

Zaznělo na XXV. kongrese České internistické společnosti

Ostrava, 19.–22. září 2018:

Terapie hyperlipidemie

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Na XXV. kongrese České internistické společnosti proběhlo sympozium firmy Egis, zaměřené na terapii hyperlipidemie, a zejména na využití fixní kombinace rosuvastatin-ezetimib, kterou společnost Egis nabízí pod názvem Delipid Plus. Během sympozia zazněly celkem tři přednášky. Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., v první přednášce shrnul dostupná data o významu využití statinů a ezetimibu u našich pacientů, dotkl se rovněž nového pohledu na etiopatogenezi aterosklerózy. Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., pak navázala přednáškou zaměřenou na problematiku pacientů ze skupiny s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění, tedy na populaci diabetiků, kde je význam hypolipidemické terapie dle dostupných subanalýz studií ještě významnější a přínosnější než u nediabetiků. Paní prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., pak ve třetí přednášce uvedla několik zajímavých kazuistik z praxe a zdůraznila další metabolické efekty ezetimibu.

Kardiovaskulární onemocnění a ateroskleróza

Kardiovaskulární onemocnění jsou stále nejčastější příčinou úmrtnosti v České republice. Podstatou kardiovaskulárních onemocnění je ateroskleróza, tedy chronické systémové onemocnění postihující nejen stěny tepen cerebrálních a koronárních, ale i tepen ostatních. Klasická koncepce pohledu na etiopatogenezi aterosklerózy, která zdůrazňovala kombinovaný účinek hned několika současně působících rizikových faktorů (zejména dyslipidemie, arteriální hypertenze, diabetu mellitu, kouření...), v poslední době doznala určitých změn. Do popředí nového pohledu na etiopatogenezi aterosklerózy se dostává zásadní role LDL částic. De facto lze říci, že nebylo-li by LDL částic, nebyla by ateroskleróza. LDL cholesterol je dnes považován za jediný kauzální faktor aterosklerózy, který je pak pouze akcelerován ostatními rizikovými faktory, jako jsou kouření,

diabetes mellitus, arteriální hypertenze apod. Chceme-li tedy u pacienta redukovat výskyt aterosklerózy a tím i kardiovaskulární riziko, je nutné zejména docílit snížení plazmatické koncentrace LDL cholesterolu na co nejnížší hodnotu. Pokud se nám podaří dosáhnout plazmatických hodnot LDL cholesterolu pod 2 mmol/l, dochází dokonce k regresi již přítomných aterosklerotických plátů.

Hypolipidemická terapie

Cholesterol organismus získává dvěma způsoby – syntézou de novo v játrech a absorpcí ze střeva. Tyto dva mechanismy jsou tedy předmětem naší intervence v případě, kdy se snažíme o snížení hodnot cholesterolu v plazmě u našich pacientů.

Stěžejními hypolipidemiky jsou léky blokující syntézu cholesterolu v organismu – statiny. Jde o skupinu léků, jejichž užívání je podepřeno řadou rozsáhlých klinických studií, deklarujících

přínos statinové terapie na redukcí kardiovaskulárního rizika pacienta. V současné době jsou ze skupiny statinů upřednostňovány zejména moderní molekuly jako atorva- a rosuvastatin.

Rosuvastatin je ze skupiny statinů nejefektivnější, při jeho užití v monoterapii dochází k prokazatelnému snížení kardiovaskulárního

Obr. 1. Přednáška prof. Pelikánové



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Rutar, pavel.rutar@homolka.cz

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(5): v tisku

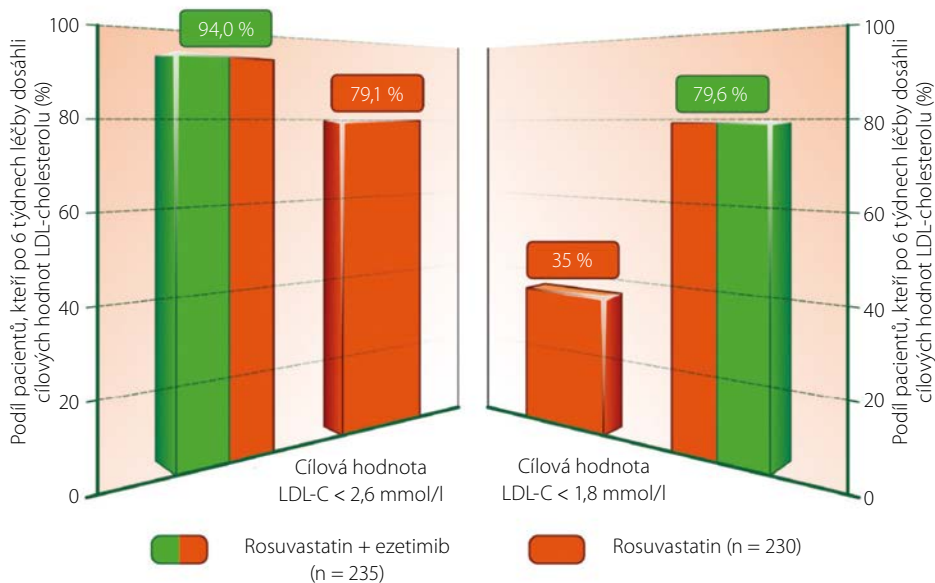
rizika o plných 44 %, rizika infarktu myokardu o 50 %, cévní mozkové příhody o 50 %, rizika nutnosti revaskularizace u pacientů po koronární intervenci o 44 %. Celkovou mortalitu pak rosuvastatin redukuje o 20 % v pěti letech (data ze studie JUPITER s téměř 18 000 pacienty).

Jak již bylo uvedeno, druhým zdrojem cholesterolu v organismu je střevní absorpce. Inhibici tohoto děje jsme schopni navodit molekulou ezetimibu. Ezetimib je rovněž již řadu let užíván v klinické praxi, jde o molekulu bezpečnou a dobře tolerovanou, jejíž efekt na redukcí kardiovaskulárního rizika a mortality je rovněž prokázán klinickými studiemi. Ezetimib však kromě redukce LDL cholesterolu také zvyšuje hodnoty HDL cholesterolu, vede k redukcí objemu viscerálního tuku a snižuje inzulinorezistenci (tedy zlepšuje kompenzaci diabetiků). Ezetimib lze užívat v monoterapii (zejména u pacientů, kteří netolerují statiny), ale nejčastěji se využívá v kombinaci se statinem.

Výhody duální inhibice aneb když dva jsou více než jeden

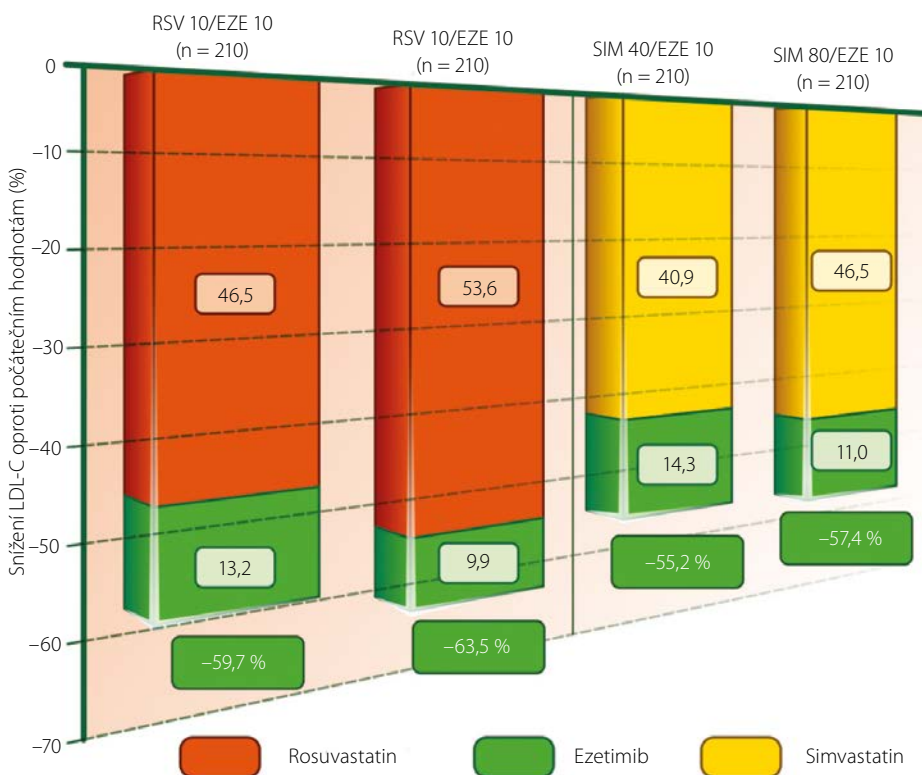
Jak již bylo uvedeno výše, statiny i ezetimib působí na odlišná místa metabolismu cholesterolu. Lze je tedy užít samostatně anebo (mnohem výhodněji) i současně v kombinaci – hovoříme pak o tzv. duální inhibici. Princip výhody duální inhibice je zjevný z patofyziologických mechanismů. Pokud ezetimib využijeme v monoterapii, blokuje pouze střevní absorpci cholesterolu, bez současné blokády jeho syntézy de novo. Sniženy přívod cholesterolu z potravy je pak částečně nahrazen vyšší syntézou cholesterolu v játrech, a chtěný efekt hypolipidemické terapie je tedy touto odezvou snížen. Pokud však současně se střevní absorpcí blokuje i syntézu cholesterolu, zvýšíme významně hypolipidemický efekt terapie. Klinické studie s duální inhibicí statinem a ezetimibem jednoznačně prokazují, že tato kombinovaná terapie má větší efekt na snížení hodnot LDL cholesterolu než eskalace monoterapie statinem. (Obdobný efekt vidíme ostatně u terapie arteriální hypertenze, kde již řadu let víme, že je výhodnější kombinovat v nižších dávkách podávaná dvě antihypertenziva z různých lékových skupin než eskalovat jediný preparát do dávek vysokých. – pozn. autora.) Ve studii EXPLORER dosáhlo cílových hodnot LDL cholesterolu < 2,6 mmol/l celých 94 % pacientů užívajících kombinaci rosuvastatin + ezetimib, zatímco pa-

Graf 1. Studie EXPLORER



Upraveno dle: Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. Results from the EXPLORER study. Am J Cardiol 2017; 99: 673–680.

Graf 2. Studie GRAVITY



Upraveno dle: Ballantyne CM, Hoogeveen RC et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis 2014; 232: 86–93.

cienti na monoterapii rosuvastatinem dosáhli této hodnoty LDL cholesterolu v 79 %. Cílovou hodnotu LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l pak v téže studii dosáhlo na kombinaci rosuvastatin + ezetimib téměř 80 % pacientů, což je významně více než ve skupině pacientů na monoterapii

rosuvastatinem, kde bylo hladiny LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l dosaženo jen u 30 % pacientů (graf 1.). Jak již bylo uvedeno výše, účinnost hypolipidemické terapie statiny i účinnost duální inhibiční terapie byly jednoznačně potvrzeny řadou klinických studií. Ve většině těchto studií

byla využívána starší molekula ze skupiny statinů – simvastatin. Porovnání účinnosti dvou odlišných režimů duální inhibiční terapie nám pak přinesla studie GRAVITY, která srovnávala hypolipidemický efekt kombinace simvastatin + ezetimib oproti efektu kombinace ezetimibu s modernější molekulou – rosuvastatinem. Dle výsledků studie GRAVITY má kombinace ezetimibu s rosuvastatinem prokazatelně větší účinnost než kombinace ezetimibu s simvastatinem (graf 2.). Jako jednoznačně výhodné se pak při užití duální inhibiční terapie jeví použití fixní kombinace. Preparáty s fixní kombinací jsou trendem v moderní terapii, neboť díky redukci množství tablet prokazatelně zvyšují adherenci pacienta k terapii, a tím pomáhají k dosažení lepších výsledků léčby, tedy v tomto případě k větší redukci kardiovaskulárního rizika pacienta.

Léčba dyslipidemie u diabetiků

Populace diabetiků, tedy diabetiků zejména 2. typu, je z pohledu kardiovaskulárního rizika populací vysoce rizikovou. Komplexní terapie diabetika se tedy již dávno necílí jen na co nejlepší kompenzaci glykemie, ale je vedena s cílem navození co nejvyšší redukce celkové a kardiovaskulární morbidity a mortality, výskytu nádo-rových onemocnění a s cílem redukce výskytu mikrovaskulárních komplikací.

70 % diabetiků druhého typu umírá na kardiovaskulární onemocnění. Zlatým standardem v jejich hypolipidemické terapii je užití statinů. V současnosti již víme, mj. díky studii IMPROVE-IT, že další snížení kardiovaskulárního rizika a kardiovaskulární mortality dosáhneme u diabetiků (i nediabetiků) přidáním ezetimibu k zavedené hypolipidemické (statinové) terapii. Přidání ezetimibu do chronické terapie nezhoršuje kompenzaci diabetu mellitu, ani nezvyšuje riziko

nově vzniklého diabetu mellitu, naopak vede ke snížení hodnot glykovaného hemoglobinu. To, jak významný je dopad kombinované duální hypolipidemické terapie u diabetiků, ukázaly zejména subanalýzy studie IMPROVE-IT, kdy z těchto subanalýz jednoznačně vyplývá, že diabetici profitují z duální inhibiční terapie významně více než nediabetici (u kterých však také došlo při užití duální inhibiční terapie k významnému snížení rizik). Největší profit duální inhibiční terapie byl prokázán směrem ke snížení rizika výskytu nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody u diabetiků.

Naší snahou při terapii dyslipidemie u diabetika je dosažení hodnot LDL cholesterolu < 2,5 mmol/l u diabetiků 2. typu bez jiných rizikových faktorů, či < 1,8 mmol/l u diabetiků s dalšími rizikovými faktory (chronická renální insuficience, manifestní ateroskleróza...), či redukce na 50 % výchozích hodnot LDL cholesterolu.

V současné době je rovněž široce diskutován vliv dyslipidemie na rozvoj mikrovaskulárních komplikací diabetu mellitu. Z dostupných studií bohužel zatím chybí jasná data, která by dávala jednoznačnou odpověď, neboť mikrovaskulární komplikace ve většině provedených studií cíleně sledovány nebyly. I přes to však existují určité náznaky, které ukazují, že dyslipidemie s rozvojem mikrovaskulárních komplikací diabetu mellitu souvisí a že tedy dobrá kompenzace lipidového spektra diabetika může příznivě ovlivnit i rozvoj jeho mikrovaskulárních komplikací.

Závěr

Správně vedená hypolipidemická terapie vede ke snížení kardiovaskulárního rizika pacientů a k redukci kardiovaskulární morbidity i mortality. Zásadní postavení v etiopatogenezi aterosklerózy má LDL cholesterol, jehož

hladinu se snažíme u pacientů snižovat na co nejnížší hodnoty. Zlatým standardem terapie dyslipidemie je využití statinů (zejm. rosuvastatinu a atorvastatinu). U pacientů, kde nejsme schopni dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu v monoterapii statinem, je indikováno rozšíření terapie o ezetimib. Ezetimib je bezpečná molekula, jejíž účinnost je obdobně jako u statinů, podložena mortalitními daty z řady klinických studií. Tzv. duální inhibiční terapie kombinací statin-ezetimib je dobře tolerovanou a bezpečnou terapií, s velmi dobrým, studiemi podloženým, hypolipidemickým efektem. Efekt duální inhibiční terapie na pokles plazmatických hladin LDL cholesterolu je významně lepší než efekt, kterého je schopna dosáhnout eskalovaná monoterapie statinem. Benefit z duální inhibiční hypolipidemické terapie je prokázán u všech pacientů, ale nejvíce z této kombinace profituje populace diabetiků. Velký efekt duální inhibiční terapie u diabetiků lze do jisté míry vysvětlit i pleiotropním účinkem ezetimibu, který kromě redukce LDL cholesterolu rovněž redukuje množství viscerálního tuku, příznivě ovlivňuje inzulinorezistenci a zlepšuje hodnoty glykovaného hemoglobinu.

Vzhledem k polymorbiditě pacientů a s ní spojené polypragmazií je výhodné redukovat celkové množství podávaných tablet. Tohoto cíle lze dosáhnout využíváním preparátů obsahujících fixní kombinace léčiv. Užívání fixních preparátů v terapii prokazatelně zvyšuje adherenci pacienta k léčbě a vede k dosažení lepších léčebných výsledků (a tedy v tomto případě i k vyšší redukci morbidity a mortality našich pacientů). V současnosti je na trhu dostupná fixní kombinace rosuvastatin-ezetimib pod názvem Delipid Plus.