

Současná i nová farmakoterapie hyperlipidemií/dyslipidemií

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Hyperlipidemie a dyslipidemie (HLP/DLP) představují heterogenní skupinu onemocnění. Mezi jejich nejzávažnější komplikace patří především kardiovaskulární příhody. Přesto, že máme k dispozici účinné a dobře tolerovatelné léky – především statiny, zůstává velký podíl kardiovaskulárních příhod terapeuticky neovlivněných. V současné době probíhá intenzivní výzkum nových léků, které modifikují hladiny LDL-cholesterolu, triglyceridů i HDL-cholesterolu. U některých z nich můžeme očekávat, že brzy rozšíří naše možnosti farmakologické léčby HLP/DLP a snad povedou k dalšímu poklesu kardiovaskulárního rizika našich nemocných.

Klíčová slova: dyslipidemie, statiny, fibráty, kyselina nikotinová, PCSK 9 inhibitory, mipomersen.

The current and the new pharmacotherapy for hyperlipidemias/dyslipidemias

Hyperlipidemias and dyslipidemias (HLP/DLP) represent a heterogenic group of lipid disorders. Cardiovascular events are the most serious complications of these diseases. Although, efficient and safe drugs (especially statins) are available, the high proportion of cardiovascular events remains therapeutically unaffected. Currently, an intensive research of drugs modifying levels of LDL-cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol continues. We can expect some of them to be used in pharmacotherapy for HLP/DLP and to lead to the decrease of cardiovascular risk of our patients.

Key words: dyslipidemia, statins, fibrates, nicotinic acid, PCSK 9 inhibitors, mipomersen.

Med. praxi 2014; 11(1): 9–14

Seznam akronymů

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

BIP – Bezafibrate Infarction Prevention

CDP – Coronary Drug Project

FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

GISSI – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Acuto

HHS – Helsinki Heart Study

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

IMPROVE-IT – IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

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

proteinů, často s přítomností kvalitativních změn lipoproteinových částic. Typickým příkladem je aterogenní DLP, která je charakterizovaná většinou jen mírným zvýšením celkového, resp. LDL-cholesterolu (LDL-C) a triglyceridů (TG), dále poklesem HDL-cholesterolu (HDL-C) a především zmnóžením malých denzních LDL částic, detekovatelných pomocí zvýšených koncentrací apolipoproteinu B (apoB) (1). HLP/DLP představují závažná metabolická onemocnění, která patří mezi hlavní rizikové faktory aterosklerózy. Podílejí se také na etiopatogenezi dalších patologických stavů, jako jsou např. inzulinová rezistence, nealkoholická steatóza jater, makro a mikrovaskulární komplikace diabetu či chronické poškození ledvin. Některé z nich jsou spojeny s rizikem vzniku akutní pankreatitidy, vývoje kožních (eruptivní, tuberoeruptivní xantomy, xanthoma striatum palmare, xantelasmata víček) a očních změn (acus lipoides corneae, lipaemia retinalis) nebo s přítomností šlachové xantomatózy (2).

Farmakoterapie HLP/DLP se kromě dietních a režimových opatření podílí rozhodující měrou na korekci lipidového spektra. Navíc, jak ukazují četné intervenční studie v primární i sekundární prevenci, je podávání některých hypolipidemik spojeno se snížením kardiovaskulární i celkové mortality a se snížením výskytu fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Při léčbě HLP/DLP dochází k pozitivnímu ovlivnění také dalších výše uvedených patologických stavů.

Příznivé působení léků však není dáno pouze hypolipidemickým efektem. Zejména u statinů jsou prokázány i jiné „nelipidové“ účinky, které se podílejí např. na stabilizaci aterosklerotického plátu, zlepšení funkce endotelu, inhibici proliferace myocytů, na antiagregačním a protizánětlivém působení (2).

Z hlediska dominantního efektu na jednotlivé části lipidového spektra můžeme hypolipidemika rozdělit na: a) léky ovlivňující především celkový a LDL-cholesterol, b) léky ovlivňující hlavně triglyceridy a c) léky ovlivňující HDL-cholesterol. Je však zřejmé, že toto rozdělení je do určité míry umělé a většina léků působí na více částí lipidového spektra. V každé skupině lze najít léky dlouhodobě používané (statiny, ezetimib, pryskyřice, fibráty a niacin) – tabulka 1. Navíc existují i léky relativně nové, většinou zkoušené v různých fázích klinického hodnocení. Vývoj nových léků vyplývá ze skutečnosti, že ne všichni pacienti dosahují při použití „klasických“ hypolipidemik (včetně jejich kombinací) cílových hodnot (3). Existují data, která ukazují, že i přes intenzivní snížení LDL-C při léčbě statiny přetrvává u některých jedinců takzvané reziduální riziko (dané především zvýšením TG a snížením HDL-C) podílející se na vzniku dalších 60–70 % kardiovaskulárních příhod. Dále jsou nemocní, kteří léčbu netolerují a hypolipidemický efekt některých léků nemusí být vždy spojen s jednoznačně pozitivním ovlivněním kardiovaskulár-

Úvod

Zvýšení hladin lipidů v krevní plazmě, které jsou v krvi transportovány ve vazbě na bílkoviny – apolipoproteiny, se označuje jako hyperlipidemie, resp. hyperlipoproteinemie (HLP). Termín dyslipidemie, resp. dyslipoproteinemie (DLP) vyjadřuje, že u nemocného nejde jen o zvýšení koncentrace jedné či více složek lipidového spektra, ale jde o celkovou nerovnováhu lipo-

Tabulka 1. Dlouhodobě používaná hypolipidemika

	Statiny	Pryskyřice	Ezetimib	Fibráty	Niacin
Vliv na lipidové spektrum	↓ LDL-C o 20–60 % ↑ HDL-C o 5–15 % ↓ TG o 7–30 %	↓ LDL-C o 15–25 % ↑ HDL-C o 3–5 % ↔ TG nebo ↑	↓ LDL-C o 15–20 % ↑ HDL-C o 1 % ↓ TG o 8 %	↓ LDL-C o 5–25 % ↑ HDL-C o 10–20 % ↓ TG o 20–50 %	↓ LDL-C o 5–25 % ↑ HDL-C o 15–35 % ↓ TG o 20–40 %
Hlavní nežádoucí účinky	myopatie, hepatopatie, porucha glukózové tolerance	dyspepsie, nauzea, zácpa, meteorismus, nechutenství	dyspepsie, hepatopatie	myopatie, hepatopatie, zvýšení hladin kreatininu	flush, GIT dyskomfort, myopatie, hepatopatie, hyperurikemie, hyperglykemie
Preparáty nyní dostupné v ČR, obvyklá denní dávka	atorvastatin, 10–80 mg rosuvastatin, 5–40 mg simvastatin, 10–80 mg fluvastatin, 20–80 mg lovastatin, 20–80 mg	cholestyramin*, 4–24 g	ezetimib, 10 mg	fenofibrát, 160–267 mg ciprofibrát, 100–200 mg	

*nutný mimořádný dovoz v rámci specifického léčebného programu

ního rizika či celkové mortality (2, 3). Proto jsou nové léky modifikující hladinu krevních lipidů intenzivně vyvíjeny, testovány a s některými z nich se v blízké době pravděpodobně setkáme i v běžné praxi.

Léky působící především na LDL-cholesterol

Statiny

Statiny patří mezi nejčastěji předepisované léky. Předpokládá se, že v ČR užívá statiny až 1 milion lidí (2). Velká obliba statinů vychází z toho, že u nich existuje nejvíce důkazů z velkých intervenčních studií, které potvrzují jejich účinnost v redukci kardiovaskulárního rizika i celkové mortality (2, 4). Navíc jde o léky, které jsou velmi dobře tolerovány. Snížení LDL-C je zprostředkováno inhibicí 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázy (HMG-CoA reduktázy) v hepatocytech. Dochází k útlumu syntézy cholesterolu a indukci tvorby LDL receptorů, což vede ke zvýšenému vychytávání LDL z krve a ke snížení LDL-C. Jejich TG snižující efekt je relativně malý a je dán především zvýšením zpětného vychytávání apoB obsahujících lipoproteinů v játrech a snížením syntézy VLDL. Statiny většinou také nemají velký vliv na zvýšení nízkých hladin HDL-C. Nelipidové účinky statinů na stabilizaci vulnerabilního plátu byly již zmíněny výše, jejich podíl na snížení kardiovaskulární mortality však není jednoznačně prokázán (2). Hlavní indikací podávání statinů je izolovaná hypercholesterolemie a smíšená HLP/DLP včetně diabetické dyslipidemie. Při vyšších hodnotách TG (nad 4 mmol/l) monoterapie selhává a často bývá nutná kombinovaná léčba (nejčastěji s fibráty). Lze ale použít i vysokých dávek statinů zvláště těch, které mají větší potenciál na snížení koncentrace TG (atorvastatin, rosuvastatin). V případě izolované hypercholesterolemie je při špatné toleranci vyšších dávek možné vy-

užít kombinace nižších dávek s ezetimibem či pryskyřicemi (1–3).

Nejčastějším nežádoucím účinkem je myopatie. Často jde jen o subjektivní pocit únavy a bolestí svalů, bez zvýšených svalových enzymů. U jiných nemocných se naopak setkáváme s asymptomatickou elevací kreatinkinázy nebo se symptomatickou myopatií. Rabdomyolýza je vzácná. Nejčastěji byla zaznamenána při léčbě cerivastatinem zvláště v kombinaci s gemfibrozilem (žádný z těchto léků u nás není k dispozici) (5). Z u nás dostupných statinů je nejčastější popisována po simvastatinu a naopak nejméně častá je po fluvastatinu (2). Již bylo zmíněno, že vyšší riziko myopatie přináší kombinovaná léčba s fibrátem. Nicméně dvě velké studie (FIELD, ACCORD) prokázaly, že pokud je do kombinace použit fenofibrát, jedná se o relativně bezpečnou léčbu (1). Riziko myopatie zvyšuje také neléčená hypotyreóza, konzumace alkoholu a podávání léků ovlivňujících metabolismus některých statinů (makrolidy, cyklosporin, itraconazol a ketokonazol). Kromě redukce dávky a prodloužení dávkovacího intervalu se v léčbě subjektivních potíží zkouší s různým efektem koenzym Q10 a vitamin D (2).

Zprávy z poslední doby také upozorňují na zvýšené riziko (kolem 9%) vzniku DM 2. typu, především u starších pacientů. Statiny mohou nepříznivě ovlivnit sekreci inzulínu i inzulínovou senzitivitu. Přesto prospěch z jejich podávání několikanásobně převažuje nad všemi možnými nežádoucími účinky, včetně vzniku DM (6). Mezi další obtíže, se kterými se setkáváme u nemocných léčených statiny, patří dyspepsie, elevace jaterních testů, zácpa, bolesti hlavy, nespavost, někdy kopřivka a svědění kůže (2).

Perspektivně je možné očekávat vývoj nových statinů a preparátů s fixní kombinací. Zřejmě bude brzy registrován pitavastatin, který byl měl více než ostatní statiny zvyšovat hodnoty HDL-C (7). K fixním kombinacím, jež jsou nyní

k dispozici (v ČR je to atorvastatin s amlodipinem a simvastatin s ezetimibem, v zahraničí je navíc k dispozici pravastatin s kyselinou acetylsalicylovou a lovastatin s niacinem), přibude kombinace atorvastatinu s ezetimibem a simvastatinu se sitagliptinem (8).

Pryskyřice

Pryskyřice fungují jako nevstřebatelné sekvestranty žlučových kyselin. Po jejich navázání žlučové kyseliny nepodléhají entero-hepatálnímu oběhu a jsou eliminovány střevem. Ztráta žlučových kyselin je nahrazována zvýšenou syntézou, na což játra potřebují dostatek cholesterolu. Ten je vychytáván z cirkulace pomocí zvýšené aktivity LDL-receptorů. Pokles LDL-C bývá někdy provázen vzestupem TG. Pryskyřice mohou mít aditivní hypoglykemický efekt, který lze využít u diabetiků (6). Zřejmě se podílí na zvýšení produkce glucagon-like peptidu-1, který stimuluje sekreci inzulínu (9). Zásadní limitací pro širší podávání pryskyřic je častý výskyt (až v 50%) nežádoucích gastrointestinálních příznaků – především zácpy a meteorizmu. Cholestyramin je u nás nyní k dispozici jen v rámci specifického léčebného programu (je nutný mimořádný dovoz) pro děti a ženy ve fertilním věku. Colesevelam, který by měl mít méně nežádoucích účinků, je dostupný pouze v USA (2).

Ezetimib

Ezetimib je vysoce selektivní inhibitor absorpce cholesterolu. Působí v kartáčovém lemu tenkého střeva, kde blokuje specifický transportní protein – Niemann-Pick-C1 like 1 protein (NPC1L1). Zablokování absorpce exogenního cholesterolu, vede k mírnému snížení hladin LDL-C (asi o 15–20%). Je však provázeno zvýšenou endogenní syntézou cholesterolu v játrech, která brání vyššímu hypolipidemickému efektu. V případě simultánního podávání statinu dojde zároveň k inhibici HMG-CoA reduktázy,

je zablokována i jaterní syntéza cholesterolu (hovoří se o duální inhibici) a zvýší se účinek na pokles LDL-C (až o 50%). Proto je ezetimib nejčastěji používán v kombinaci se statiny, zvláště pokud nemocní netolerují jejich vyšší dávky. Zatím je málo informací prokazujících účinnost této kombinace v redukci kardiovaskulárního rizika a celkové mortality. Zejména se očekává výsledek studie IMPROVE-IT, která by měla být publikována v roce 2014 (2, 6). Hlavní indikací podávání ezetimibu je izolovaná hypercholesterolemie nejlépe v kombinaci se statinem (fixní kombinace již byly zmíněny výše), event. samostatně při absolutní nesnášenlivosti statinu a je možná i kombinace s pryskyřicemi. Zajímavá je možnost kombinační léčby ezetimibu s fibráty v indikaci smíšené HLP/DLP, a to opět v případě nesnášenlivosti statinu (2). Ezetimib je většinou velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří dyspeptické potíže a zvýšení jaterních testů (transamináz) (2).

Do budoucna se dá předpokládat další vývoj NPC1L1 inhibitorů, které budou působit jen v gastrointestinálním traktu a nebudou se resorbovat. Vyloučením systémového působení se předpokládá i minimalizace možných nežádoucích účinků. Některé látky (AZD4121, MD-0727) jsou již v časných fázích klinického testování (10).

Fytosteroly

Rostlinné steroly (sitostanol, sitosterol) mají podobné účinky jako ezetimib, jsou však méně účinné (6). Kromě inhibice absorpce cholesterolu z GIT se předpokládá i aktivace nukleárního receptoru X v játrech (liver X receptor, LXR) – viz dále. V doporučené dávce 2g/den vedou k poklesu LDL-C až o 10–15 %, bez vlivu na koncentraci HDL-C a TG. V běžné západní stravě je denní příjem fytosterolů asi 200–350 mg/den (9). Zvýšení příjmu je možné dosáhnout konzumací fortifikovaných rostlinných margarínů.

ApoB antisense oligonukleotidy

Mipomersen je modifikovaný antisense oligonukleotid, který v játrech specificky interaguje s mRNA pro apoB. Vyvázáním mRNA znemožní translaci genetické informace, a tím pádem dojde ke snížení produkce apoB včetně apoB obsahujících lipoproteinů. To je provázeno poklesem celkového a LDL cholesterolu (o 20–50%). Jeho podávání vedlo také k signifikantnímu snížení TG, lipoproteinu(a) (Lp(a)) a mírnému zvýšení HDL-C (11). Lék je nutné podávat subkutánně většinou v týdenních intervalech. Hlavní indikací je familiární hypercholesterolemie v homozygot-

ní či heterozygotní formě. Mipomersen je nyní zkoušen ve druhé a třetí fázi klinických hodnocení. Mezi nežádoucí účinky patří časté lokální reakce v místě vpichu (zarudnutí), dále flue-like syndrom, zvýšení transamináz a vzácně vývoj jaterní steatózy (2, 10, 11).

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typ 9 (PCSK 9)

PCSK 9 je enzym, který je odpovědný za internalizaci a následnou degradaci LDL receptoru. Snižuje počet receptorů na povrchu hepatocytu, a tím klesá vychytávání LDL-C. Ztrátové mutace PCSK 9 jsou spojeny s nízkým výskytem kardiovaskulárních onemocnění (2, 12). V současné době je v různých fázích klinického hodnocení několik inhibitorů PCSK 9. Jde jednak o monoklonální protilátky proti PCSK 9 blokující jeho vazbu s LDL receptorem. Dále se jedná o antisense oligonukleotidy, které interagují s mRNA pro PCSK 9 a výše uvedeným mechanismem inhibují jeho tvorbu. Třetí možností je využití tzv. siRNA (small interfering RNA), které se naváží na komplex RISC (RNA-induced silencing complex) a aktivují ho (11, 12). Tento komplex pak specificky (podle sekvence siRNA) rozpozná příslušnou mRNA a rozštěpí ji, tím je opět umlčena translace genetické informace. Podávání inhibitorů PCSK 9 provází zvýšená exprese LDL receptoru a snížení hladin LDL-C. Nevýhodou je nutnost subkutánního podávání s možností lokální reakce. Proto se další výzkumy zaměřují na nalezení malých molekul, které by mohly být podávány perorálně (12). Dalšími popisovanými nežádoucími účinky během léčby monoklonálními protilátkami jsou myalgie, asymptomatická elevace kreatinínů, transamináz a respirační infekce. U jednoho pacienta vznikla leukocytoklastická vaskulitida (11, 12). Mezi hlavní indikace patří těžká hypercholesterolemie nejčastěji u homozygotů či heterozygotů pro familiární hypercholesterolemii. Léky jsou podávány v kombinaci se statiny či LDL-aferézou (2, 12).

Inhibitory squalensyntázy

Squalensyntáza je podobně jako HMG-CoA reduktáza důležitý enzym při syntéze cholesterolu. Katalyzuje přeměnu farnesyl-pyrophosphátu na pre-squalen difosfát a následně na squalen. V případě inhibice squalensyntázy je hromadící se farnesyl pyrophosphát konvertován na koenzym Q10 a další metabolity. Slibný představitel této skupiny – lapaquistat však pro hepatotoxicitu nebyl uveden na trh a jeho vývoj byl ukončen. Nové a účinnější inhibitory squalensyntázy jsou nadále v centru zájmu výzkumníků. Nicméně

existují obavy, že na rozdíl od inhibice HMG-CoA reduktázy budou chybět pleiotropní účinky dokumentované u statinů a přibudou nežádoucí účinky z akumulace metabolitů (10).

Tyreomimetika

Je známo, že tyreoidální hormony (především trijotyronin – T3) vedou prostřednictvím svých receptorů k expresi genu pro LDL receptor, zvyšují jejich počet na povrchu hepatocytu, a tím snižují koncentraci LDL-C. Existuje několik typů receptorů pro T3 (TR). TR- α jsou především v srdci a jsou zodpovědné za potenciálně nežádoucí účinky T3 agonistů (tachykardie, arytmie). TR- β přítomné hlavně v játrech zprostředkovávají hypolipidemický efekt (9, 10, 11). Eprotirom, selektivní agonista pro TR- β , vedl u pacientů léčených statinem k dalšímu poklesu hladin LDL-C, apoB, TG i Lp(a) (10, 11). Vzhledem k tomu, že v experimentu na zvířatech bylo při dlouhodobém podávání eprotiromu zaznamenáno poškození chrupavek, lék nebyl uveden na trh a jeho vývoj byl zastaven (2).

Léky působící především na hladiny triglyceridů

Fibráty

Fibráty snižují hladinu TG komplexním působením prostřednictvím aktivace PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) alfa. Vazbou na tyto receptory dochází k formaci komplexu, který se následně váže na PPARE (peroxisome proliferator response elements), jež jsou umístěny na několika genech kontrolujících lipidový metabolismus (1, 2, 13). Dochází ke zvýšení β -oxidace mastných kyselin a snížení syntézy VLDL v játrech. Aktivace lipoproteinové lipázy vede ke snížení počtu VLDL i LDL částic a k nižšímu výskytu i malých denzních LDL. Fibráty dále zvyšují syntézu apolipoproteinu AI i AII v játrech, a tím i produkci HDL, čímž 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. Podávání fenofibrátu bylo spojeno s redukcí výskytu DM retinopatie, nefropatie a se snížením počtu amputací dolních končetin (1, 2, 13, 14, 15).

Post hoc analýzy několika studií (HHS, BIP, VA-HIT a FIELD) ukazují, že léčba fibráty vede k redukcí kardiovaskulárních příhod u jedinců s hypertriglyceridemií a nízkým HDL-C (1, 15, 16, 17). Tito jedinci profitují také z kombinované léčby statin + fibrát (studie ACCORD).

U ostatních nemocných přidání fibrátů nevede k signifikantnímu snížení kardiovaskulárního rizika (1, 18, 19). Mezi možné nežádoucí účinky fibrátů patří myopatie, zvýšení jaterních enzymů a kreatininu (bez zhoršení glomerulární filtrace). Kombinovaná léčba se statinem může riziko myopatie potencovat. Z tohoto pohledu se jako nejvíce rizikový jeví gemfibrozil, který u nás není k dispozici (1, 2, 13, 14). Podávání gemfibrozilu v kombinaci se statinem vede asi k 15násobně vyššímu riziku rhabdomyolýzy, než když je místo něj podáván fenofibrát (20). I velké studie (FIELD, ACCORD) prokázaly bezpečnost kombinace statinů s fenofibrátem, a proto bývá před ostatními fibráty preferován (1, 17, 18). U pacientů netolerujících statiny lze zvážit podávání ezetimibu s fibrátem, při této kombinaci nebyly prokázány klinicky významné interakce (13). Fibráty jsou indikovány u nemocných se smíšenou DLP především jakou součástí kombinované léčby, kdy při léčbě statiny nebylo dosaženo optimálních hodnot TG a event. i HDL-C. Mají své nezastupitelné místo také u DLP s velkou hypertriglyceridemií (TG > 7 mmol/l), kdy je léčba vedena jako prevence akutní pankreatitidy (1, 2). Ve stadiu klinického hodnocení jsou duální PPAR alfa i delta agonisté (GTF505), které mimo snížení TG navíc výrazně zlepšují inzulinovou senzitivitu u nemocných s metabolickým syndromem (21).

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny (kyselina eikosanopentaenová a dokosahexaenová) jsou také látky snižující hladinu TG (1, 2). Jejich mechanismus účinku je přičítán inhibici acyl CoA: diacylglycerol acyltransferázy (DGAT), která je nutná pro syntézu TG. Navíc zvyšují β -oxidaci mastných kyselin (10). Některé studie (GLISSI-Prevenzione) ukázaly určitý benefit v redukci kardiovaskulárních příhod i celkové mortality u osob v sekundární prevenci, jiné naopak žádný prospěch neprokázaly (14, 16). Kromě hypotriglyceridického účinku (snížení TG asi o 30 %) se může uplatnit i jejich antiagregační, protizánětlivý a antiarytmický efekt (10). Je možné je použít u převládající velké hypertriglyceridemie jako alternativu fibrátů k redukci rizika akutní pankreatitidy (1, 14). V terapeutických dávkách (3–12 g/den) snižují mimo TG i hladiny non-HDL-C a apoB, neovlivňují však koncentrace LDL-C. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří většinou mírné gastrointestinální potíže (nauzea, flatulence, průjem či zácpa) (2, 10).

Ve fázi II a III klinického testování jsou specifické inhibitory DGAT-1. LCQ 908 byl testován

u pacientů s familiární hyperchylomikronemií a vedl k 40% redukci hladiny TG (21).

Inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu

Mikrozomální TG transferující protein (MTP) se podílí na přenosu TG do apoB-obtuhujících lipoproteinů – chylomikronů ve střevě a VLDL v játrech (3, 9, 10, 11, 21). Ztrátová mutace genu pro MTP způsobuje vzácnou abetalipoproteinemii spojenou (kromě steatorey, malabsorbního syndromu s deficitem vitaminů rozpustných v tucích a steatózy jater) i s poklesem hladin VLDL a především LDL, které z VLDL vznikají (9, 11). Proto byly inhibitory MTP zkoušeny primárně u pacientů s hypercholesterolemií. Při jejich použití u homozygotů s familiární hypercholesterolemií klesly (za současného snížení LDL-C o 51 % a apoB o 56 %) koncentrace triglyceridů až o 65 %. Nejvíce klinických dat je zatím ze studií s lomitapidem, který kromě výše uvedených pozitivních změn lipidového spektra vedl bohužel i k poklesu HDL-C a apoA-I. Jeho využití limitují také časté nežádoucí účinky – steatorea, elevace jaterních testů a vývoj steatózy jater (9, 11). Začínají se proto testovat specifické inhibitory MTP (dirilotapid, JTT-130, SLx-4090), které působí jen ve střevě. Předpokládá se u nich absence celkových nežádoucích účinků. Pozitivním vedlejším účinkem by měla být redukce hmotnosti (11).

Ovlivnění nízkých hladin HDL-cholesterolu

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová (niacin) příznivě ovlivňuje celé spektrum lipidových parametrů. V průměru o 20 % snižuje LDL-C i TG a zvyšuje HDL-C. Navíc zatím nejasným mechanismem redukuje hladiny Lp(a). Hlavní hypolipidemický účinek je pravděpodobně dán sníženou tvorbou VLDL v játrech. To je způsobeno inhibicí lipolýzy v tukové tkáni, sníženou nabídkou volných mastných kyselin a také inhibicí DGAT2, což obojí vede k snížené tvorbě TG. Pokles sekrece VLDL je provázen sníženou tvorbou LDL, především malých denzních LDL. Nárůst HDL-C zřejmě souvisí se zvýšenou produkcí apoA1, sníženým vychytáváním HDL částic v játrech a supresí cholesterol-ester transferázového proteinu (CETP) (1, 2, 9). K nelipidovým účinkům patří snížení koncentrace fibrinogenu, inhibitoru plazminogenového aktivátoru-1, zvýšení produkce adiponektinu a mírný pokles krevního tlaku (1, 15).

Ve studii CDP bylo prokázáno, že kyselina nikotinová je účinná v redukci kardiovaskulárních příhod i celkové mortality (23). Limitací jejího širšího použití jsou však nežádoucí účinky zvláště flush a hepatotoxicita. Pravidelným nálezem bývá mírné zvýšení urikémie a glykémie (1, 6). Flush je vyvolán aktivací fosfolipázy A2, která vede k produkci prostaglandinu D2 (PGD2). PGD2 působí podkožní vazodilataci. Tento účinek je závislý na dávce a často nedovolí použití vyšších, účinnějších terapeutických dávek (2 g/den). Lze ho mírnit použitím tabletových forem s pozvolným uvolňováním či současným podáním selektivního antagonisty PGD2 laropirantu, vynecháním alkoholu a horkých tekutin (1, 2, 15, 22). Nový pohled na indikaci kyseliny nikotinové přinesly výsledky recentních studií (AIM-HIGH a HPS-2 THRIVE), které nepotvrdily pozitivní očekávání z předchozích sledování. Přidání niacinu k léčbě statinem i přes úpravu lipidového spektra (pokles TG a snížení HDL-C) nevedlo k další redukci kardiovaskulárních příhod (6, 22). Navíc ve studii HPS-2 THRIVE byl zaznamenán častý výskyt závažných nežádoucích účinků. Mezi nejčastější patřily kožní (pruritus, makulopapulární rash a flush) a gastrointestinální projevy (průjem, zvýšení transamináz), dále hyperglykemie a také asi čtyřnásobně vyšší výskyt myopatie, který byl patrný zvláště v čínské populaci (24). Na základě těchto výsledků byl kombinovaný preparát niacin/laropirant stažen z trhu a v České republice není v současné době žádná forma kyseliny nikotinové k dispozici.

Inhibitory cholesterol-ester transferázového proteinu

Inhibitory CETP zvyšují hladiny HDL-C inhibicí transferu cholesterol esterů z HDL částic do apoB obsahujících lipoproteinů. Koncentrace HDL-C se může zvýšit i více než o 100 %. Bohužel první z nich – torcetrapib zvyšoval v klinických hodnoceních riziko kardiovaskulárních příhod, zřejmě v souvislosti s ovlivněním krevního tlaku (2, 3, 22). Také u dalcetrapibu došlo k zastavení vývoje pro neúčinnost z hlediska snížení kardiovaskulárního rizika. Další preparáty (především anacetrapib a evacetrapib) jsou ve fázích II a III klinických hodnocení a zdá se, že by měly být účinnější a bezpečnější (22).

Další léky ovlivňující HDL-cholesterol

ApoA1 mimetika či rekombinantní apoA1 Milano (produkt mutovaného genu pro apoA1 spojeného s dlouhověkostí) mohou způsobit kvalitativní změnu HDL částic a zvýšit reverzní transport cholesterolu. Jejich podání bylo provázeno regresí aterosklerózy, nicméně vysoká cena

a imunologické komplikace jsou překážkami pro širší využití (2, 3, 22). Dalším směrem je aktivace již zmíněného liver X receptoru (LXR), což bývá provázeno zvýšenou tvorbou HDL a akcelerací reverzního transportu cholesterolu. Vedlejším účinkem doposud použitých modulátorů LXR však byla hypertriglyceridemie (22). Duální agonista PPAR alfa i gama – aleglitazar je testován u pacientů s akutním koronárním syndromem a DM. Tento lék kombinuje pokles TG i LDL-C, zvýšení HDL-C a snížení inzulinové rezistence (22). Mírný vzestup HDL-C provází i léčbu statiny či fibráty – viz výše.

Závěr

HLP/DLP patří mezi základní rizikové faktory aterosklerózy, jejíž klinické manifestace a komplikace představují i v dnešní době nejčastější příčinu kardiovaskulární a celkové mortality. Přestože máme k dispozici velmi účinné léky, které kromě hypolipidemického účinku mají prokazatelně pozitivní vliv na aterosklerotické postižení a vedou k signifikantnímu poklesu kardiovaskulárního rizika, zůstává podstatná část cévních příhod neovlivněna. Proto je snahou řady výzkumných týmů objevovat, zkoušet a zavádět do praxe nové léky s lipidy modifikujícím účinkem. Informace, které máme v současné době k dispozici, potvrzují neotřesitelnou pozici statinů, které budou (spolu s fibráty a ezetimibem) pro svou účinnost a dobrou toleranci i nadále nejčastěji předepisovanými léky. Přesto se zdá, že některé nové preparáty především inhibitory PCSK 9 a apoB antisense oligonukleotidy by mohly v nejbližší době doplnit paletu účinných a relativně bezpečných prostředků snižujících hladinu LDL-C. Nedílnou součástí léčby HLP/DLP (zvláště u nemocných s vysokými TG a nízkým HDL-C) zůstávají nefarmakologické

postupy – režimová opatření, která jsou provázena prokazatelným snížením kardiovaskulárního rizika, což zatím nelze tvrdit u nových lipidy modifikujících léků.

Podpořeno MZČR–RVO (Fakultní nemocnice Olomouc FNOL IČ 00098892).

Literatura

1. Karásek D, Vavřková H. Smíšená dyslipidémie-současné možnosti léčby. *Interní Med* 2011; 13: 7–12.
2. Češka, a kol. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidémie. Praha: Triton 2012: 406.
3. Vrablík M. Jaké nové léky můžeme očekávat v léčbě dyslipidemií? *Interní Med* 2011; 13: 337–339.
4. 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.
5. 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.
6. Vrablík M. Léčba dyslipidémie a prevence ICHS u diabetiků. In Haluzík M. a kol. Praktická léčba diabetu. Mladá fronta Praha 2013: 234–258.
7. Ginsberg H. Statins in cardiometabolic disease: what makes pitavastatin different? *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12(Suppl 1): S1.
8. Steinberg H, Anderson MS, Musliner T, et al. Management of dyslipidemia and hyperglycemia with a fixed-dose combination of sitagliptin and simvastatin. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 273–282.
9. Costet P. Molecular pathways and agents for lowering LDL-cholesterol in addition to statins. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 263–278.
10. Huang LZ, Zhu HB. Novel LDL-oriented pharmacotherapeutic strategies. *Pharmacol Res* 2012; 65: 402–410.
11. Joy TR. Novel therapeutic agents for lowering low density lipoprotein cholesterol. *Pharmacol Ther* 2012; 135: 31–43.
12. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK 9 Inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15: 345.
13. 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.

14. Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 815–828.
15. 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.
16. 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.
17. 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): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
18. 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.
19. Toth PP. Fibrate therapy in the management of diabetic dyslipidemia: there is no ACCORD to be found. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 331–335.
20. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.
21. Chan DC, Pang J, Romic G, et al. Postprandial hypertriglyceridemia and cardiovascular disease: current and future therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 309.
22. Khera AV, Plutzky J. Management of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. *Circulation* 2013; 128: 72–78.
23. 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.
24. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34: 1279–1291.

Článek přijat redakcí: 7. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2014

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, Olomouc 775 20

David.Karasek@fnol.cz