

Hypolipidemika a cílové hodnoty lipidů

MUDr. Ondřej Kyselák¹, prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.^{1,2}

¹Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika; Biochemický ústav, Lékařská fakulta MU Brno

Hypolipidemika jsou jedny z celosvětově nejvíce předepisovaných léčiv. V roce 2016 vyšla nová odborná doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi a také nová společná doporučení ESC a EAS (Evropské společnosti pro aterosklerózu) pro management dyslipidemií, ve kterých se objevilo několik změn oproti předchozí verzi doporučení. Jde například o změny v kategorizaci pacientů do jednotlivých skupin kardiovaskulárního rizika a některé změny v cílových hodnotách LDL-cholesterolu. Dosahování těchto cílových hodnot, které je většinou velmi obtížné či nemožné u pacientů s familiární hypercholesterolemií, by měl usnadnit příchod velmi účinné skupiny hypolipidemik, PCSK9 inhibitorů.

Klíčová slova: dyslipidemie, kardiovaskulární onemocnění, LDL cholesterol, triglyceridy, statiny, PCSK9 inhibitory.

Hypolipidemic treatment and target values of lipids

Hypolipidemics are one of the most frequently prescribed drugs in the world. Last year, the updated guidelines were released: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice by European Society of Cardiology (ESC) and ESC/EAS (European Atherosclerosis Society) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Both of them contain changes mainly in estimation of individual cardiovascular risk and target levels of LDL-cholesterol. Targeting these goals is usually very difficult and often impossible in patients with familial hypercholesterolemia. PCSK9 inhibitors are a new and very potent hypolipidemics that should make target LDL-cholesterol levels reachable.

Key words: dyslipidemia, cardiovascular diseases, LDL cholesterol, triglycerides, statins, PCSK9 inhibitors.

Úvod

Hyperlipidemie patří mezi nejčastější metabolická onemocnění v populaci rozvinutých zemí. Zvýšená hladina LDL cholesterolu (LDL-CH) je jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních (KV) onemocnění, především ischemické choroby srdeční či infarktu myokardu. Bylo prokázáno, že léčba statiny, která vede ke snížení LDL-CH o 1 mmol/l, vede k poklesu rizika vzniku KV příhod o 20–25 % (1). Tento jednoznačný benefit ze snižování LDL-CH odráží také vzrůstající preskripce hypolipidemik u nás i ve světě. Mezi lety 2003–2012 vzrostl ve Spojených státech počet lidí ve věku 40 a více let užívajících léky na snížení cholesterolu z 20 na 28 %. Také preskripce statinů, které jsou

lékem první volby ke snížení LDL-CH, vzrostla ve sledovaném období z 18 na 26 % (mezi roky 2011–2012 je v USA užívalo 93 % všech dospělých léčených pro hypercholesterolemii) (2). V ČR je nyní statiny léčen přibližně milion nemocných.

Cílové hodnoty lipidů a kategorizace rizika

V roce 2016 vydala Evropská kardiologická společnost (ESC) ve spolupráci s Evropskou společností pro aterosklerózu (EAS) společná doporučení pro management dyslipidemií (3), která se od doporučení předchozích z roku 2011 (4) liší mimo jiné i v cílových hodnotách LDL-CH. Ve stejném roce také vyšla odborná doporučení

ESC pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi (5). V obou jmenovaných doporučeních je k výpočtu KV rizika i nadále doporučeno použití tabulek SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) a zůstávají i 4 kategorie rizika. Cílové hodnoty jsou však již pouze pro LDL-CH (dříve byly stanoveny i pro cholesterol celkový). Jako sekundární cílové parametry lze použít také apolipoprotein B a non-HDL cholesterol. Tyto parametry jsou vhodné zejména u pacientů s hypertriglyceridemií.

Pro nízké a střední KV riziko (riziko dle tabulek SCORE ≥ 1 a < 5 %), kam mohou být nyní zařazeni i mladí diabetici 1. typu bez dalších hlavních rizikových faktorů (kouření, závažná hypertenze či hypercholesterolemie) a bez

orgánového poškození, zůstaly cílové hodnoty LDL-CH nezměněny (< 3,0 mmol/l) (3, 5).

V kategorii vysokého KV rizika se cílová hodnota LDL-CH z původních < 2,5 mmol/l (4), změnila na < 2,6 mmol/l (3). Pokud je výchozí koncentrace LDL-CH bez léčby mezi 2,6 a 5,2 mmol/l, měl by být LDL-CH snížen alespoň o 50%. Vysoké KV riziko by mělo být podle nových doporučení přiřazeno následujícím pacientům v primární prevenci aterosklerotického KVO (AS KVO): diabetici 1. i 2. typu bez orgánového poškození a bez dalších hlavních rizikových faktorů (hypertenze, hypercholesterolemie, kouření), pacienti s chronickým renálním onemocněním s glomerulární filtrací mezi 0,5 a < 1 ml/s/1,73 m², pacienti se závažnou hypertenzí (≥ 180/110 mmHg) či hypercholesterolemií > 8 mmol/l (především pacienti s familiární hypercholesterolemií) a osoby s rizikem dle tabulek SCORE ≥ 5 a < 10% (3).

Cílové hodnoty LDL-CH pro pacienty ve velmi vysokém KV riziku se nemění (< 1,8 mmol/l). Je-li však výchozí koncentrace LDL-CH bez hypolipidemik v rozmezí 1,8–3,5 mmol/l, opět platí, že bychom měli statinovou léčbou snížit LDL-CH alespoň o 50% (3). Kategorie velmi vysokého rizika náleží pacientům s manifestním AS KVO, dále diabetikům 1. i 2. typu s orgánovým poškozením nebo s přítomností dalšího hlavního rizikového faktoru (kouření, závažná hypertenze či závažná hypercholesterolemie), pacientům s chronickým renálním onemocněním s GF < 0,5 ml/s/1,73 m² a pacientům s rizikem dle tabulek SCORE ≥ 10% (3).

Hypolipidemika

Hypolipidemika jsou indikována u pacientů ve vysokém a velmi vysokém riziku fatální kardiovaskulární příhody, součástí farmakoterapie mají být vždy i změny životního stylu (nefarmakologický přístup). Pro přehled uvádíme pouze hypolipidemika, která byla schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Statiny

Lékem první volby pro pacienty s hypercholesterolemií jsou statiny, které snižují v hepatocytech syntézu cholesterolu. Deplece intracelulárního cholesterolu vede k „up regulaci“ LDL receptorů (LDLR) na povrchu jaterních buněk, čímž se zvýší clearance LDL částic z krevního

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL cholesterolu dle ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias (2016)

Cílové hodnoty LDL-CH (pacienti v nízkém a středním KV riziku)	< 3 mmol/l
Cílové hodnoty LDL-CH (pacienti ve vysokém KV riziku)	< 2,6 mmol/l nebo snížení alespoň o 50%, pokud byla výchozí hodnota LDL-CH bez hypolipidemik mezi 2,6 a 5,2 mmol/l
Cílové hodnoty LDL-CH (pacienti ve velmi vysokém KV riziku)	< 1,8 mmol/l nebo snížení alespoň o 50%, pokud byla výchozí hodnota LDL-CH bez hypolipidemik mezi 1,8 a 3,5 mmol/l

oběhu (6). Monoterapie statinem je z hlediska dosahování velmi nízkých cílových hodnot LDL-CH často nedostatečná, dalšího poklesu LDL-CH lze dosáhnout jeho kombinací s ezetimibem. Statiny lze použít v kombinaci s nefarmakologickou léčbou i u dětských pacientů ve věku 8–10 let s familiární hypercholesterolemií (FH) (7). Nežádoucí účinky statinů mohou být nejčastěji svalové bolesti a svalová slabost, některé statiny mohou mírně zvyšovat hodnoty glykemie.

Ezetimib

Ezetimib (Ezetrol®) blokuje ve střevě tzv. Niemann – Pick C1-like 1 protein (NPC1L1) a omezuje tak resorpci cholesterolu ze střevního lumen. Lze jej použít u pacientů, kteří statiny netolerují, ale v monoterapii je málo účinný. U pacientů léčených ezetimibem v monoterapii byl zaznamenán signifikantní pokles koncentrace cholestanolu (markeru cholesterolové absorpce), nicméně došlo k nárůstu hodnot cholesterolu, markeru cholesterolové syntézy (8). Ezetimib je proto určen především do kombinace se statiny, které reaktivně zvýšení syntézy cholesterolu v játrech blokují. Účinnost této kombinace prokázala i studie IMPROVE-IT. U pacientů s již prodělanou akutní koronární příhodou došlo přidáním ezetimibu ke statinu ke snížení LDL-CH o dalších 24%. Oproti pacientům s kombinací simvastatin + placebo, skupina pacientů léčená simvastatinem s ezetimibem navíc dosáhla signifikantního snížení rizika KV příhod (9). Pro zvýšení adherence pacientů k léčbě je k dispozici na trhu fixní kombinace atorvastatinu s ezetimibem (Zoletorv®), či simvastatinu s ezetimibem (Inegy®). Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem zatím k dispozici není.

Fibráty

Fibráty působí jako aktivátory tzv. PPAR-α (peroxisome proliferator-activated receptor-α) a ovlivňují tak především metabolismus triglyceridů (TG) a HDL cholesterolu (HDL-CH) (10). Snižují plazmatickou hladinu TG inhibicí jejich syntézy a zvýšením jejich clearance. Indukují

β-oxidaci mastných kyselin, čímž snižují jejich dostupnost pro syntézu TG a tedy i pro sekreci VLDL částic (lipoproteinů s velmi nízkou hustotou) (11, 12), ve kterých jsou TG hojně zastoupeny. Dále stimulují aktivitu lipoproteinové lipázy, která TG odbourává (13). Jediným doporučeným fibrátem, který má za sebou klinické intervenční studie s průkazem ovlivnění kardiovaskulárních cílů jak v monoterapii (14), tak i v kombinaci se statinem (15), je fenofibrát. Monoterapie fenofibrátem snižuje sérové hladiny TG přibližně o 20–50% (16) a snižuje mírně i LDL-CH. Posouvá poměr malých denzních, silně proaterogenních LDL částic ve prospěch těch velkých (17), které vykazují vyšší afinitu k LDLR a jsou tak snadněji odstraňovány z krve. U diabetiků fenofibrát snižuje riziko diabetické mikroangiopatie (18). Fenofibrát (Lipanthyl®) je indikován především do kombinace u pacientů léčených statiny, kteří dosáhli cílových hodnot LDL-CH, ale přetrvává u nich hypertriglyceridemie. Z kombinace statinu s fibrátem profitují stran KV rizika především pacienti s vysokými TG a nízkým HDL-CH (15). Kombinační léčba fenofibrátu se simvastatinem měla stejný výskyt nežádoucích účinků jako monoterapie simvastatinem. Na trhu je k dispozici fixní kombinace fenofibrátu se simvastatinem (Cholib®).

Pryskyřice

Pryskyřice ve střevě váží žlučové kyseliny a přerušují tak jejich enterohepatální oběh. Deplece žlučových kyselin zvyšuje v hepatocytech jejich novotvorbu z cholesterolu. Zvýšená poptávka po cholesterolu vede k „up regulací“ LDLR, čímž dochází k poklesu koncentrace LDL-CH v krvi (19). Vzhledem ke špatné toleranci pryskyřic a jejich nežádoucím účinkům ze strany gastrointestinálního traktu (nadýmání, nevolnost), je jejich použití omezené. V ČR je dostupný pouze cholestyramin (Vasosan P®), který lze indikovat především u dětí s familiární hypercholesterolemií (20) a je také jediným hypolipidemikem, které lze použít u těhotných žen léčených pro FH (21).

Inhibitory PCSK9 (PCSK9-I)

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin typu 9 (PCSK9) představují novou a vysoce účinnou léčbu ke snížení LDL-CH. Alirocumab (Praluent®) a evolocumab (Repatha®) jsou plně humanizované monoklonální protilátky proti molekule PCSK9, která je klíčovým mechanismem v regulaci počtu LDLR a tím i ke vstupu LDL částic do jaterní buňky. LDLR „označené“ touto molekulou jsou po vazbě LDL částice a endocytóze do nitra jaterní buňky degradovány – nemohou se vrátit zpět na povrch buňky a vázat další LDL částici. Alirocumab a evolocumab se naváží na PCSK9 a znemožní vazbu PCSK9 na LDLR, které pak mohou opakovaně recirkulovat do buněčné membrány jaterní buňky a vázat další LDL částice. PCSK9-I tedy zvyšují množství funkčních LDLR a tedy i clearance LDL částic. Jejich použitím lze snížit hladinu LDL-CH v průměru o 50–60% (22). Vliv evolocumabu na výskyt KV příhod byl předmětem studie FOURIER, do které bylo zařazeno více jak 27 000 pacientů s klinicky definovaným aterosklerotickým KVO (prodělaný infarkt myokardu, non-hemoragická CMP, nebo symptomatické onemocnění periferních tepen) a s koncentrací LDL-CH při statinové léčbě 1,8 mmol/l nebo vyšší. Ti byli randomizováni do dvou skupin (statin + evolocumab 140 mg každé 2 týdny nebo 420 mg

každé 4 týdny versus placebo v subkutánních injekcích). Primárním cílem studie byl výskyt úmrtí na KVO, výskyt infarktu myokardu, CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizace. Ve skupině pacientů léčených statinem s evolocumabem bylo dosaženo průměrných hodnot LDL-CH 0,78 mmol/l (23). Výsledky studie FOURIER potvrdily, že přidání evolocumabu ke statinu významně snížilo riziko KV příhod u pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním (23).

Pokud se jedná o výskyt nežádoucích účinků, nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi evolocumabem a placebem v dopadu na neurokognitivní funkce, svaly či nově vzniklý diabetes mellitus (23). Výskyt lokálních reakcí v místě vpichu je málo častý (2,1% u evolocumabu vs. 1,6% u placeba) (23). PCSK9-I jsou určeny především do kombinace se statiny u pacientů spadajících do kategorie velmi vysokého KV rizika, u kterých nebylo dosaženo cílové hodnoty LDL-CH na statinové léčbě (event. kombinací statin + ezetimib). Jde zejména o pacienty v sekundární prevenci a pacienty s familiární hypercholesterolemií. Aplikace léku v předplněných injekčních perech je pro pacienty velmi jednoduchá a komfortní. V ČR ale zatím PCSK9-I nemají stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Potravinové doplňky

Ke snížení hladiny TG přispívá i terapie omega-3 mastnými kyselinami v dávce 2–4 g denně (kyselina eikosapentaenová a dokosahexaenová) (3).

Kombinační léčba

Vedle již zmíněných fixních kombinací statinu s fibráty či statinu s ezetimibem je na trhu dostupná i kombinace statinu s antihypertenzivou: Lipertance®, což je trojkombinace atorvastatinu, amlodipinu a perindoprilu v jedné tabletě.

Závěr

Dyslipidemie zaujímá v rozvinutých zemích jedno z předních míst na žebříčku rizikových faktorů pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Základem populačního přístupu nadále zůstává nefarmakologická léčba (změny životního stylu). U nemocných ve vysokém a velmi vysokém riziku s vyšší než cílovou hodnotou LDL-CH je indikována farmakoterapie hypolipidemiky. Základními léky zůstávají statiny (ev. v kombinaci s ezetimibem), v nejbližší budoucnosti k nim přibudou PCSK9-I jako velmi potentní, LDL-CH snižující biologická léčba. Cílové hodnoty LDL-CH stanovené nejnovějšími doporučeními ESC/EAS pro pacienty v nejvyšším riziku však zůstávají pro pacienty s těžkými formami hypercholesterolemie i při intenzivní hypolipidemické terapii často stále obtížně dosažitelné.

LITERATURA

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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: 1670–1681.
- Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, et al. Prescription Cholesterol-lowering Medication Use in Adults Aged 40 and Over: United States, 2003–2012. US National Center for Health Statistics, Division of Health and Nutrition Examination Surveys, 2014. Zdroj dostupný z: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db177.pdf>.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)*. *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.
- Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, 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: 1769–1818.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016; 37: 2315–2381.
- Duriez P. Mechanisms of actions of statins and fibrates. *Therapie*. 2003; 58(1): 5–14.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425–2437.

- Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes. *The Journal of Medical Investigation* Vol. 58 2011.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
- Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, Milionis HJ. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 525–539.
- Minnich A, Tian N, Byan L, Bilder G. A potent PPARalpha agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280(2): E270–E279.
- Hahn SE, Goldberg DM. Modulation of lipoprotein production in Hep G2 cells by fenofibrate and clofibrate. *Biochem Pharmacol*. 1992; 43(3): 625–633.
- Desager JP, Horsmans Y, Vandenplas C, Harvengt C. Pharmacodynamic activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase, and pharmacokinetic parameters measured in normolipidaemic subjects receiving ciprofibrate (100 or 200 mg/day) or micronised fenofibrate (200 mg/day) therapy for 23 days. *Atherosclerosis*. 1996; 124 Suppl: S65–S73.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9,795 Individuals With Type 2 Diabetes and Various Components of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
- Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardio-

- vascular Risk in Diabetes) Lipid Trial. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 2): S107–S108.
- Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med*. 1987; 83(5B): 50–59.
- Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, et al. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(6): 763–772.
- Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, et al. Fibrates and microvascular complications in diabetes – insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(5): 537–552.
- Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S, et al. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(Suppl 1): S53–58.
- Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(2): 76–81.
- Mombelli R, Mombelli G. Familial Hypercholesterolemia and Pregnancy: Risk and Management. *Obstet Gynecol cases Rev* 2015; 2: 8.
- Wayne TF. Jr. PCSK9 inhibitors in the current management of atherosclerosis. *Arch Cardiol Mex*. 2016 Dec 27.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376; 18, May 4, 2017.