

Desatero použití ezetimibu aneb stručný průvodce jeho použitím v současnosti

Ten ways of using ezetimibe, or a brief guide to its use today

Martin Šatný, Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ MUDr. Martin Šatný | martin.satny@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 4. 9. 2019

Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii 23. 9. 2019

Abstrakt

Ezetimib – blokátor absorpce cholesterolu a rostlinných sterolů ze střeva a intrahepatálních žlučových cest – je považován za účinnou a bezpečnou možnost dalšího prohloubení účinku statinů na hladiny krevních lipidů, zejména pak LDL-cholesterolu (LDL-C). Jedná se o velmi dobře tolerovaný lék s minimem nežádoucích účinků, který lze využívat v kombinacích se všemi dostupnými statiny k dosažení cílových hodnot LDL-C. Je známo, že ezetimib v monoterapii redukuje hladiny LDL-C přibližně o 20 %, zatímco v kombinaci se statinem může být tato redukce až 2násobná. Preskripce ezetimibu se obdobně jako u statinů opírá o evidenci z klinických studií, za zmínku stojí zejména studie IMPROVE-IT, která doložila největší přínos jeho užití u nejrizikovějších nemocných, především pak u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Obecně nachází ezetimib své uplatnění, pokud nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-C maximální dávkou či maximální tolerovanou dávkou statinů. Relativně nově je uvolněna preskripce ezetimibu všem specializacím včetně praktických lékařů, lze tedy předpokládat postupný nárůst jeho využívání, jelikož do současnosti byl stále často opomíjeným hypolipidemikem.

Klíčová slova: ezetimib – kardiovaskulární onemocnění – kardiovaskulární riziko – LDL-cholesterol – NPC1L1-protein – statiny

Abstract

Ezetimibe – a blocker of the absorption of cholesterol and plant sterols from the intestine and intrahepatic bile ducts – is considered an effective and safe possibility of further enhancing the effect of statins on blood lipid levels, especially LDL-cholesterol (LDL-C). It is a well-tolerated medication with very few side effects and can be used in combination with all available statins to achieve the desired LDL-C target levels. As a single agent, ezetimibe is known to reduce LDL-c levels by approximately 20%, while in combination with a statin, the reduction may be as high as twofold. As with statins, prescription of ezetimibe is based on evidence from clinical trials, especially the IMPROVE-IT study which has shown the greatest benefit of its use is in the high-risk patients, especially in those with type 2 diabetes mellitus. In general, ezetimibe is useful where LDL-C target levels cannot be achieved with the maximum dose or the maximum tolerated dose of statins. The prescription of ezetimibe has now been approved for all medical specialties, including general practitioners, therefore a gradual increase of its use may be expected since it has frequently been a little appreciated lipid-lowering drug until now.

Key words: cardiovascular disease – cardiovascular risk – ezetimibe – LDL-cholesterol – NPC1L1-protein – statins

1. Co je ezetimib a jaký má mechanismus účinku?

Ezetimib je selektivním inhibítozem transportního Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) proteinu lokalizovaného v kartáčovém lemu střeva, respektive na kanalikulárním pólu hepatocytu, jež podmiňuje vstřebávání cholesterolu a rostlinných sterolů z těchto míst do cirkulace. Inhibicí NPC1L1-proteinu dochází k poklesu „nabídky“ alimentárního cholesterolu jät-

rům, následovanému vystupňovanou syntézou LDL-receptorů na povrchu hepatocytů vedoucí k přesunu plazmatického LDL-C do intracelulárního kompartmentu. Zde je na místě připomenout význam současného užití kombinace statinu s ezetimibem (tzv. duální inhibicí), jelikož se díky snížené nabídce cholesterolu z potravy urychluje jeho endogenní syntéza, která by měla být v ideálním případě blokována právě statinem.

2. Jaký má ezetimib vliv na hladiny plazmatických lipidů?

Monoterapie ezetimibem vede k redukci hladiny LDL-C přibližně o 20 %, zatímco v kombinaci se statinem může být tento pokles až 2násobný (pozn. zdvojnásobení dávky statinu redukuje LDL-C přibližně o 6 %). Proto je zcela zásadní (tak jako to vídáme zcela běžně v klinické praxi) současné užití ezetimibu se statinem v jakékoliv dávce či ve formě alternativního podávání [1].

Podávání ezetimibu dále snižuje hladiny plazmatických fytoosterolů, a to až o 50 %.

3. Má ezetimib ještě další účinky kromě snížení LDL-C?

I přes velmi specifické působení lze v dostupné literatuře dohledat zajímavé údaje, které nesouvisí s jeho tradičním hypolipidemickým účinkem. Práce japonských autorů dokumentují jeho pozitivní vliv na endoteliální dysfunkci, intenzitu zánětlivé odpovědi a další ukazatele kardiovaskulárního (KV) rizika včetně množství viscerálního tuku. Za zmínku stojí také fakt, že ezetimib příznivě ovlivňuje inzulinovou rezistenci, což je vysvětlováno interakcí NPC1L1-proteínu s receptory na povrchu hepatocytu, případně sníženou absorpcí volných mastných kyselin. Působením ezetimibu dále dochází k poklesu tvorby chylomikronů – celkově tedy pozitivně působí na postprandiální lipemii, což je patrné zejména u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Výše uvedené mechanismy také zlepšují průběh nealkoholového postižení jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD), jež je častým nálezem právě u pacientů s metabolickým syndromem či DM2T [2,3,4].

4. Snižuje ezetimib riziko aterotrombotických cévních příhod?

V případě ezetimibu na tuto otázku dala jasnou odpověď studie IMPROVE-IT – sekundárně preventivní studie, do které bylo zařazeno na 18 000 pacientů do 10 dnů po akutním koronárním syndromu s výchozí hladinou LDL-C 1,3–3,2 mmol/l (resp. 1,3–2,6 mmol/l u nemocných léčených nižší dávkou statinu, než odpovídá 40 mg simvastatinu) a následně sledováno po dobu 7 let. Zařazení probandi byli randomizováni ke kombinaci léčby simvastatin/ezetimib, nebo simvastatin/placebo, sledovanými parametry byly výskyt KV-úmrtní, infarktu myokardu (IM), nestabilní anginy pectoris (AP) vyžadující hospitalizaci, koronární revaskularizace či cévní mozkové příhody (CMP). Sedmileté sledování dokumentovalo u pacientů léčených kombinací simvastatin/ezetimib signifikantní redukci relativního rizika (RRR) nefatálního IM o 13 % a nefatální CMP o 20 %, přičemž ostatní ukazatele nebyly statisticky významné a zásadně se nelišily v obou větvích studie [5].

Další prací, která stojí za zmínku, je studie SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), která zahrnovala 1 873 pacientů ve věku 45–85 let s asymptomatickou lehkou až středně těžkou aortální stenózou a srovná-

vala kombinaci léčby simvastatin/ezetimib vs placebo. Ve skupině léčených pacientů došlo jednak k signifikantní RRR výskytu ischemických KV-příhod o 22 %, jednak k signifikantní RRR potřeby implantace aortokoronárního bypassu o 32 % [6].

V roce 2011 byly publikovány výsledky studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection), v níž bylo sledováno více než 9 000 pacientů s chronickým renálním onemocněním/renálním selháním dosud bez anamnézy IM či koronární revaskularizace. Pacienti byli randomizováni v poměru 4 : 1 : 4 k léčbě simvastatinem 20 mg s ezetimibem 10 mg vs simvastatinem 20 mg vs placebo, po roce studie pak byli pacienti simvastatinové větve rozděleni mezi kombinaci simvastatin/ezetimib a placebovou skupinu (k ozřejmění bezpečnosti přidání ezetimibu k již zavedené terapii simvastatinem). Kombinaci hypolipidemická terapie vedla k RRR výskytu KV-příhod o 17 %; současně nebylo zaznamenáno zvýšené riziko myopatií, hepatopatií, malignit či mortality nesouvisící s KVO [7].

5. S jakými statiny máme ezetimib používat?

V souladu se současnou evidencí je nutno hned úvodem poznamenat, že pacienti mají větší prospěch z léčby vysoce intenzivní dávkou statinu (atorvastatin 40–80 mg a rosuvastatin 20–40 mg) ve srovnání s dávkami nižšími, a proto považujeme dnes titraci statinu do maximální nebo maximální tolerované dávky za prioritu. Kombinaci léčby s ezetimibem volíme až při správně titrované dávce statinu a nedosažení cílových hodnot LDL-C. V kontextu výše zmíněné duální inhibice bychom však vždy měli usilovat o využití jakéhokoliv tolerovaného statinu, případně o jeho alternativní podávání.

6. Kdo profituje z léčby ezetimibem nejvíce?

Největší profit z kombinaci léčby mají samozřejmě pacienti nejvíce rizikováni, lze tedy říci, že profit je do jisté míry přímo úměrný výši KV-rizika. Pokud se poohlédneme za daty z klinických studií, nejvíce profitovali z kombinaci léčby statinem a ezetimibem nemocní s DM2T (ve studii IMPROVE-IT se u diabetiků snížil výskyt KV-příhod o 14 % oproti pacientům bez diabetu), po prodělaném aortokoronární bypassu, s chronickým onemocněním ledvin/renálním selháním, dále pak ženy, osoby starší 65 let či osoby již léčené hypolipidemiky ve srovnání s „naivními“ pacienty [5,8].

7. Jaké je riziko terapie ezetimibem?

Ezetimib je považován za lék s výbornou tolerancí, prakticky bez nežádoucích účinků; ty byly v řadě klinických studií srovnatelné s monoterapií statinem, resp. placebem. Velkou výhodou ezetimibu může být také jeho mediální „neposkvřenost“ ve srovnání s velmi často negativně diskutovanými statiny.

Jeho nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem je gastrointestinální intolerance – dyspepsie, bolesti břicha, průjem či nadýmání. Dalšími možnými nežádoucími účinky pak mohou být myalgie, hepatopatie či únava.

Vzhledem k tomu, že ezetimib podléhá zejména enterohepatální cirkulaci, není indikován u pacientů se středně závažnou a závažnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre > 7), avšak lze jej bezpečně použít u pacientů s renálním selháním včetně pacientů s vypočtenou glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73 m² [9].

8. Jaký je algoritmus použití ezetimibu v současnosti?

Pro názornost je současná praxe užití ezetimibu v České republice shrnuta ve 2 přehledných schématech (schéma 1, schéma 2), jež vycházejí z doporučení odborných společností.

9. Jak vidí ezetimib současná doporučení?

Dle současných guidelines by měl být ezetimib podáván u všech pacientů ve vysokém, resp. velmi vysokém KV-riziku, u kterých nebylo maximální nebo maximálně tolerovanou dávkou statinu

dosaženo cílové hodnoty LDL-C (schéma 3, tab). Dále by měl být využit u pacientů se sitosterolemií – onemocněním charakterizovaným nadměrným vstřebáváním rostlinných sterolů ze střeva [10].

10. Jaké podmínky úhrady má ezetimib?

V souladu se zprávou Státního úřadu pro kontrolu léčiv (SÚKL) je ezetimib hrazen u nemocných adherujících jednak k nefarmakologickým léčebným opatřením, jednak k zavedené hypolipidemické terapii, u nichž nelze dosáhnout intenzivní statinovou terapií (maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu či rosuvastatinu, v případě statinové intolerance maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu) či v kontextu statinové intolerance cílových hodnot LDL-C.

Od letošního roku SÚKL zrušil preskripční omezení, tj. léčivé přípravky s obsahem ezetimibu mohou předepisovat lékaři všech odborností včetně praktických lékařů. Jediným háčkem zůstává, že není „ezetimib jako ezetimib“, je-

Schéma 1 | Algoritmus léčby pře zahájením kombinace s ezetimibem

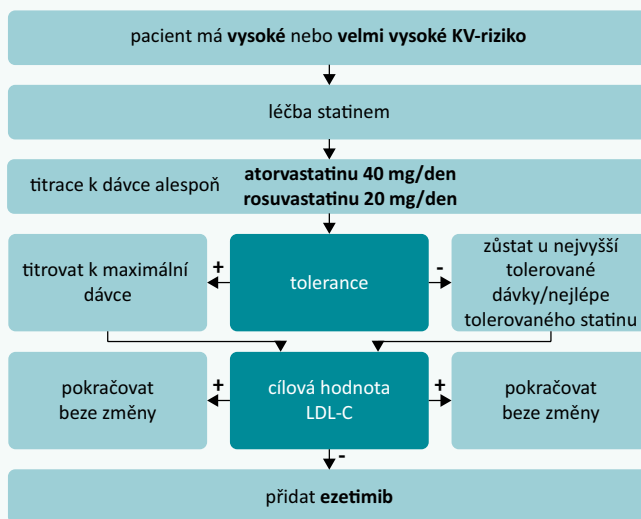
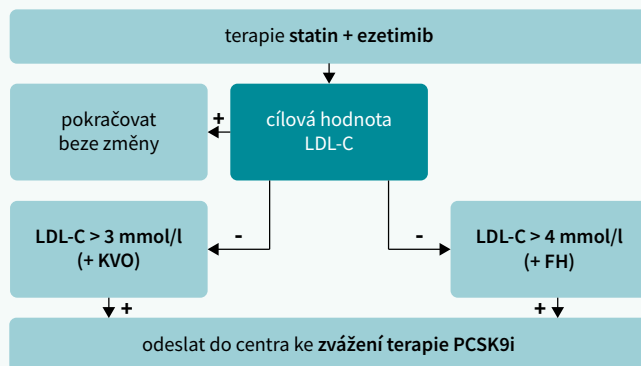


Schéma 2 | Algoritmus užití ezetimibu



likoř podmínky úhrady platí jen pro preparáty registrované do roku 2013, tj. část léčivých přípravků je dále vázána na odbornost – interní lékařství, kardiologie, diabetologie či lipidová centra [11].

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že ezetimib je velmi účinným a bezpečným lékem, jež nachází své místo u pacientů, u nichž nestačí maximální tolerovaná dávka statinů k dosažení cílových hodnot LDL-C. Nově uvolněná preskripce je tak slibnou cestou k nárůstu jeho užívání, lepší kontrole pacientů s dyslipidemií a v budoucnu třeba také k redukci KV-příhod.

Literatura

1. Šnejdrová M, Vrablík M. Ezetimib v éře přicházejících PCSK-9 inhibitorů. Hypertenze a KV prevence 2018; 7(2): 112–117. Dostupné z: WWW: <http://www.hypertenze.cz/sqlcache/csh-casopis-2-2018.pdf>.
2. Adachi H, Nakano H, Yamamoto K et al. Ezetimibe ameliorates atherogenic lipids profiles, insulin resistance and hepatocyte growth factor in obese patients with hypercholesterolemia. Lipids Health Dis 2015; 14: 1. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-14-1>.
3. Kotani K, Sakane N, Taniguchi N. Effect of ezetimibe on remnant-like particle cholesterol in subjects with metabolic syndrome. Med Princ Pract 2012; 21(2): 134–138. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000332436>.
4. 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>.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. 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>.
6. Rossebø AB1, Pedersen TR, Boman Ket al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. N Engl J Med 2008; 359(13), 1343–1356. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377(9784): 2181–2192. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3>.
8. 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.
9. Ezetimib. Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně sp. zn. sukl1093 57/2009. Dostupné z WWW: http://www.sukl.cz/download/spc/SPC1994.pdf.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
11. Rozhodnutí SÚKL, č.j. sukl193054/2019. Dostupné z internetu: <http://https://drive.google.com/file/d/1c_thwUSmZtvhL6pDMPzj_MQu4hXwPPWO/view>.

Schéma 3 | Kategorie KV-rizika. Upraveno podle [10]

KATEGORIE KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA

velmi vysoké KV-riziko

- dokumentovaná KV-příhoda (klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod) – akutní koronární syndrom (infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris), stabilní angina pectoris, koronární revaskularizace, CMP, tranzitorní ischemická ataka; ICHDK; signifikantní aterosklerotické pláty zjištěné při USG-vyšetření nebo CT-koronarografii
- DM s orgánovým poškozením, např. proteinurie, neuropatie nebo retinopatie; DM ≥ 3 RF KVO *nebo* DM1T v trvání > 20 let
- chronické onemocnění ledvin (CKD) s GF < 0,5 ml/s/1,73 m²
- SCORE > 10 %
- familiární hypercholesterolemie (FH) s přítomným KVO *nebo* dalšími RF KVO

vysoké KV riziko

- markantně zvýšený jeden RF:
TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l *nebo* TK ≥ 180/110 mm Hg
- DM bez orgánového postižení, DM v trvání ≥ 10 let *nebo* s dalšími RF
- CKD s GF 0,5–0,99 ml/s/1,73m²
- SCORE ≥ 5 % a < 10 %
- FH bez RF KVO

střední KV riziko

- pacienti s DM1T < 35 let věku *nebo* s DM2T < 50 let věku v trvání < 10 let bez dalších RF KVO
- SCORE ≥ 1 % a < 5 %

nízké KV riziko

- SCORE < 1 %

Tab. | Cílové hodnoty lipidogramu pro dílčí kategorie KV-rizika. Upraveno podle [10]

riziko	nízké	středně zvýšené	vysoké	velmi vysoké	extrémní*
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení nejméně o 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení nejméně o 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení nejméně o 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8	< 0,65	-

* pacienti s recidivou KV-příhody do 2 let