

Vývoj nových hypolipidémik a stratégií ich použitia

¹MILAN KRIŠKA, ^{1,2}ŠTEFAN LAŠŠÁN, ³JÁN KRIŠKA, ¹MONIKA LAŠŠÁNOVÁ
Bratislava, Slovenská republika, Mt. Airy, NC, USA

KRIŠKA M, LAŠŠÁN Š, KRIŠKA J, LAŠŠÁNOVÁ M. **Vývoj nových hypolipidémik a stratégií ich použitia.** *Cardiol* 2007;16(6):277–287

Farmakoterapia dyslipoproteinémií je dnes jedným z kľúčových problémov klinickej kardiológie. Spomedzi všetkých farmakoterapeutických skupín sa ako najčastejšie používané liečivá etablovali statíny vďaka širokému spektru farmakodynamických účinkov, ktoré preukázali mnohé klinické aj experimentálne štúdie. Autori na podklade kritického zhodnotenia poznatkov z reprezentatívnych prác hodnotia perspektívu statínov v stratégií ich využívania na pozadí ostatných hypolipidémických liečiv. Osobitnú pozornosť venujú kyseline nikotínovej a komentujú často podceňovaný význam fibrátov. Na podklade analýzy teoretických poznatkov a výsledkov predregistračných štúdií sa autori ďalej vyjadrujú k perspektíve inovatívnych molekúl zo skupiny inhibítorov mikrozomálneho transferproteínu triacylglycerolov, acyl-koenzým A-cholesterol o-acyltransferázy, cholesteryl – ester-transfer-proteínu, alebo HDL mimetikám. Ide o liečivá, ktoré ovplyvňujú najmä plazmatickú hladinu alebo účinky HDL cholesterolu. Viaceré negatívne výsledky strategických predregistračných štúdií však smerujú k poznaniu, že v najbližšom čase nemôžeme očakávať v klinickej praxi žiadne nové hypolipidémikum z týchto liekových skupín. Preto sa ukazuje, že racionálnejšie využitie existujúcich liečiv s dôrazom na zvýšenie adherencie pacientov k liečbe prinesie zlepšenie výsledkov pri znižovaní kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Kľúčové slová: vývoj nových hypolipidémik – nové stratégie farmakoterapie – statíny – efektívnosť farmakoterapie – kyselina nikotínová – rybí olej

KRISKA M, LASSAN S, KRISKA J, LASSANOVA M. **Development of new hypolipidemics and strategies of their application.** *Cardiol* 2007;16(6):277–287

The pharmacotherapy of dyslipoproteinemias currently belongs among the key problems of clinical cardiology. The broad spectrum of pharmacodynamic effects, together with high level of evidence, have made statins the most frequently used drugs within the hypolipidemic class. The authors critically evaluate the perspective of statins in the strategy of usage within other hypolipidemics on the basis of information obtained from representative studies. They focus particularly on innovative forms of nicotinic acid and comment on the underestimated role of fibrates. According to the analysis of theoretical knowledge and the results of premarketing trials, they further discuss the perspective of innovative molecules such as MAP, CAT and CEPT inhibitors – so called HDL mimetics, mainly affecting the level or effects of HDL cholesterol. The negative results of different strategical premarketing trials suggest there will not be registered any basically innovative hypolipidemic drug in the period of the next two years. The opinion has been accepted that higher reduction of cardiovascular morbidity and mortality may be achieved through the more rational use of existing drugs, stressing the need for compliance improvement.

Key words: Development of new hypolipidemics – New pharmacotherapeutical strategies – Statins – Effectivity of the pharmacotherapy – Nicotinic acid – Fish oil

K základom súčasných stratégií prevencie a liečby arteriosklerózy v jej orgánových formách patria poznatky o inverznom vzťahu medzi plazmatickou hladinou cholesterolu a morbiditou, mortalitou na kardiovaskulárne ochorenia. Princípy farmakoterapie sú dnes formulované v základných farmakoterapeutických odporúčaniach pre medicínsku prax, ktoré sa periodicky obnovujú – u nás s názvom Lipidový konsenzus (1), respektíve Metodické listy racionálnej farmakoterapie o liečbe dyslipoproteinémií (2) a mnohé ďalšie v zahraničí.

Na základe výsledkov cielených štúdií sa postupne vyčlenili štyri skupiny najpoužívanejších hypolipidémik.

V ostatných dvoch desaťročiach bolo v popredí úsilie radikálne znížiť zvýšenú hladinu LDL cholesterolu, a to najmä využitím inhibítorov hydroxymetylglutaryl – koenzým A-reduktázy (HMG-CoA), skupinovo nazývaných statíny (3). Blokádou jedného zo základných enzýmov metabolizmu cholesterolu sa podarilo dosiahnuť nielen významné zníženie hladiny cholesterolu, ale desiatky štúdií priniesli dôkazy o významnom klinickom prospechu pri rôznych skupinách pacientov so závažnými komorbiditami, akými sú diabetes mellitus, artériová hypertenzia či ischemická choroba srdca (ICHS). Populačné, dobre dizajnovane upravené štúdie, spomedzi ktorých bola jednou z prvých škandinávská 4S (4), či v Severnej Amerike WOSCOPs (5), definovali farmakoterapiu u jednotlivých rizikových skupín pacientov najmä v otázke dávky a taktiky používania statínov.

Napriek tomu, že statíny majú rozhodujúci význam v súčasných stratégiách farmakoterapie dyslipoproteinémií, viaceré metaanalýzy potvrdili známu skutočnosť, že

Z ¹Farmakologického ústavu LFUK v Bratislave, ²Katedry pneumológie a fteológie FZŠŠ SZU v Bratislave, Slovenská republika a ³Blue Ridge Cardiology, Mt. Airy, NC, USA

Do redakcie došlo dňa 18. októbra 2007; prijaté dňa 31. októbra 2007

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 813 72 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: milan.kriska@fmed.uniba.sk

monoterapia statínmi nedokáže u väčšej časti vysoko rizikových pacientov zabrániť vzniku novej akútnej kardiovaskulárnej príhody. Podobné je to u ostatných registrovaných hypolipidemík. Aj napriek agresívnemu spôsobu dávkovania (6) dokážu statíny znížiť riziko KV príhody maximálne o 30 %. To je dôvod, prečo v rámci postupov preventívnej farmakoterapie bol a pretrváva záujem o ďalšie skupiny inovatívnych hypolipidemík, ktoré by pôsobili na iných miestach a vykazovali by rozličné mechanizmy účinkov. Očakáva sa, že najmä v kombináciách by mohli tieto inovatívne farmaká pôsobiť aditívne.

Cieľom prehľadu je podať informáciu o stratégiách vývoja farmakoterapie dyslipoproteinémií tak so zreteľom na klasické hypolipidemiká, ako aj informovať o vývoji nových liečiv vo fáze klinického hodnotenia. Z formálneho hľadiska budeme používať bežný termín hypolipidemiká namiesto presnejšieho pomenovania rozrastajúcej sa skupiny antidyslipoproteinemík. Podrobne farmakologické a klinické charakteristiky sú dostupné v množstve monografickej literatúry a v cieľených prehľadných článkoch. V úvode stručne charakterizujeme mechanizmy účinkov hypolipidemík, pretože ich poznanie uľahčuje farmakoterapeutické rozhodovanie najmä vo vzťahu ku kombinovanej liečbe.

Základné mechanizmy pôsobenia hypolipidemík

Základné mechanizmy pôsobenia hypolipidemík sa posudzujú najmä vo vzťahu k metabolizmu a transportu cholesterolu, pričom znižovanie plazmatickej hladiny pri jeho patologických hodnotách považujeme za primárny externý ukazovateľ úspešnosti farmakoterapeutickej intervencie.

Medzi najstaršie známe hypolipidemiká, ktoré majú schopnosť primárne modifikovať syntézu alebo sekreciu lipoproteínov, patria kyselina nikotínová a rybí olej.

Intravaskulárny metabolizmus cholesterolu môže ovplyvňovať aj skupina fibrátov (gemfibrozil, bezafibrát, fenofibrát, cyprofibrát a ďalšie). Prídavné mechanizmy ich účinkov neskôr zdôrazňujeme v samostatnej stati.

Klírens lipoproteínov dokážu zvyšovať živice, najčastejšie predstavované liečivami, akými sú cholestyramín a cholestipol. Ako cheláty naviažu žľčovú kyselinu v čreve, čím prerušia ich enterohepatálnu cirkuláciu a tým dôjde k inhibícii cholesterol-7-hydroxylázy. Dôsledkom je premena hepatálneho cholesterolu na žľčovú kyselinu s poklesom jeho pečenej koncentrácie, čo vyvolá presun plazmatického cholesterolu do pečene. Homeostatickými mechanizmami sa jednak aktivuje HMG-CoA

reduktáza, ale sa aj zvyšuje plazmatická hladina triacylglycerolov nalačno, čo je nevýhodou monoterapie s použitím sekvestrantov žľčových kyselín (7).

Inhibítory HMG-CoA reduktázy blokujú kľúčový enzým biosyntézy cholesterolu v pečeni, čím znižujú jeho bunkovú koncentráciu. Zvyšovaním aktivity hepatálnych LDL receptorov sa zvyšuje klírens vaskulárneho cholesterolu. Za sekundárny efekt sa považuje súčasné zníženie tvorby VLDL, sprevádzané zvýšením ich klírensu. Okrem týchto základných mechanizmov boli postupne objasnené ďalšie nemenej dôležité účinky statínov mimo pôsobenia na HMG-CoA reduktázu. Na funkciu vaskulárneho endotelu pôsobia protektívne v rámci extralipidových účinkov, a to najmä inhibíciou syntézy mevalonátu, s ovplyvnením syntézy kaveolínu I, počtu progenitorových buniek endotelu a iných štruktúr (8).

Transportné mechanizmy HDL cholesterolu dokážu ovplyvniť inhibítory cholesteryl ester transferového proteínu (CETP). Okrem využitia známych mechanizmov, napríklad podobných ako pri kyseline nikotínovej – niacíne (9), nemusia zvyšovať plazmatickú hladinu HDL, ale zefektívňujú transport LDL cholesterolu z ciev do pečene. Inhibítory CETP by takto mali zamedzovať rastu arteriosklerotických plakov alebo dokonca vyvolávať ich regresiu.

Od ACAT inhibítorov sa očakávalo, že budú využitím alternatívnych mechanizmov znižovať hromadenie LDL cholesterolu (10) v makrofágoch, ktoré sa kumulujú v mieste dysfunkčného endotelu a pri zápalových zmenách v stene ciev.

V štádiu prípravy sa nachádzajú aj špecifické inhibítory squalénovej syntázy, ktoré blokujú jeden z prvých krokov syntézy cholesterolu (11).

Ako vyplýva zo stručného prehľadu, existujú viaceré nové možnosti liečby dyslipoproteinémií. Vzhľadom na klinické skúsenosti a vývoj liečebných stratégií je však predovšetkým potrebné diskutovať o úlohe statínov.

V **tabulke 1** uvádzame príklady rozličných mechanizmov účinkov hypolipidemík.

Pozícia a perspektívy statínov

Statíny patria v tomto desaťročí nielen k najčastejšie predpisovaným hypolipidemikám, ale zaujímajú aj jedno z popredných miest v rebríčku celkovej využiteľnosti liekov. V niektorých krajinách, ako napríklad vo Veľkej Británii, sa simvastatín stal voľnopredajným liečivom a je dostupný už aj bez predpisu. Diskusie o užitočnosti a vhodnosti tejto zmeny distribúcie pri vybraných statínoch prebiehajú predovšetkým v USA. FDA a viacerí experti majú

Tabuľka 1 Príklady mechanizmov účinkov hypolipidemík**Table 1** Hypolipidaemic drugs: examples of their action mechanisms

Mechanizmus účinku (Action mechanism)	Liečivo (Agent)	Poznámky (Remarks)
Inhibícia HMG-Co reduktázy (HMG-CoA reductase inhibition)	statíny (statins)	↑ klírens vaskulárneho cholesterolu (↑ Vascular cholesterol clearance)
Inhibícia CETP (CETP inhibition)	torcetrapib	↑ transport cholesterolu do pečene (↑ Cholesterol transport into the liver)
Inhibícia ACAT (ACAT inhibition)	avasimib	blok akumulácie cholesterolu v makrofágu (Cholesterol accumulation block in macrophages)
Inhibícia squalén syntázy (Squalen-synthase inhibition)	lapaquistat	↓ LDL, ↓ triacylglyceroly, kombinácie so statínmi (↓ LDL, ↓ triglycerides, combined therapy with statins)
Inhibícia MTP (MTP inhibition)	JTT-135	

rezervované stanovisko najmä kvôli obavám zo zníženia compliance. Ide o liečivá, ktoré sú vďaka ovplyvneniu lipidového spektra spojené s významným poklesom morbidity a mortality na kardiovaskulárne príhody. Viaceré základné štúdie dokazujú účinnosť tejto liekovej skupiny práve v kauzálnej súvislosti so znižovaním hladiny LDL cholesterolu (4, 5).

Postupne nahromadené poznatky o „extralipidovom“ účinku statínov sa prejavili nielen v ich indikácii pri kardiovaskulárnych ochoreniach, ale sa dostali aj do odporúčaní na použitie pri viacerých ochoreniach iných systémov pri rešpektovaní pravidiel správneho podávania (12). Statíny sa začínajú využívať a majú širokú perspektívu aplikácie v mnohých medicínskych odboroch (13). Z experimentálneho a klinického hodnotenia sa hromadia údaje predovšetkým o významnom protizápalovom efekte, antiosteoporotických, protinádorových, imunosupresívnych a iných terapeuticky zaujímavých účinkoch, dnes klasifikovaných ako pleiotropné účinky statínov (14, 15).

Niektorí autori ich vzhľadom na šírku a charakter pleiotropných efektov a protizápalového účinku nazývajú dokonca „aspiríny tretieho tisícročia“. Podrobnejšie informácie možno nájsť v prácach zameraných na statíny (16, 17). Prehľad základných účinkov uvádza **tabuľka 2**.

Vývoj v liekovej skupine statínov naznačuje, že aj tu už dosiahol limity v otázkach vývoja a registrácie nových, efektívnejších molekúl. Nie je reálne predpokladať, že po uvedení „superstatínu“ – rosuvastatínu, sa v najbližšom období objaví na trhu nová molekula

s inovatívnymi vlastnosťami alebo s novým farmakodynamickým profilom. Idea superstatínov, ktorú mal ako prvý liek reprezentovať cerivastatín, má v súčasnosti aj skeptikov. Táto skupina sponchýbňuje práve na základe deregistrácie cerivastatínu (18) myšlienku, že je prospešné budovať stratégiu terapie hypolipidemikami len na existencii jedinej skupiny vysoko potentných statínov, u ktorých nie je možné vylúčiť aj vyšší výskyt nežiaducich účinkov.

Na druhej strane však existujú dôkazy, že využitie súčasného terapeutického potenciálu statínov nie je dostatočné. Výsledky pracovnej skupiny E. Braunwalda (19) z ostatného obdobia, predovšetkým na základe výsledkov metaanalytickej štúdie preukázali, že vyššie dávkovanie statínov v porovnaní so štandardným nižším dávkovaním prináša ďalší benefit v znižovaní morbidity na nefatálne závažné kardiovaskulárne príhody a s ním spojené aj zníženie mortality.

Ukazuje sa, že agresívna hypolipidemická liečba statínmi môže významne spomaliť, zastaviť vývoj aterosklerózy, alebo dokonca navodiť regresiu aterosklerotického plaku (20). Pacienti liečení vysokými dávkami rosuvastatínu (60 – 80 mg denne) dosiahli najlepšie cieľové hodnoty v skupine s miernym kardiovaskulárnym rizikom v štúdií METEOR (21).

Komplexné zhodnotenie výsledkov štúdie IDEAL však súčasne naznačilo, že v skupine pacientov s najvyšším dávkovaním bolo evidovaných až 400 nežiaducich účinkov, kým v skupine s dávkovaním 20 mg sa vyskytlo len 100 prípadov nežiaducich účinkov a podstatne nižšie percento prerušení liečby kvôli liekovému poškodeniu (20, 22).

Liečba statínmi sa spája s určitým rizikom, ktoré však možno predvídať. Pri správnom pravidelnom monitoringu, ako aj dôslednom rešpektovaní rizikových faktorov zo strany pacienta ide o preventabilný problém. Väčšina nežiaducich účinkov patrí k A skupine, t. j. dávkovo závislých nežiaducich účinkov, ktorých frekvencia výskytu narastá úmerne s nedodržaním odporúčaných postupov (23). Prehľad najčastejších nežiaducich účinkov statínov uvádzame v **tabuľke 3**.

Tabuľka 2 Základné účinky statínov**Table 2** Basic effects of statins

Efekt (Effect)	Intenzita (Intensity)	Poznámky (Remarks)
↓ LDL cholesterol	15 – 60 %	dávkovo závislé, max. ↓ rosuvastatín (Dose-related, max. ↓ rosuvastatin)
HDL cholesterol	↑ 10 %	relatívne málo (Relatively low)
↓ Triacylglyceroly (↓ Triglycerides)	menej ako 30 % (less than 30%)	
Pleiotropné účinky (Pleiotropic effects)		antiflogistický, antiosteoporotický, protinádorový, endotelprotektívny účinok a iné (Antiflogistic, antiosteoporotic, antineoplastic, endothel-protective effect etc.)

Tabuľka 3 Riziká pri liečbe statínmi (upravené podľa 23)

Table 3 Risks related to therapy with statins (Modified according to 23)

Syndróm (Syndrome)	Frekvencia výskytu (Incidence)	Poznámky (Remarks)
Hepatotoxicita (Liver toxicity)	15 – 110/100 000/rok (15–110/100 000/Year)	prechodné zvýšenie hladiny transamináz (transient elevation of blood transaminase levels)
Bolesti svalov (Muscle pain)	časté, viac ako 0,1 % (frequent, more than 0,1%)	
Myopatia (Myopathy)	11 a viac/100 000/rok (11 and more/100 000/Year)	
Rabdomyolýza (Rhabdomyolysis)	3 – 7/100 000/rok (3–7/100 000/Year)	
Neuropatia (Neuropathy)	12 – 60/100 000/rok (12–60/100 000/Year)	častejšie u diabetikov (more frequently in diabetic patients)

Komplexné hodnotenia liekového rizika statínov, známe ako „Report of the National Lipid Association Statin Safety Task Force“, vymedzilo bezpečné limity ich používania a uvádza základné rizikové faktory, ktoré podporujú najmä výskyt hepatopatie a myopatií v súvislosti s liečbou (24).

Pre dlhodobú, spravidla až doživotnú liečbu, ako je to aj v prípade statínov, je nevyhnutné udržať vysokú mieru adherencie k ordinovanému postupu, ktorú však môže znižovať neadekvátna percepcia poliekového poškodenia. Nechýbajú ani práce, ktoré dokladujú fenomén „vynechania farmakoterapie“ pri statínoch. Skúsenosti naznačujú, že ak sa ich podávanie náhle preruší, hrozí zvýšenie výskytu kardiovaskulárnych príhod (25).

Od prípadu deregistácie cerivastatínu pre zvýšené riziko rabdomyolýzy sa vo väčšej miere zameriava pozornosť na riziko nežiaducich účinkov celej liekovej skupiny statínov. Bolo taktickou chybou, že statíny sa dovtedy nekriticky prezentovali ako vynikajúco tolerované liečivá u všetkých pacientov, teda bez závažných nežiaducich účinkov (16). Prípad cerivastatínu však poukázal predovšetkým na rizikové faktory, ktoré vedú k výskytu letálnych následkov predovšetkým v dôsledku zriedkavo sa vyskytujúcej rabdomyolýzy pri neadekvátne vysokom dávkovaní, u rizikových pacientov alebo pri súčasnom podávaní s gemfibrozilom (18, 26). Pozornosť sa sústredila aj na viaceré „slabé miesta“ v dovtedajšej stratégii používania hypolipidemík, predovšetkým na noncompliance lekárov s následkom nedostatočného monitorovania pacientov.

Problém neadekvátnej percepcie rizika statínmi indukovanej myopatie môže podstatnou mierou znížiť efektivitu liečby prostredníctvom zníženia compliance pacientov k hypolipidemickej liečbe. Existuje množstvo dôkazov, že compliance k liečbe statínmi nie je ideálna. K tomuto problému môže prispievať aj prehnané zdôrazňovanie liekového rizika statínov, čo je v protiklade s požiadavkou na vyššie dávkovanie, ktoré dokázateľne zabezpečuje vyšší benefit. Ako ukazujú skúsenosti v SR, dodržiavanie preskripčných schém v terénnej praxi je neadekvátne, skutočná compliance nie je známa, a aj preto sú výsledky farmakoterapie kardiovaskulárnych ochorení v našom regióne stále kritické.

Kombinácie hypolipidemík s dôrazom na statíny

Súčasný poznatky ukazujú, že najvýhodnejšou cestou k dosiahnutiu terapeutických cieľov v oblasti hypolipidemickej liečby je kombinovaná liečba statínmi s inými liekovými skupinami so suplementárnymi účinkami. Najviac dôkazov sa zatiaľ podarilo získať pri hodnotení kombinácie statínov a ezetimibu. Ezetimib blokuje transport cholesterolu na úrovni čreva a statíny na úrovni pečene (27).

Pri znižovaní plazmatickej hladiny LDL cholesterolu sa v štúdií VYVA ukázala kombinácia stredných dávok simvastatínu (20 respektíve 40 mg denne) s 10 mg ezetimibu ako účinnejšia pri priamom porovnaní s najvyššou (80 mg) dávkou atorvastatínu (28).

Doposiaľ sa nepodarilo nájsť jednoznačný konsenzus o všeobecnom používaní kombinácie statínov, čo sa prejavilo aj v terapeutických odporúčaníach (1).

Kombinácia statínu s kyselinou nikotínovou (niacínom), respektíve s cholestyramínom odkrýva zároveň potenciál týchto liečiv, ktoré sa v našich podmienkach prakticky prestali používať. Na druhej strane, napríklad v USA, je na trhu k dispozícii kombinácia niacínu s lovastatínom. Ako terapeuticky výhodná sa ukázala kombinácia statínov so živcami alebo niacínu so živcami (29).

V súčasnosti sa nachádzajú vo vývoji ďalšie kombinácie zatiaľ neregistrovaných liečiv so statínmi existujúcimi na trhu najmä vo forme generík. Jednou z nádejných kombinácií sú liečivá zo skupiny inhibítorov dipeptidyl peptidázy-4, ako napríklad vildagliptín vo fixnej kombinácii s atorvastatínom (30).

Výhľadovo sa očakáva významný prínos najmä pri liečbe metabolického syndrómu prostredníctvom kombinácie statínu s rimonabantom. Výsledky experimentálnych, respektíve klinických štúdií však zatiaľ nie sú dostupné. Rimonabant, blokátor kanaboidných receptorov patrí medzi najzaujímavejšie inovatívne molekuly, ktoré boli v tomto tisícročí registrované ako lieky. Hoci je zatiaľ registrovaný len v indikácii terapie obezity, vzhľadom na svoj farmakodynamický profil bude určite patriť medzi najštudovanejšie liečivá. Rimonabant sa vyznačuje veľkým množstvom účinkov, čím pripomína pleiotrop-

né účinky statínov. Nepriame dôkazy účinnosti, akými sú výsledky hodnotenia u diabetikov 2. typu, poukazujú na skutočnosť, že okrem kompenzácie diabetu sa v priebehu liečby významne zlepšujú aj parametre lipidového spektra (31). Charakteristika rimonabantu a možnosti jeho využitia v kardiologických indikáciách si vyžadujú samostatný priestor aj kvôli objasneniu predpokladaných rizík vyplývajúcich z priebežných záverov FDA, ktorá stále požaduje dôkazy o bezpečnosti najmä pre možný výskyt depresie. Podrobnejšia charakteristika liečiva presahuje rámec tohto prehľadu.

V **tabulke 4** uvádzame očakávané údaje o účinnosti kombinácií dostupných hypolipidemík a v **tabulke 5** možnosti kombinovaných hypolipidemík v budúcnosti.

Kombinácia statínov s druhou najčastejšie používanou skupinou hypolipidemík, ktorou sú fibráty, je síce výhodná, ale môže zvýšiť riziko liekmi indukovanej rabdomyolýzy. Jedným z dôkazov je prípad interakcie gemfibrozilu a cerivastatínu a s ním spojený nárast frekvencie výskytu myopatie u liečených pacientov (26). Opatrnosť je potrebná aj pri poruche renálnych funkcií a všeobecne majú byť počas liečby dávky statínu aj fibrátu čo najnižšie. Kombináciám statínov s inými liekovými skupinami, ako je napríklad amlodipín s atorvastatínom

(Caduet) alebo simvastatínu s aspirínom, (Polypill) sme sa z priestorových dôvodov nevenovali.

Fibráty

V porovnaní so statínmi je v súčasnosti farmakoterapeutická skupina fibrátov v úzadí a z niektorých aspektov je aj podhodnocovaná (32). Vzhľadom na stúpajúci trend obezity v populácii, ako aj nárast počtu diabetikov s inzulínovou rezistenciou, môžu fibráty zohrávať významnejšiu úlohu v rámci komplexnej farmakoterapie metabolického syndrómu. Dôvodom sú hromadiace sa poznatky o mechanizmoch účinku prostredníctvom stimulácie peroxizómových receptorov PPAR α . Z obsahu **tabulky 6** vyplýva, že základným mechanizmom účinku fibrátov je zvyšovanie aktivity lipoproteínovej lipázy a následné intravaskulárne ovplyvnenie biosyntézy cholesterolu. Fibráty, podobne ako statíny, komplexne zasahujú do lipidového spektra: mierne znižujú hladinu LDL cholesterolu, výrazne znižujú plazmatické triacylglyceroly a mierne zvyšujú hladinu HDL cholesterolu. K zmenám plazmatickej hladiny apoproteínu B zvyčajne nedochádza (33). Okrem „lipidových“ účinkov vykazujú fibráty

Tabuľka 4 Kombinované hypolipidemiká, očakávané údaje o účinnosti (upravené podľa 7)

Table 4 Combined hypolipidaemic drugs, expected efficiency data (Modified according to 7)

Zmeny v % (Change in %)	Zmena hladiny HDL v % (Change of HDL-level in %)	Zmena hladiny LDL v % (Change of LDL-level in %)	Poznámky (Remarks)
Statín + niacín (Statin + niacin)	+25 – 50 !!	-40 – 60	lovastatín, USA (lovastatin, USA)
Statín + ezetimib (Statin + ezetimib)	+7 – 15	-40 – 60	terapeutické odporúčania (therapeutical recommendations)
Niacín + živice (Niacin + resins)	+25 – 50	-35	
Statín + živica (Statin + resin)	+10 – 15	-50 – 60	
Statín + niacín + živica (Statin + niacin + resin)	+25 – 50	-70	

Tabuľka 5 Výhľadové kombinácie hypolipidemík alebo „antidyslipoproteinemík“

Table 5 Future combinations of hypolipidaemic drugs or „antidyslipoproteinemics“

Liečivá (Agents)	Poznámka (Remark)
Lapaquistat + atorvastatín (Lapaquistat + atorvastatin)	prvé výsledky II. fázy klinických štúdií (first results from phase-II clinical studies)
Rimonabant + statín (Rimonabant + statin)	teória, vývoj (theory, development)
Torcetrapib + atorvastatín (Torcetrapib + atorvastatin)	zastavený vývoj (development stopped)
Iné (Others)	

Tabuľka 6 Fibráty – účinnosť dokázaná vo viacerých klinických štúdiách

Table 6 Fibrates – efficiency demonstrated in multiple clinical trials

Účinek (Effect)	Intenzita (Intensity)	Poznámka (Remark)
↑ Klírens VLDL, ↓ plazmatické VLDL (↑ VLDL clearance, ↓ plasmatic VLDL)	5 – 10%	
↑ Plazmatické HDL (↑ plasmatic HDL)	okolo 10 % (about 10%)	
↓ Plazmatické triacylglyceroly (↓ plasmatic triglycerides)	maximálne o 30 % (maximum 30%)	
Zlepšujú pomer LDL/HDL (Improving LDL/HDL ratio)		
Mierny antiagregačný účinok (Mild antiplatelet effect)		
Účinok na PPAR α receptory (Effect on PPAR α receptors)		znižovanie inzulínorezistencie (reduction of insulin-resistance)

aj protizápalový, antioxidačný a mierny antiagregačný efekt, čo je výhodné pri zvýšenej trombogeneze v oblasti aterosklerotického plaku (34). Ich účinnosť pri potláčaní progresie aterosklerotických zmien jasne dokladujú viaceré dobre pripravené klinické štúdie realizované na prelome tisícročí. Medzi najznámejšie z nich patria BECA-IT s bezafibrátom (35) a VA_HIT s gemfibrozilom (36).

Kombinovaná liečba fibrátov so statínmi sa u nás predpisuje výhradne len na základe odporúčaní lipidológa, kardiológa.

Toleranciu fibrátov možno označiť ako relatívne dobrú, okrem mierneho dyskomfortu zo strany gastrointestinálneho traktu sa objavujú zriedkavo ďalšie ťažkosti, akými sú dyspepsia a bolesti brucha. Liečba fibrátmi môže viesť aj k akcelerovanej tvorbe žlčových kameňov. Aj keď sa zriedkavo pri liečbe fibrátmi vyskytujú idiosynkratické reakcie, ako leukopénia alebo myozitída, prejavy senzibilizácie sú vzácne (23).

Pri stratégii používania hypolipidemík sa podobne ako pri fibrátoch očakáva častejšie používanie kyseliny nikotínovej – niacínu.

Kyselina nikotínová

Kyselina nikotínová (niacín) patrí k najdlhšie používaným hypolipidemikám v klinickej praxi. Vzhľadom na krízu v inovácii hypolipidemík prežíva niacín v ostatnom období renesanciu najmä vďaka svojmu širokospektrálnemu ovplyvneniu lipidového profilu. Kyselina nikotínová patrí k najzaujímavejším liečivám vitamínového pôvodu, pričom spočiatku nachádzala využitie ako účinné a relatívne bezpečné vazodilatans. Až neskôr sa táto látka zaradila do skupiny hypolipidemík vzhľadom na výrazný hypolipidemizujúci účinok, ktorý dosahuje modifikáciou biosyntézy lipidov a ovplyvnením ich sekrécie. V **tabuľke 7** uvádzame prehľad lipidových a extralipidových účinkov niacínu. Výsledky zo štúdií realizovaných v minulosti, akou bola napríklad CLAS (37), doplnené množstvom klinických sledovaní, favorizujú podávanie niacínu vybraným skupinám pacientov s hypertriacyl-

glycerolémiou a s nízkou hladinou HDL. Predovšetkým novšie výsledky jednoznačne poukazujú na výnimočnú schopnosť niacínu súčasne znižovať plazmatické hladiny VLDL, cholesterolu, LDL cholesterolu a predovšetkým triacylglycerolov v spojení s efektívnym nárastom HDL cholesterolu (7). Prekážkou pre širšiu preskripciu niacínu sú nepríjemné nežiaduce účinky (23). U väčšiny pacientov (takmer u 98 %) sa na začiatku liečby niacínom objavuje intenzívne sčervenanie kože tváre a krku. Vyše 30 % pacientov preruší liečbu najmä pre tento, ale aj iné nežiaduce účinky, ktoré patria do skupiny stredne závažných (cefalea). Zriedkavejšie sa môže vyskytnúť gastritída, žalúdočný vred a hepatotoxické prejavy, ktoré sa podľa niektorých autorov vyskytujú až u 3 % liečených niacínom (38). Toleranciu tohto liečiva môže znížiť iniciálne nízke dávkovanie s postupným zvyšovaním v priebehu liečby. Farmaceutické úpravy liekovej formy zatiaľ neprišli očakávaný efekt, i keď filmom poťahované tabletky s názvom Niaspan firmy Abbott znížili o 9 % výskyt začervenania (39), na základe čoho FDA liek v apríli 2007 registrovala v USA.

Novú nadej prináša kombinácia niacínu s laropipranantom, ktorý je antagonistom prostagladínových D-2 receptorov a mal by blokovať cievne nežiaduce účinky hlavného liečiva v kombinácii (40). Po úspešnom vyhodnotení výsledkov III. fázy klinických skúšok ho výrobca MSD s názvom Cordaptive prihlasuje na FDA.

Rybí olej

Po preukázaní antiaterogénneho účinku diéty s vysokým percentom zastúpenia morských rýb obsahujúcich nenasýtené mastné kyseliny narastá v ostatnom období počet relevantných štúdií, ktoré sa zaoberajú hypolipidemickým účinkom dostatočných dávok rybieho oleja. Poznáme už aj výsledky štúdie JELIS (41), ktoré boli publikované v tomto roku. Pridaním rybieho oleja k pravastatínu (10 mg denne), respektíve k simvastatínu (5 mg denne) sa znížilo riziko závažnej kardiovaskulárnej príhody o 19 %. Podávanie rybieho oleja v dávkovom

Tabuľka 7 Lipidové a extralipidové účinky niacínu

Table 7 Lipid-lowering and extralipid effects of niacin

Účinnok (Effect)	Intenzita (Intensity)	Poznámky (Remarks)
↑ Plazmatické HDL (↑ plasmatic HDL)	až do 25 – 50 % !! (up to 25–50% !!)	ApoB (Apo B)
↓ Plazmatické VLDL, LDL (↓ plasmatic VLDL, LDL)	asi o 25 % (in about 25%)	
↓ Plazmatické triacylglyceroly (↓ plasmatic triglycerides)	asi o 25 – 50 % (in about 25–50%)	širokospektrálny účinok cez PG (wide-spectrum effect due to PG)
↑ Expresie CD36 na makrofágoch (↑ CD36-expression on macrophages)		
↑ Väzbu a stimuluje syntézu ABC-A1 (↑ binding and stimulates synthesis of ABC-A1)		

Problémom je „sčervenanie tváre“ u 98 % liečených! Častá je cefalea, intolerancia a prerušenie terapie u 30 % pacientov. (“Flushed face” is a problem occurring in 98% of treated patients! Headache is frequent, intolerance and treatment abortion in 30% of treated patients)

rozmedzí 3 – 6 g denne významne znižuje plazmatickú hladinu VLDL cholesterolu a následne i LDL cholesterolu. Zložky rybieho oleja najskôr dramaticky znižujú sekréciu VLDL cholesterolu a potom dochádza k nárastu intracelulárnej degradácie apoproteínu B-100.

Rybí olej je zo strany pacientov zvyčajne dobre tolerovaný pod podmienkou, že nemajú osobnú averziu k rybám. U niektorých pacientov sa v priebehu liečby môže vyskytnúť sklon k zvýšenej krvácanosti, čo je dôsledkom pôsobenia kyseliny eikozapeptáénovej na systém hemokoagulácie.

Inovatívne liečivá pri dyslipoproteinémiách a nové stratégie ich prípravy

Podnetom k vzniku nových stratégií liečby sa stalo poznanie, že farmakoterapia a preventívne terapeutické postupy zabráňujúce vzniku orgánových následkov aterosklerózy doteraz registrovanými a dostupnými hypolipidemikami a antitrombotikami dosahujú len obmedzenú úspešnosť.

Jednu z možných ciest vývoja účinných liekov atakujúcich rozvoj procesu aterosklerózy ponúkali na konci minulého tisícročia inhibítory acyl-koenzým A-cholesterol o-acyltransferázy, skrátene nazývané ACAT inhibítory.

ACAT inhibítory

Spomínaný enzým (ACAT) je zodpovedný za esterifikáciu cholesterolu, ktorý sa hromadí aj v makrofágoch kumulujúcich sa v cievnej stene v dôsledku interakcie s prozápalovými cytokínmi. Blokádou izoformy ACAT-1 možno v experimentálnych podmienkach zabrániť akumulácii cholesterolu v makrofágoch, ktoré sa tak nedokážu transformovať na „penové bunky“ (foam cells). Druhá izoforma ACAT-2 je enzýmom lokalizovaným v pečeni, ktorý ovplyvňuje metabolizmus cholesterolu aj plazmatickú hladinu. Tieto látky neboli súčasťou stratégie hodnoteného klinického výskumu. V experimentálnych prácach ACAT-1 inhibítory bránili vytvoreniu aterosklerotických plakov, zabraňovali progresii aterosklerózy (42).

Klinické skúsenosti s najsledovanejšou látkou tejto skupiny, s pactimibom, selektívnym inhibítorom ACAT-1, nepotvrdili teoretické predpoklady a výsledky experimentov. Výstupy zo štúdie ACTIVATE na úrovni IIb fázy klinického skúšania, ktorá sa uskutočnila za dvojito zaslepených podmienok, boli neprijemným sklamaním, pretože u pacientov s koronárnou aterosklerózou pactimib nedokázal ovplyvniť progresiu aterosklerotického procesu

v koronárnych a iných cievach (43). Priame merania hrúbky cievnej intimy a aterosklerotického plaku vykonávali investigátori náročnou metódou IVUS (intravaskulárna ultrasonografia). Neskoršie analýzy dokonca preukázali proaterogénny účinok pactimibu a jeho ďalší vývoj firma Daiichi Sankyo pozastavila (44). Tento výrobca predstavil ako náhradu nového nástupcu K-604, od ktorého sa očakáva spoľahlivý, klinicky významný antiaterogénny účinok bez nežiaducich účinkov pactimibu. K-604 preukázal v experimentoch 229-krát vyššiu selektivitu k ACAT-1 a v pokusoch na škrečkoch účinne inhiboval tvorbu aterosklerotických plakov. Podľa očakávania nedošlo k ovplyvneniu plazmatickej hladiny LDL cholesterolu (45).

V štádiu klinického hodnotenia bol aj avasimib, ďalší ihibítor ACAT-1. V kontrolovanej štúdii sa za dvojito zaslepených podmienok u pacientov liečených avasimibom, respektíve statínmi nepreukázala v avasimibovom ramene regresia aterosklerotického plaku (stanovovaná metódou IVUS). V skupine s avasimibom dokonca aterosklerotický plak vykazoval progresiu a navyše mierne stúpala aj hladina plazmatického LDL cholesterolu.

Výsledky klinických štúdií, ktoré by spoľahlivo potvrdili protektívny a liečebný účinok ACAT inhibítorov pri aterosklerotickom procese, zatiaľ nie sú k dispozícii. Nesplnil sa predpoklad, že selektívnym blokovaním akumulácie cholesterolu v cievnej stene inhibíciou ACAT-1 bez súčasného ovplyvnenia jeho plazmatickej hladiny sa podarí dosiahnuť priaznivý klinický efekt. Aj preto sú perspektívny vývoja v skupine ACAT-1 inhibítorov zatiaľ nejasné.

Viac nádejí sa v súčasnosti vkladá do realizácie stratégie zvyšovania protektívneho účinku HDL cholesterolu formou chemickej syntézy HDL mimetik, alebo izoláciou endogénnych látok, akou je apoA-I (Milano).

HDL mimetiká

Idea pripraviť látku, ktorá by výrazným spôsobom zvýšila plazmatickú hladinu, alebo zvýšila efektívnosť „dobrého“ HDL cholesterolu, viedla k príprave makromolekuly rekombinantného apolipoproteínu apoA-I (Milano), polypeptidu D-4F, prostredníctvom syntézy malých molekúl inhibítorov Cholesteryl-Ester-Transfer Proteínu (CETP). Viaceré z HDL mimetik preto nemusia priamo zvyšovať plazmatickú hladinu HDL, ale pôsobia alternatívnymi mechanizmami pri zábrane progresie alebo regresii aterosklerotických plakov. V **tabulke 8** sú uvedené liečivá pôsobiace prostredníctvom ovplyvnenia HDL.

Tabuľka 8 Liečivá pôsobiace cez ovplyvnenie HDL**Table 8** Drugs acting through HDL-influence

Liečivo (Agent)	Charakteristika (Characteristics)	Poznámky (Remarks)
ApoA-I (Milano) D-4F	protein s 243 aminokyselinami (protein with 243 amino-acids) peptid s 18 aminokyselinami (len D-formy) (peptide with 18 amino-acids, only D-forms)	i. v. podanie (i. v. administration route) p. o. podanie, nízka biologická dostupnosť (p. o. administration route, low bioavailability)
Torcetrapib	syntetické liečivo (synthetic drug)	CETP inhibítor (CETP inhibitor)

Apolipoproteín apoA-1 predstavuje primárny komponent štruktúry HDL. Určuje jeho veľkosť a povrchové vlastnosti, solubilizuje jeho komponenty a určuje smer transportu LDL esterov cholesterolu z ciev do pečene. ApoA-I aktivuje lecitín: cholesterol acyltransferázu (LCAT) a výsledné produkty reakcie, estery cholesterolu, pomáha transportovať do pečene. ApoA-I má ďalej antiflogistický a antioxidantný účinok. Z množstva genetických variant apoA-I je najznámejší apoA-I (Milano). Podnetom k vývoju liekovej skupiny inhibítorov CETP bolo poznanie, že jedinci s fenotypom vysokého HDL majú geneticky podmienený deficit Cholesteryl-Ester-Transfer Proteínu (46).

Firma Pfizer pripravila pre terapeutické použitie komplex ApoA-I (Milano) s fosfolipidom (ETC 216). V experimentálnych modeloch aj v klinike sa potvrdil jeho predpokladaný antiaterogénny účinok. Metódou IVUS sa podarilo preukázať regresiu aterosklerotických plakov (47). Makromolekula apoA-I obsahuje 243 aminokyselín, a preto je nevyhnutné intravenózne podanie. Okrem tejto nevýhody pre dlhodobú liečbu je preparát aj veľmi nákladný. To sú hlavné dôvody, pre ktoré nie je možné uvažovať o využití apoA-I pri preventívnej terapii na populačnej úrovni.

Vývoj nových hypolidemík tohto typu sa preto v ostatnom období orientoval na menšie a malé molekuly, ktoré možno pripraviť synteticky. Pozornosť vzbudzuje najmä látka s kódovým označením D-4F pôvodného majiteľa (Bruin), ktorá po predaji Novartisú dostala v roku 2005 označenie APPO18 (45). D-4F má ako polypeptid zaujímavé vlastnosti nielen vzhľadom na farmakodynamické účinky, ale aj farmakokinetiku. Napriek tomu, že má štruktúru citlivú na pôsobenie proteolytických enzýmov, pretože obsahuje len D-aminokyseliny, je rezistentný proti degradácii v gastrointestinálnom trakte. Vďaka tejto osobitosti je možná perorálna aplikácia liečiva (D-4F má pomenovanie podľa obsahu D-aminokyselín a 4-fenylalanínu). Analytické štúdie in vitro dokázali, že D-4F zvyšuje reflux makrofágov z cievnej steny, viaže a sekvestruje hydroxyperoxidázy, mastné kyseliny. K protizápalovému pôsobeniu prispieva aj to, že sekvestruje proinflatórne oxidované fosfolipidy (48). V experimentoch preukázal D-4F významný antiatero-

génny potenciál. Hoci liečivo nezvyšuje priamo hladinu HDL, ale tento lipoproteín sa stáva funkčnejší. Pilotná štúdia I. fázy vykonaná pri dvojito zaslepených podmienkach síce potvrdila absorpciu po perorálnom podaní, ale biologická dostupnosť bola nízka pri súčasnom podaní so stravou. Ak sa D-4F podával dve hodiny od posledného príjmu stravy, biologická dostupnosť sa zvýšila. V klinických štúdiách I. a II. fázy preukázal D-4F protizápalový účinok najmä u žien s nadhmotnosťou, z ktorých časť mala DM 2. typu. Doterajšie klinické štúdie poukazujú aj na relatívne dobrú toleranciu. Hoci 42 % liečených osôb malo nežiaducu udalosť, pravdepodobne u 9,5 % z tohto išlo o sezónnu alergiu a len asi tri prípady nežiaduceho účinku možno spoľahlivo pripísať pôsobeniu lieku. V súčasnosti prebiehajú klinické skúšky na úrovni I – II fázy (49). Na základe doterajšieho priebehu klinického hodnotenia D-4F sa jeho registrácia a uvedenie do praxe neočakáva skôr ako v roku 2010.

CETP inhibítory

Úsilie pripraviť také molekuly, ktoré by vyhovovali kritériám dlhodobej preventívnej liečby arteriosklerózy, bolo zavŕšené prípravou torcetrapibu. Na základe hlavného mechanizmu účinku patrí torcetrapib do skupiny inhibítorov cholesteryl-ester-transfer-proteínu (CETP), respektíve v širšom kontexte do kategórie HDL mimitík. CETP facilituje transfer esterov cholesterolu z HDL cholesterolu do nízko denzitných lipoproteínov (LDL) a VLDL. V klinických podmienkach torcetrapib dokázal zvýšiť hladinu HDL o vyše 50 % (50). Ide o jednu z prvých syntetických látok, ktorá v experimentoch a klinických pokusoch významne zvyšovala HDL cholesterol pri súčasnom znížení hladiny LDL cholesterolu (46) a pritom sa dostala až do III. fázy klinických skúšok.

Kritický zvrät vo vývoji tohto nádejného hypolidemika nastal po vyhodnotení štúdie ILLUMINATE 2. decembra 2006. Na tejto klinickej štúdiu sa zúčastnilo 15 000 pacientov s vysokým rizikom koronárnej príhody, ktorých rozdelili do dvoch ramien. V prvom z nich dostávali pacienti ako základnú liečbu atorvastatín a v druhom ramene kombináciu atorvastatínu s torcetrapibom. Nosnou

ideou štúdie bol predpoklad, že pri takejto kombinácii by malo dôjsť k potenciácii antiaterosklerotického efektu. Sponzor štúdie a zároveň aj výrobca liečiva Pfizer pripravoval kombináciu oboch liečiv ako inovatívny liek. V skupine pacientov liečených torcetrapibom v kombinácii s atorvastatínom sa však vyskytlo signifikantne viac úmrtí na kardiovaskulárnu príhodu (82 pacientov) v porovnaní so skupinou liečenou atorvastatínom v monoterapii (51 úmrtí). Výrobca prerušil klinickú štúdiu a zastavil ďalší vývoj a hodnotenie torcetrapibu (51). Paralelná štúdia ILLUSTRATE pri priamom ultrasonografickom hodnotení aterosklerotického plaku metódou IVUS síce potvrdila relatívne 61 % zvýšenie plazmatického HDL a 20 % relatívne zníženie LDL, ale nezaznamenala signifikantnú regresiu aterosklerotického plaku. Navyše u pacientov liečených torcetrapibom dochádzalo aj k zvýšeniu artériového tlaku krvi (52).

V súlade s uvedenými závermi bolo aj zhodnotenie výsledkov ďalších dvoch recentných klinických štúdií, ktoré sledovali efekt dvojročnej kombinovanej liečby torcetrapibu s atorvastatínom (vs. atorvastatín samotný) na progresiu arteriosklerotického procesu u pacientov s familiárnou heterozygotnou hypercholesterolémiou (RADIANCE I) a zmiešanou hyperlipidémiou (RADIANCE II). V oboch štúdiách sa síce kombinovanou liečbou podarilo v podobnom rozsahu dosiahnuť signifikantné zvýšenie hladiny HDL cholesterolu sprevádzaného poklesom plazmatického LDL cholesterolu, ale v otázke vplyvu na progresiu ochorenia liečba zlyhala a opäť sa prejavil aj hypertenzívny efekt v súvislosti s torcetrapibom. U populácie pacientov RADIANCE I dokonca v porovnaní s monoterapiou atorvastatínom došlo k progresii arteriosklerotických cievnych zmien (CIMT – carotid intima-media thickness) (53, 54).

Sklamanie z nádejných očakávaní v súčasnosti vystriedali diskusie o príčinách zlyhania farmakoterapie torcetrapibom. Jestvuje niekoľko hypotéz na vysvetlenie priamej toxicity liečiva na cievnu stenu aj na objasnenie genézy hypertenzívneho efektu.

Novú nádej prináša ďalší liek z tejto skupiny, anacetrapib, ktorý vyvinula s kódovým označením MK-0859 firma MSD, a ktorý sa po úspešnom zhodnotení iniciálnych výsledkov posunul do II. fázy klinického skúšania. Doterajšie skúsenosti zatiaľ nepreukázali podobné nežiaduce účinky, ako pri torcetrapibe (55). O atraktivnosti tejto liekovej skupiny svedčí aj príprava analógov v iných farmaceutických firmách, ako je napríklad Roche.

Ďalším predmetom diskusie môže byť aj otázka, či je vôbec popri znížení plazmatického LDL cholesterolu blokádou CETP súčasne potrebná aj snaha o zvýšenie HDL cholesterolu (51, 56).

Perspektíva inhibítorov squalén syntázy

Teoreticky výhodnejší farmakodynamický profil ako inhibítory HMG-CoA reductázy ponúkajú liečivá, ktoré inhibujú squalén-syntázu. Ide o enzým, ktorý sa podieľa na dimerizácii farnezy-pyrofosfátu na squalén, čo je jedným z prvých krokov biosyntézy cholesterolu (57). Inhibítory squalén-syntázy teda zasahujú do metabolickej cesty cholesterolu skôr ako statíny. V štádiu II. až III. etapy klinických skúšok sa lapaquistat uvádza s kódovým číslom TAK-475 firmy Takeda (49). Výsledky II. etapy klinického skúšania naznačili, že liečivo pacienti dobre tolerujú. Pri jeho podávaní počas ôsmich týždňov sa vyskytli len mierne nežiaduce účinky, ktoré sú porovnateľné s výskytom v placebovej skupine. V komparatívnej štúdií s atorvastatínom lapaquistat znižoval plazmatický LDL cholesterol a triacylglyceroly v závislosti od dávky. Po najvyššej (100 mg) dávke klesol LDL cholesterol o 26,3 %, triacylglyceroly o 14,1 %, pričom sa hladina HDL cholesterolu súčasne zvýšila o 6,3 %. Možno predpokladať, že lapaquistat bude vhodný na podávanie v kombinácii s iným hypolipidemikom. Predbežné výsledky kombinácie s atorvastatínom v porovnaní s placebo veľmi nepresvedčili (-19 % LDL cholesterol a -5,3 % triacylglyceroly). Očakávame konečné výsledky multinacionálnej štúdie uskutočnenej so 700 pacientmi v USA aj v Európe (vrátane Slovenska), ktorá je tesne pred ukončením (58).

MTP inhibítory

Inhibícia mikrozomálneho transferproteínu triacylglycerolov (MTP) je už dávnejšie objektom experimentálneho záujmu. Predbežné výsledky z predchádzajúcich pilotných štúdií však priniesli sklamanie pri výskyte závažných nežiaducich účinkov, akými sú steatóza pečene a častý gastrointestinálny dyskomfort. Vzhľadom na relatívne neúspechy iných inovatívnych liečiv a neuspokojivé výsledky súčasných liečebných stratégií s využitím hypolipidemických liečiv (vrátane ich kombinácií) pri liečbe arteriosklerózy sa obracia pozornosť opäť na túto teoreticky atraktívnu skupinu MTP inhibítorov (59).

V Japonsku sa uskutočnili v ostatnom období klinické skúšky IIa. fázy s perorálnym MTP inhibítorom s označením JTT-30 výrobcu Japan Tobacco Inc. (60), ktoré v súčasnosti pokračujú aj v Európe s novou farmaceutickou úpravou liečiva.

V druhej polovici našej dekády sa v rámci zvýšeného záujmu o túto potenciálne cennú liekovú skupinu začal vývoj ďalších liečiv s kódovým označením SLx-4090 a AEGR-733. Výskum oboch liečiv je zatiaľ na úrovni

IIa, respektíve IIb. fázy klinických skúšok. Doterajšie výsledky ešte nie sú vyhodnotené vo všeobecne dostupných zdrojoch, akými sú liekovo a klinicko farmakologicky orientované časopisy (napríklad *Drugs*) alebo v databáze Medscape. Aj z tohto dôvodu je ešte predčasné zaujať stanovisko k budúcnosti tejto liekovej skupiny v klinickej praxi.

Záver

Na záver považujeme za potrebné zdôrazniť, že napriek intenzívnemu výskumu v oblasti hypolipidémik vývoj nedospel do takého štádia, aby sa v najbližších dvoch rokoch dostal do klinickej praxe inovatívny liek vyvinutý na základe teoretického výskumu z ostatnej dekády. Na druhej strane systematické vyhodnocovanie nových terapeutických stratégií formou náročných komparatívnych štúdií so známymi overenými liekmi prináša povzbudivé výsledky. Preto môžeme predpokladať, že vzhľadom na nepriaznivý vývoj morbidita a mortality na orgánové následky arteriosklerózy bude v súčasnosti asi najpriateľnejším riešením racionalizácia využitia doteraz známeho armamentária a potenciálu hypolipidémik, nevyvímajúc zvyšovanie adhérence pacientov k liečbe. Výsledky cielej edukácie a iných aktivít smerované na zvýšenie adhérence k terapii, ktoré sú dokladované lepším dosahovaním terapeutických cieľov najmä u starších pacientov, dokumentuje v súčasnosti publikovaná práca v renomovanom časopise kardiológov (61).

Literatúra

1. Rašlová K, Filipová S, Mikeš Z, et al. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých „Lipidový konsenzus – 2“. *Inter Med* 2003;3:10–18.
2. Rašlová K, Tkáč I, Fábryová L, et al. Metodický list racionálnej farmakoterapie: Racionálna liečba dyslipoproteinémií. Marec 2005:36:8.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merzy CN, et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
6. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcome comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;82:438–445.
7. Stone NJ, Blum CB. Management of lipids in clinical practice. Caddo, OK: Professional Communications Inc., 2006:448.
8. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme and reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl.):24F–33F.
9. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes. Not just lipid levels. *JAMA* 2004;292:1365–1367.
10. Nissen SE, Tuzescu EM, Brewer HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1253–1263.
11. Davidson MH. Squalene synthase inhibition: A novel target for the management of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:78–80.
12. Loh HP, Widram JD, Tin L, et al. The effects of initiation and continuation of statin therapy on cholesterol level and all-cause mortality after the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 2007;153:537–544.
13. Kobashigawa JA. Statins in solid organ transplantation: Is there an immunosuppressive effect? *Am J Transplant* 2004;4:1013–1018.
14. Cummings SR, Bauer DC. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000;283:3255–3257.
15. Katz MS. Therapy Insight: potential of statins for cancer chemoprevention and therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:82–89.
16. Laššán Š, Laššánová M, Kriška M, et al. Očakávané prínosy vo vzťahu k riziku pri liečbe statinmi. *Cardiol* 2003;12:85–94.
17. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, et al. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 2000;32:164–176.
18. Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001;358:1383–1385.
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
20. Grundy S. The clinical implications of IDEAL: In the context of recent Intensive Statin Therapy trials. *Medscape Cardiol* 2006;10:1.
21. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. for the METEOR Study Group. Effect of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR trial. *JAMA* 2007;297:1344–1353.
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
23. Kriška M, Mikeš Z. Hypolipidémiká. In: Kriška M, et al. Riziko liekov v medicinskej praxi. Bratislava: SAP 2000:211–221.
24. McKenney J. A Summary of The Report of The National Lipid Association Statin safety Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:1C–52C.
25. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446–1452.
26. Boger RH. Drug interactions of the statins and consequences for drug selection. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2001;39:369–382.

27. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:309–319.
28. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-Comparison Study of the Combination of Ezetimibe and Simvastatin (Vytorin) Versus Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005;149:464–473.
29. Ito MK, Cheung RJ, Gupta EK, et al. Key articles, guidelines and consensus papers relative to the treatment of dyslipidemias – 2005. *Pharmacotherapy* 2006;26:939–1010.
30. Cheigh NH. Diabetes 2007: An update for pharmacists from the 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. *Pharmacy Today* 2007;13:45–59.
31. Hollander P. Endocannabinoid blockade for improving glycemic control and lipids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(2 Suppl. 1):8/S28.
32. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, et al. Fibrates: What have we learned in the past 40 years? *Pharmacotherapy* 2007;27:412–424.
33. Mikeš Z, Kriška M. Klinická farmakológia hypolipidemik. Fibráty. In: Kriška M, et al. *Memorix klinickej farmakológie a liekov*. Bratislava: SAP 2006:263–266.
34. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269–276.
35. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. The BECAIT Trial. *Lancet* 1996;347:849–853.
36. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
37. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233–3240.
38. Vogt A, Kassner U, Hostalek U, et al. Evaluation of the safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:417–425.
39. Reasner C. Rational therapy of mixed dyslipidaemia in a patient with diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007;7:25–30.
40. Lai E, De Lepeleire I, Crumley TM, et al. Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype 1. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:849–857.
41. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090–1098.
42. Adameová A, Kuželová M, Švec P. Nové perspektívne smery v liečbe dyslipidemií. *Česká a slovenská farmacie* 2005;54:103–108.
43. Nissen SE, Tuzcu ME, Brewer BH, et al. for the ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT Inhibition on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1253–1263.
44. Wiklund O. New agents against atherosclerosis tested. Alarming findings, ACAT inhibitors seem to have proatherogenic effects. *Lekartidningen* 2006;103:3270.
45. Ikenoya M, Yoshinaka Y, Kobayashi A, et al. A selective ACAT-1 inhibitor, K-604, suppresses fatty streak lesions in fat-fed hamsters without affecting plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2007;191:290–297.
46. Tall AR. Editorial. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2007;354:1364–1365.
47. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2230.
48. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL – guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:144–153.
49. Bayes M. Gateways to clinical trials. *Methods Find Expt Clin Pharmacol* 2007;29:153–173.
50. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–1316.
51. Tall AR, Ivan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:257–260.
52. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1253–1263.
53. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:1620–1630.
54. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:153–160.
55. Suckling K. The continuing complexities of high-density lipoprotein metabolism in drug discovery and development. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:1133–1136.
56. Mahley RV, Huang N, Weisgraber KH. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. *J Clin Invest* 2006;116:1226–1129.
57. Davidson MH. Squalene synthase inhibition: A novel target for the management of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:78–80.
58. Burnett JR. Drug evaluation: TAK-475 – an oral inhibitor of squalene synthase for hyperlipidemia. *Cur Opin Investig Drugs* 2006;7:850–856.
59. Burnett JR, Watts GF. MTP inhibition as treatment for dyslipidemias: time to deliver or empty promises. *Expert Opin Ther Targets* 2007;2:181–189.
60. Burnett JR. Drug evaluation: The MTP inhibitor JTT-130 as a potential treatment for hyperlipidemia. *Drugs* 2006;9:495–499.
61. Nichols GA, Nag S, Chan W. Intensity of lipid therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment among the elderly before and after the 2004 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel I. *Am Heart J* 2007;154: 554–560.