

Snížení kardiovaskulárního rizika u osob s metabolickým syndromem, diabetem a chronickým onemocněním ledvin

Podle přednášek doc. MUDr. Michala Vrablíka, Ph.D. (*III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha*), prof. MUDr. Milana Kvapila, DrSc., MBA (*Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha*) a prof. MUDr. Václava Monharta, CSc. (*Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN Praha*) prezentovaných v rámci XIX. kongresu České internistické společnosti 26. října 2012 připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Dosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu při metabolickém syndromu: statin vždy, někdy s ezetimibem či niacinem

Vysoké kardiovaskulární riziko osob s metabolickým syndromem (MS) dané kumulací rizikových faktorů je ve většině případů nutné snížit kombinovanou farmakoterapií. Dosažení adekvátní úpravy životního stylu je velmi obtížné. Proto je u pacientů s MS s nedostatečnou kompenzací rizikových faktorů doporučena léčba inhibitorem enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI), metforminem a statinem. Při korekci dyslipidemie je nutné dosáhnout především cílové hodnoty LDL cholesterolu < 2,5 mmol/l. K dosažení této hodnoty je někdy potřebná kombinovaná hypolipidemická léčba zahrnující kromě statinu také ezetimib nebo niacin.

Metabolický syndrom je stav spojený s vysokým rizikem cévních komplikací a rozvoje diabetu. Jeho prevalence v ČR neklesá. Podle údajů z roku 2010 postihuje stále zhruba jednu čtvrtinu ženské a jednu třetinu mužské populace ve věku 25–64 let. S věkem prevalence rychle stoupá. Nejčastější složkou metabolického syndromu je u osob nad 65 let hypertenze, u mladších věkových skupin převažuje dyslipidemie. Cévní systém nemocných postižených MS je nejvíce ohrožen kumulací více rizikových faktorů. Studie INTERHEART zahrnující 15 000 osob s anamnézou infarktu myokardu a stejné množství kontrol ukázala, že zatímco samotná hypertenze zvyšuje riziko kardiovaskulární příhody asi dvojnásobně, při současném výskytu čtyř rizikových faktorů (kouření, hypertenze, diabetes a dyslipidemie) je riziko zvýšeno zhruba dvacetkrát.

Základní intervencí u MS je úprava životního stylu, která je velmi náročná. I při dosažení redukce tělesné hmotnosti dochází pouze k mírné úpravě koncentrace triglyceridů, ostatní lipidové parametry zůstávají téměř nezměněny. U řady pacientů je tak nutné zahájit farmakologickou léčbu. Přínosem pro pacienty s metabolickým syndromem je blokáda systému RAAS (doporučeny jsou ACEI/blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II), antihyperglykemická léčba (metformin) a korekce smíšené dyslipidemie (statiny). Pokud při této léčbě není dosaženo dostatečného zlepšení koncentrací lipidů, doporučují standardy Evrop-

ské společnosti pro aterosklerózu (EAS) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2011 kombinovanou hypolipidemickou léčbu.

Z hlediska zvýšení hodnoty HDL cholesterolu je v kombinaci se statinem nejúčinnější niacin. Výsledky studií ukazují, že pacienti s MS léčení niacinem dosahují významného zpomalení progresu koronární aterosklerózy s menším výskytem kardiovaskulárních příhod než pacienti bez MS bez niacinu. U pacientů bez MS vede podávání niacinu dokonce k regresi koronární aterosklerózy. Poslední z klinických hodnocení zabývajících se touto problematikou (AIM-HIGH) bylo předčasně ukončeno pro nedostatečný efekt. Studie měla řadu metodických nepřesností a interpretace jejích výsledků není jednoduchá. Potvrzení těchto účinků by mohla přinést randomizovaná dvojitě zasklepná studie HPS2-THRIVE. Zahrnuje 25 000 vysoce rizikových pacientů, kteří jsou čtyři roky léčení statinem s přidáním niacinu nebo placebo. Hodnocena je doba do výskytu první klinické příhody (úmrtí, koronární příhoda, CMP, revascularizace). Výsledky očekáváme počátkem roku 2013. Mohly by přinést i odpověď na otázku nepříznivého vlivu niacinu na inzulínovou senzitivitu.

Dalším lékem, který je vhodné přidat do kombinace se statinem při snaze o cílovou hodnotu LDL cholesterolu ≤ 2,5 mmol/l, je ezetimib. Jeho hlavním mechanismem účinku je snížené vstřebávání LDL cholesterolu ve střevě. Zdá se, že střevní sliznice je významným orgánem zodpovědným za dyslipidemii při MS. Ukazuje se, že ezetimib má další příznivé účinky na intestinální metabolismus lipoproteinových částic (snížení postprandiální lipidemie) i samotnou inzulínovou senzitivitu, metabolismus tukové tkáně a další důležité charakteristiky metabolického syndromu. Tyto přídatné metabolické účinky ezetimibu na snížení kardiovaskulárního rizika musí potvrdit kvalitně uspořádaná klinická studie.

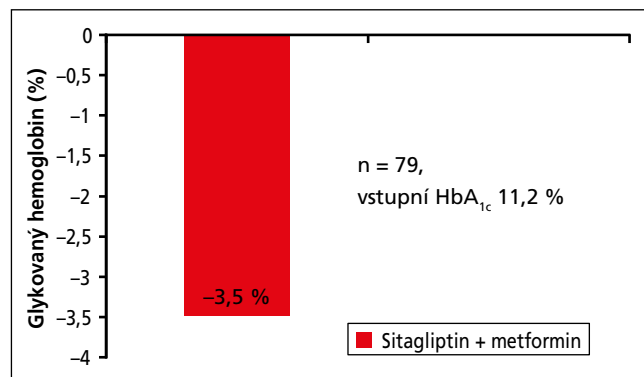
Účast internistů na záchytu a léčbě pacientů s diabetem 2. typu je velmi žádoucí

Vzhledem k rostoucímu počtu diabetiků v České republice je potřeba stále většího zapojení internistů do jejich léčby. Identifikace a zahájení léčby pacientů s diabetem 2. typu jsou snadné a jsou zcela v možnostech internis-

ty. Standardní léčba diabetu zahrnuje dietu a v převážně většině případů farmakoterapii metforminem. Pokud je nutná kombinovaná antidiabetická léčba, je velmi dobrou volbou přidání gliptinu. Důkazy z klinických studií a zkušenosti se sitagliptinem ukazují aditivní účinek metforminu a sitagliptinu na snížení glykovaného hemoglobinu bez nárůstu tělesné hmotnosti a zvýšeného rizika hypoglykemie. Komplexní léčba diabetu zahrnuje také ovlivnění dalších kardiovaskulárních rizikových parametrů. Nutná je kompenzace hypertenze, nejlépe inhibitorem RAAS, a úprava dyslipidemie, především dosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu pomocí statinu. Tato včasná léčba z rukou internisty významně snižuje kardiovaskulární riziko osob s diabetem a může příznivě ovlivnit jejich morbiditu a mortalitu.

Počet diabetiků 2. typu dosáhl podle posledních údajů 825 000. Progredující charakter choroby s rostoucím rizikem mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací vyžaduje včasné vyhledání osob s prediabetem a diabetem. Riziku rozvoje diabetu 2. typu jsou vystaveny osoby nad 45 let s obezitou, hypertenzí, rodinnou zátěží a dyslipidemií, tedy s inzulínovou rezistencí. Jen u malého počtu pacientů je hyperglykemie důsledkem selhávání sekrece inzulínu. Základní terapeutickou intervencí u diabetu 2. typu je *dieta*. Obtíže spojené s jejím dodržováním ovšem většinou vedou k potřebě farmakoterapie. Léčba se standardně zahajuje *metforminem*, který prokazatelně snižuje glykémii i kardiovaskulární riziko. Vždy je nutný individualizovaný přístup k pacientovi. Pacient musí pochopit cíle léčby a terapii akceptovat.

Velmi dobrou volbou při nutné dvojkombinaci nebo trojkombinaci antihyperglykemické léčby jsou inhibitory DPP4 – gliptiny. Gliptiny dosahují svého terapeutického účinku zvýšením endogenní produkce GLP-1 (glukagonu podobný peptid 1). Prvním registrovaným gliptinem s největším počtem publikovaných důkazů a pětiletými zkušenostmi v České republice je *sitagliptin*. Při jeho kombinaci s metforminem u pacientů s velmi vysokou vstupní hodnotou glykovaného hemoglobinu bylo prokázáno jeho snížení až o 3,5 % (obr. 1). V randomizované dvojité zasklepené a placebem kontrolované studii, která trvala 52 týdnů a zahrnovala 1 172 diabetiků 2. typu, byla prokázána srovnatelná účinnost 100 mg sitagliptinu a 5–20 mg glipezidu přidaných k metforminu. Přínosem sitagliptinu bylo v první řadě snížení tělesné hmotnosti na rozdíl od jejího nárůstu u glipezidu, ale také minimální riziko hypoglykemie,



Obr. 1 – Snížení glykovaného hemoglobinu u diabetiků 2. typu za 24 týdnů při kombinaci metformin + sitagliptin

mie, které bylo srovnatelné s placebem a několikanásobně nižší než u glipezidu (4,9 % vs. 32 % pacientů). Z hlediska onemocnění ledvin je možné podávat sitagliptin v plné dávce u všech diabetiků, kteří mohou užívat metformin. Jde o pacienty s clearancí kreatininu $\geq 0,83$ ml/s (1.–3. stadium renální insuficience), tedy 94 % všech diabetiků. U 4. stadia je nutné dávku sitagliptinu snížit. Sitagliptin je indikován k léčbě diabetu nejen v kombinaci s metforminem, ale i v monoterapii (u pacientů, kteří nemohou mít metformin), v kombinaci s deriváty sulfonylurey, pioglitazonem i s inzulínem.

Přítomnost diabetu 2. typu významně zvyšuje kardiovaskulární riziko a potencuje nepříznivý vliv dalších rizikových faktorů. *Léčba diabetiků musí být proto komplexní*. Studie LIFE např. ukázala, že inhibice RAAS losartanem u pacientů s diabetem a hypertenzí účinně snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu. Tento účinek je větší, než by odpovídalo samotnému snížení krevního tlaku. Inzulínová rezistence je také příčinou zvýšeného vyplavování volných mastných kyselin. Dalším rizikovým faktorem u diabetiků je proto dyslipidemie. Možnosti ovlivnění dyslipidemie u diabetu zahrnují podávání statinů, případně v kombinaci s ezetimibem, fibrátem nebo niacinem. Podle studie HPS dosažení celkové koncentrace LDL cholesterolu při léčbě simvastatinem významně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod. Kombinovaná *léčba dyslipidemie* vede u diabetiků k podstatnému snížení LDL cholesterolu, triglyceridů a zvýšení HDL cholesterolu.

Kombinovaná léčba simvastatinem a ezetimibem snižuje riziko aterosklerotických kardiovaskulárních příhod u pacientů s chronickým selháním ledvin: výsledky studie SHARP

Studie SHARP prokázala, že u pacientů se 3.–5. stadiem chronického onemocnění ledvin vede hypolipidemická léčba simvastatinem a ezetimibem ke snížení výskytu velkých aterosklerotických příhod o 16,5 %. Zařazení pacientů neměli zvýšenou průměrnou hodnotu LDL cholesterolu, přesto bylo po jednom roce kombinované léčby dosaženo jejího poklesu o 1,1 mol/l za rok. Hypolipidemická léčba nevedla ke zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin. Kombinace simvastatinu s ezetimibem byla bezpečná a umožnila dosáhnout účinku srovnatelného s vyššími dávkami statinů. Studie SHARP rovněž ukázala, že u méně závažných stadií chronického onemocnění ledvin jsou častější cholesterol-dependentní aterosklerotické příhody, zatímco u 3.–5. stadia jsou příčinou nárůstu mortality jiné.

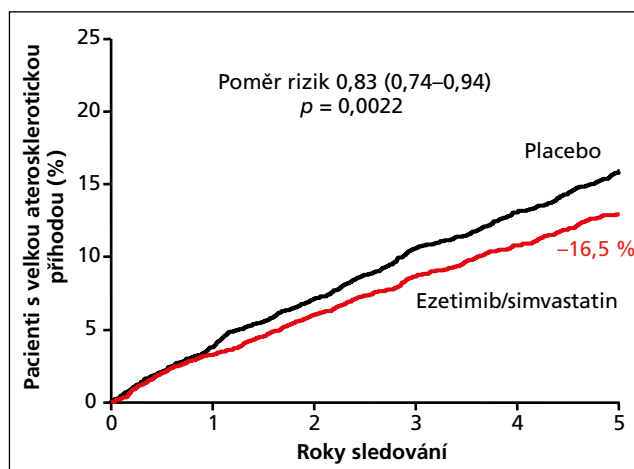
Přibližně 10 % české populace žije s *chronickým onemocněním ledvin*, nejčastěji v důsledku diabetu, hypertenze a aterosklerózy. Tito pacienti mají *zvýšené kardiovaskulární riziko* (infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozkové příhody a ischemická choroba dolních končetin) a renální riziko (selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo transplantaci). Předcházející studie neprokázaly jednoznačný vztah mezi hodnotou cholesterolu a kardiovaskulárním rizikem u osob s renálním onemocněním. Zdá se, že řada kardiovaskulárních příhod u těchto pacientů



nesouvisí s aterosklerózou. Studie SHARP se proto pokusila odpovědět na otázku, zda hypolipidemická léčba může snížit výskyt velkých aterosklerotických příhod také u pacientů s vyšším stadiem chronického onemocnění ledvin.

Do prospektivní randomizované dvojité zaslepené multicentrické studie SHARP bylo zařazeno 9 438 pacientů s chronickým onemocněním ledvin 3.–5. stadia. Pacienti byli starší 40 let a dosud neprodělali infarkt myokardu (IM) ani koronární revaskularizaci. Byli randomizováni k léčbě fixní kombinací simvastatinem v dávce 20 mg a ezetimibem v dávce 10 mg nebo k léčbě samotným simvastatinem v dávce 20 mg nebo k podávání placeba. Po jednom roce byla větší část pacientů z větve se samotným simvastatinem rerandomizována ke kombinované léčbě nebo k užívání placeba. Primárním sledovaným parametrem byl výskyt velkých aterosklerotických příhod zahrnujících úmrtí z koronárních příčin, IM, ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP) a revaskularizaci. Sekundárním cílovým ukazatelem byl výskyt všech velkých cévních příhod, nejen aterosklerotických (úmrtí z kardiologických příčin, IM, jakákoliv CMP a revaskularizace). Hlavním renálním cílovým ukazatelem byl výskyt terminálního selhání ledvin s nutností dialýzy nebo transplantace u pacientů s chronickým onemocněním ledvin 3.–4. stadia. Průměrná délka sledování byla 4,9 roku. Průměrná vstupní koncentrace LDL cholesterolu byla 2,78 mmol/l.

Přestože vstupní průměrná koncentrace LDL cholesterolu byla nízká, po jednom roce vedla léčba simvastatinem k jejímu poklesu o 0,8 mmol/l, při kombinaci s ezetimibem o 1,1 mmol/l. Co se týče primárního sledovaného parametru, kombinovaná léčba simvastatinem a ezetimibem vedla v porovnání s placebem ke snížení výskytu velkých aterosklerotických příhod o 16,5 % (RR 0,83, 95% CI 0,74–0,94, $p = 0,0022$) (obr. 2). Tento přínos kombinované hypolipidemické léčby nevykázal



Obr. 2 – Kombinace simvastatinu s ezetimibem snížila výskyt velkých aterosklerotických příhod u pacientů s pokročilým renálním selháním

významný rozdíl mezi dialyzovanými (5. stadiem chronického onemocnění ledvin) a nedialyzovanými pacienty ($p = 0,25$). Výskyt velkých cévních příhod snížila kombinace simvastatin + ezetimib o 15,3 % ($p = 0,0012$). Výskyt terminálního selhání ledvin se ale u dosud nedialyzovaných pacientů mezi terapeutickými skupinami nelišil. Znamená to, že léčba zaměřená na snižování LDL cholesterolu nevede ke zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin. Rozdíl mezi skupinami nebyl zjištěn ani v incidenci malignit. Kombinovaná léčba simvastatinem s ezetimibem se ukázala jako bezpečná. Při porovnání s placebem nebyl zaznamenán významně vyšší výskyt myopatií, hepatitidy nebo trvalého zvýšení jaterních testů (ALT, AST).

MUDr. Zuzana Zafarová