

saa Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – 2010, projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Hypolipidemická liečba u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.¹, MUDr. Martin Janičko¹, MUDr. Eduard Veseliny¹, MUDr. Ján Fedačko², MUDr. Božena Nováková², prof. MUDr. Daniel Pella, CSc.²

¹ 1. interná klinika UNLP a LF UPJŠ Košice

² 3. interná klinika UNLP a LF UPJŠ Košice

Úvod. U väčšiny pacientov s nealkoholovou steatózou je prítomná porucha metabolizmu lipidov, hlavne zvýšené hodnoty triacylglycerolov. V hypolipidemickej liečbe používame fibráty, statíny, ich kombináciu, prípadne kombináciu statínu s ezetimibom. Cieľom liečby je upraviť poruchu metabolizmu lipidov, znížiť akumuláciu tuku v hepatocytoch a zastaviť progresiu fibrogenézy. Podávanie fibrátov v malej mierne upraví aktivitu hepatálnych testov, neovplyvňuje však fibrogenézu. Statíny upravujú aktivitu hepatálnych testov, znižujú akumuláciu tukov v hepatocytoch a zastavia progresiu fibrogenézy. Najvýhodnejšou pre ovplyvnenie aktivity hepatálnych testov a pre úpravu metabolizmu lipidov sa zdá byť kombinácia statínu s fibrátom, naopak prídanie ezetimibu ku statínu nie je výhodnejšie ako monoterapia statínom. Nežiaduce účinky hypolipidemickej liečby sú veľmi zriedkavé. Všetky doteraz publikované štúdie však mali malý počet pacientov a krátke trvanie liečby. Cieľom našej práce bolo zistiť, či hypolipidemická liečba ovplyvní aktivitu hepatálnych enzýmov a metabolizmus lipidov u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene.

Súbor pacientov. Do súboru pacientov sme zaradili 90 pacientov (56 žien, 34 mužov) s vekový priemerom 50,25±10,05 roka. Dvadsaťpäť pacientov bolo liečených atorvastatínom v dávke 20 mg tbl denne, 19 pacientov bolo liečených simvastatínom v dávke 20 mg tbl denne, 16 pacientov bolo liečených fenofibrátom v dávke 200 alebo 267 mg denne. Tridsať pacientov bolo liečených kombinovanou liečbou statínom a fenofibrátom. U pacientov sme hodnotili biochemickú aktivitu choroby pečene a lipidové spektrum. Výsledky liečby sme vyhodnotili po 3 a 6 mesiacoch.

Výsledky liečby. Hypolipidemická liečba vo všetkých ramenách viedla nielen k zlepšeniu lipidového metabolizmu, ale aj k zníženiu aktivity transamináz a GMT. Liečba bola bezpečná, nezaznamenali sme závažnejšie nežiaduce účinky, a to ani pri použití statínov.

Záver. Pacienti s nealkoholovou steatózou pečene a poruchou lipidového metabolizmu by mali byť liečení hypolipidemikami, ktoré sú v tejto indikácii klinicky výhodné a bezpečné.

Kľúčové slová: nealkoholová steatóza pečene, porucha metabolizmu lipidov a lipoproteínov, liečba, statíny, fibráty.

Hypolipidemic treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease

Introduction. In most patients with nonalcoholic fatty liver disease exist a wide variety of lipid metabolism disorder, most notably hypertriacylglycerolemia. Among drugs most commonly used to treat these disorders are fibrates, statins, combination of the two, or combination of statin and ezetimib. Goal of this treatment is to correct the metabolic disorder, lower the accumulation of fat in hepatocytes and stop the progression of fibrogenesis. Administration of fibrates lowers the serum activity of liver tests, but has little effect on fibrogenesis. Statins are able to lower the activity of liver tests, but also able to stop the progression of fibrogenesis. Addition of ezetimib to statin therapy has no additional benefit. Adverse effects of hypolipidemic treatment are rare, but all published studies have the drawback of small size and short duration of treatment.

Aim. To find out if hypolipidemic treatment has any effect on liver tests activity and lipoprotein metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Patients and methods. We enrolled 90 patients (56 female, 34 male) with average age 50,25±10,05 years. 25 patients were treated with atorvastatin (20mg daily), 16 patients were treated with fenofibrate (200 or 267 mg daily) and 19 patients were treated with simvastatin (20 mg daily). 30 patients were treated with combination of statin and fibrate. Biochemical activity of liver tests and parameters of lipoprotein metabolism were evaluated after 3 and 6 months.

Results. Hypolipidemic treatment in all groups resulted not only in improvement of lipoprotein metabolism, but also in lowering the activity of liver transaminases and GGT. No serious adverse effects were observed.

Conclusion. Patients with nonalcoholic fatty liver disease are legitimate candidates for hypolipidemic treatment. Drugs used in this indication are clinically effective and safe.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, lipid metabolism disorder, treatment, statins, fibrates.

Via pract., 2010, 7 (6): 272–276

Úvod

Nealkoholová steatóza (v anglosaskej literatúre *nonalcoholic fatty liver* – NAFLD) je častým ochorením, pri ktorom dochádza **k akumulácii tukov v pečeni**, pričom je potrebné **vylúčiť objektívne konzumáciu alkoholu**. Vyskytuje sa približne **u 16 – 23 % dospelých populácie**, môže sa však vyskytnúť aj v detskom veku (1).

Jednoduchá steatóza pečene môže progredovať do nealkoholovej steatohepatitídy, pri ktorej sa vyskytuje fibróza a chronický zápal. **Nealkoholová steatohepatitída (NASH)** sa vyskytuje asi **u 2 – 3 % populácie** (1, 2). Nealkoholová steatohepatitída asi **u 20 – 25 % pacientov progreduje do cirhózy pečene**, asi 40 % cirhotikov zomiera na hepatálne zlyhanie alebo hepatocelulárny karcinóm (2).

V patogenéze nealkoholovej steatózy pečene hrá ústrednú úlohu prítomnosť metabolického syndrómu, ktorého súčasťou je aj porucha lipidového metabolizmu. **Dyslipidémia** sa vyskytuje **pri nealkoholovej steatóze pečene** v Európe a v severnej Amerike **v 28 – 92 %**, pričom hypertriacylglycerolémia je častejšia ako hypercholesterolémia (2).

V liečbe nealkoholovej steatózy pečene využívame diétne opatrenia (redukcia príjmu tukov a jednoduchých cukrov), zvýšenú pohybovú aktivitu, lieky ovplyvňujúce inzulínovú rezistenciu (metformín a thiazolidíndióny), hepatoprotektíva, antioxidačné látky, lieky, znižujúce aktivitu renín-angiotenzínového systému, polynenasýtené mastné kyseliny a lieky znižujúce hmotnosť (orlistat). Pozitívnu úlohu v liečbe nealkoholovej steatózy pečene môže mať aj bariatrická chirurgia (3, 4).

Liečba nealkoholovej steatózy pečene hypolipidemikami

Pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene boli **študované terapeutické postupy vedúce k ovplyvneniu obezity, inzulínovej rezistencie a lipoproteínového metabolizmu**. Aj **cytoprotektívna a antioxidačná liečba**, či kombinácia niektorých týchto liečebných postupov môže viesť k úprave nealkoholovej steatózy pečene (5). Izolovanú hypertriacylglycerolémiu môžeme ovplyvniť podávaním **fibrátov**, izolovanú hypercholesterolémiu podávaním **statínov**. Pri

kombinovanej hyperlipoproteinémii s miernym zvýšením triacylglycerolov sú liekom voľby statíny. Často sa nevyhneme kombinovanej liečbe fibrátmi a statínmi. Statíny majú okrem hypolipidemického účinku aj protizápalový účinok (hlavne **atorvastatín**), čo môže byť žiadúce na zabránenie progresie steatózy do steatohepatitídy (6). Zdá sa, že aj **ezetimib** môže kladne ovplyvniť priebeh nealkoholovej steatózy pečene (7).

Liečba nealkoholovej steatózy fibrátmi

Pilotná štúdia s **klofibrátom** v liečbe nealkoholovej steatohepatitídy u pacientov so zvýšenými hodnotami triacylglycerolov neukázala významný vplyv tohto lieku na hladiny aminotransferáz ani na histologické zmeny v pečeni (8). Štvrtýždňová liečba **gemfibrozilom** v dávke 600 mg denne síce viedla k významnému poklesu hepatálnych testov, avšak neovplyvnila histologické zmeny v pečeni (9). Je však potrebné poznamenať, že počas takého krátkeho času liečby nemožno očakávať zásadné zmeny v histológii pečene. Fernández-Miranda a spol. (2008) zisťovali, ako ovplyvní liečba **fenofibrátom** v dávke 200 mg denne v trvaní 48 týždňov nealkoholovú steatózu pečene. Do liečby bolo zaradených 16 pacientov, liečba viedla k významnému poklesu hladiny triacylglycerolov (TAG) (1,83±1,08 mmol/l na začiatku liečby, 1,48±0,79 mmol/l po 48 týždňoch, p=0,03), glykémie (5,83±0,67 mmol/l na začiatku liečby, 5,38±0,67 mmol/l po 48 týždňoch, p<0,001) a GMT (1,53±1,34 µkat/l na začiatku liečby, 0,94±0,70 µkat/l po 48 týždňoch liečby, p=0,01). Nedošlo však k významnému poklesu hladiny aspartátaminotransferázy (AST) ani alanínaminotransferázy ALT po 48 týždňoch liečby. Pri kontrolnom histologickom zlepšení nedošlo ku zlepšeniu stupňa nekroinflammácie, stupňa steatózy ani skóre nealkoholovej steatózy pečene (10). Uvedené údaje svedčia o tom, že podávanie fibrátov môže síce v minimálnej miere ovplyvniť biochemickú aktivitu u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene, avšak nebolo preukázané histologické zlepšenie pri kontrolnej biopsii, aj keď limitujúcim faktorom všetkých vyššie uvedených štúdií bol veľmi malý počet pacientov a krátky čas podávania fibrátov. Na druhej strane, v žiadnej z vyššie uvedených štúdií sa neukázali závažnejšie vedľajšie účinky liečby fibrátmi.

Liečba nealkoholovej steatózy statínmi

Ďalšou skupinou liekov, ktoré sú používané pri nealkoholovej steatóze pečene, sú statíny. Ukázalo sa, že 21-mesačná liečba atorvastatínom viedla u 7 pacientov k zlepšeniu biochemického aj histologického nálezu (11). Gómez-Domínguez a spol. (2006) v pilotnej štúdii sledovali 22 pacientov, z toho 14 mužov, priemerný vek pacientov bol 47±10 rokov. Pacienti dostávali **atorvastatín** v dávke 10 – 80 mg denne, pričom po 6 týždňoch dosiahlo normálne hodnoty hepatálnych testov 36,3 % pacientov a po 12 mesiacoch ďalších 20 % pacientov. V priebehu liečby došlo k významnému poklesu hladiny celkového cholesterolu (6,94±1,14 mmol/l na začiatku liečby, 4,84±0,36 mmol/l pri ukončení liečby, p<0,05). V tejto štúdii nebol hodnotený vplyv liečby statínom na histológiu pečene (12).

Veľmi zaujímavú štúdiu vykonal Ekstedt a spol. (2007). V rokoch 1988 – 1993 vykonal biopsiu pečene 137 pacientom s nealkoholovou steatózou pečene. Po dlhšom časovom období pacientov znova pozvali na kontrolné vyšetrenie. V priebehu sledovaného obdobia zomrelo 25 pacientov, 15 pacientov nesúhlasilo s kontrolným vyšetrením. 8 pacientov malo preklasifikovanú diagnózu na alkoholovú chorobu pečene, 15 pacientov odmietlo kontrolnú biopsiu pečene, u 5 pacientov nebola biopsia vykonaná pre pokročilosť choroby pečene. Kontrolná biopsia bola vykonaná u 68 pacientov, priemerné sledovanie týchto pacientov bolo 10,2 – 16,3 roka. Z 25 pacientov, ktorí zomreli v priebehu sledovaného obdobia, iba 4 mali predpísaný statín. Dvaja z týchto pacientov mali prejavy portálnej hypertenzie (ezofágové varixy alebo ascites), žiaden z nich nebol liečený statínom. Zo 68 pacientov, ktorí mali vykonanú biopsiu pečene, bolo liečených statínom iba sedemdesiat. Priemerná dĺžka liečby bola 6,1±4,8 roka (1,0 – 15,0 roka). Pacienti, ktorí boli liečení statínom, boli významne častejšie liečení aj kyselinou acetylsalicylovou, blokátormi vápnikového kanála, metformínom a inzulínom. Liečení pacienti mali pri kontrolnom vyšetrení vyššie hodnoty BMI (30,8±4,0 v.s. 28,3±4,7, p=0,04) a mali častejšie cukrovku (88 % v.s. 43 %, p=0,002) a kardiovaskulárne ochorenia (53 % v.s. 12 %, p=0,001), mali vyššie hodnoty glykémie nalačno a vyššie hodnoty glykozylovaného hemoglobínu. Pacienti liečení statínom mali pri

kontrolnom vyšetrení nižšie hodnoty celkového cholesterolu ($4,56 \pm 1,01$ mmol/l v.s. $5,52 \pm 1,06$ mmol/l, $p=0,002$) a LDL cholesterolu (LDL-C) ($2,62 \pm 0,91$ mmol/l resp. $3,47 \pm 0,85$ mmol/l, $p=0,001$), ale aj nižšie hodnoty HDL cholesterolu (HDL-C) ($1,17 \pm 0,25$ mmol/l resp. $1,40 \pm 0,60$ mmol/l, $p=0,03$). Kontrolná biopsia bola robená po $13,8 \pm 1,2$ roku od prvej biopsie. Pri prvej biopsii bola NASH diagnostikovaná u 65% pacientov, ktorí neskôr užívali statíny a u 41% pacientov, ktorí neskôr statíny nebrali. Pri kontrolnej biopsii však výskyt NASH bol 65%, za pozornosť stojí konštatovanie, že výskyt NASH sa v skupine pacientov, ktorí statíny užívali, nezvyšoval, naopak, v skupine pacientov, ktorí statíny nebrali stúpil o 22%. U pacientov, ktorí boli neskôr liečení statínom, bola kvantitatívna infiltrácia hepatocytov tukom pri prvej biopsii podstatne vyššia ($20,4 \pm 7,5\%$ v.s. $10,3 \pm 9,0\%$, $p=0,001$). Pri kontrolnej biopsii pečene v skupine pacientov, ktorí boli liečení statínom klesla kvantitatívna infiltrácia hepatocytu tukom z $20,4 \pm 7,5\%$ na $11,1 \pm 8,9\%$ ($p=0,001$). V skupine pacientov, ktorí neboli liečení statínom, sa kvantitatívna infiltrácia hepatocytov tukom nezmenila. Po vylúčení pacientov liečených súčasne metformínom, kvantitatívna infiltrácia hepatocytov tukom v skupine pacientov, liečených statínom klesla z $19,4 \pm 7,5\%$ na $13,2 \pm 9,7\%$ ($p=0,01$). V priebehu sledovania progredoval stupeň fibrózy u 23% pacientov (4 pacienti), liečených statínom a u 45% pacientov, ktorí neboli liečení statínom. U pacientov, ktorým progredovala v priebehu liečby statínom fibróza, neklesla pri kontrolnom histologickom vyšetrení kvantitatívna infiltrácia hepatocytov tukom.

Uvedená štúdia prináša niekoľko veľmi dôležitých údajov. Iba malá časť pacientov s biopticky overenou nealkoholovou steatózou pečene bola liečená statínom, a to hlavne pacienti s diabetes mellitus 2. typu. Kontrolné bioptické vyšetrenie po viac ako 10 rokoch ukázalo, že liečba statínom zníži tukovú infiltráciu hepatocytov a kladne ovplyvní fibrogenézu, pričom za veľký klad tohto pozorovania považujeme fakt, že kontrolná biopsia bola vykonaná po dlhšej liečbe statínom (13).

Koncové produkty pokročilej glykácie (*advanced glycation endproducts* – AGEs) po reakcii s ich povrchovým receptorom hrajú dôležitú úlohu pri viacerých procesoch v humánnej patológii (starnutie, diabetes mellitus 2. typu, neurodegeneratívne procesy a pod.) Reakcia AGEs s ich povrchovým receptorom vedie k nadprodukcii voľných kyslíkových radikálov, čo môže aktivovať proliferáciu hviezdicových buniek, ktoré spúšťajú v ľudskom organizme fibrogenézu. Kimura a spol. (2010) zisťovali, či liečba **atorvastatínom** v dávke 10 mg denne počas 12 mesiacov ovplyvní produkciu AGEs. U 43 pacientov

s dokázanou nealkoholovou steatózou pečene viedla liečba atorvastatínom k poklesu hladiny AGEs z $10,4 \pm 3,8$ IU/ml po 6 mesiacoch na $5,9 \pm 3,3$ IU/ml ($p<0,05$), po 12 mesiacoch na $3,8 \pm 1,1$ IU/ml ($p<0,05$ oproti vstupnej hodnote). Liečba viedla po 12 mesiacoch aj k významnému poklesu celkového cholesterolu ($6,03 \pm 0,91$ mmol/l na začiatku liečby, $4,53 \pm 0,91$ mmol/l po 12 mesiacoch, $p<0,001$), poklesu LDL-C ($3,73 \pm 0,75$ mmol/l na začiatku liečby, $2,38 \pm 0,78$ mmol/l po 12 mesiacoch, $p<0,001$), vzostupu HDL-C ($1,24 \pm 0,34$ mmol/l na začiatku liečby, $1,40 \pm 0,31$ mmol/l po 12 mesiacoch, $p<0,001$), poklesu TAG ($2,33 \pm 1,30$ mmol/l na začiatku liečby, $1,71 \pm 0,82$ mmol/l po 12 mesiacoch, $p<0,001$), poklesu AST ($0,83 \pm 0,45$ μ kat/l na začiatku liečby, $0,56 \pm 0,32$ μ kat/l po 12 mesiacoch, $p<0,001$), poklesu ALT ($1,52 \pm 1,05$ μ kat/l na začiatku liečby, $0,96 \pm 0,90$ μ kat/l po 12 mesiacoch, $p<0,001$) aj poklesu gamaglutamyltransferázy (GMT) ($1,54 \pm 1,53$ μ kat/l na začiatku liečby, $1,11 \pm 0,85$ μ kat/l po 12 mesiacoch, $p<0,001$). Kontrolná biopsia bola vykonaná u 22 pacientov, pričom došlo k zlepšeniu stupňa nekroinflammácie, stupňa steatózy aj skóre nealkoholovej steatózy pečene. Stupeň fibrózy sa po 12 mesiacoch nezmenil (14).

Pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene boli vykonané viaceré malé štúdie s **pravastatínom** a **rosuvastatínom** (15). Je však potrebné poznamenať, že aj napriek liečbe atorvastatínom u časti pacientov s nealkoholovou steatózou pečene môže progredovať fibróza pečene (16).

Liečba nealkoholovej steatózy kombináciou hypolipidémik

Keďže ani liečbou statínom ani liečbou fibrátom neboli dosiahnuté optimálne výsledky, logicky prichádza do úvahy kombinovaná terapia obidvomi liekmi. Athyros a spol. (2006) liečili 186 pacientov s nealkoholovou steatózou pečene, ktorá bola potvrdená biochemicky a ultrasonograficky, 63 pacientov dostávalo **atorvastatín** v dávke 20 mg denne, 62 pacientov mikronizovaný **fenofibrát** v dávke 200 mg denne a 61 pacientov **kombinovanú hypolipidémickú liečbu**. Liečba trvala 54 týždňov. Pacientom bola odporučená zmena životného štýlu, hypertenzia bola liečená hlavne blokádou renín-angiotenzínového systému, u diabetikov 2. typu bola preferovaná liečba metformínom (ovplyvnenie inzulínovej rezistencie) a v liečbe obezity bol použitý orlistat. Pokles hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, non-HDL-C a TAG, ako aj vzostup HDL-C bol najvýraznejší pri kombinovanej hypolipidemickej liečbe. Na konci liečby neboli prítomné biochemické ani ultrazvukové znaky steatózy pečene u 42% pacientov, liečených fenofibrátom, u 67% pacien-

tov, liečených atorvastatínom a u 70% pacientov, liečených kombinovanou hypolipidemicou liečbou, čo bolo významné pre všetky terapeutické modalities ($p<0,05$). Efekt liečby bol významne vyšší pri monoterapii atorvastatínom a pri kombinovanej liečbe v porovnaní s monoterapiou fenofibrátom (obe $p=0,009$). Dosiahnutie biochemickej aj ultrazvukovej odpovede bolo nezávislé na užívaní iných liekov, redukcii vysokosenzitívneho C-reaktívneho proteínu (hs-CRP), obvode pásu, hladine celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, krvného tlaku a glykémie. Štyria pacienti predčasne ukončili liečbu pre nežiaduce účinky (17). Z výsledkov uvedenej štúdie vyplýva, že pri kombinovanej liečbe statínom a fibrátom dochádza k najlepšiemu ovplyvneniu lipoproteínového metabolizmu a najväčšie percento pacientov dosiahlo biochemickú a ultrazvukovú odpoveď pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene, preto bude v budúcnosti potrebné častejšie uvažovať o kombinovanej liečbe statínmi a fibrátmi pri liečbe nealkoholovej choroby pečene.

Je potrebné poznamenať, že pacienti by mali užívať **fibrát ráno a statín večer**, aby bola dosiahnutá výhodná farmakokinetika. Pacienti, ktorí užívajú obidva lieky súčasne, zostávajú rizikovými pacientmi a mali by mať monitorované hepatálne testy a kreatinínfosfokinázu (CK) minimálne každé 3 mesiace liečby (18).

Maďarskí autori porovnávali liečbu nealkoholovej steatózy pečene pri diabetes mellitus 2. typu, pričom 26 pacientov bolo liečených monoterapiou simvastatínom v dávke 20 mg denne, 19 pacientov **kombinovanou liečbou simvastatínom/ezetimibom** v dávke 10/10 mg. Liečba trvala 6 mesiacov. Monoterapia simvastatínom viedla k poklesu hladiny ALT ($1,13 \pm 0,10$ μ kat/l pred liečbou, $0,50 \pm 0,07$ μ kat/l po 6 mesiacoch liečby, $p<0,0001$) aj hladiny AST ($0,61 \pm 0,12$ μ kat/l pred liečbou, $0,41 \pm 0,07$ μ kat/l po 6 mesiacoch liečby, $p<0,0001$). Kombinovaná liečba viedla k poklesu hladiny ALT ($1,08 \pm 0,09$ μ kat/l pred liečbou, $0,55 \pm 0,07$ μ kat/l po 6 mesiacoch liečby, $p<0,0001$) aj hladiny AST ($0,86 \pm 0,06$ μ kat/l pred liečbou, $0,40 \pm 0,06$ μ kat/l po 6 mesiacoch liečby, $p<0,0001$). Monoterapia simvastatínom redukovala v porovnaní s kombinovanou liečbou simvastatínom a ezetimibom významnejšie hladiny ALT ($0,63 \pm 0,14$ μ kat/l resp. $0,53 \pm 0,12$ μ kat/l, $p<0,0112$) aj AST ($0,61 \pm 0,12$ μ kat/l, resp. $0,46 \pm 0,09$ μ kat/l, $p<0,0112$). Obidve liečebné schémy viedli k porovnateľnému zníženiu hladiny celkového cholesterolu a TAG a k porovnateľnému vzostupu hladiny HDL-C. Kombinovaná liečba simvastatínom/ezetimibom viedla k významnejšej redukcii LDL-C v porovnaní s monoterapiou simvastatí-

nom ($1,62 \pm 0,29$ mmol/l resp. $2,01 \pm 0,39$ mmol/l, $p=0,0063$). Výsledky tejto štúdie preukázali, že kombinovaná liečba simvastatínom/ezetimibom síce výraznejšie zníži hladiny LDL-C v porovnaní s monoterapiou simvastatínom, avšak monoterapia statínom výraznejšie zníži hladiny ALT a AST. Treba však poznamenať, že v kombinovanej liečbe statín/ezetimib bola použitá iba polovičná dávka simvastatínu v porovnaní s monoterapiou týmto liekom (7).

Hepatotoxicita hypolipidemickej liečby

Liečba statínmi môže byť hepatotoxická. Je známe, že statíny môžu spôsobiť akútne zlyhanie pečene. Preto je potrebné **začať liečbu menšou dávkou statínu** a je ju **nutné monitorovať**. Prvá kontrola hepatálnych testov by mala byť vykonaná po niekoľkých týždňoch od začatia liečby. DeDenus a spol. (2004) vykonali metaanalýzu hepatotoxicity liečby statínmi, do ktorej zaradili 13 štúdií, v ktorých bola použitá liečba lovastatínom, simvastatínom, pravastatínom a fluvastatínom. Hepatotoxicita sa pri liečbe statínmi bola od 0 do 3,2%, hepatotoxicita pri liečbe placebo bola 0 – 3,5%, celkové *odds ratio* (OR) statínov ku placebo bolo 1,26. Uvedená metaanalýza bola potvrdzuje, že statíny nemajú podstatne vyššiu hepatotoxicitu v porovnaní s placebo. Hepatotoxicita liečby statínmi je uvedená v tabuľke 1. Aj keď značná časť pacientov v tejto metaanalýze nemala nealkoholovú steatózu pečene, tieto údaje nám naznačujú, že by sme sa nemali obávať poškodenia pečene pri liečbe statínmi (19). Aj v štúdií Athyrosa a spol.

(2006), v ktorej pacienti dostávali statín, fibrát alebo ich kombináciu, bola predčasne ukončená liečba iba u približne 2% pacientov (17).

Vlastné pozorovanie

Cieľom našej práce bolo zistiť, či hypolipidická liečba ovplyvní aktivitu hepatálnych enzýmov a lipoproteínový metabolizmus u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene.

Do **súboru pacientov** sme zaradili 90 pacientov (56 žien, 34 mužov), ktorí mali diagnostikovanú nealkoholovú steatózu pečene na základe laboratórneho vyšetrenia a ultrazvuku brucha. Vekový priemer pacientov bol $50,25 \pm 10,05$ roka. Dvadsaťpäť pacientov s vekovým priemerom $48,46 \pm 8,73$ roka liečených atorvastatínom v dávke 20 mg tbl denne, 19 pacientov s vekovým priemerom $51,75 \pm 9,68$ roka bolo liečených simvastatínom v dávke 20 mg tbl denne, 16 pacientov s vekovým priemerom $53,38 \pm 9,08$ roka bolo liečených fenofibrátom v dávke 200 alebo 267 mg. Tridsať pacientov s vekovým priemerom $47,87 \pm 10,77$ roka bolo liečených kombinovanou liečbou statínom a fenofibrátom. Dvadsaťtri pacientov užívalo v tejto schéme atorvastatín v dávke 20 mg tbl, 7 pacientov simvastatín v dávke 20 mg tbl.

U pacientov sme hodnotili AST, ALT, GMT, celkový cholesterol, HDL-C, LDL-C a TAG. Výsledky liečby sme vyhodnotili po 3 a 6 mesiacoch.

Hodnota cholesterolu bola pred liečbou $6,15 \pm 1,09$ mmol/l, po 3 mesiacoch liečby $5,03 \pm 1,43$ mmol/l, po 6 mesiacoch liečby $5,7 \pm 1,14$

mmol/l, hodnoty v 3. a 6. mesiaci signifikantne poklesli (obe v porovnaní s hodnotami pred liečbou $p=0,0001$). Hodnota TAG bola pred liečbou $2,10 \pm 1,03$ mmol/l, po 3 mesiacoch terapie $1,67 \pm 0,79$ mmol/l ($p=0,0001$) a po 6 mesiacoch liečby $1,74 \pm 1,05$ mmol/l ($p=0,001$). Hodnota HDL-C sa počas liečby signifikantne nezmenila, pred začatím liečby bola $1,50 \pm 0,38$ mmol/l, po 3 mesiacoch liečby $1,46 \pm 0,38$ mmol/l a po 6 mesiacoch liečby $1,53 \pm 0,53$ mmol/l. Hodnota LDL-C bola pred začatím liečby $3,81 \pm 1,05$ mmol/l, po 3 mesiacoch liečby klesla na $2,69 \pm 1,20$ mmol/l ($p=0,012$) a po 6 mesiacoch liečby $2,70 \pm 0,93$ mmol/l ($p=0,0002$). Hodnota ALT bola pred začatím liečby $0,97 \pm 0,72$ μ kat/l, po 3 mesiacoch liečby klesla na $0,77 \pm 0,48$ μ kat/l ($p=0,006$), po 6 mesiacoch sme však pozorovali opätovný vzostup hladiny ALT $0,84 \pm 0,54$ μ kat/l (NS v porovnaní s hodnotami pred liečbou). Hodnota GMT bola pred liečbou $2,08 \pm 1,60$ μ kat/l, po 3 mesiacoch liečby klesla na $1,59 \pm 1,40$ μ kat/l ($p=0,02$), po 6 mesiacoch bola $1,60 \pm 1,10$ μ kat/l ($p=0,004$).

U žiadneho z liečených pacientov sme nezaznamenali závažnejšie nežiaduce účinky liečby vrátane hepatotoxicity.

Diskusia

Výsledky nášho pozorovania ukázali, že hypolipidická liečba u pacientov s nealkoholovou steatózou je bezpečná. V priebehu liečby došlo k signifikantnému poklesu celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, GMT v 3. aj 6. mesiaci, hodnoty ALT v 3. mesiaci liečby. Naše údaje podporujú tvrdenie, že výhody podávania statínov u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene sú podstatne vyššie ako ich potenciálne nežiaduce účinky (20). Domnievame sa, že hypolipidická liečba by mala byť indikovaná u pacientov s poruchou metabolizmu lipidov bez ohľadu na to, či majú alebo nemajú nealkoholovú steatózu pečene. Odporúčame však monitorovanie hepatálnych testov a CK v priebehu liečby, hlavne počas jej prvých mesiacov. Ako naznačili vyššie uvedené štúdie, najdôležitejšie miesto v hypolipidemickej liečbe nealkoholovej hepatitídy majú statíny, výhodnou sa javí aj kombinácia statínu a fibrátu. Nevýhodou prakticky všetkých doteraz publikovaných prác je malý počet pacientov a krátke trvanie liečby. Preto by bolo potrebné vykonať multicentrickú štúdiu, v ktorej by pacienti boli liečení viac rokov, bol by kontrolovaný nielen biochemický profil (hodnoty hepatálnych testov, lipidové spektrum, glykémia), ale súčasne by bola hodnotená aj fibrogenéza. Túto vieme v súčasnosti hodnotiť nielen biopticky, ale aj elastografiou alebo laboratórnym vyšetrením

Tabuľka 1. Hepatotoxicita pri liečbe statínmi (podľa deDenus a spol. 2004).

Štúdia	Rok	Liek	Opakované meranie AST alebo ALT	Statín (%)	Placebo (%)	Celkovo (%)
EXCEL	1991	Lovastatín	Áno	45/6,582 (0,6)	2/1,663 (0,1)	47/8,245 (0,6)
4S	1994	Simvastatín	Nie	49/2,221 (2,2)	33/2,223 (1,5)	82/4,444 (1,8)
ACAPS	1994	Lovastatín	Nie	6/460 (1,3)	6/459 (1,3)	12/919 (1,3)
CRISP	1994	Lovastatín	Áno	0/289 (0)	0/142 (0)	0/431 (0)
Oxford	1994	Simvastatín	Nie	0/414 (0)	2/207 (1,0)	2/621 (0,3)
WOSCOPS	1995	Pravastatín	Nie	16/3,302 (0,5)	12/3,293 (0,4)	28/6,595 (0,4)
KAPS	1995	Pravastatín	Nie	4/224 (1,8)	3/223 (1,3)	7/447 (1,6)
CARE	1996	Pravastatín	Nie	66/2,081 (3,2)	73/2,078 (3,5)	139/4,159 (3,3)
LCAS	1997	Fluvastatín	Áno	2/214 (0,9)	0/215 (0)	2/419 (0,5)
AFCAPS-TEXCAPS	1998	Lovastatín	Áno	18/3,242 (0,5)	11/3,248 (0,3)	29/6,490 (0,4)
LIPID	1998	Pravastatín	Nie	95/4,512 (2,1)	85/4,502 (1,9)	180/9,014 (2,0)
LIPS	2002	Fluvastatín	Áno	10/844 (1,2)	3/833 (0,4)	15/1,677 (0,9)
PROSPER	2002	Pravastatín	Nie	1/2,891 (0)	1/2,913 (0)	2/5,804 (0)
Spolu				312/27,276 (1,1)	231/21,999 (1,1)	543/49,275 (1,1)
Odds ratio				1,6 (NS)	1,0	

biomarkerov fibrogenézy, pričom niektoré z nich sú už komerčne dostupné (21). Zásadným cieľom všetkých liečebných schém v budúcnosti by malo byť ovplyvnenie lipidového spektra, zastavenie progresie či dokonca regresia fibrózy pečene a čo najväčšia bezpečnosť.

Záver

Liečba nealkoholovej steatózy pečene hypolipidemikami je v súčasnosti indikovaná u tých pacientov s touto diagnózou, ktorí majú poruchu metabolizmu lipidov. Liečba vedie k poklesu aktivity hepatálnych testov a úprave porúch lipoproteínového metabolizmu. Zatiaľ nie je známy vplyv na fibrogenézu. Všetky vykonané štúdie potvrdili bezpečnosť hypolipidemickej liečby u pacientov s nealkoholovou steatózou, je však potrebné starostlivé monitorovanie terapie.

Literatúra

- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649–1657.
- McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodés J eds. *Progress in the Treatment of Liver Diseases*. Barcelona: Ars medica; 2003: 219–225.
- Mishra P, Younossi ZM. Current treatment strategies for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Drug Discov Technol* 2007; 4(2): 133–140.
- Duvnjak M, Tomasic V, Gomercic M et al. Therapy of non-alcoholic fatty liver disease: current status. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl 7): 57–66.
- Caldwell SH, Al-Osaimi AMS. Diagnosis nad treatment of nonalcoholic fatty liver in adults. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodés J eds. *Progress in the Treatment of Liver Diseases*. Barcelona: Ars medica; 2003: 233–252.
- Pella D, Mechirová V, Rybár R, Mechirová V ml. Pleiotropné účinky statínov. *Interná Medicína* 2004; 4(4): 259–261.
- Abel T, Fehér J, Dinya E et al. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit* 2009; 15(12): M56–11.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464–1467.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A et al. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(2): 384.
- Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Collina F et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40(3): 200–205.
- Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120: S544 (abstract).
- Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11): 1643–1647.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47(1): 135–141.
- Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; 45(7): 750–757.
- Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statin in Liver Disease: A Molehill, an Iceberg, or Neither? *Hepatology* 2008; 48(2): 662–669.
- Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57(12): 1711–1718.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Res Med Opin* 2006; 22(5): 873–883.
- Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R et al. Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Res Med Opin* 2003; 19(3): 155–168.
- De Denuis S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24(5): 584–591.
- Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14(4): 215–224.
- Jarčuška P, Janičko M, Veseliny E et al. Circulating markers of liver fibrosis progression. *Clin Chim Acta* 2010; 411(15-16): 1009–1017.

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
1. interná klinika UNLP a LF UPJŠ Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
petjarc@yahoo.com

Redakčná správa

Antibiotiká a infekcie – stále aktuálne výzvy

„CRP prístroj na rýchlu diagnostiku CRP-proteínu by sa mal stať povinnou súčasťou vybavenia ambulancie všeobecného lekára pre dospelých pravdepodobne od roku 2013 – 2014“ – uviedol na tlačovej konferencii pri príležitosti Európskeho antibiotického dňa (18. november) **doc. MUDr. Pavol Jarčuška, CSc.**, predseda Ústrednej komisie pre antiinfekčnú liečbu a antibiotickú politiku. Ministerstvo zdravotníctva SR pripraví príslušné odborné usmernenie, obdobné, ako



Zdroj: <http://courses.washington.edu>

už existuje pre praktických lekárov pre deti a dorast, ktoré im takúto podmienku ukladá od roku 2011. V súčasnosti má už CRP prístroj 85% pediatrických ambulancií, čo sa podpísalo pod želaný pokles spotreby antibiotík v SR v posledných rokoch, samozrejme, súčasne s inými faktormi – predovšetkým očkovaním. Priemerná ročná spotreba antibiotík (viac ako jedno balenie) na jedného občana SR je ešte stále vyššia ako u priemerného občana Európskej únie. V rebríčku spotreby v EÚ je SR na 6. – 9. mieste a spotreba klesá vo všetkých používaných ukazovateľoch (aj v denných definovaných dávkach) – podľa odborníkov je „Slovensko na dobrej ceste“. **Prof. MUDr. Leonard Siegfried, CSc.**, však pripomenul, že Slovensko má rezervy v monitorovaní rezistentných ATB kmeňov a včasných hlásení do Európskeho centra pre prevenciu a kon-

trolu chorôb (ECDC – *The European Centre for Disease Prevention and Control*) (www.ecdc.europa.eu). V SR je problémom predovšetkým vyšší výskyt gramnegatívnych baktérií rezistentných proti makrolidom v niektorých oblastiach stredného Slovenska.

Tohtoročný **Európsky antibiotický deň** (*European Antibiotic Awareness Day*) sa zameriava na nozokomiálne nákazy. „**Akoby sme sa vracali do doby Semmelweisa, do popredia sa dostáva opäť hygiena**

rúk“ – podčiarkol prof. Siegfried. V Európe sa ročne zaznamená až 4,1 milióna prípadov nozokomiálnych nákaz a 37 000 pacientov na ne umiera. MZ SR vydalo v roku 2010 dva odborné predpisy dotýkajúce sa infekcií v nemocničných podmienkach. Odborné usmernenie o ATB profylaxii v chirurgii priblížil **MUDr. Dušan Krkoška, CSc.**, a ďalšie o invazívnych fungálnych infekciách **MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.** Spoločensky širšiu a mediálne vďačnú tému „nových infekcií“ pokryl **prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., Dr.h.c.mult.**, ktorý hovoril o najnovších hrozbách, ktoré infektológovia pozorne sledujú. Ide nielen o nové multirezistentné kmene baktérií (*superbugs*), ale najnovšie aj o patogény cholery zavlečené do Európy z Ázie.

(mž)