

Význam kombinovanej hypolipidemickej liečby pre pacientov s metabolickým syndrómom (kazuistika)

R. Palmajová

Súhrn

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 dyslipidemií so znižovaním vysokého kardiovaskulárneho rizika.

Kľúčové slová

dyslipidémia – metabolický syndróm – kardiovaskulárne riziko – fibráty – kombinovaná liečba statíny + fibráty

Summary

Importance of the combined lipid-lowering therapy in patients with metabolic syndrome (case study). Metabolic syndrome is a complex of serious metabolic disorders and lipid disorders represent one of the significant risk factors of cardiovascular diseases with high morbidity and mortality. Treatment of dyslipidemia with statins or fibrates is one of the most frequently used therapies. There is growing evidence that combined treatment with statins and fibrates is not linked to increased incidence of adverse events and that, pharmacologically, the two drug groups effectively complement each other. However, not even the positive therapeutic effect, confirmed by laboratory results, will fully eliminate the risk of a serious cardiovascular disease. Diabetes-metabolic dyslipidemia is more sensitive to combined treatment than other types of lipid metabolism disorders. The combined treatment with statins + fibrates, if correctly indicated and administered, represents an important dyslipidemia treatment modality that contributes to decreasing high cardiovascular risk.

Keywords

dyslipidemia – metabolic syndrome – cardiovascular risk – fibrates – combined treatment with statins + fibrates

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, hyper-

tenzia 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 dyslipidemií 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 vhod-

nosti 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. 69ročný pacient s BMI 33 kg/m², ktorý v roku 2001 prekonal IM a v roku 2003 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/denne.

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 odporúčaníach (diéta, fyzická aktivita...). Lieky toleroval, NÚL neboli evidované. Objektívne ani subjektívne neboli zistené žiadne myopatické zmeny.

Monitoring laboratórnych parametrov v priebehu 3/4 roka sekundárnej prevencie KVO kombinovanou liečbou statín + fibrát u pacienta vykázal zlepšujúce sa hodnoty jednotlivých ukazovateľov.

2. 56ročná pacientka s hypertenziou, metabolickou diabetizitou, s dyslipidemiou a DM 2. typu diagnostikovaným v roku 1997, pre ktorý bola liečená OAD. Od roku 2006 bola pacientka liečená simvastatínom v dennej dávke 20 mg. Pacientku sme prevzali do dispenzárneho sledovania na našej ambulancii v septembri 2008. Pacientka obézna s BMI 36 kg/m². 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 1/2 roka primárnej prevencie KVO kombinovanou liečbou statín + fibrát vykázal u pacientky celkovo sa zlepšujúce hodnoty jednotlivých ukazovateľov.

DISKUSIA

Metabolický syndróm sa stáva v posledných rokoch globálnym zdravotným problémom najmä vyvinutých krajín, ruka v ruku s nárastom diabetes mellitus najmä 2. typu, často už označeným ako pandémia. Ide o zoskupenie nega-

Tab. 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

Tab. 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
1/09	4,4	1,5	2,3	1,1	0,7	0,6	1,2
4/09	4,5	1,2	2,2	1,3	0,6	0,5	0,9

tívnych porúch metabolizmu, ktorého najzávažnejšími zložkami sú inzulínová rezistencia, metabolická dyslipidémia, arteriálna hypertenzia a centrálna abdominálna obezita (diabezita) [2]. Závažnosť metabolického syndrómu spočíva v tom, že sa vyskytuje stále častejšie a veľmi výrazne zvyšuje riziko kardiovaskulárnych chorôb v staršej populácii. 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 epidemiou MS a diabesity či mnohé zmeny v životnom štýle spoločnosti. Pretože diabetici majú 2–4násobne vyššie riziko vzniku KVO a asi 3násobne vyššie riziko mortality na ICHS nárastom DM celosvetovo aj v spojení s metabolickými poruchami iného charakteru tak, ako ich vidíme u MS, sa riziko KVO bude napriek pokrokom v liečbe neustále zvyšovať [2,4].

Jedným z hlavných faktorov, ktoré sa na tomto zvýšení rizika podieľajú, sú okrem DM 2. typu aj dyslipidémia, najmä špecifická dyslipidémia metabolického syndrómu (často označovaná tiež ako diabetická alebo aterogénna dyslipidémia). Je charakterizovaná hypertriglyceridemiou, 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 dyslipidemií dôležitou súčasťou liečby pacientov s metabolickým syndrómom.

Statíny znižujú predovšetkým celkový a LDL-cholesterol a sú indikované k liečbe izolovanej alebo prevažujúcej hypercholesterolemie. 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 dyslipidemiou, 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 diétny 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 [1,2,5,7].

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) [6].

V poslednej dobe sa diskutuje o probléme, či v liečbe dyslipidemií u MS sú vhodnejšie statíny, alebo fibráty. Tieto sa však nevyklučujú a ich farmakologické účinky nie sú kombinovanou liečbou alterované. Skôr sa naopak svojimi účinkami dopĺňajú. Žiadne väčšie štúdie dosiaľ nedokázali potencovanie negatívnych najmä myopatických účinkov. Napriek tomu je na mieste individuálny prístup k terapeutickému riešeniu každej metabolickej dyslipidémie [3].

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, cholesterolom a súčasne s vyššími hladinami triglyceridov, kde samotné statíny nie sú schopné dostatočne ovplyvniť hladinu triglyceridov [5,6].

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 aterogénnych dyslipidemií. Súhrne možno povedať, že podobne ako statíny aj fibráty priaznivo ovplyvňujú kardiovaskulárne riziko komplexom vplyvom na lipidové i ďalšie rizikové faktory [7].

Výsledky veľkých fibrátových štúdií poukazujú na to, že kardiovaskulárne riziko je po liečbe fibrátmi výrazne nižšie u pacientov s diabeticko-metabolickou aterogénnou dyslipidémiou ako 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 dyslipidemií aj kombinovanou liečbou bude mať asi 60–65 % pacientov závažnú kardiálnu príhodu [2].

Na kazuistikách náhodne vybraných a laboratórne sledovaných pacientoch 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.

2 kazuistické sledovania nemajú štatisticky spracovateľnú, ale len skôr ilustračnú hodnotu, podobne ako u Gombošovej [3]. Preto rozdielne závery sledovaných parametrov nestoja v protiklade, ale iba potvrdzujú potrebu analýzy štatisticky významných súborov.

ZÁVER

Na podklade vlastných kazuistík s použitím kombinovanej liečby statín + fibrát a z prehľadu literatúry vyplývajú nasledovné 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.

Literatúra

- Češka R. Cholesterol a ateroskleróza. Léčba hypolipidemií. Maxdorf Jessenius 1999; s. 217.
- Dukát A, Wawruch M, Očadlík M et al. Čo predstavuje kardiovaskulárne riziko? Vieme ho vôbec v súčasnosti ovplyvniť? Miesto pre kombinovanú hypolipidemickú liečbu v budúcnosti. Súč Klin Pr 2008; 3: 4–8.
- Gombošová Z. Úskalie liečby dyslipidemií. Súč Klin Pr 2008; 3: 24.
- Murín J. Kardiovaskulárne prejavy a ochorenia metabolického syndrómu. Súč Klin Pr 2008; 3: 14–18.
- Piňha J. Lesk a bída fibrátu. Interní medicína pro praxi 2001; 4: 170–174.
- Štulc T. Hypolipidemická léčba a metabolický syndróm. Med Pro Praxi 2006; 6: 268–271.
- Vráblik M, Štulc T, Králíková E et al. Statíny, fibráty a jejich kombinace v léčbě hyperlipoproteinemií. Med po prom 2004; 5(4): 53–59.

MUDr. Renáta Palmajová

NZZ – diabetologická a metabolická ambulancia
Bratislava, Podunajské Biskupice