

# Léčíme dostatečně statiny a co přináší kombinovaná léčba statin a ezetimib?

**MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.**

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

Mnozí pacienti nedosahují cílových hodnot lipidogramu kvůli poddávkování podávaných statinů. Studie IMPROVE-IT přinesla důkazy, že další snižování LDL cholesterolu ezetimibem po terapii statiny u pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu vede k dalšímu snížení KV rizika.

**Klíčová slova:** LDL cholesterol, statin, ezetimib.

## Do we use statins enough? News in the combination treatment by statins and ezetimibe

Many patients do not reach target cholesterol levels because of the underdosed statin treatment. The IMPROVE-IT study shows that a further lowering of the LDL cholesterol in patients on statins after an acute coronary syndrome by ezetimibe leads to a further cardiovascular risk reduction.

**Key words:** LDL cholesterol, statin, ezetimibe.

## Úvod

Hyperlipidemie/dyslipidemie, zejm. zvýšení LDL-cholesterolu, jsou jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy. Je potěšující, že v České republice kardiovaskulární (KV) i celková úmrtnost u obou pohlaví díky zlepšující se KV prevenci v průběhu minulých let klesá, nicméně se nesnižuje příliš počet proběhlých KV- a cerebrovaskulárních příhod (1). Důvody lze mimo jiné hledat i v nedostatečné farmakoterapii hypolipidemiky.

## Cílové hodnoty lipidogramu vs. dávka statinu

Na základě provedených klinických studií vznikají odborná doporučení. V nediabetické i diabetické populaci, např. ve studiích 4S, CARE, ASCOT nebo CARDS, vedlo podávání statinů v porovnání s placebem ke snížení výskytu KV příhod i mortality. V metaanalýze statinových studií, která zahrnula více než 170 000 pacientů, bylo prokázáno, že statiny celkově snižují

na každé snížení koncentrace LDL cholesterolu o 1 mmol/l výskyt KVO o 21 % a že jsou bezpečné (2). V současné době je doporučována u nejrizikovějších pacientů cílová hladina LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l (3). Pokud je pacient ve vysokém nebo velmi vysokém celkovém KV riziku, je indikována léčba hypolipidemiky a je doporučováno podat maximální doporučenou nebo tolerovanou dávku statinu (v praxi 40 mg rosuvastatinu nebo 80 mg atorvastatinu). Cílové hodnoty lipidogramu ale trvale dosahovány nejsou. Velká mezinárodní studie EUROASPIRE, již se účastnili i čeští pacienti, prokázala ve všech svých čtyřech průzkumech z let 1995–2013 pokles průměrných koncentrací non-HDL cholesterolu v důsledku rostoucí indikace statinů. Nicméně i studie EUROASPIRE IV, provedená i v České republice v letech 2012–2013, ukázala průměrnou hladinu LDL cholesterolu u českých pacientů v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční 2,37 mmol/l při podávání statinů u velmi potěšujících 93,3 % pacientů.

Vysvětlit alespoň částečně rozpor mezi velkým množstvím léčených pacientů a nedosažením cílové hodnoty lipidogramu můžeme faktem, že nejoblíbenější dávkou jakéhokoliv statinu bylo 20 mg – tzn. statiny byly velmi často podávány (1). Důsledkem předepisování nedostatečných dávek statinů je tedy nedosažení cílových hodnot lipidogramu. Tím pádem není dostatečně využit potenciál statinů snížit KV riziko a možnost uplatnit jejich pleiotropní účinky.

## Důvody nedostatečného dávkování statinů

Za nízkými dávkami statinů předepisovanými pacientům lze hledat obavu lékařů i pacientů z vedlejších účinků, jako je rhabdomyolýza, myopatie, myositis, nebo únava. Je třeba poznamenat, že svalové bolesti a zvýšení kreatinkinázy (CK) charakterizující myopatii nemusejí vzniknout vždy nutně jako důsledek terapie statiny. Hodnotu CK může zvýšit velká fyzická zátěž, chirurgický zákrok nebo zánětlivá onemocnění, dále běžné

endokrinní poruchy, jako je hypotyreóza, požití alkoholu, některé léky (kortikosteroidy, beta-blokátory, antibiotika, cimetidin, ciclosporin) nebo časté a opomíjené lékové interakce (léky zvyšující koncentraci statinů: blokátory kalciových kanálů, antiarytmika, makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, imunosupresiva). Při symptomatické myopatii u pacienta léčeného statiny je třeba hledat i jinou příčinu a zkusit provést terapeutický test s přerušením terapie a znovuzavedením statinů. Velmi často se myopatie znovu neobjeví. Při asymptomatickém zvýšení CK opět hledáme příčinu a provádíme opakovanou kontrolu koncentrace CK. Léčbu statiny přerušíme, až pokud je koncentrace CK zvýšena více než 5x ve dvou po sobě následujících odběrech. Po opakovaném zahájení podávání statinů již ke zvýšení CK často nedochází (3).

Obavy o bezpečnost léčby vysokými dávkami statinů nejsou zcela opodstatněné. Rozsáhlým výzkumem byla prokázána významně vyšší účinnost vysokých dávek, která je spojena pouze s mírným nárůstem rizika (4). Srovnání bezpečnosti atorvastatinu v dávce 80 mg a 10 mg v analýze 49 dokončených studií, zahrnujících přes 14 tisíc pacientů, přineslo velmi nízký výskyt myalgií při obou dávkách atorvastatinu i při podávání placeba (5).

Výsledky studie JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) provedené s rosuvastatinem poněkud rozbourily vody v otázce podávání statinů jako možného rizikového faktoru rozvoje diabetes mellitus 2. typu. Nicméně k nárůstu glykemie dochází v průběhu času nezávisle na léčbě statiny. Riziko rozvoje diabetu podle studie JUPITER při léčbě rosuvastatinem bylo zvýšeno pouze u pacientů s již přítomným prediabetem, metabolickým syndromem a obezitou (o 28%). Léčba statiny rozvoj diabetu tedy pouze urychluje ve srovnání s těmi, kteří statiny neužívají. Toto riziko však jistě převáží opakovaně prokázané významné snížení KV mortality a morbidit při léčbě statiny u diabetické i nediabetické populace (6, 7).

Zcela samostatnou kapitolou je špatná compliance pacientů k léčbě, s níž se potýkáme nejen u statinů.

## Duální inhibice jako další možná cesta ovlivnění lipidogramu

Ezetimib je v denní klinické praxi předepisován již řadu let. Významně snižuje koncentraci

celkového a LDL cholesterolu a je velmi dobře snášen. Omezuje vstřebávání cholesterolu ve střevě – přímou bloádou transportéru cholesterolu v kartáčovém lemu buněk intestinální mukózy. Zabránění vstřebávání cholesterolu enterocytem, tj. omezení nabídky cholesterolu játrům vede k up-regulaci LDL receptorů a tím pádem i k zvýšení vychytávání LDL částic z plazmy. Principem zpětné vazby dochází ke zvýšení syntézy cholesterolu v játrech, a proto je ideální kombinovat ezetimib se statinem, který zablokuje syntézu cholesterolu v játrech (duální inhibice). Účinnost duální inhibice byla prokázána např. ve studii EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness) s cca 3 tisíci nemocných. Třetina souboru užívala pouze statin a zbytek kombinaci statinu s 10 mg ezetimibu. Oproti vstupnímu vyšetření došlo k průměrnému snížení LDL cholesterolu ve statinové skupině o 2,7% a při kombinační terapii o 25,8%, se signifikantním poklesem koncentrací triglyceridů, non-HDL cholesterolu a apolipoproteinu B (8).

## Získávání dat pro kombinaci statin + ezetimib

Byla tedy prokázána hypolipidemická účinnost kombinace statin + ezetimib a bylo lákavé ji využít pro definitivní potvrzení principu pro LDL cholesterol „čím níže, tím lépe“. Nicméně nebylo jasné, zda je lepší snižovat LDL cholesterol pomocí vysoké dávky statinu a plně využít pleiotropní účinky statinů, nebo zda bude mít KV protektivní profil i kombinace statin + ezetimib. Jistou skepsi pro duální inhibici vnesla mezi odbornou veřejnost studie ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerotic Regression Trial), do níž bylo zařazeno 720 nemocných s familiární hypercholesterolemií. Ti byli randomizovaně léčeni po dobu dvou let buď 80 mg simvastatinu, nebo jeho kombinací s 10 mg ezetimibu. Primárním sledovaným ukazatelem byla progresse aterosklerózy měřená zobrazovací metodou – průměrná změna intimomediální tloušťky (IMT) stanovená sonograficky na karotické a femorální tepně a nikoliv klasické KV ukazatele. Duální léčba sice vedla k většímu poklesu průměrné plazmatické koncentrace LDL cholesterolu než monoterapie statinem, ale primární ukazatel zůstal v obou skupinách stejný (9). Otázně nicméně je, zda metodika studie – užití měření a délka sledování – byly správné a dále sledovaní paci-

enti byli již před zařazením do studie intenzivně léčeni statiny.

Ve studii SHARP (Study of Heart And Renal Protection) byla prokázána účinnost a bezpečnost kombinace 20 mg simvastatinu a 10 mg ezetimibu oproti placebu u cca 9 tisíc dialyzovaných a nemocných s renální insuficiencí. Duální inhibice vedla k významnému snížení velkých aterosklerotických příhod o 17% ( $p = 0,022$ ), k nesignifikantnímu poklesu počtu infarktů nebo koronárních úmrtí a signifikantnímu poklesu počtu nekrvácivých cévních mozkových příhod a tepenných revaskularizací. Právě pacienti s renální insuficiencí mohou mít nežádoucí účinky při užívání vysokých dávek statinů, a tak je u nich kombinace statinu s ezetimibem zvláště výhodná (10).

Ve studii SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) se po čtyřech letech u cca 1 800 pacientů s asymptomatickou stenózou aortální chlopně randomizovaných ke kombinaci ezetimib 10 mg/simvastatin 40 mg versus placebo nesnížil počet velkých aterosklerotických příhod ani náhrad aortální chlopně a v aktivně léčené skupině se častěji vyskytla rakovina, ačkoliv v předchozích studiích s ezetimibem tomu tak nebylo (11).

## „Tvrdá data“ pro kombinaci statin + ezetimib

Vzhledem k výše uvedenému byly netrpělivě očekávány výsledky 7 let trvající megastudie IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Jejím cílem bylo potvrdit nejen hypolipidemické účinky ezetimibu, ale především prokázat hypotézu, že další snižování LDL cholesterolu po terapii statiny vede k dalšímu snížení KV rizika. Zařazeno bylo přes 18 tisíc pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu. Ti byli randomizováni do dvou větví – na simvastatin 40 mg v monoterapii a kombinační léčbu 40 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu (fixní kombinace INEGY).

Primárním cílovým ukazatelem studie IMPROVE-IT byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nevedoucí k úmrtí, nefatální cévní mozkovou příhodu a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris či koronární revaskularizaci vyskytující se nejméně 30 dní po randomizaci. K manifestaci primárního cíle došlo u 32,7% pacientů užívajících kombinační léčbu INEGY a u 34,7%

pacientů užívajících monoterapii simvastatinem ( $p = 0,016$ ). Tímto statisticky významným rozdílem bylo prokázáno, že přidání ezetimibu k terapii statinem vede k dalšímu snížení KV rizika, resp. KV příhod. Počet nemocných, které je třeba léčit k zabránění jedné příhody (NNT), byl ve studii IMPROVE-IT pouhých 50, pokud byli odečtení nemocní, kteří nikdy neužili medikaci, bylo to dokonce 38.

Při dalším porovnání hladiny LDL cholesterolu v obou léčených větvích, kdy střední hladina LDL cholesterolu byla 1,3 mmol/l u kombinální léčby a 1,8 mmol/l u monoterapie statinem, snížila kombinální léčba relativní riziko o 6,4%. Tímto výsledkem byl potvrzen léčebný efekt, který byl již dříve viditelný ve studiích se statiny – byla potvrzena „LDL hypotéza“ rozvoje aterosklerózy a rovněž hypotéza, že pro LDL cholesterol platí „čím níže, tím lépe“. Díky této studii nyní máme pozitivní data až do hodnot LDL cholesterolu 1,3 mmol/l.

Kromě ovlivnění primárního sledovaného cíle ve studii IMPROVE-IT prokázala kombinace simvastatinu s ezetimibem ve srovnání s monoterapií statinem ještě další příznivé účinky. Byla statisticky významně snížena incidence složeného cílového ukazatele úmrtí z jakých-

koli příčin, koronárních příhod, nefatální cévní mozkové příhody u 38,7% pacientů léčených kombinací simvastatinu a ezetimibu vs. 40,3% u pacientů léčených simvastatinem ( $p = 0,03$ ), incidence složeného cílového ukazatele úmrtí z důvodu ischemické choroby srdeční, nefatálního infarktu a urgentní koronární revaskularizace s perkutánní koronární intervencí nebo provedením bypassu během 30 dní od randomizace na 17,5% u pacientů na kombinované léčbě vs. 18,9% u pacientů na monoterapii simvastatinem ( $p = 0,016$ ).

Snížila se incidence složeného cílového ukazatele KV rizika, nefatálního infarktu myokardu, dokumentované nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci, revaskularizací (koronárních i dalších tepen) a nefatální cévní mozkové příhody během 30 dní od randomizace na 34,5% u pacientů užívajících kombinální léčbu vs. 36,2% u pacientů užívajících monoterapii simvastatinem ( $p = 0,035$ ).

Netrpělivě byly očekávány též výsledky týkající se výskytu nežádoucích účinků. Ve studii IMPROVE-IT nebyl výrazný rozdíl mezi léčebnými skupinami (myopatie, rabdomyolýzy, nežádoucích účinků týkajících se žlučníku, zvýšení jaterních transamináz na více než trojnásobek). V této

studii také nebyl zaznamenán rozdílný výskyt karcinomů, na rozdíl od předchozích výsledků studie SEAS, nyní na mnohonásobně větším souboru nemocných (12).

## Praktická implementace výsledků studie IMPROVE-IT

Ve studii IMPROVE-IT bylo prokázáno, že KV riziko pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu můžeme nyní snížit i jiným hypolipidemikem, než je samotný statin. Přinesla důkazy, že přidání ezetimibu ke statinu snižuje dále KV riziko a že ezetimib je bezpečný při dlouhodobém podávání. Zároveň byla definitivně a bez nutnosti dalších diskuzí potvrzena LDL-hypotéza. Máme důkazy pro prospěch ze snižování LDL cholesterolu až k hodnotám 1,3 mmol/l, tj. další snížení LDL cholesterolu pod hodnoty dosažené statinem má význam a dále redukuje KV riziko. Nyní tedy není již nasnadě zjednodušovat léčbu hyperlipidemie na podání maximální tolerované dávky statinu, ale je třeba lipidogram dále kontrolovat a dle zjištěných hodnot se rozhodnout o možném přidání ezetimibu do léčby, jelikož snižování LDL cholesterolu k hodnotám 1,3 mmol/l je prospěšné a bezpečné.

## LITERATURA

1. Mayer O jr, et al. The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study. *Cor et Vasa* 2014; 56: e91–e97.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
3. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 2011; 32: 1769–1818.
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin (STELLAR Trial). *Am J Car-*

- diol 2003; 92: 152–160.

5. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg. *Am J Cardiol* 2006; 7: 61–67.
6. Sattar N, Taskiran MR. Statins are diabetogenic--myth or reality?, *Atherosclerosis. Supplements* 2012; 13: 1–10.
7. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study, *British Medical Journal* 2013; 346: f2610.
8. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 587–595.
9. Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, et al. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia.

- Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005; 149: 234–239.

10. SHARP Collaborative Group, Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease, *American Heart Journal* 2010; 160: 785–794.

11. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. for the SEAS Investigators, Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis, *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1343–1356.

12. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon PC, et al. An update on the Improved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design, *American Heart Journal* 2010; 159: 705–709.