

SOUČASNOST A PERSPEKTIVY LÉČBY DYSLIPIDEMIÍ

doc. MUDr. Jan Bultas, CSc., MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika 1. LF UK, Praha

Léčba hyperlipidemií a dyslipidemií je jedním z milníků medicíny přelomu tisíciletí, její význam lze srovnat s objevem a zavedením antibiotik. Tento článek si klade za úkol podat přehled současného stavu a zejména informovat čtenáře, kterým směrem se ubírá vývoj. Jen v málokteré oblasti farmakoterapie se objevuje tolik nových a nadějných postupů ovlivňujících vysokou hladinu LDL-cholesterolu či triacylglycerolů nebo nízkou hladinu HDL-cholesterolu. Vedle blokátorů syntézy cholesterolu (statiny a inhibitory skvalén-syntázy) se prudce rozvíjí skupina léků blokujících resorpci cholesterolu (ezetimib, inhibitory ACAT (acylkoenzym A cholesterol acyltransferáza), inhibitory MPT (mikrozomální transportní protein)), blokujících resorpci žlučových kyselin (nové pryskyřice, inhibitory IBAT (ideální kotransportér žlučových kyselin)) a v neposlední řadě se velmi slibně rozvíjí oblast agonistů PPAR (receptor aktivovaný peroxyzomovým proliferátorem). Tato poslední skupina léků je zajímavá i tím, že se zde objevuje styčný bod mezi metabolismem lipidů a glycidů.

Klíčová slova: dyslipidemie, statiny, inhibitory skvalén syntázy, ezetimib, inhibitory ACAT, inhibitory MPT, inhibitory IBAT, agonisté PPAR.

CURRENT TREATMENT OF DYSLIPIDEMIAS AND ITS PERSPECTIVES

Therapy of hyperlipidemias and dyslipidemias represents a milestone in medicine in the turn of millennium, its importance can be compared to discovery and introduction of antibiotics into medical practice. The goal of this paper is to give summary of current state of therapy and to inform readers of new trends in drug development. Only in a few areas of pharmacotherapy there is a such an abundance of new promising drugs like in this field - substances affecting high levels of LDL cholesterol or triglycerides or low level of HDL cholesterol. Besides of cholesterol synthesis blockers (statins and squalen synthase inhibitors), new sets of drugs have been emerging blocking resorption of cholesterol (ezetimibe, ACAT inhibitors, MPT inhibitors) or resorption of bile acids (new resins, IBAT inhibitors), last but not least a group of PPAR agonists has been introduced as very promising substances. The last mentioned group of drugs is very interesting due to their ability targeting metabolism of both lipids and glycerides.

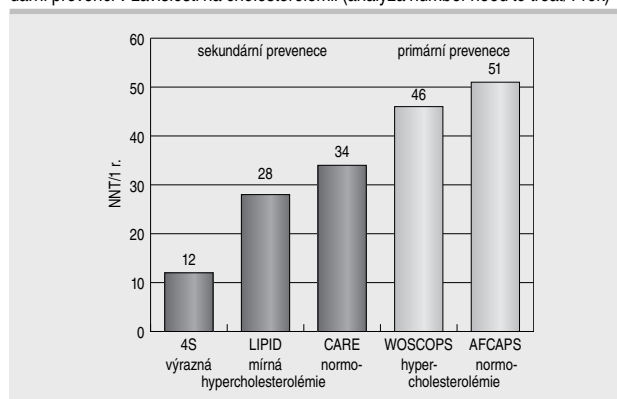
Key words: dyslipidemias, statins, squalen synthase inhibitors, ezetimibe, ACAT inhibitors, MPT inhibitors, IBAT inhibitors, PPAR agonists.

V primární i sekundární prevenci chorob na bázi aterosklerózy hraje intervence dyslipidemie klíčovou úlohu. Již od padesátých let se datují studie pokoušející se ovlivnit nepříznivou prognózu nemocných zásahem do metabolismu lipidů. Řada studií upravujících životosprávu či testujících různá hypolipidemika nedoložila příznivý efekt intervence. Teprve v devadesátých letech, s příchodem inhibitorů HMG-CoA (hydroxymethylglutaryl-koenzym A) reduktázy – statinů – bylo doloženo příznivé ovlivnění prognózy nemocných. Bylo dokumentováno snížení relativního rizika úmrtí v primární prevenci o třetinu a v sekundární o čtvrtinu a absolutního rizika v primární prevenci o 2 % a v sekundární o 8 %. Z těchto důvodů byl nástup statinů do klinické praxe v následujících letech tak mohutný, že dnes stojí na prvním místě při sledování vynaložených nákladů na léky. Nicméně zdaleka nemůžeme být se situací spokojeni. Příčin je několik. Předně, stále ještě málo indikovaných nemocných léčbu skutečně dostává. V dostupnosti léčby je možno vidět velké rezervy. Další důvody nespokojivého stavu jsou v omezeném účinku léčby. Snížíme-li mortalitu řádově o 30–40 %, stále ještě zhruba dvě třetiny léčených nemocných aterosklerotickým komplikacím podlehnou. To je dáno nejen působením dalších rizikových faktorů (zejména hypertenze, kouření a diabetu), ale i tím, že u mnoha nemocných nedosáhneme optimální hladiny lipidů. Cest k nápravě stavu je více. Zlepšuje se dostupnost léčby, zvyšujeme účinnost léčby kombinací hypolipidemik různých skupin a přicházejí stále nová hypolipidemika. Přehledu současného stavu a zejména novým per-

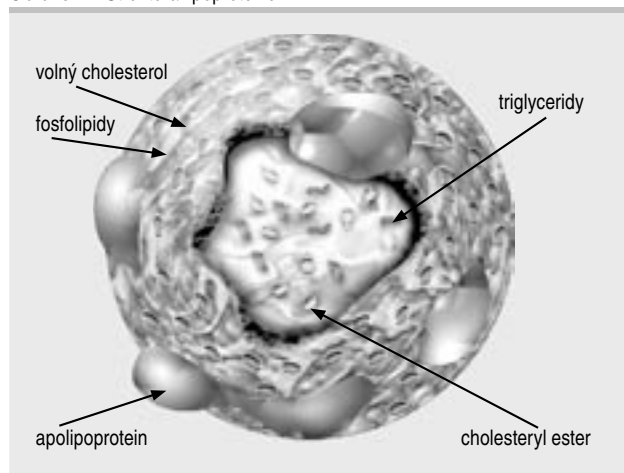
spektivám je věnován tento souhrn. Snad přispěje ke zlepšení povědomí o možnostech, které již máme, či které přicházejí, neboť jak říká Lewis Thomas: „Lékařství potřebuje mnoho času a mnoho trpělivosti, neboť čeká, až zase zaklepe na dveře věda s novými tvrdými fakty, tak jako klepávala dosud.“

Léčba dyslipidemií patří mezi největší úspěchy medicíny posledních deseti až dvaceti let. Zásah do metabolismu lipidů pomáhá zvládat pandemii chorob na podkladě aterosklerózy. Slaví úspěchy jak v primární, tak v sekundární prevenci, účinná je nejen u pacientů s hypercholesterolemií, ale i u nemocných nesplňujících platná kritéria dyslipidemie (obrázek 1). V sekundární prevenci a při hyper-

Obrázek 1. Efekt hypolipidemické léčby na pokles celkové mortality v primární a v sekundární prevenci v závislosti na cholesterolémii (analýza number need to treat/1 rok)



Obrázek 2. Struktura lipoproteinu



cholesterolémii je však léčba efektivnější. To je dáno větším absolutním rizikem obou podskupin. Podobně je léčba účinnější u diabetiků a u nemocných s kumulací rizikových faktorů (u hypertoniků, kuřáků a obézních).

Mluvíme-li o dyslipidémii, bude vhodné zrekapitulovat základní údaje o jednotlivých specifických složkách lipidového spektra. Lipidy v krvi cirkulují ve formě *lipoproteinů*, částic s hydrofilním povrchem skládajícím se z vrstvy fosfolipidů a bílkovinných apolipoproteinů (aktivujících metabolické pochody) a z jádra složeného z triacylglycerolů (triglyceridů) a esterů cholesterolu (obrázek 2).

Jednou z nejrizikovějších částic jsou *lipoproteiny o nízké hustotě* – *LDL*, zejména její subpopulace malých hutných částic. Ty přetrvávají dlouho v cirkulaci, neboť jsou pouze pomalu vychytávány v játrech a díky malému objemu dobře pronikají do subendoteliálního prostoru, kde jsou snadno oxidovány či glykosylovány. Takto modifikované LDL jsou fagocytovány pomocí scavengerových receptorů makrofágů a jsou podkladem vzniku pěnových buněk a budoucího plátu. Velmi důležité je, že LDL snižují dostupnost řady lokálních vazodilatačních a antitrombotických působků, například endoteliálního relaxačního faktoru (EDRF/NO) či prostacyklinu (PGI₂). Příčinou je snížení jejich syntézy i urychlená degradace.

Další trombogenní a aterogenní částicí jsou *lipoproteiny (a)*, *Lp(a)*. Ty patří do rodiny LDL, ale obsahují apolipoprotein apo(a), která má obdobnou strukturu jako plazminogen, trombotická proteáza degradující fibrinovou síť. Díky této podobnosti vyšší hladina *Lp(a)* interferuje s účinkem plazminogenu a snižuje spontánní fibrinolytickou schopnost plazmy.

Tak jak LDL přispívají k akumulaci aterogenních částic v subendoteliálním prostoru, tak *vysokodenzitní lipoproteiny* – *HDL* zajišťují opačný proces, tedy reverzní transport cholesterolu ze stěny cévní do jater.

Poněkud kontraverznější je úloha *triacylglycerolů* (*triglyceridů*). Jejich aterogenita je závislá na velikosti částic, rizikové jsou částice malé o velmi nízké hustotě (malé VLDL) a střední hustotě (IDL), které jsou schopny překonat en-

doteliální bariéru. Naopak chylomikra a velké VLDL aterogenní nejsou. Navíc vysoká hladina triacylglycerolů bývá sdružena s nízkou hladinou HDL, vysokou hladinou malých denzních LDL, inzulinorezistencí a obezitou.

Dyslipidémie může být podmíněna odchylkami v genetické výbavě – *primární dyslipidémie* – či může být navozena nepříznivým vlivem prostředí – *sekundární dyslipidémie*. Primární forma může být familiární kombinovanou hyperlipidémií (s hypercholesterolémií i hypertriglyceridémií), polygenní hypercholesterolémií či monogenní familiární hypercholesterolémií. Sekundární příčiny dyslipidémie jsou špatné dietní praktiky, hypotyreóza, cholestáza, obezita, nefrotický syndrom, podávání kontraceptiv – (hypercholesterolémie), či konzumace alkoholu nebo diabetes (hypertriglyceridémie). Riziko spojené s primární i sekundární dyslipidémií je stejné, u sekundárních forem však při léčbě klademe hlavní důraz na odstranění vyvolávajících příčin.

V profylaxi a v léčbě aterotrombotických příhod cílíme strategii na několik klíčových bodů:

1. *Bráníme progresi vlastní aterosklerózy.* Upravujeme endoteliální dysfunkci (ukončením kuřáckého návyku, léčbou případného diabetu, hypertenze a dyslipidémie, osvědčily se zejména statiny a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)) a zabráníme působení rizikových faktorů aterosklerózy.
2. *Stabilizujeme již vyvinuté pláty.* Převedení měkkých nestabilních plátů s vysokým obsahem lipidů na pláty fibrózní se v klinických studiích daří, zejména zásahem do lipidového metabolismu – opět se nejvíce osvědčily statiny. Rovněž abstinence kouření, optimalizace krevního tlaku a léčba diabetu je zásadním přínosem.
3. *Snižujeme riziko trombotické pohotovosti a posilujeme spontánní fibrinolýzu.* I na této úrovni hraje důležitou úlohu úprava dyslipidémie a abstinence kouření. Klíčová úloha však přísluší protideštičkovým lékům či anti-koagulancím.

Jak je vidět, tak úprava dyslipidémie se uplatní na všech úrovních, na každé z nich však hrají jednotlivé aterogenní lipidy různou úlohu. Je proto výhodné rozdělit léčebné postupy podle rozhodující cílové skupiny: na léky snižující zejména LDL cholesterol, léky snižující lipoproteiny (a), léky zvyšující hladinu HDL cholesterolu a léčbu cílenou na hypertriglyceridémii.

V klinické praxi se však jednotlivé typy dyslipidémií sdružují. Proto trend léčby spěje ke *kombinační* léčbě. Takovým příkladem je schválená kombinace fluvastatinu s fibráty. Dalším perspektivním směrem je kombinace léčebných postupů při intervenci jednoho typu dyslipidémie. Opět příkladem je kombinace statinů s inhibitory resorpce žlučových kyselin (cholestyramin či colesevelam) nebo ještě účinnější s inhibitory resorpce cholesterolu ezetimibem. Lze předpokládat, že kombinace hypolipidemik bude v blízké době stejnou samozřejmostí, jako kombinace antihypertenziv.

a) Postupy snižující hladinu LDL-cholesterolu

Hladina cholesterolu v hepatocytech je v rovnovážném stavu udržována syntézou cholesterolu, vychytáváním cholesterolu receptory LDL, skladováním ve formě esterů (cestou Acyl koenzym A cholesterol acyltransferázy – ACAT) a sekrecí cholesterolu do žluče jako žlučové kyseliny či přímo jako cholesterol. Plazmatická hladina LDL je kontrolována jak syntézou, tak zejména aktivitou receptorů LDL v játrech. Pokles intracelulární hladiny cholesterolu vede k expresi receptorů LDL, obnoví se koncentrace cholesterolu v buňce, klesá hladina LDL v plazmě. Zásahy na jednotlivých úrovních pak léčebně využíváme a vhodně je kombinujeme.

Prvním krokem u všech nemocných, nehledě na závažnost poruchy, je zásah do životosprávy, zejména úprava dietních návyků. Snižujeme přísun kalorií hrazených tuky na méně než 30 %, měníme poměr příjmu nasycených a nenasyčených mastných kyselin ve prospěch kyselin nenasyčených, denní obsah cholesterolu v potravě snižujeme pod 300 mg, případně až pod 200 mg denně. Kalorický příjem obecně snižujeme a hradíme převážně z komplexních polysacharidů. U nemocných s nadváhou redukuje hmotnost. Od těchto opatření je možno očekávat pokles LDL-cholesterolu řádově o 10 %.

Nedostačuje-li úprava životosprávy, zvažujeme intervenci medikamentózní. Zde hraje úlohu nejen vlastní hladina lipidů, ale i přítomnost dalších rizikových faktorů a zejména anamnéza aterosklerotických příhod. Z dostupných léků volíme ze statinů, léků inhibujících resorpci žlučových kyselin, léků blokujících resorpci cholesterolu. Ve vývoji jsou nové inhibitory HMG-CoA reduktázy, tzv. superstatiny, agonisté hepatálního receptoru X, látky stimulující receptor LDL, inhibitory skvalén-syntázy či inhibitory mikrozomálního transportního proteinu (MPT).

1. Inhibitory syntézy cholesterolu

Zatím nejúčinnější cestou, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra, zejména hladinu LDL-cholesterolu, je blokáda syntézy cholesterolového jádra. Zabrzdit syntézu je nutno již v časných fázích steroidogeneze tak, aby nedošlo k nežádoucímu hromadění prekursoru. V praxi jsou užívány *inhibitory hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktázy*, *statiny* a ve vývoji jsou *inhibitory skvalén-syntázy*, inhibující poslední větev syntézy cholesterolu a neovlivňující tvorbu ostatních produktů řetězce steroidogeneze (obrázek 3). Při vývoji dalších inhibitorů steroidogeneze byly zkoušeny blokátory všech zúčastněných enzymů, bohužel pro hromadění toxických produktů byl vývoj vždy ukončen.

Inhibitory hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktázy, statiny

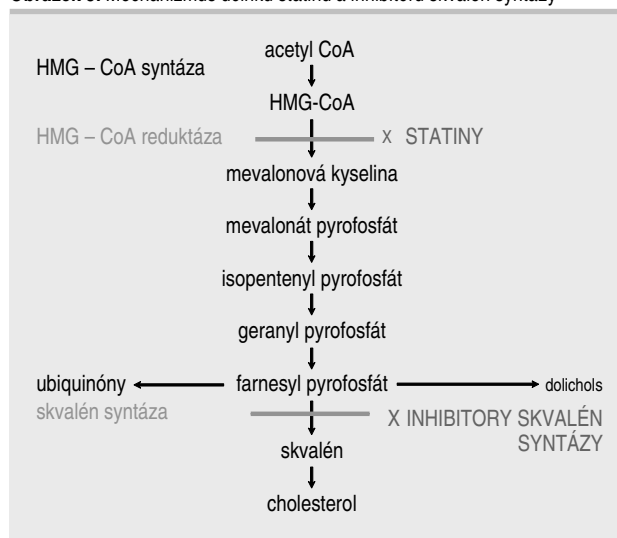
V současné době je dostupných pět molekul statinů (*atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin a simvastatin*). Jejich efekt byl prověřen jak v primárně, tak v sekundárně

preventivních studiích. Dokumentován byl pokles mortality i morbidity. Metaanalýza řady studií ukázala, že pokles LDL-cholesterolu o 25–35 % po podání statinů je následován 24–37 % poklesem kardiiovaskulární úmrtnosti, resp. pokles LDL-cholesterolu o jeden mmol/l vede ke 24 % poklesu kardiiovaskulární mortality (3). Příznivý účinek statinů na pokles mortality není vázán pouze na nemocné s hypercholesterolemií. Jak ukázala například studie HPS, je pro poměrný pokles mortality rozhodující vlastní procentuální snížení LDL-cholesterolu a ne jeho výchozí hladina. Vysoká hladina LDL-cholesterolu však je spojena s vyšším rizikem úmrtí, a tak léčba těchto osob je racionálnější, neboť přináší větší absolutní počet „zachráněných životů“.

Na účinku statinů se podílí pokles LDL-cholesterolu, který se pohybuje podle dávky a užitého statinu od 20 do 60 %, pokles hladiny triacylglycerolu o 10–30 % a vzestup HDL-cholesterolu o 6–12 %. Mechanismus efektu je dán bloádou hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktázy, klíčového enzymu uplatňující se v časně fázi steroidogeneze. Snížení syntézy a tedy i koncentrace cholesterolu v hepatocytech vede k transkripci genu pro receptory LDL. Zvýšení exprese těchto jaterních receptorů, které vychytávají LDL-cholesterol z plazmy přímo snižuje hladinu těchto aterogenních lipidů. Současně jsou aktivovány další geny zapojené do kontroly metabolismu cholesterolu, mastných kyselin a triacylglycerolů, které zprostředkují výše zmíněný efekt na non-LDL lipidy. Do jaké míry se v účinku uplatňuje extralipidový, neboli pleiotropní účinek (protizánětlivý, protideštičkový, antikoagulační, antiproliferační a antioxidační) není jasné.

Bohužel léčba dostupnými statiny často nevede k dosažení cílových hodnot. U nemocných s mírnou hypercholesterolemií nedosáhneme cílových hodnot u pětiny nemocných, u středně závažné u třetiny a u těžké hypercholesterolemie dokonce u tří čtvrtin léčených. To je jedním z důvodů, proč je netrpělivě očekávána *nová generace statinů*, někdy neskromně označovaná též jako *superstatiny*. Jejich výhodou je výraznější efekt na snížení LDL-cholesterolu a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu. Mechanismus účinnosti

Obrázek 3. Mechanismus účinku statinů a inhibitorů skvalén syntázy



ku je stejný, zachován je i vztah mezi dávkou a účinkem, tzv. pravidlo šesti: každé zdvojnásobení dávky vede k dalšímu snížení hladiny LDL-cholesterolu o 6 %.

Nejblíže zavedení do praxe je *rosuvastatin*, jehož registrace se u nás očekává v nejbližší době. Jeho velkou předností je velká terapeutická šíře, v denní dávce 1 mg snižuje LDL-cholesterol o 34 %, v dávce 80 mg pak o 65 %. Ve srovnání s atorvastatinem (Olsson A, 2001) poklesla hladina LDL-cholesterolu u nemocných s primární hypercholesterolémií po rosuvastatinu výrazněji, stejně jako hladina HDL-cholesterolu, ovlivnění triglyceridémie se nelišilo (obrázek 4). Vzhledem k tomu, že molekula rosuvastatinu je hydrofilní, riziko myopatií je minimální. Díky tomu, že rosuvastatin je vylučován ledvinami v nezměněné podobě, bylo dokumentováno, že se neobjevují interakce na cytochromovém systému.

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

Inhibitory skvalén-syntázy

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

2. Léky inhibující resorpci žlučových kyselin

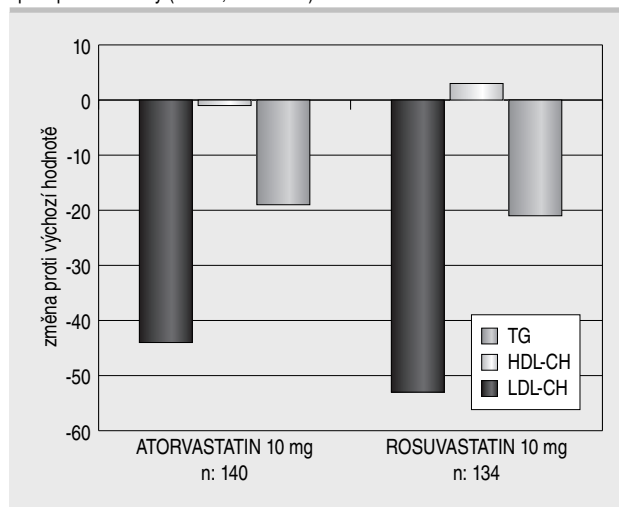
Žlučové kyseliny hrají důležitou úlohu v udržování homeostázy cholesterolu. V játrech jsou syntetizovány z cholesterolu a ve žluči jsou vylučovány do duodena, kde pomáhají v trávicím pochodu. Poté jsou v distálním ileu vstřebány a dostávají se zpět portálním oběhem do jater. Enterohepatální oběh tak suprimuje novotvorbu žlučových kyselin z cholesterolu. Vzhledem k tomu, že žlučové kyseliny jsou hlavní eliminační cestou cholesterolu z těla, může zabránění reabsorpce žlučových kyselin výrazně snížit hladinu cholesterolu (obrázek 5).

Zamezení vstřebání žlučových kyselin lze zajistit dvojím způsobem. Prvým je více než třicet let zavedený postup užívající pryskyřice s afinitou ke žlučovým kyselinám, které blokují jejich zpětné vstřebání (obrázek 6). Druhý způsob je založen na inhibici transportního systému v ileu (ileal Na^+ /bile acid cotransporter – IBAT), umožňujícího vstřebání žlučových kyselin ve střevě.

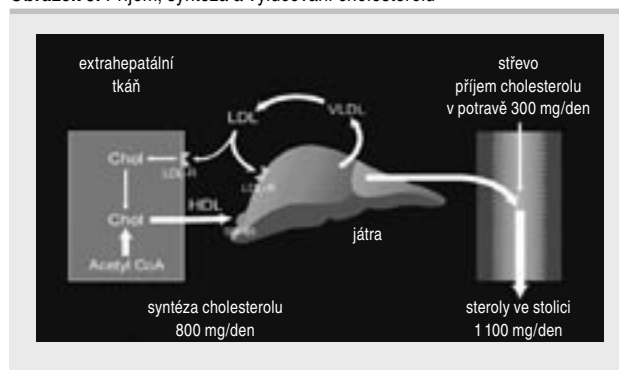
Pryskyřice

Desítky let zavedeným hypolipidemikem, u něhož byl jako u jednoho z prvních dokumentován pokles kardiovaskulární mortality a morbidity, byl inhibitor resorpce žlučových kyselin *cholestyramin*. Novější pryskyřici na stejném principu je *colestipol* či *colestimid*. Princip léčby tkví v navázání žlučových kyselin na nevstřebatelné polymery, které jsou pak vyloučeny stolicí. Při novotvorbě žlučových ky-

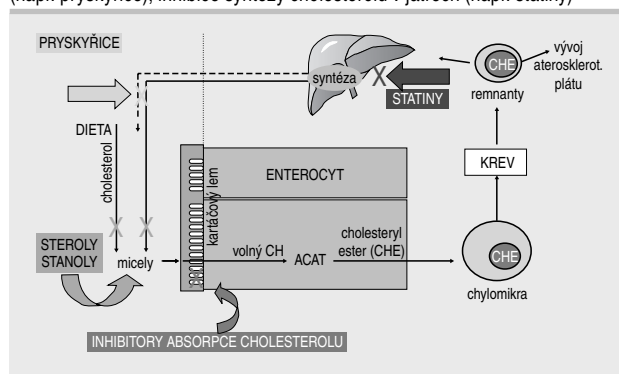
Obrázek 4. Srovnání účinku atorvastatinu a rosuvastatinu na jednotlivé frakce lipidů po roce léčby (Olson, EHJ 2001)



Obrázek 5. Příjem, syntéza a vylučování cholesterolu



Obrázek 6. Místa zásahu hypolipidemik ovlivňujících LDL-cholesterol: blokáda resorpce cholesterolu ve střevě (např. ezetimib), blokáda resorpce žluč. kyselin (např. pryskyřice), inhibice syntézy cholesterolu v játrech (např. statiny)



selin v játrech je spotřebováván cholesterol, jeho množství v hepatocytech klesá a zvyšuje se exprese receptorů LDL. Standardním mechanismem je pak vychytán LDL z plazmy a koncentrace LDL-cholesterolu klesá. Tento postup vhodně doplňuje léčbu jinými hypolipidemiky, zejména statiny, kdy tato kombinace nahrazuje potřebu vysokých dávek hypolipidemik. Nevýhodou je špatná tolerance (zácpa a jiné gastrointestinální potíže) a nízká adherence k léčbě. Proto byly vyvinuty nové, specifitější polymery. Příkladem je *colesevelam* se sofistikovanou strukturou po-

lymeru vytvářející kapsy. Do nich se pak váží žlučové kyseliny, ale nedochází k vazbě ostatních lipofilních látek, například vitaminů a léků. Dlouhodobá tolerance léku je velmi dobrá. Pokles hladiny LDL cholesterolu je možno očekávat kolem 20 % a vzestup HDL cholesterolu kolem 8 %. Colesevelam je již užíván v řadě zemí (např. v USA), kde nahradil cholestyramin.

Inhibitory IBAT

Druhou skupinou jsou inhibitory transportního systému žlučových kyselin v ileu, tzv. *inhibitory IBAT* (IBAT – ileal Na⁺/bile acid cotransporter). Tato skupina látek je zatím ve stadiu zkoušení. Dá se očekávat lepší snášenlivost a srovnatelný hypolipidemický efekt jako u pryskyřic (obrázek 7).

3. Léky blokující resorpci cholesterolu

Příjem cholesterolu v potravě se podílí na denní spotřebě cholesterolu menší částí, většina je syntetizována de novo v játrech. Proto jednostranný zásah do vstřebávání cholesterolu bývá kompenzován zvýšenou syntézou a optimálním způsobem je tak kombinace postupů snižujících resorpci a současně snižujících novotvorbu v játrech. Absorpce cholesterolu ve střevě vykazuje velké inter- i intra-individuální rozdíly a kolísá mezi 20–80 %. Řada složek potravy (rostlinné steroly, polysacharidy, lecitin aj.) či genetické faktory (zejména polymorfizmy apolipoproteinů) ovlivňují vstřebávání.

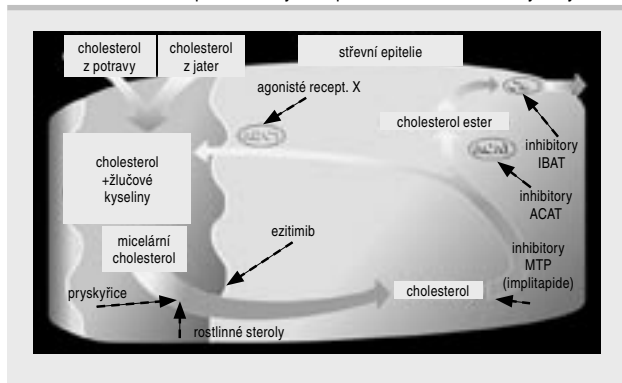
Rostlinné steroly

Rostlinné steroly a stanoly, jejichž struktura je obdobná jako struktura cholesterolu, se užívají i léčebně. Zvýšení příjmu *fytosterolů* (sitostanol či sitosterolu) v obohacených pokrmových tucích (např. Flora pro activ) je schopno redukovat až o 85 % příjem cholesterolu. Tento pokles se odrazí ve snížení cholesterolémie o 10–20 % a hladiny LDL cholesterolu asi o 15 % (Gilling, 1997). Léčba je dobře snášena a je vhodná i u dětí. Antiaterogenní efekt byl zatím dokumentován pouze v experimentu.

Ezetimib

Zcela novým přístupem je inhibice vstřebávání cholesterolu ve střevě novým specifickým blokátorem *ezetimibu*.

Obrázek 7. Cílová místa pro inhibitory resorpcce cholesterolu a žlučových kyselin



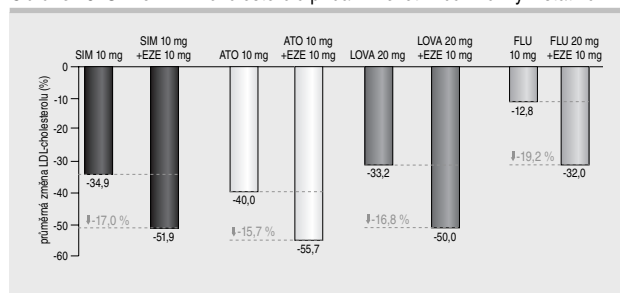
bem. Jelikož tento lék byl čerstvě registrován a během nejbližších měsíců bude zaveden na trh, bude vhodné uvést jeho hlavní charakteristiku.

Cholesterol přijatý v potravě (toho je menší část) či vyloučený ve žluči (toho je většina) je ve střevním lumen solubilizován pomocí žlučových kyselin na drobné micely. Ty jsou vstřebávány do enterocyty pomocí zatím nespecifikovaného transportního mechanismu (obrázek 7). Volný cholesterol v enterocyty pak může být obdobným transportním mechanismem vyloučen zpět do střeva či je esterifikován pomocí acyl koenzym A cholesterol acyltransferázy (ACAT) a estery cholesterolu jsou v chylomikrech spolu s triacylglyceroly transportovány do jater. V endoteliích jsou v chylomikrech pomocí lipoproteinové lipázy hydrolyzovány triglyceridy. Vysoce aterogenní zbytky chylomikrů s vysokým obsahem cholesterolu jsou postupně vychytávány v játrech.

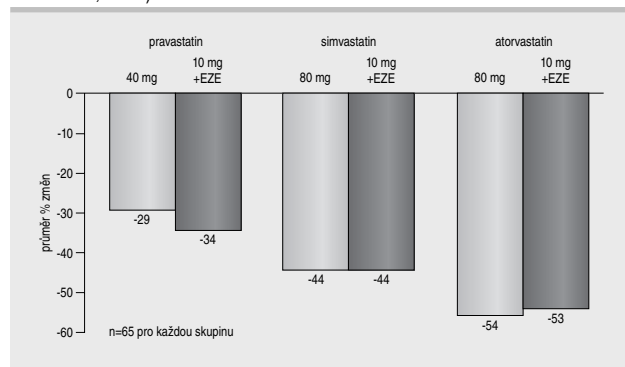
Přesné místo působení ezetimibu není jednoznačně určeno. Vzhledem k tomu, že maximální koncentrace léku se objevuje v kartáčkovém lemu, se předpokládá, že místem účinku je blokáda transportního systému zodpovědného za vstřebávání cholesterolu a fytosterolů. Protože většina cholesterolu, která je ve střevě, pochází ze žluče, není hypolipidemický efekt ezetimibu závislý na obsahu cholesterolu v potravě a lék účinkuje i při velmi přísné dietě. Ezetimib je ve střevní stěně glukuronizován a jako glukoronid obíhá opakovaně enterohepatickým cyklem, což zajišťuje jeho dlouhodobé působení v místě účinku. Díky tomu, že v metabolismu není zapojen cytochromový systém, není popsána ani léková interakce s hlavními skupinami léků užívaných v kardiologii, zejména se statiny.

Efekt byl hodnocen jak v monoterapii, tak zejména v kombinaci s řadou statinů. V monoterapii, ve studiích II. a III. fáze, byl testován ezetimib v dávce 10 mg u více než dvou tisíc nemocných s primární hypercholesterolemií. Dokumentován byl pokles LDL-cholesterolu o 17–18 % a vzestup HDL-cholesterolu o 3 %, dopad na triacylglyceroly nebyl významný. Snášenlivost přitom byla výborná, frekvence nežádoucích účinků se nelišila proti placebo. Hlavní místo ezetimibu není v monoterapii, ale v kombinaci léčbě se statiny. Ve studii Add-On byly prověřovány kombinace se všemi dostupnými statiny v celém spektru dávkování v kombinaci s 10 mg ezetimibu (obrázek 8). Přidatný efekt, tj. další pokles LDL-cholesterolu díky kombinaci se statinem, byl 21–22 %. Respektujeme-li pravidlo šesti, pak obdobného poklesu hladiny LDL by mělo být dosa-

Obrázek 8. Snížení LDL-cholesterolu přidáním ezetimibu k různým statinům



Obrázek 9. Srovnání dávek statinů proti kombinaci nízkých dávek s ezetimibem (efekt na hladinu LDL-cholesterolu) (Davidson, JACC, 2002; Ballantyne, Circulation, 2003)



ženo troj- až čtyřnásobným zvýšením dávky. Skutečně, ve studiích například s atorvastatinem bylo kombinací 10 mg atorvastatinu a 10 mg ezetimibu dosaženo stejného efektu jako při podání 80 mg samotného statinu. Obdobné výsledky byly pozorovány při kombinaci se simvastatinem (obrázek 9). Dá se předpokládat, že ezetimib se díky velmi dobré snášenlivosti a výrazné potenciaci účinku statinů stane brzy vyhledávaným hypolipidemikem.

Inhibitory acyl koenzym A cholesterol acyltransferázy, inhibitory ACAT

Esterifikace volného cholesterolu je zprostředkována acyl koenzym A cholesterol acyltransferázou (ACAT). Při vstřebávání cholesterolu dochází v enterocyту k esterifikaci pomocí ACAT a cholesterol ester je pak transportován v chylomikrech. Při zablokování této acyltransferázy je porušena resorpce cholesterolu ve střevě (obrázek 7).

Inhibice ACAT má však potenciálně další přímý antiaterogenní efekt. Cholesterol je akumulován v makrofázích jako ester. Nadbytek tohoto cholesterol oleátu vede k tvorbě pěnových buněk na jedné straně a na straně druhé k aktivaci makrofágu s uvolněním řady cytokinů, metaloproteáz, oxidačních a lipolytických enzymů, které potencují aterogenezi, zvyšují riziko destabilizace plátu a zvyšují trombotickou pohotovost. Inhibitory ACAT, konkrétně *avasimib*, které účinně tlumí esterifikaci cholesterolu, jsou ve fázi klinického zkoušení. Vedle experimentálně zjištěného přímého antiaterogenního účinku je překvapením významný efekt na pokles triacylglycerolů, naopak LDL-cholesterol byl ovlivněn minimálně.

Inhibitory mikrozomálního transportního proteinu, inhibitory MPT

Mikrozomální transportní protein zprostředkovává spojení apolipoproteinu B s cholesterolem a s triacylglyceroly v hepatocyту a enterocyту (obrázek 7). Při nedostatku tohoto proteinu (při genetickém defektu) klesá hladina LDL a VLDL na velmi nízké hodnoty. V současné době testování inhibitorů MPT (např. imlitapidu) nepřekročilo časnou klinickou fázi výzkumu. Pro gastrointestinální potíže a vzestup transamináz se hledají látky s lepší snášenlivostí a neblokující vstřebávání lipofilních vitaminů.

4. Agonisté hepatálního receptoru X

Současně se snížením resorpce cholesterolu ve střevě se zkoumají možnosti zvýšeného vylučování cholesterolu do střeva. V enterocytech je transportní systém (ABC-A1), který zajišťuje vylučování cholesterolu do lumina střeva a snižuje vstřebávání cholesterolu (obrázek 7). Expres systému ABC-A1 je pod kontrolou jaterních receptorů X (LXR). Agonisté těchto receptorů (např. T-0901317) inhibují vstřebávání cholesterolu, bohužel však také mírně zvyšují hladinu triacylglycerolu.

5. Látky stimulující receptor LDL

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

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

b) Postupy snižující hladinu lipoproteinu (a)

Velmi zajímavým lipoproteinem s vysokým aterogenním a protrombotickým potenciálem je lipoprotein (a), Lp(a). Aterogenní působení vyplývá ze skutečnosti, že Lp(a) patří do třídy LDL s dobrým průnikem do subendoteliálních prostor, protrombogenní účinek je dán inhibicí fibrinolýzy. I když víme, že vysoké hladiny Lp(a) jsou spojeny s aterosklerotickými komplikacemi, nevíme, zda snížení tohoto lipoproteinu je následováno těžším zlepšením prognózy. Důvodem je skutečnost, že Lp(a) je v klinických studiích stanovován jen vzácně.

Kyselina nikotinová a její deriváty

Pokles lipoproteinu (a) je dokumentován po podávání *kyseliny nikotinové, niacinu*. Niacin je jedním z hydrofilních vitaminů komplexu B, jeho efekt na metabolismus lipidů je však nezávislý na jeho úloze vitaminu a uplatňuje se ve výrazně vyšších dávkách. Mechanismus působení tohoto léku a dalších odvozených od kyseliny nikotinové spočívá v uvolnění volných mastných kyselin v periferních tkáních, jejich vychytání v játrech, v následném snížení syntézy lipoproteinů bohatých na triglyceridy a v útlumu konverze VLDL na LDL. Tímto způsobem dochází nejen k poklesu Lp(a) až o 25 %, LDL-cholesterolu o 10–15 % a triacylglycerolů o 20–80 %, ale též k vzestupu HDL cholesterolu o 20–30 %. Léčba niacinem byla provázena významným poklesem kardiovaskulární morbidity i mortality (Coronary Drug Project) či regresí koronární aterosklerózy (CLAS, FATS). Nežádou-

cí účinky vyvolané mohutnou vazodilatací bohužel zabránilo výraznějšímu rozšíření léčby. Těžiště léčby se tak přesunulo na podávání nižších dávek niacinu v kombinaci se statiny u pacientů s hypertriglyceridemií, nízkými hodnotami HDL-cholesterolu či se smíšenou hyperlipidemií.

c) Postupy zvyšující hladinu HDL-cholesterolu či jinak potencující zpětný transport cholesterolu

HDL-cholesterol je zcela nezávislý faktor inverzně korelující s rizikem aterosklerotických příhod. Je-li LDL-cholesterol spojen s vývojem endoteliální dysfunkce, s aktivací vazoadhezivních molekul umožňujících průnik monocytů do subendoteliálního prostoru, s navozením prokoagulačního stavu, se vznikem pěnových buněk a akumulací lipidů v jádru aterosklerotického plátu, pak HDL má funkci právě opačnou. Asi nejdůležitější je úloha lipoproteinu zajišťujícího mobilizaci nadbytečného cholesterolu z periferních tkání do jater a jeho vyloučení do žluči. Dále však HDL zvyšuje dostupnost řady biologicky důležitých působků, jako endoteliálního relaxačního faktoru či prostacyklinu, upravuje endoteliální dysfunkci, působí protizánětlivě, tj. brání průniku leukocytů do subendoteliálního prostoru, inhibuje apoptózu a aktivaci proteinu C a S, inhibuje sekundární hemostázu. Z těchto důvodů se v posledních letech naše pozornost zaměřila na tento pozoruhodný lipoprotein i léčebně.

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

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

Ve stadiu preklinického zkoušení jsou infuze homologního HDL. Ve studiích na králících byly výsledky slibné. Zda budou úspěšné pokusy u získání HDL rekombinantní technikou a zda se otevře cesta pro klinické zkoušení, se teprve ukáže.

Fibráty

Deriváty kyseliny fibrové jsou skupinou snad nejdéle používanou k léčbě dyslipidemií. Ač je racionální indikací fibrátů snížená hladina HDL-cholesterolu a zvýšená hladina triacylglycerolu, jsou u nás stále často nesprávně podávány v léčbě izolovaně zvýšené hladiny LDL-cholesterolu. Fibráty jsou u nás užívány častěji než v ostatní Evropě,

ve spotřebě stojí ihned za statiny. V současné době máme k dispozici *fenofibrát*, *ciprofibrát*, *gemfibrozil* a *bezafibrát*.

Mechanismus účinku, tj. stimulace specifických receptorů řídicích metabolismus lipidů, byl objasněn relativně nedávno. Ukazuje se, že v místě působení, v *peroxisomech*, se přibližuje metabolismus lipidů s glycidy. Jedná se o „horké“ téma, a proto bude zajímavé způsob působení osvětlit.

Peroxisomy jsou nitrobuňkové orgány obsahující řadu enzymů, které v jaterním parenchymu řídí metabolismus lipidů a glycidů. Proliferace a aktivita peroxisomů je řízena transkripčními faktory typu nukleárních genových receptorů, zvanými PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Vlastní PPAR je možno rozdělit do několika podtypů: Prvou jsou PPAR α , zasahující do metabolismu lipidů a jejich stimulace například fibráty snižuje hladinu triacylglycerolů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Druhá skupina – PPAR γ – se uplatňuje spíše v glycidovém metabolismu a v adipocytech, jejich stimulace antidiabetiky glytazonové řady (thiazolidinediony) zvyšuje citlivost k inzulinu. Konečně PPAR δ hraje úlohu rovněž v metabolismu lipidů a v aterogenezi, specifické stimulatory těchto receptorů (např. GW-501516) výrazně zvyšují hladinu HDL-cholesterolu (až o 79 %), jsou ve fázi vývoje. Zprávy jsou též o duálních aktivátorech PPAR zvyšujících hladinu HDL-cholesterolu, snižujících triglyceridemii a upravujících inzulinorezistenci.

Fibráty působí jako *aktivátory PPAR α* , fenofibrát má navíc mírnou afinitu k PPAR γ a bezafibrát nemá specifitu, mírně aktivuje receptory α , β i δ . Tyto odlišnosti vysvětlují, proč mají jednotlivé fibráty odlišný klinický efekt a proč nelze u této skupiny aplikovat „class effect“, tedy skupinový efekt. Afinita k receptorům je u dosud užívaných fibrátů relativně malá, nově syntetizované molekuly mají afinitu až 1 000× vyšší.

Vlastní aktivace PPAR α spočívá ve stimulaci katabolismu mastných kyselin, urychleno je jejich vychytávání ve tkáních i jejich degradace β -oxidací. Výsledkem je nižší nabídka mastných kyselin pro syntézu a sekreci VLDL v játrech. Navíc je zásahem do řady apolipoproteinů stimulován i katabolismus částic bohatých na triacylglyceroly či aktivita lipoproteinové lipázy. Vzestup hladiny HDL-cholesterolu je dán indukcí exprese apolipoproteinů AI a AII. Současně je však stimulována exprese receptorů pro LDL, a tak je umožněno snazší vyplavení cholesterolu z tkání.

Výsledným účinkem podávání fibrátů je snížení hladiny triacylglycerolu o 30–50 % a vzestup HDL-cholesterolu o 10–15 %. Zatímco gemfibrozil a bezafibrát neovlivňují hladinu LDL-cholesterolu, fenofibrát ji snižuje asi o 25 %. Tak jsou fibráty indikovány především u nemocných se snížením hladiny HDL-cholesterolu, u hypertriglyceridemií a fenofibrát je možno zkusit i u smíšených dyslipidemií.

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

Jaký je klinický dopad léčby fibráty? Nejvíce dokladů pro příznivý dopad léčby fibráty je pro gemfibrozil. V sekundárně preventivní studii VA-HIT byl dokumentován pokles kombinovaného ukazatele infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality o 22 % u nemocných s nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Ač ve studii došlo k 6% vzestupu HDL-cholesterolu a k 31% poklesu hladiny triacylglycerolů, prediktivní hodnotu na pokles kardiovaskulárních příhod měl pouze rozdíl v HDL-cholesterolu, zato u poklesu triglyceridémie se kauzální vztah nepodařilo potvrdit. V angiografických studiích BECAIT s bezafibrátem a LOCAT s gemfibrozilem se podařilo dokumentovat zpomalení progresu aterosklerotického poškození koronárního řečiště. Opět i zde koreloval klinický efekt se vzestupem HDL-cholesterolu, resp. jeho frakce HDL₃. V diabetické populaci bylo obdobně doloženo zpomalení progresu angiograficky dokumentovaných lézí při léčbě fenofibrátem. Ve srovnání se statiny je dokladů o efektu na tzv. „tvrdá data“ (morbidity a mortality) poskrovnu. V běhu však jsou další studie (např. FIELD), které ukáží, jaké místo fibrátům v léčbě dyslipidemií přísluší. Vše však svědčí pro indikační posun od léčby hypertriglyceridémie k léčbě nízkých hladin HDL-cholesterolu.

Inhibitory CEPT

Zcela novým léčebným postupem imitujícím funkci HDL jako transportního lipoproteinu odčerpávajícího cholesterol z periferie jsou *inhibitory CETP* (Cholesterol Ester Transfer Protein). Tento protein urychluje přenos cholesterolu z HDL do aterogenních částic. Studie s řadou inhibitorů CETP (např. JTT-705) jsou ve fázi preklinického ověřování.

d) Postupy snižující hladinu triacylglycerolů

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

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

Rovněž *statiny* mají význam v léčbě hypertriglyceridémie. Účinnější jsou v tomto ohledu statiny s delší do-

bou působení: atorvastatin, rosuvastatin a fluvastatin v retardované podobě.

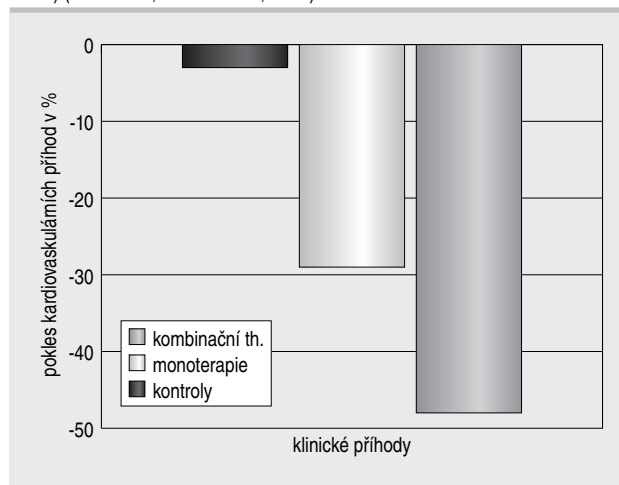
Ve vývoji jsou též nové skupiny, které různě selektivně ovlivňují hladinu triacylglycerolů, příkladem jsou inhibitory esterifikace cholesterolu (inhibitory ACAT), jejichž místem primárního účinku je cholesterol, ale které významně snižují hladinu triacylglycerolů.

Shrneme-li současné trendy v léčbě dyslipidémii, je patrný posun intervence LDL-cholesterolu ve smyslu „čím níže, tím lépe“. Diskutuje se o změně cílové hodnoty v sekundární prevenci z dnešních 2,5 mmol/l na hodnoty 2,0 a nižší. Těchto nízkých hodnot již obtížně dosahujeme vysokými dávkami statinů, a proto je upřednostňována *kombinační léčba*. Příkladem je účinná a bezpečná kombinace statinů s ezetimibem. Kombinační léčba (statiny s fibráty, s niacinem či s pryskyřicemi) se ukázala být v Brownově metaanalýze účinnější i v ohledu poklesu klinických příhod (obrázek 10). Současně se dbá na úpravu nízkých hodnot HDL-cholesterolu. Zdá se, že v tomto ohledu se více uplatní fibráty. I fibráty lze za určitých pravidel kombinovat se statiny. Výhodnější pro kombinaci jsou statiny, které nejsou metabolizovány cytochromovým systémem 3A4, tedy fluvastatin, pravastatin či rosuvastatin. Z fibrátů bychom se pravděpodobně měli do kombinace vyhnout gemfibrozilu, ten při kombinaci s cerivastatinem vedl k vyššímu výskytu nežádoucích účinků.

Literatura

1. Bays H. Ezetimibe. *Exp Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1587–1604.
2. Bruckert E. New lipid-modifying therapies. *Exp Opin Investig Drugs* 2003; 12: (3): 325–335.
3. Evans M, et al. The future direction of cholesterol-lowering therapy. *Cur Opin Lipidol* 2002; 13: 663–669.

Obrázek 10. Srovnání účinku monoterapie (6 studií) a kombinační léčby (10 studií) (Brown BG, *J Intern Med*, 1997)



Dále lze očekávat zavedení nových a účinnějších léků, bezprostředně ezetimibu a v blízké budoucnosti rosuvastatinu. V průběhu nejbližších let se dočkáme nových lékových skupin, o jejichž stručný nástin jsme se pokusili. Zatím však není problémem nedostatečný efekt stávající farmakoterapie či její špatná tolerance, největším prohřeškem proti uspokojivému stavu je malý počet indikovaných nemocných, kteří jsou skutečně *lege artis* léčeni.

4. Fruchart JC, et al. HDL and triglyceride as therapeutic targets. *Cur Opin Lipidol* 2002; 13: 663–669.
5. Sudhop T, et al. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002; 62 (16): 2333–2347.
6. Vosper H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis. *Pharmacol Therapeut* 2002; 95: 47–62.