

Kombinační terapie rizikových faktorů aterosklerózy v praxi

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D., MUDr. Eva Tůmová, MUDr. Michaela Šnejdrlová, Ph.D.

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Kardiovaskulární onemocnění jsou stále nejčastější příčinou morbidity a mortality v rozvinutých zemích. Pouze komplexním ovlivněním všech rizikových faktorů aterosklerózy jsme schopni významně redukovat kardiovaskulární riziko pacienta. Na základě výsledků klinických studií se stále zpřisňují doporučení odborných společností, současně narůstá počet možných lékových kombinací, pomocí kterých jsme schopni požadovaných cílových hodnot dosáhnout. S narůstající farmakoterapií bohužel klesá adherence pacienta k léčbě. Nejperspektivnějším řešením ke zlepšení adherence pacientů k farmakoterapii jsou fixní kombinace. Dnes jsou na trhu nejen fixní kombinace (zejména) k ovlivnění jednoho rizikového faktoru, ale nově i léky, které obsahují látky ovlivňující několik rizikových faktorů aterosklerózy.

Klíčová slova: kombinační terapie, hypolipidemika, antihypertenziva, rizikové faktory, ateroskleróza.

Combination therapy of risk factors of atherosclerosis in clinical practise

Cardiovascular diseases are still the leading cause of morbidity and mortality in developed countries. Only by complex review including all risk factors of atherosclerosis are we able to optimally reduce the risk of the patient. Combining drug group enables the patient to achieve a certain target value, and obtain improve results due to increasingly strict and clear recommendations. With the increasing amount of pharmacological therapy, the patient adherence to physical therapy unfortunately decreases. Fixed combinations are the most perspective solution for patient adherence to a drug therapy. Nowadays, there are not only fixed combinations (especially) for a single risk factor, or a group of factors, available on the market, but also new drugs, which contain substances that affect multiple risk factors for atherosclerosis.

Key words: combination therapy, lipid lowering drugs, antihypertensives, risk factors, atherosclerosis.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují nejčastější příčinu morbidity a mortality v rozvinutých zemích. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory KVO patří arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, kouření, nízká pohybová aktivita a obezita. Víme, že ke snížení kardiovaskulárního rizika jedince musíme intervenovat všechny tyto rizikové faktory s co možná nejpřesnějším dosažením cílových hodnot. To ovšem není mnohdy jednoduché a k dosažení tohoto cíle je často nezbytné užít velké množství léků. Uvědomme si, že k docílení těsné kompenzace diabetes mellitus v současnosti běžně užíváme kombinaci několika antidiabetik, počínaje metforminem a dnes nově

glifloziny konče. Stejně tak v léčbě arteriální hypertenze je v současné době pro lepší efektivitu preferována kombinační terapie (např. ACE-I plus blokátory kalciových kanálů, ACE-I plus diuretika) před podáním maximální dávky jednoho preparátu. Zatímco kombinační léčba v terapii hypertenze je již léta zažitou praxí, kombinační léčba dyslipidemií je stále nedostatečně využívána. A to jak léčba smíšené dyslipidemie (zejména u diabetiků, u kterých víme, že profitují z kombinační terapie, především s ohledem na rozvoj a průběh mikro-, ale i makro-vaskulárních komplikací), tak léčba těžší izolované hypercholesterolemie, kdy cílových hodnot LDL cholesterolu nejsme často schopni dosáhnout monoterapií a musíme použít kom-

binační léčbu. Farmakologicky lze dnes pomoci i v intervenci ostatních rizikových faktorů jako je kouření nebo obezita. Režimovými opatřeními se snažíme ovlivnit další rizikové faktory jako je nízká pohybová aktivita a nevhodné stravovací návyky. Intervence životního stylu v rámci ovlivňování globálního kardiovaskulárního rizika je pilířem léčby a musí být nedílnou součástí naší strategie (1, 2).

Ovšem pokud se zamyslíme nad předcházejícím odstavcem zjistíme, že u jedince středního či středně-vyššího věku budeme cca trojkombinací léčit arteriální hypertenzi, minimálně dvojkombinací diabetes mellitus, minimálně dvojkombinací dyslipidemii, nemluvě o ostatních onemocněních (zažívací trakt, plicní pro-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D., lukas.zlatohlavek@lf1.cuni.cz

3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(4): 164–167

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2017

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2017

blematika, chronický vertebrogenní algickým syndrom, benigní hyperplazie prostaty, dnes stále častěji deprese atd.). Pokud se jedná o pacienta v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, je také na místě antiagregační terapie (časně po intervenci na tepenném řečišti i duální antiagregace), k tomu antiulcerózní léčba u rizikového (tedy skoro každého) pacienta. Jednoduchými počty se tedy dostáváme minimálně na 10–12 tablet denně. Zpočátku (krátce po stanovení diagnózy, popř. po akutní koronární či cerebrovaskulární příhodě) bude pacient jistě ordinovanou medikaci užívat, ale s odstupem od akutní příhody adherence pacienta k léčbě výrazně klesá. V primární prevenci je procento pacientů plně adherujících k léčbě ještě výrazně nižší a rovněž postupem času ještě klesá. Z lidského hlediska je toto snad i částečně pochopitelné, z medicínského nikoliv.

Samozřejmě vstřícnou cestou pro naše pacienty je použití takových látek, které lze dávkovat jednou denně a ideálně pokud můžeme jednou tabletou ovlivnit co nejvíce rizikových faktorů aterosklerózy.

Proto vítáme stále hojněji zaváděné fixní kombinace léčiv. Dnes nemáme na trhu pouze např. fixní kombinační léčbu diabetes mellitus, dyslipidemie, ale také kombinované preparáty intervenující dyslipidemii a vysoký krevní tlak.

Kombinace statin a ezetimib

Tak jak je popsáno výše, monoterapii často nejsme schopni dosáhnout optimálních cílových hodnot LDL cholesterolu. Každé navýšení (zdvojnásobení) dávky statinu neznamena zdvojnásobení efektu na hladinu LDL cholesterolu, očekávat můžeme pokles LDL cholesterolu o 6 %. Naproti tomu posílení hypolipidemické léčby o ezetimib sníží hladinu LDL cholesterolu o dalších 24 % po jednom roce. Statin (inhibitor 3-hydroxy-3-methyl-3glutaryl-koenzym A reduktázy) blokuje nitro-buněčnou syntézu cholesterolu, ale sérová hladina cholesterolu je ovlivňována nejen endogenní syntézou, ale i exogenním příjmem. Blokádou vstřebávání – přímým efektem na Niemann-Pick C1 Like Protein 1 (NPC1L1) dochází k poklesu exogenního příjmu. Touto tzv. „duální inhibicí“ dochází k významnému poklesu LDL cholesterolu. Ve studii IMPROVE-IT (3) byla jedna větev léčena monoterapií simvastatinem a druhá kombinací simvastatin-ezetimib. V první větvi došlo k po-

klesu LDL cholesterolu na 1,8 mmol/l, ve druhé na 1,4 mmol/l. Tento rozdíl v podobě 0,4 mmol/l měl za následek redukcí KV příhod o 6 %.

Je nutno zmínit, že simvastatin má krátký poločas efektu a jelikož nitro-buněčná syntéza cholesterolu probíhá v noci, je nutno preparáty se simvastatinem užívat v noci. Oproti tomu modernější preparáty, jako je atorva- a rosuva- statin je vhodnější užívat ráno, protože mají jednak dlouhý poločas (a překlenou svým působením den i noc) a jednak víme, že pokud pacient užívá obecně léky ráno, méně na ně zapomíná a neklesá tolik jeho adherence k terapii.

Kombinace simvastatin a ezetimib

Prvním průkopníkem fixní hypolipidemické terapie byla kombinace simvastatin a ezetimib, která přinesla do této oblasti řadu výhod. Je (byla) dostupná ve dvou silách a to 20 či 40 mg simvastatinu a 10 mg ezetimibu (4).

- Inegy 10/10 mg
- Inegy 10/20 mg
- Inegy 10/40 mg

Při zavedení na trh byla tato fixní kombinace s ne zcela zanedbatelným doplatkem, nicméně velká řada pacientů byla ochotna si připlatit právě pro omezení počtu polykaných tablet. Z medicínského hlediska se u řady pacientů podařilo výrazně snížit LDL cholesterol a dosáhnout nebo se velice přiblížit cílovým hodnotám i záměnou za silnější statin. Nicméně právě kombinace s ezetimibem, a zejména princip větší compliance, dopomohly dlouhodobě udržet cílové hodnoty daného pacienta.

Kombinace atorvastatin a ezetimib

S postupným snižováním cílových hladin LDL cholesterolu se celkem logicky následně nabízela kombinace účinnějšího hypolipidemika atorvastatinu s blokátorem vstřebávání cholesterolu (Niemann-Pick C1 Like Proteinu 1) ezetimibem. Je nabízen ve fixních kombinacích a to v silách atorvastatinu 20 a 40 mg v kombinaci s 10 mg ezetimibu (5).

- Zoleto 10/20 mg
- Zoleto 10/40 mg

Opět tato kombinace obrovsky přispěla k dosažení cílových hodnot lipidogramu

u pacientů v riziku, kdy pomocí duální inhibice (blokáda nitro-buněčné syntézy v hepatocytu a vstřebání cestou enterocytu) a zlepšené compliance dokážeme dosáhnout cílových hodnot.

Kombinace simvastatin a fenofibrát

Kombinace statin plus fibrát je primárně určena pro pacienty se smíšenou dyslipidemií, kdy vyvstane potřeba ovlivnit vysoké hladiny celkového a LDL cholesterolu na straně jedné a triglyceridů na straně druhé. Prvním krokem k ovlivnění hypertriglyceridemie je samozřejmě dietní intervence, nicméně pacienti často nejsou schopni pouze režimovými opatřeními uspokojivou hladinu triglyceridů dlouhodobě udržet. Farmakologicky pak můžeme hypertriglyceridemii ovlivňovat fibráty, resp. nejčastěji fenofibrátem. Ze studie FIELD (6) víme, že z terapie fenofibrátem profitují zejména pacienti s diabetes mellitus, kromě ovlivnění makrovaskulárních komplikací má fenofibrát u diabetiků jednoznačně příznivý účinek na mikrovaskulární komplikace diabetu (nefropatie, retinopatie a neuropatie). U pacientů s metabolickým syndromem, inzulinorezistencí, diabetes mellitus je vstupní lipidogram často řekněme nenápadný. Pacient má lehce zvýšený celkový cholesterol, lehce zvýšený LDL cholesterol, snížený HDL cholesterol a relativně markantně zvýšené triglyceridy. Proto by se na první pohled zdál jako lék volby fibrát. Nicméně právě u těchto pacientů jsou přítomné tzv. malé denzní LDL částice, které se na rozvoji makrovaskulárních komplikací výrazně podílejí. Dnes bohužel zatím nejsme schopni běžnými laboratorními metodami velikost LDL částic určit (až na různé grantové-vědecké programy). V rámci určování strategie léčby si můžeme pomoci stanovením hladiny apolipoproteinu B (apo-B). Víme, že každá LDL molekula obsahuje (jako obtočeného hada) jednu molekulu apo-B. Pokud si stanovíme hladinu apo-B u diabetika, jehož hladina LDL cholesterolu bude např. 3,2 mmol/l (tedy jen lehce vyšší), zjistíme současně vyšší koncentraci apo-B (např. 1,4 mmol/l) – tzn. že „kvantitativně“ není koncentrace LDL cholesterolu tak vysoká, jedná se ale o vysoce rizikové malé denzní LDL částice. Takový pacient je pak jistě indikován k terapii statinem, resp. kombinační terapii statin plus fibrát (vysoce rizikové malé denzní LDL částice vznikají v terénu hypertriglyceridemie). Naopak stanovíme-li hladinu apo-B u pacienta nediabetika s koncentrací LDL

cholesterolu 3,2 mmol/l, zjistíme s největší pravděpodobností normální hodnoty apo-B (např. 0,8 mmol/l), tzn. koncentrace LDL cholesterolu, je stejně jako u předcházejícího pacienta, lehce vyšší, nicméně jedná se o větší a méně aterogenní částice, terapie statinem tedy není indikována. Z výše popsaného principu vyplývá rizikovost pacienta-diabetika (s metabolickým syndromem, inzulinorezistencí), který je vhodným kandidátem kombinační terapie statin-fibrát, ať už zvlášť či ve fixní kombinaci. Kombinační léčba statin a fibrát je bezpečná, což dokládají mj. výsledky studií ACCORD (7) nebo SAFARI (Effectiveness and Tolerability of Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia) (8), kde u žádného z 19 486 pacientů nebyla zaznamenána významná myopatie, ani nedošlo k vážnějšímu poškození jater. Je samozřejmě nutno respektovat základní postupy a doporučení, zejména pacienta dostatečně poučit o terapii, možných nežádoucích účincích a jejich příznacích. Je vhodné začít monoterapií statinem, následně přidat k terapii fixní kombinaci ve formě tohoto preparátu. Zejména v počáteční terapii a při klinických obtížích kontrolovat hladinu kreatininy (CK) a jaterních testů a dle výsledků terapii upravit či vysadit.

Tato fixní kombinační terapie je na našem trhu v podobě simvastatinu + fenofibrátu v následujících silách (9):

- Cholib 145/20 mg
- Cholib 145/40 mg

Kombinace perindopril, amlodipin, atorvastatin

Asi zatím největším převratem ve fixní kombinaci se současným efektem na dva významné rizikové faktory aterosklerózy přinesla tato kombinační terapie (10). Již z fixní antihypertenzní terapie víme, že pokud jsme zahájili fixní kombinační terapii u dosud cílových hodnot nedosahujícího pacienta, často jsme byli překvapeni i hypotenzemi, kdy pacient „konečně“ komplexní terapii začal užívat všechnu. Proto i tato kombinační terapie přinese jistě nejen zlepšení komfortu našich pacientů při polypragmazi, ale také naše uspokojení při dosažení cílových hodnot krevního tlaku i lipidogramu.

Jedná se o fixní kombinaci atorvastatinu a dvou osvědčených antihypertenziv perindoprilu argininu a amlodipinu, k dispozici je v následujících dávkách (11):

- Lipertance 10/5/5 mg
- Lipertance 20/5/5 mg
- Lipertance 20/10/5 mg
- Lipertance 20/10/10 mg
- Lipertance 40/10/10 mg

Na první pozici je atorvastatin, na druhé perindopril arginin a na třetí amlodipin. Dané dávkování vychází z nejfrekventovanějších dávek dané látky.

Kombinace metabolicky pozitivního perindoprilu a metabolicky neutrálního antihypertenziva amlodipinu je zejména u pacientů s dyslipidemií velice výhodná. Obecně jejich nejen antihypertenzní, ale zejména kardioprotektivní efekt prokázala velká řada klinických studií. Nelze nezmínit studii ASCOT, kde tato kombinace vedla oproti kombinaci atenololu a bendroflumethiazidu k nižšímu výskytu KV příhod a KV zákroků (1 362 vs. 1 602; HR: 0,84, $p = 0,0001$), ale i k nižší KV mortalitě (HR: 0,76, $p = 0,0001$). Podobné pozitivní výsledky přinesly i další studie (EUROPA, STRONG, ...). Kromě významného společného efektu na TK má daná kombinace i významný synergický patofyziologický mechanismus, a to nejen na endotel, koronární řečiště a další.

Pro kombinaci atorvastatin plus perindopril a amlodipin (resp. přeneseně přidání hypolipidemia k antihypertenzní terapii) máme nejvíce důkazů z lipidové větve studie ASCOT (studie ASCOT-LLA) (12), kdy přidání atorvastatinu k antihypertenzní terapii (perindopril/amlodipin oproti atenololu/diuretikum) došlo ve srovnání s placebem k poklesu výskytu fatálních a nefatálních koronárních příhod o 36 % a všech kardiovaskulárních příhod o 21 %. Výskyt cévních mozkových příhod klesl o 27 %. Další pozitivní důkazy plynoucí z kombinace antihypertenziv a hypolipidemií přinesly jiné studie, jako např. AVALON (13) (atorvastatin + amlodipin), CRUCIAL (14) a další. Důkazů o prospěšnosti těchto látek je nespočet a přesáhly by rozsah tohoto sdělení a myslím, že o nich dnes není pochyb.

Další výhodou dané kombinace je i dlouhý biologický poločas všech tří látek a možnost podávat lék jednou denně, ideálně ráno, kdy víme, že je adherence našich pacientů k terapii nejlepší. Zde je nutno zmínit obecně vžitý omyl, že statiny lze podávat pouze večer. Statiny inhibují neosyntézu cholesterolu, která probíhá v noci, nicméně nové moderní preparáty (atorvastatin, rosuvastatin) mají dlouhý poločas a svým působením noční hodiny překlenou. Tyto dva preparáty lze tedy podávat i ráno, resp. mohou se stát součástí kombinačních preparátů, užívaných v ranních hodinách.

Závěr

Je třeba si uvědomit, že naším léčebným cílem je primárně snížení kardiovaskulárního rizika, resp. morbidity a mortality našich pacientů. Pouze komplexním přístupem a intervencí, ať nefarmakologickou či farmakologickou, všech rizikových faktorů aterosklerózy, dosáhneme cíle. Je potřeba si uvědomit, že většina našich pacientů je polymorbidních, dispenzarizovaných u mnoha specialistů (diabetolog, kardiolog, obezitolog, psychiatr), kteří samozřejmě léčí a předepisují medikace dle posledních doporučení odborných společností. Z toho vyplývající polypragmazi je pro pacienta extrémně zatěžující, a proto se nelze divit, že množství předepsané medikace nechce, nebo dokonce není schopen užít. Zavedení fixních kombinací je jistě vítanou a budoucí cestou, jak našim pacientům léčbu usnadnit a zároveň je „donutit“ danou medikací užívat.

Fixní kombinace dostupné na našem trhu jsou jistě velkým přínosem z několika pohledů. Jednak z pohledu ošetřujícího lékaře, kdy „jednou tabletou“ dokážeme ovlivnit více rizikových faktorů aterosklerózy, a tím přeneseně ovlivnit kardiovaskulární riziko konkrétního pacienta (což je naším primárním terapeutickým cílem) a jednak výrazně zlepšíme komfort a zcela jistě i compliance našeho pacienta ke své farmakoterapii. Jen doufáme, že podobných kombinací bude stále přibývat a třeba se jednou vyvine polypill, která bude ovlivňovat cíleně všechny rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění konkrétního pacienta.

LITERATURA

1. www.escardio.org/guidelines.
2. Soška V, Vavrková H, Vrablík M, et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011, Vnitř Lék 2013; 59(2): 120–126.

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

4. SPC přípravku Inegy
5. SPC přípravku Zoletorv
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of Long-term Fenofibrate Therapy on Cardiovas-

cular Events in 9795 People with Type 2 Diabetes Mellitus (the FIELD Study): Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849–1861.

7. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.

8. Scott M, Grundy MD, Vega GL, et al. Effectiveness and Tolerability of Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (the SAFARI trial), *The American Journal of Cardiology*, Volume 98, Issue 3, 1 August 2006: 427–428.

9. SPC přípravku Cholib

10. Widimský J. Lipertance® – první fixní trojkombinace atorvastatinu, perindoprilu argininu a amlodipinu, *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* 2016; 2: 63–66.

11. SPC přípravku Lipertance

12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre ran-

domised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149–1158.

13. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D, et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(8): 571–581.

14. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(4): 821–833.