

Původní sdělení | Original research article

Ezetimib dovede více pacientů k cílovým hodnotám lipidů bez nežádoucích účinků

(Use of ezetimibe results in more patients reaching lipid targets without side effects)

**Michal Vrablík^d, Daniel Holmes^{a,b}, Barry Forer^c, Andrew Juren^a,
Pawel Martinka^a, Jiri Frohlich^{a,b}**

^a Healthy Heart Program, St. Paul's Hospital, Vancouver, Canada

^b Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada

^c Measurement, Evaluation and Research Methodology Program, University of British Columbia, Vancouver, Canada

^d III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 1. 12. 2013

Přepracován: 23. 1. 2014

Přijat: 28. 1. 2014

Dostupný online: 5. 3. 2014

Klíčová slova:

Cílové hodnoty lipidů

Diabetes mellitus

Ezetimib

Monotherapie

SOUHRN

Úvod: Mechanismus účinku ezetimibu doplňuje účinek statinů, a tudíž je ezetimib vhodnou léčbou pro pacienty, kteří netolerují hypolipidemika, nebo pro ty, kteří nedosahují cílových hodnot lipidů.

Cíl: Zhodnotit účinnost a bezpečnost ezetimibu při dlouhodobém sledování pacientů v lipidologické ambulanci s důrazem na motivaci k léčbě a vliv na dosažení cílových hodnot lipidů.

Metody: V naší databázi jsme identifikovali 295 ambulantních pacientů, u kterých byla zahájena léčba ezetimibem v době 13 měsíců po uvedení tohoto léku na kanadský trh. Anamnestická a laboratorní data byla shromažďována před zahájením léčby a při první návštěvě po zahájení léčby. Pro statistické srovnání účinku ezetimibu na parametry lipidového metabolismu byl použit párový t-test a pro hodnocení účinku na dosažení cílových hodnot lipidů byl použit χ^2 test.

Výsledek: Léčba ezetimibem vedla ke zvýšení podílu pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty lipidů (o 25 % pro LDL cholesterol a o 21,7 % pro poměr celkového/HDL cholesterolu; $p \leq 0,001$). Monoterapie ezetimibem vedla k významnému snížení LDL cholesterolu o 18 % ($p < 0,001$) a poměru celkového/HDL cholesterolu o 15 % ($p < 0,011$). Účinek ezetimibu kombinovaného s jinými hypolipidemiky byl obdobný; LDL cholesterol se snížil o 22 % ($p < 0,001$) a poměr celkového/HDL cholesterolu o 15,4 % ($p < 0,011$). Stejný hypolipidemický účinek byl zjištěn u diabetiků. V této podskupině nemocných vedlo přidání ezetimibu k dosavadní léčbě k trojnásobnému nárůstu pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot LDL cholesterolu, a dvojnásobnému nárůstu počtu pacientů, kteří dosáhli cílového poměru celkového/HDL cholesterolu. Pouze 7 % pacientů přerušilo léčbu pro nežádoucí účinky.

Závěr: U pacientů, kteří byli odesláni do specializovaného lipidologického centra (typicky pro nežádoucí účinky hypolipidemik nebo nemožnost dosáhnout cílových hodnot), vedla léčba ezetimibem k významnému nárůstu podílu těch, kteří dosáhli cílových hodnot lipidů. Tato léčba nebyla provázána významnými nežádoucími účinky.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: vrablikm@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.01.006

ABSTRACT

Background: Ezetimibe's mechanism of action, complementary to that of statins, makes it a useful therapeutic option in patients intolerant of lipid-lowering drugs or in those not achieving target lipid levels.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of ezetimibe in a longterm follow-up of lipid clinic patients with emphasis on motivation for use and the impact on achievement of target lipid levels.

Methods: Two hundred and ninety-five clinic patients who were prescribed and took ezetimibe in the 13-month period following the drug's availability in Canada were identified from our database. Patients' history and laboratory data were collected before and at first visit after the ezetimibe therapy was started. Paired t-test and chi-square test were used for statistical comparisons of ezetimibe's effect on lipid parameters and the achievement of target lipid-levels respectively.

Results: Ezetimibe treatment increased significantly the proportion of patients achieving lipid targets (by 25% for LDL-C and by 21.7% for TC/HDL-C significantly by 18% ($p < 0.001$) and TC/HDL-C by 15% ($p < 0.011$). The effect of ezetimibe in combination with other lipid-lowering therapies was similar; LDL-C decreased by 22% ($p < 0.001$) and TC/HDL-C by 15.4% ($p < 0.011$). The same lipid-lowering effect was seen in patients with diabetes. In this subgroup, addition of ezetimibe to ongoing therapy led to three- and two-fold increase in LDL-C and TC/HDL-C target levels achievement, respectively. Only 7% of patients discontinued ezetimibe treatment due to side effects.

Conclusion: In patients referred to the lipid clinic (typically because of side effects or failure to reach targets on other lipid-lowering therapy) treatment with ezetimibe significantly increased proportion of those achieving their target lipid levels. This was not accompanied by significant side effects.

Keywords:
Diabetes
Ezetimibe
Lipid targets
Monotherapy

Úvod

Zvýšené koncentrace LDL cholesterolu (LDL-C) v plazmě jsou dobře známým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Snížení lipidů, zejména pomocí statinů, prokazatelně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulárních úmrtí [1]. Výsledky řady klinických studií však upozornily na potřebu dosáhnout ještě nižší hodnoty LDL-C, což vedlo skupiny expertů k přehodnocení dosavadních doporučení [2–4]. Nejnovější společná doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu dyslipidemií (Guidelines for the management of dyslipidaemias) dokonce doporučují snížení cílové hodnoty LDL-C na méně než 1,8 mmol/l u velmi rizikové skupiny pacientů [5]. Vzhledem k tomu, že i nejagresivnější léčba statiny může snížit koncentrace LDL-C maximálně o 60 % a pouze 52,5 % pacientů s ICHS zařazených do studie EUROASPIRE III dosáhlo cílových hodnot LDL-C, je evidentně potřeba vyvíjet účinnější hypolipidemika [1,6]. První selektivní inhibitor absorpce cholesterolu ezetimib je přidáván do kombinace, pokud je léčba statinem v monoterapii nedostatečná pro dosažení cílových hodnot LDL-C, nebo je podáván jako monoterapie u nemocných, kteří netolerují statiny. Kombinovaná léčba ezetimibem a statinem vede tedy nejen ke snížení endogenního (produkce játry), ale i exogenního (absorpce ze zažívacího traktu) cholesterolu. Přidání ezetimibu vede k dalšímu snížení koncentrace LDL-C přibližně o 20 % ve srovnání s tím, jaké hodnoty jsou dosahovány při podání statinu v monoterapii [7,8]. Obdobného snížení LDL-C až o 15 % dosahujeme při podávání ezetimibu v monoterapii, což je důležité zejména pro pacienty, kteří netolerují statiny [9]. Přestože snížení LDL cholesterolu je nejvýraznější účinek ezetimibu na lipidové spektrum, pozorujeme rovněž další pozitivní změny jako významný pokles triglyceridů (TG) a mírné zvýšení HDL cholesterolu (HDL-C) [10]. Přidání ezetimibu k léčbě statinem vede k obdobnému snížení LDL-C jako tříkrako-

vá titrace statinu [11]. U pacientů se smíšenou dyslipoproteinemii je možné použít kombinaci ezetimibu a fibrátu, která je také účinná a bezpečná [12].

V tomto článku bychom chtěli shrnout naše zkušenosti z 13měsíčního sledování pacientů léčených ezetimibem a zaměřit se zejména na indikace pro tuto léčbu a účinek na lipidové spektrum.

Metody

Data vyhodnocovaná v této studii byla získána retrospektivně z dokumentace zařazených pacientů. Během 13měsíčního intervalu zvoleného pro tuto studii prošlo specializovanými lipidologickými ambulancemi oddělení Healthy Heart Program v St. Paul's Hospital celkem 2 698 pacientů. Pro zařazení do studie musel pacient splňovat tato kritéria: 1. věk > 18 let; 2. pacient dosud neužíval ezetimib; 3. ezetimib byl předepsán a užíván v rámci léčby v naší lipidologické ambulanci. Navíc museli mít pacienti zařazení do studie provedeno vyšetření lipidů během šesti týdnů před zahájením léčby ezetimibem. Případně byli zařazení pacienti, kteří už při příchodu do naší ambulance užívali ezetimib, pokud byly k dispozici hodnoty lipidů (rovněž v posledních šesti týdnech před zahájením léčby ezetimibem) a lékařské záznamy pacienta získané od odesílajícího lékaře. Kritéria pro zařazení byla splněna u 299 pacientů. Mezi vyřazující kritéria patřila neléčená nebo nedostatečně léčená hypotyreóza, chronické onemocnění jater nebo ledvin, alkoholismus, HIV infekce a těhotenství. Ze studie byli na základě těchto kritérií vyloučeni čtyři pacienti, takže studijní skupinu tvořilo celkem 295 pacientů. Studie byla schválena etickou komisí University of British Columbia a Providence Health Care.

Data byla shromažďována dvěma vyškolenými pracovníky pod dohledem lékaře. Mezi shromažďovaná data patřily: jméno, pohlaví, předpokládaná diagnóza poruchy lipidového metabolismu (podle klinických údajů), anamnéza diabetes mellitus, hypertenze a kardio-

vaskulárních onemocnění. Vstupně byl proveden odhad kardiovaskulárního rizika podle Framinghamské rovnice. Laboratorní data a informace o užívané léčbě byly zaznamenávány vstupně (před zahájením léčby ezetimibem) a při následné návštěvě. Z laboratorních údajů byly shromažďovány hodnoty celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, TG a apolipoproteinu B100 (apo B). Koncentrace LDL-C byla vypočtena pomocí Friedewaldovy rovnice. Mezi sledovanou medikací patřily statiny, fibráty, pryskyřice, rybí tuk a niacin. Všem nemocným byl podáván ezetimib v dávce 10 mg jednou denně. Vstupní data byla dostupná u celé skupiny (n = 295) a data z kontrolní návštěvy u 235 nemocných. Abychom zhodnotili dostupná data co nejlepším způsobem, zaměřili jsme se na ty pacienty, u kterých bylo zahájení léčby ezetimibem jedinou změnou v hypolipidemické medikaci mezi vstupní a kontrolní návštěvou (n = 121). Dále byla hodnocena účinnost ezetimibu v monoterapii u 37 pacientů, kteří při příchodu do naší ambulance neužívali žádnou léčbu a byl jim zde doporučen ezetimib. Hodnotili jsme rovněž účinek ezetimibu u nemocných s diabetes mellitus 2. typu. Byla vytvořena podskupina diabetiků, kteří neměli provedenou žádnou jinou změnu v hypolipidemické medikaci během sledování kromě zahájení podávání ezetimibu.

Rozdíly mezi vstupními hodnotami lipidů a hodnotami při kontrolní návštěvě byly posouzeny pomocí párového oboustranného t-testu. Rozdíly v dosažení cílových hodnot byly hodnoceny pomocí χ^2 testu.

Výsledky

Vstupní charakteristiky celé skupiny pacientů (n = 295) a podskupiny pacientů, u kterých bylo jedinou změnou v medikaci zahájení léčby ezetimibem (n = 121), jsou uvedeny v tabulce 1. Tabulka rovněž ukazuje podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty LDL-C a poměru celkového/HDL cholesterolu. Cílové hodnoty lipidů dosahovalo pouze malé procento nemocných, a to zejména ve skupině pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (v této podskupině byly cílové hodnoty LDL-C dosaženy u 4 % nemocných a poměru celkového/HDL cholesterolu u 22 % nemocných). V tabulce 2 je srovnání vstupních hodnot a hodnot při kontrolní návštěvě v podskupině 121 pacientů, u kterých bylo jedinou změnou v medikaci zahájení podávání ezetimibu. Přidání ezetimibu vedlo k významnému snížení ($p < 0,011$) celkového cholesterolu, TG, LDL-C, poměru celkového/HDL cholesterolu a apo B.

Tabulka 1 – Vstupní charakteristiky celé kohorty (n = 295) a podskupiny léčené monoterapií (n = 121)

		Celá kohorta	%	Podskupina	%
Muži		172	58	66	55
Ženy		123	42	55	45
Věk (roky, \pm SD)		57,9 \pm 11,0		59,6 \pm 11,4	
Diagnóza	FKH	100	34	41	34
	heFH	66	22	28	23
	PH	119	40	46	38
	jiné	10	4	6	5
Diabetes mellitus		59	20	27	22
Hypertenze		128	43	51	42
Primární prevence		156	53	64	53
Sekundární prevence		139	47	57	47
Framinghamské riziko	nízké	21	7	13	11
	střední	79	27	31	26
	vysoké	195	66	77	63
TC (mmol/l)		6,4 \pm 1,6		6,5 \pm 1,7	
HDL-C (mmol/l)		1,2 \pm 0,4		1,3 \pm 0,4	
TG (mmol/l)		2,7 \pm 2,3		2,7 \pm 2,1	
Celkový/HDL cholesterol		5,7 \pm 2,4		5,5 \pm 2,1	
LDL-C (mmol/l)		4,1 \pm 1,4		4,2 \pm 1,3	
Apo B (g/l)		1,3 \pm 0,3		1,3 \pm 0,3	
Cíl LDL dosažen		40	14	13	11
Cíl poměr celkového/HDL cholesterolu dosažen		76	26	38	31

Popisná statistika celé skupiny 295 pacientů a podskupiny 121 pacientů, u kterých bylo zahájení terapie ezetimibem jedinou změnou v léčbě při návštěvě lipidologického centra. Hodnoty lipidů jsou vyjádřeny jako průměr \pm standardní odchylka (SD). Hodnoty apolipoproteinu B byly dostupné pro 110 a 50 pacientů v obou skupinách.

Apo B – apolipoprotein B; FKH – familiární kombinovaná hyperlipidemie; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; heFH – heterozygoti pro familiární hypercholesterolemii; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; PH – polygenní hypercholesterolemie; TC – celkový cholesterol; TG – triglyceridy.

Tabulka 2 – Srovnání hodnot lipidů vstupně a při kontrolní návštěvě v podskupině nemocných léčených monoterapií

	n		Návštěva 1	Návštěva 2	Rozdíl	%	p
Celkový cholesterol	117	mmol/l	6,6 ± 1,7	5,6 ± 1,5	-1,0 ± 0,8	-15	p < 0,001
HDL-C	116	mmol/l	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0 ± 0,2	+2	NS
TG	115	mmol/l	2,7 ± 2,2	2,3 ± 1,7	-0,9 ± 0,7	-33	p < 0,001
Celkový/HDL cholesterol	115		5,5 ± 2,1	4,6 ± 1,8	-0,3 ± 1,4	-6	p = 0,011
LDL-C	101	mmol/l	4,2 ± 1,3	3,3 ± 1,1	-0,9 ± 1,0	-21	p < 0,001
Apo B	30	g/l	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	-0,2 ± 0,1	-15	p < 0,001

Srovnání parametrů lipidového metabolismu při vstupní návštěvě (návštěva 1) a kontrolní návštěvě (návštěva 2) u podskupiny 121 pacientů pomocí párového oboustranného t-testu.

Apo B – apolipoprotein B; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; NS – nevýznamný rozdíl; rozdíl – rozdíl mezi návštěvou 2 a 1; TG – triglyceridy.

Tabulka 3 – Dosažení cílových hodnot u rizikových pacientů při vstupní a při kontrolní návštěvě

		Návštěva 1	%	Návštěva 2	%	Rozdíl	Rozdíl (%)
LDL-C	Cílová hodnota						
	Nízké riziko	6/11	55	7/11	63	1	9,1
	Střední riziko	4/27	15	13/27	48	9	33,3
	Vysoké riziko	3/64	5	19/64	22	16	25
	Všechna rizika	13/102*	13	39/102*	38	26	25,1
Celkový/HDL-C	Cílová hodnota						
	Nízké riziko	8/13	62	9/13	69	1	7,7
	Střední riziko	13/30	43	22/30	73	9	30,0
	Vysoké riziko	17/72	24	32/72	44	15	20,8
	Všechna rizika	38/115*	36	63/115*	55	25	21,7

* $\chi^2 = 16,1$, $p < 0,001$; * $\chi^2 = 10,17$, $p = 0,001$

HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; rozdíl – rozdíl mezi návštěvou 2 a 1; TG – triglyceridy.

Trend ke zvýšení koncentrací HDL-C nedosáhl statistické významnosti. Párové srovnání dosažení cílových hodnot prokázalo statisticky významné zlepšení po zahájení terapie ezetimibem. Navíc bylo zjištěno i statisticky významné zlepšení v podskupině nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kde počet nemocných, kteří dosáhli cílové hodnoty LDL-C, vzrostl o 25,1 % a poměru celkového/HDL cholesterolu o 21,7 % (tabulka 3). U pacientů, u kterých byl ezetimib užíván jako monoterapie (n = 37), došlo rovněž k významnému poklesu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, poměru celkového/HDL cholesterolu a apo B ($p < 0,001$). Koncentrace HDL-C vzrostly o 4 % a hodnoty TG se snížily o 8 %. Tyto změny však nedosahovaly statistické významnosti ($p = 0,1$). U pacientů s diabetem 2. typu byl pozorován významný pokles celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, poměru celkového/HDL cholesterolu a apo B, a to o 12 %, 13 %, 16 % a 18 %, v uvedeném pořadí ($p \leq 0,001$).

Během 13měsíčního období přerušilo léčbu ezetimibem celkem 26 nemocných: pět pacientů kvůli vysoké ceně přípravku, tři pacienti kvůli svalovým bolestem při současné léčbě statinem, dva pacienti pro svalovou slabost, dva pacienti pro neustálou a dva pro obtížnou. Rozličné jiné nežádoucí účinky se vyskytovaly jen u jednotlivých nemocných a nebyly ani závažné ani jednoznačně

související s užíváním ezetimibu. Během léčby nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky ani žádné významné změny v hodnotách jaterních enzymů nebo kreatininkinázy.

Diskuse

Na základě výsledků několika studií provedených v nedávné době byly, zejména ve vysoce rizikových podskupinách nemocných, sníženy cílové hodnoty lipidů a apolipoproteinů [5,13,14]. Bylo prokázáno, že snížení LDL-C pod 1,8 mmol/l přináší dodatečný přínos ve srovnání s méně agresivním snížením lipidů [2–4]. Při vstupní návštěvě dosahovalo pouze malé procento nemocných cílové hodnoty LDL-C a poměru celkového/HDL cholesterolu dle kanadských doporučení pro léčbu dyslipidemie [13]. Pro tento nálezn existuje několik vysvětlení. Zprvu všichni pacienti byli odesláni k vyšetření do specializované ambulance a lze předpokládat vyšší zastoupení komplikovanějších nemocných. Byli zařazeni spíše pacienti se závažnější a na léčbu rezistentní dyslipidemií. Relativně velká skupina pacientů byli heterozygoti familiární hypercholesterolemie (22 %) nebo pacienti s familiární kombinovanou hyperlipidemií (20 %), u kterých je dosa-

žení cílových hodnot obtížnější. Zadruhé nebyli zařazeni pacienti, kteří byli předčasně propuštěni z péče našeho centra (typicky, protože jejich hodnoty lipidů byly uspokojivé). Zatřetí mělo přibližně 50 % pacientů anamnézu intolerance hypolipidemik (zejména statinů), což omezovalo terapeutické možnosti.

Monoterapie ezetimibem je léčebnou možností pro pacienty netolerující statiny (tuto indikaci měla většina nemocných v naší kohortě, kteří užívali ezetimib v monoterapii). Statiny jsou však stále léčbou první volby u pacientů s hypercholesterolemií nebo vysokým rizikem ischemické choroby srdeční. V podskupině našich nemocných, kteří užívali pouze ezetimib, jsme zjistili významný pokles koncentrace celkového cholesterolu o 13,5 %, LDL cholesterolu o 18,7 % a apo B o 13,5 %. Tento účinek byl stejný, jako když byl ezetimib přidán ke statinu a byl srovnatelný s hypolipidemickým účinkem počátečních dávek simvastatinu nebo atorvastatinu a odpovídá i výsledkům jiných studií [15,16].

Naše studie zahrnovala rovněž významný podíl pacientů s diabetes mellitus, u kterých byl pozorován stejný pozitivní vliv na hodnoty lipidů. V této podskupině byl rovněž po podání ezetimibu prokázán nárůst podílu nemocných, kteří dosáhli cílových hodnot lipidů [17]. Stejně jako v předešlých studiích jsme demonstrovali pozitivní vliv na parametry lipidového metabolismu, které jsou typicky zvýšeny u diabetiků 2. typu. Pozorovali jsme pokles koncentrace TG o 7 % a vzestup HDL-C o 3 % [18]. Vzhledem k tomu, že tyto změny byly relativně malé, nedosáhly statistické významnosti. Víme však, že i tak malé zvýšení HDL-C jako o 0,03 mmol/l znamená 2% pokles kardiovaskulární mortality u mužů a 3% u žen, což ukazuje klinický význam i mírného zvýšení HDL-C spojeného

s léčbou ezetimibem [19]. Je zejména důležité, že u diabetiků vedlo přidání ezetimibu k trojnásobnému nárůstu počtu pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty LDL a apo B, a dvojnásobnému nárůstu těch, kteří dosáhli cílové hodnoty poměru celkového/HDL cholesterolu (tabulky 4, 5).

Stejně jako v jiných studiích byly nežádoucí účinky ezetimibu málo časté a mírné a vymizely po přerušení léčby [20]. Nejčastějším důvodem pro přerušení léčby byla v naší studii cena přípravku (pět pacientů). Pouze 21 z celé skupiny 295 pacientů mělo nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby ezetimibem. Pro tuto skupinu, kde měla polovina pacientů anamnézu nežádoucích účinků dřívější hypolipidemické léčby, je to obzvláště významné. Poměrně častý nežádoucí účinek, myalgie, vedl k přerušení léčby u tří pacientů dostávajících kombinaci statin-ezetimib. Žádný z nich neměl významně zvýšenou koncentraci kreatininy. Nezaznamenali jsme žádné vážné nebo perzistující nežádoucí účinky u pacientů léčených ezetimibem v monoterapii ani v kombinaci se statinem.

Závěr

Nejčastější indikací k zahájení léčby ezetimibem byla nemožnost dosažení cílových hodnot lipidů. Polovina pacientů nedosáhla cílových hodnot v důsledku nežádoucích účinků předešlé hypolipidemické léčby. Přidání ezetimibu vedlo ke statisticky významnému nárůstu počtu pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot lipidů. Důležité je, že nežádoucí účinky při léčbě ezetimibem byly málo časté a ustoupily po přerušení léčby. Ezetimib může být bezpečně kombinován se všemi typy hypolipidemik používanými v lipidologické praxi.

Tabulka 4 – Účinnost ezetimibu v monoterapii (n = 37)

		Návštěva 1	Návštěva 2	Rozdíl	%	p
Celkový cholesterol	mmol/l	7,5 ± 1,5	6,5 ± 1,1	-1,0 ± 0,9	13	p < 0,001
HDL-C	mmol/l	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,1 ± 0,2	8	NS
TG	mmol/l	2,9 ± 1,7	2,6 ± 1,4	-0,2 ± 0,9	7	NS
Celkový/HDL cholesterol		6,0 ± 1,4	5,1 ± 1,5	-0,9 ± 1,0	15	p < 0,011
LDL-C	mmol/l	5,0 ± 1,3	4,1 ± 1,0	-0,9 ± 0,7	18	p < 0,001
Apo B	g/l	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,3	-0,2 ± 0,1	13	p < 0,001

Apo B – apolipoprotein B; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; NS – nevýznamný rozdíl; rozdíl – rozdíl mezi návštěvou 2 a 1; TG – triglyceridy.

Tabulka 5 – Účinnost ezetimibu v podskupině pacientů s diabetem (n = 27)

		Návštěva 1	Návštěva 2	Rozdíl	%	p
Celkový cholesterol	mmol/l	6,8 ± 2,3	6,0 ± 2,0	-0,8 ± 0,9	12	p < 0,001
HDL-C	mmol/l	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,5	0,0 ± 0,4	3	NS
TG	mmol/l	3,9 ± 2,7	3,7 ± 2,7	-0,3 ± 1,0	7	NS
Celkový/HDL cholesterol		5,6 ± 1,6	4,9 ± 1,7	-0,7 ± 1,0	13	p < 0,001
LDL-C	mmol/l	3,8 ± 1,1	3,1 ± 1,1	-0,6 ± 1,2	16	p < 0,001
Apo B	g/l	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,3	-0,2 ± 0,8	18	p = 0,001

Apo B – apolipoprotein B; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; rozdíl – rozdíl mezi návštěvou 2 a 1; TG – triglyceridy.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři vylučují jakýkoli střet zájmů.

Financování

Tato studie byla částečně podpořena neomezeným edukačním grantem společnosti Merck-Schering, Kanada.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tato studie byla schválena UBC-Providence Health Care Research Ethics Board a vedena podle zásad správné klinické a vědecké praxe.

Literatura

- [1] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 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* 380 (2012) 581–590.
- [2] C.P. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al., Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators, Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes, *New England Journal of Medicine* 350 (2004) 1495–1504.
- [3] S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen, et al., Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial, *Journal of the American Medical Association* 291 (2004) 1071–1080.
- [4] J.C. LaRosa, S.M. Grundy, D.D. Waters, et al., Intensive lipid-lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease, *New England Journal of Medicine* 352 (2005) 1425–1435.
- [5] A.L. Catapano, Z. Reiner, G. De Backer, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, *Atherosclerosis* 217 (1) (2011) 3–46.
- [6] K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer, et al.; EUROASPIRE Study Group, Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries, *Lancet* 373 (9667) (2009) 929–940.
- [7] C. Gagne, H.E. Bays, S.R. Weiss, et al., Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia, *American Journal of Cardiology* 90 (2002) 1084–1091.
- [8] M.H. Davidson, T. McGarry, R. Bettis, et al., Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia, *Journal of the American College of Cardiology* 40 (2002) 2125–2134.
- [9] H.E. Bays, P.B. Moore, M.A. Dreihobl, et al., Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies, *Clinical Therapeutics* 23 (2001) 1209–1230.
- [10] M.H. Davidson, C.M. Ballantyne, B. Kerzner, et al., Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia, *International Journal of Clinical Practice* 58 (2004) 746–755.
- [11] E. Stein, S. Stender, P. Mata, et al., Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin, *American Heart Journal* 148 (3) (2004) 447–455.
- [12] M. Farnier, M.W. Freeman, G. Macdonell, et al., Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia, *European Heart Journal* 26 (2005) 897–905.
- [13] J. Genest, J. Frohlich, G. Fodor, R. McPherson, Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias, Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update, *Canadian Medical Association Journal* 169 (2003) 921–924.
- [14] J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, *European Heart Journal* 33 (13) (2012) 1635–1701.
- [15] R.C. Turner, H. Millns, H.A. Neil, et al., Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23), *British Medical Journal* 316 (1998) 823–828.
- [16] M.H. Davidson, Ezetimibe: a novel option for lowering cholesterol, *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 1 (2003) 11–21.
- [17] P. Jones, S. Kafonek, I. Laurora, D. Hunninghake, Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study), *American Journal of Cardiology* 81 (1998) 582–587.
- [18] L. Simons, M. Tonkon, L. Masana, et al., Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome, *Current Medical Research Opinion* 20 (2004) 1437–1445.
- [19] D.J. Maron, The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease, *American Journal of Cardiology* 86 (2000) 11L–14L.
- [20] J.M. McKenney, Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks, *American Journal of Cardiology* 96 (2005) 60E–66E.

Z anglického originálu přeložila MUDr. Tereza Benešová.