

Historie a současnost hypolipidemické terapie

BARTAS R.¹, KOLÁŘ J.²

¹Lékárna AQUA, Karviná

²Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav aplikované farmacie

Došlo: 11. srpna 2008 / Přijato: 27. srpna 2008

SOUHRN

Historie a současnost hypolipidemické terapie

Historie hypolipidemické terapie úzce souvisí s rozvojem poznání patogeneze aterosklerózy a metabolismu lipidů. Rozhodujícím objevem, který do značné míry ovlivnil současnou kardiologii, byla izolace (případně syntéza) statinů a jejich následné uvedení do praxe. Statiny patří mezi jedny z nej-
užívanějších látek a některé z nich zaujímají i přední místa z hlediska komerční úspěšnosti. Je jen málo skupin léčiv, které mají tak bohatě zdokumentován svůj terapeutický přínos. V současné době je ve vývoji několik perspektivních látek s odlišným mechanismem účinku.

Klíčová slova: hypolipidemika – ateroskleróza – ischemická choroba srdeční – statiny

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 208–214

SUMMARY

History and the present state of hypolipidaemic therapy

History of hypolipidaemic therapy is closely connected with the development of the knowledge of atherosclerosis pathogenesis and lipid metabolism. Isolation of statins (and also their synthesis) and their subsequent implementation in practice were a decisive discovery that affected contemporary cardiology. Statins rank among the most widely utilized drugs and some of them belong to very commercially successful preparations. There are very few therapeutic groups the therapeutic contribution of which is documented so well. Several prospective drugs with different mechanisms of effect are being developed at present.

Keywords: hypolipidaemics – atherosclerosis – ischemic heart disease – statins

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 208–214

Má

Historie hypolipidemické terapie je úzce spjata s historií a vývojem poznání metabolismu lipidů a patogeneze aterosklerózy. Bez objasnění mechanismu jejího vzniku a souvislostí nebyla dostatečně známa úloha lipidových frakcí v organismu a nebyla ani zřejmá souvislost mezi koncentrací jednotlivých lipidů a cholesterolu a zvýšeným rizikem civilizačních chorob, jako jsou ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu (IM) nebo mozková příhoda.

Koronární srdeční onemocnění přitom představují významný problém veřejného zdravotnictví, především ve vyspělých zemích. Kvalifikované odhady hovoří jen v USA o přibližně 1,5 milionu srdečních infarktů za rok, zhruba 1 milionu úmrtí a ekonomických dopadech přesa-

hujících 10 miliard amerických dolarů (USD). V evropských zemích tvoří úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění přibližně 40 % celkové mortality u populace mladší 74 let ¹⁾.

Výzkum cholesterolu má poměrně dlouhou historii. Již v roce 1913 experimentoval ruský patolog N. N. Aničkov s podáváním stravy bohaté na cholesterol králíkům a pozoroval poškození arterií vznikem lézí. Jeho práce však, zřejmě vlivem bouřlivých změn v Rusku v následujícím období, nevzbudila patřičný ohlas a na jeho výzkumy bylo navázáno až mnohem později.

Nová éra výzkumu byla odstartována pracemi J. W. Gofmana, který v 50. letech popsal celé lipoproteinové spektrum a přispěl k formulaci teze, že cholesterol hraje

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Robert Bartas

Lékárna AQUA

Havířská 1821/51b, 735 06 Karviná – Nové Město

e-mail: lekarna.aqua@post.cz

základní roli v rozvoji aterosklerózy. Tuto hypotézu však bylo potřebné dalšími výzkumy nejprve potvrdit. Výzkum, který v dalších letech probíhal, byl umožněn díky značnému rozvoji analytických a separačních metod, z nichž jako rozhodující se ukázaly ultracentrifugace (Svedberg a Pedersen) a elektroforéza (Frederickson). Gofman jako první zjistil existenci souvislosti mezi koncentrací lipoproteinů a rizikem náhlé příhody srdeční. Jeho rané práce však probíhaly na poměrně malém vzorku populace, a proto první ohlasy na jeho zjištění byly kritické. Díky grantu National Institutes of Health (NIH) se v dalších letech rozběhl ambiciózní projekt, v němž byla během tří let sledována hladina lipoproteinů na vzorku 5000 mužů ve věku 40–59 let. Výsledky publikované v roce 1959 jednoznačně ukázaly souvislost mezi hladinou cholesterolu a rizikem koronárního srdečního onemocnění ²⁾.

Myšlenka na možnou spojitost hladiny cholesterolu a poškození arterií se však objevovala již mnohem dříve. Němci Lehzen a Knauss popsali v roce 1889 xantomatózní depozita v arteriích jedenáctiletého chlapce a podkožní depozita u jeho mladší sestry. Šlo tak o jeden z prvních zdokumentovaných případů homozygotní familiární hypercholesterolémie (FHH). V roce 1939 norský lékař C. Müller popsal 76 případů hypercholesterolémie u 16 rodin s FHH a dospěl k závěru, že: „xantomatózní depozita v koronárních arteriích vedou k srdeční ischemii a angině pectoris“. A. Keys – americký odborník v oboru nutriční výživy formuloval v roce 1955 myšlenku, že: „hladina krevního cholesterolu je ovlivněna skladbou tuků, přijímaných v potravě“. Studie *Seven Countries Study* pak našla výrazně rozdílné hodnoty krevního cholesterolu v různých zemích a současně i rozdílné hodnoty úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění (nejvyšší ve Finsku a nejnižší v Japonsku).

Z hlediska prokázání souvislosti mezi hypercholesterolémií a rizikem srdečního koronárního onemocnění se stala přelomovou *Framinghamská studie* (*Framingham Heart Study*) nazvaná podle města Framingham ve státě Massachusetts. Studie byla zahájena v roce 1950 a bylo do ní zahrnuto přibližně 28 000 obyvatel města Framingham. Studie sledovala potenciálně rizikové faktory (hladina cholesterolu, krevní tlak, kouření, obezita, diabetes mellitus, rodinná anamnéza) po dobu více než 24 let. Poskytla první solidní důkazy o zvýšené míře rizika srdeční příhody při zvýšené hladině cholesterolu. Další tři studie – studie Oslo (*The Paul Leren Oslo Study*), studie WVAH (*The Wadsworth Veterans Administration Hospital Study*), studie FMH (*The Finnish Mental Hospital Study*) potvrdily, že dieta bohatá na polynenasycené mastné kyseliny výrazně snižuje hladinu cholesterolu. Ani v tomto případě však nešlo o zcela nové poznatky. Již v roce 1916 Holanďan C. D. de Langen popsal, že hladina cholesterolu u nizozemských kolonistů na ostrově Jáva je vyšší než u domorodého indonéského obyvatelstva. V případě, kdy se domorodci stravovali po dobu tří měsíců stravou bohatou na cholesterol, zvýšila se jejich hladina cholesterolu o 27 %. Definitivní potvrzení skutečnosti, že nasycené mastné kyseliny vedou ke zvýšení hladin krevního cholesterolu a naopak polynenasycené k jeho snížení, podali L. W. Kinsell a E. H. Ahrens. Studie Oslo (1966) i studie

WVAH (1969) pak prokázaly, že složení stravy má zásadní vliv na hladinu cholesterolu a následně i na riziko srdečních příhod. Ve stejné době jako studie WVAH byla realizována i studie FMH (1968) s obdobnými výsledky. Již dříve však byly realizovány studie na menších vzorcích, které také poukazovaly na kauzální vztah mezi dietou s nízkým obsahem cholesterolu a snížením rizika kardiovaskulárních onemocnění (studie *Lester Morrison* (1955), *Anti-coronary Club Study* (1966)). Studie *Bierenbaum St. Vincent's Hospital* zjistila 38% snížení výskytu infarktů myokardu při použití nízkocholesterolové diety oproti kontrolnímu vzorku populace. Výsledky další studie – *The British Medical Research Council Study* (1968) byly konfrontovány s výsledky studie Oslo a potvrdily snížení rizika IM o 31 % v případě aplikace nízkocholesterolové diety. Jednou z velkých studií byla také CPPT (*Coronary Primary Prevention Trial*). Byla zahájena roku 1970, definitivně ukončena 1984 s celkovými náklady 150 milionů USD. Bylo v ní sledováno podávání několika léčiv (klofibrát, kyselina nikotinová a cholestyramin). Na základě výsledků této studie byl v roce 1984 přijat NIH Consensus na konferenci o snižování cholesterolu a prevenci rizika koronárních onemocnění (Bethesda, Maryland). Výsledky konference byly publikovány v průběhu roku 1985 a následně vznikají první pokyny (guidelines) a doporučení ohledně cholesterolu ³⁾.

Na základě výsledků těchto studií byla formulována dietní doporučení pro osoby s diagnostikovanou aterosklerózou, případně pro pacienty, u nichž proběhla srdeční příhoda. American Heart Association například doporučila snížit o 25–35 % celkový přísun kalorií a nahradit co nejvíce nasycené tuky polynenasycenými.

Zmíněná doporučení lze shrnout do následujících bodů:

1. Cholesterol vázaný v krevní plazmě na lipoproteiny vede ke vzniku aterosklerotických lézí.
2. Osoby, které mají vysokou hladinu cholesterolu v krvi (např. z důvodu familiární hypercholesterolémie), mají i zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění.
3. I mírně zvýšená hladina cholesterolu znamená vyšší riziko kardiovaskulárního onemocnění.
4. Je-li ve stravě vyšší přísun tuků zvláště s vyšším obsahem nasycených mastných kyselin, bývá zvýšena hladina cholesterolu.
5. Existují značné rozdíly mezi různými populacemi v důsledku faktorů životního prostředí (strava, genetické faktory).
6. Dietní opatření mohou zásadním způsobem ovlivnit hladinu krevního cholesterolu a snížit tak i výskyt rizika kardiovaskulárního onemocnění.
7. Je žádoucí snižovat riziko hypercholesterolémie ⁴⁾.

Samotný mechanismus patogeneze aterosklerózy však nebyl dlouhou dobu uspokojivě vysvětlen. Byly zde sice výsledky prací Aničkova (vznik arteriálních lézí a pěnových buněk) nebo poznatky G. L. Duffyho a G. C. McMillana, kteří popsali morfologické změny v důsledku aterosklerózy, zásadní zlom v pochopení patogeneze aterosklerózy však znamenala až práce Rosse a Glomseta publikovaná v *New England Journal of Medicine* roku 1976. Ross a Glomset předpokládali, že hyperlipoprotei-

némie hraje roli iniciačního faktoru, který může vést k zánětlivým změnám v arteriích (dalšími faktory jsou hypertenze, homocysteinémie, infekce). Ve stejné době Bendittové formulují monoklonální hypotézu vzniku aterosklerózy. Velmi komplikovanou otázkou také bylo, který z lipoproteinů je vlastně proaterogenní. Zilversmit objasnil úlohu VLDL frakce. Russ, Barr a Eder zase proaktivní roli HDL cholesterolu⁵⁾. Objev LDL receptoru je spojen se jmény Goldstein a Brown, kterým byla udělena v roce 1985 Nobelova cena za lékařství („za objevy vztahující se k regulaci metabolismu cholesterolu“) ⁶⁾. Výsledkem jejich vzájemné spolupráce byl objev LDL receptoru (publikováno v roce 1973). V následujících letech pokračovali oba ve své práci s obdivuhodnou intenzitou, přičemž všechny zveřejněné práce měly zásadní význam. Důležitý byl také objev receptoru makrofágů. Henriksen, Evensen a Carlander popsali v roce 1979 proces oxidace LDL jako patogenního faktoru a také ochranný vliv HDL frakce. Ross vysvětlil roli zánětlivých faktorů v patogenezi aterosklerózy. Všechny uvedené výzkumy pak umožnily sestavit schéma patogeneze LDL a dalších proaterogenních lipoproteinů, které penetrují stěnou arterií a ukládají se v pěnových buňkách. To je následně doprovázeno vznikem lézí, kterou vedou k rozvoji aterosklerózy⁵⁾.

Přehled jednotlivých hypolipidemik (tab. 1)

V 60. letech 20. století bylo do klinického užití uvedeno několik látek snižujících hladinu cholesterolu: kyselina nikotinová, cholestyramin, klofibrát, neomycin, rostlinné steroly, triparanol (MER-29), dextrothyroxin (d-thyroxin) a estrogeny. Kyselina nikotinová a její deriváty vykazovaly účinek na snížení cholesterolu i triglyceridů, ale zároveň se u nich projevily výrazné vedlejší účinky (vazodilatace, rush, GIT potíže, hyperurikémie, hyperglykémie). Vysoce účinný byl také cholestyramin, bohužel jeho vedlejší účinky vedly k velmi špatné toleranci terapie ze strany pacientů. Další látka – klofibrát byla svého času nejpožívanějším přípravkem ze skupiny hypolipidemik, u velké skupiny pacientů však ani ona nedokázala dostatečně upravit hladinu zvýšeného cholesterolu. U pacientů s homozygotní familiární hyperlipoproteinémií byl jistou dobu používán také neomycin, jeho vedlejší účinky však silně limitovaly jeho praktické použití. Triparanol také redukoval sérový cholesterol. Pro závažné vedlejší účinky však byl stažen z trhu již v 60. letech.¹ D-thyroxin způsoboval nárůst mortality u pacientů se srdeční arytmií, anginou pectoris a multiinfarktem. Bylo také ověřováno použití estrogenů – u mužů však jejich užívání vedlo k feminizačnímu efektu⁷⁾.

a) Látky snižující hladinu LDL cholesterolu

Zatím nejúčinnější cestou vedoucí k ovlivnění lipidového spektra je blokáda samotné syntézy cholesterolu.

V praktickém užití jsou inhibitory hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktasy (statiny), které tak působí na samém počátku steroidogeneze a blokují vznik kyseliny mevalonové⁸⁾.

Farmaceutické společnosti věnovaly v 70. letech 20. století velkou pozornost vývoji antibiotik. Byly zkoumány různé houby jako potenciální zdroje nových látek. V roce 1971 Akio Endo pracující ve firmě Sankyo Co. zjistil, že některé houby mohou inhibovat syntézu cholesterolu. Na základě toho vyslovil domněnku, že některé mikroorganismy mohou vytvářet látky inhibující tuto syntézu jako obranu proti jiným mikroorganismům. Výzkum trval dva roky a během něj bylo testováno více než 6000 vzorků. Teprve kultura *Penicillium citrinum* obsahovala potenciální inhibitor syntézy cholesterolu označený jako ML-236B. Ve stejné době k podobným výsledkům dospěli i Goldstein a Brown na Texaské univerzitě. Klinické zkoušky bohužel naznačily zvýšenou toxicitu této látky. Tato látka byla získána nezávisle i firmou Beecham Lab. a nazvána compactin.

Objev měl velký ohlas a najednou každá významná farmaceutická firma začala hledat mikrobiální kultury schopné produkovat potenciální inhibitory syntézy cholesterolu. Společnost Merck získala souhlas firmy Sankyo pro hledání látek podobných compactinu. Již dva týdny po zahájení výzkumného programu v roce 1978 byl tým vedený A. W. Albertsem úspěšný – byl nalezen lovastatin. Už od začátku byl obchodní potenciál lovastatinu (Mevacor®) odhadován v řádu miliard USD. Vzhledem k předchozím zkušenostem s triparanolem se P. R. Vagelos, odpovědný za výzkum ve společnosti Merck, zasadil o velmi dlouhé klinické zkoušky, protože existovalo podezření na možnou kancerogenitu. Přípravek byl schválen americkým Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA) v roce 1987⁷⁾.

V současnosti je dostupných několik molekul statinů – atorvastatin (1991)²⁾, fluvastatin (1988), lovastatin (1980), pravastatin (1982), simvastatin (1984), rosuvastatin a pitavastatin, z klinického užití byl celosvětově stažen původně nadějný cerivastatin (1994). Výsledky podávání statinů byly srovnávány i pomocí metanalýzy (14 studií s různými látkami – lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, fluvastatin na 90 056 pacientech), incidence cévních příhod se snížila o 20 %, LDL-cholesterol poklesl o 29 %⁹⁾. Podle současných doporučených postupů by statiny měly být nasazeny každému nemocnému s ischemickou chorobou srdeční nebo jejím vysokým rizikem bez ohledu na hladinu lipidů¹⁰⁾.

V současnosti jsou ve vývoji inhibitory skvalén-syntázy (lapaquistat, TAK-475), které ovlivňují poslední část syntézy cholesterolu (přeměnu farnesyl-pyrophosphátu na skvalén) a neovlivňují tak tvorbu ostatních produktů steroidogeneze. Byly zkoumány i mnohé další inhibitory jiných enzymů účastnících se syntézy cholesterolu, ale

¹**Triparanol®** – jeden z prvních přípravků na snížení cholesterolu byl uveden na trh firmou Merrell v roce 1959. Přípravek byl stažen z užívání v roce 1962, kdy se ukázalo, že firma falšovala výsledky klinických studií. Přípravek byl prezentován jako inhibitor syntézy cholesterolu a měl snižovat jeho celkovou hladinu o 20–25 %. U pacientů se však objevovala katarakta, poškozeno bylo několik stovek pacientů. Fiasko s uvedením triparanolu vedlo k velké opatrnosti farmaceutických firem při vývoji dalších léčiv na snížení cholesterolu. Velká pozornost byla věnována zejména možným vedlejším účinkům. Některé z firem dokonce úplně zastavily vývoj blokátorů syntézy cholesterolu.

²Roky uváděné v závorce – patentováno v roce (podle The Merck Index Twelfth Edition).

Tab. 1. Přehled léčivých přípravků ze skupiny hypolipidemik dostupných v České republice podle ATC třídění

C10	léčiva ovlivňující hladinu lipidů	
C10A	léčiva ovlivňující hladinu lipidů, samotná	
C10AA	inhibitory HMG-CoA reduktázy	
C10AA01	simvastatin	ZOCOR®, generika
C10AA02	lovastatin	MEVACOR®, generika
C10AA03	pravastatin	PRAVASTATIN-PLIVA
C10AA04	fluvastatin	LESCOL®, generika
C10AA05	atorvastatin	SORTIS®, generika
C10AA06	cerivastatin	neregistrován, 2001 celosvětově stažen (CHOLSTAT®)
C10AA07	rosuvastatin	CRESTOR®
C10AA08	pitavastatin	neregistrován
C10AB	fibráty	
C10AB01	klofibrát	neregistrován (dříve NORMALIP®, DUOLIP®)
C10AB02	bezafibrát	REGADRIN®
C10AB03	aluminium-klofibrát	neregistrován
C10AB04	gemfibrozil	neregistrován (dříve GEVILON®)
C10AB05	fenofibrát	LIPANTHYL®, generika
C10AB06	simfibrát	neregistrován
C10AB07	ronifibrát	neregistrován
C10AB08	ciprofibrát	LIPANOR®
C10AB09	etofibrát	neregistrován
C10AB10	klofibrát	neregistrován
C10AC	adsorbenty žlučových kyselin	
C10AC01	cholestyramin	QUESTRAN®
C10AC02	kolestipol	neregistrován (dříve COLESTID®)
C10AC03	kolextran	neregistrován
C10AC04	kolesevelam	CHOLESTAGEL®
C10AD	kyselina nikotinová a deriváty	
C10AD01	niceritrol	neregistrován
C10AD02	kyselina nikotinová	neregistrován (dříve PEVITON®)
C10AD03	nikofuranosa	neregistrován
C10AD04	aluminium-nikotinát	neregistrován
C10AD05	nikotinylalkohol	neregistrován
C10AD06	acipimox	neregistrován (dříve OLBETAM®)
C10AX	jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů	
C10AX01	dextrothyroxin	neregistrován (dříve LISOLIPIN®)
C10AX02	probucol	neregistrován (dříve LURSELLE®)
C10AX03	tiadenol	neregistrován
C10AX04	benfluorex	neregistrován
C10AX05	meglutol	neregistrován
C10AX06	omega-3-triglyceridy	neregistrován
C10AX07	magnesium-pyridoxalfosfát-glutamát	neregistrován
C10AX08	polikosanol	neregistrován
C10AX09	ezetimib	EZETROL®, ZIENT®
C10B	léčiva ovlivňující hladinu lipidů, kombinace	
C10BA	inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými léčivy ovlivňujícími hladinu lipidů	
C10BA01	lovastatin a kyselina nikotinová	neregistrován
C10BA02	simvastatin a ezetimib	INEGY®
C10BX	inhibitory HMG-CoA reduktázy, jiné kombinace	
C10BX01	simvastatin a kyselina acetylsalicylová	neregistrován
C10BX02	pravastatin a kyselina acetylsalicylová	neregistrován
C10BX03	atorvastatin a amlodipin	CADUET®

vzhledem ke vzniku a kumulaci toxických produktů byl vývoj ve všech případech ukončen ¹¹⁾.

První látkou užívanou v praxi jako selektivní inhibitor transportního systému pro cholesterol je ezetimib – inhibitor NP C1- like 1 proteinu. Protože většina cholesterolu, který se nachází ve střevě, pochází ze žluče, nezávisí hypolipidemický efekt ezetimibu na obsahu cholesterolu v potravě a látka je tak účinná i při přísné dietě. Ezetimib podléhá enterohepatálnímu oběhu, což dále zesiluje jeho účinek ^{8, 12)}. V dávce 10 mg denně redukuje ezetimib resorpci cholesterolu (až o 54 %) a výrazně snižuje koncentraci LDL-cholesterolu (až o 20 %). Ezetimib není

určen primárně k monoterapii. Jeho hlavní místo je v kombinální terapii se statiny. V praxi je zavedena fixní kombinace simvastatin + ezetimib (Vytorin®, Inegy®) a k dispozici již jsou i některé dílčí výsledky klinických studií podávání této kombinace (ENHANCE, SEAS, IMPROVE-IT), na výsledky velkých studií si však zatím musíme počkat ¹³⁾. V této souvislosti stojí za zmínku zjištění studie ENHANCE, která naznačila možné zvýšení kardiovaskulárního rizika po podávání ezetimibu. I když šlo o malý soubor pacientů a výsledky by musely být dále potvrzeny na širším souboru pacientů, přesto nutí k určité opatrnosti. Zároveň se ukazuje, že k dosažení

požadovaného efektu v kombinaci se simvastatinem je ve většině případů (80–95 %) postačující dávka 5 mg ezetimibu denně namísto doporučených 10 mg ¹⁴⁾. Pozornost byla věnována také podávání kombinace ezetimibu s fenofibrátem, která je vhodná pro pacienty nesnášející statiny. I v tomto případě došlo k výraznému snížení hodnot LDL-cholesterolu při dobré snášenlivosti a dlouhodobé bezpečnosti ¹⁵⁾.

Další možností vedoucí k zamezení vstřebávání cholesterolu je blokáda esterifikace inhibitory ACAT. V tomto případě je kromě poklesu LDL cholesterolu dosaženo antiaterogenního působení díky snížené tvorbě pěnových buněk a tím sníženému uvolňování dalších aktivátorů (cytokiny, metaloproteasy, oxidační a lipolytické enzymy) aterogeneze. Ve fázi klinického zkoušení je látka avasimib. Při esterifikaci cholesterolu v enterocyту dochází pomocí mikrozomálního transportního mechanismu k jeho vazbě na apolipoprotein B. Po spojení s triglyceridy je cholesterol následně transportován jako chylomikron do jater. Blokáda transportního mechanismu vede ke snížení LDL i VLDL cholesterolu. Vyvíjené látky této skupiny jsou v rané fázi klinického výzkumu ¹⁶⁾.

Jinou možnou cestou, jak zasáhnout do resorpce cholesterolu na úrovni enterocyту, je zvýšit jeho vylučování do střeva. V enterocytech se nachází transportní systém (ABC-A1), zajišťující vylučování cholesterolu do střevního lumen, který současně snižuje jeho opětovné vstřebávání. Expres systému ABC-A1 je kontrolována receptory LXR (receptory enterální exkrece) v hepatocytech. Agonisté těchto hepatálních receptorů jsou také ve fázi klinického zkoušení.

Žlučové kyseliny mají významnou úlohu při udržování homeostázy cholesterolu. Jsou syntetizovány v játrech z cholesterolu a vylučovány jako součást žluče do duodena, kde se zapojují do trávicího pochodu. V distální části ilea jsou vstřebávány a portálním oběhem se dostávají zpět do jater. Existence enterohepatálního oběhu snižuje potřebu jejich novotvorby z cholesterolu. Inhibice jejich resorpce vede k potenciaci přeměny cholesterolu v játrech na tyto kyseliny, a tím k poklesu cholesterolémie. Protože žlučové kyseliny jsou hlavní eliminační cestou cholesterolu, může snížení jejich reabsorpce znamenat výrazné snížení hladiny cholesterolu. Použití pryskyřic je jednou z možností, jak ovlivnit vstřebávání žlučových kyselin. Kromě starších, v praxi již dlouhá léta užívaných látek, je novější látkou kolesevelam (jedná se o látku selektivně vážící žlučové kyseliny). Druhý způsob využívá inhibici transportního mechanismu v ileu (ileal Na⁺/bile acid cotransporter – IBAT), který umožňuje vstřebávání žlučových kyselin ve střevě. Inhibitory IBAT jsou prozatím teprve ve vývoji a je od nich očekáván srovnatelný hypolipidemický efekt jako u pryskyřic, spojený však s mnohem lepší snášenlivostí, která by umožnila širší použití této skupiny látek v praxi ⁸⁾.

Možností vedoucí ke snížení hladiny cholesterolu je i stimulace exprese receptoru pro LDL. Aktivace těchto receptorů zvýší vychytávání LDL cholesterolu z plazmy. Nadějně je klinické ověřování *lifibrolu*, který zatím nejasným mechanismem účinku přímo zvyšuje expresi receptorů LDL, a to bez snížení vlastní syntézy choleste-

rolu. Není však účinný u nemocných s familiární hypercholesterolémií. U ostatních skupin bylo zaznamenáno snížení LDL cholesterolu až o 40 % a triglyceridů o 25 % ^{17, 18)}.

B) Látky snižující hladinu lipoproteinu (a)

Lipoprotein (a) má vysoký aterogenní a protrombotický potenciál. Jeho aterogenní působení je dáno dobrým průnikem lipoproteinu do subendoteliálních prostor, protrombotický efekt souvisí s inhibicí fibrinolýzy. K poklesu lipoproteinu (a) dochází při podávání kyseliny nikotinové (niacin). Niacin je hydrofilní vitamin skupiny B, jeho účinek na metabolismus lipidů však nesouvisí s jeho úlohou vitaminu a dochází k němu až ve vyšších dávkách. Mechanismus účinku niacinu i dalších látek odvozených od kyseliny nikotinové je založen na uvolňování mastných kyselin v periferních tkáních, jejich vychytávání a následném snížení syntézy lipoproteinů bohatých na triglyceridy a v útlumu transformace VLDL na LDL. Podávání niacinu vede k významnému poklesu kardiovaskulární morbidity i mortality a regresi koronární aterosklerózy. Mohutná vazodilatace po podávání niacinu zabránila jeho výraznějšímu rozšíření. Nová retardovaná forma je lépe tolerována.

C) Postupy zvyšující hladinu HDL cholesterolu

HDL cholesterol inverzně koreluje s rizikem atherotrombotických příhod. HDL cholesterol mobilizuje nadbytečný cholesterol z periferních tkání do jater, odkud je tento ve formě žluči vylučován. HDL cholesterol také zvyšuje dostupnost některých významných působků, např. endoteliálního relaxačního faktoru a prostacyklinu, upravuje endoteliální dysfunkci a působí protizánětlivě, brání průniku leukocytů do subendoteliálního prostoru, inhibuje apoptózu a aktivaci proteinu C a S inhibuje sekundární hemostázu. Vzestup hladiny HDL cholesterolu o 1 % je spojen s poklesem výskytu ICHS přibližně o 2–3 % ⁸⁾.

Infuze homologního HDL jsou v současné době ve stadiu klinického zkoušení. Dosavadní studie na zvířatech i první studie s pacienty zatím poskytly velmi slibné výsledky ¹⁹⁾. Otázkou zůstává, zda budou úspěšné i pokusy o získání HDL pomocí rekombinantních metod a zda budou stejně úspěšné i výsledky dalších fází klinických zkoušek.

Fibráty tvoří nejstarší skupinu látek používanou v terapii dyslipidemií. Jsou indikovány, pokud je snížená hladina HDL cholesterolu a současně zvýšená hladina triglyceridů. Mechanismus jejich účinku byl přitom uspokojivě vysvětlen teprve v nedávné době. Spočívá ve stimulaci specifických receptorů řídících metabolismus lipidů. V místech jejich působení – peroxizomech – dochází k propojení metabolismu lipidů a glycidů. Tyto nitrobuněčné organelly obsahují celou řadu enzymů, které v jaterním parenchymu řídí metabolismus lipidů a glycidů. Proliferace a aktivita peroxizomů je řízena transkripčními faktory typu nukleárních genových receptorů (PPAR – Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Vlastní PPAR se dělí na několik podtypů. PPAR α zasa-

hují do metabolismu lipidů a jejich stimulace vede ke snížení hladiny triacylglycerolů a zvýšení hladiny HDL cholesterolu. PPAR γ mají roli spíše v glycidovém metabolismu. PPAR δ mají také úlohu v metabolismu lipidů a v aterogenezi. Specifické stimulatory těchto receptorů výrazně zvyšují hladinu HDL cholesterolu (experimentálně až o 79 %) a jsou ve fázi vývoje. Výzkum se ubírá i cestou duálních aktivátorů PPAR současně zvyšujících hladinu HDL cholesterolu, snižujících triglyceridémii a upravujících inzulinorezistenci.

Fibráty působí jako aktivátory PPAR α (fenofibrát má i mírnou PPAR γ aktivitu, bezafibrát vykazuje mírnou afinitu k receptorům α , β i δ). Afinita všech starších fibrátů je však poměrně malá, nově syntetizované molekuly mají afinitu až 1000 $\times$ vyšší. Vlastní aktivace PPAR α stimuluje katabolismus mastných kyselin, dochází k urychlení jejich vychytávání ve tkáních i jejich degradaci β -oxidací. To vede k nižší nabídce mastných kyselin pro syntézu a sekreci VLDL v játrech. Zásahem do řady apolipoproteinů je stimulován i katabolismus částic bohatých na triacylglyceroly a aktivita lipoproteinové lipázy. K samotnému vzestupu koncentrace HDL cholesterolu pak dochází v důsledku indukce exprese apolipoproteinů AI a AII. Současně je stimulována exprese receptorů pro LDL, která vede ke snazšímu uvolňování cholesterolu z tkání ⁸⁾.

Zcela novým terapeutickým přístupem je podávání inhibitorů CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein). CETP urychluje přenos esterů cholesterolu z HDL do aterogenních částic LDL a VLDL. Blokáda CETP tedy může mít antiaterogenní efekt. Podávání těchto látek vede ke zvýšení HDL a snížení LDL cholesterolu ²⁰⁾. Právě zvýšení koncentrace HDL bylo považováno za hlavní cíl při vývoji této skupiny látek. V prosinci 2006 ukončila firma Pfizer klinické zkoušky torcetrapibu z důvodu rizika vyšší úmrtnosti a kardiovaskulárních příhod. Vývoj torcetrapibu přitom stál nejméně 800 milionů USD. Firma Merck dále pokračuje v klinickém zkoušení anacetrapibu (MK-0859), který v zatím provedených studiích vykazuje velmi dobrý efekt na zvýšení HDL cholesterolu (až o 38 %) a zatím nenaznačuje vliv na vzrůst krevního tlaku ¹¹⁾.

D) Postupy snižující hladinu triglyceridů

Význam role triglyceridů v etiopatogenezi aterosklerózy byl dlouho zpochybňován, mnohé klinické studie potvrzovaly souvislost, jiné spojitost nepotvrdily. Teprve výsledek epidemiologických studií a metanalýz tuto souvislost potvrdily. Vedle přímého působení triglyceridů je zřejmé, že vyšší hladina triglyceridů je většinou provázena změnou spektra ostatních lipidů. Zvyšuje se zejména frakce malých denzních částic LDL a dochází ke snížení hladiny HDL cholesterolu. V terapii zvýšené hladiny triglyceridů nacházejí uplatnění jak fibráty, tak i statiny (účinnější jsou statiny s delší dobou účinku – atorvastatin, rosuvastatin a fluvastatin v retardovaných formách). Ve vývoji jsou inhibitory ACAT (inhibitory esterifikace cholesterolu), u nichž je sice místem primárního účinku cholesterol, vedou ale také k výraznému snížení triglyceridémie ⁸⁾. Studie s lapaquistatem (TAK-475) prováděné na

morčatech naznačily možné snížení rizika mytoxicity při současném podávání statinů. Bohužel i při vývoji tohoto přípravku firmou Takeda Pharmaceutical došlo prozatím k odložení jeho uvedení na trh (plánováno ve 2. čtvrtletí 2008). Důvodem bylo možné poškození jater při podávání vyšších dávek lapaquistatu. FDA proto doporučil provedení dalších klinických zkoušek, které oddálí případné uvedení přípravku na trh nejméně o dva roky ²¹⁾.

Trendem posledních let je posun od primární snahy snížit hladinu LDL, ke snahám ovlivnit nízkou koncentraci HDL cholesterolu a k používání nižších dávek v kombinacích jednotlivých účinných látek. Lze očekávat postupné zavádění nových látek i možnou renesanci fibrátů ²²⁾. Pokud jde o kombinační terapii, je největší potenciál přisuzován kombinaci statin + ezetimib, další možností je kombinace statinů s pryskyřicemi. V tomto případě je snížení LDL-cholesterolu srovnatelné, nevýhodou je špatná tolerance pryskyřic. Jinou variantou je podávání statinů s fibráty. Zde se očekávají konečné výsledky studie ACCORD, která tuto kombinaci sleduje s pohledu morbidit a mortality. Lze také kombinovat statiny s niacinem. Tolerance této terapie byla dobrá a velmi uspokojivé byly i dosažené hodnoty sledovaných ukazatelů (pokles LDL o 47 %, snížení triglyceridů o 42 % a nárůst HDL až o 41 %). Podobně je možné použít kombinace niacinu s fibrátem, dochází také k potenciaci účinku, neexistuje však studie hodnotící tuto kombinaci z hlediska mortality/morbidit. Zcela novým přístupem k prevenci rizika aterotrombotické příhody je komedikace statinů s blokátory kalciového kanálu. Experimentální studie potvrdily synergický efekt těchto látek na zpomalení progresu lézí (v kombinaci amlodipin plus atorvastatin až o 60 %), první studie REGRESS analyzovala tento efekt u pravastatinu. Dosažené výsledky byly nepřímo potvrzeny i analýzou studie ASCOT, kdy se ukázalo, že ve většině případů pozitivního působení atorvastatinu byl současně dlouhodobě podáván amlodipin, případně perindopril (i u nás je již k dispozici přípravek CADUET – fixní kombinace atorvastatinu s amlodipinem) ²³⁾.

Kromě toho je v posledních letech věnována zvýšená pozornost rostlinným sterolům a jejich použití v tzv. „funkčních potravinách“. Použití rostlinných sterolů v prevenci ischemické choroby srdeční má podporu ve výsledcích četných klinických studií, které potvrdily, že jejich pravidelné užívání v dávkách 800–1000 mg denně významně snižuje hladinu LDL cholesterolu a má i další pozitivní účinky (antioxidační, protizánětlivé, antihypertenzní) ²⁴⁾.

Použité zkratky

- ACAT – acyl-CoA: cholesterolacyltransferasa (acyl-CoA: cholesteryl acyl transferase)
- HDL – lipoproteiny s vysokou hustotou (high density lipoprotein)
- LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou (low density lipoprotein)
- VLDL – lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (very low density lipoprotein)

LITERATURA

1. **Pater, C.:** Curr. Control. Trials Cardiovasc. Med., 2001; 2, 24–37.
2. **Steinberg, D.:** J. Lipid Res., 2004; 45, 1583–1593.
3. **Steinberg, D.:** J. Lipid Res., 2006; 47, 1–14.
4. **Steinberg, D.:** J. Lipid Res., 2005; 46, 179–190.
5. **Steinberg, D.:** J. Lipid Res., 2005; 46, 2037–2051.
6. All Nobel Laureates in Medicine [on line]., [cit. 2008-05-15]. Dostupný z [www: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/index.html>](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/index.html)
7. **Endo, A.:** J. Lipid Res., 1992; 33, 1569–1582.
8. **Bultas, J., Karetová, D.:** Pace News, 2004; 3, 1–4.
9. **Steinberg, D.:** J. Lipid Res., 2006; 47, 1339–1351.
10. **Hlinomaz, O., Groch, L.:** Interv. Akut. Kardiol., 2003; 2, 123–136.
11. Pfizer ukončil vývoj léku na cholesterol. [on line]., [cit. 2008-04-15]. Dostupný z [www: <http://www.medical-tri-bune.cz/aktualita/1942>](http://www.medical-tri-bune.cz/aktualita/1942)
12. **Sobolová, L.:** Klin. Farmakol. Farm., 2005; 19, 22–26.
13. **Češka, R., Doležal, T.:** Farmakoterapie 2006; 2, 183–188.
14. **Štulc, T. Ezetimib:** zklamání ze studie ENHANCE. Lékařské listy 2008; 10, 30–31.
15. **--:** Farmakoterapie 2007; 4, 367.
16. **Pikto-Pietkiewicz, W., Wołkowska, K., Pasierski, T.:** Pharmacological Reports 2005; 57 (Suppl.), 10–19.
17. **Schornagl, H. et al.:** Atherosclerosis 2000; 153, 69–80.
18. **Locker, P. K. et al.:** Clinical Pharmacology & Therapeutics 1995; 57, 73–88.
19. **Tardif, J. et al.:** JAMA, 2007; 297, 1675–1682.
20. **Bultas, J.:** Farmakoterapie, 2006; 2, 151–153.
21. UPDATE 2-US FDA tells Takeda to stop some TAK-475 trials. [on line]., [cit. 2008-04-15]. Dostupný z [www: <http://www.reuters.com/article/governmentFilingsNews/idUST17428120071029>](http://www.reuters.com/article/governmentFilingsNews/idUST17428120071029)
22. **Češka, R.:** Kap Kardiol., 2006; 8, 22–25.
23. **Bultas, J.:** Interní medicína pro praxi, 2006; 7/8, 314–322.
24. **Berger, A., Jones J. H. P., Abumweis, S., S.:** Lipids Health Dis., 2004; 3, 1–19.

NOVÉ KNIHY

Mutschler, E., Geislinger, G., Kroemer, H. K., Ruth, P., Schäfer-Korting, M.: **Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie**, 9. zcela přepracované a rozšířené vydání, XXVI., 1243 s., 360 obr., 264 tab., 1357 vzorců, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2008, cena 68,50 Eur.

Nejnovější vydání v evropském prostoru bezesporu nejznámější učebnice farmakologie a toxikologie ve srovnání s posledním vydáním z roku 2001 odráží vývoj a pokrok, ke kterým v těchto vědních oborech v uplynulých letech došlo.

V něm autor s rozšířeným týmem pracovníků z předchozího vydání převzali jen osvědčenou koncepci základního dělení učebnice do třech částí, tj. obecné, speciální a toxikologické. Jejich text však v řadě případů přepracovali a inovovali a doplnili novými statemi.

V obecné části novými jsou například kapitola o vlivu léčiv na řízení motorových vozidel.

Pochopitelně nejrozsáhlejší inovaci doznaly kapitoly speciální části. Zde např. zcela novými jsou kapitola o „orphan drugs“ a řada podkapitol, které pojednávají o akutních a chronických zraněních, o and-

rogenetické alopecii a hirsutismu, o tkáňově specifických superparamagnetických oxidech železa, dále o inhibitech kinas, o léčivých terapiích kondylomu, o degeneraci makuly, o fotodynamické terapii nádorů, o inhibitech proteasomu, o radiofarmakách pro PET, o pulmonální hypertonii a jejím léčení, rovněž o léčení zhoubných nádorů kůže, o roztroušené skleróze, o obstrukčních poruchách dýchacích cest nebo o neuropatických bolestech.

Kapitoly speciální části jsou doplněny statemi o zcela nových skupinách léčiv, které byly v uplynulých letech zavedeny do terapie. Těmi jsou např. kandy ve skupině antimitotik, blokátory resorpce cholesterolu, antagonisté endotelinu u pulmonální hypertenze, těž blokátory fúze HIV-1, blokátory I_f -kanálů u koronárních poruch, inkretiny ve skupině antidiabetik, antagonisté neurokinin-1-receptorů ve skupině antiemetik nebo nukleotidová analoga inhibitorů reverzní transkriptasy ve skupině antivirotik.

V toxikologické části novými jsou podkapitoly o klinické toxikologii, o hyperventilaci, o plynech při požárech nebo o toxinech bakterií.

Text kapitol psaný přehledně a srozumitelně doplňují četná názorná schémata, tabulky a barevné obrázky, které čtenáři usnadňují rychlejší pochopení vyobrazení.

A. Borovanský