způsobem léčby KV rizikových faktorů, např. v terapii hypertenze a diabetes mellitus. Kombinovaná léčba hypolipidemiky přináší potenciálně aditivní klinický benefit pro pacienty se zvýšeným KV rizikem. K definitivnímu zhodnocení bude nicméně nutné vyčkat výsledků prospektivních studií, které musí zhodnotit jak účinnost, tak bezpečnost kombinované hypolipidemické terapie.

Práce byla podpořena projekty MSM 0021620820, MSM 0021620819, IGA MZ ČR NR/9259–3.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.
Fakultní nemocnice Univerzity Karlovy
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
blaha@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004; 94: 935–938.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart study (PRO-CAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. A): A2–11.
3. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198–202.
4. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstantinou HA et al. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 608–613.
5. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 7B–12B.
6. Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT, Wang JS, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 122–129.
7. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Rifampicin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 154–167.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
9. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005; 149: 464–473.
10. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–680.
11. Bansal S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 297: 309–316.
12. Bergman AJ, Murphy G, Burke J et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1054–1062.
13. Brown BG, Brockenbrough A, Zhao XQ, et al. Very intensive lipid therapy with lovastatin, niacin, and colestipol for prevention of death and myocardial infarction: a 10-year Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) follow-up. *Circulation* 1998; 98: 1–635.
14. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
15. Bultas J. Kombinační léčba dyslipidemií. *Interní Med.* 2006 (7, 8): 314–322.
16. Buse JB, Biggar JT, Byington RP, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i–33i.
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
18. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223: 405–418.
19. Cefali EA, Simmons PD, Stanek EJ, Shamp TR. Improved control of niacin-induced flushing using an optimized once-daily, extended-release niacin formulation. *Int J Clin Pharm Ther* 2006; 44: 633–640.
20. Clinical Trial: AIM HIGH. Niacin plus statin to prevent vascular events. [WWW document]. URL <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00120289> [accessed on 24 April 2007].
21. Česka R. Kombinace statin a fibrát v léčbě dyslipidemie. *Farmakoterapie* 2006; 4 (2): 453–457.
22. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99 (Suppl.): 3C–18C.
23. Deedwania P, Barter P, Carmena R et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928.
24. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
25. Durrington PN, Bhatnager D, Mackness MI et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001; 85: 544–548.
26. Feher MD, Caslake M, Foxton J, Cox A, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 395–399.
27. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of nicotinic acid in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1100–5. (a) Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–81. (b) Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255.
28. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
29. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–714.
30. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. Results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568–1576.
31. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
32. Gustavson LE, Schweitzer SM, Koehne-Voss S et al. The effects of multiple doses of fenofibrate on the pharmacokinetics of pravastatin and its 3 α -hydroxy isomeric metabolite. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 947–53.
33. Harris WS, Connor WE, Allam N, Illingworth DR. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988; 29: 1451–1460.
34. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl.): 1645S–1654S.
35. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res* 2007; 55: 217–223.
36. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003; 108: 519–523.
37. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Berlin LJ, Redgrave TG, Mori TA. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes* 2002; 51: 2377–2386.
38. Chan DC, Watts GF, Nguyen MN, Barrett PH. Factorial study of the effect of w-3 fatty acid supplementation and atorvastatin on the kinetics of HDL apolipoproteins A-I and A-II in men with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 37–43.
39. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171: 1–13.
40. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.
41. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.
42. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The 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; 366: 1849–1861.
43. Kyrklund C, Backman JT, Kivisto KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 340–345.
44. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 538–544.
45. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1363–1368.
46. Maccubbin D, Sirah W, Betteridge A, et al. Lipid-altering efficacy and tolerability profile of extended release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia. *Eur Heart J* 2007; 28 (Suppl.): 108 (Abstract P715).
47. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003; 25: 459–471.
48. McBride PE. Triglycerides and risk for coronary heart disease. *JAMA* 2007; 298: 336–338.
49. McKenney JM, Farnier M, Lo KW et al. Safety and efficacy of long-term administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1584–1587.
50. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007; 192: 432–437.
51. Miller M, Cannon CP, Ray K, et al. Impact of triglycerides in PROVE-IT TIMI-22: Does TG <150 improve CHD risk reduction beyond LDL <70. *Circulation* 2006; 114: 290.
52. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 341–381.
53. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 297: 299–308.
54. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 568–573.
55. Penn R, Williams RX 3rd, Guha-Ray DK, Sawyers WG, Braun SL, Rains KT. An open-label, cross-over study of the pharmacokinetics of Insoluble Drug Delivery-MicroParticle fenofibrate in combination with atorvastatin, simvastatin, and extended-release niacin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2006; 28: 45–54.
56. Prueksaranont T, Tang C, Qui Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1290–1297.
57. Rosolová H. Zásady farmakoterapie dyslipidemie u nemocných s diabetem 2. typu. *Farmakoterapie* 2007; 3 (2):185–189.

- 58.** Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
- 59.** Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
- 60.** Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–1226.
- 61.** Schnek DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 455–63.
- 62.** Smith SC, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 236–272.
- 63.** St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 553–559.
- 64.** Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
- 65.** Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003; 107: 1733–1737.
- 66.** Vavřková H, Soška V. Co přináší nová doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií. *Interní Med.* 2008; 10 (3): 117–120.
- 67.** Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.
- 68.** Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1623–1629.
- 69.** Žák A, Tvrzická E, Zeman M, Vecka M. Patofyziologie a klinický význam vícenenasycených mastných kyselin řady n-3. *Čas. lék. čes.* 2005; 144 (Suppl. 1): 6–18.