

HYPOLIPIDEMIKÁ V REÁLNEJ PRAXI A V PERSPEKTÍVE

Milan Kriška¹, Ján Kriška²

¹ Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

² Blue Ridge Cardiology, MT Airy, USA

V práci sa podáva stručná charakteristika najdôležitejších hypolipidemík v kontexte nových stratégií v prevencii a liečbe následkov aterosklerózy. V prehľade sa diskutujú praktické možnosti uplatnenia nových hypolipidemík, hovorí sa o stratégii používania hypolipidemík. Kriticky sa prehľadujú hypolipidemiká vo výskume a vývoji.

Kľúčové slová: hypolipidemiká, liečba aterosklerózy, statíny, kombinácie hypolipidemík, vývoj hypolipidemík.

Via pract., 2007, roč. 4 (10): 472–475

Úvod

Hypolipidemiká v novom tisícročí sa stávajú najpredpisovanejšie lieky v ambulantnej praxi z viacerých dôvodov. Jedným z nich je, že liečba dyslipidémii patrí k najväčším úspechom medicíny ak sa vykonáva racionálne. Mortalita a morbidita na kardiovaskulárne ochorenia s následkov aterosklerózy je stále na prvom mieste v riešení najzávažnejších medicínskych problémov a z toho dôvodu sa očakáva stále vyšší trend utilizácie „antiaterosklerotických“ liečiv. Spotreba sa zvýši aj z dôvodu, že v niektorých krajinách ako je Anglicko, simvastatín sa stal voľnopredajným liečivom. Jednou z kľúčových stratégií terapie aterosklerózy je stále zníženie patologických hladín cholesterolu. V posledných dvoch desaťročiach bola v popredí snaha radikálne znížiť zvýšenú hladinu LDL-cholesterolu najmä využitím inhibítorov hydroxymetylglutaryl-koenzýmu A-reduktázy (HMG-CoA) – statínmi.

Pomalé úspechy v prevencii AS, ktoré sú viac preukazné v sekundárnej prevencii stimulujú logicky vývoj účinnejších a bezpečnejších hypolipidemík. Efektívnejšie využitie dostupných liekov umožňuje prijatie nových stratégií terapie AS formulovaných v rámci konsenzuálnych publikácií, cielených monografií alebo odporúčaných farmakoterapeutických postupov. Jedným z posledných u nás je aj Lipidový konsenzus 2006 od Filipovej a spol. (1), ktorý inovuje stratégie formulované v konsenze z roku 2005 od autorského kolektívu Rašlová a spol. (2). Okrem týchto základných informácií, existujú dnes už stovky štúdií dokladujúce viac benefity jednotlivých liečiv v podmienkach klinických štúdií, chýbajú však práce z domáceho prostredia, ktorých výsledky a odporúčania pomáhajú riešiť reálne problémy v bežnej praxi.

Pre lekára v ambulantnej praxi za tejto situácie je ťažko orientovať sa v objemnej literatúre o účinkoch hypolipidemík, preto sa v našom prehľade z dôvodu zjednodušenia budeme opierať o niekoľko zásadných zdrojov a pri záujme o podrobnejšie informácie odkazujeme na monografickú literatúru (3, 4).

Ak chceme hovoriť o perspektíve hypolipidemických liečby už v úvode je potrebné poznamenať, že

Tabuľka 1. Nové liečivá ovplyvňujúce iné metabolické cesty lipidového metabolizmu.

Liečivo, charakteristika, poznámky

ApoA-I milano proteín s 243 AK, i. v. podanie
D-4F peptid s 18 AK (len D formy), p. o. podanie, nízka BD
Torcetrapib, syntetické liečivo, CEPT inhibítor

Nové liečivá

Lapaquistat, inhibícia squalénsyntázy, klinické skúšky v kombinácii s atorvastínom
JTT-130 MTP INHIB, inhibuje transport triglyceridov II-III e
Pactimib, syntetické liečivo, ACAT inhibítor, neuspokojivé výsledky II e
K-604, syntetické liečivo, nástupca Pactimibu firmy Sankyo?
Avasimib, syntetické liečivo, ACAT inhibítor II e

Poznámka: AK – aminokyseliny

posledných päť rokov okrem ezetimibu nebolo registrované žiadne inovatívne hypolipidemikum s novým mechanizmom účinku okrem známych a v terapii používaných liečiv. Optimistický pohľad na perspektívu inovatívnych liekov dyslipidémii prezentovaný na stránkach tohto časopisu renomovaným autorom (5) sa teoreticky nezmenil, ale klinický prínos výskumu posledného desaťročia je stále veľmi skromný a prezentuje ho len registrácia ezetimibu. Dokladuje to tabuľka inovatívnych hypolipidemík, ktorá naznačuje, že zatiaľ žiadne nie je v takom štádiu vývoja, aby bolo možné optimisticky predpokladať registráciu úplne nového lieku do roku 2009 (tabuľka 1).

Z toho dôvodu sa v prvej časti sústreďujeme na stratégie farmakoterapie a prípravy nových foriem starších liekov, ktoré môžu reálne zvýšiť terapeutický potenciál existujúcich liečiv.

Ako hypolipidemiká pôsobia

Mechanizmus účinku sa posudzuje hlavne vo vzťahu k metabolizmu a transportu cholesterolu alebo triglyceridov. Efektívne znižovanie plazmatickej hladiny lipidov pri patologických hodnotách je primárnym externým ukazovateľom úspešnosti farmakoterapeutickej intervencie (príklad v tabuľke 2). Intravaskulárne deponovaný cholesterol možno znížiť viacerými mechanizmami. Medzi hypolipidemiká, ktoré majú schopnosť primárne modifikovať syntézu alebo sekréciu lipoproteínov patria kyselina nikotínová a rybí olej.

Intravaskulárny metabolizmus cholesterolu môže ovplyvňovať aj skupina fibrátov (gemfibrozil, bezafibrát, fenofibrát, cyprofibrát a ďalšie). Ich prídavné mechanizmy účinkov sú neskôr zdôraznené v samostatnej stati.

Zvyšovať klírens lipoproteínov dokážu živice ako je cholestyramín, resp. cholestipol. Ako cheláty vyviažu žľčové kyseliny, prerušia ich enterohepatálnu cirkuláciu a tým sa inhibuje cholera 7 – hydroxyláza, ktorá je kľúčová pre ich tvorbu. Následne dochádza k premene hepatálneho cholesterolu na žľčové kyseliny s jeho poklesom v pečeni, čo podmieňuje presun plazmatického cholesterolu do pečene. Homeostatickými mechanizmami dochádza jednak k aktivácii HMG-CoA reduktázy, ale aj k zvýšeniu plazmatickej hladiny triglyceridov nalačno, čo je nevýhodou použitia sequestrantov žľčových kyselín v monoterapii.

Inhibítory HMG-CoA reduktázy – statíny blokujú kľúčový enzým biosyntézy cholesterolu v pečeni, čím znižujú jeho bunkovú koncentráciu v cievach. Zvyšovaním aktivity hepatických LDL receptorov statínmi dochádza k zvyšovaniu klírens vaskulárneho cholesterolu. Ako sekundárny efekt je považované zníženie tvorby VLDL a zvýšenie ich klírens. Okrem toho postupne boli objasňované ďalšie nemenej dôležité aktivity statínov mimo pôsobenia na HMG-CoA reduktázu. Na funkciu vaskulárneho endotelu protektívne pôsobia v rámci extralipidových účinkov inhibíciou syntézy mevalonátu, s ovplyvne-

Tabuľka 2. Základné účinky statínov.

efekt: ↓ LDL cholesterol 15 – 60 % dávkovo závisle ↓ Triglyceridy menej ako 30 % HDL ↑ okolo 10 %, čo je relatívne málo		
liečivo	účinnok	poznámky
lovastatín	↓ LDL cholesterol 15 – 40 %	najnižší efekt, najstarší
fluvastatín	↓ LDL cholesterol 15 – 50 %	syntetický, skôr hydrofilný málo interakcií
pravastatín	↓ LDL cholesterol 15 – 50 %	hydrofilný
simvastatín	↓ LDL cholesterol 15 – 50 %	lipofilný, najviac štúdií, prototyp statínov
atorvastatín	↓ LDL cholesterol 15 – 60 %	vysoká účinnosť, často v kombináciách
rosuvastatín	↓ LDL cholesterol 15 – 60 %	najvyššia potencia, „najmladší“
pitavastatín		registrovaný v Japonsku, v Európe nie
pleiotropné účinky: antiflogistický, antiosteoporotický, protinádorový, endotelprotektívny účinok a iné efekty		

Tabuľka 3. Kombinované liečivá, očakávané údaje o účinnosti.

	zmeny v %	HDL v %	LDL v %	poznámky
statín + kys. nikotínová	25 – 50!	40	60	lovastatín v USA
statín + ezetimib	7 – 15	40	60	terapeutické odporúčania
kys. nikotínová + živice	25	50	35	
statín + živica	10 – 15	50	60	
statín + kys. nikotínová + živica	25	50	70	

ním syntézy caveolínu I, podrobnejšie informácie vzhľadom k štruktúre statínov v prácach Masona a spol., Liao v suplemente Americkej kardiologickej spoločnosti editovanom Braunwaldom a spolupracovníkmi (6).

Hypolipidemiká vo vývoji – mechanizmy ich pôsobenia

Transportné mechanizmy HDL-cholesterolu dokážu ovplyvniť inhibítory cholesterol ester transferového proteínu (CEPT) mimo známych mechanizmov, napr. pôsobenia kyseliny nikotínovej (niacínu), nemusia zvyšovať plazmatickú hladinu HDL, ale zefektívňujú transport LDL-cholesterolu z ciev do pečene, čím by mali zamedziť rast aterosklerotických plátov a vyvolávať ich regresiu.

Od ACAT inhibítorov sa očakávalo, že budú využitím alternatívnych mechanizmov znižovať hromadenie LDL-cholesterolu v makrofágoch, ktoré sa zhromažďujú v mieste dysfunkčného endotelu a pri zápalových zmenách v stene ciev, čo je podkladom vzniku aterosklerotického plátu.

Synteticky sú pripravené ďalšie zaujímavé látky, ktoré by teoreticky mali byť účinnejšie ako doteraz známe hypolipidemiká. Sú to predovšetkým špecifické inhibítory squalénovej syntézy, čím sa blokuje jeden z prvých krokov syntézy cholesterolu. Poznaním základných mechanizmov účinkov jednotlivých hypolipidemík prispelo k formulácii stratégie kombinovaného podávania hypolipidemík a sú momentálne skúšané aj ako experimentálne kombinácie s liečivami vo výskume. Najčastejším liečivom skúsanej kombinácie zostávajú statíny, ktoré patria k najpoužívanejším hypolipidemikám v monoterapii.

Stratégia používania klasických hypolipidemík. Pozícia statínov

Viaceré populačné štúdie v poslednom desaťročí, jednou z prvých bola škandinávská 4S (1994), neskôr v Severnej Amerike WOSCOPs (1995) a ďalšie AllHat-LLA (2002), PROSPER (2002), CARDS (2004) smerovali farmakoterapiu u jednotlivých rizikových skupín pacientov vzhľadom na taktiku používania statínov. Postupne nahromadené poznatky o „extralipidovom účinku“ statínov sa odrazili nielen v ich indikovaní pri kardiovaskulárnych ochoreniach, ale vznikajú možnosti pre ich použitie vo viacerých ochoreniach iných systémov a majú širokú perspektívu aplikácie v mnohých medicínskych odboroch. V ďalšom experimentálnom a klinickom hodnotení zistili predovšetkým významný protizápalový efekt, antiosteoporotické, protinádorové, imunosupresívne a iné účinky, dnes klasifikované ako pleiotropné účinky statínov (tabuľka 2).

V poslednej dobe sa hromadia dôkazy, že agresívna hypolipidemická liečba statínmi môže významne spomaliť, zastaviť vývoj aterosklerózy alebo aj navodiť regresiu aterosklerotického plaku (7). Liečba vysokými dávkami rosuvastatínu 60 – 80 mg dosiahla najlepšie cieľové hodnoty u pacientov s miernym rizikom v štúdiu METEOR. Napriek tomu, že statíny sú veľmi dobre tolerovateľné, s nízkym výskytom nežiaducich účinkov, pri vysokom dávkovaní sa ich výskyt a intenzita zvyšuje. Najnebezpečnejším organotoxickým účinkom je myopatia. Hoci sa vyskytuje zriedkavo, 1 prípad na 50 – 100 000 podaní pri vysokom dávkovaní, u rizikových pacientov, pri kombináciách s fibrátmi, najmä gemfibrocilom je podstatne vyšší. Rabdomyolýza s myoglobinémiou,

zlyhaním obličiek môže končiť letálne, ako to bolo pri deregistácii nádejného superstatínu – cerivastatínu. Je dobre známy fakt, že toto reálne riziko statínovej terapie možno predvídať. Pri dobrej kontrole pacienta, rešpektovaní rizikových faktorov pacienta jedná sa o preventabilný problém. Väčšina NÚL patrí k A skupine NÚL, t. j. dávkovo závislých nežiaducich účinkov, frekvencia ich výskytu vzrastá nedodržaním odporúčaných postupov.

Pre dlhodobú terapiu ako je to v prípade statínov je nutné udržať vysokú mieru adherencie k ordinovanému postupu, ktorú môže znižovať neadekvátna percepčia poliekového poškodenia. Nechýbajú ani práce, ktoré dokladujú fenomén „vynechania farmakoterapie“ pri statínoch. Ak sa náhle preruší ich podávanie hrozí zvýšenie počtu kardiovaskulárnych príhod (7).

Ako ukazujú výsledky prierezovej štúdie v SR, ktoré v svojich prednáškach zdôrazňuje docent Gajdoš, dodržiavanie preskripcných schém v terénnej praxi je neadekvátne. Statíny nie sú preskribované pacientovi pravidelne v indikovaných prípadoch, skutočná compliance pacienta je neznáma. To môže prispievať k poznatku, že výsledky farmakoterapie KV ochorení v našom regióne sú stále neuspokojivé.

Kombinácie hypolipidemík s aspektom na statíny

Ukazuje sa, že výhodnejšou cestou k dosiahnutiu terapeutických cieľov je kombinovanie účinku statínov s hypolipidemikami na základe suplementárnych účinkov (tabuľka 3). Najviac dôkazov sa zatiaľ získalo pri hodnotení kombinácie statínov a ezetimibu. Ezetimib blokuje transport cholesterolu na úrovni čreva a statíny ovplyvňujú metabolizmus a transport na úrovni pečene čím sa získava potenciácia účinku. Názory na všeobecné používanie kombinácie s fibrátmi nie sú ustálené, najmä z obavy interakcie, akou je na prvom mieste myopatia. Tieto sa zatiaľ neodrazili jednoznačne v odporúčaní terapie i keď je zrejmé, že sa jedná o terapeuticky výhodnú kombináciu. Kombinácia statínu s niacínom (kyselinou nikotínovou), resp. s cholestyramínom odkrýva zároveň potenciál tohto liečiva, ktoré sa v našich podmienkach prakticky prestalo používať. V USA je k dispozícii kombinácia niacínu s lovastatínom a v terapeutických guidelines sa odporúča použiť, ak ju pacient dokáže tolerovať. Terapeuticky môže byť výhodná v niektorých prípadoch kombinácia statínov so živcami (4).

Vo vývoji sú kombinácie zatiaľ neregistrovaných liečiv so statínmi existujúcimi na trhu najmä vo forme generických liečiv. Jednou z pozorne sledovaných kombinácií je liečivo v klinických skúškach pod názvom DPP-4 vo fixnej kombinácii s atorvastatínom,

lapaquistatu a podobne aj torcetrapibu s atorvastatínom.

Fibráty

V porovnaní so statínami, farmakoterapeutická skupina fibrátov je nateraz v úzadí záujmu a z niektorých aspektov je aj podhodnocovaná (9). Ich účinnosť pri AS dokladujú viaceré štúdie na prelome tisícročia. Medzi najznámejšie patria: BECAIT (bezafibrát, 1996), VA HIT (gemfibrocil, 1999), DAIS (fenofibrát, 2000), BIP (bezafibrát). Vzhľadom na nárast obezity, diabetu s inzulinovou rezistenciou v rámci komplexnej terapie metabolického syndrómu môžu fibráty zohrávať významnejšiu úlohu najmä po objasnení mechanizmov účinku cez stimuláciu peroxizómových receptorov PPAR α . V praxi sa používa fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, gemfibrocil, majú v podstate rovnakú účinnosť, ktorú môžu zvýšiť drahšie mikronizované formy. V niektorých krajinách sa ešte používa klofibrát. Mierne znižujú LDL-cholesterol, výrazne znižujú plazmatické triglyceridy a mierne zvyšujú HDL cholesterol. Plazmatickú hladinu ApoB obyčajne znižujú. Okrem lipidových účinkov majú mierny antiagregačný efekt, čo je výhodné pri zvýšenej trombogeneze v oblasti AS plátu.

Kyselina nikotínová (niacín)

Je najdlhšie používaným hypolipidemikom. V poslednej dobe vzhľadom na krízu v inovácii hypolipidemík prežíva renesanciu najmä pre širokospektrálny hypolipidemický účinok. Časté nežiaduce účinky, medzi ktorými je sčervenanie a bolesť hlavy v dôsledku vazodilatácie až u 98 % pacientov, z ktorých okolo 45 % prerušuje terapiu. Výsledky zo štúdií HATS, CLAS, FATS v minulosti, doplnené množstvom klinických sledovaní favorizujú podávanie niacínu u vybraných skupín pacientov ako sú pacienti s hypertriglyceridémiou a nízkym HDL. Predovšetkým novšie výsledky jednoznačne poukazujú na výnimočnú schopnosť niacínu súčasne znižovať VLDL, LDL-cholesterol a predovšetkým triglyceridy a efektívne zvyšovať HDL-cholesterol.

Rybí olej

V poslednej dobe narastá počet relevantných štúdií o hypolipidemickom účinku rybieho oleja v dostatočných dávkach okolo 3 – 5 g denne. Pridanie rybieho oleja k pravastatínu 10 mg, resp. simvastatínu 5 mg znížilo o 19 % riziko závažnej kardiovaskulárnej príhody. Podávanie v rozmedzí 3 – 6 gramov denne významne znižuje hladinu VLDL-cholesterolu a tiež následne aj LDL-cholesterolu.

Smery vývoja nových hypolipidemík

Zvyšovaním poznatkov o ateroskleróze, rizikových faktoroch a vzťahu k lipidovému metabolizmu vznikali koncepcie vývoja potenciálnych hypolipidemík, presnejšie liekov schopných zastaviť alebo zvrátiť proces

aterogenezy systémovo, na orgánovej úrovni s merateľným účinkom – regresiou aterosklerotických plátov. Vývojom náročných metodík dôkazu intravaskulárnej účinnosti hypolipidemík na aterogénu ako je IVUS (intravaskulárna doplerovská ultrasonografia) sa dospelo k náročným požiadavkám na definovanie účinného lieku, čo spôsobilo, že viaceré vývojové liečivá nespĺnili požiadavky na registráciu pre nedostatočný dôkaz účinku ako sú torcetrapib, pactimib, avasimib a iné. V stručnom kritickom pohľade uvádzame najdôležitejších predstaviteľov vývoja hypolipidemík za posledné desaťročie.

Nové HDL-mimetiká

Vznikali na základe požiadavky pripraviť také liečivo, ktorá výrazným spôsobom zvýši plazmatickú hladinu cholesterolu, alebo zvýši efektívnosť „dobrého“ HDL-cholesterolu. Tým by sa vyplnil nedostatok statínov a ďalších hypolipidemík, ktoré nedokážu účinne stimulovať tvorbu a činnosť HDL, čo je predpoklad efektívnejšej terapie a prevencie aterosklerózy.

Na základe poznatku, že geneticky predisponovaní jedinci s defektným génom pre syntézu transferových proteínov esterov cholesterolu (CEPT – *cholesteryl ester transfer proteins*) viedla ku príprave makromolekuly rekombinantného ApoA I Milano. Neskôr bol pripravený polypeptid D-4F a potom cez syntézu malých molekúl inhibitorov cholesteryl Ester Transfer Proteínu (CEPT) boli začaté ciele programy renomovaných výrobcov liečiv založené na skríningu syntetických liečiv. Viaceré z HDL-mimetík nemusia zvyšovať plazmatickú hladinu HDL, ale pôsobia alternatívnymi mechanizmami pri zábrane progresii AS alebo regresii aterosklerotických plátov.

Dnes je k dispozícii pre experimentálnu terapiu alebo pre terapiu vybraných pacientov komplex apoA-I Milano s fosfolipidom (ETC216). Makromolekula apoA-I obsahuje 243 aminokyselín a je nutné podávať ju intravenózne, okrem tejto nevýhody pre chronické podávanie, je aj veľmi drahá. Úplne inú štruktúru má D-4F, ako polypeptid zaujímavé vlastnosti nielen z hľadiska farmakodynamických účinkov, ale aj farmakokinetiky. Pretože obsahuje len D-aminokyseliny, je rezistentný pri degradácii v GIT a tým je umožnená perorálna aplikácia (meno má podľa obsahu D-aminokyselín a 4 fenylalanínu). Zvyšuje eflux makrofágov z cievej steny, viaže a sekvestruje hydroxyperoxidázy, masné kyseliny, čím zabraňuje nárastu aterómu. Liečivo nezvyšuje priamo hladinu HDL, ale tento lipoproteín sa stáva funkčnejší. Má aj protizápalový účinok. U žien s nadváhou (časť mala DM 2), preukázal antiaterogénny účinok.

CEPT inhibítory

CEPT inhibítory tvoria príbuznú skupinu účinkujúcu na báze HDL komplexu. Torcetrapib, ktorý faci-

tuje transfer esterov cholesterolu z HDL cholesterolu do nízko denzitných lipoproteínov (LDL) a VLDL mal sľubné výsledky v experimentoch a prvých štúdiách. Ku kritickému zvratu vo vývoji nádejného hypolipidemika došlo po vyhodnotení štúdie ILLUMINATE, ktorú vykonali na 15 000 pacientoch s vysokým rizikom koronárnej príhody. Mala dve ramená, v jednom ako základnú liečbu pacienti dostávali atorvastatín, v druhom ramene kombináciu atorvastatínu s torcetrapibom. Dizajnovaná bola na základe predpokladu, že pri danej kombinácii by malo dôjsť k potenciácii antiaterosklerotického efektu. V skupine pacientov liečených torcetrapibom v kombinácii s atorvastatínom zistili signifikantne vyšší výskyt úmrtí na KV príhodu (82 pacientov) oproti prvej skupine (51 úmrtí), súčasne zaznamenali zvýšenie TK. Výrobca prerušil štúdiu a zastavil ďalší vývoj a hodnotenie torcetrapibu.

ACAT inhibítory

ACAT inhibítory sú ďalšou skupinou teoreticky zaujímavých hypolipidemík v boji proti ateroskleróze. Už v deväťdesiatych rokoch minulého tisícročia boli inhibítory acyl-Coa-cholesterol o-acyltransferázy, v skratke ACAT ostro sledované pri vývoji aj v rámci programu Výskumného ústavu liečiv v Modre. Blokádou izoformy ACAT-1 sa bráni akumulácii cholesterolu v makrofágoch, ktoré vytvárajú „penové bunky“ (foam cells), ktoré sú jedným z prvých stupňov tvorby aterosklerotického plátu. V experimentálnych prácach sa naplnil teoretický predpoklad antiaterogénneho účinku a ACAT-1 inhibítory bránili vytvoreniu aterosklerotických plátov, zabraňovali progresii AS. Avšak sklamanie priniesli klinické výsledky s pactimibom, selektívnym inhibítorm ACAT-1. Nepotvrdili sa teoretické predpoklady a výsledky z predchádzajúcich experimentálnych štúdií. V štúdiu ACTIVATE v II. fáze klinických skúšok, vykonaná za dvojito slepých podmienok u pacientov s koronárnou aterosklerózou, neredukoval progresiu AS. Neskoršie analýzy dokonca preukázali proaterogénny účinok pactimibu. Jeho výrobca súčasne predstavil nového nástupcu pactimibu K-604, od ktorého sa očakávalo, že nebude mať jeho nežiaduce účinky. V štádiu klinického hodnotenia bol aj avasimib, ktorý podobne ako pactimib nepreukázal v II. fáze klinicky antiaterogénny účinok. Hoci vývoj v tejto skupine pokračuje, veľká časť kardiológov orientovaných na lipidológiu je skôr skeptická pri hodnotení skupiny ACAT inhibítov.

MTP inhibítory

Na rozdiel od predchádzajúcich liečiv prednostne pôsobia na triglyceridy. Inhibícia mikrosomálneho transferproteínu triglyceridov (MTP) bola už dávnejšie objektom experimentálneho záujmu. Predbežné

výsledky z predchádzajúcich pilotných štúdií priniesli sklamanie vo výskyte závažných nežiaducich účinkov ako je hepatálna steatóza.

V Japonsku vykonali klinické skúšky II. fázy s orálne aktívnym inhibítorom mikrozomálneho triglyceridového transfer proteínu JTT-130 výrobcu Japan Tobacco Inc, ktoré pokračujú aj v Európe.

Z hľadiska mechanizmu pôsobenia ponúkajú liečivá, ktoré **inhibujú squalén syntázu**, kľúčový enzým biosyntézy cholesterolu. Najďalej vo vývoji, v štádiu II. až III. etapy klinických skúšok z tejto skupiny je lapaquistat. Výsledky klinických skúšok naznačili, že liečivo aj v kombinácii s atorvatínom dobre tolerovali pacienti pri podávaní v priebehu 8 týždňov, jeho registrácia sa neočakáva skôr ako v r. 2009.

Záver

Je nutné skonštatovať, že pri nových teoreticky zaujímavých hypolipidemikách sa nedarí preuká-

zať ich prínos v klinickej praxi. Ďalším problémom, ktorý sa odhalil až v klinických štúdiách záverečnej predregistračnej fáze je vyššie riziko, niekedy výskyt závažných nežiaducich účinkov, následne s vyššou mortalitou v skupine pacientov s terapiou novými hypolipidemikami. Táto skutočnosť je spojená s pesimistickou prognózou, že do roku 2010 nebude môcť byť zaregistrované inovatívne hypolipidemikum z pripravovaných liečiv. Treba tu zdôrazniť, že pre stále nepriaznivý vývoj morbiditu a mortality na

následky aterosklerózy, je racionalizácia využitia súčasne známeho potenciálu hypolipidemík s prijímaním efektívnejších stratégií farmakoterapie, nevynímajúc zvyšovanie adherencie pacientov k liečbe najjednoduchšou cestou.

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.
Farmakologický ústav LF UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
e-mail: milan.kriska@fmed.uniba.sk

Literatúra

1. Filipová S, Mikeš Z, Dukát A a spol. Aktualizácia lipidového konsenzu – 2, 2006.
2. Rašlová J a spol. Metodický list: Racionálna liečba dyslipoproteinmi. Marec 2005, č. 36
3. Češka R. Kapesní průvodce léčbou dyslipoproteinémií. Praha: Triton 1999.
4. Stone N, Blum CB. Management of lipids in clinical practice. 2005 Orofessional Communications Inc, N.Y.: 416 s.
5. Bultas J, Karetová D. Současnost a perspektivy léčby dyslipidémií. Via pract., 2004, roč. 1 (1): 7–13.
6. Braunwald E, Gotto AM eds. Time to benefit in Lipid-lowering trials. AmJ Cardiol. 2005, 96, Supp.: 1F–75F.
7. Grundy S. The clinical implications of IDEAL: In the context of recent Intensive Statin Therapy trials. Medscape cardiol. 2006; 10; 1.
8. Heeschen Ch a spol. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndrommes. Cirulation, 2002; 105: 1446–1452.
9. Backens JM a spol. Fibrates: What have we learned in the past 40 years? Pharmacotherapy 2007; 27 (3): 412–424.

MANUÁL- Lieky registrované v Slovenskej republike 2007 Objednávací kupón

Meno.....
Priezvisko.....
Spoločnosť.....
IČO.....
IČ DPH.....
Adresa.....
.....
Tel.....
Fax.....
Email.....
Podpis.....
počet.....ks

Objednávku pošlite na adresu:

BE TRADE spol. s r.o.
Röntgenova 14
851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na
fax. č. 02/ 62411587 emailom:
pharmamonitoring@chello.sk
www.slais.sk

MC: 360 Sk/ks

Spoznali, zachceli, majú. Manuál teraz prezerajú.

Z obsahu:

- receptúrne skratky a ich význam
- referenčné názvy liekových foriem v humánnej medicíne
- vyhláška č. 507/2005 o povolení terapeutického použitia HVLP, ktoré nepodliehajú registrácii
- zoznam aktívnych liekov registrovaných v EÚ centralizovanou procedúrou
- humánne HVLP – registre liekov podľa liečiv, ATC skupín, IS a podľa abecedy
- homeopatické lieky
- závažné interakcie liečiv v klinickej praxi