proLékaře.cz | 20.4.2024

Kombinovaná terapie hypolipidemiky: kazuistika

Combined hypolipidemic therapy: case report

Marcel Nesvadba[1,2], Patrik Christian Cmorej[3,4], David Peřan[5,6,7], Jaroslav Pekara[8,9]

[1]Ordinace praktického lékaře, Turnov
[2]Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Bratislava
[3]Zdravotnická záchranná služba Ústeckého kraje, p.o.
[4]Fakulta zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem
[5]Zdravotnická záchranná služba hl. m. Prahy
[6]Kabinet veřejného zdravotnictví, 3. lékařská fakulta UK, Praha
[7]Vysoká škola zdravotnická, o.p.s., Praha
[8]Vzdělávací a výcvikové středisko, Zdravotnická záchranná služba hl. m. Prahy
[9]Vysoká škola zdravotnická, o.p.s., Praha

✉ **MUDr. et PhDr. Marcel Nesvadba, Ph.D., MBA** | marcel.nesvadba@centrum.cz | www.marcelnesvadba.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 18. 2. 2020
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 31. 3. 2020

Abstrakt
Léčba kombinací statinu s ezetimibem je výhodnou volbou pro vysoce rizikové pacienty, protože brání oběma mechanizmům, které vedou ke zvýšení koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C). Ezetimib je prvním zástupcem skupiny selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu. Inhibuje vstřebávání cholesterolu ze žluče a ze stravy v tenkém střevě bez ovlivnění absorpce vitaminů rozpustných v tucích, triglyceridů a žlučových kyselin. Místem jeho farmakologického účinku je kartáčový lem tenkého střeva, v němž snižuje vstřebávání cholesterolu do enterocytu. Existuje celá řada preklinických i klinických studií, které demonstrují příznivý účinek ezetimibu na plazmatickou koncentraci cholesterolu při monoterapii, ale také jeho synergický účinek při současném podávání inhibitoru 3hydroxy3metylglutarylkoenzym A (HMGCoA) reduktázy (statinu). Ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statinem, signifikantně snižuje koncentrace LDL-C a zvyšuje koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-C). Fixní kombinace atorvastatinu a ezetimibu, což je jeden z nejpodrobněji zkoumaných přípravků, byla schválena v několika zemích včetně USA. V závislosti na dávce atorvastatinu snižuje tato kombinace koncentraci LDL-C o 50-60 %, koncentraci triglyceridů o 30-40 % a koncentraci HDL-C zvyšuje o 5-9 %. Výsledky jsou výraznější než při léčbě samotným atorvastatinem. Existují i studie ověřující účinky simvastatinu a ezetimibu a taktéž v nich bylo prokázáno významné snížení kardiovaskulárního rizika, které bylo závislé na míře poklesu hodnoty LDL-C. Kombinace atorvastatinu s ezetimibem navodila větší regresi aterosklerotických změn, než k jakým došlo při podávání samotného atorvastatinu. Tato kombinace je obecně dobře snášena. Přehled o důkazech, které podporují zařazení kombinace atorvastatinu s ezetimibem do léčby dyslipidemie, přinášejí výsledky studie IMPROVE-IT.

Klíčová slova: atorvastatin – dyslipidemie – ezetimib – kardiovaskulární onemocnění – LDL-cholesterol

Abstract
The therapy with statin and ezetimibe combination is a beneficial method in high risk patients because it inhibits both mechanisms of LDL-cholesterol (LDL-C) level increase. Ezetimibe is the first agent of a class of selective cholesterol absorption inhibitors. Ezetimibe inhibits the absorption of biliary and dietary cholesterol from the small intestine without affecting the absorption of fat-soluble vitamins, triglycerides or bile acids. The site of its pharmacological action is the brush border of the small intestine where it decreases cholesterol uptake into the enterocytes. There are many preclinical and clinical studies demonstrating lipidlowering properties of ezetimibe as monotherapy and its synergistic effect in combination with HMGCoA reductase inhibitors (statins). When given in monotherapy or in combination with a statin, ezetimibe significantly reduces LDL-cholesterol and increases HDL-cholesterol. The fixed combination of atorvastatin and ezetimibe, one of the most extensively studied products, has been approved in several countries, including the United States. Depending on the atorvastatin dose, this combination provides LDL-C reduction of 50-60%, triglycerides reduction of 30–40% and HDL-cho-

proLékaře.cz | 20.4.2024

lesterol (HDL-C) increases of 5-9%. The results are more pronounced than with atorvastatin alone. There are also trials what confirm the effects of simvastatin and ezetimibe combination as well as a significant reduction in cardiovascular risk which was dependent on LDL-C level decrease. The combination of atorvastatin with ezetimibe induced greater regression of atherosclerotic changes than atorvastatin alone. This combination is generally well tolerated. The IMPROVE-IT study provides an overview of the evidence supporting the inclusion of atorvastatin with ezetimibe in the treatment of dyslipidemia.

Key words: atorvastatin – cardiovascular disease – dyslipidemia – ezetimibe – LDL-cholesterol

Úvod

Kardiovaskulární choroby (KVO) patří stále k nejčastějším příčinám morbidity a mortality, a to i přes velké pokroky v diagnostice a léčbě těchto onemocnění [7]. Z výsledků četných epidemiologických studií vyplývá, že hypercholesterolemie je v celkové populaci jedním z nejrizikovějších faktorů pro vznik infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, přičemž rozhodující roli hraje výše koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) [7]. Metaanalýzy svědčí o tom, že čím je pokles koncentrace LDL-C větší, tím větší je i snížení kardiovaskulárního rizika [7]. Inhibitory HMG-CoA-reduktázy (statiny) jsou základními prostředky farmakologické léčby hypercholesterolemie. Statiny inhibují syntézu LDL-C v játrech, čímž snižují koncentraci LDL-C až o 60 % [4]. Vzhledem k přetrvávání reziduálního rizika se hledaly další možnosti zintenzivnění léčebného režimu k výraznější redukci kardiovaskulárního rizika. Ezetimib brání vstřebávání cholesterolu ze střeva. Schválen byl regulačními úřady již v roce 2002, dostupný je jako samostatný přípravek a od roku 2019 uvolněn i pro preskripci praktickými lékaři. Ve fixní kombinaci se simvastatinem, atorvastatinem i rosuvastatinem stále pouze s preskripčním omezením. Atorvastatin je jedním z nejověřenějších statinů a jeho kombinace s ezetimibem byla schválena v několika zemích (včetně ČR). Výsledky studií ověřujících kombinaci statinu a ezetimibu u pacientů s akutním koronárním syndromem podporují její význam v managementu léčby dyslipidemií [6].

Kazuistika

Pacient narozený v roce 1972, s pozitivní rodinnou anamnézou časného výskytu kardiovaskulárních onemocnění (otec infarkt myokardu a cévní mozková příhoda – první v 49 letech věku), prodělal ve 43 letech akutní infarkt myokardu s elevacemi ST-segmentu (STEMI) přední stěny. S odstupem provedená selektivní koronarografie (SKG) prokázala uzávěr jedné tepny – těsnou stenózu ramus interventricularis anterior (RIA). Po direktní perkutánní koronární intervenci (dPCI) a implantaci stentu (BMS – Bare Metal Stent, nepotahovaný) bylo dosaženo kompletní revaskularizace. Dle transtorakální echokardiografie byl pacient bez hrubé poruchy regionální kinetiky levé komory s normální systolickou funkcí levé komory. V době STEMI byla dále nově diagnostikována arteriální hypertenze a hypercholesterolemie. Pacient, chronický kuřák (asi 20 cigaret denně po dobu více než 15 let), po prodělaném STEMI zcela zanechal kouření. Medikace po propuštění z nemocnice obsahovala standardní duální antiagregaci (kyselina acetylsalicylová + klopidogrel), betablokátor a atorvastatin v dávce 40 mg. Přestože byla diagnostikována arteriální hypertenze, nebyl v té době do medikace přidán inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu a byla preferována střední dávka betablokátoru, která vedla k optimalizaci krevního tlaku.

Tři měsíce po zahájení hypolipidemické terapie byl celkový cholesterol (T-C) 4,26 mmol/l a LDL-C 2,15 mmol/l. Pacient byl opětovně poučen o dietních zásadách a úpravách životního stylu. Při kontrole po 6 měsících neměl obtíže a zátěžová ergometrie byla negativní. Při kontrole po roce od výkonu bylo zjištěno zhoršení lipidového spektra – T-C 5,72 mmol/l, LDL-C 2,8 mmol/l. Po pohovoru s pacientem došlo k návratu k původně užívanému atorvastatinu tentokrát v maximální dávce 80 mg. Dva roky po prodělaném infarktu myokardu měl pacient při kontrole o 11 kg vyšší tělesnou hmotnost, objevila se poprvé vyšší hladina glykemie nalačno, zvýšená hladina kyseliny močové, měl vyšší krevní tlak a celkový lipidogram. T-C byl nyní 5,7 mmol/l, LDL-C 2,93 mmol/l a glykemie 8,4 mmol/l. Během pohovoru s pacientem bylo zjištěno že, zvýšené hodnoty lipidogramu byly příčinou nepravidelného nebo spíše sporadického užívání statinu. Pacient se stále obával možných nežádoucích účinků. Vzhledem k hodnotě TK 165/105 mm Hg byl do léčby přidán inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu perindopril v dávce 5 mg a dále ezetimib, dávka atorvastatinu byla snížena na původních 40 mg.

Plánovanou kontrolu po zahájení léčby ezetimibem pacient nedodržel a dostavil se zhruba s více než měsíčním zpožděním. Odběr krve byl proto proveden až po několikatýdenním vynechání ezetimibu, protože pacient tento lék už neužíval a o další předpis si nepožádal. Především LDL-C byl přibližně ve stejných hodnotách jako před nasazením ezetimibu: T-C 4,78 mmol/l a LDL-C 2,86 mmol/l. S ohledem na opakovaně vyšší glykemii musela být zahájena i terapie perorálními antidiabetiky (PAD).

Kontrola po opětovném poučení pacienta a při nevynechané medikaci opět neukázala zlepšení: T-C 4,82 mmol/ a LDL-C 2,66 mmol/l. Pacientovi byla opět změněna terapie na 40 mg rosuvastatinu. Po šesti měsících této terapie laboratorní vyšetření neukázalo očekávané zlepšení hladin T-C ani LDL-cholesterolu, byla tedy nasazena poslední možná nevyzkoušená kombinace, a to kombinace rosuvastatinu s ezetimibem. Vzhledem k pacientovým obavám z vyšších dávek bylo zvoleno 20 mg rosuvastatinu s 10 mg ezetimibu. Hned při další kontrole bylo již dosaženo cílových hodnot LDL-C a při následujících kontrolách byl zaznamenán další pokles jak T-C, tak i LDL-C (T-C 3,70 mmol/l a LDL-C 1,23 mmol/l).

proLékaře.cz | 20.4.2024

Přestože se u tohoto pacienta nikdy nevyskytl žádný z nežádoucích účinků statinu, dominujícím problémem při snaze o dosažení cílových hodnot LDL-C byla pacientova obava z nežádoucích účinků při vyšších dávkách statinů a z toho plynoucí omezená adherence pacienta. Vhodnou kombinací pacientem „tolerovatelné" dávky statinu a inhibitoru reabsorpce cholesterolu z tenkého střeva se podařilo upravit hodnoty T-C i LDL-C.

Diskuse

Úsilí o snížení LDL-C bylo podloženo výsledky statinových studií a platným doporučením pro léčbu dyslipidemie. Z meta-analýzy statinových studií (Cholesterol Treatment Trialists) vyplývá, že snížení hladiny LDL-C o 1 mmol/l sníží celkovou mortalitu o 10 %, koronární mortalitu o 20 %, riziko velkých koronárních příhod o 23 % a riziko cévních mozkových příhod o 17 % [2]. Náš postup při snaze o snížení rizika opakování kardiovaskulární příhody ve výše popsané kazuistice potvrdila nedávno publikovaná studie IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [3]. Ta prokázala, že i hybridní terapie, jež snižuje hladinu T-C i LDL-C, vede k poklesu výskytu infarktu myokardu, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, nutnosti koronárních revaskularizací, cévních mozkových příhod a úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s monoterapií statinem. Účelné je proto agresivní snížení LDL-C zejména u pacientů bezprostředně po překonaném akutním koronárním syndromu [1,5].

Závěr

Uvedená kazuistika je příkladem, jak je nutné během léčby dyslipidemie opakovaně se vracet k doporučeným postupům a zároveň hledat tu nejefektivnější a pro pacienta nejoptimálnější terapii. I přes četná úskalí ze strany pacienta, ať již subjektivní či objektivní, vedla nakonec správná kombinace hypolipidemik k požadovanému snížení LDL-C a minimalizaci rizika kardiovaskulárních příhod. Z tohoto hlediska by do budoucna bylo jistě velmi přínosné, kdyby došlo k preskripčnímu uvolnění některých dalších hypolipidemik pro praktické lékaře.

Literatura

1. Averna M. The effect of ezetimibe on NAFLD. Atheroscler Suppl 2015; 17: 27-34. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(15)50007-X>.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration]. 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(9753): 1670 1681. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5>.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016vESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
5. Soška V. Vliv kombinace simvastatinu s ezetimibem na krevní lipidy a na kardiovaskulární příhody u diabetiků (komentář k výsledkům subanalýzy studie IMPROVE-IT). Vnitř Lék 2015; 61(11): 965-969.
6. Šnejdrlová M, Vrablík M. Ezetimib v éře přicházejících PCSK-9 inhibitorů. Hypertenze a KV prevence 2018; 7(2): 112-117. Dostupné z WWW: <http://www.hypertension.cz/sqlcache/cshcasopis-2-2018.pdf>.
7. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidemie. 2. vyd. Maxdorf Jesenius: Praha 2016. ISBN 978-80-7345-503-3.