Současný stav hypolipidemické léčby u nás

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Plzni

Hypercholesterolémie, tj. zvýšený celkový a LDL cholesterol, je jeden ze základních ovlivnitelných rizikových faktorů pro aterosklerózu a kardiovaskulární onemocnění. Pokud má pacient celkové kardiovaskulární riziko vysoké nebo velmi vysoké, zahajuje se léčba farmakologická; nejúčinnějšími dostupnými léky jsou v současné době statiny. Léčba statiny však není v současnosti dostatečně využívána. Je poddávkována z různých důvodů, jak ze strany lékaře, tak i pacienta. Je zcela podhodnocován význam dalších poruch metabolismu lipidů, a to především aterogenní dyslipidémie, která je zdrojem reziduálního vaskulárního rizika především u pacientů s diabetem 2. typu. Sekundárním cílem léčby dyslipidémie je doporučená hodnota non-HDL-cholesterolu. K jejímu dosažení je vhodná kombinovaná léčba statinu s fibrátem nebo s ezetimibem. Zatímco léčba statiny stále stoupá (75 % ze všech hypolipidemik), léčba fibráty je stabilní (24 %) a nejméně je využíván ezetimib (1 %). Trendem v léčbě dyslipidemií je určitě fixní kombinace hypolipidemik, která zohlední individuální poruchy metabolismu lipidů a individuální snášenlivost a účinnost hypolipidemické léčby.

Klíčová slova: lipidy, statiny, kardiovaskulární riziko, aterogenní dyslipidémie.

The current state of lipid modifying therapy in the Czech population

Hypercholesterolemia, i.e. elevated total and LDL-cholesterol, belongs to basic modifiable risk factors of atherosclerosis and cardiovascular disease. If the patient has high or very high total cardiovascular risk, pharmacological lipid modifying therapy should be introduced; the most effective drugs are right now statins. Statin therapy is not used sufficiently. Statins are underdosed from many different reasons attributable to physician or patient. Other lipid disorders are underdiagnosed, esp. atherogenic dyslipidemia, which represents residual lipid cardiovascular risk, esp. in patients with type 2 diabetes. Level of non-HDL cholesterol should be the secondary goal of dyslipidemia treatment. Combined therapy of statin + fibrate or statin + ezetimibe are available to achieve that goal. While statin therapy is going up (75 % of all lipid modifying drugs), the use of fibrates (24 %) and ezetimibe (1 %) are stable. The trend of lipid modifying therapy is fixed drug combination, which will be tailored for individual dyslipidemia and individual tolerance and drug effectiveness.

Key words: lipids, statins, cardiovascular risk, atherogenic dyslipidemia.

Úvod

Hypolipidemická léčba je v současné době jedním z hlavních přístupů v primární a sekundární prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (KVO), především infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhody. Hypercholesterolémie, tj. zvýšený celkový a LDL (low density lipoprotein) cholesterol (ch), je jeden ze základních ovlivnitelných rizikových faktorů pro aterosklerózu a KVO. Snížení koncentrace LDL-ch o 1 mmol/l sníží výskyt ische-

mických KV příhod téměř o 25 %, jak prokázala metaanalýza statinových studií (1).

I když došlo v posledních 25 letech v české populaci k významnému poklesu úmrtnosti na KVO o více než 50 %, stále patří tyto choroby k nejčastějším příčinám úmrtí u nás. Zásahu na tomto snížení mají podle mortalitního modelu IMPACT v 50 % KV prevence (změna životních návyků a léčba rizikových faktorů), ve 40 % léčba akutních KV příhod a 10 % poklesu KV mortality nemá vysvětlení (2). Z analýz české populační

epidemiologické studie Post-MONIKA je známo, že za posledních 22–23 let došlo k poklesu průměrného celkového cholesterolu u mužů i u žen cca o 1 mmol/l a významně stoupala indikace léčby statiny (3).

Nepříznivý trend rizikového profilu naší populace je narůstající hmotnost zvl. u mužů a téměř exponenciální nárůst diabetes mellitus 2. typu (DM2) u mužů i u žen, což je výsledek nadbytečného energetického příjmu, nevhodné skladby potravin, konzumace sladkých nápojů

Tab. 1. Celkové kardiovaskulární riziko

Velmi vysoké	<ul style="list-style-type: none"> ■ nemocní s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním na podkladě aterosklerózy ■ celkové KV riziko $\geq 10\%$ podle tabulek rizika SCORE ■ nemocní s diabetes mellitus (1. nebo 2. typu) a ≥ 1 rizikových faktorů nebo orgánových komplikací ■ nemocní s těžkou chronickou nefropatií (GF < 30 ml/min/1,73 m²)
Vysoké	<ul style="list-style-type: none"> ■ osoby s extrémními rizikovými faktory (celkový cholesterol ≥ 8 mmol/l, LDL-ch ≥ 6 mmol/l, TK $\geq 180/110$ mmHg) ■ diabetici bez orgánových poškození a bez dalších rizikových faktorů, ■ nemocní s mírnou chronickou nefropatií (GF < 60 ml/min/1,73 m²) ■ jedinci s celkovým KV rizikem $\geq 5\%$, ale $< 10\%$
Střední	■ celkové KV riziko je $\geq 1\%$, ale $< 5\%$, možno upřesnit podle dalších faktorů
Nízké	■ celkové KV riziko $< 1\%$

Tab. 2. Cílové hodnoty celkového a LDL-cholesterolu podle celkového kardiovaskulárního rizika

	Populace obecně	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Celkových (mmol/l)	< 5	$< 4,5$	$< 4,0$
LDL-ch (mmol/l)	< 3	$< 2,5$	$< 1,8$

a nedostatek tělesného pohybu v našem současném životním stylu (3). Diabetes mellitus je bohužel v asociaci s 2krát vyšším KV rizikem u mužů – diabetiků a 3krát vyšším KV rizikem u žen – diabetiček ve srovnání s pacienty bez DM. Diabetes s sebou nese celou řadu rizikových faktorů včetně aterogenní dyslipidémie: zvýšené triglyceridy (TG) a/nebo snížený protektivní HDL (high density lipoprotein)-ch, která se vyskytuje 2krát častěji u diabetiků ve srovnání s nediabetickou populací. Léčba této dyslipidémie si také zaslouhuje naši pozornost.

Dyslipidémie – klasifikace, diagnostika a léčba

Klinický význam dyslipidémie je určený intenzitou poruchy lipidového metabolismu a celkovým kardiovaskulárním rizikem daného pacienta. Původní složité dělení hyperlipoproteinemii podle Fredricksona založené na elektroforéze lipoproteinů ustoupilo jednoduchému rozdělení dyslipidemií podle Evropské asociace pro aterosklerózu (EAS) z r. 1992 do tří skupin podle koncentrace základních lipoproteinů v plazmě na hypercholesterolemii: zvýšený celkový a LDL-ch, hypertriglyceridémii: zvýšené TG obsažené ve VLDL (very low density lipoprotein) a kombinovanou (smíšenou) dyslipidémii: zvýšený LDL-ch + TG nebo zvýšené TG a snížený HDL-ch (tzv. aterogenní dyslipidémie) nebo kombinace všech tří poruch.

Cholesterol je důležitá substance pro organismus, a proto má vyvinutou precizní regulaci mezi příjmem a syntézou. Nicméně čím vyšší je koncentrace LDL-ch v plazmě, tím vyšší je riziko rozvoje aterosklerózy a následně KVO, jak prokázaly velké epidemiologické studie. O protek-

tivním HDL-ch platí obrácený vztah: čím vyšší je koncentrace HDL-ch, tím nižší je riziko kardiovaskulárních nemocí. Těžká hypertriglyceridémie je závažný rizikový faktor pro akutní pankreatitidu.

Diagnostika dyslipidemií vychází z výsledků biochemického vyšetření krve resp. plazmy. Krev na vyšetření koncentrace lipoproteinů v plazmě musí být odebrána ze žíly po 10–12hodinovém lačnění pacienta. Odběr je třeba alespoň ještě jednou opakovat v časovém odstupu 2–4 týdnů. Hodnoty celkového cholesterolu jsou orientační a nestačí ani pro diagnostiku dyslipidemií, ani pro rozhodování o léčbě. Rozhodující jsou koncentrace LDL-ch, HDL-ch a TG; dále obdržíme z laboratorně údaj o chylotitě séra; je-li zvýšená chylotita, vyskytuje se zvýšený počet remnantů (zbytkových částic) chylomikrů i VLDL remnantů (o jejich významu viz dále).

Primární cíl v léčbě dyslipidemií je cholesterol

Hlavním a prvním cílem v léčbě poruchy lipidového metabolismu je dosažení cílové hodnoty celkového a hlavně LDL-ch podle celkového kardiovaskulárního rizika pacienta (tabulka 1). Pokud má pacient celkové KV riziko vysoké nebo velmi vysoké, zahajuje se léčba farmakologická (4). Nejúčinnějšími dostupnými léky jsou v současné době statiny (5). Přestože statiny mají ze všech hypolipidemických léků nejvíce důkazů o tom, že jsou účinné ve snižování aterogenních lipoproteinů, především LDL-ch a také nemocnosti i úmrtnosti na KVO, přesto se indikují v nedostatečných dávkách, a tak naši pacienti ve většině případů nedosahují doporučených cílových hodnot LDL-ch (tabulka 2). Např. v evropské sekundárně preventivní

studii EUROASPIRE IV z r. 2013, která zařazuje pacienty se stabilní ICHS a sleduje jejich rizikový profil, dosahovali kardiaci LDL-ch pod 1,8 mmol/l pouze ve 40% (6).

Co je příčinou nedostatečné léčby statiny?

1. **Obavy lékařů z vedlejších účinků** statinů, které vedou lékaře k indikování nízkých dávek statinů. „Magická dávka 20 mg“ jakéhokoli statinu, která se dává nejčastěji v primární ale i sekundární prevenci KVO, však neřeší tyto obavy. V první řadě 20 mg různých statinů nejsou dávky stejné účinnosti. Zatímco 20 mg simvastatinu je relativně nízká dávka slabšího statinu, 20 mg atorvastatinu odpovídá 40 mg simvastatinu a 20 mg rosuvastatinu odpovídá účinku 80 mg simvastatinu nebo 40 mg atorvastatinu. Pokud je obava z vedlejších účinků statinu, protože má pacient již v anamnéze svalové potíže po některém ze statinů, je třeba volit na začátku terapie statin se slabším účinkem v nižší dávce a postupně dávku titrovat. V praxi se však často zahajuje léčba lehčích forem hypercholesterolemie rovnou nejsilnějším statinem (u nás rosuvastatinem) a pacient je zbytečně „označen“ za intolerantního pro statinovou léčbu, aniž byly vyzkoušeny jiné dávky jiných statinů. Výjimkou jsou nemocní s akutním koronárním syndromem, u nichž se má zahájit statinová léčba v nejvyšší dávce tj. 80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu, pokud pacient nemá v anamnéze zjištěné nežádoucí účinky statinů nebo nemá jinou kontraindikaci.

Obava lékařů z vyšších dávek statinů by mohla také plynout z diabetogenního účinku statinů, který byl prokázán především u silných statinů ve vysokých dávkách. Jak však bylo opakovaně analyzováno a prezentováno, snížení KV rizika statiny je mnohonásobně větší než je zvýšení rizika vzniku DM, které se navíc týká pouze jedinců se sklonem k DM, jak analyzoval autor studie JUPITER prof. Ridker (7). Statiny jsou léky první volby ke snížení vysokého KV rizika i u pacientů s DM.

Často diskutovanou otázkou je vyšší věk pacienta a léčba statiny. Jak je známo, střední délka života se prodlužuje, a tak pacienti ve věku 75 let a vyšším nejsou výjimkou. I když nemáme k dispozici data ze studií o seniorech v tomto věku a hypolipidemické léčbě, pokud má pacient zavedenou dobře tolerující léčbu statiny a překročí

hranici tohoto věku, rozhodně bychom neměli léčbu statiny vysazovat. Pokud bychom měli nově zahájit hypolipidemickou léčbu u pacienta ve věku 75 let a více, měli bychom individuálně zvážit prospěch a rizika této léčby, především podle stavu daného pacienta.

Nedostatečná compliance neboli adherence a hlavně dlouhodobá perzistence pacientů k léčbě chronických asymptomatických onemocnění, kam patří dyslipidémie, ale i arteriální hypertenze aj., je velmi špatná. Léčba zmíněných nemocí je většinou celoživotní, a protože tyto choroby obvykle nedělají potíže, často si nemocní své léky vysazují podle svých úvah. Je známo ze studií, že nejhorší compliance je právě k hypolipidemické léčbě; během prvního roku pacienti vysazují ve většině případů statin (8). Jedinou cestou, jak lze zlepšit adhezenci a perzistenci pacienta k léčbě, je pravidelná opakovaná edukace a výběr vhodných dobře snášených léků, případně fixní kombinace léků. Čím je menší počet užívaných tablet, tím je lepší compliance.

2. Je třeba připustit, že téměř u 10 % pacientů léčených statiny se vyskytuje **skutečná intolerance**, která vede tyto pacienty k samovolnému vysazení statinové léčby. Nejčastějším důvodem jsou svalové potíže různé intenzity od únavy svalů až po silné bolesti velkých svalových pletení. Tyto potíže mohou a nemusí být provázeny zvýšenou hladinou kreatinkinázy (CK). Ke správnému rozpoznání intolerance statinů je k dispozici konsensus odborníků, který popisuje postup pro diagnostiku intolerance a různá řešení intolerance statinů (9).

Nejobávanější, ale zároveň velmi vzácnou komplikací statinové léčby, je rabdomyolýza, která se projevuje triádou klinických příznaků: silné bolesti svalů, slabost a tmavá moč. Laboratorně se zvyšuje kreatinkináza (CK), jaterní testy aj. Varovnou hladinou pro riziko rabdomyolýzy je 5krát zvýšená hladina CK! Rabdomyolýza většinou nevzniká při monoterapii statiny, ale nejčastěji se rozvíjí při kombinaci statinů s jinými léky (viz interakce statinů). Je-li včas diagnostikována, je léčitelná.

U pacientů s intolerancí vyšších dávek statinů je velmi vhodná kombinace nižší dávky statinu s ezetimibem, která dokáže snížit hladinu LDL-ch i KV riziko, jak prokázala studie IMPROVE-IT (10). Nadějnou léčbou budou u pacientů s intolerancí statinů inhibitory PCSK9 (monoklonální protilátky proti enzymu proprotein konvertáza

subtilisinu/keksinu typu 9), které zvyšují počet receptorů pro LDL-ch na povrchu jaterních buněk, a tím snižují jeho koncentraci v plazmě v průměru o 60 % (11).

Sekundární cíl v léčbě dyslipidemií je non-HDL-cholesterol

Pokud pacient s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem dosáhl své cílové hodnoty LDL-ch léčbou statiny, je třeba se podívat na další složky lipidogramu: koncentraci TG a HDL-ch. Při zvýšení koncentrace TG nad 7 mmol/l (těžká hypertriglyceridémie) je třeba zahájit kromě nefarmakologických doporučení (zákaz konzumace alkoholu, omezit konzumaci sladkostí a tučných jídel, při přítomnosti diabetu zkompenzovat glykémii) specifickou hypolipidemickou terapii fibrátem; u nás nejčastěji používaný fenofibrát ve vyšší dávce, abychom zabránili vzniku akutní pankreatitidy!

Pokud je koncentrace TG jen lehce zvýšená $\geq 1,7$ mmol/l do 5 mmol/l a současně může být snížena koncentrace protektivního HDL-ch ($< 1,2$ mmol/l u žen a < 1 mmol/l u mužů), jedná se o **aterogenní dyslipidémii**, je dobře probádaná a není pochyb o jejím riziku pro aterosklerózu, které se nazývá reziduální vaskulární riziko (tj. zbytkové lipidové riziko, které zůstává i při dostatečné léčbě statinem). Při vyšší koncentraci TG se v krvi vyskytují tzv. malé denzní LDL částice, které jsou velmi aterogenní. Postprandiálně se vyskytují u těchto pacientů remnantní částice bohaté nejen na TG, ale i na remnantní cholesterol. Remnantnímu cholesterolu se v poslední době věnuje velká pozornost na poli lipidologického výzkumu, bylo prokázáno, že fenofibrát snižuje u pacientů s aterogenní dyslipidemií nejen malé denzní LDL, ale i počet remnant, což vede k další redukci KV rizika (12).

Léčba statinem aterogenní dyslipidémie většinou dostatečně neovlivní, jak jsme prokázali na souboru českých pacientů zařazených do studií EUROASPIRE I–IV (13). Mnohem účinnější je indikovat kombinovanou terapii statin + fenofibrát nebo statin + ezetimib (12). Kombinovanou léčbu ve studii EUROASPIRE, kde téměř polovina pacientů měla zároveň DM 2, byla indikována pouze u 4 % pacientů (14).

V současné době jsou k dispozici i fixní kombinace těchto léků Cholib (simvastatin 20 nebo

40 mg + fenofibrát NT 145 mg) a Inegy (simvastatin 10 nebo 20 mg + ezetimib 10 mg); fixní kombinace dvou léků v jedné tabletě zajistí lepší adhezenci i perzistenci pacientů k léčbě. Cílovou hodnotou pro léčbu aterogenní dyslipidémie je non-HDL-ch (C-ch minus HDL-ch) pod 3,3 mmol/l u pacienta s vysokým a pod 2,6 mmol/l s velmi vysokým celkovým KV rizikem.

Jaká hypolipidemika jsou v současnosti u nás používána?

V současné době se nejvíce předepisují statiny (75 % všech hypolipidemik), dále fibráty (24 %) a ezetimib (1 %). Nejčastějším statinem je atorvastatin (55 %), jehož preskripce stále lehce stoupá, na druhém místě je rosuvastatin (35 %), jehož preskripce roste strměji, a simvastatin (10 %), jehož preskripce klesá; simvastatin by měl mít větší uplatnění ve zmíněných fixních kombinacích (viz výše), ve kterých byl testován v řadě studií. Kombinace hypolipidemik je používána podle průzkumu (IMS data 2015) zanedbatelně, přestože její význam především na ovlivnění reziduálního KV rizika je velký.

Závěrem lze konstatovat, že přestože existují dostatečné důkazy z klinického výzkumu o prospěšnosti léčby statiny v primární i sekundární prevenci KVO a na našem trhu máme dostatek statinů i ostatních hypolipidemik (fibrátů, ezetimibu, i jejich fixní kombinace se statiny), pacienti s vysokým a velmi vysokým celkovým KV rizikem jsou většinou nedostatečně léčeni. Není používáno správné dávkování statinů (zřejmě při neznalosti ekvipotentních dávek jednotlivých statinů), není správně diagnostikována pravá intolerance statinů a především je nedostatečně využívána kombinace hypolipidemické léčby. Doufejme, že právě nabídka fixních kombinací statinů s ezetimibem a statinu s fenofibrátemlepší kontrolu hladin lipidů našich pacientů, ale především sníží jejich celkové i reziduální KV riziko. Nově registrované léky v Evropě – inhibitory PCSK9 (Repatha – evolokumab, Praluent – alirokumab), které se budou aplikovat subkutánně 1–2krát měsíčně, určitě zlepší complianci našich pacientů k hypolipidemické léčbě, významně sníží aterogenní lipidy a doufejme i významně sníží KV nemocnost a úmrtnost, což by v krátké budoucnosti měla ukázat např. právě probíhající studie OSLER s evolokumabem (9).

Podpořeno výzkumným grantem Univerzity Kalovy Praha – Lékařská fakulta v Plzni P36.

LITERATURA

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8; 366(9493): 1267–1278. Epub 2005 Sep 27. Erratum in: *Lancet*. 2005 Oct 15–21; 366(9494): 1358. *Lancet*. 2008 Jun 21; 371(9630): 2084.
2. Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jul; 21(7): 829–839. doi: 10.1177/2047487312469476. Epub 2012 Nov 24.
3. Cífková R, Skodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis* 2010; doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.007.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: the Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
6. Mayer O, Bruthans J a 14 spolupracovníků studií EUROASPIRE. Nakolik jsme schopni dosáhnout současně platných cílových hodnot LDL-cholesterolu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční? *Vnitř Lék* 2015; 61: 439–446.
7. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012 Aug 11; 380(9841): 565–571.
8. Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S, et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23; 167(8): 847–852.
9. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
10. 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.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL-Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of Evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *NEJM* 2015; 372: 1500–1509.
12. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427–436.
13. Nussbaumerová B, Rosolová H, Mayer O, et al. Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the past 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I-IV surveys). *Cor et Vasa* 2014; 56(2): e98–e104.
14. Rosolová H, Dobiášová M, Soška V, et al. Combined therapy of mixed dyslipidemia in patients with high cardiovascular risk and changes in the lipid target values and atherogenic index of plasma. *Cor et Vasa* 56 (2014): e133–e139.