

Vedlejší účinky farmakoterapie na hladinu lipidů

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Moderní účinná hypolipidemická farmakoterapie obvykle překrývá negativní vliv některých skupin farmak na lipidy. Přesto by určitý negativní účinek některých psychofarmak, antiepileptik, antihypertenziv či hormonální terapie měl být brán v úvahu. V přehledu uvádíme přehled některých lékových skupin vyvolávajících dyslipidemii i přehled farmak, která dyslipidemii ovlivňují pozitivně.

Klíčová slova: cholesterol – triglyceridy – metabolický syndrom – psychofarmaka – antiepileptika – antihypertenziva – hormonální substituční terapie – antikoncepce – antidiabetika

Side effects of pharmacotherapy on lipid levels

Summary: Modern and effective pharmacotherapy for hypolipidemia usually compensates the negative effect of certain groups of drugs on lipid levels. Nevertheless, the fact that some psychotropic, antiepileptic, antihypertensive or hormonal drugs may have a certain negative impact should be taken into consideration. The article provides an overview of some of the drug groups provoking dyslipidemia, as well as an overview of drugs with a positive effect on dyslipidemia.

Key words: cholesterol – triglycerides – metabolic syndrome – psychotropic drugs – antiepileptic drugs – antihypertensive drugs – hormonal replacement therapy – contraception – antidiabetic drugs

Úvod

Moderní farmakoterapie dyslipidemií, zejména statiny, je velmi účinná. To obvykle překrývá negativní a nepochybně výrazně aterogenní efekty některých skupin farmak. Zároveň však platí, že některá farmaka naopak dyslipidemii ovlivňují pozitivně. V přehledu uvádím přehled některých vedlejších účinků farmak na lipidy. Je přitom třeba zdůraznit, že tento přehled nemůže být v rozsahu tohoto článku zcela úplný.

Lipidy a psychofarmaka

Vztahy lipidů a nemocí mozku existují již primárně nezávislé na farmakoterapii. Vyšší cholesterol a méně i triglyceridy predikují špatnou odpověď na léčbu u deprese [1]. Mahadik [2] uvádí, že zejména v časných stádiích schizofrenie je přítomen membránový defekt fosfolipidů, a pacienti mohou být pozitivně ovlivněni dietní suplementací polynenasycenými mastnými kyselinami. U chronické schizofrenie

nelze již tohoto efektu docílit. Každý internista také ví, že mentální anorektiky mají vyšší hladinu cholesterolu, ale patogeneze tohoto příznaku je nejasná. Vyšší hladina cholesterolu je podle Peterse [3] typická pro anxiózní, a ne pro panické poruchy. I Almeida [4] uvádí, že hladina cholesterolu je vyšší u obsesivních a anxiózních depresí, po léčbě SSRI při dobrém efektu léčby klesá.

Psychofarmaka klasicky vyvolávají především změny neurotransmiterové. Efekty souvisejí s membránami, a tak mohou souviset i s primárním lipotropním efektem.

O změnách cholesterolu i triglyceridů po podání psychofarmak pojednává dnes rozsáhlá literatura [5]. S ohledem na pravděpodobnou patogenezi metabolického syndromu by bylo divné, kdyby efekt psychofarmak na vznik obezity a diabetu byl izolovaný. Atypická neuroleptika vyvolávají často změny sérových lipidů. Olanzapin zvyšuje hladinu triglyceridů a inzuli-

nemii [6]. Prokázán byl také vzestup hladiny leptinu. Vzestup hladiny triglyceridů koreluje se vzestupem hmotnosti.

Léky vyvolávající nárůst hmotnosti mají i aterogenní potenciál. Po užívání olanzapinu byly prokázány signifikantně vyšší hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, nižší hladiny HDL-cholesterolu a přítomnost malých denzních LDL částic, vyšší hladina triglyceridů, vyšší TNF α , interleukin 6 a vyšší systolický i diastolický krevní tlak [7,8].

Podle práce Atmacý byla srovnána 4 běžně podávaná atypická neuroleptika. Po 4 týdnech došlo k nejvýraznějšímu vzestupu hladin leptinu a triglyceridů po podávání olanzapinu a klozapinu, střední vzestup byl po podávání quetiapinu a nejmenší po risperidonu [9]. Podle jiné práce vyvolává nejmenší změny užívání ziprasidonu, který nemění hladiny cholesterolu ani triglyceridů [10].

Podle Lindenmayera [11] se glykemie, hladiny cholesterolu a triglyceridů zvýšily po užívání olanzapinu, klozapinu i haloperidolu. Vzestup hladin triglyceridů po atypických neuroleptikách je přítomen u třetiny pacientů. Zvýšení hladiny triglyceridů se projevilo nejvýrazněji po užívání olanzapinu a klozapinu (až o 20 %) [5].

I v oblasti metabolismu lipidů jsou prokázány extrémní vzestupy, analogické závažným hyperglykemiím a těžké ketoacidóze, která vzniká po atypických neuroleptikách [5,12]. Kazuisticky byl popsán [13] vzestup hladiny triglyceridů po podávání zotepinu (až 100krát), který se po vysazení léčby normalizoval.

Novou třídou antipsychotik jsou parciální agonisté dopaminu. Tato významná skupina velmi účinných antipsychotik je dnes reprezentována zejména aripiprazolem [5,14]. Ve studiích byly sledovány i příznivé změny hladiny HDL-cholesterolu, který po aripiprazolu narůstá. Hladiny LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triglyceridů klesají.

Závěrem lze problematiku vztahu lipidů a psychofarmak shrnout takto:

- Mezi hlavními psychiatrickými onemocněním okruhu schizofrenie a lipidovými abnormalitami existují patogeneticky provázané vztahy. Tyto vztahy pravděpodobně souvisejí především s centrálními projevy inzulinorezistence a membránovými lipidy.
- U nemocných, kterým jsou podávána jakákoli psychofarmaka, je třeba monitorovat hladiny jak lipidů, tak glykemie.
- U řady nemocných s hyperlipoproteinemií a diabetem může souviset horší spolupráce v dietní léčbě s centrální inzulinorezistencí. V poslední době však bylo naopak edukací psychotiků dosaženo významné prevence metabolických komplikací. Edukaci psychotiků i pacientů s rizikem dyslipoproteinemie je proto třeba věnovat větší pozornost [5].

Antiepileptika a lipidy

V poslední době výrazně přibývá využití klasických antiepileptik nejen u epilepsie, ale i v psychiatrii zejména u bipolárních poruch. Tyto léky rovněž nejsou metabolicky inertní a vyvolávají některé složky metabolického syndromu. Z antiepileptik byl popsán vzestup hladin cholesterolu i triglyceridů po podávání fenytoinu, karbamazepinu a jeho derivátů, ale ne po barbiturátech. Podobný vzestup byl popsán po užívání valproátu, u nějž je popsán vzestup triglyceridemie a inzulinemie. U dětí se zvyšuje hladina lipidů po podávání valproátu, karbamazepinu i fenobarbitálu. Modernější antiepileptikum topiramat je ve světě testováno i v léčbě obezity (i u nede-presivních). Jeho podávání vede k poklesu nejen hmotnosti, ale i triglyceridů a cholesterolu [5,15].

Mechanismus negativního působení karbamazepinu byl zkoumán i sledováním endogenní tvorby a vstřebávání cholesterolu za použití metody využívající rostlinné steroly. Hladinou čistě rostlinných sterolů lze sledovat vstřebávání cholesterolu a vyšetřením latosterolu jeho endogenní tvorbu [16]. Touto metodou bylo například prokázáno, že součástí metabolického syndromu je porušené vstřebávání cholesterolu s vystupňovanou endogenní syntézou cholesterolu při normální hladině celkového cholesterolu. Karbamazepin nevyvolává podle těchto analýz ani změnu syntézy, ani změnu vstřebávání cholesterolu [17]. Zvyšuje však tvorbu apolipoproteinu B, a tak pravděpodobně i hladiny tzv. malých denzních aterogenních LDL částic. Po karbamazepinu stoupají podle většiny autorů i triglyceridy.

V moderní léčbě bipolárních poruch je více užíváno kombinací s antiepileptiky. U těchto pacientů je vhodné monitorovat lipidogram a glykemii, i když platí, že i o souvislostech podávání antiepileptik s metabolickými odchylkami je známo méně než o metabolických účincích atypických neuroleptik. Používané kombinace an-

tiepileptika a atypického psychofarmaka jsou pravděpodobně výrazně aterogenní a vyvolávají metabolický syndrom [5].

Antidepresiva a lipidy

V poslední době se uvádí přítomnost trvalého zánětu u metabolického syndromu a zánětlivé teorie aterosklerózy a endoteliální dysfunkce. Je zajímavé, že podobný osud potkal i teorie vzniku deprese. Pro depresivní pacienty jsou typické vyšší hladiny cytokinů a spekuluje se o vztahu deprese a zánětu. Dnes je podle řady studií nepochybné [5,18], že deprese je nezávislým rizikovým faktorem aterogeneze, kardiovaskulárních příhod a zejména infarktu myokardu. Efekt antidepresivní léčby souvisí poklesem hladiny cholesterolu [19]. Léčba antidepresiv tedy snižuje hladinu cholesterolu a příznivý účinek na triglyceridy lze očekávat především u těch antidepresiv, po kterých klesá hmotnost – bupropion, tiagnetin a přechodně i SSRI inhibitory [5,20].

Tento výčet by nebyl úplný bez zmínky o diskusi, zda statiny mohou vyvolávat depresivitu a suicidia. Britská analýza Yangova [21] přesvědčivě ukázala, že tendence k suicidalitě po statinech neexistuje, a dokonce doložila, že výskyt nových případů deprese se za léčby statiny snižuje.

Antihypertenziva a lipidy

Mnoho let je známo, že antihypertenziva mohou ovlivňovat pozitivně i negativně inzulinovou senzitivitu. Efekty na dyslipidemie s tím pravděpodobně souvisí. Typicky je uváděn vzestup hladiny triglyceridů po thiazidových diureticích [22]. Betalytika působí na dyslipidemii velmi rozdílně právě podle toho, jak ovlivňují inzulinovou senzitivitu. Přehled těchto efektů je uveden v tab. 1 podle Jacobse [23].

Některá antihypertenziva, zejména ta, která působí také na receptory PPAR (telmisartan), mohou pozitivně ovlivňovat i dyslipidemii [24].

Nejvyšší vzestup inzulinové senzitivity vyvolávají centrálně působící blokátory imidazolinových receptorů. Po těchto lécích byl mimo jiné prokázán i pokles hmotnosti [24]. Moxonidin a rilmenidin [25] v experimentu také snižují hladiny triglyceridů (o 20, resp. o 21 %) a cholesterol (o 29 %, resp. o 27 %). Ve stejném upořádání čistý α 2-adrenergní blokátor neměl tento efekt. Bylo prokázáno, že tento efekt není centrální a že vazba na I1-receptory se odehrává i v játrech. Intraortální podání moxonidinu redukovalo plazmatické triglyceridy o 23 % během 10 minut. Je blokována přímo jaterní sekrece triglyceridů. Klinicky však nebyl u člověka efekt na lipidy ve studiích prokázán [26,27]. Blokátory imidazolinových receptorů mají tedy v experimentu hypolipidemické účinky a v klinickém efektu jsou pravděpodobně, co do ovlivnění lipidů, neutrální. Kalciové blokátory, AT₁-blokátory a ACE-inhibitory dyslipidemii významně neovlivňují.

Kontraceptiva, HRT a lipidy

Starší formy antikoncepce měly negativní efekty na lipidy. Modernější preparáty mají srovnatelný a příznivý efekt na lipidy. Kombinace ethinylestradiolu (20 mg) a drospirenonu (3 mg) při srovnání s kombinací estradiolu (20 mg) a desogestrelu (150 mg) snižují signifikantně a stejně LDL-cholesterol a zvyšují HDL-cholesterol [28].

Kontraceptiva pozitivně ovlivňují dyslipidemii také u pacientek se syndromem polycystických ovaríí [22]. Výhodná je i kombinace kontraceptiva se statinem. Sniží se celkový cholesterol i testosteron. Oba tyto efekty se zvýší právě kombinací se statinem. Nedochozí při tom ke změnám hladin triglyceridů [29]. Kontraceptiva jsou tedy důležitou součástí léčby syndromu polycystických ovaríí, snižují jeho aterogenní profil.

Metaanalýza 107 studií s HRT ukázala, že hladina LDL-cholesterolu byla snížena v průměru o 15,7 % [30]. Vy-
znaný hypocholesterolemický účinek

Tab. Metabolické změny vyvolané betalytiky.

lék	Betalytika a inzulinová senzitivita			
	inzulinová senzitivita	triglyceridy	HDL-cholesterol	cholesterol
propranolol	-33 %	+25 %	-10 %	+9 %
metoprolol	-21 %	+30 %	-7 %	-1 %
atenolol	-22 %	+18 %	-9 %	-
pindolol	-17 %	-	-	-
karvediol	+13 %	-	-	-
celiprolol	+35 %	-15 %	-5 %	-

byl zaznamenán i při intranazálním podání estrogenů ženám s hypercholesterolemií. V téže studii neměl raloxifen žádný negativní účinek na hladinu lipidů [31]. Po jiném hormonálním analogu tamoxifenu byly naopak vzácně popsány extrémní vzestupy triglyceridů [32]. Extrémní vzestupy lipidů byly popsány i po estrogenovém analogu klomifenu používaném k indukci ovulace [33].

HRT s obsahem norethidron-acetátu zlepšuje hladinu LDL-cholesterolu více než s obsahem medroxyprogesteron-acetátu [34]. V této studii nedošlo ke změnám hladin triglyceridů a LDL-cholesterolu. Jak HRT, tak moderní formy antikoncepce tedy lipidy ovlivňují pozitivně.

Antidiabetika a lipidy

Efekt antidiabetik i inzulinu je svázán historicky především s poklesem glykemie, na který je vázán pokles hladiny triglyceridů. Novější antidiabetika však mají také specifický efekt na lipidy.

To platí zejména o inzulinových senzitizerech, u nichž jsou ale přítomny významné rozdíly mezi oběma používanými preparáty. Pioglitazon je vlastně kombinovaný PPAR α a PPAR γ senzitizer, zatímco rosiglitazon je čistý γ -senzitizer [35]. Proto se oba léky zásadně liší v efektu na lipidy. Rosiglitazon obvykle zvyšuje hladinu triglyceridů, a pioglitazon má naopak komplexní vazoprotektivní efekt – významně snižuje triglyceridy a zvyšuje HDL-cholesterol [36]. Pioglitazon navíc významně

na rozdíl od rosiglitazonu snižuje i postprandiální hyperlipidemii [37].

Nové antidiabetikum vildagliptin, působící prodloužením účinku endogenního glucagonlike peptidu 1, snižuje triglyceridy, celkový cholesterol, LDL-cholesterol o 9–16 % a zvyšuje HDL-cholesterol o 9 % při srovnatelném efektu na glykemie jako rosiglitazon. Významné je také, že je hmotnostně neutrální [38].

Zajímavé je, že nová velmi významná skupina analog inkretinů (např. exenatid) může snižovat hladiny statinů. Nemá však negativní efekt na lipidy [39].

Závěr

Dyslipidemie jsou dnes snadno léčitelné několika skupinami hypolipidemik. Hladiny lipidů mohou však být ovlivňovány mnoha skupinami běžně užívaných farmak. Při indikaci farmakoterapie je samozřejmě především třeba přihlížet k jejich hlavnímu účinku. Významnou atherogenní některých léků ze skupiny např. antipsychotik či antiepileptik je možno eliminovat důslednou edukací v životním stylu nebo monitorováním lipidů a včasným nasazením hypolipidemik. Při volbě dalších skupin léků, jako například antikoncepce či HRT, je možno přihlížet k pozitivním efektům na lipidy podobně jako u některých antihipertenziv. Významné je také pozitivní ovlivnění dyslipidemie některými antidiabetiky.

K pozitivnímu či negativnímu efektu na hladiny lipidů je tedy třeba věnovat

pozornost u celé řady skupin farmak. Je zajímavý i vývoj, jaký moderní farmakoterapie zaznamenává. Zejména novější typy antidiabetik, kontraceptiv a hormonální substituční terapie mají pozitivní účinek na lipidy.

Literatura

- Papakostas GI et al. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 146–151.
- Mahadik SP, Evans DR. Is schizophrenia a metabolic brain disorder? Membrane phospholipid dysregulation and its therapeutic implications. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 85–102.
- Peters H et al. Serum cholesterol level comparison: control subjects, anxiety disorder patients, and obsessive-compulsive disorder patients. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 557–562.
- Almeida-Montes LG et al. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 371–377.
- Svačina Š. Metabolické účinky psychofarmak. Praha: Triton 2004.
- Melkersson KI et al. Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 742–749.
- Almeras A et al. Development of an atherogenic metabolic risk. Profile associated with the use of some atypical neuroleptics. *Proc North Am Assoc Obesity* 2001; 54: 46.
- Bettinger TL et al. Olanzapine induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 865–867.
- Atmaca M et al. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 598–604.
- Cohen S et al. Weight, lipids, glucose, and behavioral measures with ziprasidone treatment in a population with mental retardation. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 60–62.
- Lindenmayer JP et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290–296.
- Šmahelová A. Akutní komplikace diabetu. Praha: Triton 2006.
- Wetterling T. Hyperlipidemia – side-effect of the treatment with an atypical antipsychotic (zotepine)? *Psychiatr Prax* 2002; 29: 438–440.
- McGavin JK, Goa KL. Aripiprazole. *CNS Drugs* 2002; 16: 779–786.
- Appolinario JC et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004; 10: MT50–MT52.
- Šmahelová A et al. Significance of plant sterols in diabetes. *Vnitř Lék* 2004; 50: 147–152.
- Bramswig S et al. Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H704–H716.
- Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976–1980.
- Sonawalla SB et al. Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics* 2002; 43: 310–316.
- de Zwaan M, Nutting DO. Effect of fluvoxamine on total serum cholesterol levels during weight reduction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 346–348.
- Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1926–1932.
- Svačina Š et al. Metabolický syndrom. Praha: Triton 2006.
- Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Anti-hypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258–1265.
- Svačina Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. Praha: Triton 2006.
- Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline receptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1009: 251–261.
- Scemama M, Fevrier B, Beucler I et al. Effects of rilmenidine (hyperium) on lipid balance in hyperlipidemic hypertensive patients. Randomized, controlled, double-blind 8-week study vs captopril in parallel groups. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1996; 45: 595–601.
- Widimsky J, Sirotiakova J. Efficacy and tolerability of rilmenidine compared with isradipine in hypertensive patients with features of metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1287–1294.
- Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 microg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2005; 71: 409–416.
- et al. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial 2007; 92: 456–461.
- et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. 2006; 8: 538–554.
- Engin-Ustun Y et al. Effects of intranasal 17beta-estradiol and raloxifene on lipid profile and fibrinogen in hypercholesterolemic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. 2006; 22: 676–679.
- Alagozlu H et al. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridaemia and acute pancreatitis 2006; 26: 297–302.
- Gillett MJ, Burnett JR, Yeap D. Clo-miphen-associated combined hyperlipidemia: a case report. *J Reprod Med* 2006; 51: 587–590.
- Tugrul S et al. Comparison of two forms of continuous combined hormone replacement therapy with respect to metabolic effects 2007; 275: 335–339.
- Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a jaderné receptory PPAR. Praha: Grada 2005.
- Haberbosch W. Effects of Thiazolidinediones on Dyslipidemia in Patients with Type 2 Diabetes. Are All Equally Vasoprotective? 2007; 32: 51–57.
- Chappuis B et al. Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized crossover study. 2007; 8: Epub.
- Rosenstock J et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. 2007; 30: 217–223.
- Kothare PA et al. Exenatide effects on statin pharmacokinetics and lipid response. 2007; 45: 114–120.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacinass@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 1. 4. 2007