



## Původní sdělení | Original research article

# Kombinační léčba smíšené dyslipidemie u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a změny cílových hodnot lipidů a aterogenního indexu plazmy

(Combined therapy of mixed dyslipidemia in patients with high cardiovascular risk and changes in the lipid target values and atherogenic index of plasma)

**Hana Rosolová<sup>a</sup>, Milada Dobiášová<sup>b</sup>, Vladimír Soška<sup>c</sup>, Vladimír Bláha<sup>d</sup>, Richard Češka<sup>e</sup>, Barbora Nussbaumerová<sup>a</sup>, Terezie Pelikánová<sup>f</sup>, Miroslav Souček<sup>g</sup>**

<sup>a</sup> Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

<sup>b</sup> Fyziologický ústav České akademie věd, Praha, Česká republika

<sup>c</sup> Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

<sup>d</sup> Klinika gerontologická a metabolická, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

<sup>e</sup> III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

<sup>f</sup> Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

<sup>g</sup> II. interní klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 30. 10. 2013

Přepřacován: 16. 1. 2014

Přijat: 19. 1. 2014

Dostupný online: 12. 3. 2014

## Klíčová slova:

Aterogenní index plazmy

(AIP =  $\log[\text{triglyceridy}/\text{HDL cholesterol}]$ )

Kombinační léčba upravující lipidy

Smíšená dyslipidemie

## SOUHRN

**Cíl:** Zhodnotit bezpečnost a účinnost kombinace hypolipidemik (statin + fenofibrát) na lipidový profil včetně aterogenního indexu plazmy (AIP =  $\log[\text{TG}/\text{HDL-C}]$ ) u pacientů s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem a smíšenou dyslipidemií.

**Metoda:** Do studie bylo zařazeno celkem 81 pacientů (53 mužů, 28 žen;  $60 \pm 9,8$  roku). Smíšená dyslipidemie byla definována jako přítomnost dvou z následujících tří abnormálních hodnot: LDL cholesterol (C)  $> 2,5$  mmol/l, HDL-C  $< 1,0$  mmol/l u mužů a  $< 1,3$  mmol/l u žen, triglyceridy (TG)  $> 1,7$  mmol/l. Celkové KV riziko bylo stanoveno podle současných evropských doporučených postupů. Léčba fenofibrátem (160–267 mg) + atorvastatinem (10–20 mg) nebo simvastatinem (20–40 mg) byla indikována na dobu šesti měsíců. Muži i ženy byli stratifikováni podle kategorií rizika stanovených pomocí AIP: AIP  $< 0,11$  (nízké riziko), AIP  $> 0,21$  (vysoké riziko).

**Výsledky:** Přibližně u třetí čtvrtin pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem a s diagnózou smíšené dyslipidemie ( $n = 81$ ) byla nalezena porucha metabolismu glukózy (44 % mělo diabetes 2. typu, 30 % poruchu glykemie nalačno). Šestiměsíční kombinační léčba snížila statisticky významně hodnoty LDL-C (o 29 %) a TG (o 40 %), ale zvýšení HDL-C (o 3 %) významné nebylo. Do konce studie dosáhlo cílových hodnot LDL-C ( $< 2,5$  nebo  $< 1,8$  mmol/l) 47 % mužů a 57 % žen, cílových hodnot non-HDL-C  $< 2,6$  mmol/l bylo dosaženo u 14 % mužů a 37 % žen. U většiny pacientů byl pozorován i statisticky významný pokles AIP (počet pacientů s AIP ukazujícím na vysoké riziko se snížil z 87 % na 47 % u mužů a ze 71 % na 25 % u žen).

**Adresa:** Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory, e-mail: [rosolova@fnplzen.cz](mailto:rosolova@fnplzen.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.01.003

**Závěr:** Kombinační léčba hypolipidemiky vedla k významnému zlepšení lipidového profilu, zvláště hodnot LDL-C, TG, non-HDL-C i AIP. Zdá se, že aterogenní index plazmy je velmi užitečný ukazatel KV rizika u pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem, smíšenou dyslipidemií a poruchou metabolismu glukózy. U těchto pacientů je nutno provádět intenzivnější léčbu.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the safety and efficacy of combined lipid-modifying agents (statin + fenofibrate) on plasma lipid profile including the atherogenic index of plasma (AIP =  $\log[\text{TG}/\text{HDL-C}]$ ) in patients at high and very high cardiovascular (CV) risk and mixed dyslipidemia.

**Method:** A total of 81 patients (53 males, 28 females;  $60 \pm 9.8$  years) were included. Mixed dyslipidemia was defined as having 2 of the following 3 lipid abnormalities: LDL-cholesterol (C)  $>2.5$  mmol/l, HDL-C  $<1.0$  mmol/l in males and  $<1.3$  mmol/l in females, triglycerides (TG)  $>1.7$  mmol/l. Global CV risk was estimated according to the current European guidelines. Management with fenofibrate (160–267 mg) + atorvastatin (10–20 mg) or simvastatin (20–40 mg) was indicated for 6 months. Males and females were stratified according to the AIP risk categories: AIP  $<0.11$  (low risk), AIP  $>0.21$  (high risk).

**Results:** About 3/4 of high or very high CV risk patients with mixed dyslipidemia ( $n = 81$ ) suffer from impaired glucose metabolism (44% had type 2 diabetes, 30% had impaired fasting glucose). Six-month combined therapy reduced LDL-C (by 29%) and TG (by 40%) significantly, but the increase of HDL-C (by 3%) was not significant. There were 47% of males and 57% of females who achieved the target LDL-C levels ( $<25$  or  $<1.8$  mmol/l) and 14% of males and 37% of females who received non-HDL-C  $<2.6$  mmol/l at the end of the study. Also AIP was decreased significantly in majority of the patients (high risk AIP decreased from 87% to 47% of males and from 71% to 25% of females).

**Conclusion:** The combined lipid-modifying therapy led to a significant improvement of the plasma lipid profile, particularly of LDL-C, TG, non-HDL-C and AIP. Atherogenic index of plasma seems to be a very useful marker of CV risk in high and very high CV risk patients with mixed dyslipidemia and glucose abnormalities. More intensive management is needed in those patients.

## Keywords:

Atherogenic index of plasma

(AIP =  $\log[\text{triglycerides}/$

HDL cholesterol])

Combined lipid-modifying therapy

Mixed dyslipidemia

## Úvod

Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) na podkladě aterosklerózy (např. s infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou, chronickou ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin atd.) nebo osoby s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) prokázaným invazivním nebo neinvazivním vyšetřením, pacienti s diabetes mellitus (DM) a s jedním nebo více rizikovými KV faktory a/nebo subklinickým orgánovým poškozením, pacienti s těžkým chronickým onemocněním ledvin nebo osoby v primární prevenci KVO s absolutním rizikem fatálních KV příhod  $\geq 10$  % podle tabulek rizika SCORE jsou považováni za pacienty s velmi vysokým KV rizikem. Diabetici bez KV rizikových faktorů nebo subklinického orgánového poškození, osoby se středně těžkým chronickým onemocněním ledvin, výrazně zvýšenými rizikovými faktory nebo celkovým KV rizikem  $\geq 5$  % a  $< 10$  % v primární prevenci KVO jsou považováni za pacienty s vysokým KV rizikem. Všechny tyto pacienty s velmi vysokým nebo vysokým rizikem je nutno motivovat ke změně životního stylu (hlavně k zanechání kouření, ke konzumaci zdravé stravy, k pravidelné fyzické aktivitě a omezení nebo kompenzaci stresu) spolu se zahájením farmakoterapie klasických rizikových faktorů. Cílem jsou hodnoty krevního tlaku pod 140/90 nebo kolem 130/80 mm Hg (při individualizované léčbě) a LDL cholesterolu (C)  $< 2,5$  mmol/l u pacientů s vysokým KV rizikem a LDL-C  $< 1,8$  mmol/l nebo snížení hodnot LDL-C na  $\geq 50$  % u pacientů s velmi vysokým rizikem. Přítomná obezita a DM vyžadují intenzivní léčbu [1]. Podle Evropských doporuče-

ných postupů pro léčbu dyslipidemií (2011), které přijala Česká společnost pro aterosklerózu, je nutno u pacientů s vysokým nebo velmi vysokým rizikem vyšetřit i další lipidové frakce [2]. Pro smíšenou dyslipidemii, definovanou zvýšenými hodnotami triglyceridů (TG) plus sníženou hodnotou HDL-C, se používá termín aterogenní dyslipidemie. Tento typ dyslipidemie je spojen s inzulinovou rezistencí a je součástí metabolického syndromu a často i DM 2. typu. Aterogenní dyslipidemie je považována za hlavní zdroj reziduálního vaskulárního rizika u pacientů, kteří dosáhli, hlavně díky léčbě statiny, cílových hodnot LDL-C. I když studie PROCAM prokázala, že zvýšená hodnota TG zvyšuje riziko KVO nezávisle na hodnotě LDL-C [3], nezmiňují evropské doporučené postupy jako hlavní cíle léčby ani plazmatické hodnoty TG, ani HDL-C, a to ani u pacientů s dyslipidemií a vysokým KV rizikem. Dosažení optimálních plazmatických hodnot TG nalačno  $< 1,7$  mmol/l a HDL-C  $> 1,3$  mmol/l u žen a  $> 1,0$  mmol/l u mužů lze považovat za sekundární nebo fakultativní cíle, zvláště u nemocných s metabolickým syndromem a/nebo DM 2. typu [2]. Podle doporučených postupů National Cholesterol Education Program (NCEP) III i evropských doporučených postupů je třeba u pacientů se zvýšenou hodnotou TG a středně vysokým KV rizikem stanovit a snížit hodnoty non-HDL-C na  $< 3,3$  mmol/l a apolipoproteinu B (apo B)  $< 0,9$  g/l [4]. U pacientů s DM 2. typu a s velmi vysokým KV rizikem, u nichž bylo dosaženo doporučené cílové hodnoty LDL-C  $< 1,8$  mmol/l, představuje snížení non-HDL-C na  $< 2,6$  mmol/l a apo B na  $< 0,8$  g/l sekundární cíle.

Před několika lety navrhli Dobiášová a Fröhlich tzv. aterogenní index plazmy (AIP =  $\log[\text{TG}/\text{HDL-C}]$ ), který bere v úvahu význam plazmatických koncentrací TG a HDL-C

a který vychází z poznatků laboratorních vyšetření o mechanismech regulace velikosti lipoproteinů v obecné populaci [5,6]. Tento index ukazuje, že logaritmická transformace molárních koncentrací TG a HDL-C těsně souvisí s velikostí částic HDL-C, LDL-C a VLDL-C, které jsou dnes považovány za novou generaci ukazatelů KV rizika a definují aterogenní genotyp plazmy přesněji než klasické biochemické ukazatele, tedy celkový cholesterol, LDL-C, HDL-C, TG, apo A, apo B atd. Uvedená vyšetření jsou sice časově náročná a nákladná a jejich výsledky nelze vyjádřit jedním číslem, nicméně AIP lze použít k monitorování aktuálního lipoproteinového profilu a k predikci KV rizika [7,8].

V naší studii jsme se zaměřili na pacienty se smíšenou dyslipidemií a s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem, léčené kombinací statinu a fenofibrátu. Cílem studie bylo zhodnotit bezpečnost a účinek této kombinační léčby na jednotlivé složky lipidového spektra i AIP.

## Metoda

Studie byla provedena před několika lety v šesti lipidových ambulancích (na II. interní klinice Fakultní nemocnice v Plzni, na Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, na III. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, v Centru diabetologie pražského Institutu klinické a experimentální medicíny, na II. interní klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a na Klinice gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice v Hradci Králové). Do studie byli zařazeni pacienti splňující dvě kritéria: za první, vysoké nebo velmi vysoké KV riziko podle výše uvedených doporučených postupů (2); za druhé, smíšená dyslipidemie neléčená, případně léčená statiny nebo fibráty v monoterapii v přítomnosti dvou z následujících tří abnormálních hodnot lipidů: LDL-C > 2,5 mmol/l, HDL-C < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,3 mmol/l u žen a TG > 1,7 mmol/l. Mezi vylučovací kritéria naší studie patřily léčba kombinací hypolipidemik, familiární hypercholesterolemie léčená statiny ve vysokých dávkách (atorvastatin > 20 mg nebo simvastatin > 40 mg), akutní KV příhoda v posledních třech měsících, BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>, přítomnost fatálních onemocnění, nedodržování předepsané léčby, závažné psychiatrické onemocnění, hodnoty ALT nebo AST > trojnásobek horní hranice normálu, kreatinkináza (CK) > pětinašobek horní hranice normálu nebo myopatie v anamnéze, hodnoty kreatininu > 150  $\mu$ mol/l, glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) > 65 mmol/mol (IFCC), porucha funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreóza), diabetes léčený inzulínem, ženy v produktivní věku s pozitivním těhotenským testem. Všichni pacienti poskytli před zařazením do studie svůj písemný souhlas.

Podle protokolu studie absolvovali její účastníci tři vyšetření (I, II a III) v dané nemocnici vždy po třech měsících, kdy byly odebrány krevní vzorky po 12hodinovém lačnění. Při prvním vyšetření na začátku studie byl pacient upozorněn na význam životosprávy a byla zahájena intervence rizikových faktorů, u nichž nedošlo ke změně; zároveň byly pacientům rozdány edukační zdravotnické materiály. U všech pacientů byla zahájena kombinační léčba. Pacientům neužívajícím hypolipidemika byl předepsán fenofibrát (160 mg) + atorvastatin (10 mg) nebo sim-

vastatin (20 mg). U nemocných již léčených fibráty – bez ohledu na dávku – byl fibrát nahrazen fenofibrátem (160 mg) + atorvastatinem (10 mg) nebo simvastatinem (20 mg). U pacientů užívajících statin v přijatelné dávce byla dávka upravena na atorvastatin (10 mg) nebo simvastatin (20 mg) + fenofibrát (160 mg). Ke druhému vyšetření se pacienti dostavili po třech měsících kombinační léčby, kdy u nich byl proveden kompletní kontrolní lipidogram. V případech, kdy pacienti s vysokým rizikem nebo velmi vysokým rizikem nedosáhli hodnot LDL-C < 2,5 mmol/l, respektive < 1,8 mmol/l, byla dávka statinu zvýšena (simvastatin na 40 mg nebo atorvastatin na 20 mg). U pacientů, kteří nedosáhli optimálních hodnot TG < 1,7 mmol/l nebo HDL-C  $\geq$  1,0 mmol/l u mužů nebo HDL-C  $\geq$  1,3 mmol/l u žen, byla denní dávka fenofibrátu zvýšena na 267 mg. Při třetím vyšetření rozhodoval lékař účastníci se studie, zda bude pacient pokračovat se stávající medikací (pokud dosáhl cílových hodnot lipidů) nebo se léčba upraví podle potřeby. Pacient byl dotázán, zda se vyskytly jakékoli případné nežádoucí účinky pozorované v průběhu studie; v kladném případě byly tyto účinky zaznamenány.

Pro stanovení KV rizika každého pacienta jsme použili AIP (AIP =  $\log[\text{TG}/\text{HDL-C}]$ ) [6]. Hodnoty AIP < 0,11 byly klasifikovány jako nízké KV riziko; AIP 0,11–0,21 jako středně vysoké KV riziko a hodnoty AIP > 0,21 jako vysoké KV riziko [7,8].

Celkový cholesterol (TC), TG, HDL-C a další biochemické parametry byly stanoveny pomocí enzymatického autoanalyzátoru (Beckman Coulter AU 680, Beckman Coulter Inc., USA), hodnota LDL-C byla vypočítána pomocí Friedewaldovy rovnice a hodnoty apo B a apo A1 byly stanoveny imunoturbidimetricky. Uvedené lipidové parametry a vypočítané hodnoty non-HDL-C a AIP byly uváděny podle non-parametrické distribuce jako mediány a standardní odchylky kvartilů. Statistická analýza variance jednotlivých lipidových parametrů a AIP před zahájením léčby a o tři měsíce později (vyšetření II versus vyšetření I), po třech měsících a po šesti měsících od zahájení léčby (vyšetření II versus vyšetření III) a před zahájením léčby a o šest měsíců později (vyšetření III versus vyšetření I) se prováděla pomocí Friedmanova testu srovnávajícího hodnoty mediánů. Snížení nebo zvýšení hodnot lipidů a AIP se uvádělo v absolutních číslech a v procentech vůči vstupním hodnotám. Incidence nežádoucích účinků se hodnotila pomocí varianční analýzy (ANOVA).

## Výsledky

Vstupní údaje 81 pacientů (53 mužů a 28 žen) zařazených do studie jsou uvedeny v tabulce 1: 78 % (74 % mužů a 86 % žen) splňovalo kritérium vysokých hodnot LDL-C; 96 % (98 % mužů a 96 % žen) splňovalo podmínku vysokých hodnot TG, a 49 % (pouze 36 % mužů a 75 % žen) pacientů splňovalo podmínku nízkých hodnot HDL-C. Přibližně 44 % pacientů mělo diagnózu DM 2. typu, 27 % cévního onemocnění na podkladě aterosklerózy (stabilní ischemická choroba srdeční nebo ischemická cévní mozková příhoda) a u 29 % pacientů bylo stanoveno vysoké nebo velmi vysoké KV riziko ( $\geq$  5 %). U více než poloviny pacientů bez diabetu (53 %) byla při prvním vyšetření zjištěna hraniční glykemie nalačno (glykemie > 5,6 a < 7,0 mmol/l).

**Tabulka 1 – Vstupní charakteristiky vzorku (53 mužů a 28 žen) se smíšenou dyslipidemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem**

Parametr	Průměr ± SD	Medián (rozmezí)
Věk (roky)	59,6 ± 9,8	60 (34–83)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,9 ± 22,5	29 (22–39)
Obvod pasu (cm)	100 ± 15	102 (64–116)
Systolický TK (mm Hg)	133 ± 12	134 (75–162)
Diastolický TK (mm Hg)	83 ± 8	81 (64–101)
Srdeční frekvence (tepů/min)	70 ± 8	70 (52–91)
Celkový C (mmol/l)	5,92 ± 1,30	5,76 (3,40–12,25)
LDL-C (mmol/l)	3,45 ± 0,95	3,41 (1,70–6,77)
HDL-C (mmol/l)	1,16 ± 0,27	1,14 (0,37–2,08)
Triglyceridy (mmol/l)	3,61 ± 2,16	2,93 (1,50–12,53)
Apolipoprotein A (g/l)	1,33 ± 0,43	1,30 (0,89–2,37)
Apolipoprotein B (g/l)	1,13 ± 0,33	1,13 (0,52–1,77)
Glykemie nalačno (mmol/l)	6,41 ± 1,50	5,95 (4,40–12,90)
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	51 ± 8,2	49 (38–70)
ALT (μkat/l)	0,66 ± 0,84	0,56 (0,20–1,47)
AST (μkat/l)	0,49 ± 0,19	0,45 (0,21–1,82)
GMT (μkat/l)	0,78 ± 0,66	0,57 (0,16–4,11)
Kreatinkináza (μkat/l)	2,1 ± 1,7	1,7 (0,6–13,2)

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza;  
 BMI – body mass index; C – cholesterol;  
 GMT – γ-glutamyltransferáza; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin;  
 SD – směrodatná odchylka.

To znamená, že přibližně u tří čtvrtin všech zařazených pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem byla přítomna porucha glukózového metabolismu.

Při druhém vyšetření byla zvýšena dávka statinu z 10 mg na 20 mg atorvastatinu nebo z 20 mg na 40 mg simvastatinu u 8 (10 %) pacientů, kteří nedosáhli hodnot LDL-C < 2,5 (respektive < 1,8) mmol/l; dávka fenofibrátu byla zvýšena na 267 mg u 26 (32 %) pacientů, kteří nedosáhli hodnot TG < 1,7 mmol/l nebo jejichž hodnota HDL-C nebyla optimální. V případě obou medikací bylo nutno dávku zvýšit u 32 (40 %) pacientů a dávky jednoho nebo obou hypolipidemik bylo nutno zvýšit celkem u 66 (82 %) pacientů. Hodnoty lipidových parametrů po třech a šesti měsících kombinační léčby jsou uvedeny v tabulce 2. Na konci studie byly hodnoty LDL-C v plazmě významně sníženy ( $p < 0,001$ ) o 29 %; v případě HDL-C byl zaznamenán nárůst o pouhých 3 % (statisticky nevýznamný), u TG byl pokles statisticky významný ( $p < 0,001$ ) o 40 %, hodnota apo B se snížila statisticky významně ( $p < 0,001$ ) o 27 %, stejně jako v případě non-HDL-C ( $p < 0,001$ ) o 25 %.

V průběhu studie bylo zaznamenáno významné snížení hodnoty AIP ( $p < 0,001$ ) u většiny pacientů s kombinační léčbou (tabulka 3). Průměrná hodnota se snížila přibližně o polovinu u mužů a o něco více u žen; hodnota AIP se nezměnila u osmi (15 %) mužů a dvou (7 %) žen. Podíl pacientů s hodnotou AIP ukazující na nízké riziko se během léčby zvýšil z 0 % na 34 % u mužů a z 11 % na 61 % u žen; naopak počet pacientů s hodnotou AIP ukazující na vysoké riziko klesl z 87 % na 47 % u mužů a ze 71 % na 25 % u žen.

**Tabulka 2 – Změna v plazmatických koncentracích LDL-C, HDL-C, triglyceridů, apolipoproteinu B a non-HDL-C (mediány)**

	Vyšetření			p (Friedmanův test)		
	I	II	III	I–II	II–III	I–III
LDL-C (mmol/l)	3,41	2,79	2,53	***		***
HDL-C (mmol/l)	1,14	1,14	1,16			
Triglyceridy (mmol/l)	2,93	2,10	1,78	***	***	***
Apolipoprotein B (g/l)	1,13	0,96	0,83	***		***
Non-HDL-C (mmol/l)	4,63	3,75	3,46	***		***

\*\*\*  $p < 0,001$

HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; vyšetření I – vstupní vyšetření před zahájením léčby; vyšetření II – po třech měsících léčby; vyšetření III – po šesti měsících léčby (konec studie).

**Tabulka 3 – Změny hodnot AIP po třech a šesti měsících kombinační léčby**

Pacienti	Medián AIP (odchylky v kvartilech)			Log p (Friedmanův test)		
	Vyšetření I	Vyšetření II	Vyšetření III	I–II	II–III	I–III
Muži	0,459 (0,198; 1,184)	0,334 (–0,193; 0,871)	0,251 (–0,290; 0,856)	0,001	0,01	0,001
Ženy	0,332 (–0,006; 1,490)	0,139 (–0,511; 0,758)	0,049 (–0,428; 0,725)	0,001	NS	0,001
Celkem	0,415 (–0,006; 1,490)	0,248 (–0,511; 0,871)	0,206 (–0,428; 0,856)	0,001	0,01	0,001

AIP – aterogenní index plazmy [ $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ ]; vyšetření I – vstupní vyšetření před zahájením léčby; vyšetření II – vyšetření po třech měsících léčby; vyšetření III – po šesti měsících léčby (konec studie).



Tabulka 4 uvádí počty mužů a žen s cílovými hodnotami lipidů a s AIP ukazujícím na nízké riziko před léčbou a počty jedinců, kteří po šesti měsících kombinační léčby statinem a fibrátem dosáhli cílových hodnot lipidů a AIP ukazujícího na nízké riziko. Na konci studie bylo cílových hodnot LDL-C < 2,5 (1,8) mmol/l dosaženo u 47 % mužů a 57 % žen, HDL-C > 1,0 mmol/l u 83 % mužů a > 1,3 mmol/l u 39 % žen. Plazmatických koncentrací TG < 1,7 mmol/l bylo dosaženo u 42 % mužů a 64 % žen. Cílových hodnot non-HDL-C < 2,6 mmol/l a apo B < 0,8 g/l dosáhlo 14 %, respektive 30 % mužů a 37 %, respektive 48 % žen.

Nežádoucí účinky spojené s užíváním statinu + fenofibrátu, kterých bylo zaznamenáno málo, jsou uvedeny v tabulce 5. Jeden pacient byl do studie zařazen s mírně zvýšenou hodnotou kreatininkázy (CK = 13,2  $\mu$ kat/l), která se v průběhu studie významně nezměnila.

## Diskuse

Přibližně u tří čtvrtin pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem, u nichž byla diagnostikována smíšená dyslipidemie (n = 81), je přítomna porucha glukózového metabolismu: 44 % těchto pacientů mělo DM 2. typu a 30 % hraniční glykemii nalačno. U většiny pacientů bylo po třech měsících léčby nutno zvýšit nízkou dávku hypolipi-

demik (u 82 % vzorku): statinů u 10 % pacientů, fibrátů u 32 %, a obou látek u 40 % pacientů. Ukázalo se, že podávání kombinační léčby se statinem + fenofibrátem po dobu šesti měsíců statisticky významně snížilo hodnoty LDL-C (o 29 %) a TG (o 40 %), zvýšení koncentrace HDL-C (o 3 %) však nebylo statisticky významné. Na konci studie bylo doporučených hodnot LDL-C (< 2,5, respektive 1,8 mmol/l) dosaženo u 47 % mužů a 57 % žen; v případě non-HDL-C (< 2,6 mmol/l) šlo o 14 % mužů a 37 % žen. Po hypolipidemické kombinační léčbě byl během studie pozorován i významný pokles hodnoty AIP u většiny pacientů. Hodnota AIP spojená s nízkým rizikem byla dosažena u 34 % mužů a 61 % žen. Na konci studie bylo proto u většiny nemocných nutno zvýšit intenzitu hypolipidemické léčby.

I když zvýšené dávky hypolipidemik užívalo 82 % pacientů, byla snášenlivost kombinační léčby vynikající. Nevyskytla se ani jedna závažná nežádoucí příhoda, tzn. že nebyl zaznamenán ani jediný případ rhabdomyolýzy a svalová bolest a slabost byly přechodného rázu a nebyly spojeny se zvýšením enzymů specifických pro myopatii. Tyto výsledky jsou v souladu s údaji z velkých studií hodnotících hypolipidemickou léčbu, tedy studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) a studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Obě tyto studie potvrdily, že léčba tisíců dia-

**Tabulka 4 – Cílové hodnoty LDL-C, HDL-C, TG, AIP, apo B a non-HDL-C u 53 mužů a 28 žen před léčbou a po šesti měsících kombinační léčby**

Cílové hodnoty lipidů	Před léčbou n (%)		Po léčbě n (%)	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
LDL-C < 2,5 (mmol/l)	8 (15)	4 (14)	25 (47)	16 (57)
HDL-C* (mmol/l)	34 (64)	7 (25)	44 (83)	11 (39)
TG < 1,7 (mmol/l)	1 (2)	1 (4)	22 (42)	18 (64)
#AIP < 0,10	0 (0)	3 (11)	18 (34)	16 (61)
##AIP > 0,21	46 (87)	20 (71)	25 (47)	7 (25)
Apo B < 0,8 (g/l)	2 (5)	4 (17)	13 (30)	11 (48)
Non-HDL-C < 2,6 (mmol/l)	1 (2)	0	7 (14)	10 (37)

ApoB – apolipoprotein B; AIP – aterogenní index plazmy [ $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ ]; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; non-HDL-C – celkový C minus HDL-C; TG – triglyceridy.

\* HDL-C u mužů > 1,0 mmol/l, u žen > 1,3 mmol/l; # AIP < 0,10 nízké riziko, ## AIP > 0,21 vysoké riziko.

**Tabulka 5 – Nežádoucí účinky kombinační léčby**

	Vyšetření I	Vyšetření II	Vyšetření III	p
Svalová slabost	0	2	2	NS
Svalová bolest	0	2	3	NS
Vypadávání vlasů	0	1	2	NS
Únava	0	3	1	NS
Celková slabost	0	3	0	NS
Nausea	0	1	1	NS

NS – bez statistické významnosti

Vyšetření I – vstupní vyšetření před zahájením léčby; vyšetření II – po třech měsících léčby; vyšetření III – po šesti měsících léčby (konec studie).

betiků kombinací simvastatinu a fenofibrátu byla dobře snášena a byla bezpečná [9,10].

Stejně výsledky z hlediska účinnosti a snášenlivosti simvastatinu plus fenofibrátu v kombinační léčbě přinesla i studie SAFARI [11]. V této studii bylo 619 pacientů randomizováno do skupiny se simvastatinem v monoterapii (20 mg) nebo do skupiny s kombinační léčbou simvastatinem (20 mg) + fenofibrátem (160 mg); nevyskytl se ani jediný případ rhabdomyolýzy nebo klinicky potvrzené myopatie. Po 12 měsících snížila kombinační léčba hodnoty TG (o 24 %) a LDL-C (pokles o dalších 6 %) a zvýšila hodnotu HDL-C (zvýšení o dalších 9 %) účinněji než monoterapie statinem. Výsledky naší studie se shodují s nálezy studie SAFARI ve smyslu poklesu hodnot LDL-C a TG. Ve studii SAFARI bylo pozorováno pouze větší zvýšení hodnoty HDL-C (průměrně o 19 %) než v naší studii (průměrně o 3 %). Vysvětlením mohou být vyšší vstupní hodnoty HDL-C u našich pacientů (průměr 1,18 mmol/l) oproti studii SAFARI (průměr 1,13 mmol/l); účinek kombinační léčby byl proto méně výrazný. Ze studie SAFARI je známo, že kombinační léčba vedla ke zvětšení jednotlivých částic LDL s menší hustotou a nižší aterogenitou. Domníváme se, že k této změně v naší studii došlo na základě snížení plazmatických hodnot TG i AIP.

Aterogenní index plazmy (AIP =  $\log[\text{TG}/\text{HDL-C}]$ ) je nejen odrazem rovnováhy mezi rizikovými a protektivními lipoproteiny, ale koreluje i s velikostí lipoproteinových částic a rychlostí esterifikace cholesterolu [12,13]. Zdá se být cenným kritériem u pacientů se smíšenou dyslipidemií, zvláště u nemocných s aterogenní dyslipidemií, při stanovování reziduálního cévního rizika pacientů s cílovou hodnotou LDL-C [14]. Na základě své studie Reavenova skupina konstatovala, že poměr TG/HDL-C těsně souvisí s inzulinovou rezistencí projevující se zvýšenou hodnotou inzulinu u vzorku pacientů s nadváhou [15]. Pro predikci přítomnosti malých hustých LDL částic u bělošské populace byla stanovena hraniční hodnota poměru TG/HDL-C 3 mg/dl. Podle autorů studie by uvedená hodnota poměru měla v klinické praxi sloužit jako nové kritérium hyperinzulinemie u jedinců s normální tělesnou hmotností [16]. Vztah mezi inzulinem v plazmě a rychlostí esterifikace cholesterolu ( $\text{FER}_{\text{HDL}}$ ) i mezi hodnotou AIP a hyperinzulinemií popsali Dobiášová a Fröhlich mnohem dříve (1998) než Reaven et al. [17].

I když evropské doporučené postupy neuvádějí žádné cílové hodnoty TG, jsou TG významným regulátorem lipidového metabolismu a aterogeneze. Zvýšené koncentrace TG jsou spojeny s vysokými koncentracemi aterogenních HDL, LDL a VLDL částic a se zvýšeným transportem cholesterol-esterů z HDL částic do lipoproteinů nesoucích apo B [12,18,19]. Studie ACCORD prokázala, že léčbu fibráty lze považovat za přínosnou pro pacienty s DM 2. typu, léčené statiny, u nichž byla zjištěna rovněž aterogenní dyslipidemie definovaná jako  $\text{TG} \geq 2,3 \text{ mmol/l}$  a  $\text{HDL-C} \leq 0,9 \text{ mmol/l}$ . Kombinační hypolipidemická léčba (simvastatin + fenofibrát) významně snížila prevalenci makrovaskulárních komplikací, tj. infarktu myokardu, cévní mozkové příhody i KV mortalitu [20]. I když u diabetiků bez aterogenní dyslipidemie nebyl prokázán žádný přínos kombinační hypolipidemické léčby z hlediska prevence makrovaskulárních komplikací, léčba simvastatinem a fenofibrátem významně zpomalila progresi mikrovaskulárních komplikací bez ohledu na přítomnost aterogenní dyslipidemie [10].

V naší studii i přes zvýšení dávek statinů a fenofibrátu nedosáhli všichni pacienti cílových hodnot při druhém vyšetření po třech měsících kombinační léčby. Cílová hodnota LDL-C nebyla dosažena u 53 % mužů a 43 % žen; proto je nutno pacientům s vysokým a zvláště s velmi vysokým rizikem podávat vyšší dávky hypolipidemik. Optimálních hodnot TG nebylo dosaženo u 58 % mužů a 36 % žen, optimálních hodnot HDL-C nedosáhlo 17 % mužů a 61 % žen a hodnota AIP ukazující na vysoké riziko přetrvávala u 47 % mužů a 25 % žen. Tyto údaje prokázaly, že syndrom nízkého HDL-C je častěji přítomen u žen ( $\text{HDL-C} < 1,3 \text{ mmol/l}$  naměřen u 75 % žen a hodnoty  $< 1,0 \text{ mmol/l}$  u 36 % mužů). Kombinační léčba zvýšila koncentraci HDL-C nad optimální hodnoty u 19 % mužů a 14 % žen. Doporučených cílových hodnot apo B  $< 0,8 \text{ g/l}$  a non-HDL-C bylo dosaženo u 30 %, respektive 14 % mužů, a u 48 %, respektive 37 % žen. Tyto výsledky ukazují, že u pacientů s vysokým rizikem je nutno důsledně uplatňovat doporučené nefarmakologické postupy (nízkotučná dieta, pravidelná fyzická aktivita, nekouření) i intenzivnější hypolipidemickou léčbu, zvláště podávání statinů ve vysokých dávkách nebo účinnějších statinů (např. rosuvastatinu) k dosažení doporučených hodnot LDL-C. Ve snaze o dosažení doporučených hodnot non-HDL-C a apo B u nemocných s vysokým KV rizikem a smíšenou dyslipidemií je vhodné podávat fenofibrát ve vysokých dávkách a/nebo jinou kombinaci hypolipidemik; např. statin + ezetimib, fibrát + ezetimib nebo statin + fibrát + ezetimib. Dopady kombinační hypolipidemické léčby včetně ezetimibu na morbiditu a mortalitu na KVO je nutno teprve prokázat, i když menší klinické studie našly velmi dobré účinky nejen na metabolismus lipidů, ale i na další rizikové faktory u různých skupin pacientů [21,22]. Doporučenou kombinační léčbu s kyselinou nikotinovou (niacinem) nelze v České republice provádět, protože fixní kombinace niacinu s laropirantem (Tredaptiv) byla vyřazena z registru léčiv a samotný niacin zde nebyl nikdy registrován. Očekává se dokončení klinických studií hodnotících nové látky modifikující lipidy.

---

## Závěr

Kombinační léčba statinem a fenofibrátem u pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem (většina z nich měla DM 2. typu nebo hraniční glykemii nalačno) a smíšenou dyslipidemií (definovanou jako přítomnost dvou ze tří patologických hodnot lipidových parametrů  $\text{TG} > 1,7 \text{ mmol/l}$ ,  $\text{LDL-C} \geq 2,5 [1,8] \text{ mmol/l}$ ,  $\text{HDL-C} < 1,0$  u mužů a  $< 1,3 \text{ mmol/l}$  u žen) byla poměrně účinná a pacienty dobře snášena. Její podávání vedlo ke statisticky významnému snížení AIP (50% pokles oproti vstupním hodnotám) jako zástupného parametru KV rizika spojeného s non-LDL dyslipidemií a inzulinovou rezistencí. Předpokládá se, že kombinační hypolipidemická léčba by mohla být protektivní z hlediska incidence KVO a KV mortality, zvláště u nemocných s vysokým a velmi vysokým KV rizikem a s poruchami glukózového metabolismu.

Nejen primární cílové hodnoty, tzn. LDL-C  $< 2,5$ , respektive  $< 1,8 \text{ mmol/l}$ , ale i optimální hodnoty TG ( $< 1,7 \text{ mmol/l}$ ) a HDL-C ( $> 1,0 \text{ mmol/l}$  u mužů a  $> 1,3 \text{ mmol/l}$  u žen) posuzované hodnotami non-HDL-C ( $< 2,6 \text{ mmol/l}$ )

nebo apo B (< 0,8 g/l) jsou podle současných doporučených postupů doporučovány jako sekundární cíle léčby pacientů se zvýšenými koncentracemi TG. Zdá se, že aterogenní index plazmy použitý v naší studii by se mohl stát významným ukazatelem aterogenního rizika u pacientů se smíšenou dyslipidemií, zvláště u nemocných s aterogenní dyslipidemií (zvýšenými hodnotami TG a sníženými hodnotami HDL-C), která se často vyskytuje u jedinců s DM 2. typu nebo u pacientů s inzulinovou rezistencí či s metabolickým syndromem. Logaritmická transformace molárních koncentrací TG a HDL-C těsně souvisí s velikostí částic HDL-C, LDL-C a VLDL-C, které jsou považovány za novou generaci ukazatelů KV rizika a definují aterogenní genotyp plazmy přesněji než klasické biochemické markery. U pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem a se smíšenou dyslipidemií je nutno provádět intenzivnější léčbu; lze očekávat, že v blízké budoucnosti budeme svědky užitečného trendu zavádění kombinací dvou až tří látek modifikujících lipidy.

#### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Nemáme žádný střet zájmů.

#### Financování

Provedení této studie bylo podpořeno Českým institutem metabolického syndromu (ČIMS, o. p. s., se sídlem Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň, Česká republika, [www.cims-ops.cz](http://www.cims-ops.cz)) a programem Univerzity Karlovy v Praze (Projekt P36, Lékařská fakulta v Plzni).

#### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Potvrzujeme, že výzkum byl prováděn v souladu s etickými normami.

#### Informovaný souhlas

Všichni pacienti souhlasili se svou účastí ve studii.

Každý pacient podepsal informovaný souhlas.

Studie byla schválena etickou komisí.

Všechny tyto údaje jsou archivovány v písemné podobě na našem pracovišti.

#### Literatura

- [1] J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *European Heart Journal* 33 (2012) 1635–1701.
- [2] Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 32 (2011) 1769–1818.
- [3] G. Assmann, H. Schulte, Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster Study, *American Journal of Cardiology* 70 (1992) 733–737.
- [4] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *Journal of the American Medical Association* 285 (2011) 2486–2497.
- [5] M. Dobiasová, J. Frohlich, Nový aterogenní index plazmy (AIP) odpovídá poměru triglyceridů a HDL-cholesterolu, velikosti částic lipoproteinů a esterifikační rychlosti cholesterolu: změny po léčbě lipanorem, *Vnitřní lékařství* 46 (2000) 152–156.
- [6] M. Dobiasová, J. Frohlich, The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in Apo-B-lipoprotein-depleted plasma (FER<sub>HDL</sub>), *Clinical Biochemistry* 34 (2001) 583–588.
- [7] M. Dobiasová, J. Frohlich, R. Ceska, et al., Cardiovascular risk assessment by atherogenic index of plasma [log(TG/HDL-C)], in: *Atherosclerosis Suppl. of the XVI International Symposium on Atherosclerosis*, Istanbul, Turkey, 2008.
- [8] AIP calculator [www.biomed.cas.cz/fgu/aip](http://www.biomed.cas.cz/fgu/aip)
- [9] A.C. Keech, R.J. Simek, P. Barter, et al., Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial, *Lancet* 366 (2005) 1849–1861.
- [10] The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group, Effects of medical therapies on retinopathy progression in Type 2 diabetes, *New England Journal of Medicine* 363 (2010) 233–244.
- [11] S. Grundy, G.L. Vega, Z. Juan, et al., Effectiveness and tolerability of Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI Trial), *American Journal of Cardiology* 95 (2005) 462–468.
- [12] M. Dobiasová, Atherogenic index of plasma [Log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications, *Clinical Chemistry* 50 (2004) 113–115.
- [13] M. Dobiasová, AIP – Aterogenní index plazmy jako významný prediktor kardiovaskulárního rizika: od výzkumu do praxe, *Vnitřní lékařství* 52 (2006) 64–71.
- [14] J. Frohlich, M. Dobiasová, Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography, *Clinical Chemistry* 49 (2003) 1873–1880.
- [15] T. McLaughlin, F. Abbasi, K. Chval, et al., Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant, *Annals of Internal Medicine* 139 (2003) 802–809.
- [16] C.H. Li, E.S. Ford, L. Meng, et al., Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity, *Cardiovascular Diabetology* 7 (2008) 4–13.
- [17] M.H. Tan, K.C. Loh, M. Dobiasová, et al., Fractional esterification rate of HDL particles in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 21 (1998) 139–142.
- [18] M. Guerin, W.L. Goff, T.S. Lassel, et al., Proatherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL1 and dense LDL in type 2 diabetes, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21 (2001) 282–289.
- [19] T. Murakami, S. Michelagnoli, R. Longhi, et al., Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodelling in human plasma, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 15 (1995) 1819–1828.
- [20] The ACCORD Study Group, Effect of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus, *New England Journal of Medicine* 362 (2010) 1563–1574.
- [21] S. Hayek, F.C. Escaro, A. Sattar, et al., Effect of Ezetimibe on major atherosclerotic disease events and all-cause mortality, *American Journal of Cardiology* 111 (2013) 532–539.
- [22] A. Catapano, P.P. Toth, E. Tomassini, et al., The efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with statin therapy in various patient groups, *Clinical Lipidology* 8 (2013) 13–41.

Z anglického originálu přeložil Mgr. René Prahel.