

histologického nálezu v jaterním parenchymu; navíc bylo prokázáno i zlepšení KV prognózy těchto nemocných (2, 5, 6, 11, 12). Stran elevace CK doporučení apelují na určení kauzality elevace CK s léčbou statiny; uvádějí, že u asymptomatických nemocných lze statiny bezpečně podávat až do 10násobku horního limitu normy pro CK (2). Další kontraindikací užití rosuvastatinu představují myopatie či terapie cyklosporinem (5, 6).

Podobně jako statiny není ezetimib určen těhotným a kojícím ženám. Jeho užití je dle SPC dále kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním či nevysvětlitelnou elevací transamináz, jakkoli tyto stavy nejsou dále definovány (6, 9).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – lékové interakce

Stran možného výskytu nežádoucích lékových interakcí je třeba být obezřetným při současné terapii rosuvastatinu s kyselinou fusidovou (jak současně, tak během 7 dnů od ukončení jejího podávání), inhibitory proteáz/transportních proteinů, erythromycinem (snížení maximální koncentrace až o 30 %) či antacidy (5, 6).

Při užití ezetimibu nejsou známy interakce na cytochromu P450, k nimž by docházelo s dalšími léky. V případě současného podání se sekvestranty žlučových kyselin, tj. cholestyraminem, může dojít k poklesu hladin ezetimibu až o 55 %. Při konkomitantní terapii s fibráty existuje riziko rozvoje cholelitiázy, respektive onemocnění žlučníku (9).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – nežádoucí účinky

Zmíňme úvodem nejčastěji diskutované myalgie, respektive myopatie. Stran myopatií vyplynulo z dat klinických sledování, že se jedná o komplikace zcela výjimečné; četnost jejich výskytu je uváděna 0,5 na 1000 případů za 5 let (5, 6). Metaanalýza 14 primárně preventivních studií přinesla ještě zajímavější data týkající se této problematiky. Během doby sledování nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu myopatií v léčebných a placebových větvích dílčích studií (4). Jakkoli v klinické praxi je reference myalgií spojených se statiny relativně častá, jejich kauzalita s užíváním statinů v řadě situací průkazná není.

Pro běžnou praxi je tedy důležité rozlišit, zda myopatie/myalgie souvisí s podávanou léčbou či nikoliv; pro tyto účely byl již opakovaně publikován algoritmus řešení svalových obtíží dostupný v aktuálních doporučeních pro management léčby DLP (více viz zdroj 2). I za předpokladu průkazu souvislosti obtíží pacienta s léčbou statiny z klinických zkušeností víme, že redukcí dávky, výměnou preparátu, alternativním podáváním statinu či kombinační léčbou dochází často k vymizení obtíží nemocného a k jeho dobré adherenci k léčbě.

Se vzestupem transamináz (ALT, resp. AST) – jakožto NÚ statinů – se nejčastěji setkáváme v prvním půlroce léčby, přičemž probíhá nejčastěji asymptomaticky a odeznívá po deeskalaci či vysazení léčby. Současná guidelines nedoporučují rutinní kontroly jaterních testů (ALT); tyto by měly být vyšetřeny pouze v indikovaných případech, tj. před zahájením léčby, změně dávky či v klinicky odůvodněných případech (při obtížích pacienta). Tato skutečnost dobře odráží bezpečnost a obecně dobrou toleranci léčby statiny (2). Specifickou skupinu pak tvoří senioři, u kterých

je sice situace obdobná, ale výskyt těchto NÚ může být v kontextu polymorbidity, polypragamie (resp. lékových interakcí) či alterovaným metabolismem nepříznivě ovlivněn. Proto je nutné u této populace léčbu titrovat postupně za pravidelných kontrol jaterních enzymů.

Podávání (zejména vysoce dávkovaných) statinů může být asociováno s rizikem mírného zvýšení glykemie u predisponovaných pacientů. U jedinců s již známou poruchou glukózové tolerance (hraniční či mírně zvýšenou hladinou glykemie nalačno) tak může dojít k překročení arbitrární hranice pro diagnózu diabetes mellitus. Jakkoli u zdravých jedinců nebyla popsána asociace léčby statiny s rizikem rozvoje DM (např. studie JUPITER). Je třeba mít na paměti, že redukce KV rizika získaná „statinovou léčbou“ zcela převažuje potenciální riziko rozvoje DM a bylo by chybou statiny v tomto duchu kontraindikovat. Nezbytné je povědomí o této skutečnosti, její screening a eventuální navazující léčebná intervence (13, 14).

U ezetimibu je popisována a v klinické praxi také dokumentována výborná tolerance prakticky bez nežádoucích účinků; ty byly v řadě klinických studií srovnatelné s monoterapií statinem, resp. placebem. Tato skutečnost může být do jisté míry ovlivněna jeho dobrým mediální „obrazem“ ve srovnání s velmi často negativně debatovanými statiny (15).

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky ezetimibu jsou gastrointestinální intolerance – dyspepsie, bolesti břicha, průjem či nadýmání. Dále se dle SPC mohou objevit myalgie, hepatopatie či únava (9).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – data podporující její užití

Data týkající se kombinace rosuvastatin/ezetimib

Jak již bylo uvedeno výše, kombinační léčba statin/ezetimib má zcela zásadní a aditivní hypolipidemický efekt, kdy lze díky tzv. duální inhibici docílit většího poklesu LDL-C než monoterapií dílčími preparáty.

Zde je nutno poznamenat, že fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem nebyla testována žádnou velkou klinickou studií sledující KV morbiditu, respektive KV či celkovou mortalitu, což však nijak neuměňuje význam této fixní kombinace v běžné klinické praxi.

K dispozici máme několik menších studií, jež dokumentují změny lipidové spektra evokované volnou či fixní kombinací rosuvastatin/ezetimib. Nelze opomenout 2 studie – I-ROSETTE a MRS-ROZE. Studie I-ROSETTE byla designovaná k porovnání fixní kombinace rosuvastatinu (5–10–20 mg) s ezetimibem (10 mg) proti monoterapii rosuvastatinem v odpovídajícím dávkování. V populaci probandů léčených právě fixní kombinací došlo k poklesu LDL-C o více než 50 %, přičemž výskyt nežádoucích účinků byl v obou větvích studie totožný. Další výše diskutovaná studie – MRS-ROZE – hodnotila efekt fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib vůči monoterapii statinem, a to v populaci pacientů s DM, metabolickým syndromem či hypercholesterolemií. V průběhu klinického sledování byl zaznamenán pokles LDL-C až o 63 %, celkového cholesterolu o 43 % a triglyceridů o 24 % (v závislosti na podané dávce statinu) (16, 17).

Další důkazy podporující využití diskutované kombinace léčiv vyplynuly ve shodě s předchozími např. ze studií EXPLORER, ACTE či GRAVITY (18–20).