Současný pohled na léčbu pacientů s metabolickým syndromem

Na XXI. kongresu České internistické společnosti, který se konal v polovině října 2014 v Brně, vzbudil velký zájem blok přednášek věnovaných metabolickému syndromu, který pořádal Český institut metabolického syndromu, o. p. s. Přednášejícími byli prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. (*Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, LF Plzeň UK v Praze a FN Plzeň*), prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc. (*II. interní klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno*) a prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. (*II. interní klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno*).

V léčbě dyslipidemií jsou nutné dostatečné dávky statinů, přínosem je kombinace statinu s ezetimibem

Prof. Rosolová ukázala na výsledcích studie EUROASPIRE, že léčbu statiny indikují lékaři často v nedostatečných dávkách. To brání dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu a účinné prevenci kardiovaskulárního (KV) rizika. Reziduální riziko ovšem přetrvává i u části pacientů s dostatečnou dávkou statinu. Zde prof. Rosolová doporučila kombinaci statinů s ezetimibem, u níž bylo prokázáno nejen snížení lipemie, ale i zlepšení parametrů metabolismu glukózy. Tato kombinace by tedy mohla být vhodná pro pacienty s metabolickým syndromem (MS), obezitou a diabetem (DM). Očekávané výsledky studie IMPROVE-IT ukážou vliv této kombinace na KV morbiditu a mortalitu pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS).

Evropská doporučení pro farmakologickou léčbu hypercholesterolemie uvádějí na prvním místě s úrovní doporučení IA statiny, a to až v nejvyšší doporučené nebo v nejvyšší tolerované dávce pro dosažení cílové hodnoty lipidů (tabulka 1).

Mezinárodní studie EUROASPIRE, do které jsou zahrnuti i pacienti z ČR, ukázala během čtyř průzkumů v období 1995–2013 pokles průměrných koncentrací non-HDL cholesterolu, kterého bylo dosaženo díky stále častější indikaci statinů. V letech 2006–2007 užívalo statiny téměř 80 % pacientů, ovšem bylo zjištěno, že jakýkoliv statin je předepisován nejčastěji v dávce 20 mg, což znamená časté podávání. Z důvodu podávání nedostatečných dávek není často dosaženo cílových hodnot lipidů, nedostatečně je sníženo KV riziko a nevyužijí se pleiotropní účinky statinů.

V případě intolerance statinů, kdy není možné podávat dostatečně vysoké dávky, nabízejí doporučení přidání kyseliny nikotinové, která ale v ČR není k dispozici, přidání pryskyřic, které je u nás administrativně náročnější a spoje-

né s nižší tolerancí, nebo kombinaci s inhibitorem absorpce cholesterolu – ezetimibem. Svého účinku dosahuje ezetimib bloádou receptorů nutných pro vstřebávání cholesterolu. Vzhledem k tomu, že organismus reaguje zvýšením syntézy cholesterolu v játrech, je velmi přínosná kombinace ezetimibu se statiny. Přidání ezetimibu ke statinu v jednom kroku je jednodušší než titrace statinu k účinné dávce až ve třech krocích. Kombinace ezetimibu se statinem snižuje LDL cholesterol prokazatelně více než samotný statin. Metaanalýza 27 studií (n > 21 000) potvrdila pokles LDL cholesterolu o 15 %, non-HDL cholesterolu o 13 % a triglyceridů (TG) o 5 % při kombinaci statin + ezetimib. Zda může mít tato kombinace vliv i na KV mortalitu a morbiditu pacientů, ukáže právě probíhající studie IMPROVE-IT zahrnující 18 000 pacientů po AKS, která porovnává simvastatin (40 mg) s kombinací simvastatin (40 mg) + ezetimib (10 mg).

Jak také ukázala studie EUROASPIRE, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) se zvyšuje průměrný věk, body mass index (BMI) a prevalence DM. Je zřejmé, že přetrvává významné reziduální riziko, což dokládá absence změny parametru nazvaného hypertriglyceridemický pas (TG > 2 mmol/l + pas ≥ 90 cm u mužů/85 cm u žen, surogát MS) nebo tzv. aterogenního indexu plazmy – AIP = log (TG/HDL cholesterol). Podle výsledků posledních studií by mohl ezetimib toto reziduální riziko snižovat. V japonské, placebem kontrolované studii vedla šestiměsíční léčba 10 mg ezetimibu nejen k poklesu LDL cholesterolu a TG a k vzestupu HDL cholesterolu, ale i ke snížení objemu viscerálního tuku provázenému zvýšením adiponektinu a inzulinové senzitivity. Ve druhé japonské studii s pacienty s MS s vysoce kalorickou tučnou stravou snížil ezetimib kromě LDL cholesterolu a TG také koncentraci apo B, apo B48, glykemii nalačno a zakalení plazmy (chylomikra) (obr. 1). Porovnání vysoké dávky simvastatinu (80 mg) s kombinací nízkých dávek simvastatinu (10 mg) a ezetimibu (10 mg) u pacientů s MS (studie PANACEA) ukázalo srovnatelný vliv na endoteliální dysfunkci. Zajímavé jsou také výsledky kombinace fenofibrátu s ezetimibem, které ukázaly významně

Tabulka 1 – Cílové hodnoty lipidů

	Obecná populace	Vysoké KV riziko	Velmi vysoké KV riziko
Celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 4,5 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL cholesterol	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 1,8 mmol/l
U hypertriglyceridemie nebo smíšené dyslipidemie			
Non-HDL cholesterol	< 3,8 mmol/l	< 3,3 mmol/l	< 2,8 mmol/l
Apo B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l

Před léčbou ezetimibem

Po léčbě ezetimibem

Obr. 1 – Vzhled krevních vzorků po tučném jídle před léčbou ezetimibem 10 mg/den a po ní

větší snížení LDL cholesterolu v porovnání s monoterapií každým z léků.

Jak uzavřela prof. Rosolová, hlavním cílem léčby dyslipidemií je snížení KV i metabolického rizika. Současným terapeutickým trendem jsou kombinace hypolipidemik a personalizovaná léčba

Kardiovaskulární přínos statinů mnohonásobně převyšuje jejich možná rizika

Prof. Soška poukázal na to, že přínos léčby statiny v podobě snížení KV morbidity a mortality mnohonásobně převyšuje rizika této léčby, jako je zvýšení glykemie nebo myopatie. Připomněl, že podle řady studií jsou statiny jedny z nejbezpečnějších léků a snižují KV riziko i u pacientů s MS a DM.

Jednou z obav při léčbě statiny může být riziko rozvoje DM. Jedna z klinických studií prokázala, že k nárůstu glykemie dochází v průběhu času nezávisle na léčbě statiny. U nediabetiků znamenalo podávání statinů nárůst zvýšení glykemie o 0,1 mmol/l, u osob s diabetem o 0,4 mmol/l ve srovnání s těmi, kteří statiny neužívali. Riziko rozvoje DM je podle studie JUPITER při léčbě rosuvastatinem zvýšeno pouze u osob s prediabetem, MS a obezitou (o 28 %). Ukázalo se však, že léčba statiny rozvoj DM pouze urychluje ve srovnání s těmi, kteří statiny neužívali. To vše je nutné porovnat s významným snížením KV mortality a morbidity při léčbě statiny.

Další obavou při léčbě statiny může být myopatie. Ta je charakterizována svalovými bolestmi a/nebo zvýšením hodnoty kreatinkinázy (CK). Prof. Soška upozornil, že většina případů zvýšení CK nesouvisí s léčbou statiny. Hodnotu CK může zvýšit velká fyzická zátěž, endokrinní poruchy (hypotyreóza), alkohol, některé léky (kortikosteroidy, beta-blokátory, antibiotika, cimetidin, ciclosporin) nebo lékové interakce (léky zvyšující koncentraci statinů: blokátory kalciových kanálů, antiarytmika, makrolidová antibiotika, azolová antismykotika, imunosupresiva), ale i chirurgický zákrok nebo zánětlivá onemocnění. Při symptomatické myopatii u pacienta léčeného statiny je nutné pátrat i po jiné příčině nebo spouštěcích faktorech a poté provést terapeutický test s přerušením a opětovným zahájením podávání statinů. Myopatie se často již znovu neobjeví. Při asymptomatickém zvýšení CK rovněž pátráme po příčině a provádíme opakovanou kontrolu koncentrace CK. Léčbu statiny přeručíme, až pokud

je koncentrace CK zvýšena více než pětinašobně ve dvou po sobě následujících odběrech. Opět po opakovaném zahájení podávání statinů již ke zvýšení CK často nedochází.

Kardiovaskulární bezpečnost antidiabetik je upřednostňována před snížením glykemie

Prof. Souček se věnoval vlivu inhibitorů DPP-4 (iDPP-4) a inkretinů na KV riziko diabetiků. U iDPP-4 byla dosud prokázána non-inferiorita vůči placebu z hlediska KV bezpečnosti. Velmi nadějně jsou první výsledky s inkretiny, u nichž bylo kromě KV bezpečnosti prokázáno zlepšení stavu u pacientů se srdečním selháním.

Doporučení amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration – FDA) z roku 2008 upřednostňují KV bezpečnost/účinnost antidiabetik před samotným snížením glykemie. Z důvodu vzrůstajících obav v tomto ohledu jsou v současné době podle FDA antidiabetika považována z KV hlediska za poškozující, není-li prokázán opak.

Cílem placebem kontrolované studie EXAMINE bylo zjistit, zda alogliptin nezvyšuje KV riziko. Zahrnovala 5 380 vysoce rizikových pacientů s DM po prodělaném AKS. Ukázala srovnatelný výskyt nejzávažnějších KV příhod u alogliptinu a u placeba po dobu 2,5 roku. Studie SAVOR-TIMI 53 hodnotila KV bezpečnost saxagliptinu u 16 492 diabetiků. Přestože měli pacienti vysoké KV riziko, nevedl saxagliptin v porovnání s placebem ke zvýšenému výskytu KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) a nefatálních ischemických cévních mozkových příhod (CMP). Ze sekundárních sledovaných parametrů byl zjištěn vyšší výskyt hospitalizací z důvodu srdečního selhání. Pětiletá studie s kontinuální infuzí inkretinu naopak ukázala významné zlepšení funkce levé komory, funkčního stavu a kvality života pacientů se závažným srdečním selháním. Analýza klinických studií zahrnující 1 071 diabetiků léčených exenatidem neprokázala zvýšení KV rizika (CMP, IM, KV mortalita, revaskularizace) v porovnání s kontrolními skupinami.

Jak uzavřel prof. Souček, doufejme, že výsledky právě probíhajících klinických studií zaměřených na KV profil inkretinů potvrdí naděje do nich vkládané. Nejblíže je studie TECOS, která hodnotí kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu přidaného k obvyklé léčbě diabetu 2. typu u 14 000 pacientů a při době delší než čtyři roky a jejíž výsledky mají být publikovány v červnu 2015.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová