

Cílové hodnoty LDL cholesterolu, varování FDA k léčbě statiny, realita hypolipidemické terapie a kombinační léčba jako možné východisko

Richard Češka

Úvod

Dnes je jistě téměř jednoznačně akceptován fakt, že terapie hyperlipoproteinemií (HLP) a dyslipidemií (DLP) je jedním z nejdůležitějších a nejúčinnějších postupů v preventivní kardiologii s cílem snížení morbidita a mortality i na kardiovaskulární onemocnění (KVO). LDL cholesterol (LDL) je pak považován za nejvýznamnější rizikový lipidový parametr a primární cílový ukazatel léčby [1]. Ve farmakoterapii HLP jsou lékem volby statiny. Samozřejmě, že v současné době je velmi často kromě LDL zdůrazňována i problematika „reziduálního rizika“ [2], které je z „lipidového“ hlediska spojováno především s problematikou nízkého HDL cholesterolu a hypertriglyceridemie [3] a také zvýšených koncentrací Lp(a) [4]. I u těchto nemocných je však primárním krokem léčby ovlivnění LDL a dosažení cílových hodnot.

Statiny a cílové hodnoty

Cílové hodnoty LDL jsou 2,0; 2,5 a 3,0 mmol/l podle stupně rizika nemocného. K dosažení těchto hodnot se snažíme podávat statiny, které mají nejvíce důkazů, odpovídajících „medicíně založené na důkazech“ (evidence based medicine – EBM). Pozitivní účinky statinů dokumentuje stotisícová metaanalýza statinových studií, která prokazuje, že snížení LDL o každý 1 mmol/l vede ke snížení výskytu KVO o více než 20 %. Bezpečnostní profil terapie ve všech těchto studiích byl velmi dobrý a nežádoucí účinky se při optimální kontrole (a přiznejme si i výběru!) nemocných v klinické studii vyskytovaly ve frekvenci statisticky se nelišící od placebo [5]. Celá řada studií pak prokazuje to, že agresivnější léčbou a výraznějším snížením LDL dosáhneme i významnějšího ovlivnění KVO [6,7]. Takže by nemělo být pochyb o tom, že léčba podle hypotézy „čím níže, tím lépe“ alespoň pro LDL jednoznačně platí.

Realita léčby statiny – cílové hodnoty

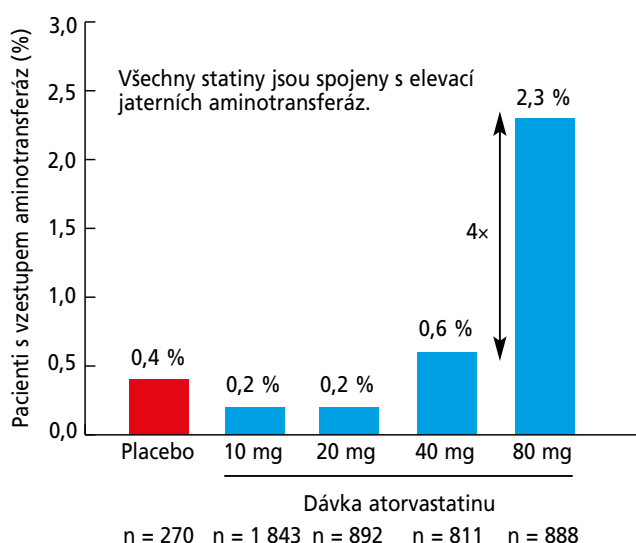
Dosud byla publikována celá řada studií v různých regionech či zemích světa, které prokazovaly zdaleka neoptimální dosahování cílových hodnot a poddávkování léčby. Pro nás je jistě nejzajímavější recentně prezentovaná analýza STEP [8], která analyzuje výsledky statinové léčby u více než 3 000 nemocných léčených statiny v ČR. Cílové hodnoty u nás nedosahuje více než polovina nemocných,

a ve skupině s nejvyšším kardiovaskulárním rizikem je to dokonce necelých 20 %. Těchto 20 % nepředstavuje rezignaci na léčbu u těžce nemocných pacientů, vyjadřuje především obtížnost dosažení nejpřísnějších cílových hodnot v této skupině.

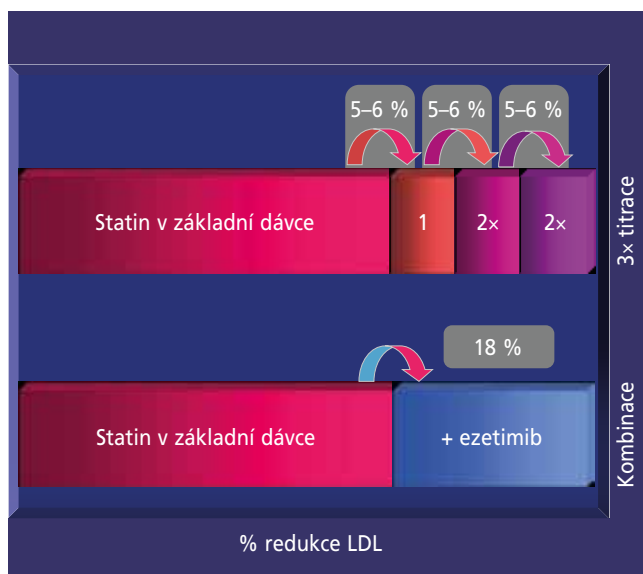
Nežádoucí účinky statinů a varování FDA

Statiny jsou, stejně jako prakticky všechny v medicíně užívané přípravky bez výjimky, léky, které mají pozitivní, ale také nežádoucí účinky. Ty se samozřejmě projevují především při vyšším dávkování. Riziko myopatie bylo popsáno po maximální dávce simvastatinu [9], vzestup aminotransferáz s rostoucí dávkou atorvastatinu znázorňuje obrázek 1.

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA) vydal 29. února t. r. varování týkající se podávání statinů. (Je jenom otázkou času, kdy se připojí evropské a české autority.) Zmiňuje především jistý, mírný, diabetogenní potenciál statinů, mírné, zřídka pozorované poruchy paměti (reverzibilní). Na druhé straně i toto stanovisko udává, že užitek z léčby je neoddiskutovatelný a že toto upozornění nemá v žádném případě vést k ukončení



Obr. 1 – Vzestup aminotransferáz se stoupající dávkou atorvastatinu
Převzato z: Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. Arch Intern Med 1998;158:577–84.



Obr. 2 – Zvyšování dávky statinu, nebo kombinační léčba?

Převzato z: Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. Expert Opin Pharmacother 2003;4:779–90.

léčby!!! Dalším závěrem z tohoto stanoviska FDA je „nedoporučení“ monitorování jaterních testů při léčbě statiny. Extrémně vzácnou těžkou hepatopatií tato kontrola nedokáže tak jako tak predikovat a je lepší informovat pacienty, aby při žloutence či změně barvy moči ihned informovali svého lékaře.

Neodpustím si malý komentář k diabetogennímu potenciálu statinů. Statiny skutečně zvyšují riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu u nemocných starších 60 let. Tento účinek je přítomný u většiny (téměř u všech) statinů a je závislý na tom, jak účinně statiny snižují LDL. Čím

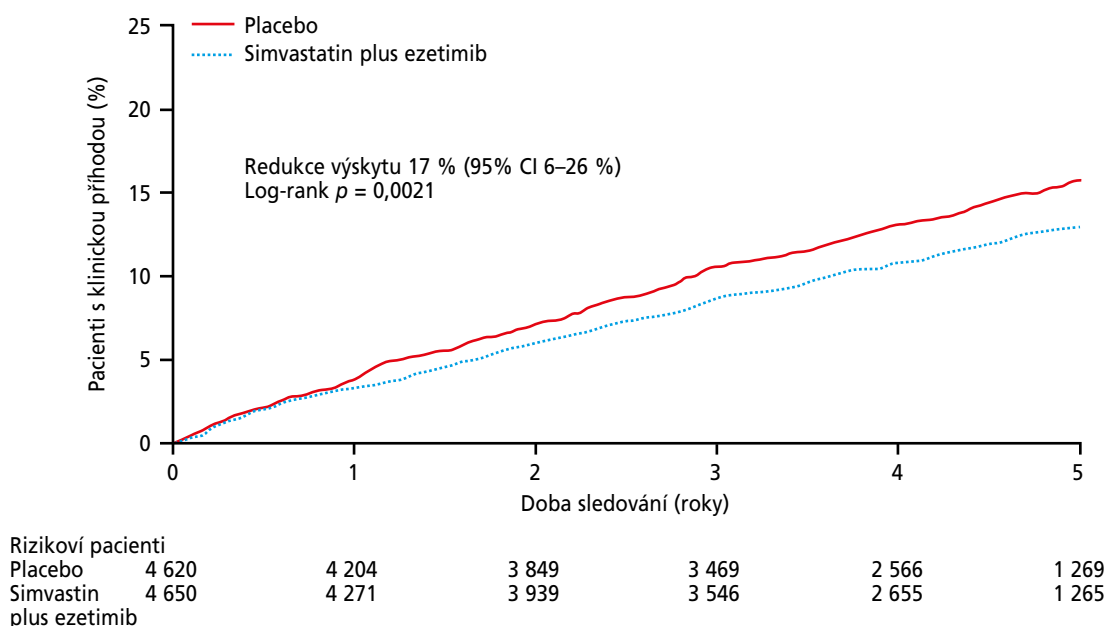
výraznější je vliv na LDL, tím pravděpodobnější je rozvoj diabetu 2. typu. Statiny zvyšují riziko rozvoje diabetu 2. typu o 9 %. Poměr riziko/benefit je 1 : 9 (tedy rozumíme riziko je jedna a benefit je devětkrát vyšší!!!).

Řešení přináší kombinační léčba

Jestliže souhlasíme s tvrzením, že je třeba agresivně snížit LDL, a přitom akceptujeme alespoň částečně problém s nárůstem nežádoucích účinků při vyšších dávkách statinů, dostáváme se do obtížně řešitelné situace. Cílových hodnot už teď dosahujeme v procentu nižším, než bychom si přáli, a jen tak snadno zvyšovat dávky statinů nemůžeme.

Celkem logickým východiskem z této situace může být kombinační léčba. Ke snížení LDL využíváme v kombinaci se statinem především ezetimib. Obrázek 2 dokumentuje, že přidání ezetimibu k základní dávce statinu vede ke stejnému poklesu LDL jako postupná titrace a ve třech krocích znásobení dávky. To ostatně dokazuje i celá řada publikací [10].

Někteří „dogmatictější“ zastánci EBM samozřejmě namítali, že ezetimib nemá data z velké mortalitní intervenční studie. To je logické a taková data nemá žádný nový přípravek. Pozitivní účinky ezetimibu zatím potvrzovaly především výsledky studie SANDS (malá studie s pozitivním ovlivněním šířky intimy-medie [IMT]), částečně pak výsledky studie SEAS (ta sice neprokázala ovlivnění aortální stenózy, pokles kardiovaskulárních příhod však byl dvacetiprocentní). V současné době se nejvíce hovoří o velké studii SHARP u nemocných s renálním postižením (obrázek 3), která prokázala statisticky významné snížení kardiovaskulárních příhod dokonce i u této populace, kterou se dosud nikdy hypolipidemiky pozitivně ovlivnit nepodařilo.



Obr. 3 – Základní výsledky studie SHARP

Závěr

Při komplexním ovlivnění kardiovaskulárního rizika se zaměříme z lipidových parametrů především na LDL cholesterol. V terapii se bude stále častěji uplatňovat kombináční léčba [11]. V kombinaci se statinem hraje nyní a jistě bude hrát i v budoucnosti nejméně několika příštích let zcela zásadní roli ezetimib. Ať už jde o kombinaci statin a ezetimib ve volné formě, nebo o fixní kombinaci.

*Prof. MUDr. Richard Češka, CSc.,
Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,
e-mail: rcesk@lf1.cuni.cz*

Literatura

- [1] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
- [2] Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Češka R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102[10 Suppl]:1K–34K.
- [3] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride – rich lipoproteins and high density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–61.
- [4] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–53.
- [5] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, et al. 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; 376:1670–81.
- [6] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
- [7] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- [8] Hradec J, Bultas J, Kmínek A, et al. Jak se léčí statiny v České republice? Výsledky průzkumu STEP. *Cor Vasa* 2011;53:527–34.
- [9] Egan A, Coilman E. Weighting of high/dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285–7.
- [10] Ballantyne M, 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.
- [11] Kastelein J. What future for combination therapies? *IJCP* 2003;134(Suppl):45–50.