

Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem – lékový profil

O. Kyselák¹, V. Soška^{1,2}

¹ Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

² II. interní klinika LF MU, Brno

Souhrn

Zvýšená hladina LDL cholesterolu je hlavním rizikovým faktorem vzniku aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, především infarktu myokardu. Základními hypolipidemiky jsou statiny, které však u řady pacientů v monoterapii nestačí k dosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu, a proto je vhodné je v dalším kroku kombinovat s ezetimibem. Tato kombinace prokázala dobrou bezpečnost i účinnost. Pro zlepšení adherence k trvalé léčbě oběma preparáty současně je výhodná jejich fixní kombinace v jediné tabletě.

Klíčová slova

rosuvastatin – ezetimib – LDL cholesterol – kardiovaskulární onemocnění

Fixed dose combination of rosuvastatin and ezetimibe – drug profile

Abstract

Hypercholesterolemia is the major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD), particularly myocardial infarction. Statins are essential drugs for treatment of patients with hypercholesterolemia, but in monotherapy they are usually not effective enough to achieve the target values of LDL cholesterol. Therefore it is recommended to combine statins with ezetimibe. This combination has proven good safety and efficiency. In addition, a fixed dose combination increases patient adherence to long-term treatment.

Key words

rosuvastatin – ezetimibe – LDL-cholesterol – cardiovascular diseases

Statiny

Statiny jsou základními léky určenými ke snižování LDL cholesterolu (LDL-c) a existuje pro ně velké množství dat o jejich bezpečnosti a účinnosti. Bylo prokázáno, že statinová léčba, která vede ke snížení LDL-c o 1 mmol/l, vede k poklesu rizika vzniku aterosklerotických kardiovaskulárních (KV) příhod o 20–25 % [1]. Snížení koncentrace LDL-c statinovou léčbou vede i k poklesu KV a celkové mortality [2]. Statiny jsou indikovány u pacientů s vyšší než cílovou hodnotou LDL-c (vč. heterozygotní familiární hypercholesterolemie – HeFH a smíšené dyslipidemie), jejichž KV riziko (KVR) je $\geq 5\%$ (společná doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu) [3]. V kombinaci s nefarmakologickou léčbou lze statiny indikovat v některých případech i u dětských pacientů ve věku 8–10 let s familiární hypercholesterolemí (FH) [4].

Rosuvastatin

Farmakodynamika

Rosuvastatin ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$) se selektivně a kompetitivně váže na hepatální enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-Co A) reduktázu. Inhibicí tohoto enzymu, který katalyzuje konverzi HMG-Co A na mevalonát, dochází k přerušení syntetické dráhy cholesterolu [5]. Intracelulární deplece cholesterolu vede k „up regulací“ LDL receptorů na povrchu buněčné membrány hepatocytu a ke zvýšenému vychytávání LDL částic z krevního oběhu [6]. Struktura rosuvastatinu je znázorněna na obr. 1.

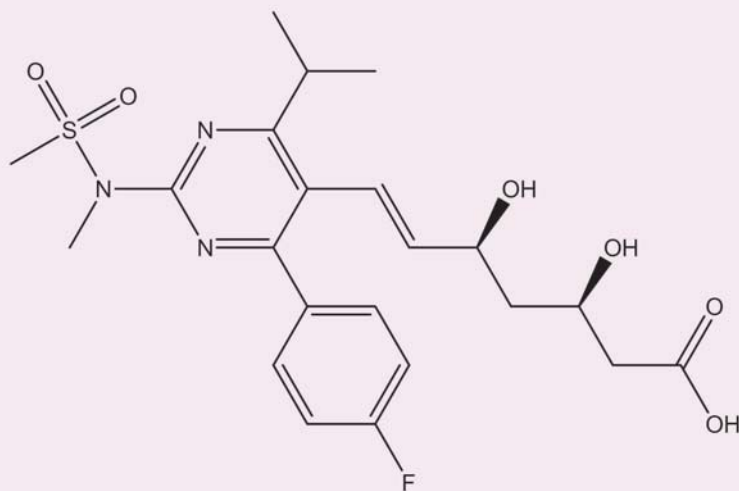
Farmakokinetika

Absorpce: po perorálním podání je dosaženo maximální plazmatické koncentrace léčiva (C_{max}) přibližně za 3–5 hod [5] s biologickou dostupností asi 20 % [7].

Distribuce: rosuvastatin je nejvíce vychytáván v jaterním parenchymu. Přibližně 90 %

léčiva je vázáno na plazmatické bílkoviny, především albumin [8]. Mírná nebo střední renální insuficience (RI) (creatininová clearance – $Cl_{cr} \geq 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) obvykle nemá na plazmatickou koncentraci rosuvastatinu vliv, zatímco závažná RI ($Cl_{cr} < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) může u nedialyzovaných pacientů způsobit až 3násobné zvýšení plazmatické koncentrace [9]. U chronicky dialyzovaných bývá hladina rosuvastatinu přibližně o 50 % vyšší než u jedinců s normálními renálními funkcemi [9]. U pacientů s chronickým alkoholickým postižením jater bývá v závislosti na tíži jaterního selhání (Child-Pugh skóre) zvýšena C_{max} a plocha pod křivkou (area under the curve – AUC) koncentrace léčiva v krvi [9].

Biotransformace: rosuvastatin je jen částečně metabolizován (asi 10 %), a to cestou izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 na méně účinný N-desmethyl rosuvastatin [7] a klinicky neúčinný laktón [8].



Obr. 1. Struktura rosuvastatinu. Upraveno dle [5].

Eliminace: 90 % rosuvastatinu je vyloučeno stolicí v nezměněné formě, zbytek je vyloučen močí. Poločas eliminace je asi 19 hod [7].

Dávkování

Rosuvastatin vykazuje v porovnání s jinými statiny prakticky nejsilnější hypolipidemický efekt, jak bylo prokázáno např. ve srovnávací studii STELLAR. Při srovnávání ekvivalentních dávek různých statinů a jejich efektu na snížení koncentrace LDL-c snížil rosuvastatin v dávce 10–40 mg (resp. 80 mg) LDL-c v průměru o 8,2 % více než atorvastatin ve stejných dávkách, o 26 % více než pravastatin v dávkách 10–40 mg a o 12–18 % více než simvastatin v dávkách 10–80 mg [10].

U dospělých je vhodné začít dávkou 10 mg denně, s event. navýšením nejdříve po 4 týdnech podávání. Maximální dávka (40 mg denně) je určena pro pacienty s těžkou hypercholesterolemií, u kterých nelze jinak dosáhnout cílové hladiny LDL-c (např. pacienti s FH). Denní dávky u dětí se pohybují v rozmezí 5–10 mg (resp. 20 mg) v závislosti na věku a indikaci (heterozygotní či homozygotní forma FH) [8]. Při dávkování je třeba zohlednit renální funkce. Rosuvastatin může být užíván v kteroukoli denní dobu nezávisle na jídle. Večerní užívání ale zhoršuje dlouhodobou adhezenci k léčbě (večerní dávka bývá častěji zapomenuta), a proto by mělo být doporučováno ranní podávání [11].

Kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s $Cl_{Cr} < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ [8] a u těhotných a kojících matek [9]. Maximální dávky rosuvastatinu (40 mg) nemají být podávány při současné terapii fibráty [8]. Dle SPC je kontraindikován

také u osob s aktivním jaterním onemocněním či s přetrvávající nevysvětlenou elevací sérových transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (upper limit normal – ULN) [8,9]. Chybí však informace o tom, co to je „aktivní jaterní onemocnění“ a jak vysoká „elevace transamináz“ je míněna. Je přitom prokázáno, že např. u pacientů s nealkoholovou jaterní steatózou a steatohepatitidou vede terapie statiny ke snížení sérových aminotransferáz, zlepšení histologického nálezu na játrech a ke zlepšení jejich KV prognózy [12]. Také Evropská doporučení z roku 2016 konstatují, že statiny nezhoršují jaterní funkce ani progresi „hepatopatií“ a že kontrola ALT při léčbě statiny není nutná [3]. Kontraindikací rosuvastatinu je dle SPC také sérová hladina kreatinkinázy (CK) opakovaně v průběhu 5–7 dní $> 5 \times$ ULN [8]. Evropská doporučení věnující se problematice svalových příznaků při léčbě statiny ale konstatují, že i když má pacient svalové příznaky doprovázené vzestupem CK na více než 4násobek horního limitu, terapie statiny může pokračovat za kontrol CK a statin má být vysazen až při event. vzestupu CK na více než 10násobek horního limitu CK [13]. Je vždy otázkou, zda je vzestup CK v kauzální souvislosti s terapií statiny.

Interakce

Některá léčiva (např. cyklosporin a některé inhibitory proteáz) mohou zvýšit plazmatické koncentrace rosuvastatinu. Rosuvastatin se nesmí podávat při systémové léčbě kyselinou fusidovou nebo během 7 dní od jejího ukončení [8].

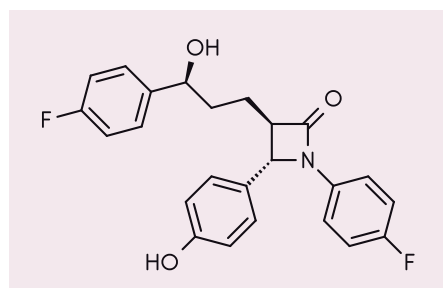
Nežádoucí účinky

Část pacientů léčených statiny udává výskyt svalových bolestí, které mohou být někdy do-

provázeny zvýšením CK. Vždy má být nejprve pátráno po jiných příčinách vzestupu CK, protože v naprosté většině případů nemá vzestup CK/svalové bolesti kauzální souvislost s terapií statiny (souvisí nejčastěji s fyzickou aktivitou a/nebo abúzem alkoholu) [13]. Také recentní práce Gupta et al z roku 2017 konstatuje, že většina tzv. nežádoucích účinků při léčbě statiny nemá kauzální spojitost s léčbou statiny [14]. Rutinní monitorování CK při léčbě statiny proto není doporučeno [13]. Případy rhabdomyolýzy indukované statiny jsou extrémně vzácné (1 : 100 000 za rok [15]) a jsou charakterizované svalovými bolestmi, myoglobinémií, myoglobinurií a vzestupem CK na více než 40násobek ULN [13]. Frekvence myopatie při léčbě statiny je velmi vzácná, asi 1 : 10 000, a je za ni považována typická svalová bolest s vzestupem CK na více než 10násobek normy po vyloučení jiných příčin [13]. Statiny mohou mírně zvyšovat lačnou glykemii [16]. Metaanalýza 13 statinových studií (91 140 osob) prokázala rozvoj diabetu u 4,89 % osob na statinech a u 4,50 % osob na placebo [17]. Ve studii JUPITER s téměř 18 000 pacienty bez výskytu KV onemocnění (KVO) či diabetes mellitus (DM) v anamnéze byl zaznamenán nárůst vzniku diabetu ve skupině pacientů léčených rosuvastatinem [18]. Statinová léčba urychlila vznik DM v průměru přibližně o 5 týdnů proti placebové větvi, a to pouze u pacientů s přítomností jednoho nebo více rizikových faktorů (RF) vzniku DM (metabolický syndrom – MetS, prediabetes, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ či elevace glykovaného hemoglobinu). U pacientů bez těchto RF nebylo při léčbě rosuvastatinem zaznamenáno žádné zvýšení výskytu diabetu. Statiny tedy u pacientů s již existujícím prediabetem (event. jinými výše uvedenými RF) mohou rozvoj diabetu urychlit, zatímco u osob s normální glykemií bez RF statiny diabetes nevyvolají. Na přibližně 250 osob léčených statiny po dobu 4 let připadá pouze jeden nový případ diabetu, zatímco je současně zabráněno pěti úmrtím na KV příhody [17]. Benefity terapie statiny mnohonásobně převažují potenciální nežádoucí účinky, vč. hyperglykemizujícího efektu.

Ezetimib

Ezetimib v monoterapii lze použít u pacientů, kteří z nejrůznějších důvodů netolerují ani minimální dávky statinů, a to ani při jejich alternativním podávání (např. 5 mg atorvastatinu nebo rosuvastatinu 2x týdně). V monoterapii bývá ezetimib poměrně málo účinný (re-



Obr. 2. Struktura ezetimibu. Upraveno dle [23].

dukce LDL-c o cca 19 % [19], k dosažení cílových hodnot LDL-c je proto výhodnější kombinovat jej se statiny, kdy aditivní pokles LDL-c po jeho přidání ke statinu činí cca 25 % [20]. Struktura ezetimibu je znázorněna na obr. 2.

Farmakodynamika

Ezetimib ($C_{24}H_{21}F_2NO_3$) blokuje tzv. Niemann-PickC1-like 1 protein (NPC1L1), který je odpovědný za absorpci cholesterolu v lumen tenkého střeva [21]. U pacientů léčených monoterapií ezetimibem byl zaznamenán signifikantní pokles koncentrace cholestanolu (markeru cholesterolové absorpce), nicméně došlo k nárůstu hodnot lathosterolu, markeru cholesterolové syntézy [22] (kompenzatorní reakce jater na ezetimibem vyvolané snížení LDL-c).

Farmakokinetika

Absorpce: po perorálním podání je ezetimib rychle vstřebán a vázán na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid), jehož C_{max} je dosaženo za 1–2 hod po podání [23].

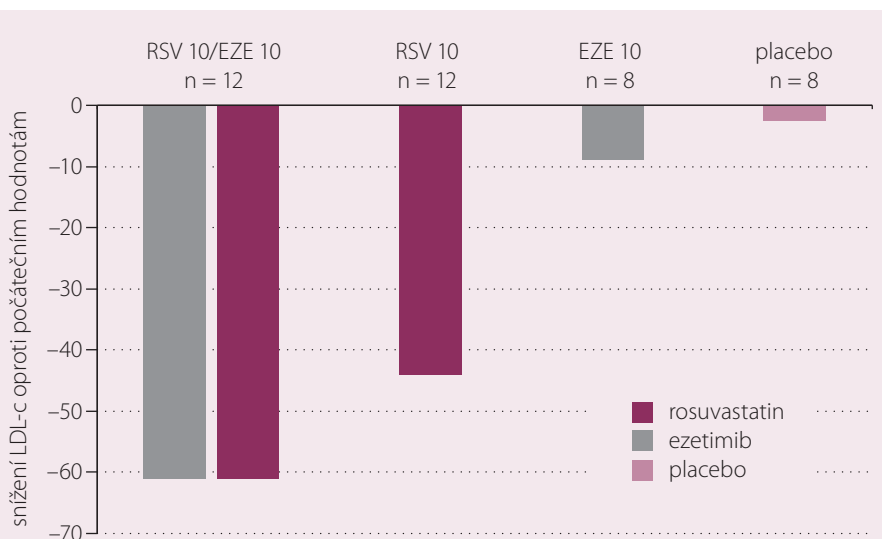
Distribuce: ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou vázány na plazmatické bílkoviny. U pacientů se střední až závažnou poruchou funkce jater dochází ke zvýšení průměrné AUC.

Biotransformace: ezetimib je metabolizován v tenkém střevě a v játrech konjugací s glukuronidem a poté vyloučen žlučí. Biologický poločas je asi 22 hod [23,24].

Eliminace: metabolity se z těla vylučují převážně stolicí a v menší míře močí [23].

Dávkování

Doporučená denní dávka u dospělých je 10 mg nezávisle na jídle. U poruchy funkce ledvin není nutno dávku upravovat [24]. Ezetimib lze užívat v kteroukoli denní dobu; při kombinaci se statiny je výhodné podávat oba



LDL-c – LDL cholesterol, RSV – rosuvastatin, EZE – ezetimib

Jak ezetimib, tak rosuvastatin účinně snižují hladinu celkového i LDL-c. Každá z látek zasahuje metabolismus cholesterolu v odlišném místě – oba účinky se vzájemně doplňují.

Graf 1. Snižování LDL-c po 14 dnech léčby. Upraveno dle [28].

léky současně ráno, protože při večerním dávkování je horší adherence k léčbě.

Kontraindikace

Ezetimib je kontraindikován v těhotenství a při kojení [24]. Podávání ezetimibu se statinem je dle SPC kontraindikováno „při aktivním jaterním onemocnění nebo nevysvětleném přetrvávajícím zvýšení sérových transamináz“ [24]. Není přitom uvedeno, zda se to týká také ezetimibu v monoterapii. Chybí také informace o tom, co je míněno pojmem „aktivní jaterní onemocnění“ a o jakou elevaci aminotransferáz jde (mírná elevace je častým laboratorním nálezem bez souvislosti s terapií ezetimibem či jinými hypolipidemiky, způsobená jinými příčinami).

Interakce

Interakce mezi ezetimibem a jinými léčivými cytochromu P450 nebyly pozorovány. Při současném podání s kolestyraminem může dojít ke snížení AUC celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) až o 55 % [24], u pacientů léčených současně fenofibrátem existuje vyšší riziko vzniku cholelitiázy.

Nežádoucí účinky

Ezetimib bývá většinou dobře tolerován, nejčastěji se mohou vyskytnout dyspeptické obtíže. V klinických studiích se počet nežádoucích účinků signifikantně nelišil mezi placebem a ezetimibem [25,26].

Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Plazmatická koncentrace cholesterolu je zajištěna ze dvou zdrojů: endogenní syntézou cholesterolu v játrech a jeho absorpcí v tenkém střevě (zčásti se jedná o cholesterol přijatý potravou, z části původem z enterohepatálního cyklu). Současná inhibice těchto mechanismů se ukázala být velmi výhodná. To bylo prokázáno ve studii IMPROVE-IT. U pacientů s již prodělanou akutní koronární příhodou došlo přidáním ezetimibu k simvastatinu ke snížení LDL-c o dalších 24 %. Navíc oproti pacientům s kombinací statinu s placebem dosáhla skupina pacientů léčená statinem s ezetimibem signifikantního snížení rizika KV příhod [25]. Průměrná hodnota LDL-c v průběhu studie byla 1,8 mmol/l ve skupině pacientů léčených samotným simvastatinem oproti 1,4 mmol/l ve skupině pacientů léčených kombinací [25]. Při analýze dat v podskupině diabetiků, kteří představovali 27 % všech pacientů ve studii, vyšlo najevo, že z přidání ezetimibu ke statinu u pacientů v sekundární prevenci profitují především diabetici [27]. Kombinační terapie ezetimibu se simvastatinem u diabetiků vedla k signifikantně většímu snížení LDL-c než u pacientů bez diabetu, stejně tak u diabetiků došlo ke statisticky významnému snížení KV příhod oproti nediabetikům [27]. Synergistický hypolipidemický efekt se netýká pouze kombinace ezetimibu se simvastatinem.

Významné snížení LDL-c bylo pozorováno i při porovnávání kombinace ezetimibu s rosuvastatinem (–61,4 %) proti samotnému rosuvastatinu (–44,9 %) (graf 1) [28].

Na souboru téměř 400 pacientů s hypercholesterolemií byla provedena také studie I-ROSETTE, která srovnávala účinnost a bezpečnost tentokrát již fixní kombinace (fixed dose combination – FDC) rosuvastatinu (5, 10 a 20 mg) s 10 mg ezetimibu proti monoterapii rosuvastatinem v analogických dávkách. Kombinační léčba vedla k signifikantnímu zlepšení lipidového profilu v porovnání se samotným podáváním rosuvastatinu. Všichni pacienti užívající FDC rosuvastatin + ezetimib dosáhli v průměru více než 50% snížení výchozí hodnoty LDL-c [29]. Výskyt nežádoucích příhod byl v obou skupinách srovnatelný [29].

Studie MRS-ROZE porovnávala efekt FDC ezetimibu s rosuvastatinem proti monoterapii rosuvastatinem v souboru pacientů s primární hypercholesterolemií vč. diabetiků či osob s MetS. V závislosti na dávce rosuvastatinu ve fixní kombinaci bylo prokázáno signifikantní snížení LDL-c o 56–63 %, celkového cholesterolu o 37–43 % a triglyceridů o 19–24 % v porovnání s monoterapií rosuvastatinem [30]. Efekt fixní kombinace byl více vyjádřen u pacientů s DM či MetS v porovnání s nediabetiky a pacienty bez MetS. U samotného rosuvastatinu nebyl patrný rozdíl mezi těmito dvěma skupinami [30]. Kombinační terapie rosuvastatinu s ezetimibem také prokázala schopnost regrese aterosklerotických plátů v koronárních cévách [31]. Porovnání současného podávání rosuvastatinu a ezetimibu v samostatných tabletách s jejich podáváním ve fixní kombinaci prokázalo dosažení přibližně stejných C_{max} a AUC [32], bez významnějších farmakokinetických interakcí. To znamená, že účinky fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem jsou shodné s účinky každé z těchto látek podávaných současně v samostatných tabletách (prokázáno pro dávku rosuvastatin 10 mg + ezetimib 10 mg) [32].

Překážkou terapie více hypolipidemiky současně může být horší adherence pacientů k léčbě. Ta klesá se zvyšujícím se počtem tablet, a to dokonce i u pacientů, kteří již prodělali KV příhodu [33]. I z tohoto důvodu je výhodnější právě podávání fixních kombinací v jediné tabletě ráno, které adherenci k léčbě zvyšují [34,35]. Fixní kombinace jsou proto doporučovány i jako nedílná součást komplexní strategie pro prevenci KVO [16]. K non-adhe-

renci dlouhodobé terapie hypolipidemiky (především statiny) přispívají i mnohé nepravdy o statinech, které jsou rozšířeny především mezi laickou veřejností. Často se můžeme setkat i s tzv. nocebo efektem. Jde o situaci, kdy pacient na sobě pocítí nežádoucí účinky terapie poté, co si o možných nežádoucích účincích přečte v příbalovém letáku nebo na internetu. Týká se to zejména pacientů s negativními očekáváními, kde sehrává významný podíl jejich psychika [36].

Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem je na trhu teprve krátce, a to ezetimib 10 mg a rosuvastatin 10 nebo 20 mg. Kombinace rosuvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg zatím není k dispozici. Užívá se jedna tableta denně, nejlépe ráno. Indikace a kontraindikace jsou stejné jako u jednotlivých léčivých látek. V úvodu léčby je vhodné podávat každé léčivo odděleně v samostatné tabletě a teprve po titraci optimální dávky statinu a dobré toleranci obou léků převést pacienta na fixní kombinaci určenou pro dlouhodobou léčbu.

Závěr

Hlavním cílem hypolipidemické terapie je dosažení cílových hodnot LDL-c a s tím spojené snížení rizika vzniku KV příhod a snížení KV i celkové mortality. Kombinace statinu s ezetimibem prohlubuje hypolipidemický efekt léčby. Je vhodná především pro pacienty, u kterých nebylo monoterapií statinem dosaženo cílových hodnot LDL-c, nebo pro ty, kteří netolerují vyšší dávky statinů. Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem v provedených studiích prokázala dobrou účinnost i bezpečnost při současném intenzivním hypolipidemickém efektu (snížení LDL-c o více než 50 % proti výchozí hodnotě). Navíc užití jedné tablety s oběma účinnými látkami ráno zlepšuje adherenci pacientů k léčbě, proto je fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem vhodná pro dlouhodobou terapii.

Literatura

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581–590. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.

3. 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). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
4. Wiegman A, Gidding SS, Watts, GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425–2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
5. Rosuvastatin. Pubchem database. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosuvastatin#section=Top>.
6. Duriez P. Mechanisms of actions of statins and fibrates. *Therapie* 2003; 58(1): 5–14.
7. Current Medication Information for Crestor. Rosuvastatin Calcium Tablet, Film-Coated. NIH, U.S. National Library of Medicine. DailyMed. Updated: May 2016. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bb-0f3b5e-4bc6-41c9-66b9-6257e2513512>.
8. Rosuvastatin (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
9. Drug Information 2016. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2016: 1865–1866.
10. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152–160.
11. 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.
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. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
14. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al. ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389(10088): 2473–2481. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
15. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 52C–60C.
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Euro Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

17. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735–742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
18. 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. *Lancet* 2012; 380(9841): 565–571. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
19. Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol: results of a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (abstr). *Atherosclerosis* 2001; 2(2): 38. doi: 10.1016/S1567-5688(01)80027-1.
20. Gagné C, Bays HE, Weiss SR et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90(10): 1084–1091.
21. Ge L, Wang J, Qi W et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab* 2008; 7(6): 508–519. doi: 10.1016/j.cmet.2008.04.001.
22. Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes. *J Med Invest* 2011; 58(1–2): 86–94.
23. Ezetimib. Pubchem diabase. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ezetimibe#section=Top>.
24. Ezetimib (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
25. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
26. 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. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
27. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. Benefit of adding ezetimibe to statin 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(15): 1571–1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
28. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1185–1195. doi: 10.1185/030079904125004213.
29. 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.
30. 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.
31. 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. doi: 10.1536/ihj.14-311.
32. Kang WY, Seong SJ, Ohk B et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of a rosuvastatin/ezetimibe fixed-dose combination tablet versus single agents in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018; 56(1): 43–52. doi: 10.5414/CP203026.
33. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis* 2017; 263: 36–41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018.
34. Selak V, Elley CR, Bullen C et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318. doi: 10.1136/bmj.g3318.
35. Thom S, Poulter N, Field J et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD. The UMPIRE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310(9): 918–929. doi: 10.1001/jama.2013.277064.
36. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect* 2016; 4(2): e00208. doi: 10.1002/prp2.208.

Doručeno do redakce: 14. 5. 2018

Přijato po recenzii: 25. 5. 2018

MUDr. Ondřej Kyselák

www.fnusa.cz

ondrej.kyselak@fnusa.cz

www.noveleky.cz