

Jakou máme šanci dosáhnout nových cílových hodnot LDL-cholesterolu pro sekundární prevenci?

Otto Mayer jr.

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky, Univerzita Karlova Praha – Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Plzeň, Česká republika

Mayer O jr. **Jakou máme šanci dosáhnout nových cílových hodnot LDL-cholesterolu pro sekundární prevenci?** *Cor Vasa* 2009;51(2): 131–135.

Řada klinických studií prokázala, že pacienti s manifestní ischemickou chorobou srdeční mohou mít prospěch z agresivnějšího snižování LDL-cholesterolu k hodnotám 2 mmol/l či dokonce méně. Současně platná doporučení definují tuto koncentraci LDL-cholesterolu jako volitelný cíl léčby. Pokusili jsme se stanovit, nakolik je v klinické praxi tento nový cíl dosažitelný, a odhadnout, jaké finanční prostředky by to vyžadovalo.

Klíčová slova: LDL-cholesterol – Cílová hodnota léčby – Sekundární prevence – Doporučení

Mayer O jr. **What are our chances to reach the new LDL-cholesterol treatment goals in secondary prevention?** *Cor Vasa* 2009;51(2): 131–135.

A number of clinical trials have shown patients with overt coronary heart disease may benefit from more aggressive lowering of LDL-cholesterol to 2 mmol/L, or even lower. The current guidelines define this concentration of LDL as the optional treatment goal. We sought to determine to what extent it is feasible to reach this new target in clinical practice and to assess the costs involved.

Key words: LDL-cholesterol – Treatment goals – Secondary prevention – Guidelines

Adresa: doc. MUDr. Otto Mayer jr., CSc., Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky, UK Praha – LF a FN v Plzni, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň, Česká republika, e-mail: mayero@fnplzen.cz

Kontrola rizikového profilu směřující k cílovým hodnotám představuje „Achillovu patu“ preventivní kardiologie; pacient, který má kontrolovány všechny základní rizikové faktory zaměřené k cílové hodnotě, je spíše vzácností (v českém souboru studie EUROASPIRE III to bylo jen asi 4 % nemocných). Nejnovější publikovaná společná evropská doporučení⁽¹⁾ definují koncentraci LDL-cholesterolu < 2 mmol/l jako tzv. „volitelnou“ cílovou hodnotu léčby pro pacienty s manifestní kardiovaskulární chorobou, „...pokud to bude klinicky uskutečnitelné a únosné z finančního hlediska“. Česká Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií jdou dále a tuto hodnotu pro sekundární prevenci již striktně doporučují, zatímco při současně se vyskytující ischemické chorobě srdeční (ICHS) a manifestním diabetu, uvažují jako o cílové hodnotě dokonce dříve nepředstavitelných 1,5 mmol/l. Pro klinickou praxi je tedy třeba kriticky zhodnotit, nakolik je v našich současných

možnostech se k těmto hodnotám skutečně přiblížit, a jaké prostředky bude na jejich přijetí nutno vynaložit.

Mají nové cílové hodnoty LDL-cholesterolu smysl?

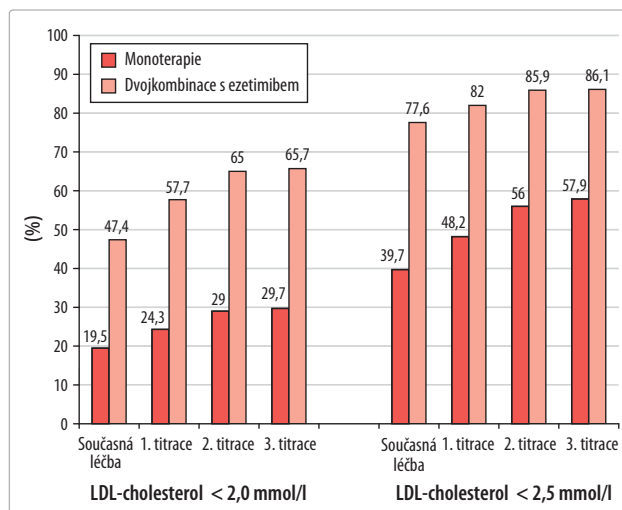
Mnohokrát již bylo zdůrazňováno, že pacienti nejsou většinou léčeni ani k původním cílovým hodnotám LDL-cholesterolu, natož k navrhovaným přísnějším. Pacientům v sekundární prevenci je většinou při léčbě statinem podáváno nižší dávkování; pouze asi necelých 5 % je léčeno agresivněji, se snahou dosáhnout cílových hodnot. Prvním krokem, který je tedy nutno pro zlepšení adherence k doporučeným hodnotám vykonat, je přesvědčit lékařskou veřejnost (a sami sebe) o jejich nutnosti. Je třeba zdůraznit, že tato část doporučení vychází z poměrně přesvědčivé evidence, která zahrnuje přinejmenším sedm studií (z nichž

Část sdělení, ve které jsou uvedeny výsledky, byla podpořena grantem IGA MZ 9333-3.

čtyři byly mortalitní) s více než 29 000 účastníky; některé další novější studie tuto skutečnost dále potvrzují. Metaanalýza těchto údajů prokázala,⁽³⁾ že agresivní hypolipidemická léčba (80 mg simvastatinu nebo atorvastatinu) je v sekundární prevenci ICHS provázena asi 25% redukcí relativního rizika celkové mortality, či 15% redukcí rizika nefatálního infarktu myokardu ve srovnání s léčbou statinem ve standardní dávce. Celkový přínos spojený s léčbou statinem v sekundární prevenci se tak mnohdy takřka zdvojnásobuje. Pro klinickou praxi je důležité, že léčba vysokými dávkami nebyla provázena excesivním nárůstem rizika nežádoucího účinku. Nejobávanejší nežádoucí účinek – rhabdomyolýza – se sice vyskytoval mírně častěji u osob s vysokým dávkováním, rozdíl oproti standardnímu dávkování však nebyl statisticky významný. Rovněž z hlediska frekvence přerušení léčby („discontinuation rate“) se oba přístupy statisticky nelišily. Lze tedy konstatovat, že nová přísnější kritéria léčby mají svůj vědecký základ pro použití v klinické praxi. Na místě je však zdůraznit několik okolností. Především, prospěch agresivní hypolipidemické léčby byl prokázán výhradně u statinů a nová cílová hodnota LDL-cholesterolu představuje pouze odvozenou sekundární veličinu. „Politicky opatrnější“ formulací by tedy bylo spíše konstatovat, že máme k dispozici důkaz, že statin s vysokým dávkováním je účinnější než statin s nízkým dávkováním, přičemž dosažená cílová hodnota LDL-cholesterolu pacienta stratifikuje do určité kategorie rizika.

Jak můžeme zlepšit kontrolu hyperlipidemií agresivním dávkováním statinů?

Soubory studií se statinem s vysokými dávkami jsou vysoce preselektovány (do studie byli zahrnuti pacienti s poměrně nízkým LDL-cholesterolem) a výsledky dosažené v této studii nic neříkají o tom, v jakém rozsahu se stejných hodnot podaří dosáhnout v klinické praxi. Pokusili jsme se odhadnout potenciál maximalizace dávky statinu na zlepšení adherence k nové navrhované cílové hodnotě (tj. < 2,0 mmol/l), a stejně tak i k doposud platné hodnotě (tj. < 2,5 mmol/l). Modelem bylo rozložení koncentrací LDL-cholesterolu u 411 českých pacientů léčených statinem ve studii EUROASPIRE III⁽⁴⁾ (obrázek 1). Je celkem dobře prokázáno, že zdvojnásobení současné dávky statinu je provázeno v průměru asi jen 6% poklesem LDL-cholesterolu (tzv. „pravidlo 6“),⁽⁵⁾ což jsme také použili k modelování účinku „up-titrace“ statinů. Současné dávkování statinu umožnilo tři titrační kroky (osmkrát vyšší dávka) zhruba u 20 % pacientů, dva titrační kroky (čtyřikrát vyšší dávka) u 59 % a jeden titrační krok (dvakrát vyšší dávka) asi u 21 % sledovaných pacientů. Při takto dané maximalizaci dávky (každý ze subjektů je nyní v souladu s evidencí léčen 80 mg buď simvastatinu, či atorvastatinu) můžeme předpokládat průměrný pokles LDL-cholesterolu jen o 0,3 mmol/l. Četnost pacientů, kteří dosáhnou cílové hodnoty < 2,0 mmol/l, se zvýší jen asi o 10 % (na necelých 30 %), zatímco při léčbě k původní hodnotě < 2,5 mmol/l



Obrázek 1 Teoretická četnost pacientů, dosahujících cílových hodnot LDL-cholesterolu < 2 mmol/l, resp. < 2,5 mmol/l po titraci k maximální dávce užívaného statinu, či po přidání ezetimibu do kombinace.

Při odhadu účinku je předpokládán 6% pokles LDL-cholesterolu po zdvojnásobení současné dávky statinu, či 25% pokles po přidání ezetimibu.

se zvýší zhruba o 18 % (asi na 58 % z celkového počtu léčených). Jako další hypotetické kroky (nejsou již na obrázku uvedeny) můžeme zvažovat převedení pacientů léčených 80 mg simvastatinu na atorvastatin, který je o něco účinnější; můžeme očekávat asi 3% nárůst počtu pacientů, kteří dosáhli novou cílovou hodnotu, popř. převedení všech pacientů, kteří nedosáhli této cílové hodnoty, na nejvyšší dávku neúčinnějšího statinu (tj. rosuvastatin 40 mg), čímž můžeme předpokládat účinnou kontrolu celkem u 37 % pacientů. Souhrnně lze tedy konstatovat, že po vyčerpání všech dostupných kroků, které by byly v souladu s evidencí, novou cílovou hodnotu stále ještě převyšuje 63 % pacientů. V dalším postupu se tedy musíme rozdělit na dva tábory (autor se snaží zůstat přísně neutrální). Stoupenci léčby, vycházející striktně z evidence, se musejí s tímto výsledkem spokojit a pokud tento přístup přijmeme, musíme si položit otázku, proč vůbec o nějaké cílové hodnotě mluvit a nepřeformulovat doporučení spíše, jako „léčit statinem v maximální tolerované dávce“. Rovněž lze spekulovat, zda stanovování si „primárně nedosažitelného cíle“ nepovede paradoxně nakonec k nedosažení ani skromnějšího a realističtějšího cíle.

Jak můžeme zlepšit kontrolu hyperlipidemií kombinační léčbou?

Stoupenci druhého tábora věří v lineárnost účinku cholesterolu na vznik aterosklerózy, a tím i ve smysl dalšího snižování LDL-cholesterolu k doporučené cílové hodnotě jakýmkoli způsobem. Z tohoto hlediska musejí začít uvažovat o kombinační terapii, a to navzdory tomu, že právě opouštějí „bezpečnou zónu“ dostupné evidence. První otázkou, kterou je nutno zodpovědět, je, zda vůbec existu-

jí nějaké důkazy přínosu „nestatinového“ snižování LDL-cholesterolu. Je celkem jasné, že dostupnost i kvalita „nestatinové“ evidence naprosto neodpovídá množství důkazů, které máme k dispozici pro statiny. Metaanalýza Robinsonové z roku 2005,⁽⁶⁾ zahrnující kromě statinových studií též 9 457 osob sledovaných v nestatinových studiích, však žádný rozdíl mezi „statinovým“ a „nestatinovým“ snížením LDL-cholesterolu z hlediska redukce kardiovaskulárních rizika nenalezla. Respektive regresivní křivky vztahu snížení LDL-cholesterolu a snížení rizika fatální či nefatální kardiovaskulární příhody byly pro „statinové“ i „nestatinové“ snižování LDL-cholesterolu zcela shodné. S přihlédnutím ke všem limitacím, které v sobě metaanalytický přístup skrývá, lze přinejmenším připustit možnost, že ke snižování LDL-cholesterolu lze použít i další hypolipidemika než jen statiny (ovšem v sekundární prevenci vždy jen v kombinaci se statinem a za předpokladu, že nebudou jiným, třeba zatím neznámým způsobem kardiovaskulární riziko zvyšovat).

Dostupnost kombinační léčby je výrazně snižována poměrně malou nabídkou „nestatinových“ hypolipidemik. Obecně lze konstatovat jejich velmi vágní postavení, buď z hlediska evidence, tolerance nebo i bezpečnosti. Nově vyvíjená třída hypolipidemik – blokátorů cholesterol-ester transportního proteinu – je prozatím naprostým zklamáním (o podrobnostech se lze dočíst ve 4. čísle loňského ročníku Cor et Vasa). K dispozici máme tedy jen klasická nestatinová hypolipidemika (pryskyřice, niacin a fibráty) a novější ezetimib. Při zvažování preparátu do kombinace pro použití v sekundární prevenci však musíme mít neustále na paměti nutnost jeho podávání s poměrně velkou dávkou statinu, a z toho vyplývající riziko vzájemné potenciace toxicity.

Pryskyřice nejsou systémově absorbovány z gastrointestinálního traktu, což je sice výhodné z hlediska takřka nulového rizika interakce se statinem, avšak díky tomu jsou zase špatně tolerovány, že pravděpodobně jen minimum pacientů je bude ochotno pravidelně užívat. Novější colesvelam je údajně o něco příznivěji tolerován, a pokud je přidán do kombinace ke statinu, můžeme od něho očekávat další asi 10% pokles LDL-cholesterolu.⁽⁷⁾

Niacin (u nás registrován pouze v kombinaci se simvastatinem) má rovněž poměrně nejasnou subjektivní tolerabilitu (zejména vysoký výskyt „flush“), což by snad měla zlepšit léková forma s řízeným uvolňováním (popř. prozatím jen testované současné podávání inhibitorů flushu). Celkově lze od přidání 2 g niacinu k léčbě statinem očekávat další asi 9–24% pokles LDL-cholesterolu.^(8,9) Dávky vyšší než 2 g vzbuzují určité obavy z hepatotoxicity, a výrazně limitované jsou údaje v případě, že jde o bezpečnost niacinu v kombinaci s vysokými dávkami statinů.

Fibráty vzbuzují, jako kandidáti do kombinace s vysokou dávkou statinu, poměrně velké (mnohdy neopodstatněné) obavy. Historicky je kombinace s gemfibrozilem nejčastější příčinou statinem indukované rhabdomyolýzy (až 38 % všech případů podle databáze nežádoucích účinků americké Food and Drug Administration), a byla to právě tato

kombinace, která před několika lety „zlikvidovala“ do té doby nadějný cerivastatin. Je však třeba zdůraznit, že kombinace gemfibrozilu a statinu vykazuje až 15krát vyšší riziko rhabdomyolýzy než např. daleko bezpečnější kombinace fenofibrátu a jakéhokoli statinu kromě cerivastatinu.⁽¹⁰⁾ Ve studii FIELD⁽¹¹⁾ bylo více než 1 000 pacientů léčeno touto kombinací bez známek zvýšeného rizika myopatie. Očekávatelný účinek této kombinace ve srovnání s monoterapií statinem je však z hlediska poklesu LDL-cholesterolu poměrně skromný, pouze asi necelých 6 %, ⁽¹²⁾ v jiné studii dokonce asi jen 1 %. ⁽¹³⁾ Fibráty na druhé straně příznivě ovlivňují další části spektra lipidových parametrů (HDL, triglyceridy, velikost LDL-částic ...). Tam je třeba hledat potenciální výhody této kombinace spíše, než v účinku na LDL-cholesterol (odpověď na tuto otázku by měla dát hypolipidemická větev studie ACCORD).

Nezbývá tedy než znovu zvažovat možnosti, které v sobě skýtá nedávno do „klatby uvalený“ preparát ezetimib. Je zbytečné znovu kompletně probírat argumenty proti tomuto přípravku ve světle negativního výsledku studie ENHANCE,⁽¹⁴⁾ neboť o to se již postaralo přinejmenším 31 článků v našem i světovém písemnictví. Definitivní důkaz či vyvrácení předpokladu o dlouhodobém prospěchu kombinace ezetimibu a statinu budeme mít v každém případě k dispozici teprve po skončení studie IMPROVE-IT, což však zřejmě nebude (vzhledem k navýšení počtu probandů a prodloužení „follow-up“) dříve než za čtyři roky. Pokud se však zaměříme na čistě hypolipidemický účinek, je v současné době kombinace ezetimibu a statinu nejracionalnější alternativou, jak se alespoň částečně k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu reálně přiblížit. Ještě důležitější je, že ezetimib nezvyšuje toxicitu statinu a svou bezpečnost má prokázanou i v kombinaci s vysokými (80 mg) dávkami. Od přidání ezetimibu k současné léčbě statinem lze očekávat asi 25% aditivní pokles aktuální hodnoty LDL-cholesterolu.^(15,16) Extrapolací tohoto poklesu na údaje ze studie EUROASPIRE III lze dovodit, že v případě, kdy bychom všem pacientům k současné užívané dávce statinu přidali ezetimib, dosáhneme průměrného poklesu koncentrací LDL-cholesterolu o 0,7 mmol/l, a tím kontroly k nové cílové hodnotě asi u 47 % pacientů, tedy asi 2,5krát častěji než doposud (*obrázek 1*). Doporučit by se však dalo ještě zvýšení dávky statinu u pacientů léčených substandardními dávkami tak, abychom podávali dávku statinu, která má oporu v evidenci. Tím bychom dosáhli kontroly k nové cílové hodnotě asi u necelých 60 % kardiologicky nemocných pacientů. Nutno však na tomto místě připomenout, že podávání ezetimibu s vyšší než základní dávkou statinu překračuje současná předepsaná preskripční pravidla (což by asi mělo ve světle okolností být revidováno). Teoreticky bychom mohli kombinaci ezetimibu s rosuvastatinem v maximální dávce 40 mg dosáhnout cílové hodnoty < 2,0 mmol/l asi u 77 % pacientů s ICHS, a to je vrchol dosažitelný v současné době dostupnou dvojkombinační léčbou. Cena takové léčby ji však alespoň prozatím pravděpodobně odsouvá pouze do teoretické roviny.

Tabulka 1 Analýza nákladů na očekávatelné zlepšení průměrné kontroly LDL-cholesterolu k cílovým hodnotám

	Průměrné dosažení cílové hodnoty (%)		Náklady na jednoho pacienta za 30 dní (Kč)		Náklady při zlepšení kontroly* o 10 % (Kč)	
	< 2,0	< 2,5	< 2,0	< 2,5	< 2,0	< 2,5
Při použité cílové hodnotě:						
Současná léčba	19,5	39,7	295	295	–	–
„Up-titrace“ na maximální dávku užívaného statinu	29,7	57,9	624	530	613	291
Současná léčba a ezetimib	47,4	77,6	1 299	1 048	465	276
„Up-titrace“ na maximální dávku užívaného statinu a ezetimibu	65,7	86,1	1 505	1 052	326	227
„Up-titrace“ na atorvastatin 80 mg a ezetimib	70,8	88,8	1 511	1 033	295	210
„Up-titrace“ na rosuvastatin 40 mg a ezetimib	76,6	90,5	1 935	1 226	339	241
„Up-titrace“ na standardní dávku statinu a ezetimib	59,6	80,3	1 318	996	329	245

Pro odhad nákladů byly použity aktuální ceny jednotlivých statinů v listopadu 2008 v Ústavní lékárně FN v Plzni.

*Četnost dosahování cílové hodnoty LDL-cholesterolu ve studovaném souboru.

Farmakoekonomické aspekty léčby k nové cílové hodnotě LDL-cholesterolu

Důležitým aspektem jsou finanční prostředky, které bude nutno vynaložit na intenzifikaci hypolipidemické terapie k nové cílové hodnotě. Tabulka 1 udává výpočet těchto nákladů při výše uvedeném hypolipidemickém účinku, a pokud při titraci léčby budeme postupovat stratifikovaně (tj. ve chvíli, kdy dosáhneme dané cílové hodnoty), již dále léčbu, a tím ani náklady, nezvyšujeme. Na první pohled z ekonomického hlediska jednoznačně vítězí statin ve vysoké dávce, kdy cena na jednoho pacienta je přibližně 620 Kč za měsíc ve srovnání asi s 1 300 Kč, které je nutné vynaložit při použití kombinací léčby s ezetimibem. Pokud však vyjdeme z premisy, že čím vyšší je hypolipidemický účinek, tím vyšší je také návratnost z hlediska záchrany lidských životů či prostředků, nutných v budoucnosti vynaložit na léčbu těchto pacientů, vychází již kombinací léčba relativně dokonce levněji (díky své vyšší účinnosti), než monoterapie statinem ve vysoké dávce. Cena léčby na jednoho pacienta po „up-titraci“ na nejvyšší možnou dávku užívaného statinu, standardizovaná na průměrné 10% zlepšení současné kontroly k nové cílové hodnotě LDL-cholesterolu, vychází asi na 613 Kč, ve srovnání s přibližně 465 Kč při použití dvojkombinace statinu v současné dávce s ezetimibem (i když faktické prostředky nutné vynaložit na tuto léčbu jsou více než dvojnásobné než doposud). Z ekonomického hlediska není, jak je vidět, účelné vyhýbat se léčbě, představující nejprve titraci k maximální dávce statinu, a poté přidání ezetimibu do kombinace, neboť úvodním použitím vysokých dávek statinu (s poměrně příznivou cenou) není nutné řadě pacientů aplikovat relativně drahý ezetimib. Z hlediska porovnání ceny a dosažitelného hypolipidemického potenciálu vychází kombinace 80 mg atorvastatinu a ezetimibu jako nejvýhodnější, a touto kombinací bychom v našem souboru pacientů s ICHS teoreticky dosáhli až 71% kontroly k cílové hodnotě 2 mmol/l, či až 89% kontroly k cílové hodnotě 2,5 mmol/l. Naopak, kombinace s neúčinnějším rosuvastatinem v dávce 40 % již vzhledem k jeho vysoké ceně tak výhodná není; tento lék má své použití pravděpodobně nejspíš v nižších dávkách, kde je zase naopak poměr dosaženého hypolipidemického účinku a jeho ceny velmi příznivý. Určitým kompromisem

by mohla být kombinace statinu ve standardní dávce (tj. 40 mg simvastatinu či 20 mg atorvastatinu či ekvivalent) a ezetimibu (poslední řádek tabulky), kde dosáhneme poměrně příznivého hypolipidemického účinku (a tím i dobrého poměru ceny a účinku). Podáváme tuto léčbu v dávce s prokázaným užitkem v sekundární prevenci, a zároveň se tak vyhneme u nás nepříliš populárnímu podávání vysokých dávek statinů.

Co tedy závěrem konstatovat, a jaké kroky lze pro zlepšení kontroly lipidů v sekundární prevenci navrhnout? Asi lze dosáhnout konsensu, že bychom neměli zapomínat na prakticky nevyužitý potenciál, který v sobě skrývá nemedikamentózní léčba. Zda je správnější pouze maximalizovat dávku statinu, či naopak použít dvojkombinací léčby s ezetimibem, je otázkou subjektivního pohledu, neboť oba přístupy mají svá pro i proti. Avšak ať již zvolíme jakýkoli z těchto přístupů, nějak bychom své preskripční zvyklosti v sekundární prevenci změnit měli, neboť předpokládaných terapeutických standardů pro sekundární prevenci v praxi prokazatelně nedosahujeme.

Literatura

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2007;14 (Suppl 2):E1–E113.
- Vavřková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií. Vnitř Lék 2007;53:181–97.
- 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;48:438–45.
- Mayer O jr., Šimon J, Galovcová M, a spol. Úroveň sekundární prevence ischemické choroby srdeční u českých pacientů ve studii EUROASPIRE III. Cor Vasa 2008;50:156–62.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999;341:498–509.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005;46:1855–62.
- Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et al. Coadministration of colessevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. Atherosclerosis 2001;158:407–16.
- Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL, et al. Safety and effectiveness of Niaspan when added sequentially to a statin for treatment of dyslipidemia. Am J Cardiol 2001;87:476–9.

9. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the Advicor Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003;91:667–72.
 10. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95: 120–2.
 11. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
 12. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–8.
 13. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:137–51.
 14. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43.
 15. Cruz-Fernandez J, Bedarida G, Adgey J, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59:619–27.
 16. Ballantyne C, Abate N, Yuan 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;149:464–73.
-

Došlo do redakce 30. 12. 2008

Přijato 20. 1. 2009