

THE EFFECT OF CIPROFIBRATE IN MONOTHERAPY AND COMBINATION WITH ACETYLSALICYLIC ACID ON LIPID PARAMETERS, THROMBOXANE AND FIBRINOGEN IN PATIENTS WITH ADVANCED ATHEROSCLEROSIS AND HYPERLIPOPROTEINEMIA

GAJDOS M, FEDELESOVA V, MONGIELLOVA V, CIBULOVA L, HUTTOVA D, POLAK F, KRIVOSIKOVA Z

VPLYV CIPROFIBRÁTU V MONOTERAPII A V KOMBINÁCII S ACETYLOSALICYLOVOU KYSELINOU NA SPEKTRUM LIPIDOV, TROMBOXÁN A FIBRINOGEN U PACIENTOV S MANIFESTNOU ATEROSKLERÓZOU A HYPERLIPOPROTEINÉMIU

Abstract

Gajdos M, Fedelesova V, Mangiellova V, Cibulova L, Huttova D, Polak F, Krivosikova Z:

The effect of ciprofibrate in monotherapy and combination with acetylsalicylic acid on lipid parameters, thromboxane and fibrinogen in patients with advanced atherosclerosis and hyperlipoproteinemia

Bratisl Lek Listy 1999; 100 (8): 449–453

Ciprofibrate is one of the basic drugs used to lower risk values of lipid parameters and fibrinogen in atherosclerosis patients. Since antiaggregation treatment with acetylsalicylic acid is a complex part of obligatory therapy of these patients, the authors studied the influence of ciprofibrate on chosen lipid parameters, fibrinogen and thromboxane in monotherapy, and also in combination with acetylsalicylic acid (ASA) in patients with advanced atherosclerosis and hyperlipoproteinemia. In the first group of patients (A-C, n=12) after one month of low-lipid diet acetylsalicylic acid in a dose of 100 mg was administered daily during a period of 2 months followed by addition of 100 mg of ciprofibrate daily during the next 2 months. In the second group of patients (C-A, n=11) after one month of low-lipid diet the same drugs were administered but in opposite order. Ciprofibrate was most effective in lowering the levels of triacylglycerids (-41 %) and VLDL-cholesterol (-34 %), but effectively lowered also the values of total cholesterol and LDL-cholesterol. In both studied groups it led to mild increase of HDL-cholesterol levels.

Simultaneous administration of ASA did not significantly influence its hypolipemic activity. Ciprofibrate also significantly lowered the level of fibrinogen (-17 %). Increase of the total number of platelets by about 10 % was not accompanied

Abstrakt

Gajdoš M., Fedelešová V., Mangiellová V., Cibulová L., Huttová D., Polák F., Krivošíková Z.:

Vplyv ciprofibrátu v monoterapii a v kombinácii s acetylosalicylovou kyselinou na spektrum lipidov, tromboxán a fibrinogén u pacientov s manifestnou aterosklerózou a hyperlipoproteinémiou

Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 8, s. 449–453

Ciprofibrát patrí medzi základné liečivá, ktoré znižujú u pacientov s aterosklerózou rizikové hladiny lipidových parametrov a fibrinogénu. Keďže k obligatórnej liečbe u týchto pacientov patrí aj antiagregačná prevencia kyselinou acetylsalicylovou (ASA), autori sledovali vplyv ciprofibrátu v monoterapii, i pri jeho podávaní v kombinácii s ASA, na vybrané lipidové parametre, fibrinogén a tromboxán u pacientov s rozvinutou aterosklerózou a hyperlipoproteinémiou.

Prvej skupine pacientov (A-C, n=12) po jednomesačnej nízkotukovej diéte podávali 100 mg ASA denne počas 2 mesiacov s následným pridaním 100 mg ciprofibrátu denne počas ďalších 2 mesiacov. Druhej skupine pacientov (C-A, n=11) podávali po mesiaci nízkotukovej diéty tie isté liečivá, ale v opačnom poradí. Ciprofibrát najviac znížil hladinu triacylglycerolov (-41 %) a VLDL-cholesterolu (-34 %), účinne znižoval aj hladinu celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu. V oboch sledovaných skupinách mierne zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu. Súčasné podávanie ASA nemalo významný vplyv na jeho hypolipidemic-kú účinnosť.

Ciprofibrát významne znížil aj hladinu fibrinogénu (-17 %). Zvýšenie celkového počtu krvných doštičiek asi o 10 % bolo bez ovplyvnenia hladiny a produkcie tromboxánu. Súčasne podávaná ASA zabezpečila viac ako 90 % inhibíciu produkcie

Department of Pharmacotherapy, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava

Address for correspondence: M. Gajdos, MD, PhD, Dpt of Pharmacotherapy UPKM, Limbova 14, SK-833 01 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.59369 311, Fax: +421.7.59369 170, Internet: gajdos@upkm.sk

Klinika farmakoterapie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave

Adresa: Doc. MUDr. M. Gajdoš, CSc., Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Limbová 14, 833 01 Bratislava.

by changes of the values and production of thromboxane. Simultaneous administration of ASA caused more than 90 % inhibition of thromboxane production in monotherapy and in combination with ciprofibrate. Ciprofibrate is an effective hypolipidemic agent, also lowering the level of fibrinogen. Its combination with ASA is adequate, safe and without negative interaction influencing treatment. (Tab. 6, Fig. 1, Ref. 16.)

Key words: atherosclerosis, ciprofibrate, acetylsalicylic acid, lipids, fibrinogen, thromboxane.

Ateroskleróza je multifaktoriálne podmienené ochorenie. Na jej vzniku a rozvoji sa zúčastňujú procesy aterogenézy, trombogenézy, oxidácie a proliferácie, resp. zápalu (Ross a spol., 1993; Dzúrik a spol., 1995). Dyslipidémia sa, spolu so vzájomným priamym (i množstvom mediátorov sprostredkovaným) pôsobením leukocytov, trombocytov, hladkých svalových buniek a endotelových buniek, podieľa na vzniku a rozvoji aterosklerotického plaku. Aterosklerotický plak sa skladá z lipidického jadra, ktoré obsahuje monocyt, resp. z nich pretransformované aktívne makrofágy, penové bunky i obsah týchto rozpadnutých elementov, t.j. lipidy, rôzne mediátory a enzýmy. Lipidické jadro je ohraničené väzivo- vým obalom, tvoreným hlavne extracelulárnou matrix, produkovanou migrujúcimi hladkými svalovými bunkami. Riziko ruptúry plaku (instabilita plaku) stúpa s rastúcim pomerom jadro/obal. Rast lipidického jadra a hrubnutie väzivového obalu na jednej strane prispievajú k postupnej progresii plaku a ďalšiemu znižovaniu prievitu postihnutej cievy, na druhej strane však dostatočne hrubý a pevný obal znižuje riziko ruptúry plaku s následným rozvojom trombu, a tým výskyt akútnych komplikácií aterosklerózy (infarkt myokardu, náhla cievna mozgová príhoda) (Ross, 1999). Významné zníženie fatálnych i nefatálnych cerebrovaskulárnych a kardiovaskulárnych príhod po podávaní hypolipidémik (Sheperd a spol., 1995; Brown a spol., 1993) poukazuje na to, že pravdepodobne pôsobia aj iným ako hypolipidémickým účinkom. Statíny ovplyvňujú oxidačnú aktivitu bunkových elementov, proliferáciu hladkých svalových buniek, agregáciu trombocytov a zrážacie faktory. Tieto účinky sú pre jednotlivé statíny špecifické (nie skupinové) a líšia sa v zmysle kvalitatívnom i kvantitatívnom (Rosenson a spol., 1998; Grandaliano a spol., 1993; Rogler a spol., 1995). Nelipidické účinky sú známe aj pri fibrátoch, všeobecne akceptovaný je najmä ich vplyv v zmysle znižovania hladiny fibrinogénu (Mikhailidis a spol., 1996; Steinmetz a spol., 1996). Vysvetlenie mechanizmu účinku fibrátov (lipidických i nelipidických) ako ligandov PPAR (peroxisome proliferator activated receptor), s následným zvýšením alebo znížením expresie, a tým aj transkripcie cieľového génu (Schoonjans a spol., 1997) akcelerovalo výskum aj ďalších nelipidických účinkov. Najnovšie poznatky potvrdzujú, že fibráty aktiváciou PPAR inhibujú IL-1 indukovanú sekréciu IL-6 a 6-keto PGF_{1 α} v hladkých svalových bunkách i produkciu cyklooxygenázy 2 (Staels a spol., 1998), t.j. významných faktorov vzniku a rozvoja aterosklerózy.

Po rozšírení spektra fibrátov na Slovensku o ciprofibrát, ktorý sa v iných krajinách používa už viac rokov, sme overili jeho hypolipidémickú účinnosť a vplyv na hladinu fibrinogénu u pacientov s klinickými prejavmi aterosklerózy a hyperlipoproteínmiou. Vzhľadom na poznatky o zásahu fibrátov do procesov aterogenézy i trombogenézy a obligatórnu antiagregačnú liečbu ní-

tromboxánu pri samostatnom podávaní i pri kombinácii s ciprofibrátom.

Ciprofibrát je účinné hypolipidémikum, ktoré súčasne znižuje aj hladinu fibrinogénu. Jeho kombinácia s ASA je vhodná, bezpečná a bez negatívnych interakcií ovplyvňujúcich terapeutickú účinnosť. (Tab. 6, obr. 1, lit. 16.)

Kľúčové slová: ateroskleróza, ciprofibrát, kyselina acetylsalicylová, lipidy, fibrinogén, tromboxán.

kými dávkami kyseliny acetylsalicylovej sme sledovali aj možnú interakciu podávania týchto 2 liečiv v kombinácii.

Súbor pacientov a metódy

Do sledovania sme zaradili celkovo 23 pacientov s klinickými prejavmi aterosklerózy (tab. 1) a koncentráciou triacylglycerolov TAG \geq 2,1 mmol/l a/alebo koncentráciou celkového cholesterolu TC \geq 6,0 mmol/l. Zaradení pacienti dostávali počas sledovania pôvodnú potrebnú konkomitantnú liečbu (tab. 1) okrem užívania hypolipidémik, ASA alebo iných nesteroidových antireumatik, ktoré neužívali pred sledovaním, ani počas sledovania. Do sledovania neboli zaradení pacienti, ktorí prekonali počas 3 posledných mesiacov infarkt myokardu a/alebo náhlu cievnu mozgovú príhodu, ani pacienti s akoukoľvek kontraindikáciou podávania ciprofibrátu a ASA. Všetci zaradení pacienti boli poučení o sledovaní a podpísali informovaný súhlas. Sledovanie povolila Etická komisia ÚPKM.

Pacientov, ktorí vyhovovali inklúznym kritériám, sme zaradili do sledovania a rozdelili do 2 skupín. Prvú skupinu (A-C) tvorilo 12 pacientov (z toho 7 žien) vo veku od 48 do 75 rokov, v druhej skupine (C-A) bolo 11 pacientov (z toho 6 žien) vo veku od 44 do 66 rokov. Dizajn sledovania je uvedený na obrázku 1. Po jednom mesiaci nefarmakologickej hypolipidémickej liečby (písomné poučenie o diéte a vhodnej fyzickej aktivite) pacienti v A-C skupine začali užívať denne 100 mg ASA (anopyrín) a po ďalších 2 mesiacoch sme im k tejto liečbe pridali 100 mg ciprofibrátu denne na ďalšie 2 mesiace, keď sa sledovanie ukončilo. Pacienti v skupine C-A po jednom mesiaci nefarmakologickej hypolipidémickej liečby začali užívať 100 mg cipro-

**Tab. 1. Main diagnoses (D) and concomitant therapy (T).
Tab. 1. Zastúpenie diagnóz (D) a konkomitantnej liečby (T).**

D	CHD		ASC		LI		EH	
A-C group	10		1		1		10	
C-A group	8		4		0		10	
T	N	D	BB	ACEI	CA	DG	NP	
A-C group	9	3	0	6	5	1	3	
C-A group	5	5	2	4	2	0	2	

Legend: CHD — coronary heart disease, ASC — cerebral atherosclerosis, LI — limb ischaemia, EH — essential hypertension, N — nitrates, D — diuretics BB — beta blockers, ACEI — ACE inhibitors, CA — calcium channels blockers, DG — digoxin, NP — nootropics
Legenda: CHD — ischemická choroba srdca, ASC — ateroskleróza mozgu, LI — ischemická choroba dolných končatín, EH — esenciálna hypertenzia, N — nitráty, D — diuretiká, BB — betablokátory, ACEI — ACE-inhibítory, CA — blokátory kalciových kanálov, DG — digoxin, NP — nootropiká

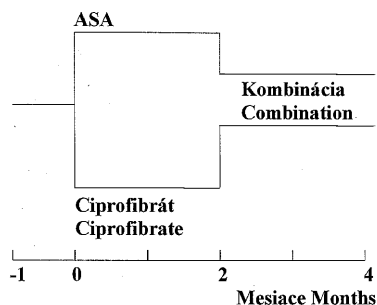


Fig. 1. Study organisation.
Obr. 1. Usporiadanie sledovania.

fibrátu denne a po 2 mesiacoch sme im k tejto liečbe pridali ASA v dávke 100 mg denne na ďalšie 2 mesiace, t.j. do ukončenia sledovania. V prípade dobrej efektívnosti tejto liečby sledovaní pacienti pokračovali v uvedenej liečbe ďalej aj po ukončení sledovania.

V oboch sledovaných skupinách pacientov sme vykonali v nasledovaných intervaloch (-1: pri zaradení do sledovania, 0: po 1 mesiaci nefarmakologickej hypolipidemickej liečby, 2: po 2 mesiacoch podávania ASA (A-C), resp. ciprofibrátu (C-A), 4: po 2 mesiacoch po pridaní ciprofibrátu (A-C), resp. po 2 mesiacoch po pridaní ASA (C-A)) tieto vyšetrovania:

1. body mass index (BMI),
2. vybrané lipidové parametre: celkový cholesterol (T-C), HDL-cholesterol (HDL-C), triacylglyceroly (TAG), ktoré sme stanovili na prístroji Ektachem 700 (Kodak), VLDL-cholesterol (VLDL-C) a LDL-cholesterol (LDL-C) sme vypočítali podľa Friedwaldovej formuly,
3. plazmatický tromboxán B_2 (TxB_2) stabilný metabolit tromboxánu A_2 — sme stanovili zo vzoriek zmrazených na -20 °C získaných centrifugáciou krvi odobratej do roztoku indometacínu, produkciu TxB_2 sme určovali zo vzoriek zmrazených na -20 °C, získaných centrifugáciou pri 4 °C po 1-hodinovej inkubácii plnej krvi pri 37 °C, vlastné stanovenie sme vykonali komerčnými kitmi (Inst. of Isotopes Corp. Budapest, Hungary),
4. počet trombocytov a fibrinogén boli stanovené na automatickom analyzátore,
5. kreatinín sme stanovili na prístroji Ektachem 700 (Kodak). Získané dáta sme v prípade parametrického rozdelenia udávali ako aritmetický priemer a SEM, v prípade neparametrického rozdelenia ako medián a dolný a horný kvartil. Výpočty sme vykonali použitím štatistického programu Statgraphic version 7, za signifikantnú sme pokladali hladinu významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

Priemerná hodnota BMI mala v oboch skupinách pacientov v priebehu sledovania iba miernu tendenciu k poklesu (AC: $26,5 \pm 1,0$ vs $26,1 \pm 1,0$, CA: $29,3 \pm 0,9$ vs $28,3 \pm 0,8$), rozdiely hodnôt neboli štatisticky významné.

Lipidické parametre

V A-C skupine pacientov boli zaradení 2 pacienti s izolovanou hypercholesterolémiou, 4 pacienti s izolovanou hypertriacylglyce-

rolémiou a 6 pacienti so zmiešanou hyperlipoproteinémiou. V C-A skupine pacientov boli 3 pacienti s izolovanou hypercholesterolémiou, 2 pacienti s izolovanou hypertriacylglycerolémiou a 6 pacientov s kombinovanou hyperlipoproteinémiou. Vzhľadom na nízky počet pacientov v oboch sledovaných skupinách, sme štatisticky vyhodnotili zmeny vo vybraných lipidových parametroch počas sledovaných intervalov v každej skupine len spoločne, bez ohľadu na zastúpenie jednotlivých typov hyperlipoproteinémií.

A-C skupina (tab. 2). Priemerná koncentrácia T-C počas nefarmakologickej liečby a po podávaní ASA iba mierne klesla, po pridaní ciprofibrátu sa pokles zvýraznil a tvoril 18 %. Priemerné koncentrácie LDL-C sa počas prvých dvoch sledovaných intervalov prakticky nemenili, po nasledujúcich 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu klesla jeho priemerná koncentrácia o 23 %. Priemerné koncentrácie TAG a VLDL-C počas prvých dvoch sledovaných intervalov iba mierne kolísali, po pridaní ciprofibrátu klesla priemerná koncentrácia TAG o 41 % a VLDL-C o 34 %. Priemerná koncentrácia HDL-C sa počas nefarmakologickej liečby prakticky nemenila, 12 % pokles po 2 mesiacoch podávania ASA vystriedal 35 % vzostup priemernej koncentrácie HDL-C po pridaní ciprofibrátu.

C-A skupina (tab. 3). Priemerná koncentrácia T-C po mesiaci nefarmakologickej liečby mierne klesla, pokles bol výraznejší po

Tab. 2. Lipid parameters (mmol/l) in A-C group of patients.
Tab. 2. Lipidové parametre (mmol/l) v A-C skupine pacientov.

	-1	0	2	4
T-C (a±SEM)	6,8±0,50	6,7±0,35	6,5±0,29	5,3±0,33***
LDL-C	4,2±0,51	4,2±0,41	4,3±0,30	3,3±0,14*
TAG	3,0±0,40	3,1±0,42	3,3±0,44	2,0±0,36***
VLDL-C	1,4±0,18	1,2±0,18	1,2±0,14	0,8±0,11**
HDL-C	1,3±0,08	1,2±0,10	1,1±0,12	1,5±0,10*

Legend: -1 — at the beginning of the study, 0 — after 1 month of nonpharmacological therapy, 2 — after 2 months of ASA therapy, 4 — after 2 months of ASA and ciprofibrate therapy

* $p < 0,02$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$

Legenda: -1 — pri zaradení do sledovania, 0 — po 1 mesiaci nefarmakologickej liečby, 2 — po 2 mesiacoch podávania ASA, 4 — po 2 mesiacoch podávania ASA a ciprofibrátu

* $p < 0,02$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$

Tab. 3. Lipidové parametre (mmol/l) v C-A skupine pacientov.
Tab. 3. Lipid parameters (mmol/l) in C-A group of patients.

	-1	0	2	4
T-C (a±SEM)	7,1±0,32	6,6±0,27	6,1±0,12	5,9±0,24
LDL-C	4,8±0,32	4,2±0,27	4,1±0,16	3,8±0,24
TAG	2,4±0,24	2,4±0,19	1,7±0,12**	1,7±0,17
VLDL-C	1,1±0,11	1,1±0,09	0,8±0,06**	0,8±0,08
HDL-C	1,2±0,10	1,3±0,10*	1,3±0,10	1,4±0,10

Legend: -1 — at the beginning of study, 0 — after 1 month of nonpharmacological therapy, 2 — after 2 months of ciprofibrate therapy, 4 — after 2 months of ciprofibrate and ASA therapy

* $p < 0,02$, ** $p < 0,01$

Legenda: -1 — pri zaradení do sledovania, 0 — po 1 mesiaci nefarmakologickej liečby, 2 — po 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu, 4 — po 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu a ASA

* $p < 0,02$, ** $p < 0,01$

nasledujúcim pridaním ciprofibrátu (-7 %). Po ďalších 2 mesiacoch už kombinovanej liečby s ASA klesla priemerná koncentrácia o ďalšie 3 %. Priebeh priemerných koncentrácií LDL-C bol podobný, konečný pokles bol 11 %. Priemerné koncentrácie TAG a VLDL-C sa počas nefarmakologickej liečby prakticky nemenili, pokles TAG o 31 % a VLDL o 30 % po pridaní ciprofibrátu pretrvával aj po 2 mesiacoch kombinovanej liečby s ASA. Vzostup priemerných koncentrácií HDL-C v tejto skupine počas sledovaných intervalov bol kontinuálny, ale veľmi mierny.

Tromboxán B₂

Priebeh plazmatických a sérových hladín TxB₂ je uvedený vzhľadom na neparametrické rozdelenie v mediánoch, hornom a dolnom kvartile.

A-C skupina (tab. 4). Medián plazmatických hodnôt TxB₂ počas sledovaných intervalov nevýznamne kolísal a jeho hladinu významne neovplyvnilo ani podávanie ASA. Medián sérových hodnôt TxB₂ (odráža schopnosť produkcie tromboxánu), počas mesačnej nefarmakologickej liečby nevýznamne stúpol. Po nasledujúcich 2 mesiacoch podávania ASA klesol až o 95 % a na tejto úrovni sa udržal aj po nasledujúcich 2 mesiacoch od pridaní ciprofibrátu.

C-A skupina (tab. 5). Medián plazmatických hodnôt TxB₂ po mesiaci nefarmakologickej liečby mierne nevýznamne stúpol. Po 2 mesiacoch užívania ciprofibrátu klesol o 35 %, tento významný pokles sa udržal aj po pridaní ASA. Medián sérových hodnôt TxB₂ počas prvých dvoch sledovaných intervalov nevýznamne kolísal. Významný pokles o 93 % sme zaznamenali po 2 mesiacoch užívania ASA.

Krvné doštičky

Zmeny v priemernom počte krvných doštičiek počas sledovania v A-C skupine pacientov sú uvedené v tabuľke 6. Priemerné hodno-

Tab. 4. Plasma (pg/ml) and serum (ng/ml) TxB₂ values in A-C group of patients.

Tab. 4. Plazmatické (pg/ml) a sérové (ng/ml) hodnoty TxB₂ v A-C skupine pacientov.

	-1	0	2	4
TxB ₂ (pg/ml)				
Medián	99	97	111	50
Median				
Kvartily	84-132	75-129	59-173	30-106
Quartiles				
p		ns	ns	ns
TxB ₂ (ng/ml)				
Medián	153	243	11	15
Median				
Kvartily	89-225	155-392	7-72	0-33
Quartiles				
p		ns	<0,005*	<0,005**

*2 vs 0, **4 vs 0

Legend: -1 — at the beginning of study, 0 — after 1 month of nonpharmacological therapy, 2 — after 2 months of ASA therapy, 4 — after 2 months of ciprofibrate and ASA therapy

Legenda: -1 — pri zaradení do sledovania, 0 — po 1 mesiaci nefarmakologickej liečby, 2 — po 2 mesiacoch podávania ASA, 4 — po 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu a ASA

Tab. 5. Plasma (pg/ml) and serum (ng/ml) TxB₂ values in C-A group of patients.

Tab. 5. Plazmatické (pg/ml) a sérové (ng/ml) hodnoty TxB₂ v C-A skupine pacientov.

	-1	0	2	4
TxB ₂ (pg/ml)				
Medián	97	107	69	73
Median				
Kvartily	83-132	92-126	56-86	62-113
Quartiles				
p		ns	<0,005*	<0,01**
TxB ₂ (ng/ml)				
Medián	145	166	144	10
Median				
Kvartily	88-276	116-269	49-330	0-21
Quartiles				
p		ns	ns	<0,01***

*2 vs 0, **4 vs 0, ***4 vs 2

Legend: -1 — at the beginning of study, 0 — after 1 month of nonpharmacological therapy, 2 — after 2 months of ciprofibrate therapy, 4 — after 2 months of ciprofibrate and ASA therapy

Legenda: -1 — pri zaradení do sledovania, 0 — po 1 mesiaci nefarmakologickej liečby, 2 — po 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu, 4 — po 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu a ASA

ty počas sledovaných intervalov kolísali, zaznamenali sme 11 % vzostup počtu krvných doštičiek po 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu v A-C skupine pacientov, či v skupine C-A pacientov (13 %).

Fibrinogén

Zaznamenali sme pokles priemerných koncentrácií fibrinogénu po liečbe ciprofibrátom v oboch sledovaných skupinách pacientov (A-C: 17 %; C-A: 18 %) (tab. 6).

Diskusia

Odporúčaná diéta a primeraná pohybová aktivita sa prejavili len veľmi mierne klesajúcimi hodnotami BMI, čo dáva predpoklad pre štandardné podmienky vyhodnotenia hypolipidemického účinku ciprofibrátu v sledovaných skupinách pacientov.

Antihyperlipemický účinok ciprofibrátu

Ciprofibrát priaznivo ovplyvnil všetky sledované lipidové parametre, čo je v zhode s literatúrou (Manzato a spol., 1990; Cattin a spol., 1990). Najvýraznejší účinok sme zaznamenali pri hodnotení hladiny TAG a VLDL-C, kde bol pokles až vyše 40 %. Pokles T-C a LDL-C nebol taký výrazný, predstavoval 7—18 %, ciprofibrát bol efektívnejší u pacientov s vyššími vstupnými hodnotami T-C, resp. LDL-C. Zaznamenali sme aj mierny, ale kontinuálny vzostup v hladinách HDL-C. Rozdiel v efektívnosti ciprofibrátu medzi sledovanými skupinami pacientov bol len mierny a nedávame ho do súvislosti s následným, resp. predchádzajúcim podávaním ASA.

Fibrinogén

Potvrdili sme, že ciprofibrát významne znižuje hladinu fibrinogénu, 18 % pokles ho radí v tomto účinku medzi najúčinnšie

Tab. 6. Platelets and fibrinogen (g/l).
Tab. 6. Počet trombocytov a hladiny fibrinogénu (g/l).

A-C	-1	0	2	4
Trombocyty Platelets	239±15	222±17	246±15	280±15*
Fibrinogén Fibrinogen	3,3±0,19	3,6±0,20	3,5±0,11	2,9±0,12**

Legend: -1 — at the beginning of study, 0 — after 1 month of nonpharmacological therapy, 2 — after 2 months of ASA therapy, 4 — after 2 months of ASA and ciprofibrate therapy

* p<0,02, ** p<0,005

Legenda: -1 — pri zaradení do sledovania, 0 — po 1 mesiaci nefarmakologickej liečby, 2 — po 2 mesiacoch podávania ASA, 4 — po 2 mesiacoch podávania ASA a ciprofibrátu

* p<0,02, ** p<0,005

C-A	-1	0	2	4
Trombocyty Platelets	218±18	213±18	242±19*	233±17
Fibrinogén Fibrinogen	3,4±0,26	3,4±0,19	3,0±0,27	2,9±0,17

Legend: -1 — at the beginning of study, 0 — after 1 month of nonpharmacological therapy, 2 — after 2 months of ciprofibrate therapy, 4 — after 2 months of ASA and ciprofibrate therapy

* p<0,02

Legenda: -1 — pri zaradení do sledovania, 0 — po 1 mesiaci nefarmakologickej liečby, 2 — po 2 mesiacoch podávania ciprofibrátu, 4 — po 2 mesiacoch podávania ASA a ciprofibrátu

* p<0,02

fibráty (Simpson a spol., 1989; Mikhailidis a spol., 1996; Steinmetz a spol., 1996).

Krvné doštičky a TxB₂

Ciprofibrát mierne zvyšuje počet krvných doštičiek. Toto zvýšenie počtu krvných doštičiek sa však neprejavuje nežiaducim súčasným zvýšením produkcie tromboxánu. Navyše súčasne podávaná ASA inhibuje produkciu tromboxánu viac ako o 90 % i pri súčasne podávanom ciprofibráte, čo dostatočne zabezpečuje aj inhibíciu nežiaducej agregácie trombocytov (Kearon a spol., 1993).

Záver

Ciprofibrát je liečivo s výborným hypolipidemickým účinkom, ktoré sa indikuje hlavne u pacientov s izolovanou hypertriacylglycerolémiou a zmiešanou hyperlipoproteinémiou. Účinný je aj u pacientov s izolovanou hypercholesterolémiou. Výhodný je aj jeho pozitívny vplyv na hladiny HDL-cholesterolu, ku komplexnosti jeho účinku patrí aj výrazné znižovanie hladiny fibrinogénu, ďalšieho významného rizikového faktora vzniku a rozvoja aterosklerózy. Ciprofibrát je výhodné podávať v kombinácii s nízkymi dávkami ASA, ktorá je obligatórnym a zatiaľ stále najčastejšie používaným liečivom s antiagregačným účinkom. Táto kombinácia je bezpečná a bez vzájomných interakcií ovplyvňujúcich ich účinnosť.

Literatúra

Brown B.G., Zhao X.Q., Sacco D.E., Albers J.J.: Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation*, 87, 1993, s. 1781—1789.

Cattin L., Da Col P.G., Feruglio F.S., Finazzo L., Rimondi S., Descovich G.C., Manzato E., Zambon S., Grepaldi G., Siepi D., Mannarino E., Ventura A.: Efficacy of ciprofibrate in primary type II and IV hyperlipidaemia: The Italian multicenter study. *Clin. Ther.*, 12, 1990, s. 482—488.

Dzúrik R., Gajdoš, M., Spustová V.: Prevencia a lieba aterosklerózy: prevencia aterogenézy. *Slovakofarma Rev.*, 5, 1995, s. 76—81.

Grandaliano G., Biswas P., Choudhury G.G., Abbuod H.E.: Simvastatin inhibits PDGF-induced DNA synthesis in human glomerular mesangial cells. *Kidney Int.*, 44, 1993, s. 503—508.

Kearon C., Hirsh J.: Optimal dose for starting and maintaining low-dose aspirin. *Arch. Int. Med.*, 153, 1993, s. 700—702.

Manzato E., Descovich G.C., Feruglio F.S., Ventura A., Grepaldi G.: Ciprofibrate treatment in hyperlipidemic patients: Italian multicenter study. S. 225—228. In: Gotto A.M. a spol. (Eds.): *Drug affecting lipid metabolism*. Elsevier Science, EMIC 905, 1990.

Mikhailidis D.P., Spyropoulos K.A., Ganotakis E.S.: Fibrinogen and lipoprotein (a): associations in a population attending a cardiovascular risk clinic and effect of treatment with ciprofibrate. *Fibrinolysis*, 10, 1996, Suppl., s. 17.

Rogler G., Lackner K.J., Schmitz G.: Effects of fluvastatin on growth of porcine and human vascular smooth muscle cells in vitro. *Amer. J. Cardiol.*, 76, 1995, s. 114A—116A.

Rosenson R.S., Tangney C.C.: Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *J. Amer. med. Ass.*, 279, 1998, s. 1643—1650.

Ross R.: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 1993, s. 801—809.

Ross R.: Atherosclerosis — an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.*, 340, 1999, s. 115—126.

Schoonjans K., Martin G., Staels B., Auverx J.: Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr. Opin. Lipid.*, 8, 1997, s. 159—166.

Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., Mc N Killop J.H., Packard C.J.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl. J. Med.*, 333, 1995, s. 1301—1307.

Simpson I.A., Lorimar A.R., Walker I.D., Davidson J.F.: Effect of ciprofibrate on platelet aggregation and fibrinolysis in patients with hypercholesterolaemia. *Thromb. Haemost.*, 54, 1989, s. 442—444.

Staels B., Koenig W., Habib A., Merval R., Lebret M., Torra I.P., Delerive P., Fadel A., Chinetti G., Fruchart J.C., Najib J., Maclouf J., Tedgui A.: Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature*, 393, 1998, s. 790—793.

Steinmetz A., Schwartz T., Hehnke U.: Multicenter comparison of micro-nised fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIA or IIB hyperlipoproteinemia. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 27, 1996, s. 563—570.

Received May 18, 1999.

Accepted July 9, 1999.