

# Jak zvýšit účinnost a nezvýšit dávku při léčbě KV rizika?

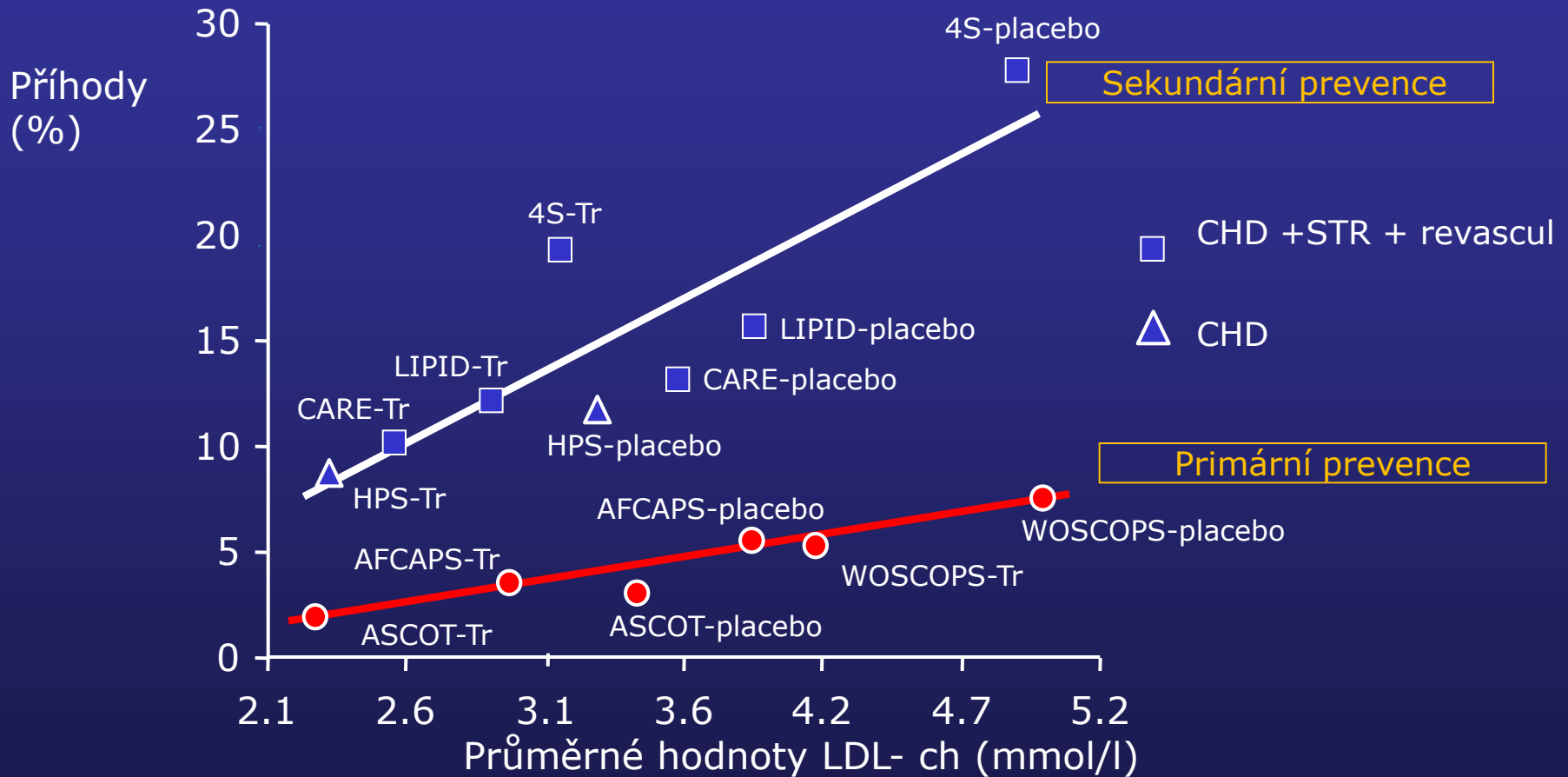
Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie

2. interní klinika FN Plzeň

Univerzita Karlova, LF v Plzni

# LDL-cholesterol a koronární příhody statinové studie



# Cholesterol Treatment Trialists (CTT)

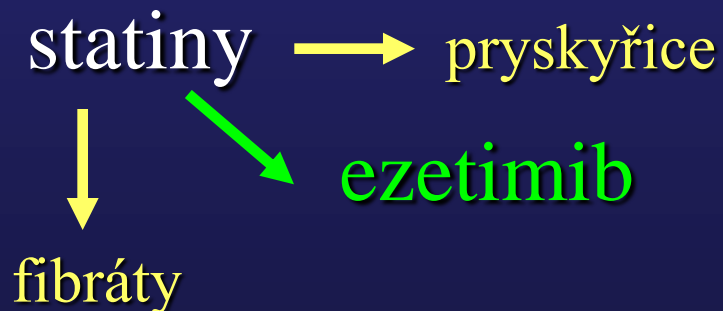
Metaanalýza statin. studií; n >170 000 pacientů

↓ LDL-ch o 1 mmol/l sníží

Riziko pro velké koron. příhody	o 23 %
Koronární mortalitu	o 20 %
Riziko CMP	o 17 %
Celkovou mortalitu	o 10 %

# Jak lze zintenzivnit léčbu cholesterolu ?

1. vyššími dávkami statinů
2. kombinací různých hypolipidemik

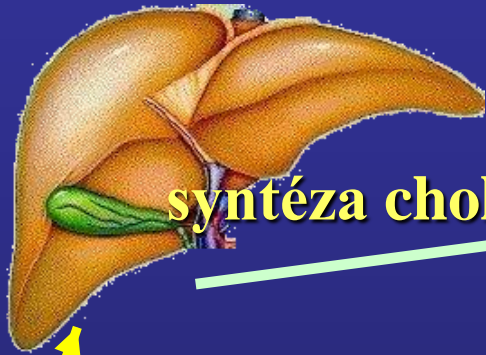


# Ezetimib: první nová terapie po 15 letech !

- Niacin 1955
- Sekvestranty žlučových kyselin, pryskyřice 1961
- Fibráty 1967
- Statiny 1976
- **Ezetimib 2002**

# Dva zdroje cholesterolu: syntéza a absorbce

játra



syntéza chol

Žlučový  
cholesterol

Dietární  
cholesterol

1000 mg

300-700 mg

chol

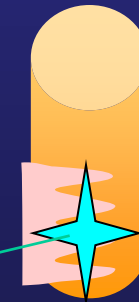
chylomikra

absorbce  
chol

střevo

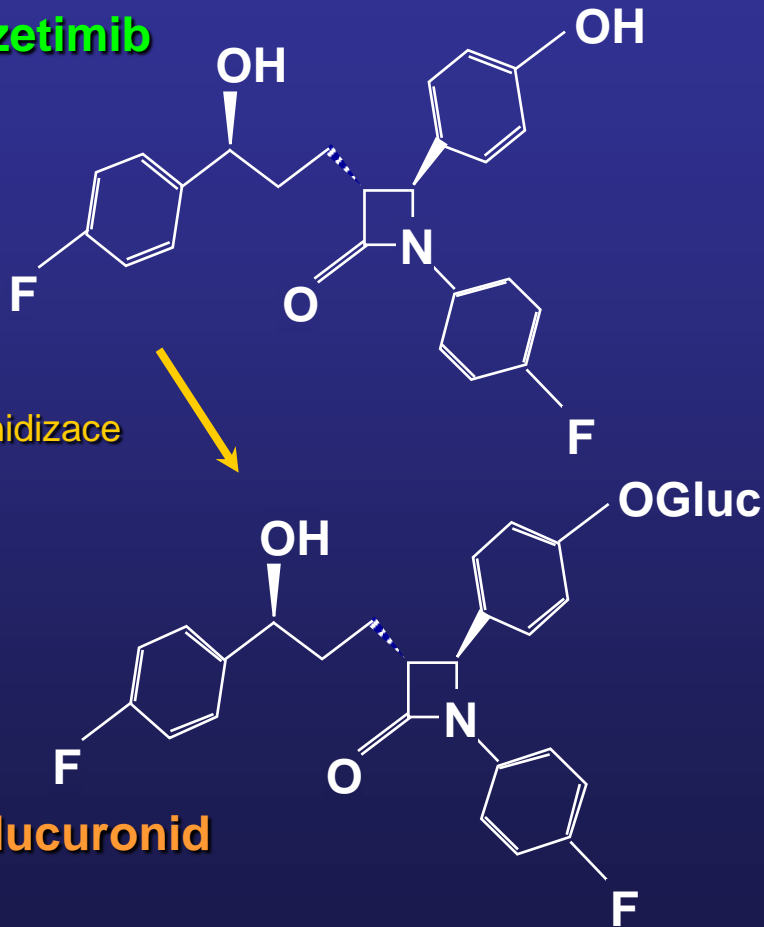
transportér cholesterolu  
NPC1L1

žlučové kyseliny  
stolice



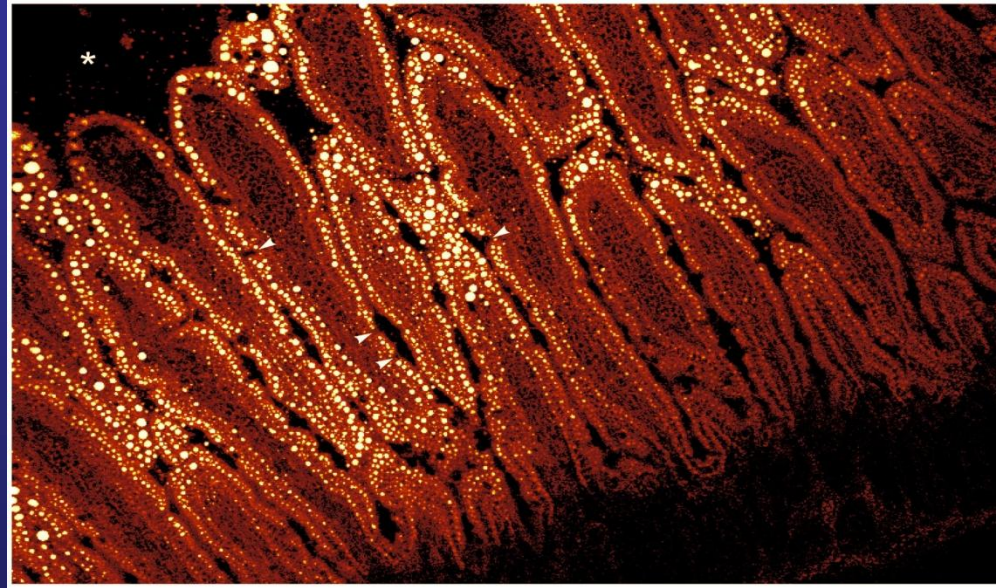
# Metabolismus ezetimibu

Ezetimib



- Rychle metabolizován glukuronidizací na **aktivní metabolit**
- **Glukuronid je účinnější** než původní látka v inhibici vstřebávání cholesterolu
- **Opakovaná enterohepatální recirkulace** umožňuje dlouhotrvající působení

# Absorpce cholesterolu buňkami enterocytů přes NPC1L1 protein\*



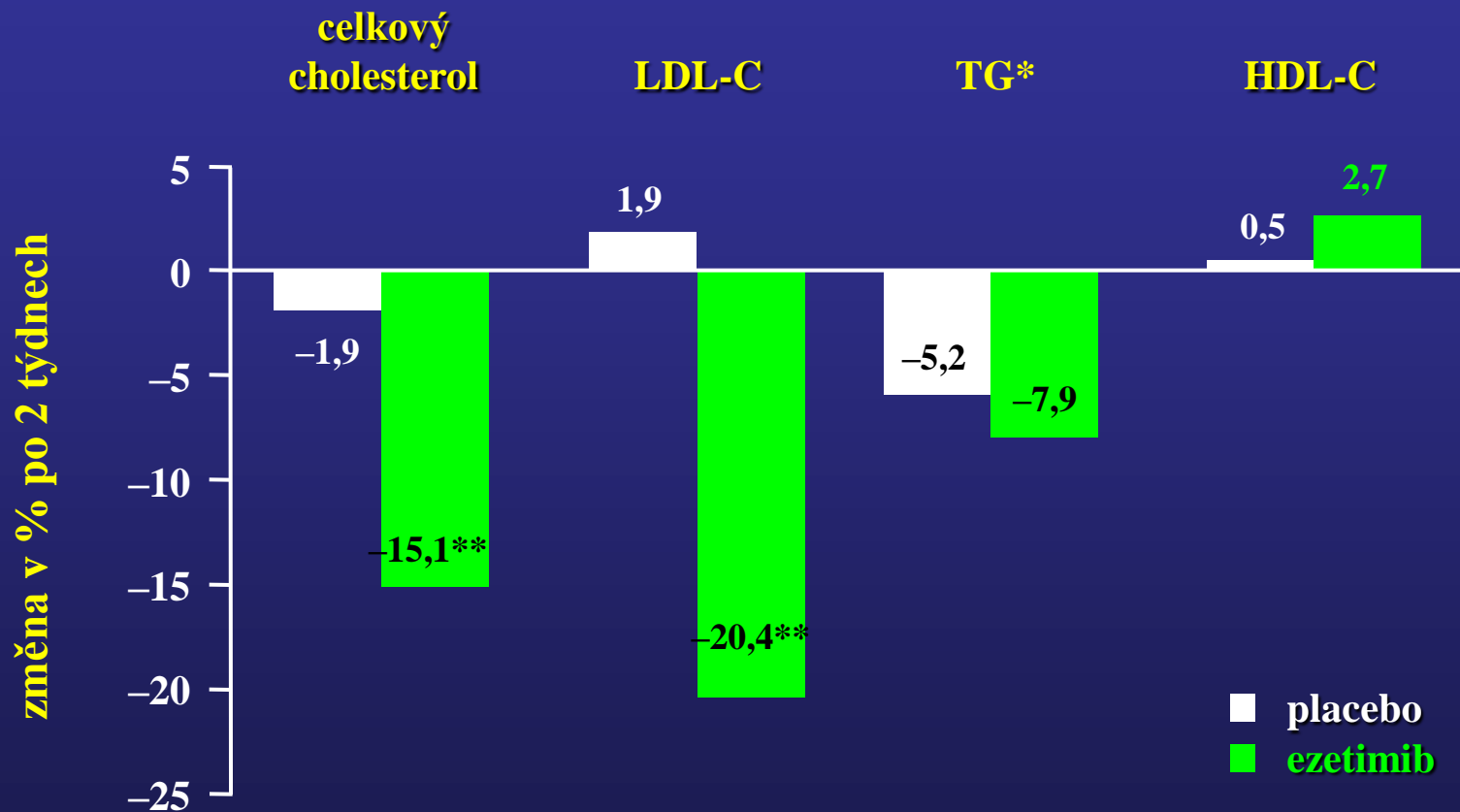
\*NPC1L1 = Niemann-Pickův C1 like 1 protein

**1. → zvýšenému odstraňování cholesterolu z krve**

Sparrow CP et al *J Lipid Res* 1999;10:1747-1757.



# Účinek ezetimibu na hladiny tuků v krvi

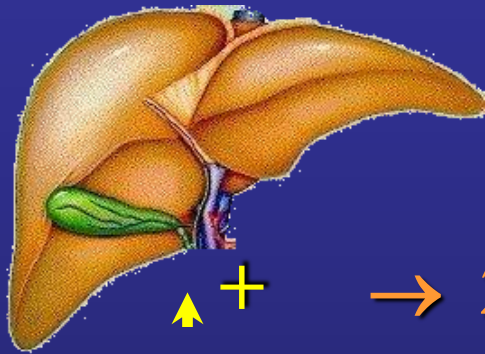


\*\*p<0,001

Upraveno podle Sudhop T et al *Circulation* 2002;106:1943–1948.

# Dva zdroje cholesterolu: syntéza a absorbce

játra



+ → 2. ↑ syntéza chol



**EZETIMIB**

absorbce

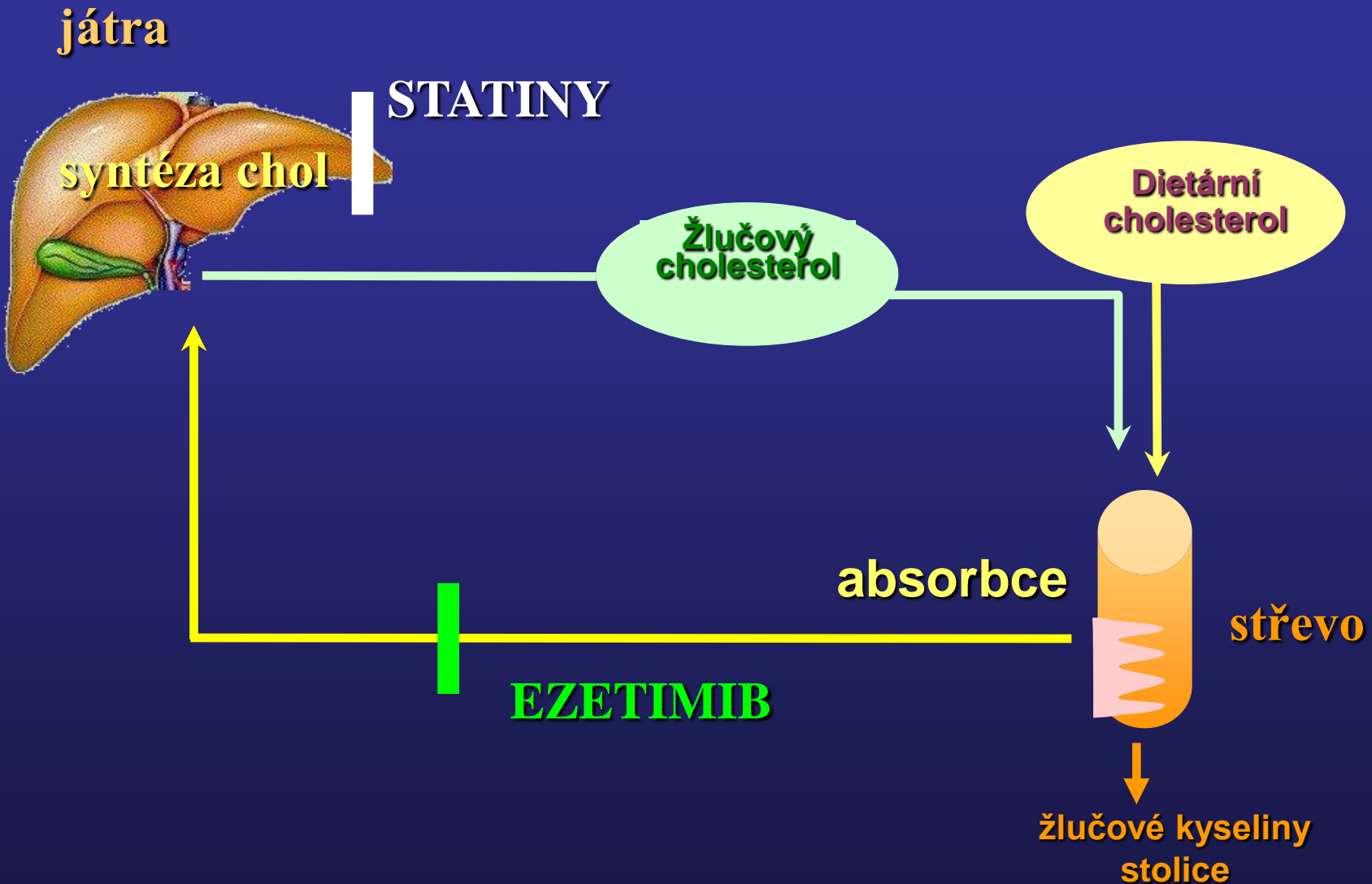
Dietární cholesterol



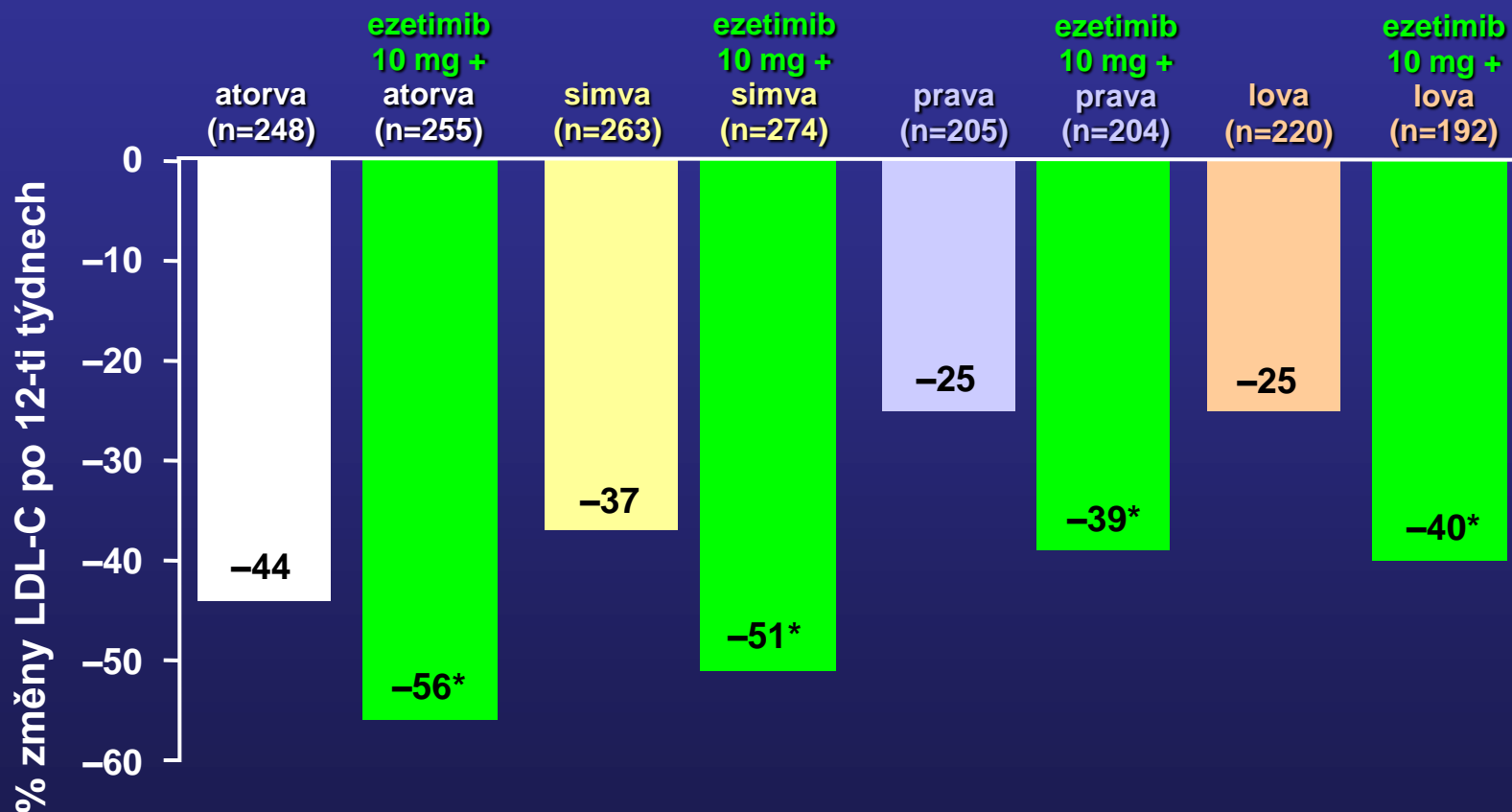
střevo

žlučové kyseliny  
stolice

# Duální inhibice cholesterolu



# Účinek ezetimibu v kombinaci s různými statiny na LDL-cholesterol



\* $p < 0,01$  ezetimibe + sdužené dávky statinů vs. sdužené dávky statinů samotné

Upraveno podle Ballantyne CM et al *Circulation* 2003;107:2409–2415; Davidson MH et al *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125–2134; Melani L et al *Eur Heart J* 2003;24:717–728,1381; Kerzner B et al *Am J Cardiol* 2003;91:418–424.

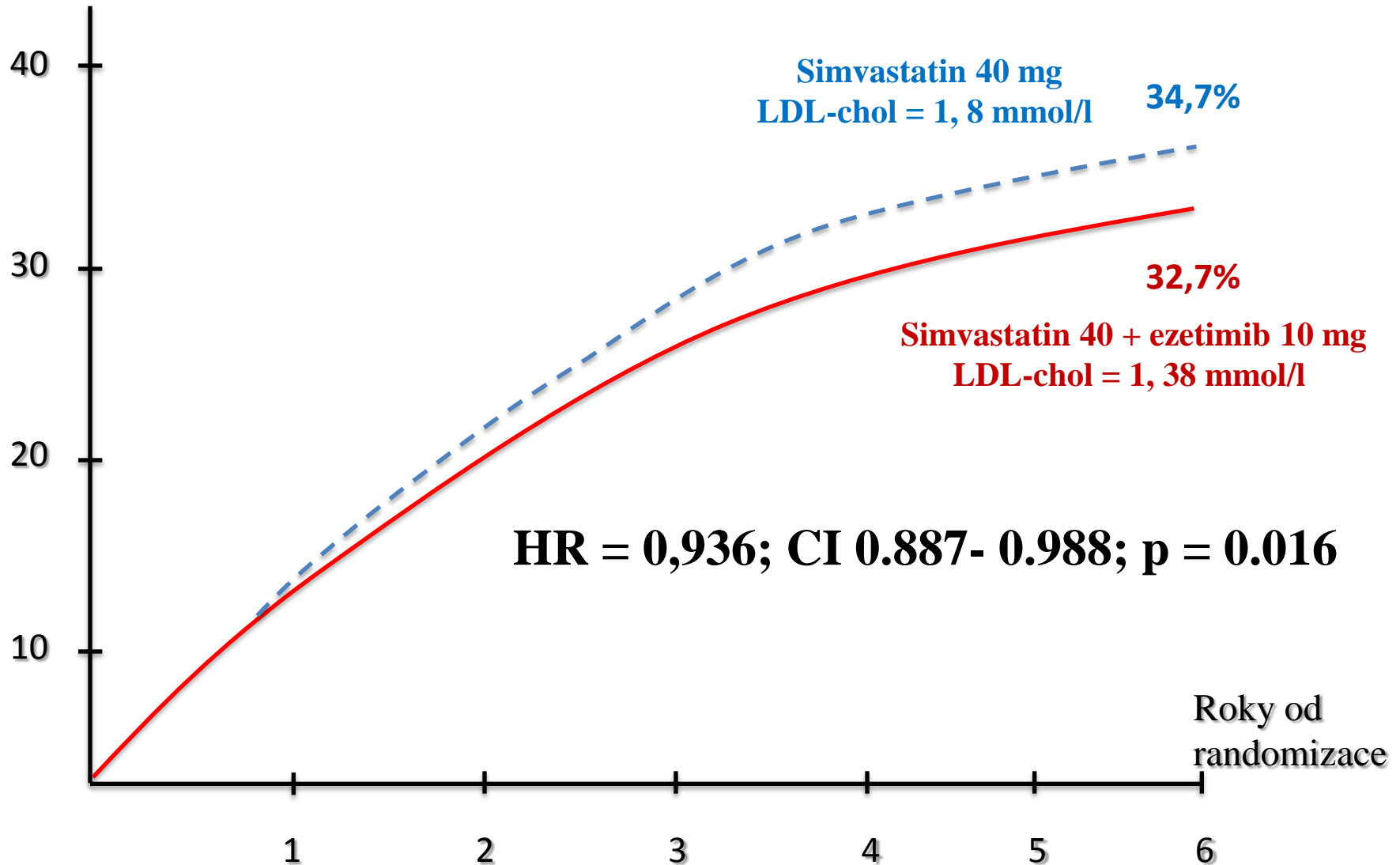
# Studie IMPROVE - IT

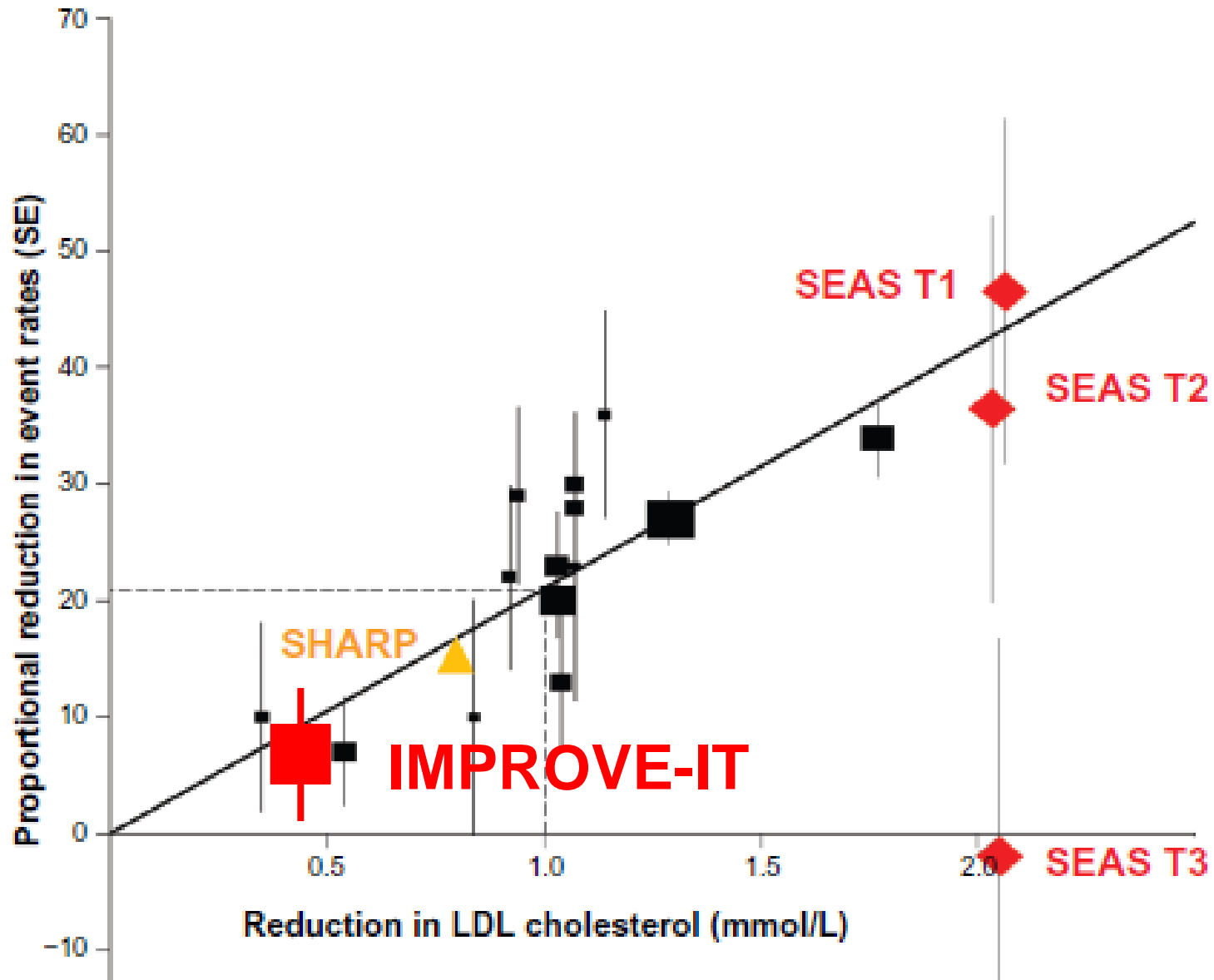
- 18 144 pacientů (z toho 25 % žen) ve věku  $\geq 50$  let hospitalizováni v posledních 10 dnech pro akutní koronární syndrom - velmi vysoké KV riziko
- LDL-ch většinou pod 2,5 mmol/l
- **Primární cíl**: KV úmrtí, infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilní angina pectoris vyžadující rehospitalizaci, koronární revaskularizace nebo cévní mozková příhoda.

Výsledky studie IMPROVE-IT byly poprvé prezentovány v listopadu 2014 na sjezdu American Heart Association, který se konal v Chicagu.

# Primární cíle sledování ve studii IMPROVE - IT

Počet příhod v  
%

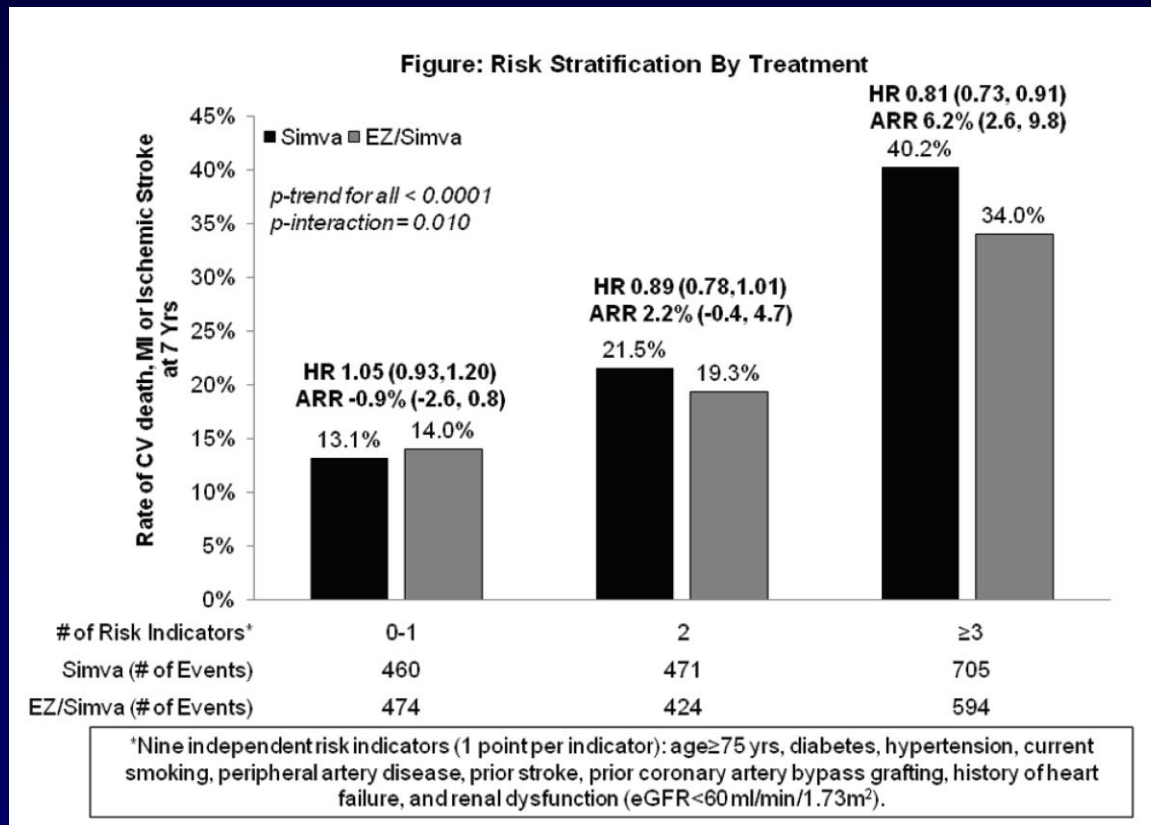




# IMPROVE-IT: statin + ezetimib = nižší LDL-c = nižší KV riziko

Největší profit u nejrizikovějších = > 3 indikátory rizika

Věk > 75, diabetes, hypertenze, kouření, PAD, anamnéza CMP, anamnéza CABG, srdeční selhání, aGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>





## ORIGINAL INVESTIGATIONS

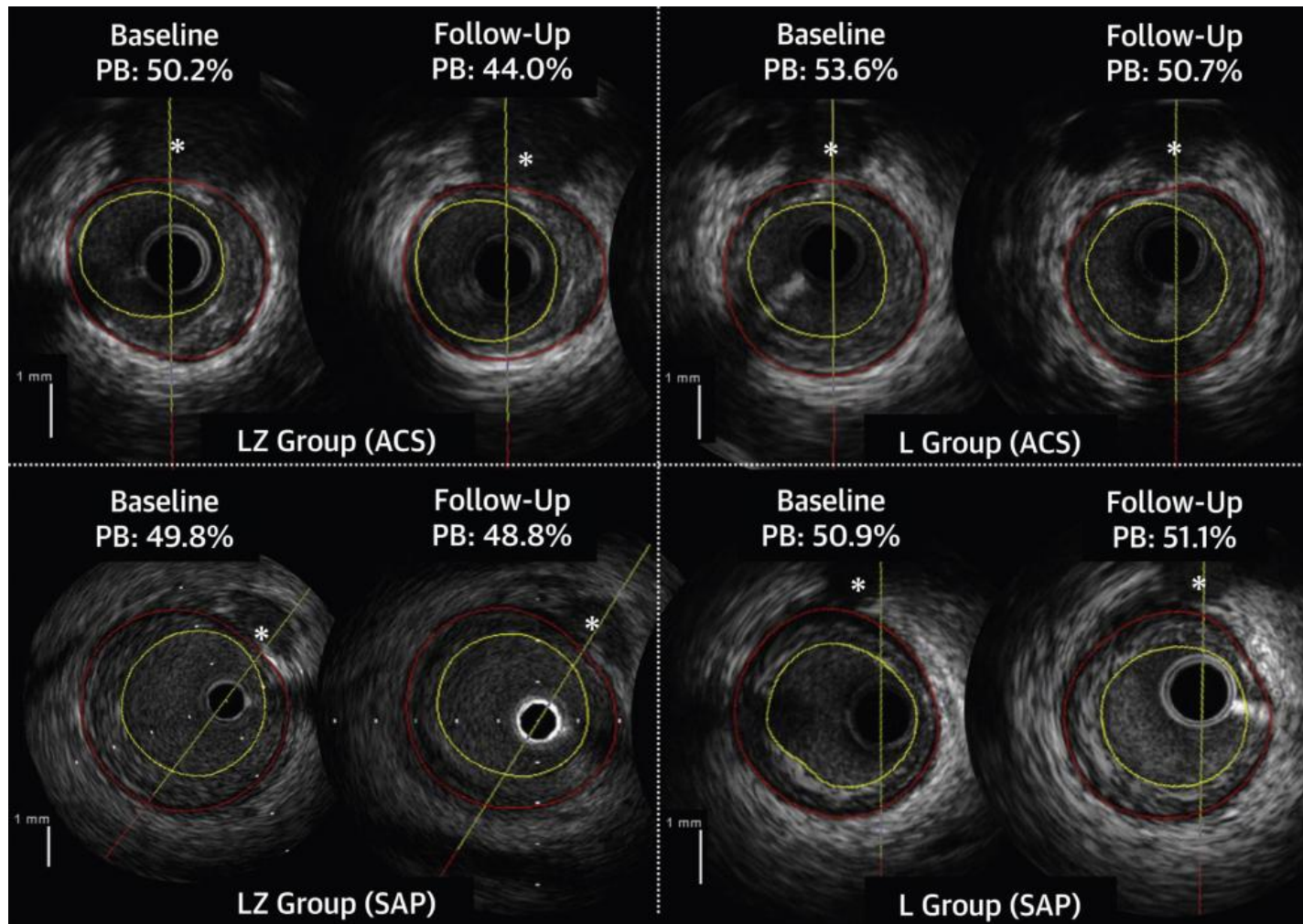
---

# Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention

## The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial

Kenichi Tsujita, MD, PhD,\* Seigo Sugiyama, MD, PhD,† Hitoshi Sumida, MD, PhD,‡ Hideki Shimomura, MD, PhD,§ Takuro Yamashita, MD, PhD,|| Kenshi Yamanaga, MD,\* Naohiro Komura, MD, PhD,\* Kenji Sakamoto, MD, PhD,\* Hideki Oka, MD, PhD,¶ Koichi Nakao, MD, PhD,# Sunao Nakamura, MD, PhD,\*\* Masaharu Ishihara, MD, PhD,†† Kunihiro Matsui, MD, PhD,‡‡ Naritsugu Sakaino, MD, PhD,§§ Natsuki Nakamura, MD, PhD,||| Nobuyasu Yamamoto, MD, PhD,¶¶ Shunichi Koide, MD, PhD,## Toshiyuki Matsumura, MD, PhD,\*\*\* Kazuteru Fujimoto, MD, PhD,††† Ryusuke Tsunoda, MD, PhD,‡‡‡ Yasuhiro Morikami, MD, PhD,§§§ Koushi Matsuyama, MD, PhD,|| Shuichi Oshima, MD, PhD,‡ Koichi Kaikita, MD, PhD,\* Seiji Hokimoto, MD, PhD,\* Hisao Ogawa, MD, PhD,\*||| for the PRECISE-IVUS Investigators





### Plaque Progression/Regression

IVUS images of the same cross sections at baseline and follow-up show outlined leading edges of lumen (yellow line) and external elastic membrane (red line). Note the substantial reduction in plaque area observed for the cross-sectional images, especially in the LZ group versus the L group. \*Side branches show same position and shape. PB = plaque burden

# Vývoj LDL-ch při léčbě monoterapií a kombinovanou léčbou

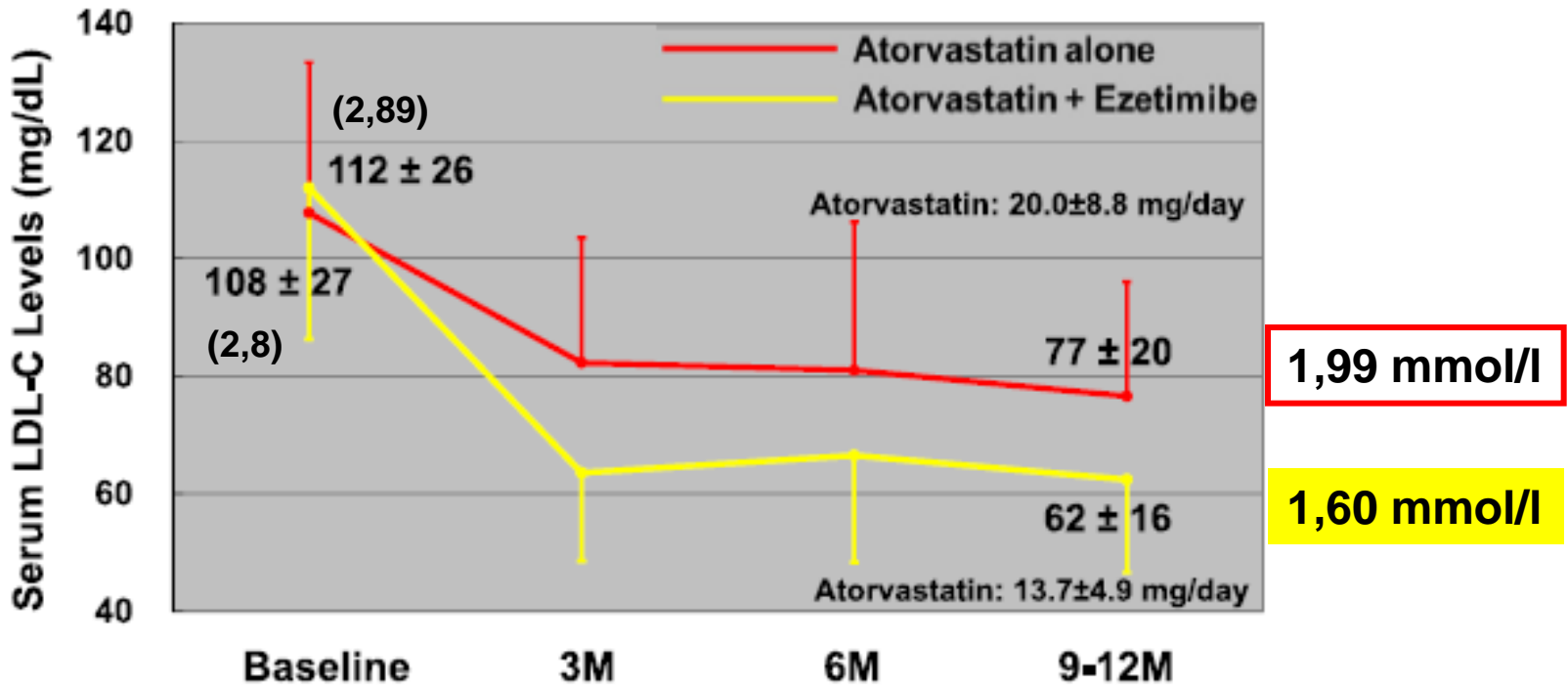


Fig 2. Serial change in serum low-density lipoprotein cholesterol.

# Nezávislý prediktor pro regresi ateromu (MLR)

**Table 4**  
Multivariate logistic regression predictors for plaque regression.

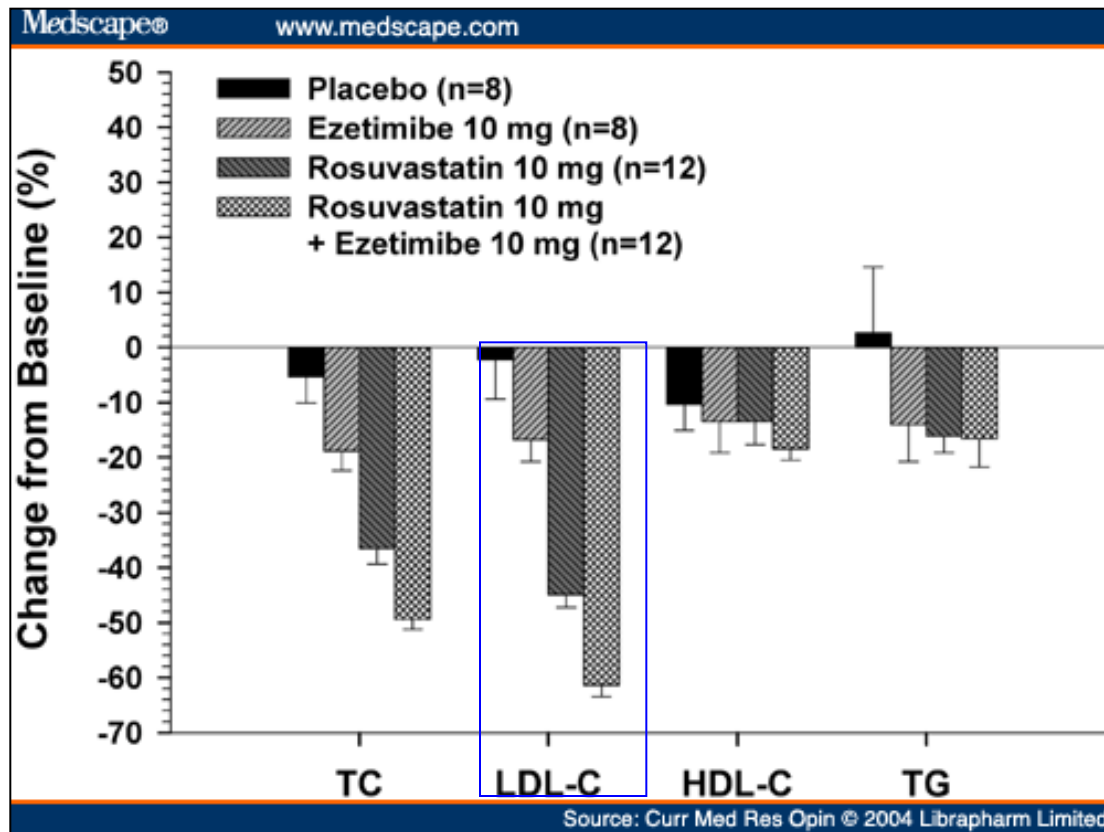
Predictor	Odds ratio	95% confidence interval	p Value
LDL-C at follow-up, mg/dl	0.972	0.945–1.000	0.047
Age, yrs	1.044	0.994–1.096	0.09
$\Delta$ sd LDL-C, mg/dl	0.976	0.931–1.024	0.3
Triglyceride at follow-up, mg/dl	0.997	0.990–1.005	0.5
$\Delta$ Sitosterol, $\mu$ g/100 mg TC	$9.943 \times 10^{-8}$	$3.637 \times 10^{-33} - 2.719 \times 10^{18}$	0.6

Candidate variables entered into the multivariate model included significant variables (p value < 0.05 in the univariate analysis) except for the confounding factors with potentially internal correlation. TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

**Kombinace statin + ezetimib – větší redukce LDL-ch – větší regrese ateromů**

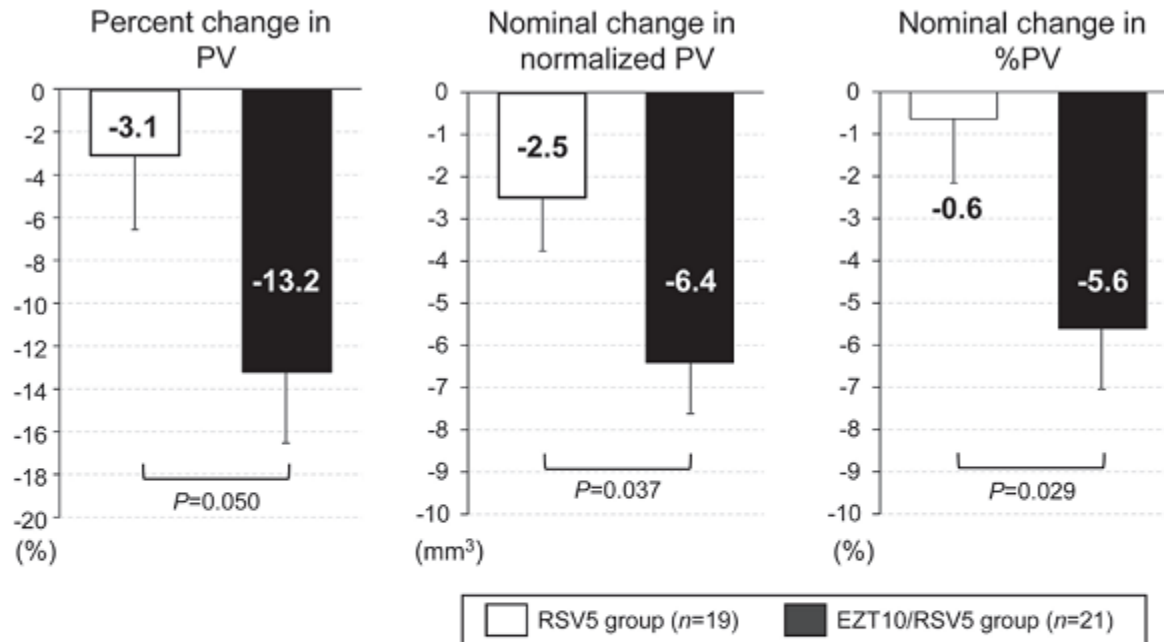
# RCT: co-administration of ezetimibe and rosuvastatin

Mean ( $\pm$  SE) percentage change from baseline in serum lipids on day 14



Curr Med Res Opin. 2004;20(8)

# RCT: CAD/PCI, IVUS



**Figure 2.** Results of primary and secondary efficacy parameters. The percent change in plaque volume was significantly lower in the EZT10/RSV5 group than in the RSV5 group. Moreover, nominal change in normalized PV and nominal change in percent PV were also significantly lower in the EZT10/RSV5 group. PV indicates plaque volume; and %PV, percent plaque volume.

# Primární cílové hodnoty T-Ch a LDL-Ch

	Populace obecně	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Celkový Ch (mmol/l)	<5	<4,5	<4,0
LDL-Ch (mmol/l)	<3	<2,5	<1,8
	snížení nejméně o 50 % pokud je výchozí LDL-ch		
		2,6 – 5,2	1,8 – 3,5



# Závěr 1

## kombinace statin + ezetimib

- 1) je účinnější než monoterapie statinem (duální inhibice chol)
- 2) má mortalitní data (IMPROVE-IT simva+eze) – čím vyšší riziko, tím větší efekt
- 3) je bezpečná a dobře tolerovaná
- 4) vede k regresi ateromů (atorva+ eze, rosuva+ eze)
- 5) Je vhodná u pacientů s (velmi) vysokým KV rizikem, kteří nedosahují cílové hodnoty LDL-ch při maximálně tolerované dávce statinu



# Závěr 2

## **Fixní kombinace statinu a ezetimibu:**

INEGY (simva + eze)

ZOLETORV (atorva + eze)

Např. TWICOR (rosuva + eze), ...

**Monoterapie ezetimibem** je méně účinná bez statinu  
Je indikovaná u pacientů s absolutní intolerancí statinů.  
Kombinace s inhibitory PCSK 9 je na obzoru u těchto pacientů.