

Vlastní zkušenosti s kombinací atorvastatin a ezetimib v léčbě dyslipidemií

Hana Rosolová

Statiny a jejich kombinace s ezetimibem patří v současné době k lékům první volby pro léčbu hypercholesterolemie. Snížení koncentrace cholesterolu (ch), resp. LDL cholesterolu (LDL-ch) je primárním cílem a jednou z nejdůležitějších součástí sekundární i primární prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO).

Podle současných doporučených postupů pro léčbu dyslipidemií je známo, že čím má pacient vyšší celkové kardiovaskulární (KV) riziko, tím nižší je cílová hodnota LDL-ch a zároveň je vždy třeba snížit koncentraci LDL-ch alespoň o 50 % výchozí hodnoty před léčbou. K dosažení cílových hodnot LDL-ch často nestačí ani maximální dávka statinu anebo pacient tuto dávku nesnáší, a proto je nutné přidat další hypolipidemikum, což je ezetimib (**graf 1**) (třída doporučení I, úroveň důkazů B).¹

Kombinace nižší dávky statinu s ezetimibem má velmi dobrou účinnost (často se vyrovná účinku maximální dávky statinu v monoterapii), a přitom riziko nežádoucích účinků statinu v nižší dávce je nižší. Především svalové nežádoucí účinky statinů (únava a bolesti svalů) se vyskytují cca u 10 % léčených pacientů v závislosti na dávce statinu. V současnosti jsou dostupné fixní kombinace

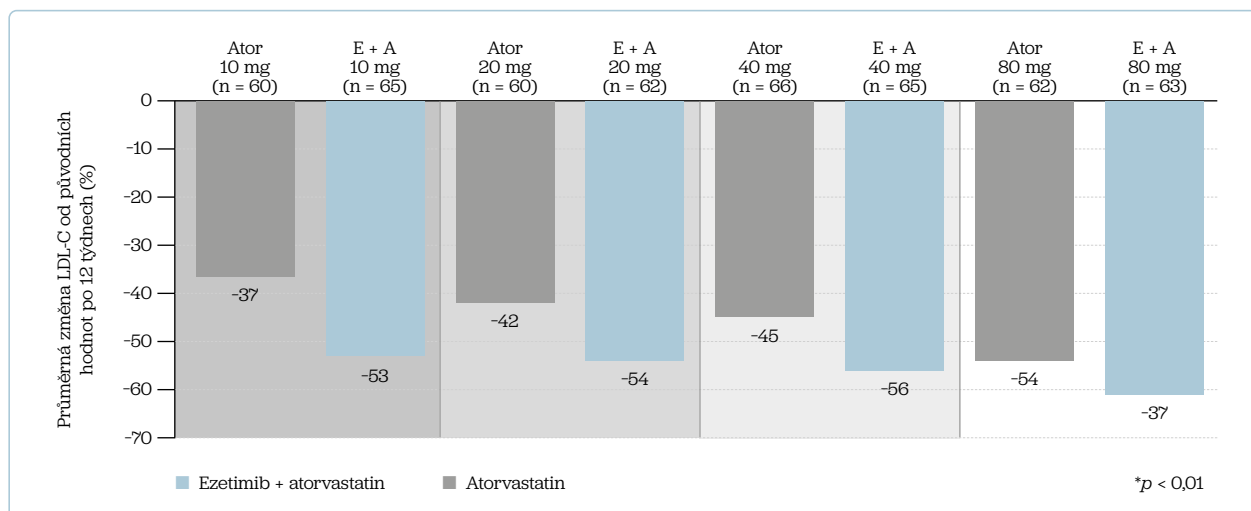
atorvastatinu nebo rosuvastatinu v různých dávkách se standardní dávkou ezetimibu (10 mg); např. **Zoletorv, Zetovar, Zederno, Ezetimib/Atorvastatin Stada, Atoris Plus, resp. Zenon Neo, Delipid Plus, Rozetin, Sorvasta Plus, Twicor** aj.

Mechanismus hlavních účinků

Kombinace statinu s ezetimibem se nazývá duální inhibice cholesterolu, protože jsou tlumeny dva mechanismy vedoucí ke zvyšování koncentrace cholesterolu v organismu. Statin redukuje syntézu cholesterolu v buňkách a ezetimib tlumí jeho reabsorpci z tenkého střeva, kde je jeho zdrojem potrava a žluč. Pro regulační pochody našeho organismu je typické, že pokud je tlumen jeden z mechanismů, druhý se aktivuje. Samotný statin vede ke zvýšení reabsorpce

cholesterolu ze střeva a ezetimib v monoterapii zvyšuje produkci cholesterolu v buňkách. Proto je kombinace statinu s ezetimibem výhodná v redukcí koncentrací cholesterolu, jak prokázala řada studií, např. VYMET.² Další výhodou této kombinací léčby je rychlý nástup účinku. Zatímco zvýšení nízké dávky statinu o 100 % sníží hodnotu LDL-ch pouze o dalších 6 % a teprve další zvýšení statinu ji redukuje o dalších 6 %, přidání ezetimibu k nízké dávce statinu sníží koncentraci LDL-ch hned o 15–20 %.

Ezetimib je prodrug a v organismu dochází k jeho glukuronidaci na aktivní metabolit, který má opakovanou enterohepatální cirkulaci, a tím i vysoký biologický poločas (22 hodin). Působí v řasinkovém epitelu sliznice tenkého střeva a blokuje receptor NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1), přes který se reabsorbuje molekula cholesterolu ze střeva do krve. Následně dochází ke zvýšené expresi receptorů pro



Graf 1 Přidání ezetimibu může pacientovi pomoci dosáhnout hodnot LDL-C, kterých by samotným statinem nedosáhl

Podle odkazu 10

cholesterol na povrchu buněk a k jeho vyššímu vychytávání z krve.

Atorvastatin a rosuvastatin patří k moderním statinům s dlouhodobou účinností (nemusejí se podávat pouze večer). I když rosuvastatin je účinnější (10 mg rosuvastatinu má stejný efekt jako 20 mg atorvastatinu), atorvastatin má neocenitelné výhody, které lze využít především u starších pacientů nebo pacientů s chronickou renální insuficiencí (CHRI) (Pozn.: Často se používá anglická zkratka CKD – chronic kidney disease). Atorvastatin v jakékoli dávce lze použít i u pacientů se sníženou glomerulární filtrací, jak prokázala velká analýza zahrnující zhruba 50 studií, v nichž byli léčeni pacienti ve věku 65–94 let s výchozí plazmatickou koncentrací LDL-ch 4,4–4,6 mmol/l. Atorvastatin podávaný u starších pacientů ve vyšších dávkách nebyl spojen

s vyšším počtem vedlejších nežádoucích účinků.³ Tato analýza tedy podporuje výhodný bezpečnostní profil atorvastatinu ve všech čtyřech sledovaných dávkách (10, 20, 40 a 80 mg) u pacientů ve věku nad 65 let.

Je doloženo, že čím nižší je glomerulární filtrace pacientů, tím vyšší je KV riziko, a tím důležitější je léčba statinem jako součást prevence i léčby ASKVO i u pacientů s CHRI. Atorvastatin (jako jediný ze statinů) nemá žádné omezení v dávkování u vysoce rizikových pacientů s CHRI, a to ve všech jejích stadiích (tab. 1).

Účinky na glukózový metabolismus

Experimentální a některé klinické studie ukázaly, že ezetimib má ještě další

účinky na lipidový profil. Kromě redukce hodnoty LDL-ch snižuje také koncentraci triglyceridů (TG) přibližně o 15 % a zvyšuje koncentraci HDL-ch o 2 % u pacientů s inzulinovou rezistencí. Přispívá tedy i k dosažení sekundárního cíle v léčbě dyslipidemií, tj. k redukci koncentrace non-HDL-ch nebo apolipoproteinu B (apo-B). Při sledování kvality LDL částic bylo zjištěno, že ezetimib v monoterapii nebo i v kombinaci se statinem mění poměr malých denzních LDL částic ve prospěch větších méně aterogenních částic.⁴

Menší japonské klinické studie u mužů s metabolickým syndromem ukázaly, že monoterapie ezetimibem nejen zlepšuje lipidový profil, ale i zmenšuje abdominální tukovou tkáň, zvyšuje hladinu adiponektinu a zlepšuje glukózový metabolismus, což autoři

Tab. 1 Bezpečnostní profil statinů u pacientů s chronickou renální insuficiencí (CHRI) podle glomerulární filtrace (ml/min)

Glomerulární filtrace (ml/min)	atorvastatin (SORTIS®)	lovastatin	fluvastatin	simvastatin	ezetimib + simvastatin	rosuvastatin
60–90 ml/min CHRI st. 2	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování
30–60 ml/min CHRI st. 3		Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Doporučená dávka je 10 mg ezetimib/20 mg simvastatin, vyšší dávky nutno podávat s opatrností	Počáteční dávka 5 mg; kontraindikován v dávce 40 mg
< 30 ml/min CHRI st. 4–5		Dávky > 20 mg pečlivě zvážit, podávat s opatrností	Dávky > 40 mg pečlivě zvážit, podávat s opatrností	Dávky > 10 mg pečlivě zvážit, podávat s opatrností		Kontraindikován pro všechny dávky

CHRI – chronická renální insuficience

Pozn.: Využity souhrny údajů o léčivém přípravku (SPC) jednotlivých statinů

studií vysvětlují zlepšením inzulinové rezistence.^{5,6}

Velká metaanalýza 2 440 studií (z toho 16 randomizovaných kontrolovaných studií), ve kterých byly sledovány účinky nízké a vysoké dávky statinů ve srovnání s kombinovanou léčbou statinem s ezetimibem na hodnoty lačné glykemie a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), ukázala zajímavé výsledky. Ezetimib v monoterapii ani jeho kombinace s nízkou dávkou statinu neovlivnily tyto parametry ve srovnání s vysokou dávkou statinu. Kombinace ezetimibu s nízkou dávkou statinu snížila lačnou glykemii v průměru o 1,78 % a hodnotu HbA_{1c} o 0,05 %. Léčba trvající déle než tři měsíce zlepšila parametry ještě výrazněji. Autoři uzavírají tuto metaanalýzu tak, že kombinace ezetimibu s nízkou dávkou statinu by mohla být alternativou u pacientů s vysokým rizikem rozvoje diabetu (pacienti v prediabetu) nebo u diabetiků se zhoršenou kontrolou glykemie místo léčby vysokými dávkami statinů, které zhoršují homeostázu glukózy.⁷ Samozřejmě je třeba provést další studie, především velké randomizované kontrolované studie, které by potvrdily nebo vyloučily tyto protektivní metabolické účinky ezetimibu.

Vlastní zkušenosti z reálné praxe

Před několika lety byla provedena u pacientů 2. interní kliniky v Plzni v rámci SVOČ (studentské vědecké odborné činnosti) retrospektivní

studie. Z počítačové databáze pacientů z lipidové ordinace Centra preventivní kardiologie byli vybráni všichni pacienti s aterogenní dyslipidemií (TG 1,7–6,9 a/nebo HDL-ch < 1 u mužů a < 1,2 mmol/l u žen) léčení dvojkombinací hypolipidemik (n = 188), kteří splňovali kritéria studie. Porovnávali jsme účinnost kombinací statin a ezetimib versus statin a fenofibrát na primární i sekundární cíle léčby dle celkového KV rizika a také na marker reziduálního rizika AIP (aterogenní index plazmy); AIP = (log TG/HDL-ch).⁸ Obě kombinované léčby významně snížily hodnoty celkového i LDL-ch, TG, non-HDL-ch i AIP. Snížení koncentrací TG bylo větší při užití fenofibrátu, avšak dosažení cílových hodnot primárního cíle (LDL-ch) i sekundárních cílů (non-HDL-ch a AIP) bylo lepší u kombinované terapie statin + ezetimib než ve skupině léčené kombinací statin + fenofibrát. Statisticky významně lepší účinek na non-HDL-ch a AIP byl prokázán u pacientů léčených kombinací statin + ezetimib, což jsme neočekávali. Naše výsledky ukázaly, že kombinace statin + ezetimib je také velmi vhodná u pacientů s aterogenní dyslipidemií a že dobře ovlivňuje i reziduální riziko.⁹

Závěr

Kombinace statinu s ezetimibem je velmi vhodnou hypolipidemickou kombinací k dosažení primárního i sekundárního cíle hodnot lipidů (tj. LDL-ch i non-HDL-ch či apo-B). Jsou dostupné fixní kombinace těchto hypolipidemik

s různými dávkami statinů. Bohužel se málo využívají v každodenní praxi. Je třeba překonat inercií lékařů k indikaci fixní kombinace statinu s ezetimibem u všech pacientů, kteří nedosahují cílových hodnot LDL-ch anebo non-HDL-ch při monoterapii statinem.

Kombinace atorvastatinu s ezetimibem má další výhody, neboť je dobře snášena i ve vyšším věku (65–94 let) a dávkování atorvastatinu se nemusí upravovat podle klesající funkce ledvin. Kombinace ezetimibu s nízkou dávkou statinu by mohla být alternativou u pacientů s vysokým rizikem rozvoje diabetu (pacienti v prediabetu) nebo u diabetiků se zhoršenou kontrolou glykemie místo léčby vysokými dávkami statinů, které mohou homeostázu glukózy zhoršovat.

Nížší dávka statinu v kombinaci s ezetimibem má stejnou účinnost jako vysoká dávka statinu v monoterapii, ale je lépe tolerována a přináší rychlejší nástup účinku než postupné zvyšování dávky statinu v monoterapii. Proto by se měla preferovat tato kombinace hypolipidemická terapie od začátku léčby dyslipidemií a měla by se zohlednit v SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku) zmíněných léků i v doporučených postupech léčby dyslipidemií. Je to podobný vývoj léčby, jako byl u arteriální hypertenze, kde se v současnosti doporučuje zahájit léčbu kombinací nižších dávek antihypertenziv.

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

Centrum preventivní kardiologie
2. interní klinika LF UK a FN Plzeň
E-mail: rosolova@fnplzen.cz

Literatura

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020;41:111–188.
2. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundt SM, et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET Study). Am J Cardiol 2009;103:1694–1702.
3. Hey-Hadavi JH, Kuntze E, Luo D, et al. Tolerability of atorvastatin in a population aged > or =65 years: a retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4:112–122.
4. Winkler K, Jacob S, Müller-Schewe T, et al. Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis 2012;220:189–193.
5. Takase H, Dohi Y, Okado T, et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomized controlled study. Eur J Clin Invest 2012;42:1287–1294.
6. Hiramitsu S, Miyagishima K, Ishii J, et al. The effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. J Cardiol 2012;60:395–400.
7. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine 2018;60:229–239.
8. Dobiasova M, Frohlich J. Nový aterogenní index plazmy (AIP) představuje poměr koncentrací triglyceridů a HDL-cholesterolu v plazmě, koreluje s velikostí lipoproteinových částic a esterifikací cholesterolu: změny po léčbě Lipanorem. Vnitř Lék 2000;46:152–156.
9. Svobodová V, Rosolová H. Kombinovaná hypolipidemická léčba u pacientů s aterogenní dyslipidemií. Předneseno na 20. kongresu ČSAT, Špindlerův Mlýn 8.–10. prosince 2016.
10. Ballantyne CM, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. Circulation 2003;107:2409–2415.