

# Súčasná možnosť terapie dyslipidemií

PharmDr. Lucia Masaryková<sup>1,2</sup>, doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.<sup>1,2</sup>, PharmDr. Ľubica Lehocká, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK

<sup>2</sup> Univerzitná lekáreň FaF UK, Bratislava

Mortalita na kardiovaskulárne ochorenia predstavuje jeden z hlavných problémov ekonomicky vyspelých krajín. Na Slovensku zomrelo v roku 2008 len na kardiovaskulárne ochorenia v priemere 500 mužov a 553 žien (1). O vplyve tukov na ľudský organizmus nie je pochyb. Tuky sú pre správnu funkciu nášho tela nevyhnutné. Patria medzi hlavné živiny človeka a sú najvýdatnejším zdrojom energie (1 g tuku poskytuje 9 kcal = 37,7 kJ energie). Bez tukov by neboli možné správne reakcie hormónov, vstrebávanie niektorých vitamínov (A, D, E, K) a celý rad chemických procesov, ktoré sú pre ľudský život nevyhnutné (2).

**Kľúčové slová:** hypolipidemiká, dyslipidémie, princípy liečby.

## Current Possibilities of Dyslipidemia Therapy

Mortality as a result of cardio-vascular diseases represents one of the main problems of economically developed countries. On average 500 males and 553 females died from cardio-vascular diseases in Slovakia in 2008 (1). The effects of fats on a human organism are obvious. Fats are inevitable for proper functioning of our body. They are one of the basic nutrients for humans and represent the richest source of energy (1 g of fat stands for 9 kcal = 37.7 kJ of energy). Proper hormone reactions, absorption of some vitamins (A, D, E, K) and an entire range of chemical processes essential to human life would not be possible without fats. (2).

**Key words:** hypolipidemics, dyslipidemia, the principles of treatment.

Poruchy metabolizmu plazmatických lipidov a lipoproteínov sú jedným z najdôležitejších rizikových faktorov ochorenia srdca a ciev. Nadbytok lipoproteínov v krvi, poškodzuje organizmus a najvýznamnejším dôsledkom takéhoto poškodenia je rozvoj aterosklerózy. Úprava hladiny lipoproteínov znižuje riziko vzniku a progresie aterosklerózy. K dosiahnutiu tohto cieľa pomáha jednak zmena životného štýlu (diéta, dostatok pohybu, zákaz fajčenia), ale aj farmakologická liečba (napr. fibráty, statíny, niacin, iontomeničové živice, ezetimib). Význam hypolipidemickej liečby v prevencii a liečbe kardiovaskulárnych ochorení, najmä pri hypercholesterolemii, preukázalo množstvo významných klinických štúdií. Hypolipidemická liečba sa tak stala nezastupiteľnou súčasťou preventívnych a terapeutických postupov pri liečbe a prevencii kardiovaskulárnych ochorení (3).

Hyperlipidémia je veľmi častou metabolickou odchýlkou. Odhaduje sa, že cholesterolemiou nad 5,2 mmol/l trpí cez 100 miliónov Američanov a nad 6,2 mmol/l viac ako 40 miliónov obyvateľov USA. Primárna hyperlipoproteinémia sa vyskytuje v populácii s rôznou frekvenciou – monozygótne familiárna hypercholesterolemia postihuje približne jedného jedinca z milióna, familiárna kombinovaná hyperlipidémia každého päťdesiateho. Zo sekundárnych dyslipidemií je najčastejšie diagnostikovaná dyslipidémia pri diabetes mellitus II. typu a pri metabolickom syndróme, pričom diabetesom je postihnutých asi 220 miliónov ľudí na celom svete (3). Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), ako je hraničná glykémia

nalačno (HGN) a/alebo porušená glukózová tolerancia (PGT), centrálnej obezity, dyslipidémie spojenej so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TG) a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), artériovej hypertenzie (HT) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca (IČHS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2). Treba zdôrazniť, že súčasná definícia MS považuje jeho komponenty nielen za rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb, ale aj za riziko rozvoja DM2, t. j. za prediabetický stav. Prevalencia metabolického syndrómu (MS) podľa NCEP/ATP III kritérií na Slovensku je 20,1 %, pričom je významne vyššia u žien (23,9 %) oproti mužom (15,9 %,  $p < 0,0001$ ). Zahnutie prísnejších IDF kritérií zvýšilo prevalenciu MS celkovo na 38,1 %, bez štatisticky významného rozdielu medzi ženami (36,6 %) a mužmi (39,7 %,  $p = 0,213$ ) (4).

## Mechanizmus účinku hypolipidemík

Mechanizmus účinku sa posudzuje hlavne vo vzťahu k metabolizmu a transportu cholesterolu alebo triacylglyceridov. Účinné znižovanie plazmatickej hladiny lipidov pri patologických hodnotách je primárnym externým ukazovateľom úspešnosti farmakoterapeutickej intervencie. Intravaskulárne deponovaný cholesterol možno znížiť viacerými mechanizmami. Medzi hypolipidemiká, ktoré majú schopnosť primárne modifikovať syntézu alebo sekreciu lipoproteínov patrí napr. kyselina nikotínová. Intravaskulárny metabolizmus cholesterolu môže ovplyvňovať aj skupina fibrátov (gemfibrozil, benzafibrát, fenofibrát, ciprofibrát a ďalšie). Zvyšovať klírens lipoproteínov dokážu živice ako cholestyramín,

resp. cholestipol. Dokážu až po cheláty vyviazať žlčové kyseliny, prerušiť ich enterohepatálnu cirkuláciu, a tým sa inhibuje cholesterol 7-hydroxyláza, ktorá je kľúčová pre ich tvorbu. Následne dochádza k premene hepatálneho cholesterolu na žlčové kyseliny s poklesom v pečeni, čo spôsobí presun plazmatického cholesterolu do pečene. Inhibitory HMG-CoA reductázy: statíny blokujú kľúčový enzým biosyntézy cholesterolu v pečeni, čím znižujú jeho bunkovú koncentráciu v cievach (5).

## Stratégia liečby

Základom liečby je vždy úprava životossprávy: zmena stravovacích zvyklostí, zvýšenie fyzickej aktivity, zákaz fajčenia a dosiahnutie optimálnej hmotnosti. V primárnej prevencii hyperlipidemií (to je pred klinickou manifestáciou aterosklerózy najmä u ľudí, ktorí neprekonali srdcový infarkt, mozgovú príhodu a netrpia anginou pectoris) môžeme čakať na účinnosť týchto opatrení 3 až 6 mesiacov a až vtedy môžeme stanoviť riziko smrteľnej kardiovaskulárnej príhody v ďalších 10 rokoch. V sekundárnej prevencii hyperlipidemií (po prekonanom infarkte myokardu, mozgovej príhode apod.), a tiež pri diabetikoch je indikovaná liečba statínom pri LDL-C nad 2,6 mmol/l a výsledky posledných štúdií naznačujú, že by sme túto liečbu u pacientov mali začať aj pri hodnotách nižších (5).

## Nefarmakologická liečba

Popri úprave životného štýlu patrí do nefarmakologickej liečby dyslipidemií extrakorporálna aferéza LDL, chirurgické techniky a zatiaľ experimentálna

Prakt. lekár., 2011, 1 (2): 77–79

génová terapia. Pravidelná fyzická aktivita (aspoň 30 min. 4 – 5-krát týždenne vo forme behu, jazdy na bicykli, behu na lyžiach apod., stačí aj rýchla chôdza) vedie k vzostupu HDL-C a poklesu TG. V diéte by tuky mali tvoriť 25 – 35 % denného energetického príjmu. Je nutné obmedziť príjem živočíšnych tukov na maximálne 7 % prijímanej energie. Nahradzovať ich rastlinnými tukmi s polyénovými a predovšetkým monoénovými masnými kyselinami (z polyénových kyselín je významná predovšetkým kyselina  $\alpha$ -linolénová), najlepšie vo forme orechov alebo rastlinných olejov. Prísnosť cholesterolu by nemal byť vyšší ako 300 mg za deň (pre pacientov trpiacich ICHS sa odporúča len 200 mg). Omega-3-masné kyseliny (ktoré sú obsiahnuté v mäse morských rýb) znižujú triacylglyceridy znížením syntézy VLDL v pečeni. Tiež majú antitrombotický a antiarytmický účinok. K ich plnému vplyvu na TG ich treba podávať v dávke 10 – 15 g denne (minimálne jedno jedlo týždenne pripravené z rýb síce hladinu TG neovplyvní, ale podľa epidemiologických štúdií zníži kardiovaskulárne riziko). Na rozhraní farmakologickej a nefarmakologickej liečby stoja rastlinné steroly a stanoly. Znižujú LDL-C asi o 10 % pri dennom príjme okolo 1 g. Rovnako rozpustná vláknina, najmä pektín z jabĺčok, psyllium, guaranová guma,  $\beta$ -glukán ako súčasť ovsenej vlákniny napomáhajú znižovať LDL-C. Cieľom prevencie i liečebných zásahov fytofarmakami je udržať alebo normalizovať správnu hladinu cholesterolu (3).

### Fytofarmaká pôsobia na znižovanie hladiny cholesterolu rôznymi mechanizmami

1. Obmedzujú vstrebávanie exogénneho i endogénneho cholesterolu a žlčových kyselín v čreve a podporujú vylučovanie týchto látok stolicou: napr. vláknina, t. j. rozpustné i nerozpustné oligosacharidy a polysacharidy, v tenkom čreve, ale nestráviteľné (vrátane  $\beta$ -glukánov a ovocných pektínov), steroly (napr.  $\beta$ -sitosterol) a stanoly (časté v olejoch lisovaných zo semien alebo klíčkov),
2. znižujú syntézu cholesterolu v pečeni aj v tkanivách, inhibíciou HMG-CoA reductázy (napr. deriváty S-allylcysteínu, lovastatín),
3. zvyšujú koncentráciu HDL-cholesterolu v pomere k LDL-cholesterolu (napr. tokotrienoly, extrakt z *Cynara scolymus*),
4. chránia rizikový LDL-cholesterol pred oxidáciou, napr. flavonoidy, isoflavóny, karotenoidy, proanthokyány, deriváty S-allylcysteínu, stilbény (trans-resveratrol), tokoferoly, vitamín C, vyššie nenasýtené masné kyseliny (6).

Celý rad fytofarmaká obsahuje rôzne typy látok vyhovujúcich vyššie uvedeným podmienkam, preto môžu rastlinné prípravky ovplyvňovať aj niekoľko

miest syntézy a metabolizmu cholesterolu súčasne. Na základe týchto znalostí je možné zostavovať prípravky a čajové zmesi určené k úprave hladiny cholesterolu. V zahraničí sú aplikované tiež izolované látky, napr.  $\beta$ -sitosterol, ktorý bráni vstrebávaniu cholesterolu na základe štruktúrálnej podobnosti. Optimálny je denný príjem 2 g sterolov v potrave, vyššie dávky znižujú hladiny karotenoidov v krvi. K veľkému množstvu drog, u ktorých boli pozorované účinky na hladinu cholesterolu patrí napr. *Allium sativum* (cesnak siaty) a *Allium cepa* (cibuľa kuchynská) obsahujúce rôzne deriváty S-allylcysteínu, ktoré inhibujú HMG-CoA reductázu (efekt statínov), chránia LDL-cholesterol pred oxidáciou a pôsobia ako antiagregans. Ďalej je to *Avena sativa* (ovos siaty), *Camellia sinensis* (čajovník čínsky), *Ceratonía siliqua* (rohovník obecný), *Cynara scolymus* (artyčok zeleninový), *Emblíca officinalis* (emblíka lekárska), *Lentínus edodes* (húževnatec jedlý), *Persea americana* (avokádo), *Linum usitatissimum* (ľan siaty), *Olea europaea* (olivovník európsky) atď. (6).

Medzi najvýznamnejšie hypolipidemiká sa zaraďujú deriváty kyseliny nikotínovej (niacin), statíny, fibráty a ezetimib.

### Niacin

Účinok niacinu (kyseliny nikotínovej) na zníženie hypercholesterolémie bol zistený v r. 1955 a jeho vplyv na triacylglyceridy v roku 1962 (3). Kyselina nikotínová (niacin) je hypolipidemikum s niekoľkými významnými „naj“. Je najstaršie hypolipidemikum, má najširšie spektrum ovplyvnenia metabolizmu krvných lipidov a lipoproteínov – spôsobí zmeny metabolizmu prakticky všetkých lipoproteínových tried, najviac zo všetkých hypolipidemík interferuje s ďalšími metabolickými cestami a má najväčšie množstvo nežiaducich účinkov. Aj napriek tomu je niacin veľmi sľubným hypolipidemikom, ktoré najmä v kombinovaných režimoch so statínmi umožňuje dosiahnutie pozoruhodných výsledkov.

Niacin interaguje s niekoľkými typmi receptorov (7). Z hľadiska hypolipidemických účinkov je najdôležitejší receptor GPR109A na povrchu tukových buniek, monocytov, makrofágov a neutrofilov. Najpravdepodobnejším endogénnym ligandom tohto receptora je  $\beta$ -hydroxybutyrát, regulujúci interakciu s „niacinovým“ receptorom metabolickou homeostázou pri hladovaní (8). Po väzbe niacinu na GPR109A receptor na povrchu adipocytu dôjde k inhibícii adenylátcyklázy, k poklesu intracelulárnej koncentrácie cyklického adenosin- monofosfátu (cAMP) a konečným výsledkom je zníženie lipolýzy. Klesajú tiež koncentrácie voľných masných kyselín uvoľňovaných do cirkulácie, ktoré sú najdôležitejším substrátom pre produkciu na triglyceridy bohatých lipoproteínových častíc v hepatocyte. Niacin tiež

moduluje sekréciu týchto častíc do obehu priamou nekompetitívnou inhibíciou mikrozomálneho enzýmu acyltransferázy hepatocytov, ktoré katalyzujú syntézu triglyceridov (9). Súčasne zvyšuje katabolizmus apolipoproteínu B, čo ďalej znižuje syntézu a sekréciu na triglyceridy bohatých častíc (10). Niacin v pečeni znižuje syntézu VLDL hlavne znížením syntézy triacylglyceridov, ale pravdepodobne aj znížením syntézy apo B. V tukovom tkanive znižuje lipolýzu. Jeho podávanie vedie k poklesu triacylglyceridov o 20 – 35 % a k zvýšeniu HDL-C o 10 – 20 %. Súčasné podávanie statínov zvyšuje riziko myopatie. Niacin je indikovaný prakticky u všetkých typov dyslipidémii, hlavne pri prevažujúcej hypertriglyceridémii. Je ho možné kombinovať so živcami, s opatrnosťou i s malou dávkou statínu. Hypolipidemický efekt je viditeľný od dennej dávky 1 g, k plnému účinku treba až 6,5 g. Odporúčané dávky sa pohybujú v rozmedzí 1 – 3 g denne (3). Nežiaduce účinky liečby niacinom pomáhajú prekonať moderné liekové formy; posledné z nich so špecifickým inhibítorom flush laropiprantom by mali ešte rozšíriť rady chorých, ktorým liečba bude vyhovovať. Toleranciu liečby môže významným spôsobom zlepšiť edukácia a motivácia pacienta (7).

### Statíny

Prvý statín bol objavený japonskou skupinou Endo a kol. v roku 1976 pri hľadaní nových antimikrobiálnych látok. Spomínaní výskumníci zistili, že produkt plesne *Penicillium citricum* inhibuje aktivitu jedného z enzýmov v kaskáde syntézy cholesterolu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzým A reductázy (HMG CoA reductázy) (11). Postačili len 2 dekády od objavu prvého statínu, aby sa tieto farmaká stali významnou liekovou skupinou. Neprekvapilo, že profesor Roberts v roku 1996 v časopise *American Journal of Cardiology* konštatoval, že „statíny sú pre aterosklerózu tým, čím bol svojho času penicilín pre infekčné choroby“ (12). Statíny sa stali jedným zo základných pilierov tak v sekundárnej, ako aj v primárnej prevencii aterosklerózy (13 – 17). Ďalšie výskumy dokumentovali schopnosť statínov nielen zabrániť progresii aterosklerózy, ba dokonca viedli aj k istému stupňu jej regresie. Pokles výskytu kardiovaskulárnych príhod, kardiovaskulárnej, ale aj celkovej mortality sa však nedal vysvetliť len jednoduchým znížením aterogénnych lipidov – bol výraznejší, akoby sa dal štatisticky odvodiť od ich izolovaného hypolipemického účinku. Spočiatku špekulácie o tzv. pleiotropných účinkoch (nie lipidy modifikujúcich účinkoch) boli veľmi skoro nahradené serióznymi vedeckými podkladmi o ich nesporenej existencii (19). V súčasnosti najpoužívanejšími statínmi sú simvastatín, fluvastatín, atorvastatín a najnovší rosuvastatín. Biologická dostupnosť jednotlivých statínov

sa pohybuje od 12 % pre atorvastatín po 90 % pre fluvastatín, všetky podliehajú extenzívnemu efektu prvého prechodu pečňou. Vstrebávanie nie je podstatne ovplyvnené jedlom. Močom sa vylučuje asi 10 – 20 % podaného množstva, zvyšok sa nachádza v stolici. Biologický polčas rosuvastatínu je asi 20 hodín, atorvastatínu 14 hodín, ostatných statínov okolo 4 hodín. Bez ohľadu na to môžeme podávať všetky statíny v jednej dennej dávke, najlepšie na noc, pretože aktivita HMG-CoA reduktázy je najväčšia práve v nočných hodinách. Toto načasovanie je menej významné pre atorvastatín, rosuvastatín a liekovú formu fluvastatínu s postupným uvoľňovaním (3).

Pokiaľ je indikovaná medikamentózna liečba hypercholesterolémie, potom liekmi prvej voľby sú statíny. Ako s väčšinou iných účinných liekov je aj s nimi spojené riziko nežiaducich účinkov. Z nich sú najznámejšie a potenciálne najzávažnejšie svalové problémy. Asi u 5 % pacientov sa v priebehu liečby objavili bolesti v svaloch, svalová slabosť a niekedy ruptúra svalu aj pri malej námahe. Aktivita CK (CK – enzým, ktorý sa uvoľňuje do krvi pri rozpade svalových vlákien) v krvi pritom je v norme, alebo je ľahko zvýšená. Závažnejšia je myopatia, pri ktorej dochádza aj k zvyšovaniu CK, najzávažnejšia je potom rhabdomyolýza s rozpadom svalových vlákien, uvoľnením myoglobínu, čo väčšinou vedie k zlyhaniu obličiek a niekedy aj k smrti. Táto potenciálne smrteľná komplikácia má incidenciu asi 1 na 100 000 až milión liečených za rok (len u cerivastatínu bol výskyt mnohonásobne vyšší, a to viedlo k jeho stiahnutiu z trhu) (20).

## Fibráty

Zo skupiny fibrátov bol prvý na trhu od roku 1962 klofibrát. Ten však pre sporný klinický efekt a zlú znášanlivosť nie je terapeutický používaný. Z novších fibrátov je u nás najpoužívanejší fenofibrát, ciprofibrát a benzaifibrát (3). Mechanizmus účinkov fibrátov bol objavený zhruba v poslednom desaťročí – stimulácia pečňových receptorov v pečeni, kde je exogénny i endogénny cholesterol čiastočne metabolizovaný na žľčové kyseliny a spoločne tvorí základ žľče. Blokovaním spätnej resorpcie žľčových kyselín v čreve možno dosiahnuť zvýšenie množstva LDL-cholesterolu, ktorý je v pečeni premenený na žľčové kyseliny. Fibráty sa dobre vstrebávajú, v plazme sú viazané na bielkoviny z viac ako 90 % a sú vylučované prevažne močom, jednak ako materská látka, ako aj vo forme metabolitov, väčšinou glukuronidov. Eliminačný polčas sa pohybuje od 2 hodín u benzaifibrátu cez 20 hodín u fenofibrátu až po 88 hodín u ciprofibrátu. Nežiaducimi účinkami pri liečbe fibrátmi sú nezávažné dyspeptické ťažkosti, svalové bolesti a prechodné zvýšenie hodnôt pečňových testov.

Nevýhodou je zvýšenie koncentrácie homocysteínu. Z interakcií sú najzávažnejšie potenciácia účinku warfarínu a zvýšenie rizika myopatie a hepatopatie pri súčasnom podávaní statínov (3).

## Ezetimib

Novšou látkou, v súčasnosti stále viac používanou v terapii hyperlipidemií je ezetimib. Je to látka, ktorá bráni vstrebávaniu cholesterolu v tenkom čreve blokadou transportného proteínu v kartáčovom leme enterocytov. Predpokladá sa, že ezetimib pôsobí na špecifický proteín (NPC1L1), ktorý sa podieľa na vstrebávaní cholesterolu z čreva. Účinkom ezetimibu tak dochádza k poklesu obsahu cholesterolu v chylomikrónoch, a tak aj k zníženému prísunu cholesterolu do pečene. Hepatocyt potom reaguje zvýšenou expresiou LDL receptorov na svojom povrchu, a tak nastáva zvýšenie vychytávania LDL-C z plazmy. Znížený prísun cholesterolu z tenkého čreva však súčasne vedie aj k menšej inkorporácii cholesterolu do nascentných VLDL častíc. Pečeň potom kompenzatorne reaguje zvýšenou biosyntézou cholesterolu. Z tohto dôvodu sa práve zdá výhodnou kombinácia ezetimibu so statínom. Duálny efekt tejto kombinovanej liečby tak dokáže znížiť nielen prísun cholesterolu z čreva, ale súčasne aj endogénnu tvorbu cholesterolu v pečeni. Ezetimib pritom blokuje aj rezorpciu fytoosterolov. Podľa niektorých autorov sa fytoosteroly z čreva resorbujú tiež pomocou NPC1L1. Pri sitosterolemii (pomerne vzácne vrodené ochorenie charakterizované zvýšenou rezorpciou a zníženou exkréciou fytoosterolov) viedlo podávanie ezetimibu k významnému poklesu hladín fytoosterolov v plazme. Pridanie ezetimibu do kombinácie so statínom vedie k aditívnemu poklesu LDL-cholesterolu minimálne o 20 % (21). Podobné výsledky boli dosiahnuté aj v klinických štúdiách SEAS, IMPROVE IT a EASE (*Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness Trial*), v ktorej participovalo 3 030 probandov. Liečba ezetimibom sa veľmi dobre znáša a vedľajšie účinky sú zriedkavé. Môžu zahŕňať dyspeptické ťažkosti (hnačky, nauzeu), alergické reakcie a veľmi vzácne myopatie, respektíve vzostup pečňových transamináz – najmä v kombinácii so statínovou liečbou (21).

## Záver

Používanie hypolipidemík ako jedného zo základných nástrojov na zníženie výskytu kardiovaskulárnych ochorení sa stalo bežnou súčasťou liečebných stratégií. V súčasnosti majú nezastupiteľný význam v prevencii a liečbe aterosklerózy, ako aj iných kardiovaskulárnych ochorení. Postupne si zvykáme na častejšie indikácie vyšších dávok statínov, stále viac chorých je liečených kombináciou dvoch hypolipidemík, niektorí sú liečení trojkombináciou. Preto neustále hľadáme spôsoby,

ako zvýšiť účinnosť hypolipidemík za súčasného zníženia výskytu ich nežiaducich účinkov.

## Literatúra

1. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2008, www.nczi.sk.
2. Adámková V. Tuky a jejich vliv na kardiovaskulární aparát, Med. Pro Praxi, 2011; 8(1): 6-9.
3. Vlček J, Fialová D. a kol. Klinická farmacie I, Grada Publishing, 2010; 93-108.
4. Galajda P, Mokráň M, Pridávková D, Tomášková V, Šutárik L, Kručinská L, Bukovská A, Rusnáková G. Prevalencia metabolického syndrómu na Slovensku, Interná med., 2007; 7 (6): 325-331.
5. Kriška M, Kriška J. Hypolipidemiká v reálnej praxi a v perspektíve, Via pract., 2007; 4 (10): 472-475.
6. Potižák M. Úprava hladiny cholesterolu rastlinnými prostriedky, Prakt. Lékáren. 2010; 6(1): 43-45.
7. Vráblík M, Motyková E, Češka R. Kombinace niacinu s laropiprantem: další možnosti ovlivnění nejen dyslipidemie, Prakt. Lékáren., 2011; 7(1): 7-11.
8. Wise A, Foord SM, Fraser NJ, Barnes AA, Eelshourbagy N, Eilert M, Ignar DM, Murdock PR, Stepkowski K, Green A, Brown AJ, Dowell SJ, Szekeres PG, Hassall DG, Marshall FH, Wilson S, Pike NB. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid, J Biol Chem, 2003, 278, p. 9869-9874.
9. Bodor ET, Offermanns S. Nicotinic acid an old drug with a promising future, Br J Pharmacol, 2008; 153: 68-75.
10. Al-Mohaisen MA, Pun SC, Frohlich JJ. Niacin: From Mechanisms of Action to Therapeutic Uses. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2010; 10(3), 204-217.
11. Endo A, Kuroda M, Tanarawa K. Competitive inhibition of 3-HMG-CoA reductase by ML 236 A and ML 236 B, Febs Lett, 1976; 72: 323-326.
12. Roberts JR. Lipid lowering drugs in atherosclerosis, Am J Cardiol 1996; 89: 682.
13. Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet 1994; 334: 1383-1389.
14. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels, N Eng J Med, 1996; 335: 1001-1009.
15. The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels, N Eng J Med, 1998; 339: 1349-1357.
16. West of Scotland coronary prevention group. West of Scotland coronary prevention study: Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. Lancet, 1996; 346: 1339-1342.
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels, N Eng J Med, 1999; 339: 1615-1622.
18. Pella D, Vargová V, Fedáčko J, Raši R. Statíny – majú dominantné miesto v kardiovaskulárnej prevencii? Lipidy znižujúce a pleiotropné účinky statínov, Med. Pro Praxi, 2007; 5: 195-199.
19. Kulič F. Bolesti ve svalch a užívání statinů, Prakt. Lékáren., 2007; 3(1): 29-30.
20. Sirotiaková J, Zagyiová M. Statíny a ezetimid-súčasné postavenie v liečbe dyslipidemií (v kardiovaskulárnej prevencii), Via pract., 2009; 6(10): 398-402.
21. Ballantyne CM. Ezetimibe efficacy and safety in clinical trials, Eur Heart J Supplements, 2002; 4 (Suppl J): J9-J18.

Tento článok vznikol za podpory grantu UK/38/2011.

### PharmDr. Lucia Masaryková

Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK  
Kalinčiková 8, 832 32 Bratislava  
masarykova@fpfarm.uniba.sk