

# Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem v léčbě pacienta v sekundární prevenci

## Fixed-combination of rosuvastatin with ezetimibe in the treatment of secondary prevention patient

Martina Vaclová, Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

✉ MUDr. Martina Vaclová, Ph.D. | vaclova.martina@seznam.cz | www.vfn.cz

### Klíčová slova

celkový cholesterol  
cílové hodnoty  
ezetimib  
LDL-cholesterol  
PCSK9 inhibitory  
sekundární prevence  
statin

### Key words

ezetimibe  
LDL-C  
PCSK9 inhibitors  
secondary prevention  
statin  
total cholesterol  
treatment goals

*Doručené do redakcie/*

*Doručeno do redakce/Received*

*14. 9. 2018*

*Prijaté po recenzii/*

*Přijato po recenzii/Accepted*

*1. 10. 2018*

### Abstrakt

Kazuistika uvádí případ pacientky v sekundární prevenci, která byla do Centra preventivní kardiologie VFN odeslána pro nedosahování cílů LDL-cholesterolu v sekundární prevenci i přes maximální možnou terapii.

### Abstract

The case report documents a secondary prevention patients referred to the Centre of preventive cardiology of the GUH in Prague due to persistent elevation of LDL-C levels despite maximum intensity treatment.

## Úvod

Pacientka byla odeslána do Centra preventivní kardiologie Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) svým ošetřujícím kardiologem ke zvážení úpravy terapie dyslipidemie, ev. k nasazení inhibitorů PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typ 9) z důvodu nedosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C) při maximální možné hypolipidemické terapii.

## Anamnéza

Pacientce je 55 let a na jaře roku 2018 prodělala subakutní STEMI (infarkt myokardu s ST elevací) spodní

stěny jako primomaniestaci ischemické choroby srdeční. Pacientka měla bolesti na hrudi od 4. hodiny ranní, během jednoho dne byla potvrzena diagnóza STEMI v okresní nemocnici a druhý den byla provedena koronarografie ve VFN (tedy cca 36 hodin od začátku bolestí na hrudi). Koronarograficky byl zjištěn úplný uzávěr pravé věnčité tepny a provedeno ošetření angioplastikou se zavedením lékového stentu. Echokardiograficky byla potvrzena „snad jen lehká“ hypokineza bazální čtvrtiny spodní stěny, dobrá systolická i diastolická funkce (ejekční frakce 62 %); ostatní echokardiografický nálezy bez významnějších odchylek. Screening cévních změn v jiných lokalizacích (sonografie karo-

tid nebo poměr tlaků kotníků-paže – ankle-brachial index/ABI) nebyl proveden. Pacientka byla propuštěna do domácí péče s kombinační protidestičkovou léčbou kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelem, do terapie byl zařazen betablokátor a inhibitor ACE, doporučena také hypolipidemická léčba, kterou rozebereme níže.

Pacientka má známou smíšenou dyslipidemii od roku 1998 s maximálními hodnotami celkového cholesterolu až k 10 mmol/l a koncentracemi triglyceridů s maximem 4 mmol/l, dle dokumentace bez farmakologické léčby. Od stanovení diagnózy byla střídavě léčena (nikdy ne dlouhodobě) různými statiny v různých spíše nižších dávkách. Intoleranci pro svalové či jiné obtíže dříve nikdy nezaznamenala, léčba byla opakovaně ukončena spíše pro „dobré výsledky“ a nebyla již trvale předepisována. Pacientka je bývalá kuřačka, kouřila od svých 20 do 40 let do 15 cigaret za den. Od roku 2003 nekouří vůbec. Z ostatních rizikových faktorů aterosklerózy: není diabetička, nemá arteriální hypertenzi a má nadváhu s BMI (body-mass index) 27,3 kg/m<sup>2</sup>. Rodinná anamnéza kardiovaskulárních onemocnění není zcela jasná. Rodiče zemřeli ve věku nad 80 let z jiných příčin a 2 bratři zemřeli ve věku 67 a 52 let, ale příčinu úmrtí pacientka nezná. Žádné klinické známky dyslipidemie (arcus lipoides corneae, xantelasma palpebrarum či šlachové xantomy) pacientka nevykazuje. Fenotyp pacientky připouští i diagnózu familiární hypercholesterolemie, jakkoli většinou nevidáme elevaci triglyceridů v takových koncentracích, jak bylo dokumentováno u prezentované pacientky [1]. K posouzení této možnosti bychom potřebovali lépe dokumentovat rodinnou anamnézu, nabízí se případně i vyšetření dětí pacientky a v neposlední řadě i provedení genetického vyšetření. To sice zatím stále neurčí jednoznačnou diagnózu až u 40 % vyšetřených, ale i tak představuje důležitou diagnostickou pomůcku pro určení vhodného léčebného postupu [2].

### Průběh léčby po ukončení hospitalizace

Pacientka byla propuštěna z hospitalizace na kardiologické klinice s medikací rosuvastatin 20 mg, při které dosahovala hodnot lipidogramu: celkový cholesterol (TC) 5,33 mmol/l, triglyceridy (TG) 1,64 mmol/l, HDL-C 1,14 mmol/l a LDL-C 3,45 mmol/l. Ambulantním kardiologem byla léčba navýšena na dávku 40 mg, která však byla pacientkou špatně tolerována pro bolesti svalů celého těla, symetrické, s maximem v oblasti beder a stehenních svalů. Bolesti vznikly do 10 dnů od navýšení terapie a ustoupily po navrácení původní dávky. Dále byla tedy léčba rosuvastatinem ponechána v nejvyšší tolerované dávce 20 mg a posílena o kombinaci s ezetimibem 10 mg z důvodu nedosažení cílové hodnoty LDL-C pro kategorii velmi vysokého kardiovaskulárního (KV) rizika (< 1,8 mmol/l LDL-C).

### Aktuální stav

Recentní výsledky z naší laboratoře při kombinační léčbě rosuvastatinem 20 mg a ezetimibem 10 mg jsou následu-

jící: TC 5,25 mmol/l, TG 4,48 mmol/l, HDL-C 0,89 mmol/l a LDL-C 2,34 mmol/l, apolipoprotein AI 1,08 g/l, apolipoprotein B 1,36 g/l a lipoprotein(a) 4,97 g/l!!! Glykemie byla 4,9 mmol/l a kreatinin 65 μmol/l. Vzhledem k vysoké hladině triglyceridů je výpočet LDL-C dle Friedewaldovy rovnice nespolehlivý. Proto je lépe zahrnout do rozvahy o pacientčině riziku spíše apolipoprotein B, jehož hladina je vysoká, non-HDL-C, jehož koncentrace je rovněž zvýšena: 4,36 mmol/l. Navíc u nemocné dokumentujeme velmi výrazně zvýšenou koncentraci lipoproteinu(a), který dále zvyšuje míru KV-rizika. Z výše uvedeného vyplývá, že pacientka, i přes své jednoznačně velmi vysoké riziko, nespĺňuje toho času kritéria k zahájení léčby PCSK9 inhibítorem [3]. Přesto však nedosahuje cílových hodnot pro léčbu pacientů v sekundární prevenci. Problémem se jeví elevace triglyceridů, která byla již v minulosti opakovaně přítomna. Jediná hladina triglyceridů v normě (1,64 mmol/l) byla zaznamenána na konci hospitalizace na koronární jednotce. Ostatní měření triglyceridů vždy vykazovala elevace hladin nad normu 1,7 mmol/l. Pacientka je poučena o dietních opatřeních, popírá nadužívání alkoholických či slazených nápojů, nadváha s BMI 27 kg/m<sup>2</sup> je stabilní, v poslední době se hmotnost nezvýšila.

Dalším postupem je nahrazení rosuvastatinu a ezetimibu fixní kombinací (lékem Delipid plus 20/10 mg), od které očekáváme lepší adhezenci k léčbě a zlepšení výsledku léčby. Přestože pacientka uvádí pravidelné užívání medikace, zjednodušení farmakoterapie vždy zvyšuje šanci na dosažení lepších výsledků léčby, jak jsme se opakovaně poučili například z fixních kombinací v léčbě hypertenze [4]. Opakovaně detekované zvýšení koncentrací triglyceridů signalizuje elevaci tzv. remnantních částic. V jejich složení dominují triglyceridy, ale s ohledem na fakt, že jejich velikost připouští penetraci endoteliální bariérou (při konformaci vhodné pro interakci s adhezivními molekulami na endoteliálním povrchu), stávají se důležitými dodavateli cholesterolu pro růst aterosklerózy [5]. Hladiny triglyceridů tak identifikují nemocné se zvýšenou koncentrací aterosklerogenního remnantního cholesterolu, který v běžné laboratorní praxi není snadné přímo měřit. Jako marker zmnožení této lipoproteinové frakce používáme non-HDL-C. Ten je u pacientky také významně zvýšen. Non-HDL-C aktuálně představuje sekundární léčebný cíl a v kategorii nejvyššího cévního rizika, kam spadá i popisovaná pacientka, by neměl přesáhnout hodnotu 2,6 mmol/l [3]. Při pohledu na poslední (výše uvedený) lipidogram při léčbě vidíme, že koncentrace non-HDL-C aktuálně dosahuje 4,34 mmol/l. V tomto ukazateli se tedy pacientka doporučeným hodnotám vzdaluje ještě významně více, nežli v parametru LDL-C. Jaký tedy zvolit další postup?

Za 3 měsíce po zahájení léčby dokumentujeme následující hodnoty lipidogramu: TC 4,52 mmol/l; TG 2,8 mmol/l; HDL-C 0,98 mmol/l; LDL-C (výpočet) 2,27 mmol/l; apoB 1,02 g/l; non-HDL-C 3,54. Zavedení fixní kombinace léčiv tedy přineslo zlepšení, ačkoli dávkování jednotlivých složek zůstalo zachováno. Za zásadní považujeme pokles koncentrací

trance apoB o 25 %. Tolerance léčby pacientkou byla velmi dobrá.

Jistě musíme provést opatření k udržení dosaženého zlepšení kontroly hypertriglyceridemie. Doporučené postupy i klinická praxe potvrzují, že nejdůležitější je posílení režimových opatření a kontrola faktorů zhoršujících metabolismus na triglyceridy bohatých částic (typicky inzulinová rezistence a hyperglykemie, kontrola hmotnosti). Z hlediska farmakoterapie můžeme volit různé postupy. Posílit medikaci, která povede k poklesu non-HDL-C. Využíváme kombinaci maximální dávky statinu s ezetimibem. V tomto směru tedy šanci na intenzifikaci léčby u komentované pacientky nenajdeme. Dalším možností zůstává ke zvážení léčba trojkombinací s fenofibrátem. Tento postup nemá oporu ve výsledcích velkých klinických studií, ale lze jej v individuálním případě v kontextu vysokého cévního rizika za předpokladu pečlivé monitorace pacienta využít [6]. Další možnosti (použití vysokých dávek omega-3-mastných kyselin, využití „lipidového“ efektu metforminu či pioglitazonu při zlepšení inzulinové rezistence apod) patří mezi méně běžné postupy.

## Diskuse

Tato kazuistika dokumentuje, že přístup k pacientům s vysokými vstupními hodnotami a potřebou výrazného snížení plazmatických hladin aterogenních lipidů není vždy jednoduchý. I přes širokou paletu statinů a jiných léků, které můžeme k ovlivnění těchto poruch použít, není uspokojivý výsledek s dosažením cílových hodnot LDL-C zaručen. Obecně lze říci, že upřednostňujeme vysoce účinné statiny (atorvastatin a již zmíněný rosuvastatin) ve vysokých dávkách (nejméně atorvastatin 40 mg a rosuvastatin 20 mg), tedy tzv. vysoce intenzivní statinovou terapií [7]. Oba dva statiny mají výhodu ve své vysoké účinnosti a studiemi prokázané bezpečnosti. Po využití maximálních tolerovaných dávek vysoce účinných statinů (atorvastatin a rosuvastatin) zvažujeme na základě hodnot lipidogramu zavedení kombinace s ezetimibem, který dále podpoří snížení koncentrace LDL-C cca o 20 % pod hodnotu dosaženou monoterapií statinem. Fixní kombinace statin a ezetimib se zavádí až po zahájení terapie kombinací volnou, tak aby bylo možno dávky upravovat a v případě potřeby léky vysadit, ověřit snášenlivost jednotlivě apod. Na druhé straně eskalace terapie přidáním ezetimibu k zavedené terapii statinem ve formě fixní kombinace statin + ezetimib bez předchozího použití kombinace volné se jeví jako vhodné a v budoucnosti bychom měli mít tuto možnost klinicky využít (úhradové podmínky zatím tento způsob využití neumožňují). Navíc ezetimib má výborný bezpečnostní profil a nežádoucí účinky a projev intolerance vídáme zřídka nejen v klinických studiích,

ale i v praxi [8]. Až v případě dobré tolerance volné kombinace statinu a ezetimibu je možné a s ohledem na adherenci pacienta vhodné předepsat kombinaci fixní [4]. Za nevýhodu můžeme považovat někdy nedostatečnou informovanost pacientů o složení přípravků, a tím o spektru užívané farmakoterapie. Tu při využití fixních kombinací také méně snadno můžeme upravit; uvedené limity nabývají na důležitosti v případech, že se dostaví nežádoucí účinky a je třeba určit, která složka medikace za ně zodpovídá apod. Pacient také nebývá schopen o své užívané medikaci dostatečně informovat jiného ošetřujícího lékaře a může dojít k záměně při preskripci či k jiným nežádoucím událostem. Přes uvedená omezení jistě výhody fixních kombinací léčiv převažují a jejich využití v oblasti kardiologie má budoucnost. Ezetimib splňuje podmínky pro zařazení do fixní kombinace téměř ideálně: nemá významné lékové interakce se statinem a navíc se používá v uniformním dávkování. Jeho kombinace se statinem představuje doporučenými postupy i klinickou praxí osvědčenou kombinaci k maximálnímu snížení LDL-C za současného příznivého ovlivnění ostatních aterogenních lipoproteinů, a zejména ke snížení rizika aterotrombotických cévních příhod.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416.

## Literatura

1. Vrablík M, Freiburger T, Bláha V et al. [Pracovní skupina České společnosti pro aterosklerózu]. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemií. Hypertenze a KV prevence 2015; 4(2): 44–48.
2. Tichý L, Fajkusová L, Zapletalová L et al. Molecular Genetic Background of an Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in the Czech Republic. *Physiol Res* 2017; 66(Suppl 1): S47-S54.
3. Vrablík M, Piňha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *AtheroRev* 2017; 2(3): 185–193.
4. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1147–1152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>>.
5. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 427–436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>>.
6. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidemie. 2. vyd. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978–80–7345–503–3.
7. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun; 129(25 Suppl 2): S1-S45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>>. Erratum in *Correction*. [Circulation. 2015]Circulation 2014; 129(25 Suppl 2): S46-S48.
8. Vrablík M, Šatný M, Laštůvka J. Ezetimib v léčbě diabetické dyslipidemie. *DMEV* 2018; 21(2): 71–74.