

FIXNÍ KOMBINACE EZETIMIBU A SIMVASTATINU V LÉČBĚ HYPERCHOLESTEROLEMIE – KOMBINACE NEBO MONOTERAPIE?

R. Češka

Souhrn

V preventivní kardiologii se dnes klade stále větší důraz na komplexní přístup a současné ovlivnění několika rizikových faktorů současně. Navíc je trendem léčba, která si klade za cíl dosažení co nejnižších cílových hodnot (hypertenze, lipidy, diabetes, ...). Racionálním řešením je potom kombinační léčba, která kromě pozitivního účinku (vysoká efektivita) přináší nemocným i určitý diskomfort, který představuje užívání většího množství tablet. Moderním přístupem, který alespoň částečně tento problém řeší, je zavádění fixních kombinací (dvou, nebo dokonce i více účinných látek současně). Kombinační léčba hyperlipoproteinemií a dyslipidemií (HLP a DLP) představuje moderní směr v terapii poruch tukového metabolismu. Kombinací se daří dosahovat cílových hodnot u vyššího procenta nemocných, léčba je dobře tolerována a je obecně bezpečnější než podání vysoké dávky monoterapie. Ke snížení LDL-cholesterolu budeme v současné době používat především kombinaci ezetimibu se statinem. Ani starší, osvědčené kombinace (statinu s pryskyřicí a staronově též statinu s niacinem), by však neměly zůstat zcela zapomenuty. V předloženém sdělení je uveden přehled některých poznatků, týkajících se především fixní kombinace ezetimibu a simvastatinu, která je v současné době registrována i v ČR pod firemním názvem INEGY. Je třeba také uvést, že kombinační léčba vedoucí ke snížení LDL-C je dostatečně „založená na důkazech“ (evidence based).

Klíčová slova

statiny – ezetimib – simvastatin – apolipoprotein B – LDL-cholesterol – fixní kombinace – Inegy

Summary

Ezetimibe – simvastatin fixed combination of (inegy) in the treatment of hypercholesterolemia – combination therapy or monotherapy? Comprehensive approach to treatment and influencing several risk factors at the same time are attributed a growing importance in preventive cardiology today. In addition, the trend is to achieve the lowest possible target values by the treatment (hypertension, lipids, diabetes, etc.). As a result, combination therapy is the logical outcome which apart from the benefit (high efficiency) also brings about certain discomfort for the patients having to take a higher number of pills. The introduction of fixed combinations (involving 2 or even more active substances) is a modern approach offering at least partial solution of the above issue. Combination therapy of hyperlipoproteinemias and dyslipidemias (HLP and DLP) is a modern trend in the therapy of lipid metabolism disorders. Combination therapy allows for achieving target values in a higher number of patients, the therapy is well-tolerated and is generally safer than the administration of a high monotherapy dose. Ezetimibe – statin is the combination to be used in the first place today for the reduction of LDL-C. However, older and well-proven combinations (statin plus resin, or the “rediscovered” combination of statin and niacin) should not be ignored either, and the paper gives a review of knowledge concerning primarily the fixed combination of ezetimibe and simvastatin, which is today registered in the Czech Republic under the INEGY brand name. It should be added, however, that combination therapy resulting in the reduction of LDL-C is sufficiently evidence-based.

Keywords

statins – ezetimibe – simvastatin – apolipoprotein B – LDL-cholesterol – fixed combination – Inegy

řešením je potom kombinační léčba, která kromě pozitivního účinku (vysoká efektivita) přináší nemocným i určitý diskomfort, který představuje užívání většího množství tablet. Výhodiskem může být samozřejmě princip polypill (který se zdá být geniálně vymyšlený), tedy princip tablety, která obsahuje betablokátor, kyselinu acetylsalicylovou, statin a ACE-inhibitor v nižších dávkách. Hlavním problémem polypill je způsob jejího užívání (pro všechny bez kontroly), ale i nedostatek důkazů (minimálně pro nízké užívané dávky). Chybí také bezpečnostních data [1]. Moderní přístup, který alespoň částečně řeší problém dosahování cílových hodnot a nezvyšování počtu užívaných tablet, spočívá naopak v zavádění fixních kombinací (podávání dvou, nebo dokonce více účinných látek současně).

Kombinační léčba hyperlipoproteinemií a dyslipidemií (HLP a DLP) představuje moderní směr v terapii poruch tukového metabolismu. Kombinací se daří dosahovat cílových hodnot u vyššího procenta nemocných, léčba je dobře tolerována a je obecně bezpečnější než podání vysoké dávky monoterapie. Ke snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) budeme v současné době používat především kombinaci ezetimibu + statin. Ani starší, osvědčené kombinace (statin + pryskyřice a staronově též statin + niacin) by ovšem neměly zůstat zcela zapomenuty. V předloženém sdělení je uveden přehled některých poznatků, týkajících se především fixní kombinace ezetimibu a simvastatinu, která je v současné době registrována i v ČR pod firemním názvem INEGY, v USA již je tato kombinace klinicky využívána pod názvem Vytorin.

Úvod

Dnes se klade stále větší důraz na komplexní přístup k nemocnému, který se nachází ve vysokém riziku (dokonce se částečně stírá rozdíl mezi přístupy v primární a sekundární prevenci)

a na ovlivnění několika rizikových faktorů současně. Navíc je trendem léčba směřující k co nejnižším cílovým hodnotám krevního tlaku, plazmatických lipidů, a dokonce i glykemie (jistě ne do hypoglykemických hodnot). Racionálním

Proč potřebujeme fixní kombinaci hypolipidemik? Vyjděme ze dvou základních předpokladů:

- Potvrzení hypotézy čím níže, tím lépe (myšleno: LDL) je v současné době zcela nesporné, eventuální diskuse se vedou o to, kde leží nejnižší fyziologická hranice LDL-C (jistě pod 2 mmol/l, převažuje názor, že okolo 1,5 mmol/l).
- Navzdory tomu stále vysoké procento nemocných nedosahuje ani cílových hodnot, které uvádějí v platná doporučení.

Řada studií, především v posledních letech (ale ke stejným závěrům dospěly již velmi dávno např. „cholestyraminová studie“ z roku 1984 nebo PostCABG trial), prokázaly platnost hypotézy, že čím více se podaří snížit koncentraci LDL-C, tím větší je redukce kardiovaskulárního rizika, dokumentovaná poklesem morbidity i mortality [2–6]. Tuto hypotézu dokumentuje také graf 1.

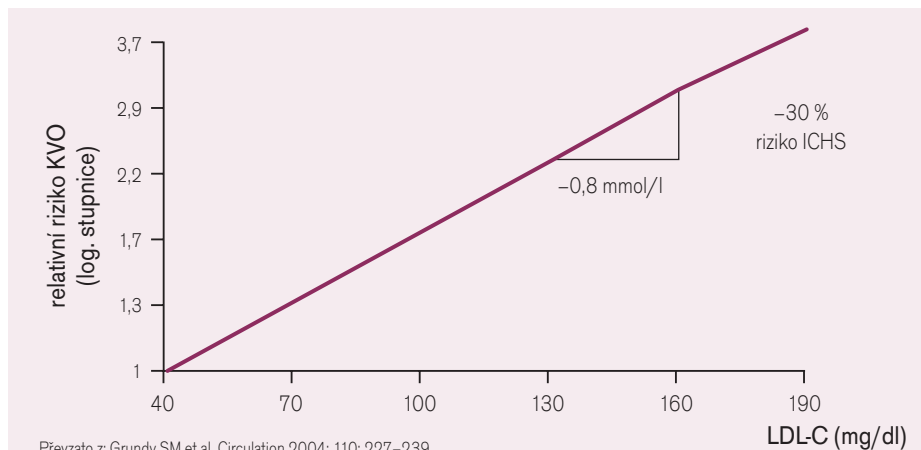
V rozporu s tímto obecně akceptovaným faktem však narůstá evidence o tom, jak nízké procento nemocných dosahuje v každodenní praxi cílových hodnot (graf 2 a 3).

Studie EUROASPIRE II dokumentovala situaci v Evropě (včetně center v ČR), Pearsonova analýza pak ukazuje podobně neradostnou situaci v USA.

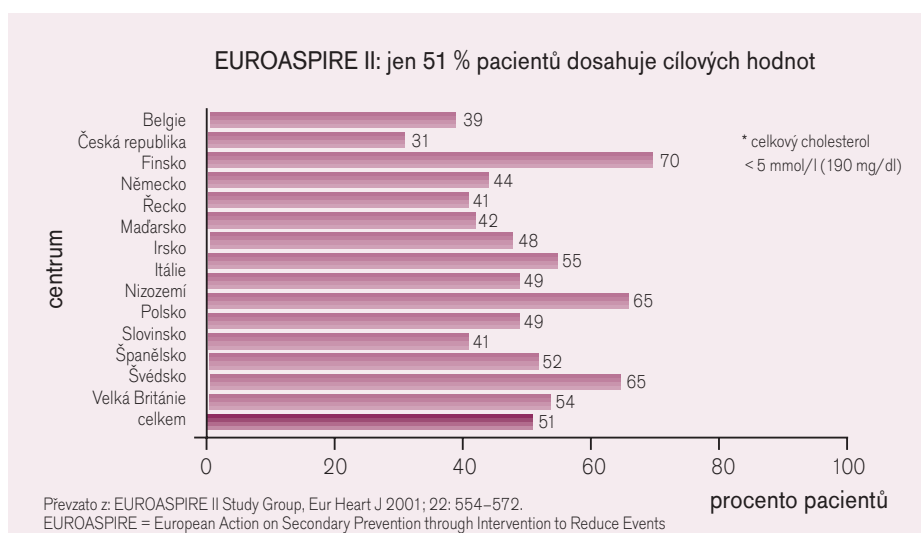
Někdo namítne, že výsledky výše uvedených studií jsou přece jen staršího data. Potom musím uvést i výsledky studií ze současnosti. Nálezy studie Reality byly publikovány v roce 2005 a reprezentují výsledky studií z řady nejvyspělejších zemí EU (graf 4).

Kombinace k maximálnímu ovlivnění LDL-C: ezetimib + statin

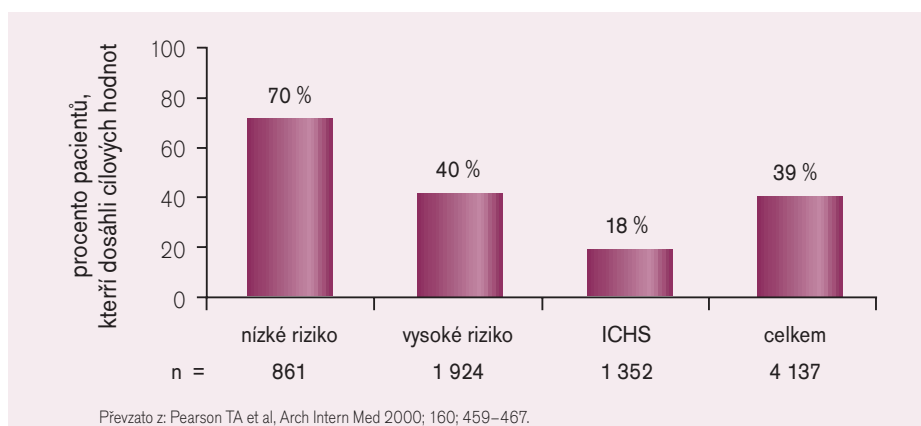
V kombinacích, které mají snížit LDL-C budeme využívat především statiny, ezetimib a pryskyřice. Klasickou kombinací je léčba statiny a pryskyřicí. Podání pryskyřice vede v důsledku zásahu do enterohepatálního cyklu žlučových kyselin k depleci cholesterolu v hepatocytu, na což buňka reaguje jednak zvýšením počtu LDL-receptorů, jednak zvýšením vlastní nitrobuňkové syntézy. Zablokujeme-li vlastní syntézu cholesterolu statinem, je nutné, aby buňka získala co nejvíce cholesterolu exogenního, proto dále zvyšuje počet LDL-receptorů a zvyšuje tak clearance LDL částic z plazmy. Přidáme-li ještě niacin nebo fibrát, snížíme syntézu apolipoproteinu B a syntézu VLDL, které jsou prekurzorem LDL a opět přidáváme další mechanismus,



Graf 1. Snižování LDL-C k co nejnižším hodnotám snižuje riziko KVO.



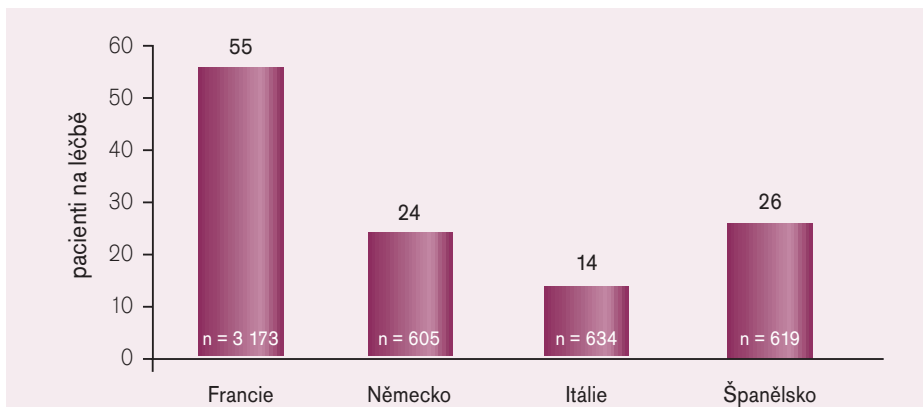
Graf 2. Studie EUROASPIRE.



Graf 3. Kolik pacientů dosáhne cílových hodnot – USA?

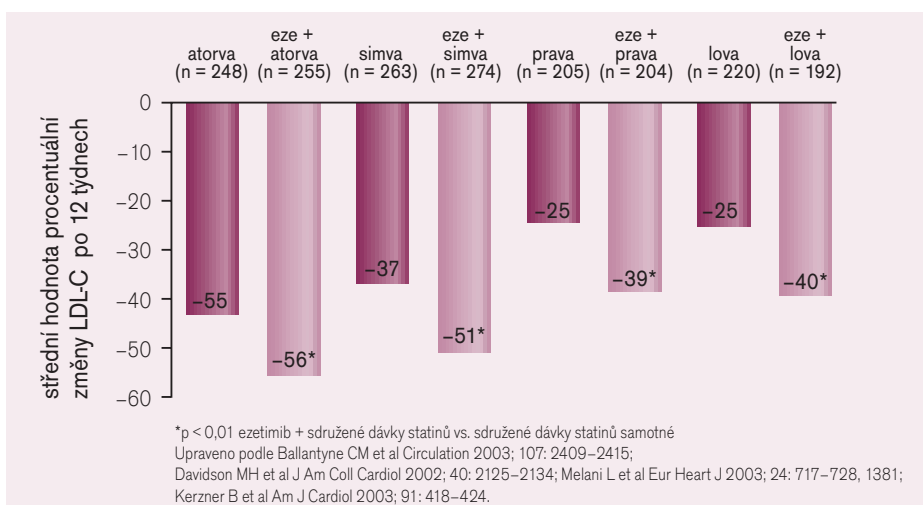
jehož konečným cílem je maximální snížení koncentrace aterogenního LDL-cholesterolu. Problémem léčby pryskyřicí je vždy špatná tolerance, navíc i potenciální porucha vstřebávání dalších léků a vitamínů rozpustných v tucích. Pryskyřice podle

některých autorů nesnáší až 2/3 nemocných! Není potom divu, že příchod nového léku, který zasahuje (nikoliv do enterohepatální cirkulace žlučových kyselin) do vstřebávání cholesterolu ve střevě a který především prakticky nemá žádné



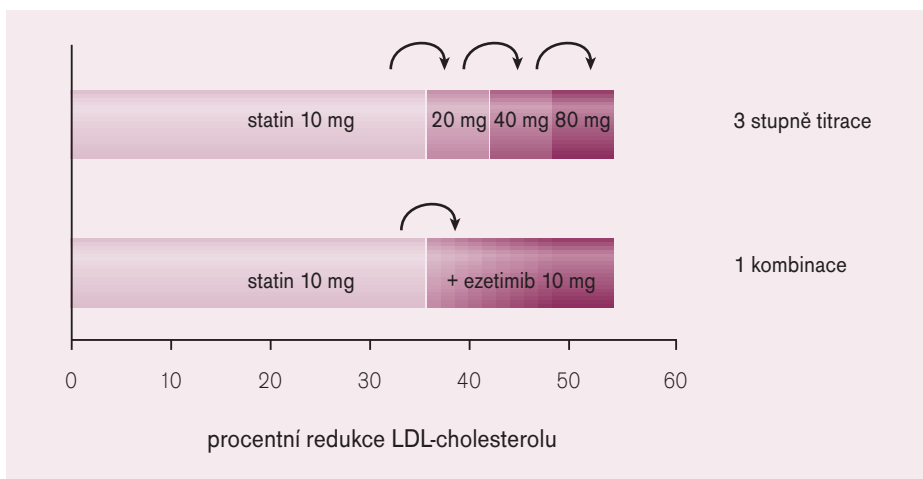
*Cílová hodnota LDL-C <math>< 100 \text{ mg/dl}</math> (<math>< 2,6 \text{ mmol/l}</math>) podle doporučení NCEP Adult Treatment Panel III (ATP III)
Převzato z: Van Ganse E et al. Curr Med Res Opin 2005; 21 (9): 1389–1399.

Graf 4. Studie REALITY. Dosahování cílových hodnot LDL-C.



* $p < 0,01$ ezetimib + sdružené dávky statinů vs. sdružené dávky statinů samotné
Upraveno podle Ballantyne CM et al Circulation 2003; 107: 2409–2415;
Davidson MH et al J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2125–2134; Melani L et al Eur Heart J 2003; 24: 717–728, 1381;
Kerzner B et al Am J Cardiol 2003; 91: 418–424.

Graf 5. Ezetimib v kombinaci s různými statiny.



Graf 6. Zvyšování dávky statinu nebo kombinace ezetimib + statin.

tem, tím pádem ve snížení nabídky cholesterolu játrům s následnou upregulací LDL receptorů a zvýšeným vychytáváním LDL částic z plazmy (obr. 2). Ale pozor! Snížení absorpce cholesterolu ve střevě povede ke zvýšené jaterní syntéze cholesterolu! Tomuto nežádoucímu účinku můžeme zabránit blokadou jaterní syntézy statinem. Tento kombinovaný postup nazýváme *duální inhibicí* (obr. 3).

Láték, které snižují vstřebávání, je celá řada. Počítáme mezi ně stanoly a steroly, syntetické saponiny, neomycin, inhibitory ACAT (některé z nich jsou ve fázi II klinického ověřování), mikrozomální protein inhibující transfer triglyceridů a především ezetimib.

Klinické zkušenosti s ezetimibem jsou pochopitelně dosud poměrně omezené, nicméně jsou již dostačující k reálnému hodnocení. Ezetimib sám v monoterapii nedosahuje účinnosti statinů, pokles LDL-cholesterolu není vyšší než 15–20 %. Proto je jeho budoucnost především spojována s kombinací se statiny. Podle dosud publikovaných studií je účinek ezetimibu aditivní k léčbě základní dávkou statinu. Byla ověřována účinnost tohoto blokátoru vstřebávání cholesterolu v kombinaci se všemi v klinické praxi dostupnými statiny [7–11]. Pokles LDL-C dosahuje aditivních zhruba 20–23 % ke snížení dosaženému monoterapií statinem v obvyklé startovací dávce (graf 5).

Společné, výhodné působení ezetimibu a statinu je znázorněno na obr. 4.

A právě fakt, že ezetimib je používán prakticky pouze v kombinaci, vedl k vývoji kombinované tablety, která obsahuje simvastatin (v různých dávkách) a ezetimib.

Stále se vedou diskuse o tom, zda je výhodnější zvyšovat dávku statinů a postupně terapii titrovat až k nejvyšší dávce nebo podat kombinaci ezetimibu a statinu. Graf 6 je už všeobecně známý a ukazuje, že už základní dávka statinu v kombinaci s ezetimibem přináší stejný účinek jako 3násobné zvýšení dávky statinu k dávce maximální.

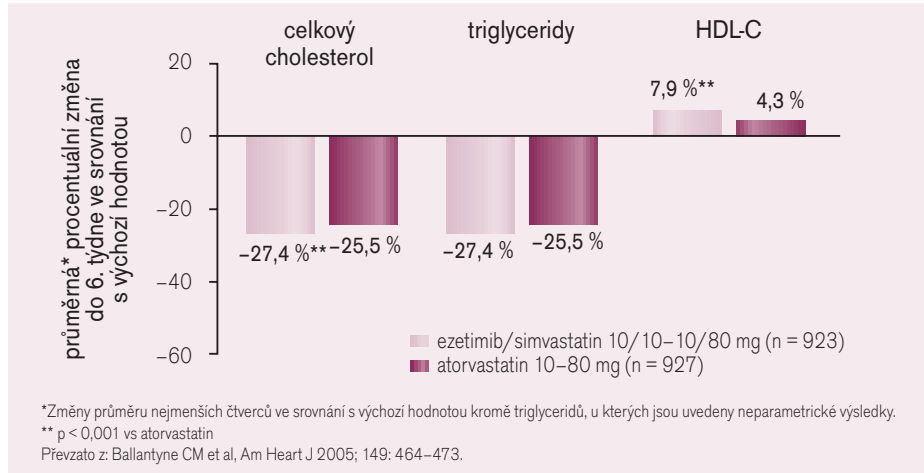
Sám bych však zdůraznil především bezpečnost kombináční léčby. Nejvyšší dávky statinů v intervenčních studiích přinášejí sice některé pozitivní výsledky (především snížení kardiovaskulárních příhod, které jsou vyjádřeny jako jednotný smíšený endpoint). Na druhé straně obvykle nedochází k poklesu celkové mortality (kterou jistě považujeme za jeden z nejvýznamnějších parametrů). Nakolik zde hraje roli přece jen významně vyšší výskyt nežádoucích účinků

nežádoucí účinky, dramaticky mění pohled na možnost významného ovlivnění LDL-C kombináční léčbou.

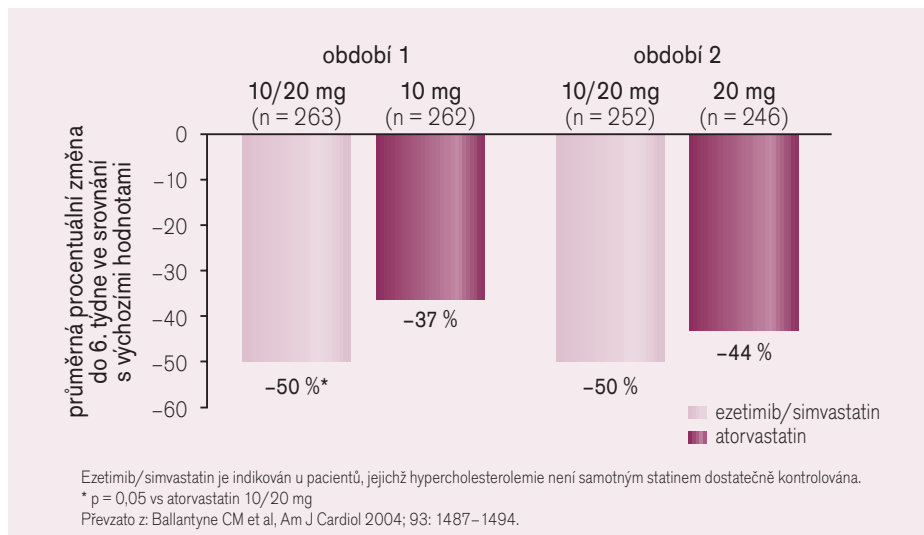
Tímto lékem je ezetimib. Ještě předtím, než se pokusíme objasnit mechanismus účinku eze-

timibu, zopakujeme základní znalosti o metabolismu cholesterolu. Obr. 1 ukazuje přehled enterohepatálního cyklu cholesterolu.

Mechanismus účinku ezetimibu spočívá v zabránění vstřebávání cholesterolu enterocy-



Graf 7. Výsledky studie VYVA.



Graf 8. Výsledky studie VYVA-LDL-C.

maximální dávky statinů, lze jen obtížně vyjádřit. V každém případě nelze nejvyšší dávku statinů doporučit plošně pro širokou populaci nemocných. Statiny zůstanou indikovány jen pro určité specifické skupiny nemocných. Kombinační léčba přináší vyšší bezpečnost při stejném účinku. Pro úplnou objektivitu je však třeba uvést, že pro kombinační léčbu s ezetimibem (stejně jako pro žádnou jinou novou, moderní léčbu) zatím neexistují důkazy z velkých intervenčních mortalitních studií. První z nich, studie ENHANCE bude prezentována v letošním roce.

Fixní kombinace

Řada oponentů kombinační léčby HLP/DLP dnes argumentuje tím, že nelze zvyšovat počet tablet, které pacient polyká, když už pro nic jiného, tak kvůli ochotě nemocného ke spolupráci při léčbě. Na druhé straně však stejný „šetřitel žaludků nemocných“ doporučuje pětikombi-

naci antihypertenziv, zdůrazňuje nezbytnost kombinace kyseliny acetylsalicylové (ASA), beta-blokátoru a ACE-inhibitoru. Ale 2 hypolipidika jsou prý příliš! Myslím, že i v tomto směru bychom měli při hodnocení problematiky HLP/DLP měřit minimálně stejným metrem jako v ostatních oblastech kardiologie. Při pohledu na léky, které má pacient napsány na seznamu a ukazuje mi je v ordinaci, také nejásám, ale pamatuji si doby, kdy pacienti užívali 3krát 2 Oxyphylliny, 3krát 1 Medrin, k tomu samozřejmě digoxin a nejméně 2 tabletky Nit-Ret (a další lahůdky Dopegyt 3krát 1, stejně jako trimepranol 3krát 1 – ten byl asi jediný z vyjmenovaného pro nemocného skutečně prospěšný) a nikdo se nepozastavoval nad 20 tabletami. A ještě maličkost. Pacient si dále kazí žaludek hrstí vitamínů, esenciálních fosfolipidů bez jakéhokoliv důkazu (krom důkazů z televizní reklamy), což je také argument pro to, že k dosažení ra-

cionálního terapeutického cíle můžeme 1 nebo 2 tablety přidat.

Ještě jedna poznámka. Doporučil bych kritikům kombinační léčby polknout, nebo alespoň zhodnotit velikost tablety s maximální dávkou statinu.

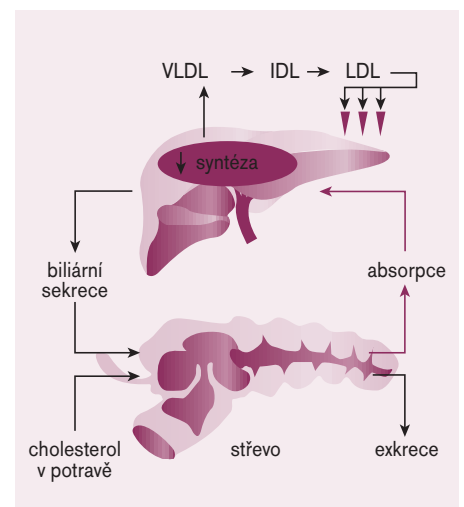
Jsem ale progresivní! Opravdu velice vítám fixní kombinace, které nám umožní počet tablet nemocnému redukovat. Z hypolipidemik existuje fixní kombinace simvastatinu s ezetimibem (Inegy), lovastatinu s niacinem. Dostupnou kombinací antihypertenziva a hypolipidemika je atorvastatin s amlodipinem, v zahraničí pak kombinace pravastatinu s kyselinou acetylsalicylovou. Na rozdíl od polypill (s minimem účinných látek), jsou fixní kombinace jistě budoucností léčby polymorbidních nemocných s mnohočetným rizikem.

Vraťme se ale opět především k fixní kombinaci ezetimibu se simvastatinem, konkrétně ke srovnání léčby touto kombinací s atorvastatinem. Výsledky studie VYVA jsou znázorněny v grafu 7. Fixní kombinací ezetimibu se simvastatinem bylo léčeno 951 nemocných a stejný počet atorvastatinem v dávce 10-80 mg. Kromě lepšího ovlivnění hladiny lipidů (graf 7; zdůrazněme také vzestup HDL-C) byla kombinační léčba lepší i vzhledem k bezpečnostnímu profilu (statisticky významně méně elevací aminotransferáz).

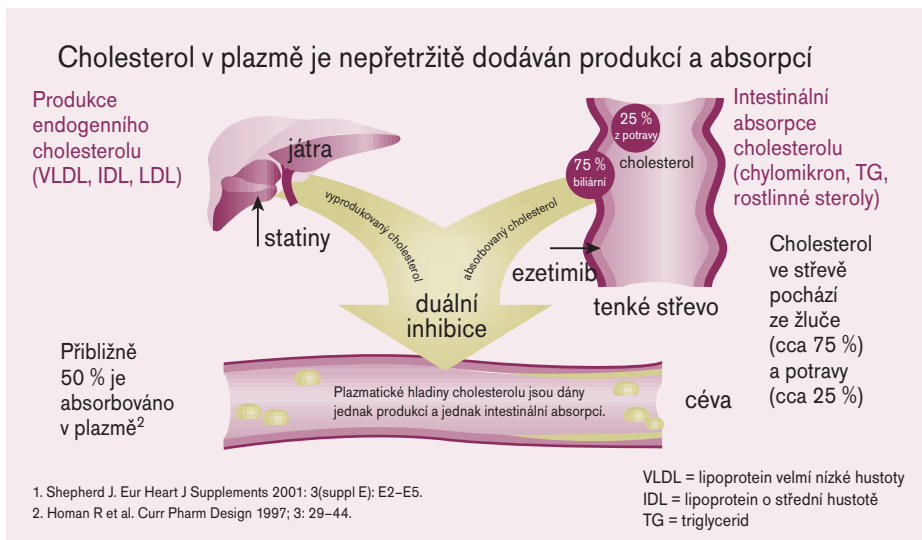
Pokud jde o LDL-C, potvrzuje dominanci fixní kombinace ve srovnání s monoterapií (graf 8).

Závěr

Kombinační léčba HLP a DLP představuje moderní trend v terapii poruch tukového metabolismu. Fixní kombinace ezetimibu a statinu



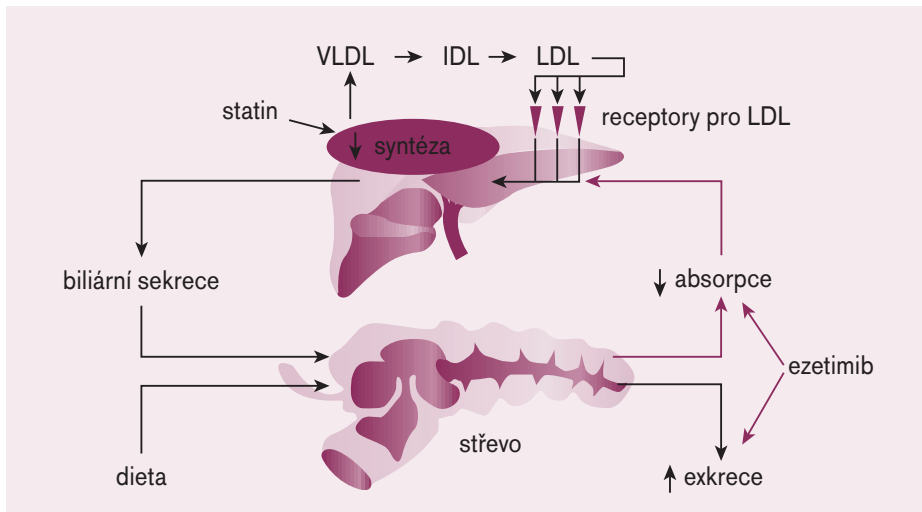
Obr. 1. Enterohepatální cyklus cholesterolu.



Obr. 2. Mechanismus účinku ezetimibu.



Obr. 3. Duální inhibice – mechanismus působení kombinace statinu a ezetimibu.



Obr. 4. Společné a navzájem se doplňující působení ezetimibu a statinu.

INEGY má velmi dobré předpoklady pro to, aby se stala významnou součástí léčby HLP/DLP, která se snaží o dosažení co nejnižších hodnot LDL-C. Je to jistě kombinace účinná, bezpečná, a navíc dobře tolerovaná. V brzké době budeme mít k dispozici i výsledky první velké morbiditně mortalitní intervenční studie, která přinese další nové údaje o této kombinaci.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8328-3 a výzkumným záměrem MŠM 0021620807.

Literatura

1. Reddy KS. The Preventive Polypill-Much Promise Insufficient Evidence. *N Engl J Med* 2007; 356: 212.
2. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe HC et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
4. 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: 464–473.
5. Ballantyne, CM, Blazing MA, King TR et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Co-Administered With Simvastatin Compared With Atorvastatin in Adults With Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487–1494.
6. Bays H. Existing and Investigational Combination Drug Therapy for High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Am J Cardiol* 2002; 90(Suppl): 30–43.
7. Brown AS. Use of Combination Therapy for Dyslipidemia: A Lipid Clinic Approach. *Am J Cardiol* 2002; 90(Suppl): 44–49.
8. Kastelein J. What future for combination therapies? *IJCP Suppl* 2003; 134: 45–50.
9. Rosenson RS. The Rationale for Combination Therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90(Suppl): 2–7.
10. Stone N. Combination therapy: its rationale and the role of ezetimibe. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4: 19–22
11. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4: 5–8.

Doručeno do redakce 14. 2. 2007
Přijato k otištění po recenzi 1. 3. 2007

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
Centrum preventivní kardiologie
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
rcesk@lf1.cuni.cz