

Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Martin Šatný

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) se významnou měrou podílejí na morbiditě a mortalitě nejen ve vyspělých, ale stále častěji také v rozvojových zemích. ASKVO jsou determinována řadou rizikových faktorů (RF), přičemž jediný kauzální RF ASKVO je LDL-cholesterol (2). Základní pilíř farmakoterapie DLP představují statiny, které by měly být titrovány do maximální (tolerované) dávky a v případě nedosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu pro dílčí kategorie KV rizika pak kombinovány s ezetimibem. Je známo, že kombinační léčba je daleko účinnější než navyšování dávky statinu. Pro zlepšení adherence k léčbě lze s výhodou využít právě fixních kombinací statinů s ezetimibem.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, KV riziko, dyslipidemie, rosuvastatin, ezetimib, fixní kombinace.

Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe

Atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) play a significant role in morbidity and mortality not only in developed but also increasingly in developing countries. The only causal risk factor (RF) of ASKVO is LDL-cholesterol. The basic pillar of pharmacotherapy of dyslipidaemias are statins, which should be titrated to the maximum (tolerated) dose and then combined with ezetimibe if the LDL-cholesterol targets for the specific categories of CV risk are not reached. Combination therapy is known to be far more effective than increasing the statin dose. Fixed combinations of statins with ezetimibe can be advantageously used to improve adherence.

Key words: cardiovascular disease, CV risk, dyslipidemia, rosuvastatin, ezetimibe, fixed combination.

Úvod

Navzdory všem léčebně preventivním opatřením zůstávají kardiovaskulární onemocnění (KVO), jejichž značnou část zaujímají ASKVO, vedoucí příčinou předčasné morbidity a mortality nejen ve vyspělých, ale stále častěji i v rozvojových zemích. Dle aktuálních dostupných údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) z roku 2018 se KVO podílela na standardizované úmrtnosti 44,0 % mužů, respektive 47,5 % žen v České republice (1).

Klíčovou roli při manifestaci ASKVO sehrává DLP, respektive zvýšený LDL-cholesterol (LDL-C), který je v kontextu dnešních znalostí (doloženo mimo jiné Mendeliánskými randomizovanými studiemi) považován za jediný kauzální rizikový faktor ASKVO (2).

Prevalence DLP není snadno stanovitelná, jelikož chybí její jasná definice. Diskutují se spíše cílové hodnoty plazmatických lipidů než DLP jako taková. Lze však předpokládat, že obdobně, jako je tomu v případě arteriální hypertenze, bude vysoká. Například dle německé studie DGES byla zaznamenána prevalence DLP (definovaná jako celkový cholesterol > 4,92 mmol/l, respektive lékařem stanovená diagnóza poruchy metabolismu lipidů) v populaci dospělých ve věku 18–79 let dokonce 65 % (3).

Intervence DLP a dalších RF ASKVO má zásadní léčebně preventivní význam, kdy se uvádí, že adekvátním screeningem a léčbou dílčích RF lze předejít manifestaci KV komplikací až v 80 % případů (4).

Základem léčby jsou vždy režimová opatření, tj. změny stravovacích návyků, dostatečná pohybová aktivita či zanechání kouření, a v indikovaných případech navazující farmakoterapie. Zlatým standardem léčby DLP jsou statiny (preferenčně moderní potentní statiny – např. rosuvastatin či atorvastatin) – léky velmi dobře tolerované, efektivní, cenově dostupné s minimem nežádoucích účinků. Tyto mají být u pacientů nedosahujících cílových hodnot LDL-C (při maximální tolerované dávce statinu) kombinovány s ezetimibem. Pro zvýšení adherence k léčbě lze s výhodou podávat ve fixní kombinaci.

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – indikace

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib je indikována u pacientů tolerujících volnou kombinaci těchto účinných látek v léčbě familiární (homozygotní/heterozygotní), nefamiliární (primární) hypercholeste-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Šatný, martin.satny@vfn.cz

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 513–517

Článek přijat redakcí: 6. 10. 2020

Článek přijat po recenzích: 23. 11. 2020

rolemie a dále u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční, respektive akutního koronárního syndromu v prevenci dalších kardio-
vaskulárních (KV) příhod (5, 6).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – dávkování

Fixní kombinaci rosuvastatin/ezetimib lze užívat kdykoliv během dne, a to nezávisle na jídle (6). Jakkoli bylo doloženo, že večerní dáv-
kování snižuje dlouhodobou adherenci k léčbě (častější zapomínání),
proto by mělo být preferováno spíše podání ranní (7).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – farmakodynamika

Rosuvastatin (Obr. 1) řadíme mezi selektivní (kompetitivní) inhibitory
3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, která
je stěžejním katalyzátorem procesu syntézy endogenního cholesterolu.
Díky docílenému nedostatku intracelulárního cholesterolu dochází
kontraregulačně k overexpresi LDL-receptorů na povrchu hepatocytů,
což v konečném důsledku vede k zvýšení clearance LDL-částic z krevní
cirkulace (5, 6).

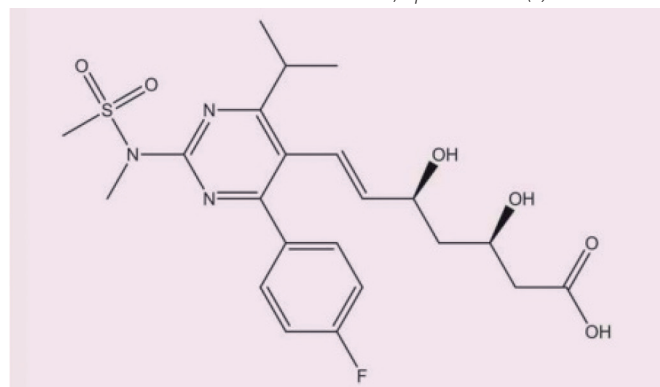
Ezetimib – selektivní inhibitor Niemann-PickC1-like 1 proteinu – je
odpovědný za snížené vstřebávání cholesterolu (jak dietního, tak z en-
terohepatalního oběhu) a rostlinných sterolů z lumen střeva. V případě
jeho samostatného podávání byla dokumentována zvýšená syntéza
endogenního cholesterolu, tj. je zřejmá kompenzatorní tvorba cho-
lesterolu de novo na vrub snížené absorpce ze střeva; proto by vždy
měl být ezetimib podáván alespoň s malou dávkou statinu (9). Jeho
chemická struktura je znázorněna na obrázku (10).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – farmakokinetika

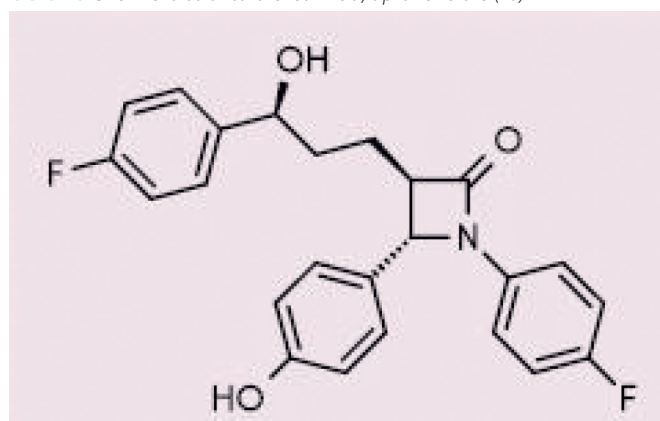
Po perorálním podání rosuvastatinu je docíleno jeho maximální
plazmatické koncentrace po 5 hodinách, přičemž biologická dostupnost se
uvádí 20 %. V cirkulaci se v cca 90 % váže na plazmatické bílkoviny (zejména
albumin) a je vychytáván preferenčně v játrech, kde je částečně (asi 10 %)
metabolizován prostřednictvím izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 na
méně účinný N-desmetyl rosuvastatin (50% účinnost) a klinicky neúčinný
lakton. Poločas eliminace činí v případě rosuvastatinu přibližně 19 hodin;
z 90 % je vyloučen v nezměněné podobě stolicí, zbylá část pak močí (5, 6).

Na tomto místě je třeba zmínit praktické informace stran renální
a jaterní insuficience. Rosuvastatin lze bezpečně podávat u pacientů
s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD) při
kreatininové clearnce (ClCr) > 0,5 ml/s/1,73 m². U pacientů s nižší ClCr
bez nutnosti náhrady funkce ledvin lze očekávat až 3× vyšší hladiny
rosuvastatinu, přičemž u pacientů chronicky dialyzovaných jsou obvykle
hladiny tohoto léčiva přibližně o 50 % vyšší než u pacientů s normální
funkcí ledvin, tj. při ClCr < 0,5 ml/s/1,73 m² je nutné dávku redukovat
na maximálně 5 mg, dávky 30 či 40 mg jsou kontraindikovány (5). U ne-
mocných s chronickým toxonutritivním (alkoholovým) poškozením jater
narůstá koncentrace léčiva v krvi úměrně se snižující se funkcí jater (11).
Bezpečně jej lze užít u nemocných s Child-Pughovým skóre ≤ 7 (5, 6).

Obr. 1. Chemická struktura rosuvastatinu, upraveno dle (8)



Obr. 2. Chemická struktura ezetimibu, upraveno dle (10)



Po per os podání (toto není závislé na denní době či jídle) je ezeti-
mib promptně vstřebán a konjugován na ezetimib-glukuronid, jehož
maximální koncentrace je dosaženo za 1–2 hodiny. Ezetimib i ezetimib-
glukuronid jsou asociovány s plazmatickými bílkovinami, což je třeba zo-
hlednit zejména u pacientů se střední až závažnou poruchou funkce jater.
Metabolizace ezetimibu pak probíhá jak v tenkém střevě, tak v játrech, kde
je konjugován s glukuronidem a dále secernován do žluče s následnou
eliminací stolicí. Jeho biologický poločas činí přibližně 22 hodin (6, 9).

Dávkování ezetimibu není třeba upravovat v závislosti na aktuál-
ních renálních funkcích a lze jej bezpečně podávat pacientů s Child-
-Pughovým skóre < 7 (6, 9).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s ClCr < 0,3 ml/s/1,73 m²,
tj. se závažnou poruchou funkce ledvin, dále pak u těhotných a kojících
žen. Dle SPC nelze kombinovat maximální dávku (tj. 40 mg) s fenofibrá-
tem. Rosuvastatin by neměl být také podáván u nemocných s aktivním
jaterním onemocněním, respektive s nevysvětlitelnou elevací transamináz
nad trojnásobek horního limitu normy. Mezi kontraindikacemi je dále ve-
dena elevace kreatinínázy (CK) nad 5násobek horního limitu normy, a to
opakovaně – vždy s odstupem 5–7 dní. Obě výše uvedené kontraindikace
však nejsou v souladu s aktuálními doporučeními postupy pro léčbu
DLP, kde se uvádí, že při terapii rosuvastatinem nedochází ke zhoršení
jaterní funkce či progresi hepatopatie. Dokonce máme k dispozici data
u pacientů s nealkoholovou steatózou/steatohepatitidou dokumentující
pozitivní dopad léčby jak na snížení hladin transamináz, tak na zlepšení

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 léčivy. 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, polypragmatizace (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 neuменьuje 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).

Máme k dispozici také data dokládající pozitivní dopad kombinační léčby na regresi aterosklerotických cévních plátů. Masuda at 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 potvrzující 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 signifikantní RRR výskytu ischemických KV příhod o 22 %, jednak k signifikantní 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 renální 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 nesouvisející s KV onemocněním (25).

Obecně mají největší profit z kombinační léčby samozřejmě nejvíce riziková 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 morbidit 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/f/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, Biliou 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.

17. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther* 2016; 34(5): 371–382. doi: 10.1111/1755-5922.12213.
18. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. 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.
19. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol* 2011; 108: 523–530.
20. 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 study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 86–93.
21. 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: 278–228.
22. Kyselák O, Šoška V. Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem – lékový profil. *Kardiolog Rev Int Med* 2018; 20(2): 142–146.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* (online). 2015; 372(25): 2387–2397 (cit. 2019-09-12). DOI: 10.1056/NEJMoa1410489. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1410489>.
24. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine* (online). 2008; 359(13): 1343–1356 (cit. 2019-09-12). DOI: 10.1056/NEJMoa0804602. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804602>.
25. 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 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* (online). 2011; 377(9784): 2181–2192 (cit. 2019-09-12). DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611607393>.
26. Šoška V. Vliv kombinace simvastatinu s ezetimibem na krevní lipidy a na kardiovaskulární příhody u diabetiků (komentář k výsledkům subanalýzy studie IMPROVE-IT). *Vnitř Lék* 2015; 61: 965–969.