

# Kde sa v súčasnosti nachádzame pri liečbe, ktorá upravuje hladiny lipidov?

A. Dukát, M. Wawruch, F. Šimko, L. Mistríková, D. Baláž, P. Sabaka, P. Gavorník, L. Gašpar

## Súhrn

Viacere klinické štúdie z obdobia posledných dvoch desaťročí, predovšetkým z triedy statínov, konzistentne preukázali, že pokles hladiny LDL cholesterolu je asociovaný so zníženým rizikom koronárnej choroby srdca. Napriek tomu, že LDL cholesterol je primárnym cieľom v strategických liečebných preventívnych postupoch, stále väčšia pozornosť sa venuje úlohe zápalu, HDL cholesterolu a triacylycerolom v súvislosti s procesom aterosklerózy. Okrem intenzifikovanej hypolipidemickej liečby statínmi v sekundárnej prevencii máme k dispozícii výsledky aj z iných liekových skupín, ako sú fibráty, omega-3 mastné kyseliny, niacín, ezetimib a inhibitory cholesterol ester transfer proteínu pri znižovaní stále neúmerne vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika.

## Kľúčové slová

koronárna choroba srdca – ateroskleróza – hypolipidemická liečba

## Summary

**Where are we now with lipid lowering therapy?** Over the last two decades, results from many clinical trials, mainly with statins, have consistently shown that reduction in LDL cholesterol is associated with a reduced risk of coronary artery disease. Although LDL cholesterol is the primary target of strategic prevention management programmes, attention increasingly focusses on the role of inflammation, HDL cholesterol and triglycerides in the process of atherosclerosis. In addition to the results associated with intensive statin therapy, other hypolipidemic agents, such as fibrates, omega-3 fatty acids, niacin, ezetimibe and cholesteryl ester transfer protein inhibitors have been tested to assess their ability to reduce the still very high residual cardiovascular risk.

## Keywords

coronary heart disease – atherosclerosis – hypolipidemic therapy

## ÚVOD

Počas posledných dvoch desaťročí výsledky z randomizovaných klinických štúdií jasne preukázali účinnosť a bezpečnosť hypolipidemickej liečby statínmi [1]. Dosiadnutý pokles hladín LDL cholesterolu viedol ku významnému zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality [2].

## LIEČBA STATÍNMI V PRIMÁRNEJ PREVENCII

Najvýznamnejšou realizovanou štúdiou v tomto kontexte bola štúdia JUPITER. Vychádzala z výsledkov realizovanej štúdie AFCAPS/TexCAPS, ktorá preukázala, že ak sa nachádzajú hodnoty LDL cholesterolu a hsCRP nad mediánovými hodnotami, liečba lovastatínom priniesla pre pacientov jasný benefit [3]. Benefit nebol žiadny, ak tieto hladiny nepresahovali medián. Štúdia JUPITER teda testovala hypotézu, že u osôb

s vyššou hladinou hsCRP a nízkymi hladinami LDL cholesterolu liečba rosuvastatínom v primárnej prevencii priniesie benefit. Bola plánovaná na dobu piatich rokov, avšak bola predčasne ukončená už po 1,9 roku, kedy sa tento benefit preukázal. Primárnym cieľom bol združený ukazovateľ: nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovocievna príhoda, hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris, kardiovaskulárne úmrtie a revascularizáciu. Liečba rosuvastatínom viedla ku 50% poklesu hladín LDL cholesterolu a 37% poklesu hladín hsCRP [4]. Tieto vplyvy liečby viedli ku vysoko významnému 44% poklesu relatívneho rizika primárneho cieľa a k 20% poklesu celkovej mortality oproti placebo. Najviac profitovali osoby, u ktorých sa dosiahol pokles hladiny LDL cholesterolu pod 70 mg/dl (1,81) a hladiny hsCRP pod 1 mg/l, so 79% poklesom relatívneho rizika kardio-

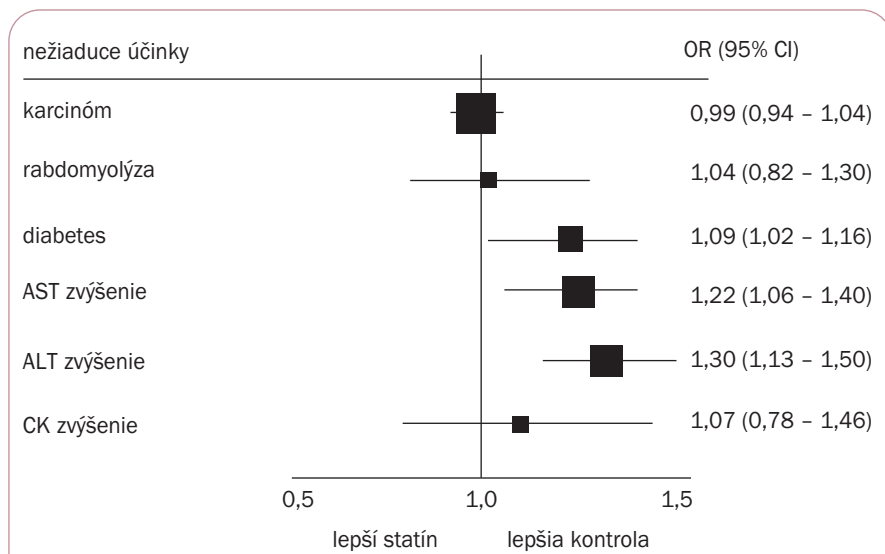
vaskulárnych príhod [5]. Analýza podskupín tiež ukázala, že liečbou sa dosiahol aj 43% pokles rizika symptomatickej žilovej tromboembolie. Význam štúdie pre klinickú prax je v tom, že aj pacienti s približne optimálnou hladinou lipidov (podľa medzinárodných či národných odporúčaní) môžu byť vo vysokom riziku cievného zápalu a aterosklerózy, ktoré sa dá určiť pomocou biomarkera hsCRP [6]. Liečba statínom je teda indikovaná v primárnej prevencii u mužov nad 50 rokov a u žien nad 60 rokov so zvýšenými hodnotami hsCRP nad 2 mg/l a prítomným viac ako jedným závažným rizikovým faktorom pre aterosklerózu [7]. Navyše dokázala účinnosť statínov aj v subpopuláciách, ako sú starší pacienti, ženy a aj iné, napríklad kaukazské populácie v primárnej prevencii [1].

V tejto súvislosti je potrebné upozorniť aj na jeden z negatívnych výsledkov, ktoré ukázala uvedená štúdia. Bol

to zvýšený nález novozisteného diabetes mellitus pri liečbe rosuvastatínom, ktorý bol potvrdený aj v následnej metaanalýze 13 placebo kontrolovanými štúdiami. Zo 91 140 sledovanými pacientami je o 9 % vyššie riziko vzniku diabetes mellitus OR: 1,09 (95% CI; 1,02 – 1,17). Toto riziko nie je veľmi vysoké, ale i tak je významné pre vysoký výskyt osôb s prediabetom, kde liečba vysokými dávkami statínov môže urýchliť manifestáciu diabetes mellitus. V tejto spojitosti je vidieť, že bolo nešťastné predčasne ukončiť štúdiu JUPITER už po necelých dvoch rokoch, mohli by sme vidieť konzistentnejší výsledok v tejto otázke. Na obr. 1 a 2 sú uvedené zistené metaanalýzy, ktoré sledovali výskyt novozisteného diabetes mellitus pri liečbe statínom. Zrejme bude potrebné v budúcnosti pri výbere hypolipidemickej liečby statínom brať do úvahy pacienta s prediabetom. Ich výskyt v populácii je vysoký, iba v samotnom USA sa odhaduje, že títo pacienti predstavujú proporciu  $\frac{3}{4}$  v staršej vekovej skupine. Tento vplyv liečby statínmi bol potvrdený i pri dlhodobom sledovaní u žien v rámci Women's Health Initiative u 161 808 postmenopauzálnych žien (50 – 79-ročných) v období rokov 1993 – 2005, pričom bol u všetkých druhoch statínovej liečby, čiže bol efekt triedy statínov, HR: 1,71 (95% CI; 1,61 – 1,83). Prečo dochádza ku vzostupu plazmatického inzulínu a HBA<sub>1c</sub> bez zmien glukózy nalačno presne nepoznáme. V závislosti na dávke statínu sa znižuje inzulínová senzitivita a expresia inzulín-responzívneho glukózového transportéru 4 (GLUT4) v adipocytoch a znižuje sa i hladina adiponektínu v plazme. Vieme tiež, že hyperinzulinémia je promotórom karcinómu u pacientov s diabetes mellitus.

Taktiež zatiaľ nie je jasné, prečo dochádza ku progresívnemu nárastu hladín triacylglycerolov napriek statínovej liečbe.

Posledné metaanalýzy ohľadom primárnej prevencie potvrdili vplyv liečby statínom v tejto skupine osôb v populácii. Výsledky sú z 10 randomizovaných



**Obr. 1. Vedľajšie nežiaduce účinky liečby statínom v klinických štúdiách. Podľa: Mills E et al. QJM 2011; 104: 109–124.**

#### incidencia diabetu

PROVE IT-TIMI 22,18 2004

A to Z, 17 2004

TNT, 15 2005

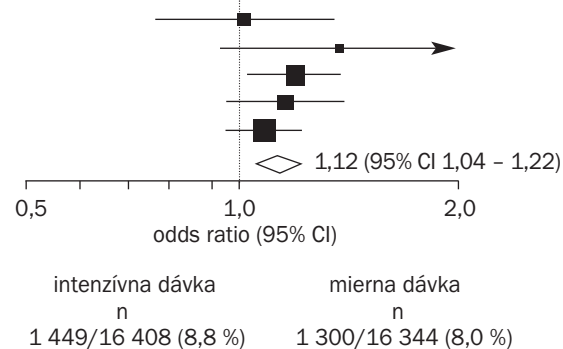
IDEAL, 16 2005

SEARCH, 5 2010

**poloované OR**

heterogenity:

$i^2 = 0\%$ ;  $p = 0,60$



**Obr. 2. Novovzniknutý diabetes mellitus u štandardnej a intenzifikovanej liečbe statínmi. Podľa: Preiss D et al. JAMA 2011; 305: 2556–2564.**

klinických štúdií s 70 399 pacientami. Pokles rizika celkovej mortality je 12 %, OR: 0,88 (95% CI; 0,81 – 0,96), závažných kardiovaskulárnych príhod 30 %, OR: 0,70 (95% CI; 0,61 – 0,81), závažných cerebrovaskulárnych príhod 19 %, OR: 0,81 (95% CI; 0,71 – 0,93), bez zvýšenia výskytu onkologických ochorení.

Koncom roku 2011 skončil v USA patent na atorvastatín, čím sa stali dostupnými generické lacnejšie liečivá pre liečbu tejto skupiny pacientov. Ďalej FDA schválilo v USA nový statín – pitavastatín, v roku 2009. Ide o statín o nižšej dávke s cyklopropylovou skupinou v jej základnej štruktúre, čo vedie ku zvýšenej účinnosti a nižšej interakcii

s cytochrómovým P450 systémom. Znížil sa tým potenciál možných liekových interakcií [8]. Jeho účinnosť je porovnateľná s atorvastatínom a simvastatínom a vyššia než s pravastatínom. Štúdia CHIBA (Collaborative Study on Hypercholesterolemic Drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis Prevention) preukázala, že účinnosť 2 mg pitavastatínu je rovnaká ako 10 mg atorvastatínu na zníženie hladín non-HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, celkového cholesterolu a triacylglycerolov [9]. Prebiehajú ďalšie štúdie (zvlášť na ázijskom kontinente) na získanie ďalších informácií v širokej klinickej praxi.

## LIEČBA STATÍNMI V SEKUNDÁRNEJ PREVENCIÍ

O účinnosti liečby statínom v sekundárnej prevencii máme dostatok dokladov z literatúry. V poslednom období ôsmich rokov boli však zverejnené výsledky predovšetkým troch dôležitých štúdií z medicíny dôkazov. Štúdia TNT (the Treating to New Targets) porovnávala liečbu atorvastatínom 10 a 80 mg u 10 001 pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca a hladinou LDL cholesterolu pod 130 mg/dl (3,36 mmol/l) po období 4,9 roka [10]. Liečba, ktorá viedla ku významnejšiemu poklesu LDL cholesterolu (77 mg/dl oproti 101 mg/dl) v týchto dvoch skupinách, spôsobila 22% ( $p < 0,001$ ) pokles relatívneho rizika prvej závažnej kardiovaskulárnej príhody. Intenzívna liečba statínom viedla ku zvýšeniu hladín pečeneých aminotransferáz. Celková mortalita v oboch ramenách bola porovnateľná, bol však vyšší trend v intenzívne liečenej skupine na mortalitu pre nekardiálne príčiny. V post hoc analýze bol zaujímavý nález v podskupine pacientov s absolvovanou perkutánnou koronárnou intervenciou, kde bol pri intenzívnej liečbe 21% ( $p = 0,008$ ) pokles závažných kardiovaskulárnych príhod a 27% ( $p < 0,0001$ ) pokles opakovanej revaskularizácie [11]. V inej post hoc analýze sa ukázal aj benefit v podskupine diabetikov s miernym alebo stredným renálnym ochorením oproti diabetikom so zachovanou glomerulárnou filtráciou [12].

V štúdií IDEAL (the Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering) boli porovnané liečby dvoma statínmi: 80 mg atorvastatínu a 20 mg simvastatínu u 8 888 pacientov s anamnézou prekonaného infarktu myokardu po dobu 4,8 roka. (Treba korektne poznamenať, že neišlo o podanie ekvipotentných dávok týchto dvoch statínov). Primárnym cieľom bol výskyt závažných koronárných príhod. Tento však nebol štatisticky významne ovplyvnený intenzívnou liečbou – 11% ( $p = 0,07$ ) pokles. V druhotných cieľoch bol vplyv intenzívnej liečby na riziko

nefatálneho infarktu myokardu a závažných kardiovaskulárných príhod, vrátane koronárných príhod. Ani v tejto štúdií, podobne ako u uvedenej predchádzajúcej, sa nepreukázal vplyv intenzívnej liečby statínom na celkovú mortalitu. Na druhej strane ale nebol prítomný trend ku vzostupu nekardiovaskulárnej mortality a prerušenie liečby statínom bolo závislé na dávke [13].

Štúdia SEARCH (the Study for the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) porovnávala liečbu 80 mg atorvastatínu a 20 mg simvastatínu u 12 064 pacientov po prekonanom infarkte myokardu po dobu 6,7 roka. (Opätovne pre korektnosť úvah platí tá istá poznámka o neekvipotentnosti dávok porovnávaných dvoch statínov). Rovnaký výsledok ako vo štúdií IDEAL bol dosiahnutý 6% ( $p = 0,10$ ), štatisticky nevýznamný, pokles relatívneho rizika závažných kardiovaskulárných príhod. Podobne tomu bolo aj pre hemoragické mozgovocievne príhody alebo mortalitu [14]. Významne vyšší výskyt prípadov myopatie bol v skupine pacientov intenzívne liečených statínom (53 oproti 2 prípadom). Významným nálezom v tejto súvislosti boli genetické analýzy, ktoré sledovali pacientov s myopatiami. Varianty v SLC6BI géne boli asociované so zvýšeným rizikom pre myopatiu [15]. FDA zo štúdie neodporučila používanie simvastatínu v dávke 80 mg pre vyšší výskyt myopatie, maximálnu dávku tohto statínu doporučila 40 mg. V prípade, že sa pri tejto liečbe nedosiahnu požadované cieľové hodnoty lipidového spektra, doporučuje iné spôsoby hypolipidemickej liečby.

Inovovaná metaanalýza CTT Collaboration bola publikovaná v roku 2010. Postuluje, že intenzívna hypolipidemická liečba statínom je spojená s výraznejším poklesom závažných kardiovaskulárných príhod o 15% ( $p < 0,001$ ) než liečba štandardnými dávkami statínov [16]. Každé zníženie hladiny LDL cholesterolu o 1 mmol/l (39 mg/dl) zníži riziko závažných kardiovaskulárných príhod približne o 20%.

Ďalšia metaanalýza hodnotila riziko novovzniknutého diabetes mellitus v piatich štúdiách, kde porovnávala intenzívnu a štandardnú statínovú liečbu (všetky tri horeuvedené štúdie TNT, IDEAL, SEARCH plus dve ďalšie staršie štúdie s akútnymi koronárnymi syndrómami: A to a PROVE-IT). Pri intenzívnej liečbe statínom TNT pre novozistený prípad do roka je 498 pacientov, na prevenciu jednej kardiovaskulárnej príhody do roka je 155 pacientov [17].

## LIEČBA FIBRÁTOM V MONOTERAPII A V KOMBINOVANEJ LIEČBE SO STATÍNOM

Metaanalýza z 18 štúdií ukázala, že liečba fibrátom znižuje riziko závažných kardiovaskulárných príhod a koronárných príhod bez ovplyvnenia ukazovateľa mortality [18]. Liečba fenofibrátom nepreukázala jasný benefit v klinickom outcome u skupiny pacientov s diabetes mellitus. Štúdia FIELD (the Fenofibrate Intervention and Event lowering in Diabetes) sledovala 9 795 pacientov s diabetes mellitus 2. typu po dobu piatich rokov, liečených 200 mg fenofibrátom. Primárny cieľ, ktorý bol koronárne príhody, nebol naplnený [(HR: 0,89 (95% CI: 0,75 – 1,05) ( $p = 0,16$ )]]. Poklesy boli iba v sekundárných cieľoch, vrátane nefatálneho infarktu myokardu, kardiovaskulárných príhod, revaskularizácií, progresie albuminúrie a retinopatie vyžadujúcej liečbu laserom, pri nevýznamne zvýšenej mortalite pre koronárnou chorobu srdca [19]. Post hoc analýza štúdie FIELD ukázala, že u pacientov s komponentami metabolického syndrómu, zvlášť zvýšenými hladinami triacylglycerolov a nízkymi hladinami HDL cholesterolu majú benefit z liečby fibrátom [20]. Najväčší pokles kardiovaskulárných príhod o 27% ( $p = 0,005$ ) oproti 11% ( $p = 0,035$ ) bol v celej kohorte v podskupine pacientov s hladinami triacylglycerolov nad 200 mg/dl (2,3 mmol/l) plus hladinami HDL cholesterolu pod 40 mg/dl (1,03 mmol/l) u mužov a pod 50 mg/dl (1,29 mmol/l) u žien.

Slabšie korelácie prinieslo sledovanie lipidového ramena štúdie ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ktorá porovnala monoterapiu statínom s kombinovanou liečbou statín plus fibrát u 5 518 pacientov s diabetes mellitus 2. typu [23]. Po 4,7 rokov liečby neboli významné rozdiely v primárnych ani sekundárnych cieľoch. Pri analýze podskupín sa našli rovnaké výsledky, ktoré priniesli štúdie FIELD, HHS (Helsinki Heart Study) s gemfibrozilom a BIP (Bezafibrate Infarction Prevention). V predom špecifikovanej podskupine pacientov s aterogénnou dyslipidémiou bol prítomný uvedený mortalitný benefit, ktorý je napokon zakotvený aj v najnovších odporúčaníach [6]. Štúdia ACCORD priniesla dôkaz o bezpečnosti kombinovanej liečby statín plus fibrát a benefite u liečby diabetikov v kontexte mikrovaskulárnych komplikácií (retinopatia, nefropatia, vaskulopatia na dolných končatinách) [21].

Novšie formulácie fenofibrátu predstavuje nanofibrát (viď článok v SKP č. 1/2012) a cholíni fenofibrát (cholínová soľ fenofibrátu), obe schválené FDA pre používanie v klinickej praxi. Preukázali svoju účinnosť a bezpečnosť pri klinických testovaniach. Existujú už aj fixné kombinácie statín plus fibrát (napr. rosuvastatín plus kyselina fenofibrová), ktoré boli použité v klinických štúdiách. Preukázali benefit kombinovanej liečby statín plus fibrát oproti monoterapii statínom (simvastatín 40 mg) na lipidové parametre. Rosuvastatín v diferentných dávkach 5, 10 a 20 mg plus fenofibrát 135 mg vo fixných kombináciách priniesol lepší vplyv na zníženie hladín LDL cholesterolu než monoterapia simvastatínom 40 mg, ktorý vzťah bol dávkovo závislý [22]. Sledovania potvrdili, že kombinovaná liečba je bezpečná [22].

### LIEČBA OMEGA-3 MASTNÝMI KYSELINAMI PLUS SO STATÍNOM

Omega-3 mastné kyseliny preukázali svoj kardioprotektívny efekt, ktorý sa

zdá byť nezávislý od poklesu hladiny lipidov. Štúdia JELIS (the Japan EPA Lipids Intervention Study) sledovala účinky kombinovanej liečby s vysoko purifikovanou EPA (eicosapentaenovou kyselinou) a so statínom u pacientov s hypercholesterolémiou a vysokým príjmom rýb v strave [23]. Do sledovania zahrnula 18 645 pacientov s hypercholesterolémiou (nad 251 mg/dl – 6,5 mmol/l) s EPA liečbou 1 800 mg denne plus statín oproti monoterapii statínom (pravastatín 10 mg, alebo simvastatín 5 mg) denne po dobu sledovania 4,6 roka. Primárny kompozitný cieľ zahrňoval závažné kardiovaskulárne príhody, vrátane náhlejšej srdcovej smrti, fatálny a nefatálny infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a revaskularizáciu. U oboch intervenovaných skupinách došlo ku 25% poklesu hladín LDL cholesterolu, v skupine liečenej s EPA došlo ku štatisticky nevýznamnému 19% (p = 0,011) poklesu relatívneho rizika závažných kardiovaskulárnych príhod, oproti monoterapii statínom u pacientov v primárnej prevencii, ale významnému 23% v sekundárnej prevencii u pacientov s koronárnou chorobou srdca [23]. Nebol zistený rozdiel v náhlejšej srdcovej smrti ani koronárnej smrti medzi intervenovanými skupinami.

### LIEČBA NIACÍNOM PLUS SO STATÍNOM

Napriek tomu, že liečba kyselinou nikotínovou patrí ku najstarším lipidovým modifikujúcim liečbam, v medicíne dôkazov veľkú oporu zatiaľ nemá. A aj nová štúdia AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health) bola predčasne ukončená už po 36 mesiacoch sledovania pre chýbanie účinnosti liečby. Štúdia mala hodnotiť prídanie ER formy (Extended Release) niacínu ku simvastatínu u 3 414 pacientov s pozitívnou anamnézou kardiovaskulárneho ochorenia. Pri vstupe do sledovania (pacienti so zvýšenými hladinami triacylglycerolov a nízkymi hladinami HDL cholesterolu) bolo už 93,6 % pacientov na

liečbe statínom. Simvastatín bol titrovaný do dávky, aby hladiny LDL cholesterolu boli medzi 40 – 80 mg/dl, alebo sa mohol pridať ezetimib tak, aby sa dosiahli požadované hladiny LDL cholesterolu. Randomizačne sa pridával do liečby niacín, titrovaný do dávky 2 000 mg počas 4 – 8 týždňov na otvorenej liečbe (na identifikovanie možných nežiaducich účinkov liečby), následne boli v liečbe randomizovaní [24]. Obe skupiny dosiahli zlepšenie hladín lipidov, niacín však významnejšie zvýšil hladiny HDL cholesterolu a znížil hladiny ako LDL cholesterolu, tak i triacylglycerolov. Liečba niacínom však neovplyvnila primárny cieľ: kardiovaskulárnu mortalitu oproti placebovej skupine a viedla ku neočakávanému zvýšeniu rizika ischemickej mozgovej príhody (1,6 % vs 0,9 %) HR: 1,02 (95% CI; 0,87 – 1,21). Ostalo teda viacero otázok nezodpovedaných. Odpovedi by mala priniesť štúdia HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), ktorá bude ukončená tohto roku.

### LIEČBA EZETIMIBOM PLUS SO STATÍNOM

Ezetimib ako v monoterapii, tak i v kombinovanej liečbe so statínom účinne znižuje hladiny LDL cholesterolu, avšak jeho benefit či v primárnej, tak i v sekundárnej prevencii ostáva nezodpovedaný. V posledných niekoľkých rokoch prebehli tri štúdie, ktoré sledovali vplyv liečby ezetimibom. Žiadna však nevedla ku významnému ovplyvneniu primárneho ukazovateľa. Štúdia ENHANCE (the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) napriek tomu, že kombinovaná liečba statín plus ezetimib viedla ku ďalšiemu zníženiu hladín LDL cholesterolu a triacylglycerolov oproti monoterapii statínom. V skupine pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou kombinovaná liečba nemala väčší vplyv na veľkosť aterosklerotického plaku v porovnaní s monoterapiou simvastatínom [25]. V štúdií SEAS (the

Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) kombinovaná liečba statín plus ezetimib neovplyvnila aortálnu chlopňu (pacienti s miernou a stredne ťažkou aortálnou stenózou), výskyt závažných ischemických kardiovaskulárnych príhod bol ovplyvnený významne HR: 0,78 (95% CI; 0,63 – 0,97) ( $p = 0,02$ ). Zvýšený výskyt onkologických ochorení v štúdiu mohol byť náhodným nálezom, nakoľko v iných štúdiách s ezetimibom sa táto súvislosť nepotvrdila. Štúdia ARBITER 6-HALTS (the Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) ukázala, že niacin bol lepší než ezetimib pri sledovaní IMT (pomery intima-media) u vysoko rizikových pacientov, ktorí boli na liečbe statínom [26].

Významnou štúdiou v tomto kontexte však bola štúdia SHARP (the Study of Heart and Renal Protection), ktorá sledovala 9 270 pacientov s pokročilým obličkovým ochorením. Kombinovaná liečba simvastatín 20 mg plus ezetimib 10 mg znížila primárny sledovaný cieľ – výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod – významne o 17 % ( $p = 0,0022$ ) v porovnaní s placebom po dobu 4,9 roka [27]. Benefit bol ako u pacientov dialyzovaných, tak i bez dialyzačnej liečby. Významne sa liečbou ovplyvnilo aj riziko nehemoragickej mozgovcovej príhody a revaskularizácie, trendy v znížení rizika, avšak nie signifikantné boli pri nefatálnom infarkte

myokardu a koronárnej mortalite. Pozitívne výsledky tejto štúdie sú zvlášť významné, nakoľko v tejto skupine pacientov monoterapia atorvastatínom či rosuvastatínom (4D a AURORA) neprinesli očakávaný benefit. V tab. 1 je uvedený prehľad prebehnutých štúdií u pacientov s chronickým obličkovým ochorením.

Viacero otvorených otázok ohľadom liečby ezetimibom prinesie štúdia IMPROVE-IT (the ongoing Improved Reduction of Outcomes: Vitorin Efficacy International Trial), ktorá bude ukončená tohto roku a ktorá sleduje vplyv liečby ezetimibom u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom.

### LIEČBA INHIBÍTORMI CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEÍNU

Pre komplexnosť sledovaného problému je ešte potrebné spomenúť poslednú možnosť, skupinu inhibítorov CETP (Cholesteryl Ester Transfer Proteínu), ktoré sú zatiaľ v experimentálnom sledovaní, ale od ktorých sa veľa očakávalo. Štúdia ILLUMINATE (the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events) však musela byť predčasne ukončená pre vyššiu mortalitu v skupine liečenej kombináciou torcetrapib plus atorvastatín oproti monoterapii atorvastatínom [28]. Molekulovo špecifickým nálezom bolo významné zvýšenie systolického krvného tlaku o 5,4 mmHg a zmeny elektrolytov konzistentné s hyperaldosteronizmom,

čo môže vysvetliť zvýšenú mortalitu pacientov v tomto sledovanom ramene. Ďalší CETP inhibítor dalcetrapib síce viedol ku zvýšeniu hladín HDL cholesterolu o 25 – 30 %, avšak významne neovplyvnil hladinu LDL cholesterolu [29]. Neprekvapuje preto, že liečba týmto inhibítorom nevedla ku zlepšeniu endotelovej dysfunkcie u liečených pacientov [30,31]. Iným sledovaným CETP inhibítorom je anacetrapib. Štúdia DEFINE (the Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with Anacetrapib) ukázala priaznivý vplyv tohto inhibítora na hladiny HDL cholesterolu a LDL cholesterolu, bez účinkov na toxicitu [32]. Po 24 týždňoch liečby anacetrapib viedol ku 39,6% poklesu hladín LDL cholesterolu a ku 38,1% vzostupu hladín HDL cholesterolu v porovnaní s placebom a 76 týždňov trvajúca liečba sa zatiaľ ukázala byť bezpečnou. Ďalší inhibítor CETP evacetrapib je svojimi účinkami veľmi podobný anacetrapibu a jeho bezpečnosť sa ešte len sleduje. Celkove však CETP inhibítory sú v sledovaniach stále iba vo fáze 3 klinických pozorovaní, preto táto modalita liečby modulujúca hladiny lipidov je naďalej otázná a v kruhoch lipidológov prevažuje zatiaľ skepsa.

### ZÁVER

Klinické štúdie so statínmi dokázali, že zníženie hladín LDL cholesterolu vedie ku zlepšeniu prognózy pacientov v primárnej i sekundárnej prevencii. V primárnej prevencii zápalový marker hsCRP

Tab. 1. Analýza štúdií vyhodnocujúca kardiovaskulárne ochorenie u pacientov s chronickou obličkovou chorobou.

	Liečba & doba sledovania	Primárny endpoint	Zníženie KV rizika	p
<b>4D</b> (1 255 dialyzovaných pacientov)	atorvastatín 20 mg 4 roky	kardiálna smrť, nefatálny IM a mŕtvica	8 %	$p = 0,37$ (nesignifikantné)
<b>AURORA</b> (2 776 dialyzovaných pacientov)	Rosuva 10 mg 3,8 rokov	CV smrť, nefatálny IM a nefatálna mŕtvica	4 % (0,84 – 1,11)	$p = 0,59$ (nesignifikantné)
<b>SHARP</b> (9 348, $\frac{1}{3}$ pacientov pred dialýzou a $\frac{2}{3}$ pacientov dialyzovaných)	Simva 20+ eze 10 mg 4,9 rokov	koronárna smrť, IM, ischemická mŕtvica alebo revaskularizácia	17 % (0,74 – 0,94)	$p = 0,0022$

môže pomôcť identifikovať skupinu rizikových pacientov pre koronárnu chorobu srdca. V sekundárnej prevencii je v strategických postupoch potrebné nájsť vyrovnanie medzi maximálnym poklesom hladín LDL cholesterolu a vedľajšími nežiaducimi účinkami liečby modifikujúce lipidy. Novým upozornením je manifestácia nového diabetes mellitus pri intenzifikovanej liečbe statínmi. Zvlášť to bude platiť pre skupinu pacientov s prediabetom, ktorých proporcia v populácii je vysoká. Výsledky končiacich štúdií, ktoré sledujú vplyvy liečby ezetimibom, niacinom, fibrátom, omega-3 masnými kyselinami, či CETP inhibítormi, určia ich miesto v oblasti liečiv modulujúcich lipidy. Prinesú nové pohľady na špecifické úlohy HDL cholesterolu, triacylglycerolov či zápalu v kontexte ovplyvnenia procesu aterotrombózy a stále neúmerne vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika, napriek zavedenej liečbe statínom [33]. Potvrďuje sa fakt zakotvený aj v posledných odporúčaniach, že kombinovaná hypolipidemická liečba môže priniesť benefit navyše od intenzifikovanej liečby statínmi [34]. Zvlášť to platí v oblastiach, ako sú limitácie monoterapie. Zvyšovanie dávky u statínov vedie ku zvýšeniu potenciálu vedľajších nežiaducich účinkov. Dlhodobá liečba statínom v tejto súvislosti znižuje komplianciu a adhérenciu na liečbu. Bezpečnosť vysokých dávok statínov dlhodobe nie je známa (v štúdiách bolo maximálne sledované obdobie piat rokov). Naďalej ostáva otvorenou otázka novovzniknutého diabetu a hemoragickej cievnnej mozgovej príhody pri statínovej liečbe. Liečba statínom v monoterapii vedie ku významnému zvýšeniu rezorbcie cholesterolu v čreve. Liečba statínom v monoterapii neodstráni aterogénnu dyslipidémiu, čo vedie ku veľmi vysokému reziduálnemu kardiovaskulárnemu riziku u pacientov napriek statínovej liečbe. Kombinovaná hypolipidemická liečba, ako je uvedené i v posledných odporúčaniach, má výhodu v menších použitých dávkach liečiv, a tým menšiemu potenciálu vý-

skytu vedľajších nežiaducich účinkov. Navyše sú prítomné additívne účinky liekov modulujúcich lipidy zásahom do viacerých mechanizmov.

### Literatúra

- Gotto AM Jr, Moon JE. Recent clinical studies of the effects of lipid-modifying therapies. *Am J Cardiol* 2012; 110 (Suppl 1): 15A-26A.
- Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ et al. Evidence based cardiology. 2nd ed. London: BMJ Books 2003.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C-reactive protein for targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1959-1965.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-2207.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373(9670): 1175-1182.
- Reiner Z, Catapano AI, De Backer G et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-1818.
- Spatz ES, Canavan ME, Desai MM. From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using data from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(1): 41-48.
- Gotto AM Jr, Moon J. Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(8): 1079-1090.
- Yokote K, Bujo H, Hanaoka H et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis* 2008; 201(2): 345-352.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-1435.
- Johnson C, Waters DD, DeMicco DA et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets (TNT) Study). *Am J Cardiol* 2008; 102(10): 1312-1317.
- Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(8): 870-879.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-2445.
- Armitage J, Bowman L, Wallendszus K et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2010; 376(9753): 1658-1669. Erratum in *Lancet* 2011; 377(9760): 126.
- Link E, Parish S, Armitage J et al. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359(8): 789-799.
- Baigent C, Blackwell I, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556-2564.
- Jun M, Foote C, Neal B et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9729): 1875-1884.
- Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849-1861.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. 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(3): 493-498.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563-1574. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 62(18): 1748.
- Roth EM, McKenney JM, Kelly MT et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in

patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10(3): 175–186.

**23.** Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567): 1090–1098.

**24.** Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2255–2267.

**25.** Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–1443.

**26.** Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24): 2721–2726.

**27.** Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol

with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192.

**28.** Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients with high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109–2122.

**29.** Robinson JG. Dalcetrapib: a review of Phase II data. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(6): 795–805.

**30.** Fayad ZA, Mani V, Woodward M et al. dal-PLAQUE Investigators. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 378(9802): 1547–1559.

**31.** Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC et al. dal-VESSEL Investigators. Efficacy and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2012; 33(7): 857–865.

**32.** Cannon CP, Shah S, Dansky HM et al. Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363(25): 2406–2415.

**33.** Dukát A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008; 17(6): 229–233.

**34.** Gotto AM jr, Moon JE. Management of cardiovascular risk: the importance of meeting lipid targets. *Am J Cardiol* 2012; 110 (Suppl 1): 3A–14A.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP<sup>1</sup>

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.<sup>2</sup>

prof. MUDr. Fedor Šimko, CSc.<sup>3</sup>

MUDr. Lucia Mistríková<sup>4</sup>

MUDr. Dávid Baláž<sup>1</sup>

MUDr. Peter Sabaka<sup>1</sup>

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.<sup>1</sup>

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a lekárskej

farmakológie LF UK v Bratislave

<sup>3</sup>Ústav patologickej fyziológie

LF UK v Bratislave

<sup>4</sup>Východoslovenský ústav srdcových

a cievnych chorôb Košice

andrej.dukat@sm.unb.sk