

# 

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

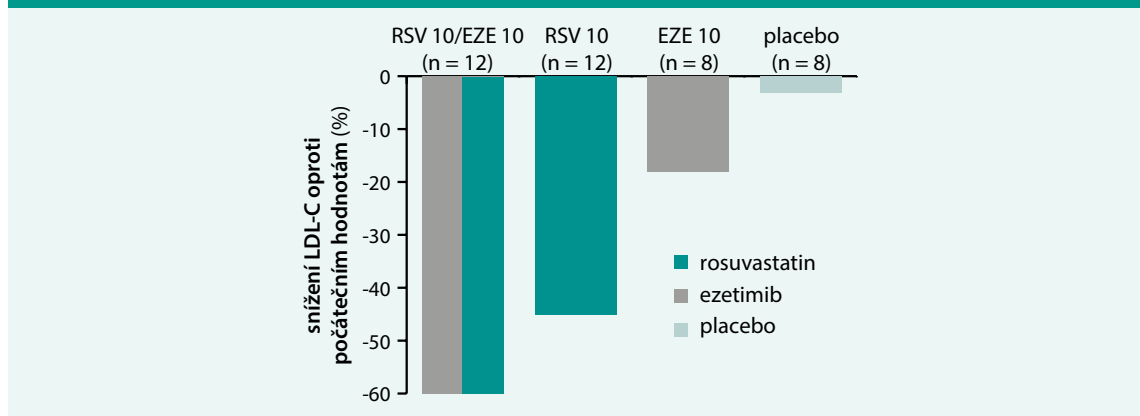
V léčbě dyslipidemií pomocí hypolipidemik jde především o snížení celkového kardiovaskulárního (KV) rizika, snížení výskytu infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a dalších aterosklerotických vaskulárních nemocí a samozřejmě o snížení KV i celkové úmrtnosti. Základem tohoto úsilí je modifikace životního stylu, ale u pacientů s vysokým a velmi vysokým celkovým KV rizikem je indikována farmakologická léčba všech rizikových faktorů, a zvláště snížení hladiny cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu k cílovým hodnotám ev. alespoň o 50 % původní hodnoty [1]. Lékem první volby jsou statiny, které mají nejlepší důkazy z velkých prospektivních studií; snížení LDL-cholesterolu o 1 mmol/l vede k významnému snížení celkové mortality o 10 %, koronární mortality o 20 %, rizika pro velké koronární příhody o 23 % a rizika pro CMP o 17 % [2].

Léčba hypercholesterolemie i ostatních dyslipidemií je u našich pacientů jak v sekundární, tak i v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) neuspokojivá [3]. Příčin je mnoho: nedostatečné dávkování statinů (obavy z vedlejších účinků, které jsou často přeceňované), odmítání statinů či nedůvěra k nim ze strany pacientů (zásluhou nepravdivých negativních informací šířících se hlavně elektronickými médii), a z toho vyplývající nedostatečná adherence k jejich léčbě. Samozřejmě jasným omezením statinové léčby je skutečná částečná nebo dokonce absolutní intolerance statinů (prevalence 5–10 % pacientů léčených statiny), jejichž diagnostika je trochu složitá a časově náročná [4]. Právě u částečné intolerance statinů má své místo kombinace menší dávky statinu s ezetimibem, stejně tak jako u pacientů s těžkými formami hypercholesterolemie, u nichž ani maximální dávka statinu nestačí k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu.

Ezetimib se objevil na farmakologickém trhu poprvé v roce 2002. Jedná se o proléčivo, které se v organismu mění na aktivní glukuronid, který působí v řasinkovém lemu tenkého střeva. Navázán na NCP1L1 (Niemannův-Pickův C1 like 1) protein brání reabsorpci cholesterolu ze střeva zpět do krve. Glukuronid opakovaně recirkuluje, a to zajišťuje dlouhodobou účinnost ezetimibu při jeho podání 1krát denně. Poločas vylučování (především stolicí) je 22 hod. Biologická dostupnost ezetimibu není ovlivněna jídlem a jeho farmakokinetika není ovlivněna ani věkem ani pohlavím. Snížená reabsorpce cholesterolu

Ezetimib se objevil na farmakologickém trhu poprvé v roce 2002. Jedná se o proléčivo, které se v organismu mění na aktivní glukuronid, který působí v řasinkovém lemu tenkého střeva. Navázán na NCP1L1 (Niemannův-Pickův C1 like 1) protein brání reabsorpci cholesterolu ze střeva zpět do krve. Glukuronid opakovaně recirkuluje, a to zajišťuje dlouhodobou účinnost ezetimibu při jeho podání 1krát denně. Poločas vylučování (především stolicí) je 22 hod. Biologická dostupnost ezetimibu není ovlivněna jídlem a jeho farmakokinetika není ovlivněna ani věkem ani pohlavím. Snížená reabsorpce cholesterolu

**Graf 1. Duální inhibice cholesterolu. Upraveno podle [5]**



EZE – ezetimib LDL-C – low density lipoprotein cholesterol

RSV – rosuvastatin

Ezetimib v monoterapii snižuje LDL-C o 18 %, rosuvastatin v monoterapii o 43 %, oba léky podané současně o 60 %.

terolu ze střeva však může vyvolat nejen zvýšení počtu receptorů pro cholesterol na povrchu jaterních buněk a jeho větší vychytávání z krve, ale i stimulaci produkce cholesterolu jaterními buňkami. Stejně tak monoterapie statinem vede k větší reabsorpci cholesterolu ze střeva. Proto kombinace ezetimibu se statinem (nazývaná duální inhibice cholesterolu) je velmi prospěšná a také účinnější než monoterapie jednotlivými léky (graf 1) [5].

V současné době máme k dispozici fixní kombinace simvastatinu s ezetimibem (INEGY), atorvastatinu s ezetimibem (ZOLETORV) a nově přibude kombinace rosuvastatinu s ezetimibem (např. DELIPID PLUS). Byla provedena celá řada studií ke zhodnocení účinku, bezpečnosti a snášenlivosti uvedených kombinací. Efektivita léčby byla prokázána u různých skupin pacientů (u pacientů s familiární hypercholesterolemií, se smíšenou dyslipidemií, s aterogenní dyslipidemií) [6]. Např. studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection) publikovaná v roce 2011 ukázala, že snížení cholesterolu o téměř 1 mmol/l kombinační léčbou simvastatinem a ezetimibem u pacientů s chronickým renálním onemocněním ( $n = 9\,270$ ) významně snížilo riziko velkých KV příhod o 17 % včetně významného snížení ischemické cévní mozkové příhody a počtu revaskularizací ve srovnání s léčbou placebem. I když léčba simvastatinem a ezetimibem nesnížila významně KV mortalitu ve studii SHARP, výsledky této studie jednoznačně přispěly k současným doporučením, že pacientům s chronickým renálním onemocněním se má intenzivně snižovat cholesterol k redukci jejich (velmi) vysokého KV rizika [7].

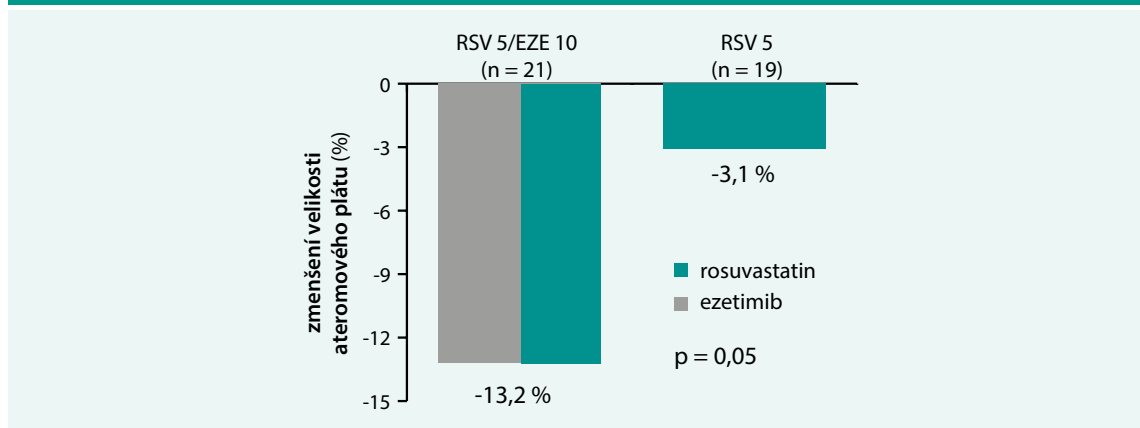
Studie IMPROVE IT (the IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) potvrdila, že další snížení LDL-cholesterolu při kombinaci simvastatinu s ezetimibem dále významně snižuje KV riziko. V roce 2017 byla publikována nová analýza ze studie IMPROVE-IT, ve které bylo použito tzv. TIMI skóre pro nemocné po infarktu myokardu. V TIMI skóre bylo použito následujících 9 charakteristik: vyšší věk, diabe-

tes mellitus, hypertenze, kouření, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, aortokoronární bypass, srdeční selhání a renální dysfunkce. Nízké riziko zahrnuje pacienty s 0–1 charakteristikou, střední riziko 2 a vysoké riziko 3 a více z těchto 9 charakteristik. Pacienti ze studie IMPROVE-IT kategorizované do vysokého rizika měli největší prospěch z kombinované terapie statinem s ezetimibem [8].

Ve studii PRECISE-IVUS byl sledován účinek kombinované terapie atorvastatinem s ezetimibem oproti monoterapii atorvastatinem na primární cíl studie – procentuální objem aterosklerotických plátů v koronárních tepnách pacientů po perkutánní koronární intervenci (PCI). Intravaskulární ultrasonografie na začátku a po 9–12 měsících léčby prokázala, že kombinovaná hypolipidemická léčba vedla k větší regresi objemu aterosklerotických plátů než monoterapie atorvastatinem [9]. Subanalýza studie prokázala, že významnými prediktory pro regresi aterosklerotických plátů byly LDL-cholesterol a věk. Čím nižší byla koncentrace LDL-cholesterolu a čím starší byl pacient, tím větší byla regrese aterosklerotických plátů. V japonské studii [10] bylo prokázáno, že kombinovaná hypolipidemická léčba ezetimibem s rosuvastatinem vedla k větší regresi objemu aterosklerotických plátů než u monoterapie rosuvastatinem (graf 2). Všechny tyto studie prokázaly, že kombinace simvastatinu, atorvastatinu nebo rosuvastatinu s ezetimibem je velmi dobře tolerovaná, bezpečná a účinná nejen na snížení LDL-cholesterolu, ale i na dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu a na redukci KV rizika.

S kombinací rosuvastatinu s ezetimibem byly provedeny ještě další studie. Studie ACTE (the efficacy and safety of Ezetimibe added on to rosuvastatin versus up titration of rosuvastatin in hypercholesterolemic patients at risk for coronary heart disease) byla 6týdenní multicentrická mezinárodní studie, která zahrnovala 440 pacientů. Ezetimib 10 mg přidáný k 5 nebo 10 mg rosuvastatinu snížil LDL-cholesterol o 21 % ve srovnání s monoterapií rosuvastatinem, při níž zvýšení dávky ro-

**Graf 2. Regrese aterosklerotických plátů. Upraveno podle [10]**



EZE – ezetimib RSV – rosuvastatin

Regrese aterosklerotických plátů je větší za použití kombinace rosuvastatinu s ezetimibem ve srovnání s monoterapií rosuvastatinem.

suvastatinu z 10 na 20 mg snížilo LDL-cholesterol o necelých 6 %. Kombinace rosuvastatinu 5 mg a ezetimibu 10 mg byla účinnější než rosuvastatin 10 mg (rozdíl 12,3 %;  $p < 0,001$ ) a kombinace rosuvastatin 10 mg + ezetimib 10 mg byla účinnější než rosuvastatin 20 mg (rozdíl 17,5 %;  $p < 0,001$ ). Významně více pacientů dosahovalo cílových hodnot LDL-cholesterolu při kombinované terapii než při monoterapii rosuvastatinem [11].

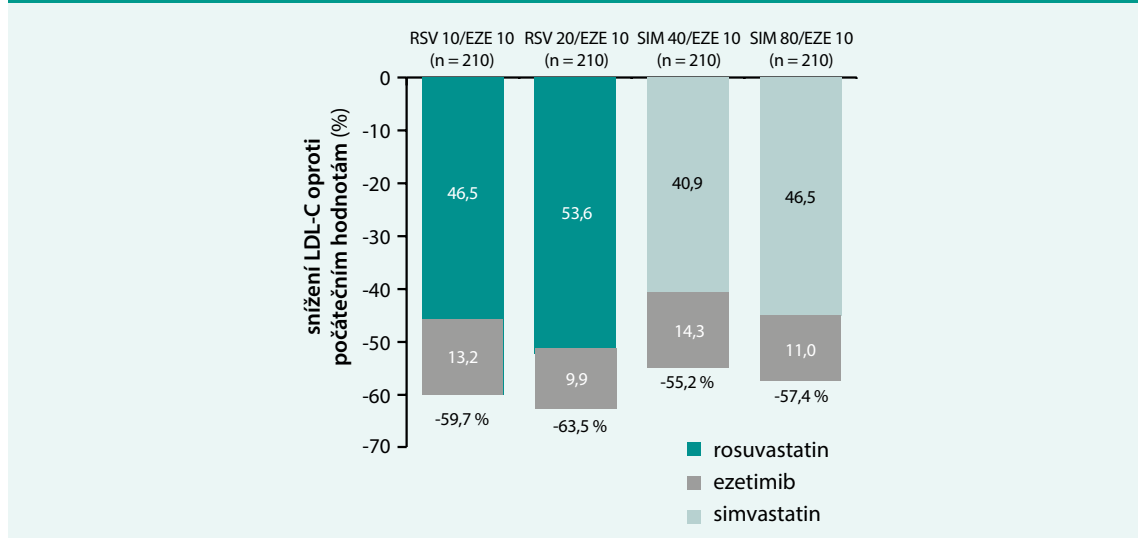
Ve studii **GRAVITY** (Gauging the lipid effects of Rosuvastatin plus ezetimibe Versus Simvastatin plus ezetimibe Therapy) byla porovnávána účinnost a bezpečnost kombinované léčby rosuvastatinu nebo simvastatinu s ezetimibem; kombinace ezetimibu s rosuvastatinem byla účinnější než kombinace ezetimibu se simvastatinem, jak ukazuje graf 3. Bezpečnost obou kombinací byla srovnatelná. Monoterapie statinem redukovala biomarkery syntézy cholesterolu (lanosterol) a žlučových kyselin, ezetimib redukoval  $\beta$ -sitosterol (biomarker absorpce cholesterolu). Kombinovaná hypolipidemická terapie dosáhla ještě navíc snížení koncentrace i aktivity fosfolipázy A2 asociované s lipoproteinem (Lp-PLA2) a 7-ketocholesterolu (biomarkery aterosklerózy) i volného cholesterolu [12].

Ezetimib lze použít také v monoterapii, i když jeho účinek není tak intenzivní jako v kombinované léčbě se statinem. Monoterapii lze využít u pacientů s absolutní intolerancí statinů. Experimentální a některé malé klinické studie ukázaly, že ezetimib redukuje nejen celkový a LDL-cholesterol v průměru o 20 %, ale u nemocných s inzulínovou rezistencí (u pacientů s DM 2. typu nebo v prediabetu) také snižuje koncentraci triglyceridů (TG) asi o 15 % a zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu asi o 2 %, tj. zlepšuje aterogenní dyslipidemii. U jedinců lé-

čených ezetimibem docházelo k významné redukci non-HDL-cholesterolu (o 20 %) i koncentrace apolipoproteinu B, tj. ukazatelů pro léčbu aterogenní dyslipidemie. Pacienti s DM 2. typu léčení ezetimibem v monoterapii anebo v kombinaci se statinem měli významně méně malých denzních LDL částic, které se typicky vyskytují u aterogenní dyslipidemie, ve srovnání s diabetiky léčenými pouze statinem [13].

Japonská studie provedená na pacientech s metabolickým syndromem ukázala, že léčba ezetimibem vede nejen k popsáným změnám koncentrací lipoproteinových částic, ale také k redukci abdominální tukové tkáně (dle CT vyšetření břicha) a zároveň ke vzestupu hladin adiponektinu [14]. Jiná klinická studie provedená na japonských mužích s metabolickým syndromem zjistila, že léčba ezetimibem významně redukuje postprandiální lipemii (snížila se produkce chylomikrů, koncentrace TG a apolipoproteinu B 48) za 4 a 6 hod po požití definované vysokotučné a sladké diety. Zároveň došlo k poklesu glykemie a inzulinémie za 2 hod po požití zmíněné diety [15]. To vše by svědčilo pro zlepšení inzulínové rezistence léčbou ezetimibem. Redukce glykemie po tučném a sladkém jídle je zřejmě sekundárním výsledkem ke zlepšení metabolismu lipidů. Potvrzují to i experimentální studie na myších krmných stravou s vysokým obsahem tuků nebo fruktózy. Léčba ezetimibem u nich snížila jaterní steatózu. Ukládání tuků v jaterní tkáni úzce souvisí s citlivostí k inzulinu. Sníží-li se obsah tuků v játrech,lepší se jejich inzulínová senzitivita [16]. Výsledky jiných studií poukazují na to, že ezetimib stimuluje inkretinový systém, a tím se podílí na snižování hladiny glykemie. Potvrzení všech těchto účinků však bude vyžadovat další sledování ve velkých prospektivních kontrolovaných klinických studiích.

**Graf 3. Výsledky studie GRAVITY.** Upraveno podle [12]



EZE – ezetimib LDL-C – low density lipoprotein cholesterol

RSV – rosuvastatin SIM – simvastatin

Kombinace rosuvastatinu s ezetimibem je účinnější než kombinace simvastatinu s ezetimibem.

Nedávno byla provedena velká metaanalýza 2 440 studií (z toho 16 randomizovaných kontrolovaných studií), ve kterých byly sledovány účinky nízké a vysoké dávky statinů ve srovnání s kombinovanou léčbou statinu s ezetimibem na hodnoty lačné glykemie a glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>). Ezetimib v monoterapii ani jeho kombinace s nízkou dávkou statinu neovlivnily tyto parametry ve srovnání s vysokou dávkou statinů. Kombinace ezetimibu s nízkou dávkou statinu zlepšila lačnou glykemii v průměru o 1,78 % a HbA<sub>1c</sub> o 0,05 %. Léčba delší než 3 měsíce zlepšila parametry ještě lépe. Autoři uzavírají tuto metaanalýzu tím, že kombinace ezetimibu s nízkou dávkou statinu by mohla být alternativou u pacientů s vysokým rizikem rozvoje diabetu (pacienti v prediabetu) nebo u diabetiků se zhoršenou kontrolou glykemie místo léčby vysokými dávkami statinů, které zhoršují homeostázu glukózy [17]. Samozřejmě je třeba provést další studie, především velké randomizované kontrolované studie, které by potvrdily nebo vyloučily tyto protektivní metabolické účinky ezetimibu.

Fixní kombinace moderního a silného rosuvastatinu s ezetimibem bude jistě velmi prospěšná v léčbě dyslipidemií a měla by zlepšit adherenci pacientů k hypolipidemické léčbě, a tím i lepší dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu případně sekundárního cíle – non-HDL-cholesterolu nebo koncentrace apolipoproteinu B. Účinná léčba hypercholesterolemie je jedna z nejdůležitějších cest ke snížení celkového KV rizika v sekundární i primární prevenci KVO.

## Literatura

- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Europ Heart J* 2016; 37(39):2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/eurheartj/ehw272>>.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://doi:10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE I, II, III surveys in eight European Countries. *Lancet* 2009; 373(9667):929–940. Dostupné z DOI: <[http://doi:10.1016/S0140-6736\(09\)60330-5](http://doi:10.1016/S0140-6736(09)60330-5)>.
- Pella D, Vrablík M et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2016; 1(1): 7–13.
- Kosoglou T, Statkevich P, Yang B et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1185–1195. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1185/030079904125004213>>.
- Catapano A, Toth PP, Tomassini JE et al. The efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statin therapy in various patient groups. *Clin Lipidol* 2013; 8(1): 13–41.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192. Dostupné z DOI: <[http://doi:10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](http://doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3)>.
- Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 911–921. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065>>.
- Kenichi Tsujita, Seigo Sugiyama, Hitoshi Sumida et al. 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(5): 495–507. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065>>.
- 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(3): 278–285. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1536/ihj.14-311>>.
- Bays HE, Davidson MH, Massaad R et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *Am J Cardiol* 2011; 108(4): 523–530. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.079>>.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL et al. 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 trial. *Atherosclerosis* 2014; 232(1): 86–93. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.022>>.
- Winkler K, Jacob S, Müller-Schewe T et al. Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small dense LDL lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012; 220(1): 189–193. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.043>>.
- Takase H, Dohi Y, Okado T et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomized controlled study. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(12): 1287–1294. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/eci.12000>>.
- Hiramitsu S, Miyagishima K, Ishii J et al. The effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. *J Cardiol* 2012; 60(5): 395–400. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jjcc.2012.07.010>>.
- Ushio M, Nishio Y, Sekine O et al. Ezetimibe prevents hepatic steatosis induced by a high-fat but not a high-fructose diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305(2): E293–E304. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1152/ajpendo.00442.2012>>.
- Wu H, Shang H, Wu J Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2018; 60(2): 229–239. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s12020-018-1541-4>>.

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

✉ [rosolova@fnplzen.cz](mailto:rosolova@fnplzen.cz)

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)

Doručeno do redakce 23. 4. 2018