

Nová fixní kombinace mezi hypolipidemiky: rosuvastatin plus ezetimib

Jiří Slíva

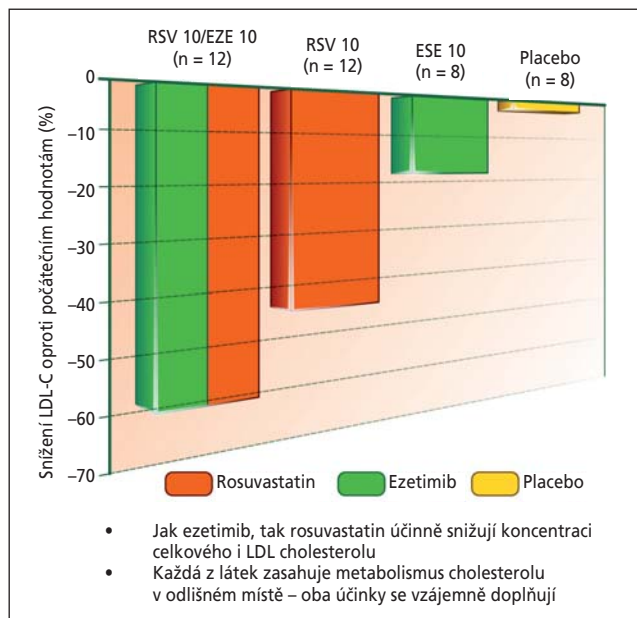
Úvod

Jedním z hlavních pilířů primární i sekundární kardio-vaskulární prevence je snaha o úpravu lipidogramu. Nejčastěji využívanými hypolipidemiky jsou přitom statiny, jejichž historie sahá do 70. let minulého století (pozn.: první registrovaným byl v roce 1978 lovastatin). Jakkoliv zde byla snaha zamezit tvorbě cholesterolu *de novo* na nejrozličnějších úrovních, jako účinná a zároveň bezpečná se ukázala být pouze inhibice 3-OH-3-methylglutaryl-koenzymu A (3-HMG-CoA) reduktázy, tj. enzymu nezbytného k syntéze meziproductu – kyseliny mevalonové (za neúčinnější je v tomto směru z dostupných statinů považován rosuvastatin následovaný atorvastatinem a simvastatinem). První látkou s tímto popsáním účinkem se stal kompaktin, látka tvořená plísní *Penicillium citrinum*. Omezená syntéza cholesterolu je důvodem pro zvýšenou expresi genů pro LDL receptory. Up-regulace LDL receptorů umožní intenzivnější vychytávání LDL částic z krve, což je provázeno odpovídajícím poklesem LDL cholesterolu i celkového cholesterolu. Velmi dobře známé jsou rovněž tzv. extralipidické účinky zahrnující např. zlepšení dysfunkce endotelu, protizánětlivé působení, antiagregační účinek aj.

Podobně, jako je tomu v jiných oborech medicíny, i do léčby dyslipidemií pronikla možnost terapeutického využití fixních kombinací, a sice statinu (nejnověji rosuvastatinu) s ezetimibem.

Statiny jako vhodný partner do kombinace

Statiny jsou hypolipidemiky s velmi kvalitně dokumentovanou účinností – v případě rosuvastatinu pro ilustraci připomeňme např. studie STELLAR, ASTEROID a další. Statiny taktéž představují poměrně velmi bezpečnou lékovou skupinu. Jsou-li správně indikovány a užívány, s respektováním potenciálu lékových interakcí u některých zástupců je zřejmá vysoká bezpečnost. To ostatně dokumentuje i populační kohortová studie ONTARIO, jež sledovala možný vztah mezi užíváním statinů a rizikem diabetu. Oproti referenčnímu pravastatinu bylo zaznamenáno vyšší riziko rozvoje u všech nejčastěji preskribovaných statinů: atorvastatin (adjustované hazard ratio [HR] 1,22; 95% CI 1,15–1,29), rosuvastatin (1,18; 95% CI 1,10–1,26) a simvastatin (1,10; 95% CI 1,04–1,17); u zbylých hodnocených statinů zůstalo riziko nezměněno – fluvastatin (HR: 0,95; 95% CI 0,81–1,11) a lovastatin (HR: 0,99; 95% CI 0,86–1,14). Přesto však autoři studie jednoznačně hovoří o pozitivním poměru přínosu a rizik spojených s léčbou [1].



Obr. 1 – Duální inhibice... účinné snížení LDL cholesterolu dvojitým mechanismem. Snížení LDL cholesterolu po 14 dnech léčby. Upraveno podle [2].

Při nedostatečné terapeutické odpovědi na statinovou léčbu je v souladu s platnými doporučeními postupovat zdejším i mezinárodními odbornými společnostmi nezřídka volena kombinace statinu s ezetimibem blokujícím vstřebávání cholesterolu na povrchu enterocytů vazbou na Niemannův-Pickův C1-like 1 (NPC1L1) protein. Hypocholesterolemizující účinek obou látek se tak vzájemně doplňuje, vliv na pokles plazmatické koncentrace cholesterolu je synergický. Oproti eskalaci dávky statinu v monoterapii přináší fixní kombinace zlepšení v hodnocených parametrech lipidogramu u nemocných s metabolickým syndromem i u diabetiků. Studie HEAVEN dokonce popisuje příznivý vliv uvedené duální léčby na regresi aterosklerotických plaků. Vedle dříve zavedených fixních kombinací ezetimibu s atorvastatinem (s odkazem zejména na výsledky klinické studie EZ-PATH aj.) a ezetimibu se simvastatinem (zejm. studie IMPROVE-IT aj.) se nově nabízí možnost fixní kombinace ezetimibu s rosuvastatinem.

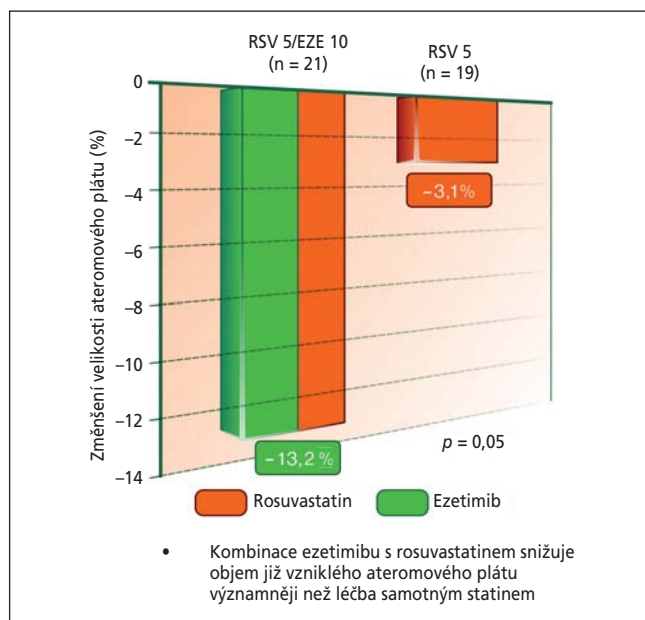
Rosuvastatin + ezetimib

První zprávy týkající se vzájemně komplementárního působení ezetimibu a rosuvastatinu jsou staré bezmála již 15 let [2] (obr. 1). První významnou klinickou studií prokazu-



jící přínos této kombinace je šestitýdenní randomizovaná studie EXPLORER u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($n = 469$). Rosuvastatin v dávce 40 mg zde byl podáván samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem 10 mg. Signifikantně více nemocných léčených kombinační léčbou dosáhlo stanovené koncentrace LDL cholesterolu (< 100 mg/dl) – 94,0 % vs. 79,1 % ($p < 0,001$); obdobný rozdíl byl dosažen rovněž při cílové koncentraci LDL cholesterolu < 70 mg/dl u osob s velmi vysokým rizikem – 79,6 % vs. 35,0 % ($p < 0,001$). Celkově užívání kombinace ved-

Prínos ezetimibu v kombinaci s rosuvastatinem byl zaznamenán rovněž u vysoce rizikových nemocných ve studii GRAVITY, ve které byl ezetimib 10 mg kombinován buď s rosuvastatinem 10 a 20 mg, nebo simvastatinem 40 a 80 mg ($n = 833$). Primárně sledovaným ukazatelem byla změna koncentrace LDL cholesterolu. S odstupem 12 týdnů byl vyšší účinek zaznamenán při kombinaci ezetimibu s rosuvastatinem. Současně výrazně více nemocných léčených touto kombinací dosáhlo cílové hodnoty LDL cholesterolu [6] (obr. 3).

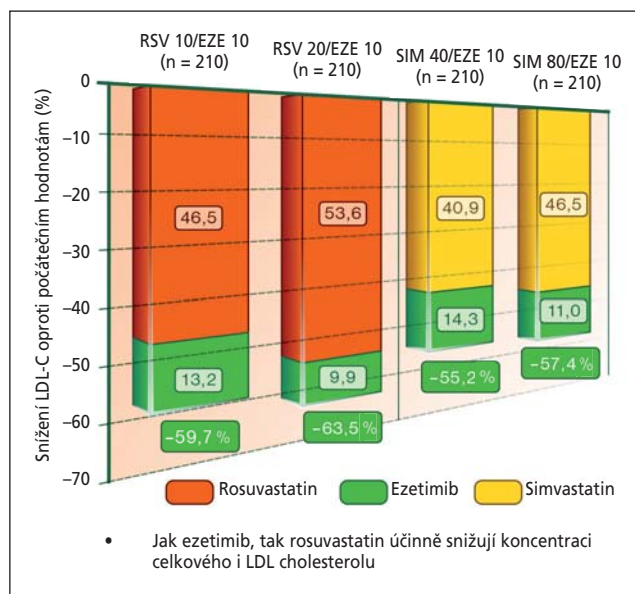


Obr. 2 – Významná regrese aterosklerotických plátů. Upraveno podle [9].

lo k signifikantně výraznějšímu poklesu LDL cholesterolu, a sice o 69,8 % vs. 57,1 % ($p < 0,001$) [3].

Následovala šestitýdenní dvojité zaslepená studie ACTE hodnotící význam přidání ezetimibu v dávce 10 mg k rosuvastatinu 5 nebo 10 mg oproti eskalované dávce rosuvastatinu v monoterapii z 5 na 10 mg nebo z 10 na 20 mg u osob se středně velkým až velkým kardiovaskulárním rizikem ($n = 440$). Ukázalo se, že kombinace ezetimibu se statinem vedla k poklesu LDL cholesterolu o 21 %, zatímco eskalace jej snižovala pouze o 5,7 %. Ezetimib v kombinaci s rosuvastatinem v dávce 5 mg byl účinnější než rosuvastatin eskalovaný na 10 mg (rozdíl 12,3 %; $p < 0,001$), analogický výsledek se týkal kombinace ezetimibu s rosuvastatinem 10 mg oproti eskalované dávce na 20 mg (17,5 %; $p < 0,001$) [4].

Kouvelos a spol. o šest let později prezentují výsledky prospektivní randomizované otevřené studie sledující účinnost dané fixní kombinace (10/10 mg/den) oproti rosuvastatinu samotnému u osob elektivně podstupujících cévní chirurgický zákrok ($n = 136$). Výskyt velkých kardiovaskulárních příhod během 30 dní následně po zákroku byl sice v rameni kombinace poněkud nižší, ovšem bez statisticky významného rozdílu – 5,6 % vs. 6,6 % ($p = 0,7$); při 12měsíčním sledování však již uvedený rozdíl dosáhl signifikance ($p = 0,04$). Intenzifikovaná hypolipidemická léčba rovněž dle očekávání výrazněji snižovala koncentraci LDL cholesterolu ($p = 0,004$) [5].



Obr. 3 – Ezetimib je v kombinaci s rosuvastatinem významně účinnější než v kombinaci se simvastatinem. Upraveno podle [6].

Zřejmý přínos kombinační léčby byl zaznamenán též v populaci diabetiků současně trpících dyslipidemií – kromě výraznějšího poklesu LDL cholesterolu oproti pouhé eskalaci dávky statinu byl zřejmý rovněž pokles koncentrace triacylglycerolů [7]; obdobný přínos byl pozorován též v populaci HIV pozitivních osob léčených antiretrovirovými [8].

Masuda a spol. poměrně nedávno prokázali příznivý vliv kombinace ezetimibu s rosuvastatinem na regresi aterosklerotických plátů v koronárním řečišti za využití intravaskulární sonografie. Šlo o šestiměsíční prospektivní otevřenou randomizovanou studii s 51 nemocnými s ICHS s indikací k angioplastice. Kombinační léčba vedla k výraznějšímu poklesu LDL cholesterolu (-55,8 % vs. -36,8 %; $p = 0,004$) a stejně tak i k výraznějšímu zmenšení objemu plátů (-13,2 % vs. -3,1 %; $p = 0,05$) [9] (obr. 2). Analogických výsledků později dosáhli též ve 12měsíční studii Wang a spol. [10].

Multicentrická randomizovaná a dvojité zaslepená studie MRS-ROZE zjišťovala účinnost fixní kombinace ezetimib/rosuvastatin u osob s primární hypercholesterolemií ($n = 407$). S odstupem osmi týdnů bylo u nemocných léčených kombinací oproti monoterapii dosaženo výraznějšího poklesu LDL, celkového cholesterolu i triacylglycerolů. Výraznější pokles byl navíc pozorován u osob trpících také diabetem nebo metabolickým syndromem [11].

Závěr

Rosuvastatin je dnes v závislosti na velikosti podané dávky neúčinnějším statinem. Kromě zlepšení lipidogramu rovněž přispívá k regresi ateromových plátů a významně snižuje mortalitu z kardiovaskulárních příčin i celkovou mortalitu v primární i sekundární prevenci. Kromě toho se vyznačuje též příznivým bezpečnostním profilem a nízkým rizikem lékových interakcí. Jeho adjustace do léčivých přípravků ve fixní kombinaci s ezetimibem představuje racionální přístup k léčbě dyslipidemie založený na vzájemné komplementaritě jejich účinku. Podobně jako kombinace ezetimibu s atorvastatinem či simvastatinem se opírá o kvalitní data dosud realizovaných klinických studií, a nepochybně tak nalezne využití u nemocných vyžadujících intenzifikovanou hypolipidemickou léčbu.

*MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.,
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha,
e-mail: Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz*

Literatura

- [1] A.A. Carter, T. Gomes, X. Camacho, et al., Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study, *British Medical Journal* 346 (2013) f2610.
- [2] T. Kosoglou, P. Statkevich, B. Yang, et al., Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin, *Current Medical Research and Opinion* 20 (2004) 1185–1195.
- [3] C.M. Ballantyne, R. Weiss, T. Moccetti, 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), *American Journal of Cardiology* 99 (2007) 673–680.
- [4] H.E. Bays, M.H. Davidson, R. Massaad, 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), *American Journal of Cardiology* 108 (2011) 523–530.
- [5] G.N. Kovelos, E.M. Arnaoutoglou, M.I. Matsagkas, et al., Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapy* 18 (2013) 5–12.
- [6] C.M. Ballantyne, R.C. Hoogeveen, J.L. Raya, 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* 232 (2014) 86–93.
- [7] K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, et al., Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes, *Lipids in Health Disease* 12 (2013) 137.
- [8] R. Saeedi, K. Johns, J. Frohlich, et al., Lipid lowering efficacy and safety of Ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients, *Lipids in Health and Disease* 14 (2015) 57.
- [9] J. Masuda, T. Tanigawa, T. Yamada, et al., Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease, *International Heart Journal* 56 (2015) 278–285.
- [10] X. Wang, X. Zhao, L. Li, et al., Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease, *Heart, Lung and Circulation* 25 (2016) 459–465.
- [11] K.J. Kim, S.H. Kim, Y.W. Yoon, 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), *Cardiovascular Therapeutics* 34 (2016) 371–382.