

Ezetimib v léčbě hypercholesterolemie

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

V současné době je primárním cílem hypolipidemické léčby redukce LDL-cholesterolu, neboť existují přesvědčivé důkazy o závislosti mezi jeho poklesem a snížením počtu kardiovaskulárních příhod. Ezetimib v kombinaci se statiny účinně snižuje hladiny aterogenních lipidů a zejména u rizikových jedinců je tato terapie spojena s významnou redukcí kardiovaskulárního rizika. Jedná se o léčbu velmi dobře tolerovanou a nynější dostupnost fixních kombinací ezetimibu se statiny ještě zlepšuje adherenci nemocných, čímž se zvyšuje pravděpodobnost dosažení cílových hodnot lipidů u širokého spektra léčené populace.

Klíčová slova: ezetimib, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, LDL-cholesterol, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza.

Ezetimibe in the treatment of hypercholesterolaemia

Currently, the primary aim of lipid-lowering treatment is focused on reduction of LDL-cholesterol, because there is a compelling evidence for association between its decrease and the decline of cardiovascular events. Ezetimibe in combination with statins effectively reduces the levels of atherogenic lipids and, in particular for high-risk individuals, this therapy is associated with significant reduction of cardiovascular risk. This therapy is very well tolerated and current availability of a fixed combination of ezetimibe and statins improves patient's compliance with treatment and increases the likelihood of achieving lipids targets in a broad spectrum of treated population.

Key words: ezetimibe, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, LDL-cholesterol, cardiovascular risk, atherosclerosis.

Seznam zkratk a akronymů:

■ AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
■ ASKVO	aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
■ CABG	coronary artery bypass graft
■ CKD	chronic kidney disease
■ EAS	European Atherosclerosis Society
■ EASE	Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness
■ ENHANCE	Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemic Enhances Atherosclerosis Regression trial
■ ESC	European Society of Cardiology
■ EXPLORER	EXamination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone
■ GRAVITY	Gauging the lipid effects of Rosuvastatin plus ezetimibe Versus simvastatin plus ezetimibe Therapy
■ IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
■ IMT	intima-media thickness
■ IVUS	intravascular ultrasound
■ NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
■ NPC1L1	Niemann-Pick C1-like transport protein 1
■ OCTIVUS	Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap
■ PAV	percent atheroma volume
■ PRECISE-IVUS	Plaque regression with cholesterol absorption inhibitor or synthesis inhibitor evaluated by intravascular ultrasound trial
■ SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
■ SHARP	Study of Heart and Renal Protection
■ VYTAL	Vytorin versus atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia study

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., david.karasek@fnol.cz
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Interní Med. 2019; 21(2): 112–116
Článek přijat redakcí: 19. 3. 2019
Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2019

Úvod

Ezetimib je selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu v tenkém střevě, kde působí v kartáčovém lemu enterocytů. Po perorálním použití se rychle vstřebává a přímo ve střevní stěně v rámci first-pass metabolismu dochází k jeho intenzivní biotransformaci (konjugaci s kyselínou glukuronovou) na ezetimib-glukuronid, který se pak portálním oběhem dostává do jater (1, 2). V cévní stěně dochází k částečné hydrolyze glukuronidu a z jater se pak ezetimib i ezetimib-glukuronid vyloučí žlučí zpět do střeva a celý cyklus se opakuje (3). Díky tomuto enterohepatálnímu oběhu dochází k dlouhodobému působení ezetimibu ve střevním lumen. Jeho biologický poločas eliminace se udává asi 20–22 hodin (2, 3). Nakonec se ezetimib vyloučí převážně stolicí. Podávání stravy jeho biologickou dostupností neovlivňuje (1, 3). Renální insuficience nemá významný vliv na jeho eliminaci a lék lze použít i u dialyzovaných pacientů. Podávání ezetimibu je kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětleným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz (4).

Ezetimib selektivně blokuje vstřebávání dietního i žlučového cholesterolu a jemu přibuzných rostlinných sterolů (fytosterolů), aniž by ovlivnil absorpci mastných kyselin, triglyceridů (TG), žlučových kyselin, steroidních hormonů,

či vitaminů rozpustných v tucích (2). Jeho molekulárním cílem je přenašeč sterolů Niemann-Pick C1-like transport protein 1 (NPC1L1) (5). Ezetimib blokádu NPC1L1 inhibuje přísun cholesterolu ze střev do jater. Reakcí je zvýšená syntéza LDL receptorů a jejich exprese na povrchu hepatocytů, což je provázeno zvýšenou clearance LDL částic. Ezetimib tedy vede k poklesu celkového a LDL-cholesterolu (LDL-C), klesá i non-HDL-cholesterol (non-HDL-C = celkový – HDL-cholesterol) a mírně se sníží také hladiny TG a HDL-cholesterolu (HDL-C) (6). Při samostatném podávání ezetimibu však bývá jeho hypolipidemický účinek částečně omezen zvýšenou syntézou endogenního cholesterolu (6, 7). Proto je vhodné simultánní podávání statinů, které kompenzační syntézu cholesterolu utlumí. Hovoříme o tzv. duální inhibici = inhibici absorpce i syntézy cholesterolu – viz obrázek 1.

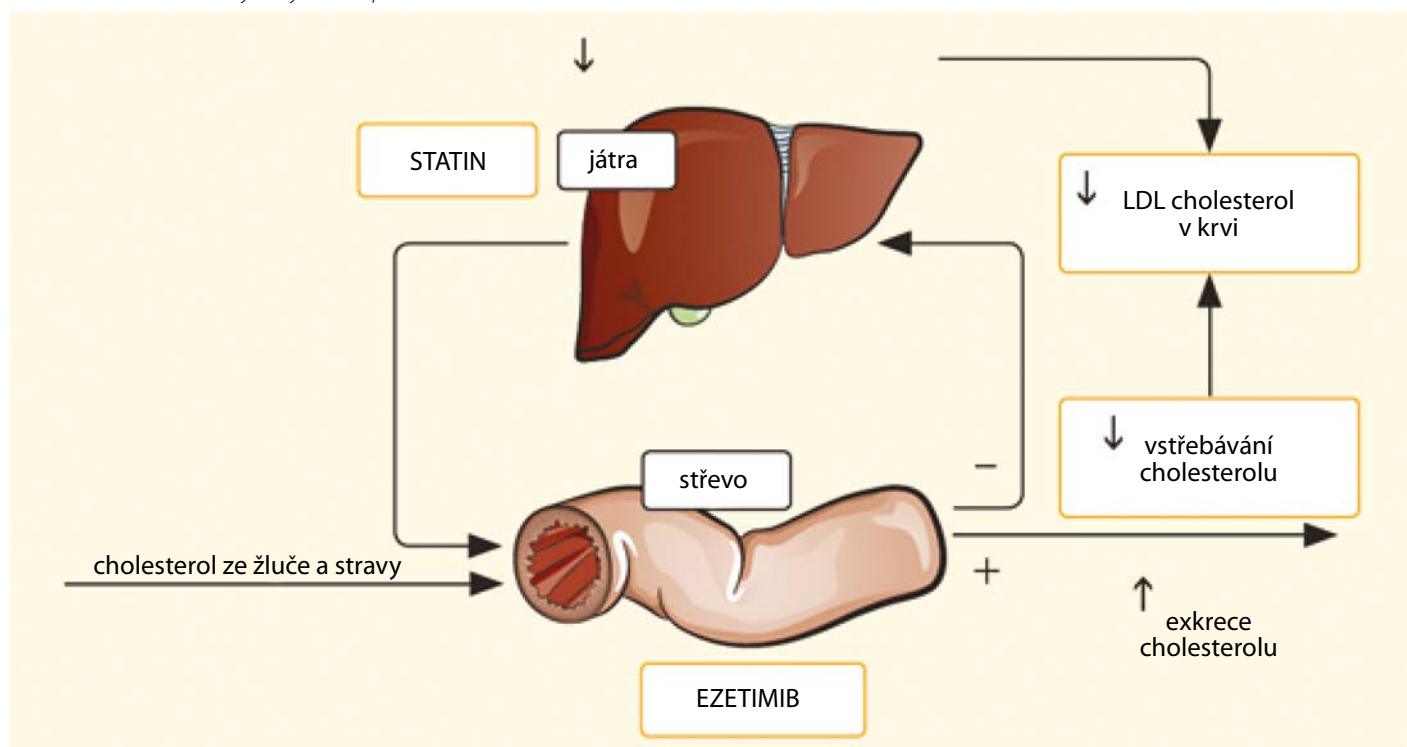
Vliv ezetimibu na sérové hladiny lipidů

Meta-analýza zahrnující více než 2 700 jedinců s primární hypercholesterolemií ukázala, že podávání ezetimibu bylo provázeno signifikantním snížením celkového cholesterolu o 13,5 %, LDL-C o 18,6 %, TG o 8 % a zvýšením hladiny HDL-C o 3 % (8). U statin intolantních pacientů vedla monoterapie ezetimibem k redukci LDL-C

o 7–26 % (9). Pokud je ezetimib podáván současně se statinem, vede duální inhibice k mnohem většímu poklesu hladin aterogenních lipoproteinů. Rozsáhlá meta-analýza, která zahrnuje více než 21 000 nemocných, zjistila, že přidání ezetimibu ke statinu redukuje hladinu LDL-C v průměru o dalších 15 % (10). Samozřejmě že celková redukce je závislá na použití konkrétního statinu a jeho dávce.

V kombinaci se simvastatinem lze (dle jeho denní dávky – 10, 20, 40 mg) dosáhnout celkové redukce LDL-C okolo 50 % (-46 %, -51 %, -56 %) (11). K dispozici máme také řadu studií hodnotících hypolipidemický efekt společného podávání ezetimibu s atorvastatinem. V jedné z nich byla porovnávána kombinace ezetimibu s různými dávkami atorvastatinu s monoterapií atorvastatinem (10, 20, 40 nebo 80 mg). V závislosti na dávce snížila kombinace LDL-C o 50–60 %, TG o 30–40 % a zvýšila HDL-C o 5–9 % a ve srovnání se samotným atorvastatinem poskytla další redukci LDL-C (-12 %) i TG (-8 %) a navýšení HDL-C (+3 %) (12). Čtyři klinická hodnocení zjistila, že přidání ezetimibu ke stávající dávce atorvastatinu bylo provázeno větší redukcí LDL-C než zdvojnásobení jeho dávky (13–16). V další studii u pacientů s primární hypercholesterolemií a vysokým KV rizikem byli nejdříve všichni léčeni 10 mg atorvastatinu (17).

Obr. 1. Duální inhibice syntézy a absorpce cholesterolu



Zdroj: Karásek D. Léčba diabetické dyslipidemie, Maxdorf 2018 (7)

Pak byli rozděleni do 3 skupin: pacientům v první skupině bylo přidáno 10 mg ezetimibu, druhá skupina měla zvýšený atorvastatin na 20 mg a třetí začala brát místo atorvastatinu rosuvastatin v dávce 10 mg. Po šesti měsících byla nejvyšší redukce LDL-C patrná v první skupině (-22 % vs. -10 % vs. -13 %). Následně byli pacienti z druhé (20 mg atorvastatinu) a třetí skupiny (10 mg rosuvastatinu), kteří nedosáhli hladiny LDL-C < 2,6 mmol/l, dále titrováni. V druhé skupině byl jedním přidán ezetimib (10 mg) a druhým navýšena dávka atorvastatinu (na 40 mg). Ti první (ezetimib + atorvastatin 20 mg), dosáhli následně větší signifikantní redukce LDL-C (-17 % vs. 8 %) než druzí, léčení monoterapií ve vyšší dávce (atorvastatin 40 mg). Ve třetí skupině byl u prvních rosuvastatin nahrazen kombinací ezetimibu a 20 mg atorvastatinu a druhým byla jeho dávka zdvojnásobena (na 20 mg). Také zde první (ezetimib + atorvastatin 20 mg) dosáhli větší redukce LDL-C (-17 % vs. 8 %) než druzí (rosuvastatin 20 mg). Výsledky potvrzují, že kombinací stávající dávky atorvastatinu s ezetimibem dosáhneme významnějšího ovlivnění LDL-C než zdvojnásobením této dávky, popř. než použitím ekvipotentní dávky rosuvastatinu. Pokud použijeme do kombinace s ezetimibem rosuvastatin, je možné dosáhnout největších poklesů LDL-C. Ve studii GRAVITY vedlo podávání ezetimibu s 20 mg rosuvastatinu k redukci LDL-C o 64 % a s 10 mg rosuvastatinu k redukci o 60 % (18). Obě kombinace byly signifikantně účinnější než kombinace ezetimibu se simvastatinem v dávce 40 mg (pokles LDL-C okolo 55 %). Ve studii EXPLORER pak 40 mg rosuvastatinu spolu s ezetimibem snížilo hladinu LDL-C až o 70 % (19).

Kombinace ezetimibu se statinem je účinná i u nemocných se specifickým rizikovým lipidovým profilem. U homozygotů s familiární hypercholesterolemií (FH) provázelo přidání ezetimibu k maximální dávce atorvastatinu (80 mg), či simvastatinu (40 mg) další významné snížení LDL-C (o 21 %) (20). Další signifikantní redukci LDL-C (-16,5 %) po zařazení ezetimibu měli dokumentovanou také heterozygoti s FH, kteří byli iniciálně léčeni vysokou dávkou simvastatinu (80 mg) (21). U diabetiků ve studii EASE vedla u kombinace statinu s ezetimibem redukci LDL-C o 28 % a u jedinců s metabolickým syndromem o 24 % (a tak se u 71 %, resp. u 67 % účastníků podařilo dosáhnout cílových hodnot pro LDL-C) (22). A studie VYTAL u nemocných s hypercholesterolemií a diabetem ukázala, že kombinace

ezetimibu se simvastatinem je v redukci LDL-C účinnější než monoterapie ekvipotentní dávkou atorvastatinu (23). Podle některých analýz se zdá, že kombinace statinu s ezetimibem je v redukci LDL-C i celkové úpravě lipidového spektra úspěšnější právě u nemocných s diabetem. Např. již zmíněná meta-analýza 21 000 pacientů s dyslipidemií zjistila, že tato kombinace ve srovnání s monoterapií statinem snižuje relativně více celkový cholesterol, LDL-C, non-HDL-C i poměr ApoB/ApoA1 u diabetiků než u nemocných bez diabetu (10). Možným vysvětlením by mohla být zvýšená exprese Niemann-Pick C1 like 1 proteinu na povrchu enterocytů v důsledku chronické hyperglykemie (7).

Kombinace ezetimib/statin a ovlivnění aterosklerózy

Vliv této kombinace byl studován především na regresi koronární aterosklerózy. Ve studii PRECISE-IVUS byli sledováni nemocní s akutním koronárním syndromem nebo stabilní anginou pectoris, kteří byli léčeni kombinací ezetimib/atorvastatin nebo pouze atorvastatinem. Pacienti byli zařazeni po koronarografii, eventuálně po PCI (24). Po léčbě byla za 9–12 měsíců porovnána procentuální změna v objemu ateromu (PAV), který byl měřen pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS). Významně větší regrese plátu (PAV -78 % vs. -58 %) bylo dosaženo ve větvi s kombinovanou léčbou, kde byl i větší pokles LDL-C. Také ve studii OCTIVUS byla u nemocných po infarktu myokardu léčených kombinací ezetimib + atorvastatin ve srovnání s nemocnými na monoterapii atorvastatinem pomocí IVUS zaznamenána redukce koronární aterosklerózy, i když nebyla patrná změna v rozsahu nekrotického jádra plátů (25). Signifikantně významný rozdíl v regresi objemu koronárního plátu (-13,2 % versus -3,1 %) měřeného pomocí IVUS byl dokumentován i v menší studii, kdy byla porovnáвана kombinace středně intenzivní léčby rosuvastatinem spolu s ezetimibem vůči samotnému rosuvastatinu (26).

Kombinovaná léčba ezetimib/atorvastatin měla větší efekt než monoterapie také na ovlivnění cévních změn v oblasti karotického řečiště měřených pomocí tloušťky intimy medié (IMT) karotické tepny v několika menších studiích u pacientů s ICHS (27, 28). Na druhou stranu, kombinace ezetimibu se simvastatinem nevedla u jedinců s FH ve studii ENHANCE k většímu rozdílu v IMT ve srovnání s těmi, jimž byl podáván samotný simvastatin (21). Tyto

výsledky bývají vysvětlovány jednak relativně nízkým rizikem studované populace (iniciálně byla IMT nižší, než v dané populaci obvykle bývá, a podíl nemocných s ICHS byl < 10 %, a to zřejmě díky předchozí dlouholeté léčbě statiny). Navíc se IMT (na rozdíl od karotických plátů) ukazuje jako méně spolehlivý ukazatel klinicky významné aterosklerózy (29).

Efekt kombinace ezetimib/statin na redukci kardiovaskulárních příhod

Klinická data, která by dokládala příznivý efekt podávání ezetimibu na redukci kardiovaskulárního (KV) rizika, dlouho chyběla. Jeho podávání v kombinaci se simvastatinem sice vedlo k signifikantní redukci některých KV příhod ve studii SHARP u nemocných se středně závažným až závažným onemocněním ledvin (30) i ve studii SEAS u nemocných s mírnou až středně závažnou aortální stenózou (31), nicméně až studie IMPROVE-IT přinesla přesvědčivější důkazy (32). Ta porovnávala efekt kombinace 40 mg simvastatinu a 10 mg ezetimibu vůči 40 mg simvastatinu podávanému samostatně u nemocných po akutním koronárním syndromu. Průměrná hodnota koncentrace LDL-C na konci sledování byla u pacientů léčených kombinací ezetimib + simvastatin 1,4 mmol/l, ve skupině se samotným simvastatinem činila 1,8 mmol/l. Primárně sledovaný ukazatel zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP), nestabilní anginu pectoris vyžadující hospitalizaci nebo jakoukoli koronární revaskularizaci prováděnou nejméně 30 dní po randomizaci. Během sedmi let bylo ve skupině užívajících kombinaci léčbu zaznamenáno o 170 KV příhod méně než ve skupině léčené pouze simvastatinem (32,7 % vs. 34,7 %, hazard ratio 0,936, p = 0,016), což odpovídá poklesu rizika o 6,4 % (32). Celková ani KV mortalita ovlivněna nebyla.

Následně bylo publikováno několik subanalýz studie IMPROVE-IT, ty se zaměřily na specificky definované skupiny nemocných a potvrdily větší klinický význam přidání ezetimibu u některých rizikových jedinců. Významně většího ovlivnění KV rizika bylo dosaženo u diabetiků 2. typu a nemocných starších 75 let. Pokles rizika v diabetické populaci dosáhl 15 %, což bylo dříve především významnou redukcí nefatálních infarktů myokardu a ischemických CMP (33).

Zejména diabetici s vícečetným KV postižením (akutní koronární syndrom + anamnéza CMP, či ischemické choroby dolních končetin – ICHDK) byly v největším riziku recidivy KV příhody a právě tito jedinci nejvíce profitovali z kombinované léčby (34). Stejně tak nemocní s nejvyšším rizikem nealkoholické jaterní steatózy/fibrózy (NAFLD), identifikovaní podle NAFLD fibrosis score, patřili k nejrizikovějším pacientům a kombinace ezetimibu/simvastatinu snížila jejich KV riziko o 15 % (35). Další rizikovou skupinu, která profitovala z přidání ezetimibu více než ostatní, reprezentovali jedinci po aortokoronárním bypassu (CABG), u nichž došlo k poklesu KV příhod asi o 9 % (36). A pokles relativního rizika primárního endpointu o 14 % měli také nemocní, u nichž byly přítomny alespoň 3 z následujících rizikových faktorů: srdeční selhání, hypertenze, věk nad 75 let, diabetes, stav po CMP, stav po CABG, ICHDK, kouření, nebo pokles glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² (37).

Studie IMPROVE-IT tedy potvrdila účinek dalšího poklesu koncentrace LDL-C na následné, další snížení KV příhod („čím níže, tím lépe“), a to zejména u vysoce rizikových pacientů. Navíc ukázala, že dlouhodobá kombinace ezetimibu se simvastatinem je stejně bezpečná jako monoterapie simvastatinem (32). Přidání ezetimibu nevedlo ke zvýšení rizika vysazení hypolipidemické léčby (38).

Bezpečnost léčby ezetimibem

Ezetimib je velmi dobře snášen, nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 1. Většinu z nich lze spíše přisoudit simultánně podávaným statinům. Při podávání se statinem je kontraindikován u aktivního jaterního onemocnění nebo při přetrvávajícím zvýšení sérových transamináz neznámé etiologie, dále při těhotenství a kojení. Samotný ezetimib vede nejčastěji jen k nespecifickým potížím, jako jsou bolesti hlavy, únava a dyspepsie. Přidání ezetimibu ke statinu tedy nezvyšuje riziko závažných nežádoucích příhod, myopatií, hepatopatií, gastrointestinálních potíží, alergických reakcí, či nutnosti přerušit léčbu (4, 7, 38).

Ezetimib v klinické praxi

Dle současných doporučení je ezetimib lékem druhé volby hypercholesterolemie (39). Jeho přidání ke statinu nezvyšuje riziko závažných nežádoucích účinků (40), takže tato kombinace je výhodná u nemocných, kteří vyšší dávky statinů nesnáší a nižší dávky u nich

nevedou k požadovaným cílovým hodnotám LDL-C. Stejně tak využíváme ezetimib u nemocných, kdy nedosáhneme cílových hodnot LDL-C ani při podávání maximálních dávek statinů – např. u nemocných s FH, nebo pacientů v sekundární prevenci (viz dále). Léčba ezetimibem spolu s maximálně tolerovanou dávkou statinu je dnes v podstatě podmínkou k tomu, abychom mohli využít terapie pomocí inhibitorů proprotein konvertázy subtilisin kexin-9 v rámci úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (41).

Jelikož ezetimib nezvyšuje riziko diabetu (spíše naopak – je spojován s redukcí inzulinové rezistence, viscerální obezity a chronického zánehu (42–44)), jeho podávání je výhodné u jedinců, kde se tohoto rizika obáváme (prediabetes, metabolický syndrom, obezita a vyšší věk) (7). U diabetiků může být kombinovaná léčba s ezetimibem účinnější než monoterapie statinem, jak s ohledem na ovlivnění lipidového spektra (10, 22, 23), tak s ohledem na redukcí KV rizika (32, 33). Ezetimib je výhodné použít i u nemocných s ch-

Tab. 1. Nejčastější nežádoucí účinky ezetimibu dle SPC (4)

Časté: únava, bolest břicha, průjem, flatulence
Méně časté: dyspepsie, nevolnost, zvýšení ALT a/nebo AST, zvýšení CK, zvýšení GGT, pyróza, bolest v krku, bolest na hrudi, kašel, artralgie, svalové spazmy, snížená chuť k jídlu, návaly horka, hypertenze
ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, CK – kreatinfosfokináza, GGT – gamma-glutamyltransferáza

Tab. 2. Rizikové kategorie nemocných s cílovými hodnotami krevních lipidů podle ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidemií z roku 2016 (39) a podle AACE doporučení z roku 2017 (45)

Kategorie rizika		LDL-C	non-HDL-C	apoB
Extrémní*	Jedinci: <ul style="list-style-type: none"> s progresivním ASKVO včetně jedinců s nestabilní anginou pectoris, kteří mají potíže při hladině LDL-C pod 1,8 mmol/l s časnou manifestací ASKVO (ženy pod 65 let, muži pod 55 let) v sekundární prevenci a zároveň: s diabetem, CKD, či heterozygoti s FH 	< 1,4 mmol/l	< 2,1 mmol/l	< 0,7 g/l
Velmi vysoké	Jedinci: <ul style="list-style-type: none"> s dokumentovaným KVO (IM, AKS, koronární nebo jinou arteriální revaskularizací, iCMP, včetně TIA, aneurysmatem aorty, ICHDK, plátem v koronárním nebo karotickém řečišti) DM s orgánovou komplikací (jako je proteinurie) nebo s dalším hlavním RF, jako je kouření, hypercholesterolemie a hypertenze) s CKD a významně sníženou GF (< 30 ml/min/1,73 m²) se SCORE ≥ 10 % 	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 1,8 až 3,5 mmol/l	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
Vysoké	Jedinci: <ul style="list-style-type: none"> s významně zvýšenými RF (cholesterol > 8 mmol/l nebo krevní tlak ≥ 180/110 mm Hg) většina nemocných s DM bez dalších RF a orgánových komplikací s CKD a středně sníženou GF (30–59 ml/min/1,73 m²) se SCORE ≥ 5 % a < 10 % 	< 2,6 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 2,6 až 5,2 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l
Střední	SCORE ≥ 1 % a < 5 %	< 3,0 mmol/l	< 3,8 mmol/l	–
Nízké	SCORE < 1 %	< 3,0 mmol/l	–	–

* podle AACE doporučení z roku 2017

ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, FH = familiární hypercholesterolemie, KVO = kardiovaskulární onemocnění, IM = infarkt myokardu, AKS = akutní koronární syndrom, iCMP = ischemická cévní mozková příhoda, TIA = transitorní ischemická ataka, ICHDK = ischemická choroba dolních končetin, DM = diabetes mellitus, RF = rizikový faktor, CKD = chronické onemocnění ledvin, GF = glomerulární filtrace, SCORE = systemic coronary risk estimation (10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění), LDL-C = LDL-cholesterol, non-HDL-C = non-HDL-cholesterol, apoB = apolipoprotein B.

ronickým selháním ledvin. Jeho kombinace se statiny může u těchto nemocných (kdy jsou kvůli bezpečnosti doporučovány spíše nižší a střední dávky statinů) být vhodnou alternativou pro dosažení cílových hodnot lipidů (39). Navíc, jak ukázala studie SHARP, kombinace ezetimibu se simvastatinem vedla u jedinců s chronickým onemocněním ledvin (kromě dialyzovaných nemocných) k signifikantní redukci hlavních aterosklerotických KV příhod (30).

Obecně rizikovější nemocní – viz výše uvedené subanalýzy studie IMPROVE-IT – profitují z přidání ezetimibu ke stávající léčbě statiny více než méně rizikovní pacienti. Na základě těchto výsledků dokonce Americká asociace klinických endokrinologů v roce 2017 definovala skupinu nemocných s tzv. extrémním KV rizikem (45), pro které určila mnohem přísnější cílové hodnoty lipidů – viz tabulka 2. I pokud vyjdeme z doposud platných evropských doporučení (39) (zejména

z požadavku na 50% redukci původních hodnot LDL-C u nemocných s vysokým a velmi vysokým KV rizikem – viz tabulka 2), bude přidání ezetimibu ke stávající léčbě statiny u těchto jedinců často nevyhnutelnou nutností.

Jednou z příčin selhání hypolipidemické terapie bývá nedostatečná adherence k léčbě. Nedosažení cílových hodnot LDL-C zhoršuje životní prognózu zejména u nemocných v sekundární prevenci (46, 47). Již bylo zmíněno, že přidání ezetimibu ke stávající terapii statiny v naprosté většině nevede k novým nežádoucím účinkům a nebývá důvodem k přerušení léčby. Naopak ezetimib díky svému aditivnímu hypolipidemickému účinku dává možnost eventuálně redukovat hůře tolerovanou vyšší dávku statinů při zachování stejné, či dokonce vyšší účinnosti. Dalším prostředkem, jak zvýšit adherenci k léčbě, je fixní kombinace léčiv (48). Dostupné fixní kombinace ezetimibu se sim-

vastatinem, atorvastatinem, či rosuvastatinem rozšiřují současné možnosti hypolipidemické léčby a činí její podávání jednodušší.

Závěr

Ezetimib v kombinaci se statiny účinně snižuje hladiny LDL-C a dalších aterogenních lipidů a existuje řada důkazů, že zejména u rizikových jedinců je tato terapie spojena s významnou redukcí KV rizika. Je tedy indikována nejen k léčbě hypercholesterolemie, ale i jako prevence recidivy KV příhody u nemocných v sekundární prevenci. Jedná se o léčbu velmi dobře tolerovanou a nyní dostupnou fixních kombinací ezetimibu se statiny ji činí ještě jednodušší, čímž se zvyšuje pravděpodobnost dosažení cílových hodnot lipidů u širokého spektra léčených pacientů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 2003; 11: 1463–1474.
- Van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1748–1754.
- Bultas J. Ezetimib – selektivní inhibitor absorpce cholesterolu. *Remedia* 2004; 14: 214–216.
- <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC1994.pdf>
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204.
- Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 415–427.
- Karásek D. Diabetická dyslipidemie. *Maxdorf* 2018; 181 stran.
- Pandor A, Ara RM, Tumur I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265: 568–580.
- Foody JM, Toth PP, Tershoakovec TM et al. Efficacy and safety of ezetimibe plus atorvastatin therapy. *Clin Lipidol* 2014; 9: 441–470.
- Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012; 223: 251–261.
- Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1123–1130.
- Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A et al.; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
- Conard SE, Bays HE, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus up-titration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1489–1494.
- Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. Efficacy and safety of

- ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with up-titration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1495–1501.
- Stein E, Stender S, Mata P, et al.; Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J* 2004; 148: 447–455.
- Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDERly (ZETELD) study). *Am J Cardiol* 2010; 105: 656–663.
- Bays HE, Averna M, Majul C, et al. Efficacy and safety of ezetimibe addend to atorvastatin versus atorvastatin up-titration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1885–1895.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al.; GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 86–93.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al.; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–680.
- Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, et al.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469–2475.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–1443.
- Denke M, Pearson T, McBride P, et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 93–102.
- Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo*

- Clin Proc* 2006; 81: 1579–1588.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al.; PRECISE-IVUS Investigators. 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. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
- Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 110–117.
- Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2015; 56: 278–285.
- Luo P, Wang L, Zhu H et al. Impact of Atorvastatin Combined with Ezetimibe for the Treatment of Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32: 578–585.
- Wang J, Ai XB, Wang F et al. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Int Angiol* 2017; 36: 467–473.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128–133.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–1356.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Sta-

tin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571–1582.

34. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 934–943.

35. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018; 270: 245–252.

36. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3576–3584.

37. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Preven-

tion. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–921.

38. Navar AM, Roe MT, White JA, et al. Medication Discontinuation in the IMPROVE-IT Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12: e005041.

39. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.

40. Luo L, Yuan X, Huang W et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis. *Intern Med J* 2015; 45: 546–557.

41. Česka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů. *AtheroRev* 2018; 3: 161–168.

42. Takase H, Dohi Y, Okado T, et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1287–1294.

43. Hiramitsu S, Miyagishima K, Ishii J, et al. Effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. *J Cardiol* 2012; 60: 395–400.

44. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 40–46.

45. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1–87.

46. Vodonos A, Ostapenko I, Toledano R et al. Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? *Eur J Intern Med* 2015; 26: 268–272.

47. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155: 772–779.

48. Hennekens CH. Fixed-dose combination therapy with statins: strengths, limitations, and clinical and regulatory considerations. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8: 155–160.