

# Vplyv pridania fytosterolu ku hypolipidemickej liečbe statínom na veľkosť lipoproteínových partikúl u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom

Andrej Dukát<sup>1</sup>, Ján Gajdošík<sup>2</sup>, Peter Sabaka<sup>1</sup>, Dávid Baláž<sup>1</sup>, Lucia Mistríková<sup>3</sup>, Stanislav Oravec<sup>1</sup>, Peter Gavorník<sup>1</sup>, Ľudovít Gašpar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

<sup>2</sup> Neštatná ambulancia pre dospelých v Nových Zámkoch, Slovenská republika, vedúci pracovník prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.

<sup>3</sup> Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice, Slovenská republika, predseda predstavenstva MUDr. František Sabol, PhD.

## Súhrn

Napriek významným pokrokom v diagnostike a liečbe kardiovaskulárných ochorení ich globálne riziko a proporcia ich klinických foriem zostáva veľmi vysoká. Veľká časť pacientov stále nedosahuje potrebné požadované cieľové hodnoty lipidov v sére, i napriek liečbe statínom. Nízka je adherencia na preventívne programy s fyzickým tréningom a diétou, takže patologický proces aterosklerózy u nich pokračuje. Jednou z možností liečby by mohla byť aj kombinovaná hypolipidemická liečba. V práci sme stanovovali veľkosť lipoproteínových partikúl pomocou metódy Lipoprint u pacientov liečených monoterapiou statínom s pridaním fytosterolu do liečby. Lipoproteínový profil sa u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom počas kombinovanej liečby zmenil a jeho priaznivejšie ovplyvnenie by mohlo viesť ku zníženiu ich reziduálneho rizika.

**Kľúčové slová:** fytosteroly – hypolipidemiká – kardiovaskulárna farmakoterapia – lipoproteíny – statíny

## The effect of adding phytosterol to hypolipidemic therapy with statins on the size of lipoprotein particles in patients with very high cardiovascular risk

### Summary

Despite significant improvement in the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases their global risk and proportion of their clinical forms remains very high. Still the large part of the patients cannot reach the estimated target lipid levels despite statin therapy. Low adherence to preventive programmes with physical training and diet leads to progression of the pathological process of atherosclerosis. One possible therapeutic approach could be the combined hypolipidemic treatment. In this context we followed-up the size of lipoprotein particles among very high risk patients on statin monotherapy, where phytosterole was added. Lipoprotein profile among very high risk patients during combined therapy lead to improvement and therefore may contribute to lowering of their residual risk.

**Key words:** cardiovascular pharmacotherapy – phytosterols – hypolipidemics – lipoproteins – statins

## Úvod

Aj keď v posledných desaťročiach došlo ku významným pokrokom v diagnostike a liečbe kardiovaskulárných ochorení, naďalej zostáva vysoké globálne riziko týchto ochorení a aj proporcia nedetekovaných jej subklinických foriem. Svoj dopad to má aj na mortalitu, ktorá na

Slovensku patrí už dlhodobo vôbec k najvyšším v Európe. Veľký význam pre naše vedomosti o stave kardiovaskulárnej morbidity i mortality predstavujú epidemiologické štúdie [1,2]. Umožnili zahájiť aj cieľenú kardiovaskulárnu intervenciu [3]. Avšak tiež ukázali, že veľká časť pacientov nedosahuje potrebné požadované cieľové

hodnoty parametrov podľa odporúčaní, nie je schopná dlhodobu dodržať plány liečby, polovica neadheruje na cielené sekundárne preventívne liečebné programy a aj u tých, ktorí sú liečení, patologický proces základného ochorenia aterosklerózy ďalej progreduje [4]. Naďalej zostáva u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom veľmi vysoké reziduálne riziko [5,6]. Z hľadiska sekundárnej prevencie dyslipidémie základom liečby vysokorizikových pacientov sú statíny [7], ale ukazujú sa aj iné možnosti – kombinovaná hypolipidemická liečba [8].

### Súbor pacientov a metódy

Epidemiologické sledovanie „First Step“ sledovalo vzorku 171 pacientov s 87 % už diagnostikovanou dyslipidémiou v minulosti a s 13 % novozistených pacientov s touto diagnózou z ambulancií všeobecného lekára pre dospelých, 96 žien (56 %) a 75 mužov (44 %) s priemerným vekom 55,5 roka. Priemerný BMI mali pacienti 28,24 a obvod pásu mali v priemere 95,5 cm. V liečbe na odporúčanej diéte bolo 73 % pacientov a 36 % pacientov bolo vo veľmi vysokom a vysokom kardiovaskulárnom riziku (SCORE risk) a boli aj liečení statínom. Pacienti boli liečení atorvastatínom, pričom priemerná dávka u liečených pacientov vo vzorke bola 20 mg atorvastatínu denne. Až celých 18 % pacientov vo vysokom riziku bolo napriek poučeniam lekárov aj fajčiarmi. Pacienti boli sledovaní v ambulanciách svojich praktických lekárov raz štvrtročne, kedy boli sledované jednotlivé merateľné rizikové faktory a podľa ich výsledkov bola aj upravovaná ich medikamentózna liečba.

Zo základného súboru bola vybraná skupina 29 mužov s prítomným veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom (všetko predstavovali pacienti už po prekonanej kardiovaskulárnej príhode), u ktorých napriek liečbe uvedeným statínom a dávke nedošlo ku dosiahnutiu požadovaných cieľových hladín podľa našich národných

odporúčaní pre liečbu hyperlipidémie a mali vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. Charakteristiky sledovaného súboru sú uvedené v nasledujúcom prehľade.

### Charakteristiky sledovaného súboru pacientov

- n = 29 (M)
- vek: 62,5 ± 9,6 roka
- BMI: 26,1 ± 3,75
- obvod pásu: 97,5 ± 8,5 cm
- krvný tlak: 142,5 ± 4,5/86,5 ± 3,5 mm Hg
- dĺžka trvania kardiovaskulárneho ochorenia: 8,6 ± 6,25 roka
- liečba statínom: (atorvastatín 20 mg denne)
- liečba fytosterolom: (800 mg 2krát denne)
- trvanie kombinovanej liečby statín + fytosterol: 12 ± 1 týždňov

U všetkých bolo realizované stanovenie veľkostí subfrakcií lipoproteínových partikul podľa popísanej metódy Lipoprint Quantimetrics USA, ktorá FDA doporučila na meranie v biologických systémoch v praxi [9,10].

Sledované lipidové parametre boli štatisticky vyhodnotené neparametrickými testami podľa Kruskala-Wallisa a podľa Dunna.

Štúdia First step bola schválená Etickou komisiou a všetci zúčastnení podpísali písomný informovaný súhlas.

### Výsledky

Kombinovaná hypolipidemická liečba statínom a fytosterolom v kontrole dyslipidémie ukázala na niektoré možné výhody, než sú pri monoterapii statínom. Výsledky z merania veľkostí jednotlivých lipoproteínových častíc sú uvedené v tab.

Už krátkodobá liečba v kombinácii viedla ku významnému ovplyvneniu nielen celkovej hladiny LDL-cholesterolu, ale najmä malých denzných partikul. Liečbou sa dosiahlo aj ovplyvnenie VLDL a veľkých IDL-častíc, ktoré tiež predstavujú aterogénny potenciál. Za priaznivý ukazovateľ možno tiež hodnotiť aj mierne zvýšenie celkovej hladiny HDL-cholesterolu v tejto sledovanej skupine pacientov.

Po 3 mesiace trvajúcej liečby sme nezaznamenali zmeny v hodnotách krvného tlaku, ani v somatometrických ukazovateľoch. Znásanlivosť hodnotená pomocou dotazníku ukázala, že kombinovaná liečba bola dobre tolerovaná. Až 61 % ju hodnotilo výborne, 25 % ako veľmi dobrú a 12 % ako dobrú. Vedľajšie nežiaduce účinky hlásili 4 pacienti (1 cefalgia, 1 hnačka a 2 únavu a bolesť svalov). Tieto príznaky však nevedli týchto pacientov ku potrebe prerušenia liečby.

### Diskusia

Epidemiologické, klinické, genetické a experimentálne štúdie celkom konzistentne preukázali, že zvýšený LDL-cholesterol je spojený s aterosklerózou a zvýšeným rizikom ICHS. Tento kauzálny vzťah bol opakovane potvrdený i v známej Framinghamskej štúdii [11]. Dokázalo tiež, že riziko kardiovaskulárných príhod stúpa

**Tab. Lipidy a veľkosti lipoproteínových častíc pri kombinovanej liečbe statínom a fytosterolom pred a po 3-mesačnej liečbe**

| parameter           | priemery ± SD (g/dl) |                | p       | štatistická významnosť |
|---------------------|----------------------|----------------|---------|------------------------|
|                     | 1 (n = 29)           | 2 (n = 29)     |         |                        |
| VLDL                | 26,71 ± 6,988        | 23,20 ± 5,011  | < 0,001 | **                     |
| veľké IDL           | 26,53 ± 4,042        | 24,40 ± 3,731  | < 0,05  | *                      |
| stredné IDL         | 17,73 ± 2,710        | 18,00 ± 2,673  | > 0,05  | NS                     |
| malé IDL            | 16,67 ± 5,052        | 17,47 ± 4,809  | > 0,05  | NS                     |
| LDL                 | 125,6 ± 22,72        | 119,53 ± 21,31 | < 0,001 | **                     |
| veľké LDL (LDL 1)   | 43,53 ± 11,388       | 44,47 ± 9,546  | > 0,05  | NS                     |
| stredné LDL (LDL 2) | 14,27 ± 6,341        | 14,93 ± 4,234  | > 0,05  | NS                     |
| malé LDL (LDL 3-7)  | 0,53 ± 0,743         | 0,25 ± 0,11    | < 0,001 | **                     |
| HDL                 | 46,05 ± 11,22        | 48,04 ± 12,40  | < 0,05  | *                      |

lineárne so stúpajúcou hodnotou LDL-cholesterolu. Medicína dôkazov jasne preukázala prospešnosť hypolipidemickej liečby statínmi pre pacientov s vysokým a veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom [12], napriek tomu v klinickej praxi existujú veľmi veľké rezervy [13].

Napriek statínovej liečbe pretrvávajú však u vysokorizikových pacientov reziduálne kardiovaskulárne riziko. Znamená to, že u pacienta dôjde ku výskytu závažnej kardiovaskulárnej príhody napriek liečbe statínom (v štandardnej, alebo intenzifikovanej dávke), vyskytne sa aj u pacientov, ktorí dosiahli liečbou požadované cieľové hodnoty, a aj u tých, ktorí boli na optimálnej liečbe vrátane antihypertenzív, antitrombotík, hypolipidemík a dodržiavaní štýlu života [5]. Reziduálne kardiovaskulárne riziko predstavuje závažný problém, nakoľko aj napriek farmakoterapii statínmi i vo vysokých denných dávkach je stále vysoké. Problémom monoterapie je aj vysoká interindividuálna variabilita odpovede na statíny v percentuálnom znížení LDL-cholesterolu. Monoterapia statínmi nedokáže udržať trvalo cieľové hodnoty lipidov. Podaním statínu sa významne zníži endogénna syntéza cholesterolu, ktorá je však kompenzovaná významne zvýšenou absorpciou cholesterolu z čreva. Logicky je teda odôvodnená kombinácia hypolipidemík na dosiahnutie potrebného aditívneho účinku, ktorej výsledky už priniesla aj medicína dôkazov v súčasnosti [8].

Komplexnejším ovplyvnením viacerých komponentov lipidového spektra a ich podielu na celkovom aterogénnom potenciáli je možné očakávať od kombinácie hypolipidemík aj zníženie vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u vybraných vysokorizikových pacientov [14].

## Záver

U malej nami sledovanej skupiny pacientov už po prekonanej závažnej kardiovaskulárnej príhode sú napriek liečbe statínom u nich prítomné znaky aterogénnej dyslipidémie pri presnejšej analýze ich lipoproteínového spektra.

V liečbe tejto skupiny pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom okrem dokázaných známych nefarmakologických možností liečby, ako sú diéta, úprava nadhmotnosti a telesné cvičenie, je hneď na začiatku už indikovaná hypolipidemická liečba statínom [12]. Ukazuje sa však, že monoterapia statínmi nemusí v tejto skupine pacientov plne postačovať (ani pri intenzifikácii liečby vysokými dávkami statínu). Liečba na ovplyvnenie spektra aterogénnej dyslipidémie si bude zrejme vyžadovať aj kombinovanú hypolipidemickú liečbu.

Kombinovaná liečba statínom a fytosterolom viedla ku zlepšeniu lipidového profilu, predovšetkým ku priaznivému ovplyvneniu najaterogénnejších lipoproteínových partikul. Oproti monoterapii statínom liečba priniesla i aditívny benefit, keďže obe modalities liečby pôsobia na iných miestach v regulácii hladín lipidov v sére.

Liečbu fytosterolmi je možné zahájiť aj v prípadoch statínovej intolerancie, alebo nízkej adherencie na statínovú liečbu [15]. V skupine nami sledovaných vysokorizikových pacientov bola liečba efektívna a pacientmi dobre tolerovaná.

*Práca bola podporená grantom „First step Actavis Slovakia“.*

## Literatúra

- Štulc T, Šnejdrlová M, Češka R. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v běžné klinické praxi: lze dosáhnout zlepšení? Vnitř Lék 2014; 60(11): 931–936.
- Vrablík M, Chmelík Z, Lánská V. Kardiovaskulární rizikový profil u 40letých mužů a 50letých žen v České republice: výsledky průřezové studie. Vnitř Lék 2014; 60(11): 991–998.
- Rosolová H, Nussbaumerová B. Markery reziduálního kardiovaskulárního rizika. Vnitř Lék 2014; 60(11): 937–941.
- Kones R. Reducing residual risk: modern pharmacotherapy meets old-fashioned lifestyle and adherence improvement. Ther Adv Cardiovasc Dis 2013; 7(3): 169–182.
- Fruchart JCh, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. Diab Vasc Dis Res 2008; 5(4): 319–335.
- Dukát A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko — závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. Cardiol 2008; 17(6): 229–233.
- Hradec J, Bultas J, Kmínek A et al. How are statins used in the Czech Republic? STEP survey – results. Cor Vasa 2011; 53(10): 527–534.
- Špinar J, Špinarová L, Vitovec J. Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). Vnitř Lék 2014; 60(12): 1095–1101.
- Oravec S, Dukát A, Reinoldová O et al. Zmeny v lipoproteínovom spektre pri končatinovo-cievnej ischemickej chorobe. Vnitř Lék 2010; 56(6): 620–623.
- Oravec S, Dukát A, Gavorník P et al. Lipoproteínový profil séra pri novozistenej artériovej hypertenzii. Úloha aterogénnych lipoproteínov v patogeneze ochorenia. Vnitř Lék 2010; 56(9): 967–971.
- Andersson Ch, Lyass A, Vasan R et al. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. Am Heart J 2014; 168(6): 878–883.
- Jhamnani S, Patel D, Heimlich L et al. Meta-Analysis of the Effects of Life-style Modifications on Coronary and Carotid Atherosclerotic Burden. Am J Cardiol 2015; 115(2): 268–275.
- Rodriguez F, Olufade T, Heithoff K et al. Frequency of High-Risk Patients Not Receiving High-Potency Statin (from a Large Managed Care Database). Am J Cardiol 2015; 115(2): 190–195.
- Goliasch G, Oravec S, Blessberger H et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age ( $\leq 40$  years of age). Eur J Clin Invest 2012; 42(6): 631–636.
- Panza GA, Taylor BA, Roman W et al. Changes in Muscle Strength in Patients With Statin Myalgia. Am J Cardiol 2014; 114(8): 1215–1216.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP  
✉ andrej.dukat@sm.unb.sk

II. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika  
**www.unb.sk**

Doručeno do redakce 28. 2. 2015

Přijato po recenzii 8. 4. 2015