

Duální inhibice – nová perspektiva v léčbě hypercholesterolemie

Hypercholesterolemie představuje jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (1, 2) a léčba zvýšených koncentrací LDL cholesterolu významně snižuje kardiovaskulární riziko. To jsou akceptovaná fakta podložena výsledky intervenčních studií se statiny, a to studii dnes již klasickými (3, 4) nebo studii publikovanými teprve v nedávné době (5, 6). Stále se rozšiřuje indikační spektrum pro hypolipidemickou léčbu. Navzdory vysoké účinnosti dostupných hypolipidemik zůstává dosažení cílových hodnot u vysokého procenta nemocných bohužel stále jen přáním.

Hypolipidemická terapie v praxi

Podívejme se na výsledky studie EUROASPIRE II (7). Prioritou podle všech doporučení je hypolipidemická léčba v sekundární prevenci ICHS. Ve studii EUROASPIRE II, prováděné na špičkových pracovištích v Evropě, bylo zjištěno, že v sekundární prevenci je léčeno pouze 61% pacientů. Ještě horší jsou výsledky, je-li hodnoceno dosahování cílových hodnot. Pouze 51% pacientů v sekundární prevenci ICHS dosahuje ve studii EUROASPIRE II cílové hodnoty celkového cholesterolu 5,0 mmol/l. Vzhledem k výše zmíněným důkazům, že snížení LDL cholesterolu vede ke snížení kardiovaskulárního rizika, snížení výskytu infarktu myokardu, cévních mozkových příhod a dokonce ke statisticky významnému snížení celkové mortality, se stává naléhavou otázkou, co můžeme pro naše pacienty udělat více. Odpověď se pokusíme najít na základě znalosti metabolických pochodů v lidském organismu.

Metabolismus cholesterolu

Cholesterol v lidském těle má dvojitý původ. Endogenní cholesterol je syntetizován ve všech tkáních, ale především v játrech, kůře nadledvin a reprodukčních orgánech včetně placenty. Exogenní cholesterol je absorbován v tenkém střevě. Jeho zdrojem je potrava a žluč. U osob, které konzumují relativně málo cholesterolu, je hepatální produkce cholesterolu zhruba 800 mg za den. To postačuje k náhradě ztrát žlučí a posléze stolicí. Dietní přísun cholesterolu do střeva kolísá v závislosti na stravě mezi 300 až 700 mg denně. Přibližně 1 000 mg cholesterolu je secernováno játry do žluči. To znamená, že zhruba 1 300 až 1 700 mg cholesterolu prochází denně tenkým střevem. Asi 700 mg denně je reabsorbováno. Protože u zdravých osob je plazmatická hladina cholesterolu udržována poměrně v úzkém rozmezí, je redukce nabídky cholesterolu ve střevě rychle kompenzována zvýšením syntézy cholesterolu v játrech.

Syntéza cholesterolu začíná od acetyl-CoA. Klíčovým momentem v tomto složitém metabolickém procesu je přeměna 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA) na mevalonát, katalyzovaná HMG-CoA reduktázou. Konverze HMG-CoA, substrátu HMG-CoA reduktázy, je limitujícím krokem biosyntézy cholesterolu. Zvýšení intracelulárního cholesterolu stimuluje fosforylaci HMG-CoA reduktázy. Tato fosforylace snižuje její aktivitu a urychluje její degradaci.

Cholesterol, ať už je primárně biliárního původu, nebo cholesterol z potravy, je ve střevě emulzifikován za pomoci žlučových kyselin. Vznikají micely, které transportují lipidy ze střevního lumen na povrch střevní mukózy, kde jsou dále absorbovány enterocyty. Tento proces je pravděpodobně pasivní difuzí. Uvnitř enterocyty je volný cholesterol esterifikován acetylkoenzymem A cholesterol acyltransferázou a zabudován do chylomik-

ronů. Chylomikrony jsou secernovány do lymfy a posléze do krve. Adenosine triphosphate (ATP) binding cassette protein (ABCA1) moduluje výstup cholesterolu z enterocyty. Expresce ABCA1 pravděpodobně redukuje vstřebávání cholesterolu zvýšením zpětného transportu cholesterolu zpět do střeva.

Duální inhibice

Jestliže akceptujeme výše podaný nástin metabolismu cholesterolu, můžeme se podívat na účinky jednotlivých hypolipidemik. Sérový cholesterol může být kontrolován několika způsoby. Léčba statiny vede k blokadě HMG-CoA reduktázy a tím limitujícího kroku biosyntézy cholesterolu. Následuje zvýšená exprese LDL receptorů na povrchu buňky, která je příčinou zvýšené clearance LDL částic z plazmy.

Druhou možností (tímto mechanismem působí pryskyřice) je zásah do enterohepatálního cyklu žlučových kyselin. Kompenzatorní vzestup syntézy žlučových kyselin vede opět k upregulaci LDL receptorů na povrchu hepatocytů s následným zvýšeným vychytáváním LDL částic.

Zcela novou možností je zabránění vstřebávání cholesterolu enterocytem, tím snížení nabídky cholesterolu játrům s následnou upregulací LDL receptorů a zvýšeným vychytáváním LDL částic z plazmy. Ale pozor! Snížení absorpce cholesterolu ve střevě povede ke zvýšené jaterní syntéze cholesterolu! Tomuto nežádoucímu účinku můžeme zabránit blokadou jaterní syntézy statinem. Tento kombinovaný postup nazýváme *duální inhibicí*.

Látka, které snižují vstřebávání, je celá řada. Počítáme mezi ně stanoly a steroly, syntetické saponiny, neomycin, inhibitory ACAT (některé z nich jsou ve fázi II. klinického ověřování), mikrozomální protein inhibující transfer triglyceridů a především ezetimib (8). Ezetimib je nový, potentní, vysoce selektivní inhibitor absorpce cholesterolu, který je již v klinickém používání v USA (Zetia) a v několika zemích EU (Ezetrol).

Klinická zkušenost s ezetimibem

Klinické zkušenosti s ezetimibem jsou pochopitelně dosud poměrně omezené. Ezetimib sám v monoterapii nedosahuje účinnosti statinů. Proto je jeho budoucnost především spojována s kombinací se statiny (8). Podle do současnosti publikovaných studií je účinek ezetimibu aditivní k léčbě základní dávkou statinu. Byla ověřována účinnost tohoto blokátoru vstřebávání cholesterolu v kombinaci se všemi v klinické praxi dostupnými statiny. Pokles LDL cholesterolu dosahuje aditivních zhruba 20 % ke snížení dosaženému monoterapií statinem v obvyklé startovací dávce. Efekt ezetimibu na triglyceridy a HDL cholesterol bude vyžadovat ověření v dalších studiích. Je rovněž úkolem příštích několika let provést velké intervenční studie, které potvrdí velmi pravděpodobný předpoklad pozitivního vlivu kombinace léčby s ezetimibem na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Závěr

Na konci krátkého článku se dostáváme zpět k otázce, kterou jsme si položili již dříve, tedy co více a lépe můžeme pro naše pacienty s hypercholesterolemií udělat. V každém případě vítáme, že možnosti je

více (9). Můžeme se pokusit užívat dosud dostupné statiny ve vysoké dávce. Problémem je, i když jsou tyto léky dobře tolerovány a jejich nežádoucí účinky jsou málo časté, zvýšení výskytu komplikací léčby (například myopatie, hepatopatie) při podání vysokých dávek. Na trh jistě v brzké době přijdou nové, potentnější statiny. Slibují mnohá pozitiva, a věříme, že se nebude opakovat problém, který přinesla cerivastatinová aféra před 2 roky. Zatím však pro jejich podání (což jistě není zásadní, žádný nový lék taková data nemůže mít) chybí data z velkých intervenčních studií. Přesto vidíme budoucnost v kombinační léčbě. Kombinace statinu s pryskyřicí je velmi efektivní a bohužel málo užívaná. Její limitací je vysoký výskyt nežádoucích účinků ze strany zažívacího ústrojí, který stoupá s dávkou pryskyřice. Možnost kombinace ezetimibu se statinem v nízké dávce se jeví jako účinná a podle dosud provedených studií velmi bezpečná léčba. Také v tomto případě budeme několik let muset čekat na výsledek intervenčních mortalitních studií, jsme však rádi, že ezetimib rozšiřuje paletu terapeutických možností v léčbě hypercholesterolemie.

Literatura

1. Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.
2. Wood D, et al. On behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19:1434–1503.
3. Pedersen TR, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. Am J Cardiol 2000;86:257–262.
4. Simes J, et al. Benefits of pravastatin in CHD patients sustained over a long time. Lancet 2002;359:1379–1387.
5. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7–22.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or low-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149–1158.
7. EUROASPIRE II. Eur Heart J 2001;22:554–572.
8. Shepherd J. Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003;24:685–689.
9. Sacks FM. Low-Density Lipoprotein Lowering Therapy: An Analysis of the Option. J Am Coll Cardiol 2002;40:2135–2138.

MUDr. Richard Češka
MUDr. Michal Vrablík
MUDr. Klára Vrablíková
Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LFUK a VFN, Praha