

Duální inhibice cholesterolu prostřednictvím přípravku ezetimib/simvastatin (Inegy®) – nejsnadnější cesta k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu?

H. Vavrková

III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Souhrn: Nejnovější klinické intervenční studie se statiny ukázaly, že agresivnější snížení LDL-cholesterolu k hodnotám nižším než dosavadní cílové hodnoty pro osoby s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění přináší další prospěch ve smyslu zastavení progresu až regrese aterosklerotického procesu a snížení kardiovaskulárních příhod. To vedlo v řadě mezinárodních i národních doporučení k dalšímu snížení cílových hodnot LDL-cholesterolu, které je často obtížné dosahovat běžnou dávkou statinů. Kombinace statinu s ezetimibem, působící mechanismem duální inhibice syntézy a vstřebávání cholesterolu, snižuje LDL-cholesterol podstatně více než léčba statinem v monoterapii. To umožňuje mnohem většímu množství pacientů dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu. V současné době přichází na náš trh kombinovaný přípravek ezetimib 10 mg/simvastatin ve všech dávkových (10, 20, 40 a 80 mg) pod obchodním názvem Inegy®. Kromě snížení LDL-cholesterolu až o 61 % ovlivňuje tento přípravek příznivě i celou řadu dalších parametrů lipidového metabolismu a zánětu. Typická startovací dávka ezetimib 10 mg/simvastatin 20 mg snižuje LDL-cholesterol asi o 50 %, což je zapotřebí ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Pro pacienty vyžadující agresivnější snížení LDL-cholesterolu je optimální startovací dávka ezetimib 10 mg/simvastatin 40 mg. Nejvyšší dávka 10 mg/80 mg, vhodná pro pacienty v nejvyšším riziku, snižuje LDL-cholesterol asi o 60 %. Ve všech dosud provedených studiích byla kombinace ezetimibu se statinem velmi dobře snášena a bezpečnostní profil této kombinace byl stejný jako při léčbě samotným statinem. V současné době probíhá celá řada velkých klinických studií, které mají za cíl prokázat, že snížení LDL-cholesterolu kombinací ezetimibu se statinem povede též ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod.

Klíčová slova: dyslipidemie – LDL-cholesterol – ezetimib – inhibitor absorpce cholesterolu – statiny – duální inhibice cholesterolu

Dual inhibition of cholesterol using the drug combination ezetimibe/simvastatin?

Summary: The latest clinical intervention studies of statins have shown that more aggressive reductions in LDL-cholesterol to values lower than existing target values for persons with a high risk of cardiovascular disease produce greater success in terms of halted progression and even regression of the atherosclerotic process and fewer cardiovascular events. This has led to a series of international and national recommendations for a further reduction in target values for LDL-cholesterol, which is often difficult to achieve with the usual dosage of statins. The combination of a statin with ezetimibe, acting as a dual inhibition mechanism against the synthesis and absorption of cholesterol, reduces LDL-cholesterol significantly more than treatment with a statin in monotherapy. This allows many more patients to achieve the target value for LDL-cholesterol. At present a drug combination comprising ezetimibe 10 mg and simvastatin in all doses (10, 20, 40 and 80 mg) is being introduced into our market under the company name Inegy®. In addition to reducing LDL-cholesterol by up to 61% this combination has a positive effect on a range of other parameters for lipid metabolism and inflammation. A typical initial dose of ezetimibe 10 mg/simvastatin 20 mg reduces LDL-cholesterol by around 50%, which is necessary for the stabilisation of atherosclerotic plaque. For patients requiring more aggressive reduction of LDL-cholesterol it is best to start with a dose of ezetimibe 10 mg/simvastatin 40 mg. The highest dose of 10 mg/80 mg is intended for patients with the highest level of risk and reduces LDL-cholesterol by around 60%. In all the studies that have been carried out so far, the combination of ezetimibe and statin was very well tolerated and the safety profile of this combination was the same as treatment with the statin alone. At present a wide range of large clinical studies are underway to test whether LDL-cholesterol reduction using the ezetimibe + statin combination will also lead to a lower risk of cardiovascular events.

Key words: dyslipidemia – LDL-cholesterol – ezetimibe – cholesterol absorption inhibitor – statins – dual cholesterol inhibition

Úvod

Je nezpochybnitelným faktem, že LDL-cholesterol (LDL-Ch) je klíčovým rizikovým faktorem ischemické cho-

roby srdeční (ICHS) [1]. Celá řada hypolipidemických intervenčních studií (především se statiny) prokázala, že snížení LDL-Ch vede ke snížení morbi-

dity a mortality na ICHS a snížení celkové mortality [2]. Jak ukázala nedávná metaanalýza intervenčních studií se statiny, i přes výše uvedené výborné

výsledky však 3/4 pacientů léčených těmito léky nejsou ochráněny před vznikem koronární/kardiovaskulární příhody [2]. Novější statinové studie, srovnávající agresivnější a méně agresivní snížení LDL-Ch, navíc podporují hypotézu „nižší LDL-Ch je lepší“ [3–9]. To vedlo k úpravě cílových hodnot LDL-Ch v mnoha mezinárodních i národních doporučeních pro léčbu dyslipidemií a prevenci kardiovaskulárních onemocnění [10–14], včetně nových doporučení České společnosti pro aterosklerózu [15]. V nejnovějších doporučeních České společnosti pro aterosklerózu je pro všechny pacienty v „sekundární prevenci“, tj. s přítomností kardiovaskulárního onemocnění (především s ICHS, ale i s dalšími klinickými projevy aterosklerózy) doporučována hodnota LDL-Ch < 2,0 mmol/l a celkového cholesterolu < 4,0 mmol/l, což bylo dosud doporučováno pouze pro pacienty ve velmi vysokém riziku. Konstatuje se, že pacienti s velmi vysokým rizikem by mohli profitovat z ještě většího snížení LDL-Ch až k hodnotám 1,5 mmol/l, při kterých byla popsána regrese aterosklerózy [8]. Za osoby s velmi vysokým rizikem jsou považovány osoby s přítomností kardiovaskulárního onemocnění v kombinaci s dalšími faktory, jako jsou diabetes mellitus, metabolický syndrom, osoby časně po akutním koronárním syndromu a po aortokoronárním by-passu s žilními štěpy [15].

Jak ukázaly nedávné studie, posuzující dynamiku aterosklerotických cévních změn koronárního řečiště pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS), k zastavení progresu aterosklerotických lézí dochází až při snížení LDL-Ch o 50 % [4] a k regresi aterosklerotických lézí při ještě větším snížení LDL-Ch [4,8]. Takového snížení LDL-Ch je možné dosáhnout pouze vysokými dávkami nejmocnějších statinů. I přes vysokou bezpečnost této třídy hypolipidemických přípravků jsou jejich vysoké dávky provázány přece jen asi 3krát častějším (byť ne vysokým) výskytem nežádou-

cích účinků, především zvýšením jaterních enzymů a myopatií se zvýšením kreatinkinázy (CK). To často vede k neochotě lékařů i pacientů titrovat dávky statinů k nejvyššímu povolenému dávkování.

I přes výše uvedené důkazy z intervenčních studií, výsledky rozsáhlých šetření v USA i v Evropě ukazují, že mnoho pacientů ve vysokém riziku není léčeno hypolipidemiky a jen poměrně malé procento dosahuje mnohem liberálnější cílové hodnoty LDL-Ch či celkového cholesterolu, jak byly definovány ve starších doporučeních [16–18]. Podle výsledků studie Euroaspire II z roku 2001 dosahovalo v České republice hodnoty celkového cholesterolu menší než 5 mmol/l v sekundární prevenci jen 31 % osob [17]. V dnešní době je situace sice příznivější, ale vzhledem ke zpřísnění cílových hodnot není zdaleka uspokojivá.

Je proto pochopitelné, že jsou hledány další možnosti, jak dosáhnout většího a současně bezpečného snížení LDL-Ch. Vzhledem k účinnosti a bezpečnosti statinů se nabízí především možnost jejich kombinace s přípravky, které mají komplementární mechanismy účinku, a tedy velký potenciál pro výraznější hypolipidemický efekt. Zde se nabízí především možnost kombinace statinu s ezetimibem.

Ezetimib – první přípravek ze skupiny selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu ze střeva

Hladiny cholesterolu v krvi jsou regulovány mnoha procesy, včetně de novo syntézy, střevní absorpce a biliární exkrece cholesterolu. Absorpce dietního a biliárního cholesterolu se odehrává v proximálním jejunu tenkého střeva. Cholesterol z potravy představuje asi 1/3 celkového střevního cholesterolu (200–750 mg), další 2/3 tvoří cholesterol, který je vylučován do střeva žlučí (600–2 500 mg denně). Z tohoto celkového množství cholesterolu se denně vstřebává asi 50 % (20–80 %, tj. 250–2 500 mg/den). Ezetimib je mocným inhibitorem vstřebávání

cholesterolu a fytosterolů, jehož mechanismus účinku na molekulární úrovni byl objasněn teprve nedávno. Klíčovou molekulou pro účinek ezetimibu je Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) protein, který je nezbytný pro vychytávání cholesterolu v enterocytech a který je ezetimibem specificky blokován na úrovni kartáčového lemu enterocytů [19,20]. Tímto mechanismem inhibuje ezetimib absorpci nejen dietního cholesterolu, ale i cholesterolu vylučovaného do střeva žlučí, aniž by při tom ovlivňoval absorpci žlučových kyselin, mastných kyselin, v tucích rozpustných vitaminů a triglyceridů.

Absorpce cholesterolu ve střevě je komplexní děj, který se odehrává v několika krocích. Ve střevě je cholesterol nejprve zabudován do micel společně se žlučovými kyselinami a rostlinnými steroly. Tyto micely jsou potom transportovány do buněk střevní sliznice, kde je volný cholesterol v endoplazmatickém retikulu enterocytů esterifikován a inkorporován do chylomikronů. Chylomikrony jsou pak vylučovány do lymfy, odkud putují do krve.

Ezetimib inhibuje vychytávání micelárních sterolů na úrovni kartáčového lemu enterocytů a blokuje vstřebávání cholesterolu inhibicí výše zmíněného transportního proteinu Nieman-Pick C1 Like 1 proteinu [20]. Vznikající chylomikrony jsou tak ochuzeny o velkou část cholesterolu, který transportují do jater. Snížený přísun cholesterolu do jaterní buňky vede k „up-regulací“ LDL receptorů, což má za následek zvýšené vychytávání aterogenních LDL a IDL částic z krve a snížení hladiny cholesterolu v krvi.

Chylomikrony jsou velké lipoproteinové částice a vzhledem ke své velikosti obtížně vstupují do stěny cévní a samy proto nejsou příliš aterogenní. Nicméně jejich zbytkové částice (chylomikronové remnanty), vznikající v kapilárním řečišti odbouráním velké části triglyceridů, jsou částice podstatně menší, cytotoxické a velmi aterogenní. Ovlivnění obsahu cholesterolu

v chylomikronech, a především v jejich remnantech při léčbě ezetimibem by tedy mohlo také přispívat k antia-terogennímu působení ezetrolu, které bylo experimentálně prokázáno [21].

Farmakokinetické vlastnosti ezetimibu

Ezetimib je ve střevní stěně metabolizován na glukuronid a tento je pak transportován do jater portálním řečištěm. Glukuronid ezetimibu je pak opět vylučován z jater žlučí do střeva, kde může být dekonjugován bakteriální střevní flórou a opět reabsorbován z tenkého střeva jako ezetimib [22,23]. Opakovaná enterohepatální cirkulace ezetimibu je zodpovědná za jeho dlouhý poločas (22 hodin). Farmakokinetické vlastnosti ezetimibu umožňují jeho podávání 1krát denně.

Tato enterohepatální cirkulace je také příčinou jeho omezené systémové expozice, z čehož vyplývá potenciálně nízké riziko nežádoucích účinků. Ezetimib není inhibitorem ani induktorem enzymů cytochromu P450, což je výhodné z hlediska možných lékových interakcí, neboť těmito enzymy je metabolizována velká část léků používaných v běžné klinické praxi. Nebyly prokázány klinicky signifikantní interakce ezetimibu s antacidy, cimetidinem, warfarinem, digoxinem, ethinylestradiolem, levonorgestrellem, glipizidem ani tolbutamidem.

Naproti tomu cyklosporin může hladiny ezetimibu významně zvyšovat v rozmezí 2,3–7,9krát, u pacientů s mnohočetnou medikací dokonce i vícekrát (až 12krát).

Co se týče hypolipidemik, nebyly prokázány významné farmakokinetické interakce ezetimibu se statiny. Cholestyramin snižuje plochu koncentrace ezetimibu pod křivkou o 55 %. Ezetimib by měl být proto podáván ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání pryskyřice. Současné podání fenofibrátu zvyšovalo ve farmakokinetické studii koncentraci ezetimibu zhruba 1,5krát, což není považováno za klinicky signifikantní.

Monoterapie ezetimibem

Ve velkých randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích, ezetimib v monoterapii snižoval hladiny LDL-Ch asi o 18 %, triglyceridy o 6 % a mírně zvyšoval HDL-cholesterol [24–28]. Tyto studie ukázaly, že ezetimib je velmi dobře snášen a má podobný bezpečnostní profil jako placebo. Monoterapie ezetimibem vede k mírnému kompenzatornímu zvýšení de novo syntézy cholesterolu v játrech, což poněkud limituje jeho hypocholesterolemický účinek.

Kombinace ezetimibu se statinem – aditivní snížení LDL-Ch o 27 %

Kombinace ezetimibu se statinem inhibuje 2 zdroje cholesterolu a tato duální inhibice absorpce cholesterolu ve střevě (ezetimib) a současná inhibice endogenní syntézy cholesterolu v játrech (statin) má za následek vynikající hypocholesterolemický efekt, větší než jakého je možné dosáhnout terapií oběma těmito přípravky samostatně.

Kombinace malé iniciační dávky statinu s ezetimibem 10 mg denně dosahuje výrazného snížení LDL-Ch až o 60 % [29–34].

Snížení LDL-Ch a triglyceridů dosažené při současném podání ezetimibu s nejnižší dávkou statinu je srovnatelné s nejvyšší dávkou statinu samotného. Stejněho snížení LDL-Ch by bylo možno dosáhnout pouze 3krát provedeným zdvojnásobením dávky statinu (u atorvastatinu např. zvyšováním z 10 mg $\rightarrow$ 20 mg $\rightarrow$ 40 mg $\rightarrow$ 80 mg).

V práci Masany et al [34] činilo aditivní snížení LDL-Ch po přidání ezetimibu k simvastatinu ve srovnání s placebem 27 % a bylo konzistentní při různém dávkování simvastatinu, bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, stupeň obezity a riziko ICHS a přetrvávalo po dobu sledování 48 týdnů. Při kombinaci ezetimibu se simvastatinem dosáhlo 60 % osob cílovou hodnotu LDL-Ch ve srovnání s 23 % osob, které dostávaly placebo v kombinaci se simvastatinem.

Vývoj přípravku obsahujícího ezetimib 10 mg a simvastatin v celé šíři jeho dávek na trhu (10, 20, 40, 80 mg)

Ve světle vynikajících výsledků z hlediska ovlivnění LDL-Ch dosahovaných při současném podávání ezetimibu a statinů a významných účinků simvastatinu na kardiovaskulární příchody [6] byla vyvinuta tableta, obsahující konstantní dávku ezetimibu 10 mg v kombinaci s různými dávkami simvastatinu, které jsou distribuovány na trhu (10, 20, 40 a 80 mg). Ezetimib/simvastatin (EZE/SIMVA) byl schválen FDA na podzim roku 2002 pro léčbu hypercholesterolemie a zaveden na trh pod názvem Vytorin® (Vytorin®, Merk/Schering-Plough Pharmaceuticals, West Point, Pa) a o něco později v Evropě pod názvem Inegy® (Merk/Schering-Plough Pharmaceuticals).

Bioekvivalenční studie, srovnávající kombinovaný komerční přípravek EZE/SIMVA 10/10 mg a 10/80 mg se současným podáváním ezetimibu 10 mg se simvastatinem 10 mg a 80 mg odděleně, neprokázala žádné rozdíly v účinku kombinovaných tablet.

Studie kombinovaného přípravku EZE/SIMVA [35], do které bylo zahrnuto 1 528 osob s primární hypercholesterolemií, srovnávající tento preparát s monoterapií ezetimibem a monoterapií simvastatinem prokázala, že EZE/SIMVA byl asociován s větším snížením LDL-Ch než ezetimib a simvastatin v monoterapii ($p < 0,001$). EZE/SIMVA byl v závislosti na dávce obsaženého simvastatinu provázen snížením LDL-Ch o 44,8 % až 60,2 %, non-HDL-Ch o 40,5 % až 55,7 %, triglyceridů o 22,5 % až 30,7 % a zvýšením HDL-Ch o 5,5 % až 9,8 %. EZE/SIMVA byl též provázen větším snížením cholesterolu obsaženého v remnantních částicích (RLP-Ch) a hsCRP než simvastatin v monoterapii ($p < 0,001$). Podstatně více pacientů na kombinovaném přípravku EZE/SIMVA dosáhlo cílovou hodnotu LDL-Ch $< 2,5$ mmol/l ve srovnání

s monoterapií simvastatinem (78,6 % vs 45,9 %; $p < 0,001$). EZE/SIMVA byl dobře tolerován a nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly ve zvýšení jaterních enzymů (> 3 krát horní hranice normy) či CK (> 10 krát horní hranice normy) oproti simvastatinu v monoterapii.

Studie VYVA (the Vytorin Versus Atorvastatin study) srovnávala různé dávky kombinovaného přípravku EZE/SIMVA (v dávkách 10/10, 10/20, 10/40, a 10/80 mg) s nejčastěji používaným statinem atorvastatinem (v dávkách 10, 20, 40 a 80 mg) u 1 902 pacientů s hypercholesterolemií [36]. Kombinovaná léčba EZE/SIMVA byla ve všech srovnávaných dávkách účinnější na snížení LDL-Ch než monoterapie atorvastatinem (47 %–59 % vs 36 %–53 %). Nebyly rozdíly mezi srovnávanými léčebnými režimy v ovlivnění triglyceridů a hsCRP. HDL-Ch byl příznivěji ovlivněn kombinací EZE/SIMVA (10/40 a 10/80 mg) při srovnání s dávkami atorvastatinu v dávkách 40 mg a 80 mg. Větší počet pacientů na kombinovaném přípravku EZE/SIMVA dosáhl cílovou hodnotu LDL-Ch $< 2,6$ mmol/l i přísnější hodnotu pro vysoce rizikové jedince $< 1,8$ mmol/l. Zvýšení jaterních enzymů ALT a AST bylo častější při monoterapii atorvastatinem.

Nejnovější statin **rosuvastatin** má větší účinek na snížení LDL-Ch ve všech užívaných dávkách 10, 20 a 40 mg než všechny statiny, které dosud byly uvedeny na náš trh. Nedávno byla ukončena dvojité zaslepená, paralelní studie, srovnávající snížení LDL-Ch u pacientů léčených buď EZE/SIMVA (10/20, 10/40 nebo 10/80 mg) nebo rosuvastatinem ve všech jeho distribuovaných dávkách (10, 20 nebo 40 mg). Při srovnání všech dávek snižoval EZE/SIMVA LDL-Ch signifikantně více než rosuvastatin [37]. V této studii EZE/SIMVA též signifikantně více snižoval celkový cholesterol, non-HDL-Ch, LDL-Ch/HDL-Ch, celkový Ch/HDL-Ch a apolipoprotein B.

Signifikantně větší počet pacientů užívajících EZE/SIMVA dosahoval cílové hodnoty LDL-Ch $< 2,5$ mmol/l a $< 1,8$ mmol/l (NCEP ATP III cílové hodnoty pro osoby ve vysokém a velmi vysokém riziku). Bezpečnostní profil byl srovnatelný pro oba druhy léčby, nicméně větší počet pacientů léčených rosuvastatinem vykazoval při dávce 10 mg a 40 mg proteinurii [37].

Výše uvedené studie tedy svědčí pro to, že duální inhibice vstřebávání cholesterolu ze střeva a jeho syntézy v játrech významně potencuje snížení koncentrace LDL-Ch a dalších atherogenních částic a umožňuje častější dosažení cílových hodnot LDL-Ch, které je nezbytné pro zastavení progresu aterosklerózy a snížení jejích klinických komplikací.

Tolerabilita současného podávání ezetimibu se simvastatinem

Tato tolerabilita byla zhodnocena ve studii jejich prodlouženého podávání po dobu 48 týdnů. Tato léčba byla velmi dobře tolerována, nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v nežádoucích účincích mezi ezetimibem + simvastatinem a placebem + simvastatinem [34].

Účinky kombinovaného přípravku EZE/SIMVA na příčně pruhovaný sval byly nedávno souhrnně zpracovány v publikaci, shrnující data ze 17 klinických studií (13 základních a 4 „extension“ studií) s délkou trvání od 6 do 48 týdnů, zahrnujících 4 558 pacientů užívajících přípravek EZE/SIMVA a 2 563 pacientů léčených monoterapeuticky simvastatinem [38]. Hodnoceny byly následující kategorie: nežádoucí účinky muskuloskeletální a pojivové tkáně, hlášené pod pojmem myalgie, myopatie (specificky definované jako přítomnost svalové bolesti nebo slabosti se zvýšením CK s hladinami ≥ 10 krát horní hranice normy, které není možno vysvětlit jinou etiologií, než vysokou fyzickou zátěží nebo traumatem). Výsledky této studie ukazují, že tento kombinovaný přípravek nezpůsobuje více nežádoucích

„svalových“ účinků (ve vztahu k příčné pruhovanému svalstvu) než korespondující dávky simvastatinu samotného (např. 10/40 mg EZE/SIMA vs 40 mg simvastatinu).

Jelikož EZE/SIMVA signifikantně výrazněji snižuje LDL-Ch než simvastatin samotný (EZE/SIMVA 10/10 mg je zhruba stejně účinný jako 80 mg simvastatinu samotného), je zřejmé, že tato kombinace zajistí větší snížení LDL-Ch než korespondující dávky simvastatinu v monoterapii bez zvýšení rizika nežádoucích svalových účinků.

V roce 2005 dostal kombinovaný přípravek EZE/SIMVA (Inegy®) cenu za nejnovativnější léčivý přípravek, pomocí něhož lze dosáhnout snadněji cílových hodnot LDL-Ch [39]. V současné době přichází tento kombinovaný přípravek ezetimib 10 mg/simvastatin ve všech dávkových (10, 20, 40 a 80 mg) na náš trh pod firemním názvem Inegy®.

Kombinace ezetimibu s dalšími hypolipidemiky

Ezetimib může být podáván i s jinými hypolipidemiky, na příklad v kombinaci s fibráty, niacinem, rybími oleji a pryskyřicemi. Meyers et al [40] posoudil účinek přidání ezetimibu na LDL-Ch u osob již léčených různými hypolipidemiky. Přidání ezetimibu vedlo k výrazně většímu aditivnímu snížení LDL-Ch u osob léčených statiny (–26,1 %) než po přidání k nestatinové hypolipidemické léčbě (–9,3 %). Jako vysvětlení se nabízí skutečnost, že statiny a nestatinová hypolipidemika mají odlišný vliv na intestinální absorpci cholesterolu. Statiny „up-regulují“ absorpci cholesterolu ve střevě a tím vytvářejí předpoklad pro mohutný účinek ezetimibu na LDL-Ch. Naproti tomu fibráty a rybí oleje „down-regulují“ absorpci cholesterolu a tím potenciálně limitují účinek ezetimibu.

Účinek ezetimibu může být však ovlivňován i dalšími vlivy, jako na příklad vlivy genetickými, ovlivňujícími absorpci cholesterolu. Nedávno byl popsán rozdílný účinek ezetimibu u osob

s jistým haplotypem NPC1L1 genu [41]. Takto je možno vysvětlit, že někteří jedinci vykazují po monoterapii ezetimibem snížení LDL-Ch až o 50 % (hyperresponderi) a jiní naopak menší než průměrný.

Kombinace ezetimibu s fibrátem

Kombinovaná hypolipidemická léčba musí být často zvažována i u pacientů s vysoce aterogenní kombinovanou hyperlipidemií, se kterou se často setkáváme u pacientů s diabetem, metabolickým syndromem a ICHS, neboť monoterapie statinem ani fibrátem zde nepřináší dostatečné ovlivnění všech lipoproteinových tříd žádoucím směrem. Zkoušena proto byla i kombinace ezetimib + fenofibrát [42]. Kombinovaná léčba ezetimib + fenofibrát upravovala aterogenní lipidový profil lépe než monoterapie fenofibrátem nebo ezetimibem a byla dobře tolerována. LDL-Ch poklesl při této kombinované léčbě o 20,4 %, non-HDL-Ch o 30,4 %, triglyceridy o 44 % a HDL-Ch se zvýšil o 19 %. Významně se též snížilo zastoupení malých hustých LDL částic, které jsou nejvíce aterogenní (změna LDL fenotypu B v méně aterogenní fenotyp A s přítomností větších, více buoyantních LDL částic).

Ještě vhodnější kombinací pro tuto aterogenní dyslipidemii však bude pravděpodobně opět kombinace statinu s ezetimibem, neboť pro pacienty s diabetem je stěžejní dosažení primárních cílových hodnot LDL-Ch, eventuálně sekundárních cílových hodnot non-HDL-Ch či apolipoproteinu B.

Gaudiani et al [43] posuzovali ve své randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii účinnost a bezpečnost přidání ezetimibu ke stávající léčbě simvastatinem v dávce 20 mg ve srovnání se zdvojnásobením simvastatinu z 20 mg na 40 mg u diabetiků 2. typu léčených thiazolidindiony. Přidání ezetimibu k simvastatinu bylo i u této diabetické populace účinnější na snížení LDL-Ch (aditivní efekt přidání -20,8 %) než zdvojnásobení dávky simvastatinu z 20 na 40 mg

(-0,3 %). Příznivěji byly ovlivněny i další parametry: non-HDL-Ch poklesl o dalších -20,0 % vs -1,7 %, apolipoprotein B -14,1 % vs -1,8 %, VLDL-Ch -16,3 % vs +1,7 %.

Plánované klinické studie posuzující efekt kombinované léčby ezetimibem a statinem

V současné době probíhá celá řada velkých multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených intervenčních studií, které mají za cíl prospěšnost této kombinované léčby prokázat – přehledně zpracováno v práci Kasteleina [44]. Studie ENHANCE má za cíl zhodnotit u 725 pacientů vliv kombinované léčby ezetimibem a simvastatinem ve srovnání s monoterapií statinem v na tloušťku intimy-médie (IMT) jako markeru generalizované aterosklerózy, studie SEAS hodnotí u 1 400 pacientů vliv této kombinace vs placebo na potřebu náhrady aortální chlopně a výskyt kardiovaskulárních příhod u osob s asymptomatickou aortální stenózou, studie SHARP sleduje na souboru 9 000 pacientů, zda tato kombinace vs placebo ovlivní výskyt srdečně cévních chorob u nemocných s chronickým selháním ledvin a studie IMPROVE IT srovnává vliv kombinací ezetimibem a simvastatinem s monoterapií statinem na úmrtí a hlavní koronární příhody u 10 000 pacientů s akutním koronárním syndromem.

Závěr

Nejnovější studie ukazují, že kombinace statinu s ezetimibem, působící mechanismem duální inhibice syntézy a vstřebávání cholesterolu, snižuje LDL-Ch podstatně více než léčba statinem v monoterapii. To umožňuje mnohem většímu množství pacientů dosáhnout cílové hodnoty LDL-Ch. V současné době přichází na náš trh kombinovaný přípravek ezetimib 10 mg/simvastatin v dávkováních 10, 20 a 40 mg pod firemním názvem Inegy®. Kromě snížení LDL-Ch až o 61 % ovlivňuje tento kombinovaný

přípravek příznivě i celou řadu dalších parametrů lipidového metabolismu a zánětu. Typická startovací dávka ezetimib 10 mg/simvastatin 20 mg snižuje LDL-Ch asi o 50 %, což je snížení, při kterém bylo popsáno zastavení progresu aterosklerózy [4]. Pro pacienty vyžadující agresivnější snížení LDL-Ch je optimální startovací dávka ezetimib 10 mg/simvastatin 40 mg. Nejvyšší dávka 10 mg/80 mg, vhodná pro pacienty v nejvyšším riziku, snižuje LDL-Ch asi o 60 % [35].

Ve všech dosud provedených studiích byla kombinace ezetimibu se statinem velmi dobře snášena a bezpečností profil této kombinace byl stejný jako při léčbě samotným statinem. V současné době probíhá celá řada velkých klinických studií, které mají za cíl prokázat, že snížení LDL-Ch kombinací ezetimibu se statinem povede též ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod.

Literatura

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (for the MRFIT Research Group). Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823–2828.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–1278.
3. Tavor AJ, Kent SM, Flaherty PJ et al. ARBITER: ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima media thickness. Circulation 2002; 106: 2055–2060.
4. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071–1080.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary

- syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
9. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438–445.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
11. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European Society of Cardiology; American Heart Association, American College of Cardiology European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2004; 173: 381–391.
12. Joint British Societies. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91(Suppl 5): 1–52.
13. McPherson R, Frohlich J, Fodor G et al. Canadian Cardiovascular Society position statement – Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22: 913–927.
14. Cífková R, Býma S, Češka R et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Cor Vasa* 2005; 47(Suppl): 3–14.
15. Vavrková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidémie v dospělosti, vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181–197.
16. Pearson TA, Aurora I, Chu H et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–467.
17. Euroaspire II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
18. Garcia Ruiz FJ, Marin Ibanez A, Perez Jimenez F et al (and the REALITY Study Group). Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (Suppl 3): 1–14.
19. Davis HR, Compton DS, Hoos L et al. Ezetimibe (SCH58235) localizes to the brush border of small intestinal enterocytes and inhibits enterocyte cholesterol uptake and absorption. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl): 636.
20. Altman SW, Davis HR jr, Zhu L et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204.
21. Davis HR, Compton DS, Hoos L et al. Ezetimibe (SCH58235) inhibits cholesterol absorption, reduces plasma cholesterol, and inhibits the development of atherosclerosis in Apo E knockout mice fed a cholesterol free diet. *Eur Heart J* 2000; 21(Suppl): 631.
22. 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.
23. Zaks A, Dodds DR. Enzymatic glucuronidation of a novel cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235. *Appl Biochem Biotechnol* 1998; 73: 205–214.
24. Bays HE, Moore PB, Drehabl MA et al. Effectiveness and Tolerability of Ezetimibe in Patients with Primary Hypercholesterolemia: Pooled Analysis of Two Phase II Studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209–1230.
25. Lipka LJ, LeBeaut AP, Veltri EO et al. Reduction of LDL-cholesterol and elevation of HDL-cholesterol in subjects with primary hypercholesterolemia by ezetimibe (SCH58235): pooled analysis of two phase II studies. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(Suppl A): 257A.
26. Darkes MJM, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 67–76.
27. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092–1097.
28. Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Europ Heart J* 2003; 24: 729–741.
29. Davidson M, McGarry T, Bettis R et al. Ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–2134.
30. Mata P, Gumbiner B, Musliner T et al. Addition of ezetimibe to ongoing statin therapy: incremental reduction in low-density lipoprotein cholesterol is independent of statin type (abstrakt). *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl.): 19.
31. Gagne C, Bays H, Weiss SR et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy for Treatment of Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084–1091.
32. Lipka L, Kerzner B, Corbelli J et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 418–424.
33. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A et al (for the 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.
34. Masana L, Mata P, Gagne C et al (for the Ezetimibe Study Group). Long-Term Safety and Tolerability Profiles and Lipid-Modifying Efficacy of Ezetimibe Coadministered with Ongoing Simvastatin Treatment: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 48-Week Extension Study. *Clin Ther* 2005; 27: 174–184.
35. Bays HE, Ose L, Fraser N et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy, safety, and tolerability profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1758–1773.

36. Ballantyne ChM, Abate N, Yuang Z et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005; 149: 464–473.
37. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne ChM et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2041–2053.
38. Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M et al. Striated Muscle Safety of Ezetimibe/Simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol* 2006; 97: 223–228.
39. Fuessl HS. MMW-Drug Prize 2005 for simvastatin/ezetimib (Inegy®). LDL goal values are easier to reach now. *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 13.
40. Meyers ChD, Moon YSK, Ghanem H et al. Type of preexisting lipid therapy predicts LDL-C response to ezetimibe. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 818–823.
41. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 16.
- Farnier M, Freeman MW, Macdonell G et al. Efficacy and safety of the co administration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *European Heart J* 2005; 26: 897–905.
- Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidine-treated type 2 diabetic patients. *Diab Obes Metab* 2005; 7: 88–97.
- Kastelein JJ, Sankatsing RR. Ezetimibe/simvastatin (INEGY) in the treatment of hyperlipidemia. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1464–1471.

prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc
www.fnol.cz
e-mail: helena.vavrkova@fnol.cz