

Predstavujú fibrát so statínom budúcnosť v kombinovanej liečbe dyslipoproteínémie?

K. Rašlová

Súhrn:

Klinické štúdie u pacientov s kombinovanou dyslipoproteínóziou ukázali, že pri monoterapii vysokými dávkami statínov ostáva hladina triglyceridov často zvýšená. Efektívne ovplyvniť metabolizmus nízkodenzitných lipoproteínov aj lipoproteínov bohatých na triglyceridy sa darí pomocou kombinácie statínu s fibrátom. Využíva sa tým aditívny efekt dvoch hypolipemík, ktoré majú rôzny mechanizmus účinku. Cieľom práce je poskytnúť prehľad o indikáciách a obmedzeniach pri kombinovanej liečbe statín - fibrát; na výsledkoch klinických štúdií demonštrovať jej účinnosť a bezpečnosť pri kombinovanej DLP; poukázať na možné komplikácie a farmakokinetické interakcie.

Kľúčové slová:

statín – fibrát – dyslipoproteínémie

Summary:

Monotherapy of combined dyslipoproteinemia with high doses of statins is usually not sufficient to normalize plasma triglyceride concentrations. Combination therapy with statin and fibrate can effectively control metabolism of both low density lipoproteins and triglyceride rich lipoproteins. This approach is based on additive effects of two hypolipemic drugs which are characterized by different mechanisms of action. The objective of this review is to provide an overview of present indications and limitations for combination therapy with statin and fibrate, to demonstrate the effects and safety of the treatment of combined dyslipoproteinemia using information from clinical studies, and to point out potential complications with respect to pharmacokinetic interactions.

Key words:

statin – fibrate – dyslipoproteinemia

ÚVOD

Kombinovaná liečba hypercholesterolémie predstavuje modernú terapeutickú metódu v klinickej lipidológii. Predovšetkým kombinácia statínu s ezetimibom pomáha efektívnejšie dosahovať cieľové hladiny celkového a LDL-cholesterolu. Navyše je táto forma liečby dobre tolerovaná a bezpečnejšia ako monoterapia vysokými dávkami statínov [1]. V liečbe kombinovanej dyslipoproteínémie (DLP) je dôležité dosiahnuť nielen cieľové hladiny LDL-cholesterolu, ale tiež triglyceridov a HDL-cholesterolu [2, 3]. Klinické štúdie u pacientov s kombinovanou DLP ukázali, že pri monoterapii vysokými dávkami silných statínov ostáva hladina triglyceridov často zvýšená. Efektívne ovplyvniť metaboliz-

mus nízkodenzitných lipoproteínov aj lipoproteínov bohatých na triglyceridy sa často darí pomocou kombinácie nízkej dávky statínu s fibrátom [4]. Využíva sa tým aditívny efekt 2 hypolipemík, ktoré majú rôzny mechanizmus účinku. Napriek vysokej účinnosti sa v klinickej praxi táto forma liečby kombinovanej DLP málo využíva. Aké faktory sú príčinou opatrného prístupu pri rozhodovaní o kombinovanej liečbe statín - fibrát?

Kombinovaná liečba prináša so sebou aj možnosť zvýšeného rizika komplikácií v porovnaní s monoterapiou. Patria medzi ne hlavne mytoxická a hepatotoxická. Preto jej používanie vyžaduje lepšie teoretické vedomosti a viac praktických skúseností ako pri monoterapii. Kombinovaná

liečba, ktorá využíva dve originálne hypolipemiká, býva tiež ekonomicky náročnejšia ako monoterapia generikom vo vysokej dávke. V prípade liečby kombinovanej DLP pomocou kombinácie statín a fibrát však táto skutočnosť zväčša neplatí, keďže v súčasnosti sú na našom trhu k dispozícii generické statíny, ktoré majú v dávkach potrebných pre kombináciu s fibrátom výhodné ekonomické ukazovatele.

Cieľom práce je poskytnúť prehľad o indikáciách a obmedzeniach pri kombinovanej liečbe statín - fibrát; na výsledkoch klinických štúdií demonštrovať jej účinnosť a bezpečnosť u kombinovanej DLP; poukázať na možné komplikácie a farmakokinetické interakcie.

Keď chceme účinne liečiť kombinovanú dyslipoproteinémiu, musíme poznať jej metabolickú príčinu. Kombinovaná DLP má lipidový fenotyp, ktorý je charakterizovaný zvýšenou hladinou celkového a LDL-cholesterolu a zároveň zvýšenou hladinou triglyceridov. Koncentrácia HDL-cholesterolu býva nezriedka znížená, avšak pacienti s touto metabolickou poruchou môžu mať HDL-cholesterol v odporúčanom rozmedzí.

Najčastejšou metabolickou príčinou kombinovanej DLP býva zvýšená syntéza lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) v pečeni. Keďže tieto lipoproteínové čiastočky obsahujú prevažne triglyceridy a len menšie množstvo cholesterolu, pri biochemickom vyšetrení zisťujeme v krvi zvýšenú koncentráciu triglyceridov. VLDL častice sú v cirkulácii vystavené účinku lipoproteínovej lipázy (LPL), ktorá hydrolyzuje triglyceridy, čím vznikajú menšie a hustejšie častice, ochudobené o triglyceridy a bohatšie na cholesterol. Konečným produktom katabolizmu VLDL sú nízkodenzitné lipoproteíny (LDL), ktoré obsahujú prevažne cholesterol a len málo triglyceridov. LDL partikuly sa metabolizujú prevažne v pečeni (2/3) - v hepatocytoch, do ktorých vstupujú prostredníctvom membránového LDL-receptora [5].

Zjednodušene by sa mohlo zhrnúť, že pri kombinovanej DLP je hladina triglyceridov v plazme ovplyvnená:

1. množstvom secerovaných VLDL
2. aktivitou a dostupnosťou LPL

Ad 1. Na produkciu VLDL má okrem primárnej metabolickej poruchy významný účinok aj množstvo konzumovaných tukov v potrave, lebo tie, ktoré sa nevyužívajú ako zdroj energie, sú transportované na využitie v pečeni.

Ad 2. Aktivita LPL je regulovaná geneticky a „metabolickou situáciou“ pacienta. 2a) Genetické zmeny v štruktúre LPL, ktoré spôsobujú jej nefunkčnosť alebo chýbanie, sa volajú mutácie. Spôsobujú zriedkavú metabolickú poruchu, primárnu chylomikronémiu [6]. Genetické zmeny v LPL, ktoré ovplyvňujú jej variabilitu, sa volajú polymorfizmy [7]. Tieto sú veľmi časté a ich význam spočíva v tom, že v kombinácii s inými faktormi, napr. s nadprodukciami VLDL, majú za následok závažne zvýšenú hladinu plazmatických VLDL.

2b) Pod „metabolickou situáciou“ pacienta sa myslia všetky stavy, ktoré vyžadujú zvýšené množstvo LPL. Je to napr. pri

dekompenzovanom diabete, lebo inzulín je jedným z aktivátorov LPL, alebo pri konzumácii alkoholu [7].

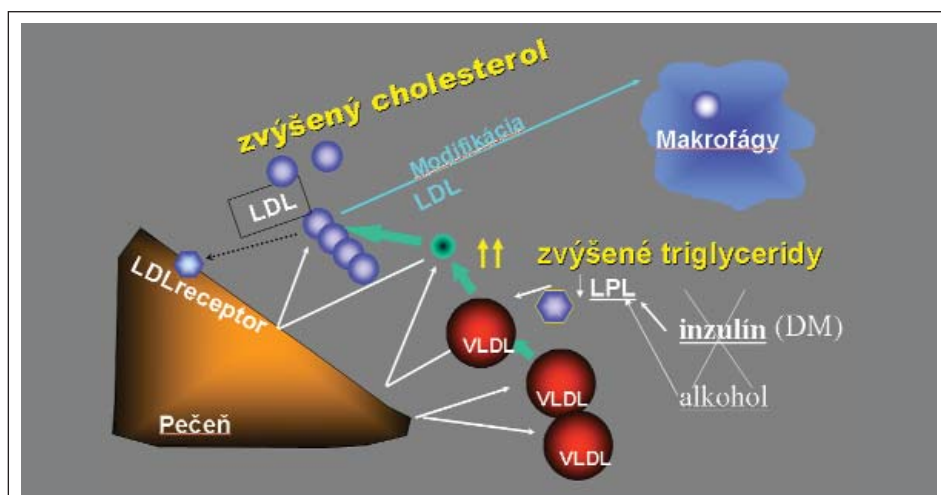
V dôsledku nadprodukcie VLDL a ich nedostatočného katabolizmu pri kombinovanej DLP však vzniká taktiež zvýšené množstvo LDL častíc, ktoré sa nestačia dostatočne efektívne metabolizovať cez LDL-receptor a spôsobujú zvýšenú hladinu celkového a LDL-cholesterolu. Schematické vyjadrenie poruchy pri kombinovanej DLP je na obr. 1.

POTENCIÁL STATÍNOV A FIBRÁTOV NORMALIZOVAŤ LIPIDOVÝ PROFIL PRI KOMBINOVANEJ DLP

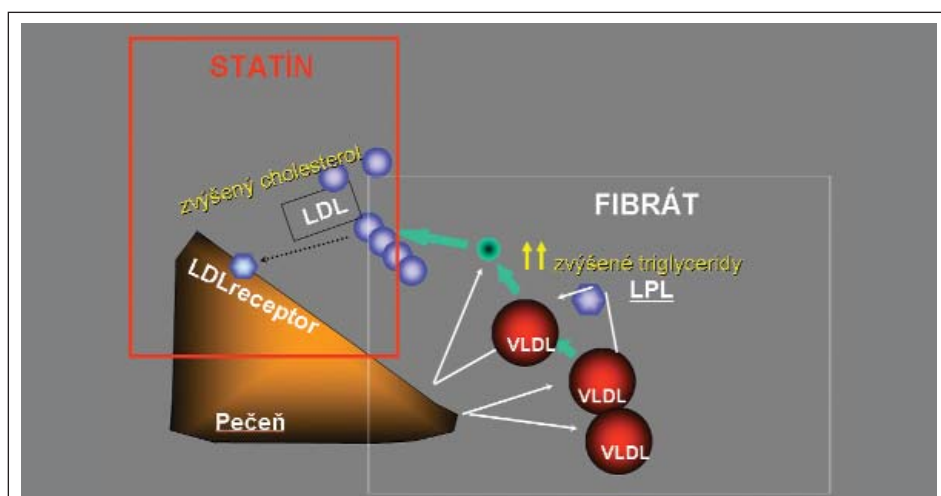
Statíny (inhibítory 3-hydroxy-3-metyl glutaryl CoA reductázy) znižujú intracelulárnu syntézu cholesterolu inhibíciou kľúčového

enzýmu HMG-CoA reductázy. Ako odpoveď na nedostatok cholesterolu v hepatocyte dochádza spätnou väzbou ku zvýšeniu syntézy LDL-receptorov. Tým sa zvýši katabolizmus LDL a efektívne zníži koncentrácia celkového a LDL-cholesterolu. Nakoľko LDL-receptor na seba nadväzuje aj apolipoproteín E, má schopnosť transportovať do bunky aj častice s intermediárnou hustotou (IDL), ktoré obsahujú okrem cholesterolu aj hodne triglyceridov. Týmto mechanizmom statíny mierne až stredne znižujú hladinu triglyceridov [8].

Fibráty ovplyvňujú expresiu mnohých génov, ktoré sa zúčastňujú v metabolizme lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Tento vplyv na zvýšenú alebo zníženú tvorbu aktivátorov, inhibítorov a transportérov v metabolizme VLDL, ale aj na odbúra-



Obr. 1. Kombinovaná DLP a jej vplyv na lipidový profil. LPL - lipoproteínová lipáza, DM - diabetes mellitus.



Obr. 2. Aditívny a prekryvajúci sa účinok statín - fibrát pri liečbe kombinovanej DLP. LPL - lipoproteínová lipáza.

Tab. Kombinovaná liečba statín - fibrát: klinické štúdie pri kombinovanej DLP.

| Citácia/dĺžka štúdie | Liečba | n | Priemerná zmena lipidov od začiatku liečby (%) | | | | Komplikácie |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------|--|---------|---------|------------|--|
| | | | TC | LDL-C | TG | HDL-C | |
| Derosa et al ¹⁵ , 12m | Flu80+mFen ran,db | 48 DM | - | -35 | -3 | +34 | nie |
| Zeman et al ¹⁶ , 3r | Pra+Fen vs S+Ci | 86 | -22/-20 | -36/-33 | -44/-46 | +8/+6 | nie |
| Grundt et al ¹⁷ 18t | S+Fen vs S Ran, db | 618 | | -31/-26 | -43/-20 | +18,6/+9,7 | nie |
| Ellen& McPherson ¹⁸ 2r | Fen+Pra20 alebo S10 vs mono K | 80 | -27,3 | -3 | -49 | +14,8 | Nie, prechodné nesign. zvýšenie ALT, C |

n - počet pacientov, Flu-fluvastatín, Fen-fenofibrát, mFen - mikronizovaný fenofibrát, Pra-pravastatín, S - simvastatín, Ci - ciprofibrát, mono - monoterapia, ran - randomizovaná, db - double-blind, DM - diabetes mellitus, m - mesiac, r - rok, t - týždeň, TC - celkový cholesterol, TG - triglyceridy

vane mastných kyselín sa uskutočňuje prostredníctvom aktivácie nukleárných transkripčných faktorov PPAR (peroxisome proliferator activated receptor). Zvýšením β-oxidácie mastných kyselín sa znižuje tvorba VLDL. Cez PPAR sa tiež zvyšuje aktivita LPL a podporuje lipolýza VLDL a chylomikrónov. Komplexný účinok na metabolizmus lipoproteínov bohatých na triglyceridy sa odrazí vo výraznom poklese plazmatickej hladiny triglyceridov [9].

Lipolyzované LDL sú lepšie rozpoznávané LDL-receptorom a prichádza k ich zvýšenému katabolizmu cez LDL-receptor. Týmto mechanizmom sa mierne až stredne znižuje hladina celkového a LDL-cholesterolu [10]. Fibráty majú vplyv aj na reverzný transport cholesterolu, čím zvyšujú koncentráciu lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) [9].

Najčastejšou indikáciou pre začatie kombinovanej liečby statín - fibrát je kombinovaná DLP, pri ktorej sa monoterapiou nedosiahnu cieľové hladiny lipidov [4, 11, 12]. Obvykle ide o pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, u ktorých pri monoterapii statínom pretrváva hypertriglyceridémia, a preto je potrebné pridať fibrát. Alebo naopak je potrebné pridať statín, ak pri monoterapii fibrátom ostáva zvýšená koncentrácia LDL-cholesterolu. Aditívny účinok kombinovanej liečby je uvedený na obr. 2.

KOMBINOVANÁ LIEČBA STATÍN - FIBRÁT V KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH

Účinnosť a bezpečnosť kombinovanej liečby statín - fibrát sa hodnotila v rade klinických štúdií, predovšetkým u pacientov s kombinovanou DLP. Aditívny priaznivý vplyv na všetky lipidové parametre sa zistil

v randomizovanej, placebom kontrolovanej cross-over štúdií, v ktorej sa hodnotil účinok liečby 10 mg atorvastatínu s 200 mg fenofibrátu oproti monoterapii týmito liekmi, alebo kombináciou fenofibrátu s placebom. Autori taktiež zistili lepší účinok kombinovanej liečby na endotelovú funkciu, hladinu hsCRP a fibrinogénu [13]. U pacientov s kombinovanou DLP a metabolickým syndrómom sa porovnával vplyv simvastatínu 10 mg v kombinácii s fenofibrátom 200 mg oproti fáze s dvojitým placebom a fáze so simvastatínom. Pridaním fenofibrátu k simvastatínu sa znížil obsah cholesterolu a apo-B vo frakciách VLDL +I DL o ďalších 36 a 32 %, došlo k vzostupu HDL-C o 23 % a zmenila sa kvalita LDL častíc s prevahou veľkých LDL a významným poklesom malých denzných LDL [14]. Nasledujúci prehľad sa orientuje predovšetkým na štúdie, ktoré hodnotili dlhodobý účinok na lipidový profil a bezpečnosť kombinovanej liečby pri kombinovanej DLP (tab).

BEZPEČNOSŤ LIEČBY STATÍN - FIBRÁT

Pri rozhodovaní o kombinovanej liečbe statín - fibrát je dôležité zvážiť možné komplikácie, upozorniť pacienta na túto skutočnosť a kombinovanú liečbu nepredpisovať u rizikových pacientov alebo tých, u ktorých sa nedá očakávať compliance!

HEPATOPATIA A INÉ KOMPLIKÁCIE

Klinické postmarketingové štúdie so všetkými statínmi ukázali, že v porovnaní s placebom a v závislosti od dávky dochádza asi v 1 % prípadov k nesignifikantnému vzostupu pečenej transamináz. Vo väčšine prípadov k tomu dochádza v prvých 3 mesiacoch liečby [19]. Pri lieč-

be statínmi aj fibrátmi preto treba pravidelne kontrolovať hladinu hepatálnych transamináz. U pacientov s renálnou insuficienciou je potrebné redukovať dávku fenofibrátu. Fenofibrát a ciprofibrát znižujú hladinu fibrinogénu, preto pri súčasnej antikoagulačnej liečbe je potrebné častejšie sledovať protrombínový čas. Naopak, gemfibrozil zvyšuje hladinu fibrinogénu, preto nie je indikovaný u pacientov, ktorí sú liečení antikoagulantami.

MYOPATIA

Termín myopatia znamená exogénne podmienené ochorenie svalov, ktoré spôsobuje proximálnu svalovú slabosť, spojenú s problémom vstať zo stoličky alebo zdvihnúť horné končatiny nad hlavu. V klinických štúdiách so statínmi sa opisuje výskyt myopatie v 0,1 - 0,2 % [19]. Čas, ktorý zvyčajne ubehne medzi nástupom myopatie a začiatkom liečby statínmi, môže byť týždeň až 2 roky. Závažná myopatia býva spojená so vzostupom sérovej kreatínkinázy (CK), ale sú pacienti, ktorí môžu mať plne rozvinuté symptómy, ktoré nie sú spojené so vzostupom CK. Naopak, stretli sme sa v praxi s viac ako desaťnásobne zvýšenou hladinou CK u asymptomatického pacienta na liečbe fluvastatínom, ktorý pravidelne trénoval, pričom po vynechaní cvičenia sa CK dostala do fyziologického rozmedzia. Ak pacient napriek myopatii pokračuje ďalej v liečbe statínom, môže sa rozvinúť rabdomyolýza. Rabdomyolýza vzniká ako dôsledok poškodenia viacerých svalov, je spojená s výrazným uvoľnením myoglobínu, hnedou farbou moča a myoglobínúriou. Fatálna rabdomyolýza bola hlásená podľa údajov FDA pri všetkých statínoch < 1 preskripcia na milión, pri cerivastatíne > 3 preskripcie na 1 milión [20]. Medzi rizikové faktory vzniku myopatie sa udávajú (okrem genetickej predispozície a konkomitantnej liečby): vek, ženské pohlavie, obličkové a pečenej ochorenia, diabetes mellitus, hypotyreóza, trauma, chirurgické zákroky, alkohol a náročná fyzická záťaž. Zvýšené riziko u žien sa nepotvrdilo v práci Grahama et al., ktorí hodnotili zdroje informácií od 252 460 pacientov liečených hypolipemikami [21]. Výskyt rabdomyolýzy, ktorá vyžadovala hospitalizáciu, sa zistil v 24 prípadoch. Autori nezistili rozdiely v riziku rabdomyolýzy pri monoterapii atorvastatínom, pravastatínom a simvastatínom. Pri štatistickom hodnotení sa ukáza-

lo, že na 1 prípad rhabdomyolýzy za 1 rok je potrebné liečiť monoterapiou statínmi 22 727 pacientov, 484 diabetikov starších ako 65 rokov, ale iba 9,7 - 12,7 pacientov kombináciou cerivastatínu a fibrátu. V inej štúdií bola spojená monoterapia fibrátmi s 5,5-krát vyšším rizikom ako monoterapia statínmi (okrem cerivastatínu) [22].

LIEKOVÉ INTERAKCIE NEDOSTATOČNE VYSVETLJÚ RIZIKO MYOPATIE

Všetky statíny sa biotransformujú v pečeni, čo spôsobuje ich nízku systémovú biologickú dostupnosť. Len pravastatín sa transformuje enzymaticky v cytozole hepatocytov. Všetky ostatné statíny sa metabolizujú v mikrozómoch pomocou enzymatického systému cytochrómov CYP P450. Cez CYP 450 3A4 sa metabolizujú lovastatín, simvastatín a atorvastatín, ale aj asi polovica všetkých v klinickej praxi používaných liekov. Fluvastatín sa metabolizuje hlavne cez CYP 2C9, rosuvastatín sa metabolizuje cez CYP oveľa menej, ale má interakcie s CYP 2C9 [19, 21]. Týmto spôsobom môže dochádzať k interakciám medzi statínmi a inými liekmi, výsledkom ktorých býva zvýšená hladina liečiva v plazme. Avšak spomedzi potvrdených 24 rhabdomyolýz sa len v jednom prípade pacient liečil potným inhibítorom CYP3A4. Autori predpokladajú, že mechanizmy, ktoré sú zodpovedné za vznik rhabdomyolýzy, sú nezávislé na farmakokinetických interakciách [21].

ZÁVER

V observačnej štúdií u 7 924 pacientov liečených vysokými dávkami statínov, ktorá bola zameraná na zistenie rizikových faktorov a prejavov rôzneho stupňa myopatie, sa ukázalo, že až 10 % pacientov má

nejaké prejavy myalgie alebo myopatie. Medián nástupu ťažkostí bol 1 mesiac po začatí liečby statínom, pričom najmenší výskyt sa zistil pri liečbe fluvastatínom XL [23].

Pacienti, u ktorých sa prejavila symptómy myalgie pri vysokých dávkach statínov, majú oveľa vyššie riziko myopatie v kombinovanej liečbe statín - fibrát, aj keď sa dávka statínu zníži.

Riziko závažnej myopatie pri kombinovanej liečbe statín - fibrát je nízke, ak:

1. lekár vyhodnotí prítomnosť rizikových faktorov myopatie;
2. správne volí hypolipemikum a jeho dávku;
3. adekvátne poučí pacienta.

Literatúra

1. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Co-Administered With Simvastatin Compared With Atorvastatin in Adults With Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-1494.
2. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémii u dospelých. "Lipidový konsenzus-2". *Interná medicína* 2003; 10-18.
3. Rašlová K, Tkáč I, Fábryová L. Racionálna liečba dyslipoproteinémii. *Metodický list racionálnej farmakoterapie* 2005; 9: 1-8.
4. Farnier M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003; 3: 169-178.
5. Packard CJ, Demant T, Stewart JP et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res* 2000; 41: 305-318.
6. Nierman MC, Rip J, Twisk J et al. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *Neth J Med* 2005; 63: 14-19.
7. Masson LF, McNeill G. The effect of genetic variation on the lipid response to dietary change: recent findings. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 61-67.
8. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 2000; 84: 413-428.
9. Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002; 62: 1909-1944.
10. Rašlová K, Dubovská D, Mongiellová V et al. Relationship between plasma fenofibric acid levels and the effect of micronized fenofibrate on cholesterol, low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 101-106.

11. Farnier M, Salko T, Isaacsohn JL et al. Effects of baseline level of triglycerides on changes in lipid levels from combined fluvastatin + fibrate (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil). *Am J Cardiol* 2003; 92: 794-797.
12. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-917.
13. 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.
14. Vega GL, Ma PTS, 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.
15. Derosa G, Cicero AE, Berone G et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2004; 10: 1599-1607.
16. Zeman M, Žák A, Vecka M et al. Long-term hypolipemic treatment of mixed hyperlipidemia with a combination of statins and fibrates. *Čas Lek Česk* 2003; 142: 500-504.
17. 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.
18. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 60B-65B.
19. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109 (suppl III): III-50-III-57.
20. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis (letter). *N Engl J Med* 2002; 346: 539-540.
21. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-2590.
22. Gaist D, Garcia-Rodriguez LA, Huerta C et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy. *Epidemiology* 2001; 12: 565-569.
23. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients. The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-414.

Doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

Metabolické centrum
MUDr. Kataríny Rašlovej, s.r.o., Bratislava