

Smíšená dyslipidemie – současné možnosti léčby

MUDr. David Karásek, Ph.D., prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc.

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Smíšená dyslipidemie představuje heterogenní skupinu onemocnění. Mezi její hlavní komplikace patří především kardiovaskulární příhody (aterogenní dyslipidemie), v případě těžké hypertriglyceridemie je nemocný ohrožen akutní pankreatitidou. Podrobnější vyšetření lipidového spektra umožňuje lépe určit riziko nemocného a zahájit cílenou hypolipidemickou léčbu. Lékem první volby smíšené dyslipidemie (s výjimkou těžké hypertriglyceridemie) jsou statiny. Přes adekvátní léčbu statiny mívají pacienti často velké reziduální riziko, které můžeme ovlivnit přidáním dalšího hypolipidemika. Autoři v přehledném článku uvádějí současné možnosti farmakoterapie smíšené dyslipidemie včetně kombinované léčby.

Klíčová slova: smíšená dyslipidemie, non-HDL-cholesterol, apolipoprotein B, statiny, fibráty, kyselina nikotinová, omega-3 nenasycené mastné kyseliny.

Mixed dyslipidemia: up-to-date treatment

Mixed dyslipidemia represents a heterogenic group of lipid disorders. Cardiovascular events are the main complications of this disease (atherogenic dyslipidemia), acute pancreatitis may be caused by severe hypertriglyceridemia. Detailed assessment of lipid parameters helps with better estimation of patient's risk and appropriate hypolipidemic treatment. Statins are the first choice treatment for mixed dyslipidemia (except the severe hypertriglyceridemia). Nevertheless, even patients on adequate dose of statins often have a high residual risk, which could be decreased by another hypolipidemic drug. Authors present up-to-day treatment of mixed dyslipidemia including combination therapy in this review.

Key words: mixed dyslipidemia, non-HDL-cholesterol, apolipoprotein B, statins, fibrates, nicotinic acid, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Interní Med. 2011; 13(1): 7–12

Seznam zkratk

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

AIM HIGH – Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes

ARBITER – Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol

ARBITER 6 HALTS – Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6 HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis

CDP – Coronary Drug Project

FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

GISSI – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Acuto
HATS – HDL Atherosclerosis Treatment Study

HHS – Helsinki Heart Study

HPS-2 – THRIVE, Heart Protection Study-2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events

IDEAL – Incremental Decrease in Events through Aggressive Lipid Lowering Study

PROCAM – Prospective Cardiovascular Münster Study

PROVE IT-TIMI – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction

TNT – Treating to New Targets Study

VA-HIT – Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial

Úvod

Zvýšení hladin lipidů v krevní plazmě, které jsou v krvi transportovány ve vazbě na bílkoviny – apolipoproteiny, se označuje jako hyperlipidemie, resp. hyperlipoproteinemie (HLP). Dyslipidemie (DLP) je charakterizovaná změnou koncentrací cholesterolu a/nebo triglyceridů (TG) a/nebo HDL-cholesterolu (HDL-C) (1, 2, 3). HLP/DLP představují skupinu závažných metabolických onemocnění, které se v naší populaci vyskytují v masovém měřítku. Můžeme je podle příčiny dělit na primární, které jsou z větší či menší části geneticky podmíněné a na jejich manifestaci se pak různou měrou podílejí i faktory zevního prostředí, a sekundární, kdy jsou průvodním znakem jiného základního onemocnění (např. nefrotického syndromu, chronického selhání ledvin, diabetu, hypotyreózy a řady dalších chorob) (2, 3).

V roce 1992 zavedla Evropská společnost pro aterosklerózu velmi jednoduchou klasifikaci, která dělí HLP/DLP podle laboratorní manifestace do tří skupin: I. izolovaná hypercholesterolemie (izolova-

né zvýšení celkového cholesterolu, převážně na vrub LDL-cholesterolu), II. kombinovaná hyperlipidemie (současné zvýšení cholesterolu i TG) a III. izolovaná hypertriglyceridemie (izolované zvýšení TG) (4). Tyto tři typy se mohou kombinovat se sníženou nebo zvýšenou koncentrací HDL-C (1).

Smíšená dyslipidemie

Smíšená dyslipidemie je tedy charakterizována současným zvýšením koncentrací celkového, resp. LDL-cholesterolu (LDL-C) a TG, přičemž často bývá provázená poklesem HDL-C. Z hlediska etiologie i kardiovaskulárního rizika představuje tato jednotka heterogenní skupinu onemocnění. Setkáváme se s ní jak v rámci primárních, tak i sekundárních HLP/DLP (tabulka 1). Na rozdíl od izolované hypercholesterolemie (např. v rámci familiární hypercholesterolemie nebo na vrub defektního apolipoproteinu B-100) nemusejí být u smíšené DLP hodnoty cholesterolu výrazně zvýšené, a přesto mohou mít nemocní vysoké kardiovaskulární riziko. I relativně malé zvýšení hladin celkového resp. LDL-C a/nebo TG může být provázeno výrazně zvýšenou koncentrací malých denzních LDL, které jsou pro rozvoj aterosklerózy nejvýznamnější (5, 6).

Je známo, že koncentrace TG silně koreluje s heterogenitou LDL částic (6, 7). Opakovaně bylo prokázáno, že množství malých hustých LDL na-

Tabulka 1. Patologické stavy manifestující se smíšenou dyslipidemií

Primární HLP/DLP

- familiární kombinovaná hyperlipidemie
- familiární dysbetalipoproteinemie (typ III)
- parciální či kompletní deficit lipoproteinové lipázy
- deficit jaterní lipázy
- další (např. β-sitosterolemie, primární deficit apoC-II atd.)

Sekundární HLP/DLP v rámci jiných onemocnění

- diabetes mellitus 2. typu
- metabolický syndrom
- syndrom polycystických ovaríí
- nefrotický syndrom
- chronické selhání ledvin
- cholestáza
- hypotyreóza
- další (např. abúzus alkoholu, léčba kortikoidy, estrogeny, neuroleptiky atd.)

HLP = hyperlipoproteinemie, DLP = dyslipidemie, apoC II = apolipoprotein C II

růstá již od koncentrace TG > 1,5–1,7 mmol/l (6, 7). Hypertriglyceridemie jako samostatný rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění byla sice dlouho zpochybňována, avšak studie PROCAM a Copenhagen male study jednoznačně prokázaly, že zvýšení koncentrace TG je nezávislým rizikovým faktorem ICHS u mužů (8, 9). Významnou asociaci mezi TG a ICHS potvrdily také výsledky nedávno publikované metaanalýzy 29 prospektivních studií zahrnující více než 260000 účastníků (10). Hypertriglyceridemie kromě toho, že je spojena s výskytem malých denzních LDL, snížením HDL-C a přítomností inzulinové rezistence, ovlivňuje i řadu koagulačních faktorů a inhibuje fibrinolýzu, čímž přispívá k trombotickým komplikacím aterosklerotických lézí (2, 3). Za optimální hodnoty v naší populaci jsou považovány hladiny TG < 1,7 mmol/l u mužů i u žen (1).

Smíšená DLP je často spojena se snížením HDL-C, což představuje další nezávislý rizikový faktor aterosklerózy (1, 2, 3). Bylo prokázáno, že každé snížení HDL-C o 0,1 mmol/l zvyšuje riziko ICHS o 10% (11). Data z Framinghamské studie ukázala, že např. muži ve věku 50–70 let s nízkým LDL-C a negativní rodinnou anamnézou měli vysoké riziko ICHS tehdy, pokud měli nízký HDL-C (12). Zvýšení koncentrace HDL-C o 0,026 mmol/l znamená snížení rizika ICHS o 3% u žen a o 2% u mužů (13). Jako optimální se udávají hodnoty HDL-C > 1,0 mmol/l u mužů a > 1,2 mmol/l u žen (1).

V případě smíšené DLP je tedy výpočetní hodnota kardiovaskulárního rizika vycházející pouze z koncentrace LDL-C omezená. Navíc od hodnoty TG > 4,5 mmol/l nelze pro výpočet LDL-C použít Friedwaldovu rovnici ($LDL-C = \text{celkový cholesterol} - HDL-C - TG/2,2$) (14) a správné

hodnoty LDL-C můžeme získat jen jeho přímým stanovením, které v současné době není běžně k dispozici. Pro tyto případy lze ke zhodnocení kardiovaskulárního rizika využít výpočet non-HDL-cholesterolu ($\text{non-HDL-C} = \text{celkový cholesterol} - HDL-C$), či přímo stanovit koncentraci apolipoproteinu B (apoB). Non-HDL-C je přímo asociován s hladinami TG, slouží jako indikátor všech aterogenních lipoproteinů a dle některých analýz se zdá být silnějším prediktorem kardiovaskulárního rizika než LDL-C (15). Proto po dosažení cílových hodnot LDL-C by měla naše snaha vést k dosažení cílových hodnot i pro non-HDL-C (1).

Apolipoprotein B je hlavním apolipoproteinem všech potenciálně aterogenních částic – VLDL, IDL, LDL a lipoproteinu (a) (Lp (a)), přičemž více jak 90% všech apoB částic je tvořeno LDL (16, 17). Proto jsou tzv. „apoB dyslipidemie“, charakterizované zvýšením apoB asociovaných lipoproteinů, nejčastěji spojeny s časnou manifestací aterosklerózy. Někteří autoři pro smíšenou DLP s elevací apoB a sníženou hodnotou HDL-C používají termín „aterogenní dyslipidemie“. Je provázána přítomností malých denzních LDL částic a remnantů VLDL (18). Aterogenní dyslipidemie je typická např. pro metabolický syndrom, inzulinovou rezistenci a setkáváme se s ní i u familiární kombinované hyperlipidemie. O významu stanovení apoB svědčí metaanalýza studií, kterou provedla de Graaf v roce 2008, kdy zjistila, že v 35 prospektivních studiích (celkem zahrnujících přes 320000 účastníků) byl apoB lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než LDL-C (17). Patofyziologickým pokladem pro závěry epidemiologických studií je fakt, že koncentrace apoB lépe odráží množství aterogenních lipoproteinů, tzn. počet aterogenních částic, než samotný LDL-C. Každá aterogenní apoB částice totiž obsahuje jednu molekulu apoB, ale může mít různé množství cholesterolu (19, 20). Jedinci s vyšší hodnotou apoB (při stejné koncentraci LDL-C) mají větší počet menších částic, tzv. malých denzních LDL a naopak. V současné době je stanovení apoB standardizované, jednoduché a běžně dostupné v rutinním provozu téměř každé biochemické laboratoře (21). Nevyžaduje odběr krve nalačno

a není drahé. Apolipoprotein B je u smíšené DLP, kde předpokládáme vysoké zastoupení malých denzních LDL (tzn. u aterogenní dyslipidemie), také výhodným sekundárním cílem, neboť část těchto pacientů zůstává nadále ve zvýšeném riziku ICHS i při dosažení cílové hodnoty LDL-C, pokud nedosahují i cílové hodnoty apoB (1). Cílové hodnoty celkového cholesterolu, LDL-C, non-HDL-C a apoB udává tabulka 2.

Nabízí se otázka, zda může výpočet non-HDL-C nahradit stanovení apoB. Několik studií zjistilo podobnou prediktivní hodnotu pro non-HDL-C jako pro apoB, nicméně výsledky většiny studií s větším počtem pacientů ukázaly, že apoB predikuje riziko kardiovaskulárního onemocnění i efekt hypolipidemické léčby mnohem lépe než non-HDL-C (17, 22). Asi nejpádnější argument přinesla studie INTERHEART, která srovnávala všechny lipidové parametry a zjistila, že apoB je lepším markerem kardiovaskulárního rizika než non-HDL-C, a to ve všech hlavních populačních skupinách mnoha zemí světa (23). Jde tedy spíše o to, zda a v jakém rozsahu si lékař může (mimo výpočet non-HDL-C, který nic nestojí) dovolit i další vyšetření (stanovení apoB). ApoB by měl být přednostně používán u pacientů s tzv. „kardiometabolickým rizikem“ (tzn. u osob s rizikem rozvoje diabetu a/nebo kardiovaskulárního onemocnění na základě kumulace rizikových faktorů např. v rámci metabolického syndromu (24)), neboť LDL-C může jejich kardiovaskulární riziko významně podhodnocovat (25). Domníváme se, že stanovení apoB by mělo být u jedinců se smíšenou DLP, zvláště pokud je provázána sníženou hladinou HDL-C, nedílnou součástí vyšetření lipidových parametrů.

Léčba smíšené dyslipidemie

Je zřejmé, že smíšená dyslipidemie, zvláště pokud je provázána zvýšenou koncentrací apoB a sníženou koncentrací HDL-C, představuje závažné onemocnění, které vyžaduje správnou diagnózu s určením celkového kardiovaskulárního rizika nemocného a navazující adekvátní léčbu. Nefarmakologická léčba spočívá v dietních opatřeních a zvýšení pohybové aktivity (1) a je

Tabulka 2. Cílové hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu a apolipoproteinu B (Doporučení ČSAT pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti – 2007)

	Populace obecně	Riziko KVO ≥ 5% DM 2, DM1 s MAU	Přítomnost KVO
celkový cholesterol	< 5,0 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l
non-HDL-cholesterol	< 3,8 mmol/l	< 3,3 mmol/l	< 2,8 mmol/l
apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l

DM = diabetes mellitus, KVO = kardiovaskulární onemocnění, MAU = mikroalbuminurie

určena všem nemocným. Dieta a fyzická aktivita by měly vést i ke snížení tělesné hmotnosti, která bývá spojena s redukcí inzulínové rezistence a poklesem krevního tlaku. Samozřejmě je abstinence kouření. Při rozhodování o zahájení farmakoterapie musíme mít na paměti, že většina jedinců se smíšenou DLP má riziko kardiovaskulární příhody vyšší, než je riziko odpovídající jen hladinám celkového, resp. LDL-C. Proto pro výpočet kardiovaskulárního rizika v primární prevenci u těchto nemocných raději použijeme tu variantu tabulek SCORE, která zohledňuje poměr celkový cholesterol/HDL-C. Pokud hodnota dosáhne a/nebo převyší 5 %, je indikována farmakologická léčba. U osob s hraničním rizikem mohou další přídatná vyšetření (TG, apoB, HDL-C, Lp (a), hs-CRP, glykemie nalačno) posunout daného jedince do oblasti vyššího rizika, kde už je potřeba zvážit nasazení hypolipidemik (1). U osob v sekundární prevenci (včetně průkazu subklinické aterosklerózy, kdy riziko ≥ 5 %) a diabetiků zahajujeme farmakoterapii smíšené DLP vždy, s cílem dosáhnout odpovídajících cílových hodnot (tabulka 2) (1). V současné době máme pro léčbu smíšené DLP k dispozici tři hlavní skupiny hypolipidemik – statiny, fibráty a kyselinu nikotinovou (tabulka 3).

Léčba statiny

Pokud hodnoty TG nepřesahují 7 mmol/l, a nehrozí tedy riziko akutní pankreatitidy, kdy jsou na prvním místě nefarmakologická opatření (především abstinence alkoholu), event. v kombinaci s fibráty či alternativně s omega-3 mastnými kyselinami, jsou lékem volby smíšené DLP statiny, zvláště jsou-li zvýšeny hladiny apoB

(1, 26, 27, 28, 29). I v případě dominující hypertriglyceridemie je k dosažení cílových hodnot většinou použijeme, a to často v kombinaci s jiným hypolipidemikem (viz dále kombinovaná léčba). Statiny jsou většinou tedy léky první volby, a to proto, že jsou k dispozici jednoznačná data potvrzující jejich efekt na snížení kardiovaskulárního rizika i celkové mortality (30, 31). Léčba statiny je vysoce efektivní při snižování celkového a LDL-C. Tento mechanismus je zprostředkovan inhibicí HMG-CoA reduktázy (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázy). V hepatocytech dochází k útlumu syntézy cholesterolu a tím k indukci tvorby LDL receptorů, což vede ke zvýšení vychytávání LDL z krve a tím ke snížení LDL-C (2, 3).

Nicméně jejich TG snižující efekt, který je dán především zvýšením zpětného vychytávání apoB obsahující lipoproteinů v játrech, často nevede k dosažení optimálních hodnot triglyceridemie. Statiny mají také relativně malý vliv na zvýšení nízkých hladin HDL-C (26, 28, 29). Jak ukázala analýza podskupiny pacientů s diabetem 2. typu a/nebo s metabolickým syndromem ve studii TNT, maximalizace dávek statinů (80 mg atorvastatinu) sice vedla k dalšímu poklesu LDL-C a redukcí kardiovaskulárního rizika (o 25–30 %), přesto více než polovina těchto pacientů prodělala v následujících pěti letech recidivu kardiovaskulární příhody (32). Podobné výsledky přinesly i další velké studie, které použily vysokých dávek statinů (IDEAL, PROVE IT-TIMI 22) (33). Většina autorů je přesvědčena, že toto reziduální riziko spadá na vrub statiny málo ovlivněných zvýšených hladin TG a nízkého HDL-C (26, 27, 29, 33, 35). Proto se u nemocných se smíšenou DLP často

nevyhneme kombinované léčbě. Dávku statinů titrujeme tak, aby bylo pokud možno dosaženo cílových hodnot, a to nejen LDL-C, ale i non-HDL-C a apoB (1, 22). V některých případech může být v redukcí LDL-C účinnější kombinace nižších a středních dávek statinů s ezetimibem, která mívá navíc ve srovnání s vysokými dávkami statinů menší výskyt nežádoucích účinků (26). U smíšené DLP s výhodou používáme statiny, které mají větší potenciál na snížení hladin triglyceridů (atorvastatin, rosuvastatin). Hlavní představitelé této skupiny s obvyklým dávkováním a hlavními nežádoucími účinky udává tabulka 4. Také nežádoucí účinky při podávání vysokých dávek statinů mohou být dalším důvodem pro kombinovanou léčbu (26, 27, 29).

Kombinovaná léčba

V případě, že i při léčbě statiny přetrvávají zvýšené hladiny TG a/nebo nízké hladiny HDL-C, je výhodná kombinovaná léčba s fibráty či s kyselinou nikotinovou. Obecně lze říct, že fibráty jsou účinnější v redukcí hladin TG, navíc vedou k tvorbě větších LDL částic namísto malých denzních LDL, ale relativně méně se podílejí na zvýšení HDL-C. Kyselina nikotinová je účinnější ve zvyšování HDL-C, má o něco menší vliv na snižování TG, podílí se však jako zatím jediné hypolipidemikum na snížení lipoproteinu (a) (26, 29, 35).

Fibráty

Fibráty snižují hladinu TG komplexním působením prostřednictvím aktivace PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) alfa. Vazbou na tyto receptory dochází k formaci heterodimeru, který se následně váže na PPRE (peroxisome proliferator response elements), jež jsou umístěny na několika genech kontro-lujících lipidový metabolismus (3, 26, 29). Tímto dochází ke zvýšení β-oxidace mastných kyselin a snížení syntézy TG v játrech, dále k aktivaci lipoproteinové lipázy a snížení hladin jejího inhibitoru – apolipoproteinu CIII. To – mimo snížení hladin TG – vede i ke snížení počtu LDL částic a tím k nižšímu výskytu malých denzních LDL. Fibráty dále zvyšují produkci apolipoproteinu AI a AII v játrech a potencují reverzní transport cholesterolu. Snižují také hladiny fibrinogenu, CRP a kyseliny močové, podílejí se na zlepšení inzulínové rezistence, mají protizánětlivý efekt a příznivě ovlivňují progresi mikrovaskulárních komplikací diabetu (fenofibrát) (26, 27, 29, 35).

Post hoc analýzy několika studií (HHS, BIP, VA-HIT a FIELD) ukazují, že léčba fibráty vede k redukcí kardiovaskulárních příhod u jedinců s hypertrigly-

Tabulka 3. Hypolipidemika nejčastěji používaná v léčbě smíšené dyslipidemie

	Statiny	Fibráty	Kyselina nikotinová
Vliv na lipidové spektrum	LDL-C ↓ 20–60 % HDL-C ↑ 5–15 % TG ↓ 7–30 %	LDL-C ↓ 5–25 % HDL-C ↑ 10–20 % TG ↓ 20–50 %	LDL-C ↓ 5–25 % HDL-C ↑ 15–35 % TG ↓ 20–40 %
Hlavní nežádoucí účinky	myopatie, hepatopatie	myopatie, hepatopatie zvýšení hladin kreatininu	flush GIT diskomfort hepatopatie hyperurikemie snížení glukózové tolerance
Hlavní představitelé a obvyklé dávkování	atorvastatin 10–80 mg simvastatin 10–80 mg rosuvastatin 5–40 mg fluvastatin 20–80 mg lovastatin 20–80 mg pravastatin 10–40 mg	fenofibrát 160–267 mg ciprofibrát 100–200 mg bezafibrát 400–600 mg gemfibrozil 1200 mg kyselina fenofibrová 45–135 mg	niacin ER 1000–2000 mg niacin ER/laropiprant 1000–2000/20–40 mg

ceridemií a nízkým HDL-C (29, 35, 36). Tito jedinci profitují také z kombinované léčby statin + fibrát (studie ACCORD), u ostatních nemocných přidání fibrátů nevede k signifikantnímu snížení kardiovaskulárního rizika (37, 38). Hlavní zástupce této skupiny s obvyklým dávkováním a nežádoucími účinky udává tabulka 4. Mezi možné nežádoucí účinky jak statinů, tak fibrátů patří myopatie. Kombinovaná léčba může riziko myopatie potencionovat. Z toho pohledu se jako nejvíce rizikový fibrát jeví gemfibrozil, naopak jako bezpečné připadají fenofibrát a kyselina fenofibrová (26, 29, 33, 35). Podávání gemfibrozilu v kombinaci s kterýmkoli statinem má asi 15násobně vyšší riziko rabdomyolýzy, než když je se statinem podáván fenofibrát (39). Také velké studie (FIELD, ACCORD) prokázaly bezpečnost kombinace statinů s fenofibrátem, a proto bývá před ostatními fibráty preferován (36, 37). Vysvětlení spočívá ve farmakokinetice, gemfibrozil je na rozdíl od fenofibrátu metabolizován v játrech stejnou skupinou glukuronidáz jako statiny, a hrozí tedy zvýšení hladin obou léků (statinu i gemfibrozilu) s rizikem myopatie (26, 29, 35). Pokud pacienti netolerují statiny, lze zvážit i simultánní podávání ezetimibu s fenofibrátem, při této kombinaci nebyly prokázány klinicky významné interakce (26).

Můžeme tedy shrnout, že fibráty jsou indikovány u nemocných se smíšenou DLP především jako součást kombinované léčby, kde při léčbě statiny nebylo dosaženo optimálních hodnot TG a event. i HDL-C. Fibráty mají své nezastupitelné místo také u těch smíšených DLP, kde dominuje velká hypertriglyceridemie (TG > 7 mmol/l) a kdy léčba DLP není primárně vedena s cílem redukce kardiovaskulárního rizika, nýbrž jako prevence akutní pankreatitidy (1, 3, 28).

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová příznivě ovlivňuje celé spektrum lipidových parametrů (obrázek 1), navíc zatím nejasným mechanismem redukuje hladiny Lp(a). K nelipidovým účinkům patří snížení koncentrace fibrinogenu, inhibitoru plazminogenového aktivátoru-1, zvýšení produkce adiponektinu a mírný pokles krevního tlaku (29, 41).

Mimo příznivé ovlivnění lipidového spektra je kyselina nikotinová schopna ovlivnit rozsah aterosklerotického poškození (měřeným tloušťkou intimy-medie společné karotidy – studie ARBITER 2, ARBITER 3, ARBITER6-HALTS) (29, 34) a je účinná v redukci kardiovaskulárních příhod jak v monoterapii (studie CDP), tak v kombinaci se statiny (HATS) (42, 43). V loňském roce publikovaná metaanalýza, která zahrnovala přes 6500 nemocných léčených kyselinou nikotinovou, ukázala 25% pokles koronárních příhod, 26% pokles cévních

mozkových příhod a 27% pokles všech kardiovaskulárních příhod při podávání tohoto léku proti kontrolní skupině. Pokles byl srovnatelný s terapií statiny. Metaanalýza také zaznamenala signifikantní regresi koronární aterosklerózy a tloušťky intimy-medie karotických tepen (44). U pacientů s nízkým HDL-C je kombinovaná léčba statinem s kyselinou nikotinovou v redukci kardiovaskulárních příhod účinnější než podávání samotného statinu (43). Kombinovaná léčba byla také účinnější než monoterapie v úpravě lipidového spektra, tj. zvýšení HDL-C a naopak redukce non-HDL-C, TG a Lp(a) (45). Výsledky dalších, rozsáhlejších intervenčních studií (AIM-HIGH, HPS-2 THRIVE) se očekávají v příštích letech.

Limitací širšího použití kyseliny nikotinové jsou její nežádoucí účinky (tabulka 3), zvláště flush a hepatotoxicita. Flush je způsobený aktivací fosfolipázy A2, která vede k produkci prostaglandinu D2 (PGD2), jenž působí podkožní vazodilataci (29, 41). Tento účinek je závislý na dávce a často nedovolí použití vyšších, účinnějších terapeutických dávek (2 g/den). Je častou příčinou špatné compliance nemocných a mnohdy vede k vysazení léku. Lze ho mírnit simultánním podáním nesteroidních antiflogistik (kyselina acetylsalicylová), použitím tabletových forem s pozvolným uvolňováním či současným podáváním selektivního antagonisty PGD2 laropiprantu. Bylo prokázáno, že kombinace kyseliny nikotinové s laropipranterem podstatně zlepšuje compliance nemocných a nevede ke snížení terapeutického účinku (29, 40). Počáteční obavy ze zhoršení glukózové tolerance, které vedly k určité opatrnosti při předepisování kyseliny nikotinové u diabetiků, se nepotvrdily. Při užívání forem s pomalým uvolňováním jsou

změny v hladinách glykémie či HbA_{1c} klinicky nevýznamné (26, 29). Kombinovaná léčba statin + kyselina nikotinová je vcelku dobře tolerovaná a bezpečná. Nebylo zaznamenáno, že by hepatotoxicita či myotoxicita této léčby byla větší než při podávání samotného statinu či kyseliny nikotinové. Zdá se, že kyselina nikotinová je ve srovnání s fibráty v kombinované léčbě se statiny spojena s menším rizikem svalového poškození (46). Přesto je u nemocných vhodné podobně jako v případě kombinace statin + fibrát monitorovat eventuální jaterní či svalové poškození (29, 46).

Kyselina nikotinová tedy představuje další lék určený pro nemocné se smíšenou DLP, kteří i přes adekvátní léčbu statiny mají reziduální riziko dané především nízkou hladinou HDL-C a event. i vysokými hladinami Lp(a). Zavedení fixní kombinace kyseliny nikotinové s laropipranterem na náš trh očekáváme v nejbližší době.

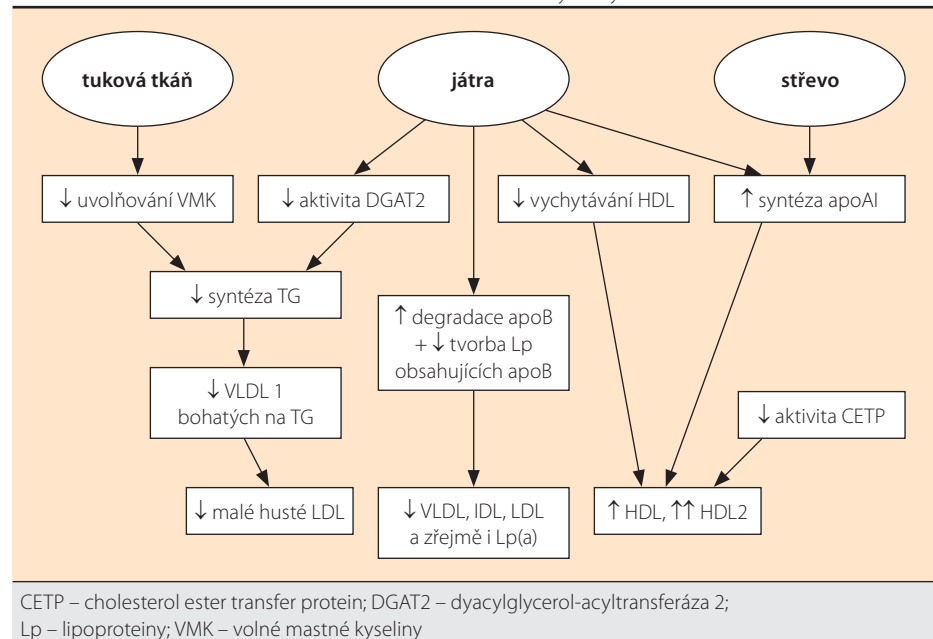
Omega-3 nenasycené mastné kyseliny

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny (kyselina eikosapentaenová a dokosahexaenová v dávce nad 1g/d) jsou také látky snižující hladinu TG. Některé studie (GISSI-Prevenzione) ukázaly určitý benefit v redukci kardiovaskulárních příhod i celkové mortality u osob v sekundární prevenci (28, 35). Je možné je také použít u převládající velké hypertriglyceridemie jako alternativu fibrátů k redukci rizika akutní pankreatitidy (1, 28).

Závěr

Smíšená dyslipidemie představuje heterogenní skupinu onemocnění. Mezi hlavní

Obrázek 1. Schematické znázornění mechanismu účinku kyseliny nikotinové



komplikace patří především kardiovaskulární příhody, v případě velké hypertriglyceridemie hrozí nemocnému riziko akutní pankreatitidy. Pro manifestaci či recidivu kardiovaskulárního onemocnění je zvláště riziková tzv. aterogenní dyslipidemie, což je smíšená dyslipidemie provážená nízkými koncentracemi HDL-C a vysokými koncentracemi apoB. Léčba spočívá v dietních opatřeních, zvýšení pohybové aktivity, samozřejmě je abstinence kouření a eventuálně léčba přidružených chorob (arteriální hypertenze, diabetes). Základem léčby smíšené dyslipidemie je podávání statinů. Pokud při tolerované dávce statinů nedojde k úpravě lipidového spektra nemocných, je indikována kombinovaná léčba. Pro další redukci LDL-C je možné k léčbě přidat ezetimib, pro snížení hladin TG je výhodné použít fibráty a nízké hladiny HDL-C nejvíce upraví kyselina nikotinová. V případě převládající velké hypertriglyceridemie jsou na prvním místě nefarmakologická opatření (především abstinence alkoholu), event. v kombinaci s fibráty či s omega 3-mastnými kyselinami. Hypolipidemická léčba může být limitovaná nežádoucími účinky, které mohou výše uvedený postup měnit.

*Vzniklo s podporou grantu
IGA MZCR NS/10284–3.*

Literatura

1. Vavrková H, Soška H, Rosolová, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2007; (Suppl. 11/49): 47–60.
2. Šimon J, a kol. Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. Praha: Grada Publishing 2001: 264 s.
3. Češka R, a kol. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha: Triton 2005: 343 s.
4. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 113–156.
5. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein, and lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 99–115.
6. Campos H, Genest JJ Jr, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 187–195.
7. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241–253.
8. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179–1184.
9. Jeppesen J, Hein OH, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029–1036.
10. 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.
11. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311–1316.
12. Kannel WB. CHD risk factors: a Framingham study update. *Hosp Pract (Off Ed)* 1990; 25: 119–127.
13. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
15. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1363–1368.
16. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006; 259: 247–258.
17. de Graaf J, Couture P, Sniderman A. A diagnostic algorithm for the atherogenic apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 608–618.
18. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006; 8(Suppl. 1): S21–S27.
19. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1988; 29: 1461–1473.
20. Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, et al. Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res* 1988; 29: 442–458.
21. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, et al. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clin Chem* 1994; 40: 586–592.
22. Sniderman AD. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 433–438.
23. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008; 372: 224–233.
24. Vasudevan AR, Ballantyne CM. Cardiometabolic risk assessment: an approach to the prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Clin Cornerstone* 2005; 7: 7–16.
25. Vavrková H, Karasek D, Novotný D, et al. Apolipoprotein B versus LDL-cholesterol: Association with other risk factors for atherosclerosis. *Clin Biochem* 2009; 42: 1246–1251.
26. Davidson M. A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 19L–27L.
27. Fazio S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: a role for combination fibrate therapy. *Clin Ther* 2008; 30: 294–306.
28. Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 815–828.
29. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 314–345.
30. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.
31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
32. Deedwania P, Barter P, Carmena R, et al. Treating to New Targets Investigators. 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.
33. Alagona P Jr. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am J Manag Care* 2009; 15(3 Suppl): S65–S73.
34. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102(Suppl. 10): 1K–34K.
35. Jones PH. Expert perspective: reducing cardiovascular risk in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2008; 102: 41L–47L.
36. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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.
37. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
38. Toth PP. Fibrate therapy in the management of diabetic dyslipidemia: there is no ACCORD to be found. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 331–335.
39. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.
40. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 20B–26B.
41. Vavrková H. Fixní kombinace ER niacin/laropirant. *Remedia* 2010; 20: V39–V48.
42. 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.
43. 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.
44. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353–361.
45. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1428–1436.
46. Miller M. Niacin as a component of combination therapy for dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 735–742.

Článek přijat redakci: 29. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2010

MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
david.karasek@fnol.cz