

## Je při intenzivní hypolipidemické léčbě v sekundární prevenci vhodnější používat statin ve vysokých dávkách, nebo v kombinaci s ezetimibem?

Otto Mayer jr.

*Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Fakultní nemocnice  
a Univerzita Karlova/Lékařská fakulta, Plzeň, Česká republika*

V posledních letech přibývá důkazů pro agresivnější snižování LDL-cholesterolu v sekundární prevenci vaskulárních chorob; k dispozici máme výsledky celkem čtyř velkých mortalitních studií. Studie PROVE-IT<sup>(1)</sup> zahrnovala celkem 4 162 pacientů po akutním koronárním syndromu (ACS), kteří byli randomizováni buď na 40 mg pravastatinu nebo 80 mg atorvastatinu. Pacienti léčení vysokodávkovaným atorvastatinem dosáhli průměrných hodnot LDL-cholesterolu (LDL) 1,61 mmol/l oproti průměrnému LDL 2,46 mmol/l v pravastatinové větvi, přičemž nižší cílová hodnota LDL byla provázena i 16% snížením primárního souhrnného výstupu (endpointu), tj. celkové mortality, velké kardiovaskulární příhody nebo revaskularizace. Studie AtoZ<sup>(2)</sup> zahrnovala takřka 4 500 pacientů po ACS, kteří byli randomizováni buď na 20 mg v jedné větvi či na 40 mg a posléze 80 mg simvastatinu ve větvi druhé. Léčba 80 mg simvastatinu vedla po osmiměsíční léčbě k dosažení průměrné cílové hodnoty LDL 1,63 mmol/l oproti 1,99 mmol/l při dávce 20 mg. Z hlediska primárního endpointu sice nebylo dosaženo statistické významnosti, avšak vysoká dávka byla provázena nižší kardiovaskulární mortalitou o 25 %; tento rozdíl již takřka dosáhl statistické významnosti ( $p = 0,05$ ).

Podobná studie TNT<sup>(3)</sup> zahrnovala více než 10 000 pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a srovnávala léčbu 10 a 80 mg atorvastatinu. Pacienti léčení vysokodávkovaným atorvastatinem dosáhli průměrné cílové hodnoty LDL 2,0 mmol/l (oproti 2,6 u nízkodávkovaného) a vykazovali významné, asi o 22 % nižší riziko velké kardiovaskulární příhody.

Prozatím nejnovější studie IDEAL<sup>(4)</sup> zahrnovala téměř 9 000 pacientů po ACS a srovnávala standardní dávku simvastatinu (20 mg) s vysokou dávkou atorvastatinu (80 mg). Vysokodávkovaná léčba statinem vedla (zhruba po pětiletém pozorování) k poklesu LDL na 2,1 mmol/l, zatímco standardně léčení kardiaci (tj. při 20 mg simvastatinu) dosáhli průměrné hodnoty 2,7 mmol/l. Přestože v primárním

kumulovaném endpointu (kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu nebo resuscitace) nebylo mezi oběma skupinami hraničně dosaženo statistické významnosti ( $p = 0,07$ ), vysokodávkovaná léčba statinem vedla k signifikantnímu 17% snížení rizika nefatálního infarktu či 13% snížení rizika jakékoliv velké kardiovaskulární příhody. Metaanalýza všech výše uvedených studií byla publikována v letošním roce a na základě souhrnných údajů v podstatě potvrdila prospěch agresivní hypolipidemické léčby v sekundární prevenci. Vysokodávkovaný statin byl provázen nižší celkovou mortalitou o 16 % a tento rozdíl dosáhl statistické významnosti.<sup>(5)</sup>

Lze tedy říci, že čím většího snížení LDL léčebně dosáhneme, tím nižší bude výsledné riziko pacienta v sekundární prevenci. Je to nyní podloženo i důkazy v podobě intervenčních studií (na rozdíl od dřívějšího stavu, kdy tato evidence byla pouze epidemiologická). Oproti současně platným doporučením<sup>(6)</sup> by tedy cílová hodnota LDL v sekundární prevenci zřejmě mohla klesnout k ještě k nižším hodnotám, než je současně platných 2,5 mmol/l.

Jak již bylo mnohokrát uváděno, klinická skutečnost dosahování cílových hodnot lipidů v sekundární prevenci je zcela odlišná a prozatím nejsou většinou splněna ani daleko „liberálnější“ původní kritéria. Podle dnes již starší studie EuroAspire II<sup>(7)</sup> splňovalo v roce 2000 v České republice tehdy platnou cílovou hodnotu celkového cholesterolu (tj. 5 mmol/l) jen asi 31 % pacientů v sekundární prevenci; pokud použijeme správněji jako kritérium léčby LDL (tj. < 3 mmol/l), pak dosáhlo této cílové hodnoty dokonce pouze asi 24 % kardiaků. Údaje z registru REACH<sup>(8)</sup> pocházejí z loňského roku a dávají tedy současnější pohled. Přestože pacienti s ICHS zahrnutí do západoevropské části tohoto registru byli již ve více než 76 % léčení statinem, hodnoty celkového cholesterolu < 5,18 mmol/l dosahovalo pouze asi 53 % pacientů. V tomto registru sice nejsou zahrnutí pacienti z České republiky, současnou situaci v oblasti kontroly hyperlipidemie v sekundární prevenci bude již možno brzy objektivizovat na základě aktuálně probíhající studie EuroAspire III.

Zlepšení úrovně kontroly hyperlipidemie v sekundární prevenci ICHS lze dosáhnout v zásadě dvěma

**Adresa:** doc. MUDr. Otto Mayer jr., CSc., Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, FN a UK/LF, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň, Česká republika, e-mail: mayerjr@lfp.cuni.cz

způsoby – používáním vysokých dávek statinu (jako ve výše uvedených studiích) nebo kombinační léčbou. Na rozdíl od léčby hypertenze jsou možnosti kombinační léčby v terapii hyperlipidemií značně omezené. Především v sekundární prevenci by tato kombinace měla vždy zahrnovat statin, což počet možných kombinací omezuje na čtyři. Kombinace s fibrátem se v praxi příliš neujala, neboť v lékařské veřejnosti zřejmě trvale vyvolává (ať již právem nebo ne) obavy ze vzájemné potenciace toxicity. Použití kombinací s dalšími typy hypolipidemik (niacin či pryskyřice) zase omezuje či zcela znemožňuje všeobecně špatná snášenlivost těchto preparátů, a s tím související nízká compliance pacientů. Lze tedy shrnout, že pro praxi je momentálně nepoužitelnější kombinací statin s ezetimibem.

Na výhody či nevýhody kombinační léčby s ezetimibem ve srovnání s vysokodávkovanou monoterapií statinem lze pohlížet z několika úhlů. Z hlediska vlastního hypolipidemického účinku jsou vysokodávkové statiny „znevýhodněny“ nelinearitou účinnosti. Většinu poklesu LDL totiž dosáhneme již po použití nejnižší základní dávky, další exponenciální zvyšování dávky naráží na tzv. pravidlo 6 %, tj. že každé zdvojnásobení dávky statinu vede pouze k 6% poklesu LDL.<sup>(9)</sup> Např. ve studii TNT byl zaznamenán po 10 mg atorvastatinu v průměru 33,6% pokles koncentrace LDL (průměrná výchozí hodnota LDL činila 3,94 mmol/l), zatímco po 80 mg 49,3%; osminásobné zvýšení dávky statinu vedlo tedy „pouze“ k necelým 16 % dalšího snížení LDL.<sup>(3)</sup>

Podobně ve studii AtoZ byl zaznamenán po 10 mg simvastatinu v průměru 27,0% pokles koncentrace LDL (průměrná výchozí hodnota LDL činila 2,90 mmol/l), zatímco po 80 mg 41,0%; osminásobné zvýšení dávky statinu vedlo v této studii jen k dalšímu 14% snížení LDL.<sup>(2)</sup> V obou těchto studiích tedy nebylo podáním vysokodávkováného statinu dosaženo ani předpokládaného snížení na základě pravidla 6 %. To je dáno zřejmě také tím, že účinnost vysoké dávky klesá i s koncentrací LDL před léčbou, čili k čím nižším cílovým hodnotám se budeme snažit léčit, tím relativně menšího hypolipidemického účinku vysokodávkovým statinem dosáhneme. Celkový hypolipidemický potenciál kombinace ezetimibu s jakýmkoliv statinem se pohybuje zhruba mezi 47–61% snížením LDL.<sup>(10–13)</sup> Hypolipidemický účinek ezetimibu, přidaného k současné léčbě statinem do kombinace, hodnotila studie EASE.<sup>(10)</sup> Tato studie zahrnovala celkem 3 030 pacientů, léčených jakýmkoliv statinem po dobu alespoň šesti měsíců a nedosahujících doporučené cílové hodnoty LDL. Ve srovnání s placebem přineslo přidání ezetimibu do kombinace průměrné snížení LDL o dalších 23,1 %. Navíc až 71 % pacientů tímto způsobem dosáhlo při kombinační léčbě cílové hodnoty LDL < 2,5 mmol/l, zatímco před přidáním ezetimibu tuto cílovou hodnotu nesplňoval žádný.<sup>(10)</sup> V jiné menší studii vykazovala kombinace ezetimib + atorvastatin 10 mg o 16 % vyšší potenciál ke snížení LDL než monoterapie atorvastatinem ve stejné dávce.<sup>(11)</sup> Další podobná studie prokázala, že kombinace ezetimib + simvastatin 10 mg má o 19 % vyšší potenciál ke snížení LDL než monoterapie simvastatinem 10 mg.<sup>(12)</sup>

Další možný pohled na srovnání vysokodávkováného statinu a kombinační léčby vychází z pohledu tole-

rance léčby. Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) vysokodávkováného statinu rovněž hodnotila výše zmíněná metaanalýza čtyř intervenčních studií agresivní léčby statinem.<sup>(5)</sup> Obecně lze říci, že výskyt NÚ je i při vysokodávkové léčbě statinem zcela minimální. Nejobávanejší NÚ – rhabdomyolýza – se vyskytl u vysokodávkováného statinu pouze v 0,04–0,13 % a pouze v jedné studii byl jeho výskyt vyšší u vysokodávkováného statinu než u nízkodávkováného (0% vs. 0,13%). Určitý rozdíl byl nalezen pouze v méně závažných NÚ. Vysokodávkový statin byl ve dvou studiích častěji provázen zvýšením kreatinkinázy (asi o 50 %, tj. 10 častěji než nízkodávkový statin) a ve všech čtyřech studiích častěji zvýšením transamináz (2–8 častěji). Pro bezpečnostní profil kombinační léčby je důležité to, že statin a ezetimib nezvyšují vzájemně svou toxicitu, zejména neinterferují na cytochromu P 450. Pacienti léčení kombinací ezetimib 10 mg/simvastatin v jakékoliv dávce vykazovali ve studii VYVA významně nižší výskyt zvýšení transamináz než pacienti léčení atorvastatinem v jakékoliv dávce (0,1 vs. 1,2 %). Výskyt desetinásobného zvýšení kreatinkinázy byl u kombinační léčby nulový; u monoterapie atorvastatinem se vyskytl u jednoho z 927 pacientů.<sup>(13)</sup>

Otázkou zůstává, s jakou dávkou statinu je vhodné ezetimib v kombinaci podávat. Se zvyšující se dávkou statinu sice ještě dále stoupá celkový potenciál kombinace ke snížení LDL, avšak podobně jako v monoterapii statinem tak zdaleka nečiní lineárně. V již zmíněné studii VYVA byl nalezen pouze 11,5% rozdíl mezi kombinacemi ezetimib/simvastatin 10/10 mg a 10/80 mg.<sup>(13)</sup> Na problém je možno nahlížet ze dvou stran. Na jedné straně bychom se neměli kombinací s příliš vysokými dávkami statinu připravit o základní výhodu kombinační hypolipolipidemické léčby (tj. možnost podávat pouze malou dávku statinu s nejnižším rizikem nežádoucího účinku), na straně druhé bychom zase neměli podávat méně statinu než je dávka s prokázaným užitekem v sekundární prevenci.

Srovnání kombinační léčby a vysokodávkováného statinu z hlediska dostupnosti evidence vyznívá prozatím lépe pro monoterapii statinem. Ověření dlouhodobého prospěchu agresivního snižování LDL z hlediska tvrdých výsledných ukazatelů máme prozatím pouze pro vysokodávkový statin. Pokud však přijmeme předpoklad, že vlastním mechanismem příznivého účinku statinu je snížení LDL (pro to hovoří i epidemiologická evidence) a nikoliv jiný mechanismus vlastní pouze statinu, měli bychom stejného účinku z hlediska snížení mortality dosáhnout i pomocí kombinační léčby. V každém případě probíhající mortalitní studie s kombinační léčbou ezetimib + statin by měly tuto otázku definitivně vyřešit. Studie IMPROVE-IT bude srovnávat asi u 10 000 pacientů po ACS účinek kombinační léčby a vysokodávkováného simvastatinu a má řešit poměrně ambiciózní cíl, zda snížit LDL k velmi nízkým hodnotám (přibližně mezi 1,30–1,7 mmol/l) a zda přinese ještě další prospěch z hlediska kardiovaskulárních ukazatelů.

Zřejmě nejdůležitějším předpokladem implementace agresivní hypolipidemické léčby do sekundární prevence je ochota, s jakou k ní budou lékaři přistupovat. Tento faktor může být zřejmě větší limitací

v případě vysokodávkování statinu, neboť obecně je u nás farmakoterapie spíše poddávkovávána. Ve studii deskriptivního charakteru REALITY<sup>(14)</sup> bylo vysokou dávkou (tj. atorvastatin nebo simvastatin 80 mg) v západní Evropě mezi lety 2002–2004 léčeno pouze asi 0,28 % pacientů užívajících statin. To se však mohlo v posledním roce výrazně změnit, neboť například ve státě Ontario byl po publikaci výsledků studií REVERSAAL a PROVE-IT pozorován prudký vzestup preskripce vysokodávkových statinů; na konci roku 2004 činil obrát 80 mg atorvastatinu či simvastatinu více než 3krát více než obrát v 40mg dávkách.<sup>(15)</sup>

Závěrem možno shrnout, že oba přístupy, tj. vysoká dávka statinu nebo kombinační léčba, jsou u agresivní hypolipidemické léčby v sekundární prevenci použitelné a doporučitelné.

Pro kombinační léčbu však jasně hovoří zřejmě lepší hypolipidemický účinek a příznivější bezpečnostní profil. I když pro kombinační léčbu prozatím nejsou dostupné údaje z mortalitních studií (jako pro vysoké dávky statinů) lze spekulovat, že v budoucnosti (až budou k dispozici důkazy dlouhodobého prospěchu) kombinační léčba spíše převládne (analogicky situace, která nastala u antihypertenziv) už jenom z důvodů, že k ní budou lékaři přistupovat ochotněji.

## LITERATURA

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2004;350:1495–502.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New Engl J Med* 2005;352:1425–35.
3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A-to-Z Investigators. early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes phase Z of the A-to-Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307–16.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Incremental decrease in end points through aggressive lipid-lowering study group. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;294:2437–45.
5. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438–45.
6. De Backer G, Ambrossioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention on clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24: 1601–10.
7. Mayer O Jr, Šimon J, Rosolová H, De Bacquer D on behalf EuroAspire I and II study groups. The pursuit of secondary prevention targets in Czech coronary patients. A comparison of EuroAspire I and II surveys. *Centr Eur J Public Health* 2000;10:107–11.
8. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–9.
9. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *New Engl J Med* 1999;341:498–509.
10. Pearson T, Denke M, McBride P, et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:587–95.
11. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107: 2409–15.
12. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 2125–34.
13. Ballantyne C, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005;149:464–73.
14. Van Ganse E, Laforest L, Alemao, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1389–99.
15. Austin PC, Mamdani MM. Impact of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22/Reversal of atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trials on trends in intensive versus moderate statin therapy in Ontario, Canada. *Circulation* 2005;112:1296–300.