

Fixní kombinace statinu a ezetimibu v léčbě dyslipidemií

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Primární i sekundární prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) je stále jednou z priorit našeho zdravotnictví. Základem prevence ASKVO je zdravý životní styl a snížení nejkausálnějšího rizikového faktoru LDL-cholesterolu (ch). Nových ambiciózních cílových hodnot LDL-ch nelze dosáhnout pouze monoterapií statinem. Kombinace statinu a ezetimibu má nejvyšší třídu doporučení. Fixní kombinace je účinná, dobře tolerovaná a zlepšuje adherenci k léčbě. Je indikovaná pro pacienty s velmi vysokým a vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem. Je zmíněna výhoda fixní kombinace atorvastatinu s ezetimibem u pacientů po akutním koronárním syndromu anebo u pacientů s renálním selháváním.

Klíčová slova: léčba hypercholesterolemie, prevence kardiovaskulárních onemocnění, kombinace statinu a ezetimibu.

Fixed combination of atorvastatin and ezetimibe in the dyslipidemia treatment

Primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) stays to be one of the Czech health care priorities. The ABC of ASCVD prevention is healthy life style and LDL-cholesterol (ch), the most causal risk factor among all, reduction. To reach the new ambitious LDL-ch aims is impossible by only statin monotherapy. Combination of statin and ezetimibe has got the highest class of recommendation. That fixed combination is very effective, well tolerated and improves therapy adherence. It is eligible for all patients with very high or high global cardiovascular risk. The advantages of atorvastatin and ezetimibe fixed combination in patients after acute coronary syndrome and /or in patients with renal failure are mentioned.

Key words: hypercholesterolemia management, cardiovascular disease, combination of statin and ezetimibe.

Úvod

Na přelomu 20. a 21. století došlo v naší populaci k poklesu úmrtnosti na aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) na polovinu, tj. především úmrtnosti na infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu, a to u mužů i u žen. Byl to úspěch preventivní i intervenční kardiologie (1). Přesto však patří ČR mezi země s vysokou KV úmrtností ve srovnání s úmrtností vyspělých evropských zemí (obrázek 1). Primární i sekundární prevence ASKVO je proto stále jednou z priorit našeho zdravotnictví. Základem prevence ASKVO je samozřejmě zdravý životní styl (ne kouření, zdravá strava, pravidelný pohyb, kvalitní spánek, kompenzace stresu aj.), ale z farmakologické léčby je

to především snížení hypercholesterolemie, resp. LDL (Low Density Lipoprotein) – cholesterolu (ch), tj. cholesterolu neseném na lipoproteinech o nízké hustotě, který je považován za nejkausálnější rizikový faktor pro aterosklerózu a její komplikace.

V r. 2019 byla publikována nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií. V těchto doporučených postupech se uvádí, že farmakologická léčba dyslipidemií je indikována podle celkového kardiovaskulárního (KV) rizika; je-li pacient ve vysokém nebo velmi vysokém (nebo dokonce extrémním) KV riziku, má být léčen hypolipidemiky a dosahovat doporučených cílových hodnot lipidů. Primárním cílem je snížení LDL-ch (nebo apolipoproteinu B) k novým (nižším) cílo-

vým hodnotám: u vysokého rizika pod 1,8, u velmi vysokého pod 1,4 a u extrémního rizika (pacient, který během dvou let prodělal dvě ASKVO) dokonce pod 1 mmol/l a zároveň má dosahovat toto snížení minimálně 50 % výchozí hodnoty LDL-ch (2). V předchozích doporučených postupech z r. 2016 to bylo dosažení cílové hodnoty LDL-ch nebo jeho snížení o 50 % (3). V tabulce 1 jsou uvedeny primární i sekundární cílové hodnoty lipidů podle současných doporučených postupů. Těchto hodnot však často nelze dosáhnout monoterapií maximálně tolerovanou dávkou statinu, který zůstává stále první volbou. U takových pacientů je doporučena kombinace statinu s ezetimibem. V současné době je k dispozici dokonce i fixní kombinace těchto léků.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., rosolova@fnplzen.cz

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2020; 19(2): 122–124

Tab. 1. Cílové hodnoty lipidů podle doporučení EAS/ESC 2019 (podle citace 2)

Riziko	Nizké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní*
LDL-ch (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55
Non-HDL-ch (mmol/l)**	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8

Ch – cholesterol

* – Extrémní riziko je definováno jako výskyt opakované kardiovaskulární příhody do dvou let od první takové události u pacienta již léčeného statinem

** – Non-HDL-ch je sekundárním cílem v léčbě dyslipidemií u pacientů s mírně zvýšenou koncentrací triglyceridů; cílové hodnoty non-HDL-ch jsou vždy o 0,8 mmol/l vyšší než příslušná cílová hodnota LDL-ch

Obr. 1. Kardiovaskulární riziko evropských zemí

■ Země s nízkým rizikem: úmrtnost na KV onemocnění muži < 225, ženy < 175/100 tis./rok

■ Země s vysokým KV rizikem

■ Země s velmi vysokým rizikem: úmrtnost na KV onemocnění muži > 450, ženy > 350/100 tis./rok

KV – kardiovaskulární

Statiny

Statiny jsou známy od 90. let 20. století. Snižují produkci cholesterolu především v jaterních buňkách inhibicí reduktázy HMG Ko-A (Hydroxymethylglutaryl koenzymu A). Menší obsah cholesterolu v buňkách vede k větší expresi LDL-receptorů, a tím k větší vychytávání LDL částic z krve. Statiny v maximální dávce (tj. atorvastatin 80 mg nebo rosuvastatin 40 mg) snižují koncentraci LDL-ch v průměru o 50 %.

Z velké metaanalýzy statinových studií Cholesterol Treatment Trialist (CTT), do které

bylo zařazeno 170 000 pacientů, je známo, že snížení LDL-ch o 1 mmol/l snižuje celkovou mortalitu o 10 %, koronární mortalitu o 20 %, riziko velké koronární příhody o 23 % a riziko cévní mozkové příhody o 17 % (4). Kromě lipidového účinku mají statiny zřejmě i řadu pleiotropních protektivních účinků, které se podílejí na snížení rizika ASKVO. Statiny mají nejvyšší třídu doporučení i nejvyšší úroveň důkazů (I/A).

Vedlejší účinky statinů, především únava a bolesti svalů, se z pohledu pacienta často nadhodnocují, a proto se má dodržovat doporučo-

vaný algoritmus sledování subjektivních potíží a laboratorního nálezu (kreatinkináza). Nejtěžší nežádoucí účinek – rabdomyolýza – je naštěstí velmi vzácný (u 0,1 % léčených pacientů) a při správných pravidelných kontrolách pacienta ji lze včas diagnostikovat a léčit (5).

Ezetimib

Ezetimib působí v řasinkovém epitelu sliznice tenkého střeva a blokuje reabsorpci cholesterolu ze střeva zpět do krve přes receptor NPC1L1 (Niemann-Pickův C1 like 1) protein. Zdrojem cholesterolu ve střevě je na jedné straně potrava a na druhé straně žluč. Nižší koncentrace cholesterolu v játrech vede k větší expresi LDL receptorů a větší vychytávání LDL-ch z krve. Ezetimib i jeho aktivní metabolit cirkulují opakovaně především v enterohepatálním oběhu. Nebyly popsány žádné významné nežádoucí účinky. Ezetimib v monoterapii snižuje LDL-ch o 15–20 %. Kombinace se statinem je velmi výhodná. Při monoterapii statinem může docházet ke kompenzačnímu zvýšení reabsorpce cholesterolu ze střeva, zatímco při monoterapii ezetimibem může dojít kompenzatorně ke zvýšení jeho syntézy. Při kombinaci obou preparátů dochází k duální inhibici cholesterolu, tj. snižuje se produkce i reabsorpce cholesterolu zároveň.

Kombinace statinu a ezetimibu byla prokázána v klinických studiích jako účinná ke snížení LDL-ch i v prevenci ASKVO. Klíčovou studií byl projekt IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vitorin Efficacy International Trial) provedený u pacientů po akutním infarktu myokardu (6). Protektivní účinek kombinace simvastatinu a ezetimibu byl více vyjádřen u kardiaků s minimálně dalšími třemi z následujících rizikových faktorů: diabetes, věk nad 75 let, kouření, hypertenze, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda v anamnéze, aorto-koronární bypass, chronické srdeční nebo ledvinové selhání (6). I když s kombinací atorvastatinu s ezetimibem nebyla provedena mortalitní studie, je známo z jiných studií, že atorvastatin je silnější statin než simvastatin a v kombinaci s ezetimibem má větší efekt na snížení LDL-ch. To se prokázalo v prospektivní randomizované studii PRECISE-IVUS. V této studii u pacientů po provedené koronární angioplastice (PCI) byla kombinace atorvastatinu s ezetimibem ve srovnání s monoterapií atorvastatinem významně účinnější nejen v redukci LDL-ch, ale také v redukci objemu aterosklerotických plátů měřených při intrakoronární ultrasonografii (7).

Podle posledních doporučených postupů z r. 2019 se ezetimib **má přidat** k léčbě statinem, pokud se nedosahuje cílových hodnot LDL-ch. Ezetimib má v současné době nejvyšší třídu doporučení při druhé nejvyšší úrovni důkazů (I/B). V předchozích doporučených postupech z r. 2016 se ezetimib pouze „měl zvážit“ (IIa/B).

Pro koho je určena fixní kombinace statinu a ezetimibu?

Kombinace je určena všem pacientům, kteří při maximálně tolerované dávce statinu nedosahují cílovou hodnotu LDL-ch. Jedná se o následující pacienty:

Pacienti s velmi vysokým KV rizikem:

- všichni, kteří mají klinicky prokázané ASKVO, tj. jsou v sekundární prevenci ASKVO
- pacienti s ASKVO prokázaným zobrazovací metodou (stenóza > 50 % na více tepnách v koronárním řečišti) nebo významné změny na karotických tepnách zjištěné ultrasonograficky
- diabetici, kteří mají diabetes více než 20 let nebo diabetici s orgánovými změnami nebo se třemi a více rizikovými faktory pro ASKVO (kouření, hypertenze, dyslipidemie, abdominální obezita)
- pacienti s chronickým onemocněním ledvin a eGFR < 30 ml/min /1,73 m²
- pacienti s familiární hypercholesterolemí (FH) a dalším rizikovým faktorem ASKVO
- pacienti s vypočteným celkovým KV rizikem SCORE ≥ 10 %

Pacienti s vysokým KV rizikem:

- pacienti s FH bez dalšího rizikového faktoru ASKVO

- pacienti s extrémním izolovaným rizikovým faktorem (celkový cholesterol > 8 mmol/l, LDL-ch > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mmHg)
- diabetici bez orgánového poškození s dobou trvání diabetu ≥ 10 let nebo diabetici s jedním rizikovým faktorem ASKVO
- nemocní s chronickým onemocněním ledvin 2. a 3. st. (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²)
- pacienti s vypočteným celkovým KV rizikem SCORE ≥ 5 % a < 10 %

Jaké jsou výhody této fixní kombinace

Výhodou kombinace statinu s ezetimibem je velmi dobrá snášenlivost a účinnost. Fixní kombinace obou látek zmenšuje počet tablet, které má pacient užívat, a tím se zlepši adherence k léčbě i dlouhodobá perzistence. Výhodou atorvastatinu je, že se nemusí jeho dávka redukovat u pacientů s chronickým renálním selháváním, protože se atorvastatin nevylučuje pouze ledvinami. Jeho dlouhodobé přetrvávání v organismu nevyžaduje podávání fixní kombinace s ezetimibem večer, ale pro lepší adherenci k léčbě je lépe užívat tuto fixní kombinaci ráno.

Další výhodou kombinace statinu s ezetimibem je lepší kardioprotektivní účinnost u pacientů s diabetem, což je vysvětleno jednak vyšším celkovým KV rizikem u diabetiků, ale také pleiotropními účinky ezetimibu, které byly zjištěny v malých klinických i experimentálních studiích. V těchto studiích se ukázalo, že ezetimib podávaný v monoterapii redukuje viscerální tukovou tkáň a snižuje inzulinovou rezistenci u pacientů s metabolickým syndromem (8). Pozitivně ovlivňuje nejen LDL-ch a glykemii, ale i aterogenní dyslipidemii (mírně zvýšené triglyceridy a snížený HDL-ch) typickou pro pacienty s metabolickým syndromem nebo diabetem 2. typu (9).

Při současných velmi ambiciózních cílových hodnotách pro LDL-ch se vyskytují pacienti ve velmi vysokém nebo extrémním KV riziku, kteří ani při kombinaci maximální dávky statinu s ezetimibem nedosahují tyto cíle, a proto je třeba přistoupit k další moderní léčbě a přidat inhibitor PCSK9 (proproteinové konvertázy subtilisiny/keksinu typu 9), který se aplikuje subkutánně 1x za 14 dnů (evolokumab nebo alirokumab). Kombinací maximální dávky statinu, ezetimibu a inhibitoru PCSK9 lze dosáhnout redukce LDL-ch až o 85 %. Úhradové vyhlášky zdravotních pojišťoven jsou však pro některé pacienty limitující.

Závěr

Poslední doporučené postupy v léčbě dyslipidemií a prevenci ASKVO jsou oprávněně velmi ambiciózní, avšak jejich implementace do klinické praxe bude velmi obtížná. Je v nich uveden nový pohled na ezetimib a je zdůrazněna nejvyšší třída doporučení pro jeho kombinaci s nejčastějšími statiny (s atorvastatinem nebo rosuvastatinem). Právě v indikaci statinu s ezetimibem ve fixní kombinaci je velký potenciál nejen ke zlepšení kontroly lipidů, ale i v prevenci ASKVO. Přispěje k tomu jistě i změna v preskripci této kombinace, která se uvolnila i pro praktické lékaře.

Fixní kombinace statinu s ezetimibem je velmi účinná, dobře tolerovaná pacienty a zlepšuje především dlouhodobé resp. celoživotní užívání hypolipidemik. Kombinace statinu s ezetimibem je velmi prospěšná u pacientů po infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhodě a s jinými aterosklerotickými projevy, u pacientů s FH, u většiny diabetiků i u starších pacientů nad 75 let věku. Kombinace atorvastatinu s ezetimibem nevyžaduje redukcí dávky statinu u pacientů s chronickým renálním selháváním tak, jak je tomu u rosuvastatinu.

LITERATURA

1. 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; 21: 829–839.
2. Mach E, Baigent C, Catapano AL, et al. Task Force Members. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2019): 1–78. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Europ Heart J* 2016. doi: 10.1093/

eurheartj/ehw272.

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 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.
5. 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. *Europ Heart J* 2015; 36(17): 1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *MEJM*

2015; 372: 2387–2397.

7. Kenichi Tsujita, Seigo Sugiyama, Hitoshi Sumida, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(5): 495–507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
8. Takase H, Dohi Y, Okado T, et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1287–94.
9. Hiramitsu S, Miyagashima K, Ishii J, et al. The effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. *J Cardiol* 2012; 60: 395–400.