

 Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – 2010, projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Kombinovaná hypolipidemická liečba statiny a fibráty v redukcii kardiovaskulárneho rizika u pacientů s aterogenní dyslipidemií

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

Klinika gerontologická a metabolická, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Kombinovaná dyslipidémie, charakterizovaná zvýšením low-density lipoprotein-cholesterolu (LDL-C), zvýšením triglyceridů (TG) a snížením high-density lipoprotein-cholesterolu (HDL-C) je asociována se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Vysoká prevalence smíšené dyslipidémie je podmíněna častým výskytom takových rizikových faktorů, jako je obezita, diabetes mellitus nebo insulinová rezistence, metabolický syndrom a fyzická inaktivita. V léčbě kombinované dyslipidémie má význam redukce hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. Farmakoterapie lipidové triády se poté často musí opírat o kombinovanou hypolipidemickou léčbu. Kombinace farmak je u pacientů s aterogenní dyslipidemií indikována tehdy, pokud není dosažen cíl dle doporučení (NCEP III, ATP III). Možné kombinace hypolipidemik zahrnují především fibrát + statin, a mezi další kombinace potom patří léčba typu fibrát + niacin, fibrát + ezetimibe, statin + niacin případně + ezetimibe.

Klíčová slova: dyslipidémie, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, ateroskleróza, metabolický syndrom.

Combined hypolipidemic therapy using statins and fibrates reducing the cardiovascular risk in the patients with atherogenic dyslipidemia

Combined dyslipidemia, characterized by the elevation of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and decrease of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) is associated with increased cardiovascular risk. An increased prevalence of mixed dyslipidemia is due to the frequent appearance of risk factors such as obesity, diabetes mellitus or insulin resistance, metabolic syndrome or physical inactivity. The weight management and physical activity are the cornerstones in the therapy of the combined dyslipidemia. The pharmacotherapy of lipid triad should often use a combined hypolipidemic treatment. The combination of hypolipidemic drugs is indicated when the treatment goal (NCEP III, ATP III) is not accomplished. There are the following possible combinations: fibrate + statin, fibrate + niacin, fibrate + ezetimibe, statin + niacin or + ezetimibe.

Key words: dyslipidemia, diabetes mellitus, coronary heart disease, atherosclerosis, metabolic syndrome.

Via pract., 2010, 7 (4): 167–173

Úvod

Kombinovaná nebo také aterogenní dyslipidémie je *charakterizovaná lipidovou triádou*, tj. zvýšenou triglyceridemií (TG), zvýšením low-density lipoprotein-cholesterolémie (LDL-C) a snížením high-density lipoprotein-cholesterolémie (HDL-C) (1). Kromě toho dochází ke zvýšení počtu malých densních LDL částic a k akumulaci na cholesterol boha-

tých částic s elevací apolipoproteinu B (apoB). Podle údajů ze studie INTERHEART, která hodnotila rizikové faktory akutního infarktu myokardu (2), víme, že dyslipidémie představuje více jak 50 % celkového vaskulárního rizika v populaci. Ačkoliv je primárním cílem k redukcii KV rizika snížení LDL-C (3), současná doporučení přistupují k problému komplexně a zdůrazňují nutnost zohledňovat a interve-

novat také ostatní abnormality lipoproteinů a non-lipidové rizikové faktory (jako je kouření cigaret, krevní tlak, fyzická inaktivita, obezita atd.) (4, 5, 6).

Vysoká prevalence smíšené dyslipidémie je podmíněna častým výskytom takových rizikových faktorů, jako je obezita, diabetes mellitus nebo insulinová rezistence, metabolický syndrom a fyzická inaktivita (7, 8). Klinická

závažnost aterogenní dyslipidémie spočívá ve zvýšeném riziku ischemické choroby srdeční (ICHS).

Farmakoterapie lipidové triády

Elevace LDL-C představuje hlavní kardio-vaskulární (KV) rizikový faktor. Máme k dispozici výsledky několika randomizovaných klinických studií, které prokázaly, že snížení LDL-C statiny vede k podstatné redukci KV morbidity a mortality (9, 10, 11). Zároveň je také známo, že významné procento léčených pacientů přesto KV příhodu prodělá, ačkoliv dosahují cílové hodnoty LDL-C podle platných současných doporučení (11, 12) a proto mluvíme o tzv. reziduálním riziku (13, 14). *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) zdůrazňuje v léčbě kombinované dyslipidémie význam redukce hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity.

Farmakoterapie lipidové triády se poté často musí opírat o kombinovanou hypolipidemickou léčbu (1).

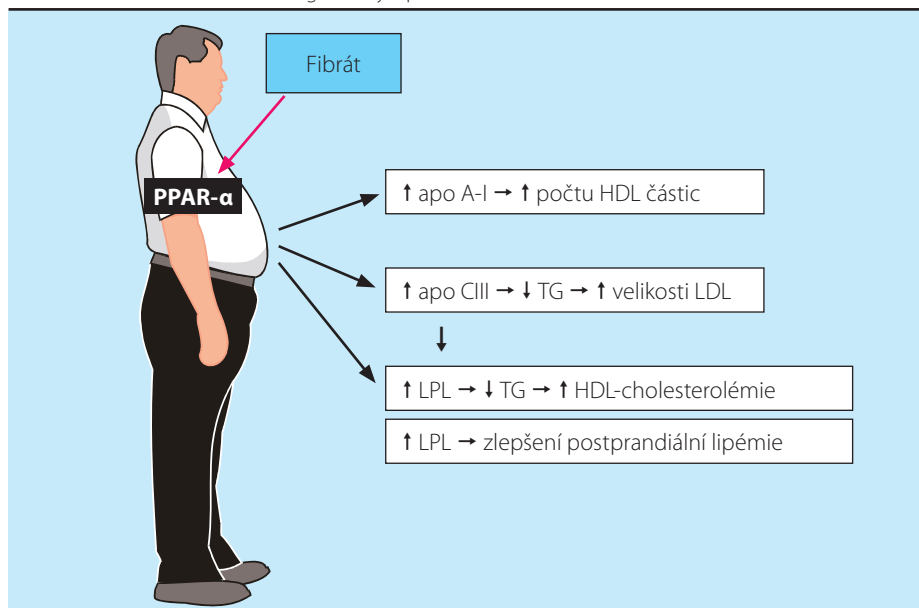
Efekt léčby inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktázy (inhibitory HMG-CoA tj. statiny) spočívá primárně ve snížení LDL-C (15). **Léčba statiny**, která vede k inhibici enzymu HMG-CoA reduktázy, je spojena se zvýšením počtu LDL-C receptorů v hepatocytech a tím podporuje odstraňování LDL-C z plasmu. Mezi další efekty léčby statiny patří také snížení TG, apoproteinu B a zvýšení HDL-C (16).

U pacientů s kombinovanou dyslipidemií je k dalšímu snížení TG nebo zvýšení HDL-C třeba použít **další typy hypolipidemik**.

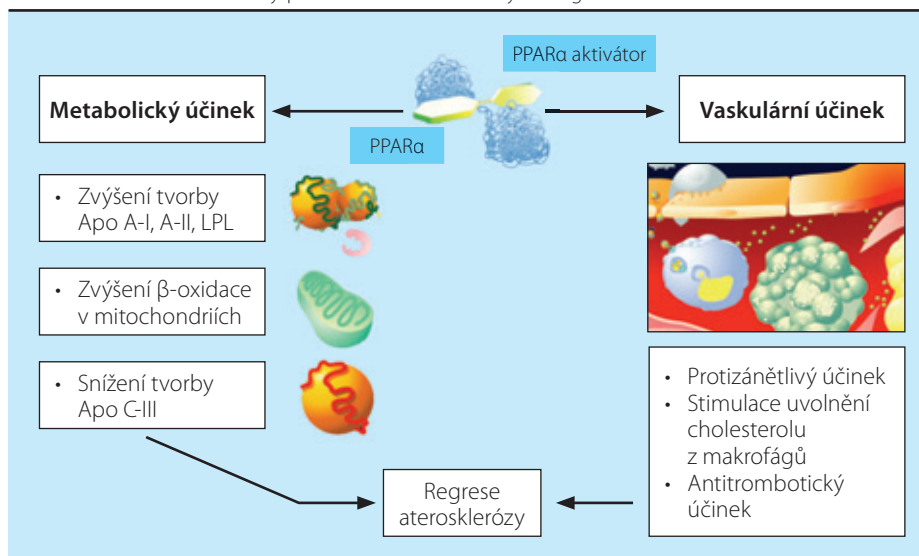
Fibráty jako skupina výrazně snižují triglyceridy a zvyšují HDL-C, a to výrazněji než statiny (17). Zatímco starší fibráty reprezentované gemfibrozilem působí spíše na triglyceridy a HDL cholesterol, fibráty druhé a třetí generace snižují výrazněji i celkový a LDL cholesterol.

Léčba deriváty kyseliny fibrové (fibráty) vede k významnému poklesu zejména lipoproteinů bohatých na triglyceridy a zvyšuje hladinu HDL cholesterolu (hladina TG klesá o cca o 25 – 50%, ve VLDL (*very low density lipoprotein*) o 40%, HDL cholesterol stoupá o 10 – 20%, také v závislosti na výchozích hladinách). Koncentrace LDL cholesterolu jsou fibráty ovlivňovány různou měrou, popisován je pokles o 0 – 13%, v případě vysokých výchozích hladin lipoproteinů bohatých na triglyceridy je v důsledku změn mechanismů jejich katabolizmu možný i mírný vzestup LDL cholesterolu po léčbě fibráty.

Obrázek 1. Vliv fibrátů na aterogenní dyslipidemii.



Obrázek 2. PPARα aktivátory působí na klíčové faktory aterogeneze



Účinky fibrátů

Účinky fibrátů na krevní lipidy a lipoproteiny, ale i jejich další účinky, jsou zprostředkovány na molekulární úrovni vazbou se specifickými receptory v buněčném jádře, nazývanými PPAR-α (peroxisomální proliferativní aktivující receptory α).

PPAR-α ovlivňují expresi genů, které následně řídí důležité enzymy a proteiny v metabolismu lipidů, a to především částic bohatých na triglyceridy (např. gen pro lipoproteinovou lipázu, pro apolipoprotein A I, A II, C III, pro β-oxidaci mastných kyselin) (obrázek 1). Výsledkem vazby fibrátů na PPAR-α je řada metabolických efektů. Dochází k útlumu lipolýzy v periferních tkáních, klesá přísun mastných kyselin do jater a snižuje se syntéza VLDL a apoproteinu B 100 v játrech. Zvyšuje se aktivita lipoproteinové lipázy, je zrychlené odbourávání částic

bohatých triglyceridy (chylomikra, VLDL) v krvi, zvyšuje se vazebnost jejich remnant (IDL tj. intermediary density lipoprotein, zbytky chylomiker) na receptory pro apoprotein E. Remnantní částice jsou rychleji odstraňovány z krve, vznikající LDL mají nižší denzitu, klesá koncentrace malých denzních LDL3. Zlepšuje se vazebnost LDL na LDL receptory, které jsou pravděpodobně současně aktivovány. Rychlá degradace chylomiker a VLDL vede zřejmě i ke zvýšené tvorbě nascentních HDL částic z jejich povrchových struktur. Dále je popsán částečný útlum syntézy cholesterolu v játrech, mechanismus není znám. Dochází ke zvýšení syntézy apolipoproteinů A I a A II, stoupá počet HDL a zvyšuje se koncentrace HDL cholesterolu se změnami aktivity CETP (cholesterol ester transfer protein) a LCAT (lecitin cholesterol acyl transferáza) (obrázek 2).

Lze tedy shrnout, že lipidový účinek fibrátů představuje hlavně účinek na snížení triglyceridů. Významný je vzestup HDL cholesterolu. Klesá cholesterol ve frakci VLDL, pokles LDL je menší než u pryskyřic a statinů. Z kvalitativních změn je významný pokles malých LDL3. Efekt na krevní lipidy se ale liší podle toho, jaký typ dyslipoproteinémie nemocný má před zahájením terapie. Zkracuje se postprandiální lipémie.

Rozdíly v mechanismech působení a farmakologických účincích statinů a fibrátů s následným komplexním ovlivněním lipidové profily představují východisko pro jejich podávání v kombinaci, zejména u pacientů s reziduálním KV rizikem v rámci aterogenní dyslipidémie u metabolického syndromu nebo diabetu 2. typu, kterou nelze zvládnout léčbou monoterapií.

Kromě ovlivnění metabolismu lipidů mají statiny a fibráty i další, tzv. pleiotropní efekty, např. zlepšení dysfunkce endotelu, snížení parametrů zánětu na úrovni vaskulární i systémové, zvýšení stability aterosklerotického plátu a snížení trombogenity. **Pleiotropní efekty**, minimálně při léčbě statiny, jsou také spojené se snížením KV morbidity a mortality (18, 19). Pleiotropní účinky fenofibrátu mohou vysvětlit jeho pozitivní vliv na mikrovaskulární komplikace diabetu 2. typu a potenciál ke zlepšení KV rizika (20). Je zajímavé, že kombinace statin–fibrát vede k efektivnějšímu ovlivnění markerů zánětu než jakákoliv monoterapie (21, 22).

Význam HDL-C, TG a LDL-C/HDL-C jako kardiovaskulárních rizikových faktorů

Post-hoc analýzy studie 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) prokázaly, že pacienti s kombinovanou dyslipidémií (tj. zvýšení LDL-C, snížení HDL-C a zvýšení TG) mají vyšší morbiditu a zvýšený výskyt KV příhod (úmrť a infarkt myokardu) při léčbě placebem (23). Pacienti s diabetem mellitem 2. typu (T2DM) mají vyšší výskyt KV příhod v závislosti na poklesu HDL-C, zvýšení TG a zvýšení poměru LDL/HDL (11). Konečně retrospektivní analýzy prokázaly, že dosažení kombinovaných lipidových cílů ve srovnání s izolovaným zaměřením na snížení LDL-C vede k redukcí KV rizika (24).

Reziduální kardiovaskulární riziko, které přetrvává i při léčbě statiny, má multifaktoriální povahu. Recentní post-hoc analýzy klinických studií předpokládají významný podíl non LDL-C lipoproteinových parametrů. HDL-C je silný, ne-

závislý a inverzní prediktor KV onemocnění (25). Post-hoc analýzy prokázaly, že riziko KV příhod u jedinců, kteří dosáhli při léčbě statiny LDL-C pod 1,8 mmol/l, negativně koreluje s hladinou HDL-C (26, 27).

Souhrnná analýza čtyř statinových studií prokázala, že i relativně malé zvýšení HDL-C (7,5 %) koreluje s regresí aterosklerotických plaků (28).

Data ze studie *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) v post-hoc analýze ukázala, že zvýšení HDL-C při léčbě bezafibrátem inverzně koreluje s KV rizikem (29), a dlouhodobé následné sledování prokázalo snížení mortality (30).

Máme k dispozici řadu údajů o tom, že elevace TG, zejména postprandiálně, je prediktorem KV onemocnění (31, 32). Recentně publikovaná meta-analýza 29 prospektivních studií (262 525 pacientů, 10 158 s ICHS) potvrdila význam TG a HDL-C jako rizikových KV faktorů (33).

Post-hoc analýza studie *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in MI-22* (PROVE-IT TIMI-22) prokázala, že u pacientů s akutním koronárním syndromem léčeným statiny vede elevace TG nad 1,7 mmol/l ke zvýšení rizika rekurence KV příhod, a to nezávisle na hladině LDL-C (34).

Post-hoc analýza recentní velké fenofibrátové studie *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) poukázala na fakt, že fenofibrát je v rámci snížení KV rizika nejvíce efektivní u jedinců s metabolickým syndromem a hypertriglyceridémií nebo s kombinovanou dyslipidémií (definovanou jako triglyceridémie nad > 2,3 mmol/l samostatně nebo se snížením HDL-C) (35). Absolutní snížení rizika při přítomné dyslipidémii bylo 4,3 % oproti 0,8 % v případě chybění výše definované dyslipidémie, a korepondující parametr NNT (*number needed to treat*) činil 23 oproti 143.

Fibráty a ovlivnění kardiovaskulárního rizika u pacientů s aterogenní dyslipidémií

V současné době máme k dispozici celou řadu angiografických a intervenčních studií, které prokázaly, že fibráty zpomalují progresi aterosklerosy a snižují KV morbiditu (17). Řada velkých prospektivních studií však byla ve vztahu k primárním cílům nepřesvědčivá, a některé meta-analýzy uzavírají, že léčba fibráty neovlivňuje celkovou mortalitu (36).

Při detailním rozboru vidíme, že celkové výsledky významně ovlivňují velké rozdíly v populaci sledovaných jedinců. Post-hoc nebo follow-up analýzy konsistentně prokazují, že fib-

ráty vykazují mnohem větší efektivitu v redukcí makrovaskulárních příhod u pacientů s vyjádřeným metabolickým syndromem.

Primárně preventivní studie *Helsinki Heart Study* (HHS) hodnotila vliv léčby gemfibrozilem u mužů s primární dyslipidémií (non-HDL-C > 5,2 mmol/l). Follow-up analýza 18-ti leté mortality prokázala, že jedinci s TG a BMI v nejvyšších tercích, léčení fibrátem, měli signifikantně nižší KV mortalitu (o 71 % nižší RR) a celkovou mortalitu (o 33 % nižší RR) ve srovnání s placebovou větš (37).

Studie *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT) trial randomizovala pacienty s nízkým HDL-C a s prakticky cílovými koncentracemi LDL-C (< 2,6 mmol/l) k léčbě gemfibrozilem nebo placebem. Pacienti s T2DM nebo ti, kteří neměli T2DM, ale byli v nejvyšší kvartile lačné insulinémie, vykazovali prospěch z léčby fibrátem v podobě významnější redukce relativního KV rizika (současný výskyt úmrtí na ICHS, cévní mozkové příhody a nonfatálního infarktu myokardu) ve srovnání s ostatními jedinci ve studii (RR 32, 35 resp. 24 %) (38). Ve studii BIP nevedla léčba bezafibrátem u pacientů se zvýšením LDL-C, nízkým HDL-C a TG pod 1,7 mmol/l k žádné významné redukcí primárních cílů (výskyt fatálního nebo nonfatálního infarktu myokardu nebo náhlé smrti). Avšak posthoc analýza prokázala významné snížení ve výskytu příhod u pacientů se zvýšením TG (39).

V současné době máme k dispozici další post-hoc analýzy, které potvrdily, že co do ovlivnění KV příhod je bezafibrát více efektivní u pacientů s metabolickým syndromem, a že jeho efekt závisí na počtu vyjádřených charakteristik metabolického syndromu (40).

Konečně studie *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) hodnotila vliv léčby fenofibrátem na KV morbiditu a mortalitu u pacientů v časně fázi dobře kontrolovaného T2DM. Ačkoliv nebyl po 5 letech léčby prokázán signifikantní vliv na výskyt primárních cílů studie (KV úmrtí nebo nonfatální infarkt myokardu), došlo k signifikantnímu snížení celkových KV příhod, zejména nonfatálního infarktu myokardu a koronárních revaskularizací. Potenciálním problémem při interpretaci výsledků této studie je vyšší podíl drop-in léčby statiny v placebové větvi, který mohl maskovat potenciální prospěch z léčby fibráty. Nicméně další analýzy podskupin prokázaly, že v kohortě s nejvíce vyjádřenou dyslipidémií tj. nízkým HDL-C a/nebo zvýšením TG byl fenofibrát více efektivní (27 % snížení RR) (35).

Tabuľka 1. Farmakokinetika kombináčnej liečby statín + fibrát

Staniny	Cyt P 450						UGT			
	3A4	2C9	2C8	1A2	2D6	2C19	1A1	1A3	1A9	2B7
lova	x						x	x		
atorva	x						x	x		
simva	x						x	x		
ceriva		x	x				x	x		
rosuva		x				x	x	x		
fluva		x			x		x	x		
prava										
Fibráty										
fenofibrát									x	x
gemfibrozil			x	x	x		x	x		

Kombináčnej liečba statínem a fibrátom

Odlíšnosti v mechanizmech účinku a s tým spojené rozdiely v klinických dopadoch statínov a fibrátov predstavujú východisko k ich kombinácii v liečbe pacientov s dyslipidémiou a zvýšeným reziduálnym KV rizikom, ktoré pretrvávajú pri monoterapii. Recentní post-hoc analýzy ze štúdie BIP poukazujú, že pri liečbe bezafibrátom v skupine pacientov s nízkym HDL-C a mierou eleváciou LDL-C je výsledný klinický benefit čo do ovplyvnenia HDL-C a TG (výskyt nefatálneho infarktu myokardu alebo úmrtí) inverznej asociáciou s výchozí hodnotou LDL-C. Ovlivnenie HDL-C a TG má väčší význam pre pacientov s nižšou hodnotou LDL-C, zatiaľ čo intervencie LDL-C má väčší KV prínos pre pacientov s vyššou vstupnou koncentraciou LDL-C (41). V súčasnej dobe je preto doporučované pri stanovení terapeutických cieľov súčasne zhodnotenie LDL-C, HDL-C a TG, pretože kombinovaná intervencia prináša pacientom potenciál aditívneho benefitu. Preto je také u rizikových pacientov doporučovaná kombinácia statínov s fibrátom alebo ďalšími liekmi, schopnými zvýšiť HDL-C a znížiť triglyceridy (3).

Kratší klinické štúdie (21, 42, 43, 44, 45) dokázali, že kombinovaná liečba statínem a fenofibrátom v liečbe aterogénnej dyslipidémie je u pacientov s T2DM, metabolickým syndromom alebo kombinovanou dyslipidémiou efektívnejšia než liečba týmito hypolipidemikami samostatne. Napríklad kombinácia atorvastatínu-fenofibrátu po 24 týždňoch liečby u pacientov s T2DM bez vstupnej anamnézy ICHS vedie k zníženiu odhadovaného rizika infarktu myokardu v horizonte nasledujúcich 10 let z 21,6 na 4,2 % (42).

V dubnu t.r. boli publikované závery štúdie ACCORD Lipid (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*). Štúdia ACCORD Lipid (15) ran-

domizovala 5518 vysoce rizikových diabetiků 2. typu s LDL-C cca 2,6 mmol/L v úvode, liečených k cílovej hodnote cca 2,0 mmol/L simvastatínom pri priemerné dávke 22 mg/den, k liečbe fenofibrátom plus simvastatínom alebo samotným simvastatínom. Dôvodom, prečo bol vybraný do kombinácie se simvastatínom fibrát, boli post hoc analýzy podskupín z niektorých predchádzajúcich štúdií (39, 46, 47), ktoré preukázali efektívnosť tejto liečby u diabetiků 2. typu s dyslipidémiou, zejména v asociácii s abdominálnou obezitou – včetně štúdie FIELD (35). Podobní pacienti boli vybraní i do štúdie ACCORD Lipid (priemerný body mass index bol 32 kg/m²) (15). Ve štúdiu ACCORD Lipid (15) vedľa liečby fenofibrátom ke zníženiu TG (priemerné zníženie o 22,2 % od zahájenia štúdie, a o 8,7 % oproti liečbe samotným simvastatínom), a zvýšeniu HDL-C (8,4 vs. 6,0 %). V celkovom hodnotení štúdie neprokázala žiadny štatisticky významný prínos z liečby v primárnom cíli (kombinácia kardiovaskulárnej mortality, non-fatálny infarkt myokardu (MI) alebo non-fatálny mozgový príhoda), ani v sekundárnych cílech pri srovnaní liečby fenofibrát-simvastatín versus monoterapie simvastatínom. Autoři v rámci prezentácie výsledkov zdôrazňujú, že predem definovaná skupina pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom měla z kombinovanej liečby statín-fibrát prínos. Jedná se o nemocné, ktorí měli před zahájením kombinovanej hypolipidemické liečby TG v rozmezí horní tercily študijnej populácie (≥ 2,3 mmol/L) a vstupní HDL-C v nejnižší tercile (≤ 0,88 mmol/L). Tito pacienti, pokud byli léčeni samotným simvastatínom, měli o 70 % větší výskyt primárních příhod než nemocní bez takové dyslipidémie (17,3 vs. 10,1 %) (15). Kombinácia fenofibrátu k simvastatínu vedľa ve štúdiu ACCORD Lipid k 31 % zníženiu primárneho sledovaného cíle (KV príhoda). Došlo

k poklesu KV príhoda z 17,3 na 12,4 %, absolútny zníženie rizika bylo 4,9 % (15).

Pri kombinovanej liečbe statín-fibrát je treba respektovať potenciálnu možnosť vzniku myopatie alebo rhabdomyolýzy, i keď je absolútny riziko malé.

Ďalším faktorom jsou rozdiely ve farmakokinetice hypolipidemik (48). Cytochromy P-450 (CYP) patří mezi biotransformační enzymy. Biotransformační enzymy jsou odpovědné za detoxikaci a eliminaci organických cizorodných látek (xenobiotik). Reakce katalyzované těmito enzymy se rozdělují na reakce fáze I (funkční) a reakce fáze II (konjugáčnej). Enzymy fáze I (například cytochrom P-450 nebo epoxidhydrólaza) vnášejí do molekuly substrátu funkční skupiny jako například -OH (hydroxylace); enzymy fáze II (například glutathion-S-transferasy, N-acetyltransferasy, UDP-glukuronyltransferázy) pak skupinu -OH používají pro konjugaci například s glutathionem, sulfátom, kyselinou glukuronovou a podobne. Za vzniku sloučenin hydrofilních (ve vodě dobře rozpustných), které jsou z organismu snadněji eliminovány. Jsou nejpočetnější skupinou metabolizující léčiva, ale i některé endogenní látky jako steroidy, mastné kyseliny, prostaglandiny. Provádějí redukci, C-, N-, S-hydroxylaci, dealkylaci, dehalogenaci, deaminaci. Genová nadrodina je tvořena více než 250 geny. Největší obsah je v játrech, ale mohou být i v jiných tkáních. U člověka bylo charakterizováno více než 30 izoenzymů CYP. Fenofibrát na rozdíl od gemfibrozilu neintegruje se statiny ani na úrovni cytochromu P 450, ani na úrovni glukuronidace – používá subtypy CYP450 a UDP-glukuronyltransferázy, které statiny k metabolizaci nevyužívají, a proto nevyvolává myopatii. Díky tomuto příznivému metabolismu je kombinace statínov s fenofibrátom mnohem bezpečnější než kombinace s gemfibrozilem, je ovšem doporučeno důsledné sledování pacienta kvůli možnému vzniku myopatie (bolesti svalů, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy).

Na základě výše uvedeného současné doporučení uvádějí fenofibrát jako fibrát první volby pro rizikové pacienty s aterogénnej dyslipidémiou, liečené súčasne statínem (49).

Závěr

Liečba statínov vedie k redukcii kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dôsledku predovšetím zníženie LDL-C. Přesto zůstává řada pacientů, kteří jsou i nadále vystaveni významně zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku, a to

zejména v důsledku toho, že nedosáhli cílové lipidové hodnoty. Jedná se zejména o pacienty s diabetes mellitus 2. typu nebo metabolickým syndromem, u kterých je vyjádřena aterogenní dyslipidémie, a kde monoterapie statinem nevede k adekvátní korekci. Vedle snahy o další snížení LDL-C, kterou lze dosáhnout kombinovanou léčbou s hypolipidemiky typu např. inhibitorů střevní absorpce cholesterolu (ezetimibe), máme v kontextu současných doporučení pro pacienty s dyslipidemií k dispozici další léčebné modality. Benefit z léčby preparátem typu inhibitoru CETP byl bohužel provázen závažnými nežádoucími účinky, nicméně další preparáty – zejména fenofibrát, deriváty kyseliny nikotinové – mohou přinést pacientům dodatečný prospěch přidáním k základní léčbě statiny.

Poděkování. Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620820 a grantem IGA MZ ČR č. NS/9743-4.

Literatura

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
4. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update – endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
5. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114–126.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.
7. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601–2607.
8. Tenenbaum A, Fisman EZ. Which is the best lipid-modifying strategy in metabolic syndrome and diabetes: fibrates, statins or both? *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3: 10.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
10. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1769–1781.
11. 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.
12. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, et al. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2009; 31: 236–244.
13. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438–445.
14. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914–921.
15. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
16. Jones PH. Statins as the cornerstone of drug therapy for dyslipidemia: monotherapy and combination therapy options. *Am Heart J* 2004; 148: S9–S13.
17. Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPAR- α agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 542–553.
18. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, et al. Pleiotropic effects of statins: clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 479–489.
19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
20. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, et al. Fibrates and microvascular complications in diabetes: insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 537–552.
21. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1649–1653.
22. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 396–401.
23. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046–3051.
24. Cziraky MJ. The impact of residual CVD risk in the managed care setting. *Am J Manag Care* 2009; 15: S74–S80.
25. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–714.
26. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
27. deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 49–55.
28. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
29. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 459–465.
30. Goldenberg I, Boyko V, Tennenbaum A, et al. Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial. *Arch Intern Med* 2009; 169: 508–514.
31. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–316.
32. McBride PE. Triglycerides and risk for coronary heart disease. *JAMA* 2007; 298: 336–338.
33. 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.
34. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
35. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
36. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010; 141 (2): 157–166.
37. Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 743–748.
38. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597–2604.
39. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
40. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154–1160.
41. Goldenberg I, Benderly M, Sidi R, et al. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol* 2009; 103: 41–45.
42. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198–1202.

43. Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 956–960.

44. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.

45. May HT, Anderson JL, Pearson RR, et al. Comparison of effects of simvastatin alone versus fenofibrate alone versus simvastatin plus fenofibrate on lipoprotein subparticle profiles in diabetic patients with mixed dyslipidemia (from the

Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen study). *Am J Cardiol* 2008;101: 486–489.

46. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85: 37–45.

47. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al.; for the VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. *JAMA* 2001; 285: 1585–1591.

48. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate and statin versus gemfibrozil and any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.

49. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551–556.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

*Klinika gerontologická a metabolická
Lékařská fakulta UK a Fakultní
nemocnice*

*Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
blaha@lfhk.cuni.cz*



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
č e r s t v á k á v a

- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

organizujú

Bratislavské onkologické dni



XLVII. ročník

23. – 24. september 2010

Hotel Holiday Inn, Bratislava

www.solen.sk

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385

fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk

HLAVNÁ TÉMA

PREDOPERAČNÁ LIEČBA NÁDOROV

A CHEMORÁDIOTERAPIA



SLS

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ

HLAVNÍ PARTNERI

