proLékaře.cz | 31.7.2025

DOSAHOVÁNÍ CÍLOVÝCH HODNOT LDL-CHOLESTEROLU V KLINICKÉ PRAXI. POZNATKY ZE STUDIE IN-CROSS

H. Vaverková

Souhrn

Celá řada intervenčních studií prokázala, že snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) vede ke snížení kardiovaskulární morbidity. V souladu s tím je LDL-C považován za hlavní cíl hypolipidemické léčby ve všech mezinárodních i národních doporučeních. Studie EUROASPIRE III ukázala, že i když je v sekundární prevenci léčeno statiny téměř 80 % pacientů, cílové hodnoty LDL-C dosahuje jen polovina těchto osob. Existuje několik možností, jak dosáhnout nižších hodnot LDL-C: 1) zvýšit dávku použitého statinu, 2) provést záměnu za účinnější statin a 3) použít kombinovanou léčbu. Řada pacientů netoleruje vysoké dávky statinů, ať už pro zvýšení jaterních enzymů či kreatinkinázy, nebo i pro klinické obtíže bez zjevných laboratorních abnormalit. Často jsou proto využívány i poslední dvě možnosti. Z tohoto hlediska jsou zajímavé výsledky nedávno publikované studie IN-CROSS. Studie IN-CROSS srovnávala snížení LDL-C dosažené převedením vysoce rizikových pacientů, nedosahujících cílové hodnoty LDL-C při stabilní dávce statinu, buď na dosud nejmocnější statin rosuvastatin (ROSUVA) v dávce 10 mg/den, nebo na kombinovaný přípravek ezetimib/simvastatin (EZE/SIMVA) 10/20 mg/den. EZE/SIMVA byl po šesti týdnech léčby mnohem účinnější ve snížení hladin LDL-C než ROSUVA (další 11% snížení LDL-C). Podávání EZE/SIMVA vedlo též k signifikantně většímu snížení celkového cholesterolu, non-HDL-C a apolipoproteinu B. Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný v obou skupinách. Významně více pacientů dosáhlo cílové hodnoty LDL-C < 2,59, < 2,0 a < 1,8 mmol/l s EZE/SIMVA vs ROSUVA. Největší rozdíly ve snížení LDL-C byly pozorovány u pacientů, kteří před zahájením studie měli nejsilnější statinovou terapii. Zejména tedy u pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu statiny může kombinovaná léčba EZE/SIMVA pomoci dosáhnout cílové hodnoty LDL-C. Teprve další probíhající velké studie přinesou rozhodující výsledky z hlediska přínosu této léčby pro příznivé ovlivnění výskytu kardiovaskulárních příhod.

Klíčová slova

ezetimibe – rosuvastatin – dyslipidemie – duální inhibice cholesterolu – hypolipidemická léčba

Abstract

Achieving the LDL-cholesterol target levels in clinical practice. Information from the IN-CROSS study. A number of interventional studies confirmed that reduction in LDL-cholesterol (LDL-C) leads to reduction in cardiovascular morbidity. Consequently, LDL-C cholesterol is considered as the main target for lipid-lowering therapy in all international and national guidelines. The EUROASPIRE III study has shown that, even though nearly 80% of patients are treated with statins in the secondary prevention, the target levels for LDL-C cholesterol are achieved in about half of these patients. There are several potential ways how to achieve lower LDL-C levels: 1) increase the dose of the statin used, 2) switch to a more potent statin and 3) use a combined treatment. A number of patients do not tolerate high dose statins either due to the elevated liver enzymes or creatine kinase or due to clinical difficulties without obvious laboratory abnormities. The latter two options are thus often applied. With respect to this, the results of the recent IN-CROSS study are of interest. The IN-CROSS study compared reduction in LDL-C achieved by switching the high risk patients who did not achieve the target LDL-C levels on a stable statin dose to either the so far most potent statin rosuvastatin (ROSUVA) at a dose of 10 mg/day or the combined preparation ezetimibe/simvastatin (EZE/SIMVA) 10/20 mg/day. After 6 weeks of treatment, EZE/SIMVA was significantly more effective in decreasing LDL-C levels than ROSUVA (further 11% reduction in LDL-C). Administration of EZE/SIMVA led to significantly higher reduction in total cholesterol, non-HDL-C and apolipoprotein B. Adverse events rate was comparable in both groups. Significantly more patients achieved target LDL-C levels < 2.59, < 2.0 and < 1.8 mmol/l with EZE/SIMVA than ROSUVA. The most significant differences in LDL-C reduction were observed in patients who were on the most potent statin therapy prior to the study. The combined EZE/SIMVA therapy might help in achieving the target LDL-C levels particularly in patients with inadequate response to statin therapy. The ongoing large studies will provide crucial results with respect to the impact of this therapy on the incidence of cardiovascular events.

Keywords

ezetimibe – rosuvastatin – dyslipidemia – dual cholesterol inhibition – hypolipidemic drugs

Úvod

LDL-cholesterol (LDL-C) je významným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční (ICHS) [1]. Celá řada intervenčních studií se statiny prokázala, že snížení LDL-C vede ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality [2–6]. V souladu s tím je LDL-C považován za hlavní cíl hypolipidemické léčby ve všech mezinárodních i národních doporučeních [7–10], včetně českých doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií [11].

Jak ukazuje meta-analýza statinových studií, i přes nepochybný účinek statinů vysoké procento osob léčených statiny není uchráněno před vznikem kardiovaskulární příhody [2]. Jednou z příčin tohoto vysokého reziduálního rizika je, že značná část jedinců léčených statiny nedosahuje cílové hodnoty LDL-C. Studie EUROASPIRE III např. ukázala, že i když je v sekundární prevenci léčeno statiny téměř 80 % pacientů, liberální cílové hodnoty LDL-C < 2,5 mmol/l dosahuje pouze asi jedna polovina těchto vysoce rizikových osob [12]. Navíc je třeba vzít v úvahu, že pro tyto jedince jsou v současné době doporučovány na základě intervenčních studií z posledních let již mnohem přísnější cílové hodnoty LDL-C < 2,0 mmol/l [10,11], což znamená, že ještě daleko větší procento osob zůstává ve vysokém riziku.

Možnosti zlepšení dosahování cílových hodnot LDL-C v klinické praxi

Existuje několik možností, jak dosáhnout nižších hodnot LDL-C (kromě nefarmakologických opatření):

1. zvýšit dávku použitého statinu,
2. provést záměnu za účinnější statin,
3. použít kombinovanou léčbu.

proLékaře.cz | 31.7.2025

Studie srovnávající efekt méně a více agresivní léčby statiny ukazují, že agresivnější léčba vede k dalšímu snížení kardiovaskulární morbidity [3–6].

Řada lékařů však nevyužívá maximální dávky statinů z obavy před zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. I když jsou nežádoucí účinky při maximální dávce statinů mnohem častější (asi třikrát) než při dávce startovací (zejména zvýšení jaterních enzymů), jejich výskyt většinou nepřesahuje 1–1,5 % léčených pacientů. Mnozí pacienti však také maximální dávky statinů netolerují, přestože nejsou provázeny zjevnými biochemickými abnormalitami, jako je klinicky významné zvýšení jaterních enzymů (≥ 3krát horní hranice normy) nebo kreatinkinázy (≥ 5krát horní hranice normy). Navíc někteří pacienti reagují nedostatečným snížením LDL-C při léčbě statiny a ani při vysokých dávkách nedosahují cílových hodnot. Odezva na léčbu statiny může být ovlivněna řadou faktorů, mezi nimiž významnou roli u individuálních pacientů může hrát variabilita intenzity syntézy cholesterolu a jeho absorpce ze střeva.

Z výše uvedených důvodů se v běžné klinické praxi velmi často využívají poslední dvě zmíněné možnosti k prohloubení hypolipidemického efektu a dosažení cílových hodnot LDL-C.

V nedávné době přišel na náš trh dosud nejúčinnější statin – rosuvastatin (Crestor®, AstraZeneca), a jednou z možností je proto záměna dosavadního statinu za rosuvastatin (ROSUVA). S ROSUVA byla již provedena řada studií ukazujících jeho vysokou účinnost při snižování hladin LDL-cholesterolu [13], možnost navození regrese aterosklerotického koronárního procesu [14] i snížení KV morbidity a mortality u osob v primární prevenci se zvýšeným hs-CRP a „normální“ hladinou LDL-cholesterolu [15].

Třetí možností je použití kombinované léčby. Kombinace malé startovací dávky statinu s konstantní dávkou ezetimibu (EZE) 10 mg denně vede prostřednictvím duální inhibice syntézy cholesterolu v játrech (statin) a jeho vstřebávání ze střeva (ezetimib) ke snížení LDL-C, které je ekvivalentní snížení LDL-C dosaženému maximální dávkou daného statinu, a to bez zvýšení výskytu nežádoucích účinků [16]. Pro většinu pacientů je to léčba velmi dobře tolerovaná.

Využití této kombinované léčby je o to snadnější, že již dva roky máme na našem trhu kombinovaný preparát ezetimib/simvastatin (EZE/SIMVA) v celé škále dávkování simvastatinu /EZE/SIMVA 10/10, 10/20, 10/40 a 10/80; (Inegy®, MSD-SP Ltd, Hoddesdon, UK)/ [17]. Kombinovaný preparát EZE/SIMVA snižuje LDL-C v závislosti na dávce simvastatinu o 45–60 % s bezpečnostním profilem podobným monoterapii simvastatinem [17].

Předchozí studie provedené u vysoce rizikových pacientů (s ischemickou chorobou srdeční, diabetem 2. typu nebo nedávnou akutní koronární příhodou) ukázaly, že převedení pacientů na EZE/SIMVA 10/20 mg nebo 10/40 mg/den (dle studie) vedlo k většímu snížení LDL-C ve srovnání se zdvojnásobením dávky dosud užívaného statinu [18–21].

V Evropě představuje EZE/SIMVA 10/20 mg/den nejčastější startovací dávku této kombinované léčby. Startovací dávka rosuvastatinu je obvykle 10 mg (v některých zemích dokonce 5 mg). Podle SPC mají tyto dva produkty ve výše uvedených startovacích dávkách srovnatelné účinky na snížení LDL-C, které se pohybují kolem 52 % [17,22].

Poznatky ze studie IN-CROSS

Zajímavá je proto z tohoto hlediska nedávno publikovaná studie IN-CROSS [23], která srovnává hypolipidemickou účinnost, dosažení cílových hodnot LDL-C, bezpečnostní profil a snášenlivost těchto dvou léčebných režimů (EZE/SIMVA 10/20 mg vs ROSUVA 10 mg) u vysoce rizikových osob, léčených dosud monoterapií statiny a nedosahujících odpovídající cílové hodnoty LDL-C. Design této studie tedy odpovídá často praktikované klinické praxi, kdy při nedostatečné účinnosti statinu přecházíme buď na statin účinnější, nebo na kombinovanou léčbu.

Studie IN-CROSS je mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, do které bylo zahrnuto 618 pacientů s dokumentovanou hypercholesterolemií (LDL-C ≥ 2,59 mmol/l a </= 4,92 mmol/l) a s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kteří brali stabilní dávku jednoho z mnoha statinů (simvastatin 20 nebo 40 mg, atorvastatin 10 nebo 20 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 80 mg nebo rosuvastatin 5 mg) po dobu ≥ 6 týdnů před zařazením do studie. Po zařazení do studie pacienti pokračovali v šestitýdenní otevřené stabilizační léčbě dosavadním statinem. Po této vstupní otevřené fázi byli pacienti po stratifikaci podle dávky/potence dosud užívaného statinu randomizováni k léčbě EZE/SIMVA 10/20 mg (n = 314) nebo ROSUVA 10 mg (n = 304) po dobu šesti týdnů.

Léčba EZE/SIMVA vedla k většímu snížení LDL-C (–27,7 % vs –16,9 %; p </= 0,001), celkového cholesterolu (–17,5 % vs 10,3 %; p </= 0,001), non-HDL-C (–23,4 % vs –14,0 %; p </= 0,001) a apolipoproteinu B (–17,9 % vs –9,8 %; p </= 0,001) ve srovnání s ROSUVA (obr. 1). Oba druhy léčby byly ekvivalentní ve zvýšení HDL-C (2,1 % vs 3,0 %; p = 0,433). Hladina triglyceridů byla více snížena terapií EZE/SIMVA ve srovnání s ROSUVA, i když jen na hranici statistické významnosti (–11,0 % vs –5,3 %; p = 0,056).

Více pacientů dosáhlo cílové hodnoty LDL-C < 2,59 mmol/L (73 % vs 56 %), < 2,00 mmol/l (38 % vs 19 %) a < 1,81 mmol/l (25 % vs 11 %) s EZE/SIMVA než s ROSUVA (p </= 0,001) (obr. 2).

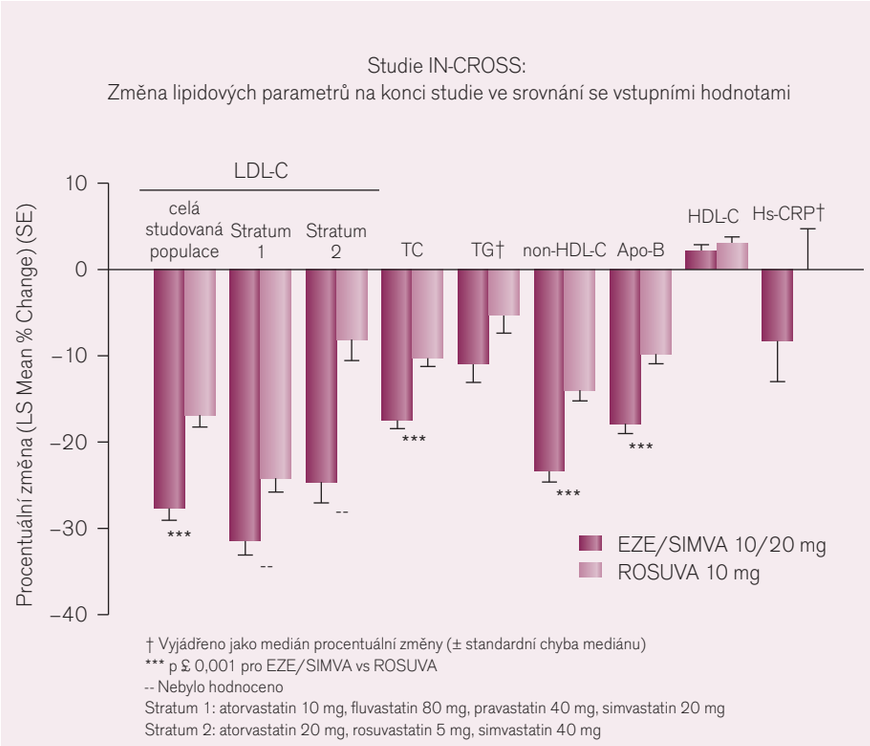
Nebyly zaznamenány rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků, zvýšení transamináz či kreatinkinázy.

Studie IN-CROSS je první studie, která srovnávala snížení LDL-C dosažené převedením pacientů nedosahujících cílové hodnoty LDL-C při stabilní dávce monoterapie statinem na široce předepisovanou startovací dávku kombinovaného přípravku EZE/SIMVA 10/20 mg nebo na dosud nejmocnější statin ROSUVA v dávce 10 mg. Výsledky této studie prokázaly, že převedení monoterapie statinem na EZE/SIMVA 10/20 mg bylo po šesti týdnech léčby mnohem účinnější ve snížení hladin LDL-C než ROSUVA 10 mg (další 11% snížení LDL-C ve srovnání s ROSUVA 10 mg). Větší snížení LDL-C bylo pozorováno ve všech vyšetřovaných podskupinách pacientů (věk, pohlaví, stratum léčby podle dávky a potence statinu, vstupní hodnota LDL-C, délka předchozí statinové léčby, anamnéza hypertenze a diabetu 2. typu). Významně více pacientů dosáhlo cílové hodnoty LDL-C < 2,59 mmol/l podle amerických a evropských guidelines [7–10], doporučených cílových hodnot LDL-C < 2,0 mmol/l pro pacienty ve vysokém riziku podle českých doporučení [11] a volitelných podle evropských doporučení [10] a cílových hodnot LDL-C < 1,8 mmol/l volitelných pro jedince ve velmi vysokém riziku podle amerických doporučení [8–9].

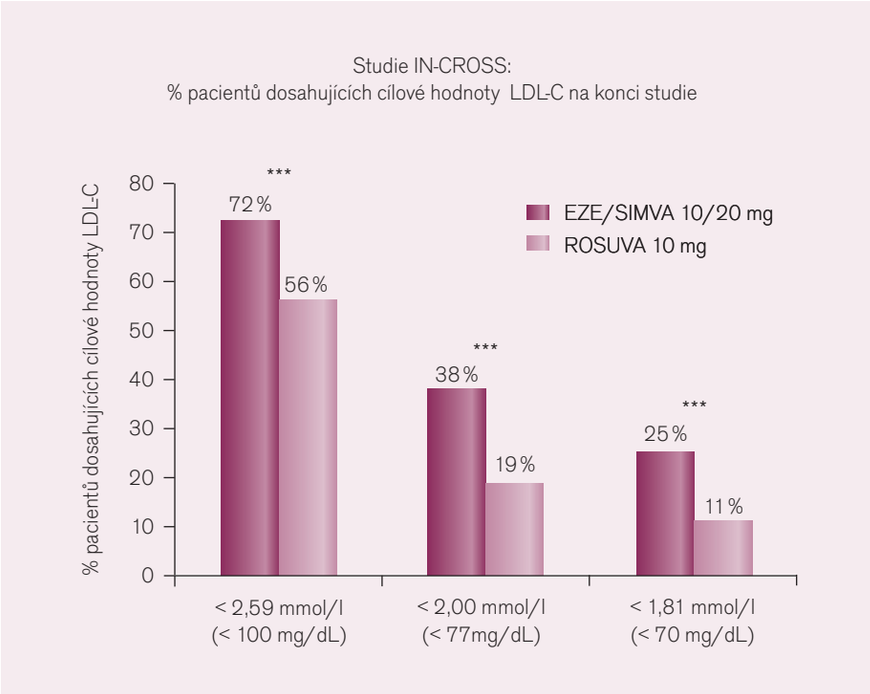
Kromě významného snížení LDL-C vedlo podávání kombinovaného přípravku EZE/SIMVA v dávce 10/20 mg k signifikantně většímu snížení celkového cholesterolu, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C a apolipoproteinu B ve srovnání s ROSUVA 10 mg. Tyto nálezy ukazují, že EZE/SIMVA byl účinnější ve snížení plazmatické koncentrace všech apolipoprotein B obsahujících lipoproteinů.

Zajímavé je, že rozdíly ve snížení LDL-C mezi EZE/SIMVA a ROSUVA byly ve studii

proLékaře.cz | 31.7.2025



Obr. 1. LDL-C – cholesterol lipoproteinů o nízké hustotě, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy, HDL-C – cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě, Non-HDL-C – celkový cholesterol HDL-C, Hs-CRP – C-reaktivní protein stanovený vysoce senzitivní metodou, EZE/SIMVA 10/20 mg – kombinovaný přípravek s obsahem 10 mg ezetimibu a 20 mg simvastatinu, ROSUVA – rosuvastatin [upraveno podle 23].



Obr. 2. LDL-C – cholesterol lipoproteinů o nízké hustotě, EZE/SIMVA – kombinovaný přípravek s obsahem ezetimibu 10 mg a simvastatinu 20 mg, ROSUVA – rosuvastatin [upraveno podle 23].

IN-CROSS větší ve skupině pacientů, kteří dostávali nejsilnější statinovou monoterapii – Stratum 2 (atorvastatin 20 mg, ROSUVA 5 mg, SIMVA 40 mg), – než u osob s předchozí méně potentní statinovou léčbou – Stratum 1 (atorvastatin 10 mg, fluvastatin 80 mg, pravastatin 40 mg, SIMVA 20 mg). Rozdíl ve snížení LDL-C mezi EZE/SIMVA a ROSUVA u pacientů Strata 2 byl –17 %, zatímco u jedinců zařazených do Strata 1 byl –7 % (obr. 1). Tento nález by mohl svědčit pro skutečnost, že do Strata 2 byla zařazena větší část pacientů, kteří měli malou odpověď na statinovou léčbu (poor responders), než do Strata 1. Je možné, že někteří pacienti mají vyšší stupeň absorpce cholesterolu a nižší stupeň hepatální syntézy cholesterolu. Tito pacienti by mohli hůře odpovídat na léčbu statiny a vykazovat větší hypocholesterolemický účinek při léčbě inhibitorem střevní absorpce cholesterolu ezetimibem. Zejména tedy u pacientů s malým snížením LDL-C při léčbě statiny může kombinovaná léčba EZE/SIMVA pomoci dosáhnout odpovídající cílové hodnoty LDL-C.

Závěr

Jednou z možností, jak zintenzivnit hypolipidemickou léčbu při nedostatečné odpovědi a nedosažení cílových hodnot LDL-C při léčbě statinem, je převedení buď na účinnější statin, nebo na kombinovanou léčbu. Studie IN-CROSS ukázala, že kombinovaný přípravek EZE/SIMVA 10/20 mg/den je účinnější ve snížení hladin LDL-C, celkového cholesterolu, non-HDL-C a apolipoproteinu B než dosud nejúčinnější statin ROSUVA 10 mg/den. Nicméně, teprve další probíhající studie přinesou rozhodující výsledky z hlediska přínosu léčby kombinovaným přípravkem EZE/SIMVA pro příznivé ovlivnění výskytu kardiovaskulárních příhod.

Literatura

1. LaRosa JC. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means. Am J Cardiol 2007; 100: 240–242.

2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-anylysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78.

3. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 438–45.

4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators.

proLékaře.cz | 31.7.2025

Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–504.

5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425–1435.

6. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study; a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2437–45.

7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.

8. Grundy SM, Cleenam JI, Bairey CN et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110: 227–239.

9. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006; 113: 2363–2372.

10. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2007; 28: 2375–2414.

11. Vaverková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémií v dospělosti, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitř Lék 2007; 53: 181–197.

12. Kotseva K, Wood D, Backer GD et al; on behalf of the EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patiens from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16: 121–137.

13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–160.

14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; 295:1556–1565.

15. Ridker PM, Danielson E Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–207.

16. Masana L, Mata P, Gagné C et al; Ezetimibe Study Group. Long-Term Safety and Tolerability Profiles and Lipid-Modifying Efficacy of Ezetimibe Coadministered with Ongoing Simvastatin Treatment: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 48-Week Extension Study. Clin Ther 2005; 27: 174–184.

17. MSD-SP Limited. Inegy (Ezetimibe/Simvastatin). Hoddesdon, Hertfordshire, UK; MSD-SP Limited, 2008 (package leaflet).

18. Barrios V, Amabile N, Paganelli F et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. Int J Clin Pract 2005; 59: 1377–86.

19. Constance C, Westphal S, Chung N et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patiens with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 575–584.

20. Reckless JP, Henry P, Pomykaj T et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. Int J Clin Pract 2008; 62: 539–554.

21. Roeters van Lennep HW, Liem AH, Dunselman PH et al. The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe /simvastatin: results of the EASEGO study. Curr Med Res Opin 2008; 24: 685–94.

22. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Crestor (Rosuvastatin), Wilmington, DE; AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2008 (prescriber information).

23. Farnier M, Averna M, Missault L et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. Int J Clin Pract 2009 (Epub ahead of print).

Doručeno do redakce 1. 4. 2009
Přijato po recenzi 24. 4. 2009

prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc.
III. interní klinika LF UP a FN Olomouc
helena.vaverkova@fnol.cz