

Máme k dispozici také data dokládající pozitivní dopad kombinační léčby na regresi aterosklerotických cévních plátů. Masuda et al. sledovali po dobu 6 měsíců populaci 51 pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční indikovaných k intervenci na koronárních tepnách; kombinační léčba u nich vedla nejen k výraznému poklesu LDL-C (o 55,8 %), ale i ke zmenšení objemu aterosklerotických plátů (o 13,2 %) (21).

Z farmakokinetických studií sledujících plazmatické koncentrace podávaných léčiv vyplynulo, že není rozdíl mezi volnými a fixními kombinacemi rosuvastatinu/ezetimibu, což dále podporuje bezpečnost a racionalitu fixního podání. Další skutečností podtrhující užítí těchto léčivých forem je zvýšení adherence k léčbě, jelikož, jak známo, tato klesá s rostoucím počtem podávaných tablet, a to i v populaci nemocných s již manifestním ASKVO (22). Na užívání fixních kombinací apelují také odborná doporučení pro management léčby DLP (2).

Data podporující kombinační léčbu statin/ezetimib obecně

Zcela revoluční v tomto směru byla studie IMPROVE-IT – sekundárně preventivní studie, do které bylo zavazováno 18 000 pacientů do 10 dnů po akutním koronárním syndromu s výchozí hladinou LDL-C 1,3–3,2 mmol/l (respektive 1,3–2,6 mmol/l u nemocných léčených nižší dávkou statinu než odpovídá 40 mg simvastatinu), přičemž doba sledování činila 7 let. Po zařazení do studie následovala randomizace ke kombinační léčbě simvastatin/ezetimib, respektive simvastatin/placebo. Sledované parametry zahrnovaly výskyt KV úmrtí, infarktu myokardu (IM), nestabilní anginy pectoris (AP) vyžadující hospitalizaci, koronární revaskularizace či cévní mozkové příhody (CMP). Sedmiletý follow-up dokumentoval u pacientů léčených právě kombinací simvastatin/ezetimib signifikantní redukcí relativního rizika (RRR) nefatálního IM o 13 % a nefatální CMP o 20 %, přičemž ostatní ukazatele nebyly statisticky významně ovlivněny a zásadně se nelišily v obou větvích studie (23).

Stran benefitu kombinační léčby stojí za zmínku také studie SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) s 1873 pacienty ve věku 45–85 let s asymptomatickou lehkou až středně těžkou aortální stenózou srovnávající

léčbu statin/ezetimib vs. placebo. Během doby sledování došlo jednak k signifikantnímu RRR výskytu ischemických KV příhod o 22 %, jednak k signifikantnímu RRR potřeby implantace aortokoronárního bypassu o 32 % (24).

V roce 2011 byly publikovány výsledky studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection), v níž bylo sledováno více než 9 000 pacientů s chronickým renálním onemocněním/renálním selháním dosud bez anamnézy IM či koronární revaskularizace. Kombinační hypolipidemická terapie u nich podmínila RRR výskytu KV příhod o 17 %; současně nebylo zaznamenáno zvýšené riziko myopatií, hepatopatií, malignit či mortality nesouvisějící s KV onemocněním (25).

Obecně mají největší profit z kombinační léčby samozřejmě nejvíce rizikovní nemocní. Zjednodušeně lze konstatovat, že profit je do jisté míry přímo úměrný výši KV rizika. Zhodnotíme-li data klinických studií, je evidentní, že léčba statin/ezetimib představuje největší přínos pro nemocné s DM 2. typu (ve studii IMPROVE-IT se u diabetiků snížil výskyt KV příhod o 14 % oproti pacientům bez diabetu), po prodělaném aortokoronární bypassu, s chronickým onemocněním ledvin/renálním selháním, dále pak pro ženy, osoby starší 65 let či osoby již léčené hypolipidemiky ve srovnání s „naivními“ pacienty (26).

Pár slov závěrem

Léčba DLP je považována za základní pilíř KV prevence, a je tedy mocným nástrojem umožňujícím ovlivnění KV morbidity a mortality. U řady pacientů, zejména těch nejrizikovějších, se nedaří maximální tolerovanou dávkou statinu dosahovat ambiciózních léčebných cílů. Právě zde nachází své uplatnění kombinační léčba s ezetimibem, kterou podporují robustní data z klinických sledování. Pokud je léčba statin/ezetimib dobře tolerována, lze v kontextu zvýšení adherence a racionalizace medikace užívat jejich fixních kombinací.

V současné době máme na trhu v případě fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem tři dávkovací schémata, tj. ezetimib 10 mg a rosuvastatin 10 mg, 20 mg a 40 mg. Stran zvýšení adherence k léčbě by mělo být preferováno ranní podání.

LITERATURA

1. ÚZIS. Zdravotnická ročenka České republiky 2018, dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/ff/008280/zdroccz-2018.pdf>.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (online). 2019 (cit. 2019-09-01). DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. ISSN 0195-668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>
3. Scheidt-Nave C, DU Y, Knopf H, et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*(online). 2013; 56(5–6): 661–667 (cit. 2019-08-14). DOI: 10.1007/s00103-013-1670-0. ISSN 1436-9990. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00103-013-1670-0>.
4. Sanin V, Koenig W. Therapie der Hypercholesterinämie in der Primärprävention. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* (online). 2019; 144(05): 322–328 (cit. 2019-08-14). DOI: 10.1055/a-0657-1668. ISSN 0012-0472. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0657-1668>
5. Rosuvastatin (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
6. Rosuvastatin/ezetimib (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
7. Lund TM, Torsvik H, Falch D, et al. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90(7): 784–786.
8. Rosuvastatin. Pubchem database. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosuvastatin#section=Top>.
9. Ezetimib (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
10. Ezetimib. Pubchem database. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ezetimibe#section=Top>.
11. Drug Information 2016. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2016: 1865–1866.
12. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. *An Expert Panel Statement. Metabolism* 2017; 71: 17–32. doi: 10.1016/j.metabol.2017.02.014.
13. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8 A): 52C–60C.
14. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet* (online). 2012; 380(9841): 565–571 (cit. 2020-11-14). ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
15. Šatný M, Vrablík M. Desatero užití ezetimibu aneb stručný průvodce jeho použitím v současnosti. *AtheroRev* 2019; 4(3): 181–184.
16. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther* 2018; 40(2): 226–241. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018.