

Co se změnilo v léčbě nemocných s dyslipidemií?

MUDr. Ondřej Kyselák¹, prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.^{1,2}

¹Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

²Biochemický ústav; Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta MU Brno

Dyslipidemie (změněná hladina krevních tuků) patří v populaci vyspělých zemí k nejčastějším metabolickým onemocněním. V roce 2016 vydala Evropská kardiologická společnost (ESC) nová odborná doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) v klinické praxi. V témže roce vyšlo také nové společné doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) týkající se managementu dyslipidemií, kterému bude věnována pozornost v tomto článku. Nová doporučení upravila některá kritéria pro zařazování pacientů do jednotlivých skupin kardiovaskulárního (KV) rizika a také došlo ke změně v doporučeních pro dosahování cílových hodnot LDL cholesterolu. Dosahování těchto hodnot bude ale pravděpodobně ještě obtížnější než doposud. Do popředí zájmu se proto dostávají kombinace hypolipidemik a také nové léky – především inhibitory PCSK9. Ke zlepšení compliance pacientů k léčbě by měly přispět i nové léky s fixními kombinacemi hypolipidemik nebo kombinace statinů s antihypertenzivy.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, ESC/EAS doporučení 2016, LDL cholesterol, statiny, ezetimib, inhibitory PCSK9.

What has changed in treatment of patients with dyslipidemia?

Summary: Dyslipidemia is very frequent metabolic disease in general population of developed countries. Last year, the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Atherosclerosis (EAS) released new guidelines for management of dyslipidaemias. In some groups of patients, the criteria for estimation of individual cardiovascular risk were changed.

Recommendations for target LDL cholesterol values were also modified and this is why reaching the target level of LDL cholesterol should be now more difficult. Therefore, combination of hypolipidemic drugs and using new drugs (as PCSK9 inhibitors) will be needed. Patient's compliance to long-term treatment can be improved also by a new fixed combination of hypolipidemic drugs ("polypills").

Key words: cardiovascular diseases, ESC/EAS guidelines 2016, LDL cholesterol, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors.

Úvod

Dyslipidemie je společně s hypertenzí a diabetem jedno z nejčastějších onemocnění populace ve všech vyspělých zemích světa. Dle celorepublikových dat z roku 2008 byla prevalence hypercholesterolemie v ČR (celkový cholesterol, T-CH $\geq 5,0$ mmol/l) 53,9% (bez ohledu na pohlaví) (1). Zvýšená hladina LDL-CH představuje jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku KVO, zejména ischemické choroby srdeční. Snižování hodnot LDL-CH (ať už úpravou životního stylu, hypolipidemickou terapií, či nejlépe kombinací obou přístupů) patří k nej-

účinnějším způsobům, jak snížit KV morbiditu a mortalitu. Bylo prokázáno, že léčbou statiny, která sníží LDL-CH o 1 mmol/l, klesá riziko vzniku KV příhod o 20–25 % (2).

Změny v odborných doporučeních

V roce 2016 vyšlo nové společné doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC – European Society of Cardiology) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS – European Atherosclerosis Society) týkající se managementu dyslipidemií (3). Přestože v zásadních věcech se od

předchozích doporučení z roku 2011 (4) neliší, jsou v nich některé změny, které si zaslouží pozornost.

Změny kritérií pro kategorizaci pacientů do skupin kardiovaskulárního rizika

Pro určení KV rizika u pacientů v primární prevenci je i nadále doporučeno používat tabulky SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Nově je přímo do tabulek přiřazována i hodnota HDL cholesterolu, což umožňuje přesnější odhad KV rizika. Poměr celkový/HDL cholesterol není pro stanovení rizika nutno počítat. V nových doporu-

čeních i nadále zůstávají 4 kategorie rizika fatální KV příhody ve výhledu 10 let, které mají svoje cílové hodnoty LDL-CH a indikace k zahájení hypolipidemické léčby. Byla však upravena některá kritéria, podle kterých jsou pacienti zařazováni do kategorií vysokého a velmi vysokého rizika.

Mezi pacienty s velmi vysokým KV rizikem by měli být zařazeni nejen pacienti s diabetem 1. a 2. typu s orgánovým poškozením jako doposud, ale nově také i diabetici bez orgánového postižení, kteří ale mají navíc některý další významný rizikový faktor, jako je kouření, výrazná hypercholesterolemie nebo hypertenze. Co se týče pacientů s chronickým ledvinovým onemocněním, původně byli do velmi vysokého rizika zařazeni všichni, jejichž glomerulární filtrace byla pod 1 ml/s/1,73 m^2 (4). Nově zůstávají v této kategorii rizika jen ti, jejichž GF je $< 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (3).

Mezi pacienty s vysokým KV rizikem by měli být podle nových odborných doporučení zařazeni diabetici 1. i 2. typu bez orgánového poškození, pacienti s glomerulární filtrací v rozmezí $0,5$ a $< 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ a také pacienti se závažnou hypertenzí ($\geq 180/110 \text{ mmHg}$) či hypercholesterolemií $> 8 \text{ mmol/l}$ (3). U ostatních pacientů se kritéria pro zařazení do velmi vysokého a vysokého rizika nemění.

Mezi pacienty se středním KV rizikem by měli být zařazováni mladí diabetici 1. typu bez dalších rizikových faktorů a bez orgánového postižení, jinak jsou kritéria pro střední a nízké riziko stejná jako doposud.

Změny v cílových hodnotách LDL cholesterolu

Proti dřívějším odborným doporučením, kde byly určeny cílové hodnoty jak pro celkový, tak pro LDL cholesterol, nyní jsou cílové hodnoty určeny pouze pro LDL cholesterol. Pro pacienty ve velmi vysokém riziku, kteří jsou již léčeni statinem, zůstává cílová hodnota LDL-CH $< 1,8 \text{ mmol/l}$. Pokud je ale výchozí hodnota LDL-CH bez léčby mezi $1,8$ a $3,5 \text{ mmol/l}$, podle nových doporučení bychom měli snížit LDL-CH alespoň o 50%.

V kategorii vysokého rizika byla původně cílová hodnota LDL-CH $< 2,5 \text{ mmol/l}$, nyní je uvedena hodnota $< 2,6 \text{ mmol/l}$, a to u pacientů, kteří již mají statinovou léčbu. V případě, že jejich výchozí hodnota LDL-CH bez léčby je v rozmezí mezi $2,6$ a $5,2 \text{ mmol/l}$, měli bychom dle nových doporučení opět snížit LDL-CH alespoň o 50%.

Novinky v možnostech léčby

Základem léčby všech pacientů s dyslipidemií zůstávají i nadále režimová opatření (zdravý životní styl, pohybová aktivita, dodržování dietních doporučení). Předmětem výzkumu je nyní také mnoho přírodních látek, které mají jistý hypolipidemický účinek (přírodní steroly a stanoly, červená fermentovaná rýže, berberin a další). V indikovaných případech je vhodné kombinovat jak nefarmakologickou léčbu, tak farmakoterapii.

Statiny

Lékem první volby ke snížení hladiny LDL-CH i nadále zůstávají statiny. Dosahování velmi nízkých cílových hodnot LDL-CH je však při monoterapii statinem často poměrně obtížné, ne-li nemožné. V těchto případech je vhodné hypolipidemika kombinovat. U dětí s heterozygotní FH je novinkou možnost indikace statinů již ve věku 8–10 let v kombinaci s režimovými opatřeními (5).

Ezetimib

Ezetimib (Ezetrol®) lze použít u pacientů, kteří z nejrůznějších důvodů netolerují statiny. V monoterapii je však ezetimib poměrně málo účinný, podstatně většího hypolipidemického efektu můžeme dosáhnout jeho kombinací se statiny. Studie IMPROVE-IT, do které byli zařazeni pacienti s anamnézou akutního koronárního syndromu (pacienti v sekundární prevenci), prokázala, že přidáním ezetimibu ke statinu dochází k dalšímu snížení LDL-CH přibližně o 24%. Navíc kombinace simvastatinu s ezetimibem signifikantně snížila riziko KV příhod (6).

Pryskyřice

Pro jejich špatné chuťové vlastnosti, poměrně malý hypolipidemický efekt a nežádoucí účinky ze strany zažívacího traktu (žaludeční nevolnost, nadýmání) je jejich použití v praxi spíše na ústupu. Jsou indikovány především u těhotných žen s familiární hypercholesterolemií a také u dětí. V ČR je dostupný pouze cholestyramin (Vasosan P®).

Niacin

Byl stažen z trhu. Dle studie HPS2-THRIVE, do které byli zařazeni pacienti s vysokým KV rizikem, přidání niacinu ke statinu nevedlo ke snížení KV příhod. Studie navíc prokázala zvýšený výskyt nežádoucích účinků, především nově vzniklý diabetes, gastrointestinální a muskuloskeletální nežádoucí účinky či krvácení (7).

Inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTTP)

MTTP se nachází nejvíce v endoplazmatickém retikulu hepatocytů a enterocytů. Je zodpovědný za přenos triglyceridů na nově syntetizovaný apolipoprotein B100 (8), který je součástí chylomikronů a VLDL částic. Inhibitory MTTP snižují tvorbu chylomikronů a VLDL v játrech a ve střevě. Ke klinickému použití u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie byl schválen lomitapid (Lojuxta®), a to jak Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA), tak Evropskou lékovou agenturou (EMA). Lék může mít poměrně závažné nežádoucí GIT účinky (jaterní steatóza). V ČR nemá lomitapid stanovenou úhradu, pro svou vysokou cenu tak zůstává prakticky nedostupný.

Antisense terapie

Mipomersen je syntetický antisense oligonukleotid, který blokuje syntézu apolipoproteinu B100 na úrovni transkripce mRNA (8), čímž snižuje hladinu LDL-CH. Zatímco FDA lék pro klinické použití u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií schválila, EMA nikoli.

Inhibitory PCSK9

Zásadní změnu v léčbě dyslipidemií přináší inhibitory PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisin kexin typu 9), evolocumab (Repatha®) a alirocuma (Praluent®). Jedná se o plně humanizované monoklonální protilátky proti molekule PCSK9. Ta se váže na LDL receptory (LDLR) na povrchu jaterních buněk a takto „označené“ receptory jsou pak destruovány uvnitř hepatocytu, jejich funkce se tedy již neobnoví. Inhibicí PCSK9 dochází k recirkulaci LDLR zpět do buněčné membrány hepatocytu, čímž se zvýší jejich počet a intenzita vychytávání LDL částic z krevního oběhu.

Inhibitory PCSK9 jsou velmi efektivní – hladinu LDL-CH snižují v průměru o 50–60% (9). Primárně jsou určeny do kombinace se statiny pro léčbu pacientů ve velmi vysokém riziku, u kterých nelze dosáhnout cílové hodnoty LDL cholesterolu ani maximální tolerovanou dávkou statinů, ev. v kombinaci s ezetimibem. Půjde především o pacienty s prokázanou familiární hypercholesterolemií a pacienty v sekundární prevenci KVO. V monoterapii by inhibitory PCSK9 mohly být indikovány u výše uvedených skupin pacientů ve velmi vysokém riziku s prokázanou intolerancí statinů. V ČR zatím není stanovena jejich úhrada.

z veřejného pojištění. Aplikace léku je díky předplněnému peru velmi jednoduchá. Stačí jedna podkožní injekce jedenkrát za 2–4 týdny.

Kombinace hypolipidemik

K dosažení cílových (optimálních) hodnot krevních lipidů je často nutné hypolipidemika navzájem kombinovat. S narůstajícím počtem tablet se ale zhoršuje compliance pacientů k léčbě, proto se nyní do popředí zájmu dostávají fixní kombinace hypolipidemik, nebo i kombinace hypolipidemik s antihypertenzivy.

Kombinace statin + ezetimib

V současné době jsou k dispozici kombinace simvastatinu s ezetimibem (Inegy®) a novější kombinace atorvastatinu s ezetimibem (Zoletorv®), vždy ve fixní dávce ezetimibu (10 mg) a různých dávkách statinu. Očekávána je fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem, která zatím na našem trhu chybí.

Kombinace statin + fibrát

Kombinace statinu s fibrátem (simvastatin a fenofibrát – Cholib®) je výhodná u pacientů se zvýšeným LDL-CH a s hypertriglyceridemií. Fibráty navíc snižují riziko diabetické mikroangiopatie (10). Přidání fenofibrátu ke statinu je doporučeno zvážit u pacientů léčených statiny, kteří dosáhli cílových hodnot LDL cholesterolu, ale přetrvává zvýšená hladina triglyceridů. Ke snížení triglyceridů je ale vždy nutný také přístup nefarmakologický, ev. přidání i omega-3 nenasycených mastných kyselin.

Kombinace statinu s antihypertenzivy

K dispozici je několik preparátů s fixní kombinací atorvastatinu s amlodipinem. Koncem minulého roku pak byl na trh uveden preparát kombinující statin s kalciovým blokátorem a ACE inhibitorem. Lipertance® je trojkombinací atorvastatinu, amlodipinu a perindoprilu v jedné tabletě. Různé

gramáže umožňují zvolit lék prakticky na míru každému pacientovi s hypertenzí a dyslipidemií.

Závěr

Základním kamenem v léčbě dyslipidemií zůstávají režimová opatření, v indikovaných případech pak v kombinaci se statiny. V praxi je často obtížné dosahování cílových hodnot LDL cholesterolu u pacientů v kategorii vysokého, ale především velmi vysokého rizika. Navíc u těchto pacientů byla v nejnovějších odborných doporučeních zpřísněna kritéria pro to, jaký je cílový LDL cholesterol, a u některých skupin osob byla také změněna kategorizace jejich rizika. Řešením je používání maximálních dávek statinů a kombinace s dalšími hypolipidemiky (především ezetimibem) a do budoucna pak kombinace statinů s inhibitory PCSK9. Compliance pacientů k léčbě pak mohou zlepšit fixní kombinace statinů s dalšími hypolipidemiky, ev. antihypertenzivy.

LITERATURA

1. Světová zdravotnická organizace (WHO): <http://www.who.int/en/>
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. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 253 (2016) 281–344.

4. Reiner Ž, Catapano AL, 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). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769–1818.
5. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36(36): 2425–2437.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.

7. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203–212.
8. Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and Mipomersen. Two First-in-Class Drugs for Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014; 129(9): 1022–1032.
9. Whayne TF, Jr. PCSK9 inhibitors in the current management of atherosclerosis. *Arch Cardiol Mex*. 2016 Dec 27.
10. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, et al. Fibrates and microvascular complications in diabetes—insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(5): 537–552.