

# Význam kombinovanej hypolipidemickej liečby pre pacientov s metabolickým syndrómom

MUDr. Renáta Palmajová

NZZ – diabetologická a metabolická ambulancia, Bratislava, Podunajské Biskupice

Metabolický syndróm predstavuje komplex metabolických porúch závažného charakteru, kde poruchy lipidov patria k výrazným faktorom rizika vzniku kardiovaskulárneho ochorenia s vysokou morbiditou a mortalitou. Liečba dyslipidémie statínmi, alebo fibrátmi patrí k najčastejšie používaným terapiám. Ukazuje sa, že kombinovaná liečba statínmi a fibrátmi nevykazuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov a farmakologicky sa účinne dopĺňa. Ale ani pozitívny terapeutický efekt, laboratórne podložený, nevie úplne eliminovať riziko vzniku závažného kardiovaskulárneho ochorenia. Diabeto-metabolická dyslipidémia je vnímavejšia na kombinovanú liečbu ako iné typy porúch lipidového metabolizmu. Kombinovaná liečba statíny + fibráty predstavuje dnes pri správnej indikácii a aplikácii významný spôsob liečby dyslipidémií so znižovaním vysokého kardiovaskulárneho rizika.

**Kľúčové slová:** dyslipidémia, metabolický syndróm, kardiovaskulárne riziko, fibráty, kombinovaná liečba statíny + fibráty.

## Significance of combined hypolipidemic therapy for patients with metabolic syndrome

Metabolic syndrome represents a complex of metabolic disorders of serious nature in which lipid disorders are among significant risk factors for developing cardiovascular disease with high morbidity and mortality. Treatment of dyslipidemia with statins or fibrates is among the most widely used therapies. Statin-fibrate combination therapy has been shown to not have an increased risk of adverse effects and to be pharmacologically complementary. However, not even a positive, laboratory-based, therapeutic effect can eliminate the risk of developing a serious cardiovascular disease completely. Diabetic/metabolic dyslipidemia is more susceptible to combination therapy than other types of lipid metabolism disorders. When indicated and administered properly, statin-fibrate combination therapy currently represents a significant treatment option of dyslipidemia reducing a high cardiovascular risk.

**Key words:** dyslipidemia, metabolic syndrome, cardiovascular risk, fibrates, statin-fibrate combination therapy.

Interní Med. 2009; 11(6): 298–300

## Úvod

Metabolický syndróm postihuje v súčasnej dobe až 1/3 dospelých populácie vo vyspelých krajinách, pričom jeho výskyt sa zvyšuje v priamej súvislosti so zvyšovaním priemerného veku populácie. Ide o zoskupenie patologických prejavov viacerých metabolických porúch organizmu, dosiaľ presne nedeterminovaný s viacerými sprievodnými patologickými manifestáciami na rôznych orgánoch. K najzávažnejším prejavom metabolického syndrómu (MS) patrí porucha glukózovej homeostázy, ktorá môže progredovať až do manifestácie diabetes mellitus 2. typu, porucha lipidového a cholesterolového metabolizmu, hypertenzia a abdominálna obezita. Jedným z najzávažnejších problémov MS s vysokou morbiditou a mortalitou je zvýšené riziko kardiovaskulárneho postihnutia. Na tomto riziku sa významne podieľajú dyslipidémie, najmä spojené s poruchou glycidového metabolizmu. Preto je liečba dyslipidémií dôležitou súčasťou liečby MS. Z dostupných hypolipidemík sa najčastejšie používajú statíny a fibráty. Statíny znižujú najmä celkový a LDL cholesterol a fibráty znižujú hladiny triglyceridov a zvyšujú HDL cholesterol. Týmto farmakologickými účinkami

sa významne podieľajú na znížení rizika kardiovaskulárnych ochorení (KVO). V súčasnej dobe sa diskutuje o vhodnosti a indikáciách použitia kombinovanej liečby statín + fibrát v liečbe MS s vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody ako v primárnej tak aj v sekundárnej prevencii.

## Kazuistika 1

69-ročný pacient s BMI 33 kg/m<sup>2</sup>, ktorý v 2001 roku prekonal IM a v 2003 roku mu bol diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu spojený s MS. Pacient je t. č. na orálnej antidiabetickej liečbe a 6 rokov užíva atorvastatín v dávke 40 mg/den.

Od marca 2008 je pacient v dispenzárnej starostlivosti sledovaný v našej diabetologickej ambulancii. K doterajšej liečbe bola pridaná liečba Lipanthylom 267M v dávke 1 caps. denne večer. Po pol roku bol Lipanthyl 267M zamenený

za novší preparát Lipanthyl supra 215 mg 1 tbl denne večer a pacient pokračoval v režimových odporučeniach (diéta, fyzická aktivita...). Lieky toleroval, NÚL neboli evidované. Objektívne ani subjektívne neboli zistené žiadne myopatické zmeny.

Monitoring laboratórnych parametrov v priebehu ¾ roka sekundárnej prevencie KVO kombinovanou liečbou statín + fibrát u pacienta vykázal zlepšujúce sa hodnoty jednotlivých ukazovateľov (tabuľka 1).

## Kazuistika 2

56-ročná pacientka s hypertenziou, metabolickou diabetizitou, s dyslipidémiou a DM 2. typu diagnostikovaným v 1997 roku, pre ktorý bola liečená OAD. Od 2006 roku bola pacientka liečená simvastatínom v dennej dávke 20 mg. Pacientku sme prevzali do dispenzárneho sledovania na

Tabuľka 1. Sledovanie laboratórnych parametrov pacienta č. 1

| Dátum | Celk. cholesterol | TAG | LDL | HDL | AST | ALT | CK  |
|-------|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 3/08  | 5,9               | 3,8 | 3,9 | 0,8 | 0,9 | 0,8 | 1,2 |
| 7/08  | 5,1               | 1,9 | 3,0 | 1,1 | 0,8 | 1,0 | 1,1 |
| 12/08 | 4,6               | 1,2 | 2,5 | 1,4 | 0,6 | 0,7 | 1,1 |

**Tabuľka 2.** Sledovanie laboratórnych parametrov pacientky č. 2

| Dátum | Celk. cholesterol | TAG | LDL | HDL | AST | ALT | CK  |
|-------|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 9/08  | 5,0               | 4,2 | 2,9 | 0,7 | 0,7 | 0,4 | 1,5 |
| 1/08  | 4,4               | 1,5 | 2,3 | 1,1 | 0,7 | 0,6 | 1,2 |
| 4/08  | 4,5               | 1,2 | 2,2 | 1,3 | 0,6 | 0,5 | 0,9 |

našej ambulancii v septembri 2008. Pacientka obézna s BMI 36 kg/m<sup>2</sup>. K pokračujúcej liečbe OAD a simvastatínom v doterajšej dávke sme pacientke pridali Lipanthyl supra 215 mg 1 tbl denne večer. Pacientka kombinovanú liečbu dobre tolerovala, doporučený režim dodržovala a pri sledovaní dobre spolupracovala. NÚL neboli evidované. Pri poslednej kontrole bol zistený úbytok na hmotnosti viac ako 5 kg v intervale od predposledného vyšetrenia. Objektívne ani subjektívne neboli evidované žiadne myopatické zmeny.

Monitoring laboratórnych parametrov v priebehu ½ roka primárnej prevencie KVO kombinovanou liečbou statín + fibrát vykázal u pacientky celkove sa zlepšujúce hodnoty jednotlivých ukazovateľov (tabuľka 2).

Diskusia

Srdcovo-cievne ochorenia spolu s koronárnou poruchou srdca predstavujú stále hlavnú príčinu úmrtí a aj v budúcnosti bude tento nárast s istotou ďalej pokračovať. Je to následok viacerých príčin, z ktorých možno uviesť napr. starnutie populácie s epidémiou MS a diabetizy, či mnohé zmeny v životnom štýle spoločnosti. Pretože diabetici majú 2–4 násobne vyššie riziko vzniku KVO a asi 3x vyššie riziko mortality na ICHS nárastom DM celosvetovo aj v spojení s metabolickými poruchami iného charakteru tak, ako ich vidíme u MS, bude sa riziko KVO napriek pokrokom v liečbe neustále zvyšovať.

Jedným z hlavných faktorov, ktoré sa na tomto zvýšení rizika podieľajú, sú okrem DM 2. typu, dyslipidémie, najmä špecifická dyslipidémia metabolického syndrómu (často označovaná tiež ako diabetická, alebo aterogénna dyslipidémia). Je charakterizovaná hypertriglyceridémiou, znížením HDL-cholesterolu a zvýšenou koncentráciou tzv. malých denzných LDL-častíc; kombinácie týchto porúch vedú k skoro dvojnásobnému zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. V patogenéze tejto dyslipidémie je primárnou poruchou hypertriglyceridémia a pokles HDL-cholesterolu. Preto je liečba dyslipidémií dôležitou súčasťou liečby pacientov s metabolickým syndrómom.

Statíny znižujú predovšetkým celkový a LDL-cholesterol a sú indikované k liečbe izo-

lovanej, alebo prevažujúcej hypercholesterolémie. Fibráty priaznivo ovplyvňujú najmä hypertriglyceridémiu (zníženie hladiny TAG o cca 30–50%) a HDL-cholesterol (zvýšenie hladiny HDL-cholesterolu cca o 15–20%), čo sú hlavné zložky dyslipidémie pri MS (6), a sú preto vhodné k liečbe dyslipidémie metabolického syndrómu. U vysoko rizikových pacientov s ťažkou zmiešanou dyslipidémiou je potom na mieste kombinácia statínov s fibrátov.

Fibráty sú liekové preparáty, ktoré sa používajú pri liečbe izolovanej hypertriglyceridémie, prípadne pri kombinovanej forme dyslipidémie u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali na dietetický režim a ostatné nefarmakologické opatrenia. Fibráty zvyšujú aktivitu lipoproteínovej lipázy, čím zvyšujú lipolýzu a elimináciu aterogénnych častíc bohatých na triglyceridy v plazme. Prichádza k stimulácii aktivity lipoproteínovej lipázy a ďalších faktorov podieľajúcich sa na katabolizme lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Znižujú sa triglyceridy a zvyšujú hladiny ochranného HDL cholesterolu. Fibráty pôsobia taktiež priaznivo na koagulačné faktory, zmierňujú endotelovú dysfunkciu a majú vplyv na regresiu aterosklerózy v koronárnych cievach.

Terapia fibrátmi má charakter dlhodobej liečby a pacienti sú ponechaní na terapii aj po dosiahnutí cieľových hodnôt celkového cholesterolu (< 5,0 mmol/l), resp. triglyceridov (< 2,0 mmol/l).

V poslednej dobe sa diskutuje problém, či v liečbe dyslipidémií u MS sú vhodnejšie statíny alebo fibráty. Tieto sa však nevylučujú a ich farmakologické účinky nie sú kombinovanou liečbou alterované. Skôr sa naopak svojimi účinkami dopĺňajú. Žiadne väčšie štúdie dosiaľ nedokázali potenciovanie negatívnych najmä myopatických účinkov. Napriek tomu je na mieste individuálny prístup k terapeutickému riešeniu každej metabolickej dyslipidémie.

Fibráty sú stále častejšie aplikované ako doplnujúci liek u vysoko rizikových pacientov na KVO, najmä u diabetikov a pacientov s MS so zmiešanou poruchou lipidov – vyšším LDL, cholesterolem a súčasne s vyššími hladinami triglyceridov, kde samotné statíny nie sú schopné dostatočne ovplyvniť hladinu triglyceridov.

Obdobne ako u statínov, je jasne preukázané protizápalové pôsobenie fibrátov. Okrem toho bolo v niektorých štúdiách zistené, že fibráty majú schopnosť znižovať inzulínovú rezistenciu a priaznivo ovplyvňovať glycidový metabolizmus, vrátane zníženia rizika vzniku diabetu 2. typu. Preto predstavujú vhodnú kombináciu liečby metabolických atrogénnych dyslipidémií. Súhrne možno povedať, že podobne ako statíny, aj fibráty priaznivo ovplyvňujú kardiovaskulárne riziko komplexom vplyvov na lipidové i ďalšie rizikové faktory.

Výsledky veľkých fibrátových štúdií poukazujú na to, že kardiovaskulárne riziko je po liečbe fibrátmi výraznejšie nižšie u pacientov s diabeticko-metabolickou aterogénnou dyslipidémiou než u iných typov porúch lipidového metabolizmu.

Je však potrebné zdôrazniť, že ani kombinovaná liečba statín + fibrát kardiovaskulárne riziko pacientov s MS neeliminuje úplne. Napriek intenzívnej liečbe dyslipidémií aj kombinovanou liečbou bude mať asi 60–65 % pacientov závažnú kardiálnu príhodu.

Na kazuistikách náhodne vybraných a laboratórne sledovaných pacientov s metabolickým syndrómom sprevádzaným DM 2. typu s obezitou a hypertenziou prezentujeme pozitívne zmeny sledovaných parametrov, kde v oboch prípadoch prišlo k zlepšeniu aplikáciou kombinovanej liečby statín + fibrát s dobrou toleranciou oboch liekov bez NÚL.

Dve kazuistické sledovania nemajú štatisticky spracovateľnú, ale len skôr ilustračnú hodnotu, podobne ako u Gombošovej. Preto rozdielne závery sledovaných parametrov nestoja v protiklade, ale iba potvrdzujú potrebu analýzy štatisticky významných súborov.

Závery

- Kombinovaná liečba dyslipidémie najmä pri MS výraznejšie znižuje kardiovaskulárne riziko ako monoterapia jedným hypolipidemikom, ale ho úplne neeliminuje.
- Pri korektnom sledovaní priebehu dlhodobej kombinovanej liečby sú riziká NÚL a myopatie akceptabilné.
- Kombinovaná liečba je vhodná najmä pre pacientov s diabeticko-metabolickou aterogénnou dyslipidémiou.

**MUDr. Renáta Palmajová**  
NZZ Diabetologická a metabolická ambulancia  
Trojičné námestie 6, 821 06 Bratislava  
Smile2007@centrum.sk