

# PRAKTICKÉ ZKUŠENOSTI S KOMBINOVANOU HYPOLIPIDEMICKOU LÉČBOU STATIN A EZETIMIB U PACIENTŮ V SEKUNDÁRNÍ PREVENCI ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDCE

MUDr. Antonín Novák<sup>1</sup>, MUDr. Jozef Jakabčín<sup>1</sup>, Šárka Polakovičová<sup>2</sup>, MUDr. Pavel Červinka, Ph.D., FESC, FACC

<sup>1</sup> Kardiologická klinika, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, Krajská Zdravotní a. s.,

<sup>2</sup> Centrum informačních systémů, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem, Krajská Zdravotní a. s.

Práce shrnuje klinické sledování pacientů v sekundární prevenci ICHS po nasazení kombinované hypolipidemické léčby nebo v nejvyšším kardiovaskulárním riziku. Dle posledních doporučení by hladina LDL-cholesterolu u těchto pacientů měla dosahovat hodnoty pod 2,0 mmol/l. Vzhledem k tomu, že v oblasti doporučení pro léčbu hyperlipoproteinemií existuje rozpor mezi doporučeními na jedné straně a realitou používání hypolipidemik v praxi a tím dosahování cílových hladin lipidů na druhé straně, zaměřili jsme se na skutečný stav efektu hypolipidemické léčby kombinací statinu a ezetimibu. Výsledky naší práce poukazují na účinnost přidání ezetimibu ke stávající léčbě statinem s dosažením dalšího poklesu LDL-cholesterolu. Kombinovanou léčbou statinem a ezetimibem v praxi kardiologické ambulance lze dosáhnout cílové hladiny LDL-cholesterolu pod 2,0 mmol/l.

Interní Med. 2008; 10 (4): 193–195

## Úvod

V posledních letech přibývá důkazů pro pozitivní prognostický význam poklesu výskytu kardiovaskulárních příhod výrazným snížením LDL-cholesterolu v sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob, podle výsledků velkých mortalitních studií PROVE-IT (2), AtoZ (4), TNT (7), IDEAL (11). Vysokodávkovaný statin byl provázen snížením celkové mortality o 16 % a tento rozdíl dosáhl statistické významnosti (1). Podle platných doporučení by tedy cílová hodnota LDL měla klesnout pod 2,5 mmol/l u osob s rizikem kardiovaskulárního onemocnění vyšším než 5 % a v sekundární prevenci u osob s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním pod 2,0 mmol/l.

Zlepšení úrovně kontroly hyperlipidemie v sekundární prevenci ICHS je možno dosáhnout používáním vysokých dávek statinu nebo kombinací léčby statinem a ezetimibem. Kombinace s fibrátem není určena k agresivnímu snižování LDL-cholesterolu, fibrát se přidává ke statinu u osob, které dosáhly cílový LDL-cholesterol, ale zůstávají u nich zvýšené triglyceridy a nízký HDL-cholesterol. Niacin v kombinaci s hypolipidemiky omezuje zatím jeho špatná tolerance (8).

Většinu poklesu LDL dosáhneme již při použití nejnižší základní dávky statinu, každé zdvojnásobení dávky statinu vede pouze k 6% poklesu LDL. Hypolipidemický účinek ezetimibu přidaného k současné léčbě statinem hodnotila studie EASE (10). Ve srovnání s placebem přineslo přidání ezetimibu do kombinace průměrné snížení LDL o dalších 23,1 % a 71 % pacientů tímto způsobem dosáhlo při kombinaci léčbě cílové hodnoty LDL pod 2,5 mmol/l, zatímco před přidáním ezetimibu tuto cílovou hodnotu nesplňoval žádný pacient. U všech pacientů, bez

ohledu na dosažení cílových hodnot, snížení LDL-cholesterolu o více než 50 % představuje zásadní přínos k redukcí kardiovaskulárního rizika navozením regrese aterosklerotického plátu (9).

Pro bezpečnostní profil kombinační léčby je důležité, že statin a ezetimib nezvyšují vzájemnou toxicitu. Výskyt desetinásobného zvýšení kreatinínázy byl u kombinační léčby nulový, u monoterapie atorvastatinem se vyskytl u jednoho z 927 pacientů (7). Pro osoby v největším riziku jsou nyní doporučovány hodnoty LDL-cholesterolu nižší než 1,8 mmol/l podle NCEP ATP III, respektive nižší než 2 mmol/l podle českých doporučení (tabulka 1) (3, 6, 12).

## Metodika

Výběr a sledování cílových pacientů probíhalo v kardiologické ambulanci kardiologické kliniky s komplexním spektrem invazivních diagnostických a terapeutických metod. V období od ledna 2007 do srpna 2007 bylo zařazeno celkem 66 pacientů s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční nebo ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, již léčených statiny a nedosahujících hodnot LDL-cholesterolu pod 2,5 mmol/l. Výběr neměl jiná vylučovací kritéria než kontraindikace léčby se snahou přiblížit výsledky běžné praxi v kardiologické ambulanci. Bylo využito klinické biochemické pracoviště Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem. Byl stanoven cíl k dosažení

změny, a to snížení lipidů v séru, celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, TAG. Hodnoty LDL-cholesterolu byly stanoveny přímým měřením.

Ambulantně byla těmto pacientům již léčenými statiny (simvastatin 40 mg, atorvastatin 20 mg, fluvastatin 80 mg) vyšetřena laboratorní hodnota lipidů v séru, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, označena jako „vstupní“ a následně po odběru byl přidán ke statinu ezetimib 10 mg denně. Při kontrolním vyšetření po 6 až 8 týdnech byla vyšetřena laboratorní hodnota lipidů v séru, označena jako „výsledná“. Při kontrolním vyšetření byl zhodnocen klinický stav pacientů, tolerance, komplikace léčby a compliance pacientů.

K práci jsme využili databázi stávajícího nemocničního informačního systému Clinicom – Care Center. Pacient byl řádně informován, motivován a poučen, s názornou ukázkou dynamiky hodnot tuků v podobě grafu z informačního systému, po edukaci obdržel termín ke kontrolnímu odběru lipidů v séru.

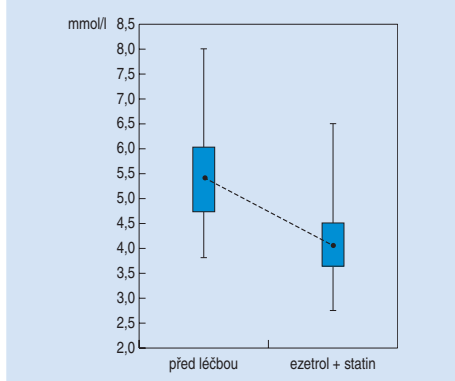
Výsledná data byla zpracována standardní statistickou analýzou. Byly použity statistické testy porovnávací 2 skupiny. Byla zjištěna kontrola normality souboru dat. Dále dle výsledku normality byl použit párový T-test, nebo Wilcoxon Rank Test.

Nulová hypotéza byla testována na 5% hladině významnosti.

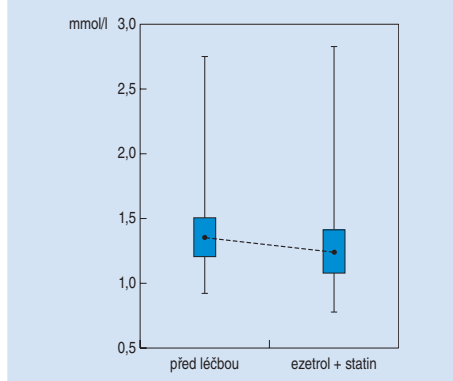
Tabulka 1. Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu

	populace obecně	pacienti bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, kardiovaskulární riziko > 5 %, diabetes mellitus 1. nebo 2. typu s mikroalbuminurií (primární prevence)	pacienti s klinickou prezentací kardiovaskulárního onemocnění (sekundární prevence)
celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l

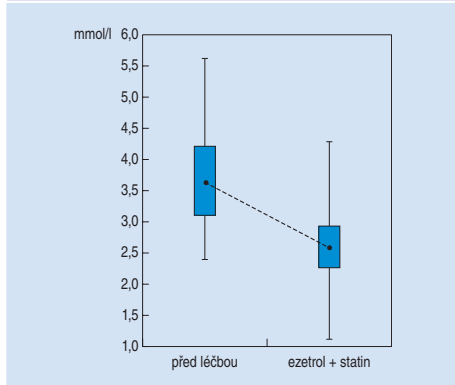
Graf 1. Výsledky změny koncentrací celkového cholesterolu před a po 6–8 týdnech léčby



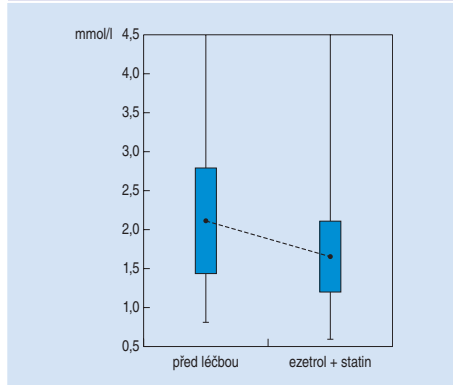
Graf 2. Výsledky změny koncentrací HDL-cholesterolu před a po 6–8 týdnech léčby



Graf 3. Výsledky změny koncentrací LDL-cholesterolu před a po 6–8 týdnech léčby



Graf 4. Výsledky změny koncentrací TAG před a po 6–8 týdnech léčby



## Výsledky

Léčba byla nasazena celkem 66 pacientům, z toho 43 mužům. Většina pacientů, celkem 85 %, měla přítomné kardiovaskulární onemocnění, buď po perkutánní koronární intervenci významné koronární stenózy nebo aortokoronárním bypassu nebo časně po manifestní ischemické chorobě srdeční, 15 % pacientů mělo dle tabulek Score nejvyšší kardiovaskulární riziko. Z vyšetřené skupiny bylo celkem 24 % diabetiků a 8 % aktivních kuřáků.

Před kombinovanou léčbou všichni tito pacienti užívali dlouhodobě statin (simvastatin 40 mg nebo fluvastatin 80 mg nebo atorvastatin 20 mg). Výsledky po 6–8 týdnech kombinované léčby jsou dokumentovány v tabulce 2.

Dle statistické analýzy párovým T-testem bylo snížení cholesterolu o 23 % a LDL-cholesterolu o 30 % statisticky významné,  $p < 0,01$ , i snížení triglyceridů o 12

% bylo statisticky významné ( $p \leq 0,01$ ). Po kombinované léčbě snížení HDL-cholesterolu o 5 % nebylo statisticky významné na 5% hladině významnosti. Pozorovaná změna ve vypočítaném aterogenním indexu nebyla statisticky významná ( $p = 0,079$ ).

Klinický stav pacientů na kombinované léčbě ve sledovaném období byl stabilní, u žádného nedošlo k zhoršení symptomatologie ischemické choroby srdeční, jedna pacientka udávala zlepšení symptomatologie dušnosti. Tolerance léčby byla velmi dobrá, jeden pacient (1,5 % ze sledovaného souboru) netoleroval přidání ezetimibu pro gastrointestinální potíže. Nedošlo k ovlivnění bilirubinu, AST, ALT, GMT, ALP a kreatininu, compliance k léčbě byla rovněž dobrá, pouze čtyři pacienti přerušili léčbu. Po rozboru příčin nižší compliance k léčbě s těmito pacienty vyplynulo, že jim také vadil vyšší počet užívaných tablet. Proto byli tito pacienti převedeni na kombinovanou léčbu formou jed-

né tablety (ezetimib 10 mg, simvastatin 20 mg). Z nich nadále jeden pacient léčbu netoleroval pro celkovou blížie nespecifikovanou subjektivní slabost a byla mu dále ponechána původní dávka statinu.

## Diskuze

Ve sledovaném souboru pacientů s přítomným kardiovaskulárním onemocněním a v nejvyšším kardiovaskulárním riziku jsme ověřili účinnost kombinované léčby ezetimibu a statinu k dalšímu snížení lipidů v séru. U většiny pacientů bylo možné dosáhnout nebo se přiblížit hladině LDL-cholesterolu 2,5 mmol/l a u jedné třetiny našich pacientů bylo reálné se dostat pod 2,0 mmol/l. Cílové hodnoty cholesterolu nebylo možné vždy dosáhnout u osob s výchozím velmi vysokým LDL-cholesterolem.

Naše výsledky s kombinovanou hypolipidemickou léčbou potvrzují další snížení LDL-cholesterolu o 30 %. Statisticky nevýznamně došlo k snížení HDL-cholesterolu, proto jsme vypočetli i AIP (AIP =  $\log [TAG/HDL-C]$ ) aterogenní index plazmy, který podle výzkumů hodnotí aterogenní profil plazmy dle rovnováhy mezi triglyceridy a HDL (5). Nepotvrzení statisticky významného rozdílu AIP v sledované skupině bylo zřejmě pro malý počet pacientů v souboru.

Dle našich zkušeností snaha o agresivní hypolipidemickou léčbu při optimálním využití výhod informačního systému a definované roli zdravotní sestry v kardiologické ambulanci nepřináší významnější časovou náročnost pro kardiologa. Navíc vyjádřená trvalá snaha lékaře o optimální ovlivnění rizikových faktorů a zájem o životní styl pacienta může zvýšit compliance pacienta k léčbě.

## Závěr

Pro kombináční léčbu statin a ezetimib hovoří zřejmě lepší hypolipidemický účinek a příznivější bezpečnostní profil, proto jsme se rozhodli i my pro podání této kombinované léčby u pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční v nejvyšším kardiovaskulárním riziku. Právě tito pacienti by měli mít z léčby největší prospěch (9).

Na uvedeném vyšetřené souboru pacientů jsme si ověřili účinnost této léčby v ambulanci kardiologického oddělení, dobrý účinek na další snížení LDL-cholesterolu, který odpovídá datům

Tabulka 2. Přehled výsledků vyšetření celkového cholesterolu, LDL, HDL a triglyceridů v séru před léčbou a po 6–8 týdnech kombinované hypolipidemické léčby statin a ezetimib

Vyšetření	Počet pacientů	Před plánovanou hypolipidemickou léčbou			Po 6–8 týdnech kombinované léčby			rozdíl /pokles %	statistická významnost rozdílu P value
	n	průměr mmol/l	směrodatná odchylka SD	median	průměr mmol/l	směrodatná odchylka SD	median		
celk. cholesterol	66	5,45	± 1,01	5,50	4,12	± 0,76	4,00	23 %	$p < 0,01$
LDL-cholesterol	66	3,70	± 0,78	3,64	2,56	± 0,63	2,44	30 %	$p = 0,01$
triglyceridy	66	2,26	± 1,49	1,82	1,78	± 1,07	1,53	12 %	$p = 0,01$
HDL-cholesterol	66	1,39	± 0,34	1,30	1,32	± 0,35	1,24	5 %	$p = 0,05$

z publikovaných studií, a dobrou toleranci a spolupráci pacientů.

#### Seznam zkratk:

LDL-cholesterol – low density lipoprotein cholesterol

ICHS – ischemická choroba srdeční

HDL-cholesterol – high density lipoprotein cholesterol

TAG – triglyceridy

AIP – aterogenní index plazmy

AST – aspartát aminotransferáza

ALT – alanin aminotransferáza

GMT – gama glutamyltransferáza

ALP – alkalická fosfatáza

#### MUDr. Antonín Novák

Kardiologická klinika, Masarykova nemocnice  
Krajská zdravotní a. s.  
Sociální péče 12, 400 11 Ústí nad Labem  
e-mail: antonin.novak@mnul.cz

#### Literatura

1. Ballantyne C, Abate N, Juan Z, et al. Dose-comparison study of 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
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndroms. *New Engl J Med* 2004; 350: 1495–502.
3. Cífková R, Býma S, Češka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Supplementum Cor Vasa* 2005; 47: 3–14.
4. de Lemos JS, 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 A-to-Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
5. Dobiašová M, Fröhlich J. The plasma parameter log [TG/HDL-C] as an atherogenic index correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma. *Clinical Biochemistry* 2001; 34: 583–588.
6. Grund SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
7. 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.
8. Mayer O. jr. Je při intenzivní hypolipidemické léčbě v sekundární prevenci vhodnější používat statin ve vysokých dávkách, nebo v kombinaci s ezetimibem. *Cor et Vasa* 2006; 48: 417–419.
9. Nissen SE, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
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: Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness (EASE trial). *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 587–595.
11. 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: IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 294: 2437–2445.
12. Vavřková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiberger T, Pítha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vrablík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor et Vasa*, schválené doporučené postupy, *supplementum*, 2007; 49 (11): 47–60.