

Połączenie atorwastatyny i ezetymibu w terapii hipercholesterolemii

Combination of atorvastatin and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa^{1,2}

1 Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

2 Oddział Kliniczny Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Nr art. GP.202203.01

■ **Słowa kluczowe:** atorwastatyna, ezetymib, ryzyko sercowo-naczyniowe, przewlekłe zespoły wieńcowe.

■ **Keywords:** atorvastatin, ezetimibe, cardiovascular risk, chronic coronary syndromes.

■ **Abstract:** Cardiovascular (CV) diseases are still the leading cause of death in Poland. In treatment of hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are the first-line drugs with proven beneficial effect on patient prognosis. These drugs include one of the two potent statins, atorvastatin. If the target level of LDL cholesterol is not achieved despite lifestyle changes and statin therapy, a drug with a different mechanism of action, e.g. ezetimibe, is added to the treatment. In this way a greater hypolipemic effect is achieved. Single pill combinations (SPC) containing two active substances in one tablet are a good choice. Indications for therapy with SPC preparations with statins and ezetimibe include therapy for primary hypercholesterolemia, mixed hyperlipidemia, heterozygous and homozygous familial hypercholesterolemia, and prevention of CV events in patients at increased risk for these incidents. SPC drug is used to control hypercholesterolemia with atorvastatin and ezetimibe as separate formulations, at the same doses as in the combination formulation. SPC formulations containing 10 mg of ezetimibe in combination with 10 or, 20, or 40 or 80 mg of atorvastatin are available on the Polish pharmaceutical market.

■ Wprowadzenie

Rozwój chorób układu krążenia, do których zaliczane są zarówno ostre, jak i przewlekłe zespoły wieńcowe, udary mózgu oraz schorzenia tętnic kończyn dolnych związane z ich niedokrwieniem, bardzo często jest spowodowany nasilonymi procesami miażdżycowymi. Wspomniane procesy są spowodowane stanem zapalnym i odkładaniem się blaszek miażdżycowych w ścianach naczyń krwionośnych. Blaszkę miażdżycową są zbudowane m.in. z komórek piankowatych zawierających zmodyfikowane lipoproteiny, włóknik, a z czasem ulegają zwapnieniu (kalcyfikacji) [1-7].

Jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

jest hipercholesterolemia, czyli **podwyższone stężenie cholesterolu w surowicy krwi; szczególnie chodzi o frakcję związaną z lipoproteinami o niskiej gęstości** (ang. *low-density lipoproteins* – LDL), w największym stopniu powiązaną z ryzykiem sercowo-naczyniowym [1-7].

W Polsce hipercholesterolemia jest zjawiskiem bardzo często występującym. W dużym przekrojowym badaniu o akronimie WOBASZ II (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności II) przeprowadzonym w latach 2013–2014 (n = 5947) stwierdzono, że:

- hipercholesterolemia (zbyt wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL) występowała u 70,3% badanych mężczyzn i 64,3% kobiet;

- izolowana hipertriglicerydemia była obecna u 5,6% mężczyzn i 2,4% kobiet;
- izolowane niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL – ang. *high-density lipoproteins*) stwierdzono u 5,1% mężczyzn i u 7,3% kobiet.

Częstość występowania hipercholesterolemii w populacji nie zmieniła się istotnie w latach 2013–2014, porównując do wyników z wcześniejszej edycji badania (lata 2003–2005, WOBASZ) [8-10].

Obniżenie stężenia aterogennej frakcji cholesterolu – LDL pozwala na redukcję całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Często jest to jednak trudne do osiągnięcia i, oprócz zmiany stylu życia (większej aktywności fizycznej, stosowania diety niskotłuszczowej), wymaga wdrożenia farmakoterapii. **W przypadku stwierdzonej hipercholesterolemii lekami pierwszego rzutu są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), czyli statyny. Gdy docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL nie udaje się osiągnąć, konieczne jest dodanie do leczenia preparatu działającego w innym mechanizmie, np. ezetymibu** [11-14].

W pracy omówiono aktualne zasady oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i cele leczenia hipolipemizującego, a także kwestię farmakoterapii hipercholesterolemii za pomocą połączenia atorwastatyny oraz ezetymibu.

■ Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego i cele leczenia hipolipemizującego

W nowych wytycznych wydanych przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology* – ESC) w 2021 r., dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych podkreślono, że:

- **zalecana jest systematyczna, okresowa ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z dowolnym istotnym naczyniowym czynnikiem ryzyka**, np.:
 - z wywiadem przedwczesnego występo-

wania chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie,

- ze stwierdzoną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *familial hypercholesterolemia* – FH),
- z obecnymi istotnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak nałóg palenia tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemie lub otyłość;
- **można rozważyć systematyczną lub okazjonalną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej: u mężczyzn w wieku > 40 lat oraz u kobiet w wieku > 50 lat lub po menopauzie, bez stwierdzanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych** na podłożu miażdżycowym;
- **można rozważyć powtórzenie badań przesiewowych po 5 latach u pacjentów wcześniej poddanych ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego** (lub wcześniej, jeżeli ocenione ryzyko było bliskie progu, gdy podejmuje się leczenie);
- **nie zaleca się systematycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u mężczyzn w wieku < 40 lat oraz u kobiet w wieku < 50 lat bez stwierdzanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych** na podłożu miażdżycowym [11,12].

W nowych wytycznych ESC do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego zastosowano **zaktualizowany algorytm o akronimie SCORE 2** (ang. *Systematic COronary Risk Evaluation 2*). Pozwala on na oszacowanie indywidualnego 10-letniego ryzyka wystąpienia zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u pozornie zdrowych osób w wieku 40–69 lat z obecnymi czynnikami ryzyka, które nie są leczone lub pozostają w stabilnym stanie klinicznym na przestrzeni kilku lat. Parametry, które bierze się pod uwagę, przeprowadzając ocenę to:

MIZETAM[®]

Ezetymib + Atorwastatyna

M **M**

MOŻNA **MOCNIEJ**



INFORMACJA O PRODUKCIE DOSTĘPNA PO ZESKANOWANIU KODU LUB U PRZEDSTAWICIELA POLPHARMY.

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.

MIZE/023/04-2022

 polpharma

- wiek,
- płeć,
- wartość skurczowego ciśnienia tętniczego,
- status palenia tytoniu,
- stężenie cholesterolu non-HDL [11,12].

Dla pacjentów w wieku > 70 lat stosuje się natomiast **algorytm SCORE 2-OP** (ang. *Systematic COronary Risk Evaluation 2 Older Persons*). Pozwala on na oszacowanie 5-letniej i 10-letniej częstości występowania zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu), analogicznie jak u osób w wieku 40–69 lat [11,12].

Skale SCORE 2 oraz SCORE 2-OP zostały skalibrowane dla czterech grup krajów, w zależności od notowanych śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Do państw tych zaliczane są:

- **grupa 1 – kraje niskiego ryzyka**, np. Belgia, Dania, Francja, Norwegia, Hiszpania, Szwajcaria, Holandia, Wielka Brytania;
- **grupa 2 – kraje umiarkowanego ryzyka**, np. Austria, Finlandia, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Włochy, Portugalia, Słowenia, Szwecja;
- **grupa 3 – kraje wysokiego ryzyka**, np. Albania, Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Czechy, Estonia, Węgry, Kazachstan, **Polska**, Słowacja, Turcja;
- **grupa 4 – kraje bardzo wysokiego ryzyka**, np. Armenia, Azerbejdżan, Białoruś, Bułgaria, Gruzja, Łotwa, Liban, Litwa, Czarnogóra, Republika Mołdawii, Rumunia, Rosja, Serbia, Ukraina [11,12].

Osoby z już rozpoznanymi chorobami sercowo-naczyniowymi, przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą z powikłaniami lub bardzo nasilonymi czynnikami ryzyka są od razu klasyfikowane do grup wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [11-14].

Klasyfikacja do poszczególnych grup, w zależności od obciążeń pacjentów, została przedstawiona we wspomnianych wytycznych ESC

dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej z 2021 r.; przedstawiono ją w tabeli 1.

W zależności od oszacowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta, określane jest docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL. Jeśli wyznaczony cel leczenia nie może być osiągnięty przy zastosowaniu statyny, do terapii dołącza się substancję działającą w innym mechanizmie, np.:

- **ezetymib** – lek podawany doustnie, dostępny w postaci oddzielnego preparatu lub w postaci preparatów łączonych ze statyną, zawierających dwie substancje czynne w jednej tabletkce, czyli SPC (ang. *single pill combination*) lub
- **lek hamujący aktywność konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9** (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin 9* – PCSK9) – podawany podskórnie [11-14].

Cele leczenia w zależności od określonej grupy ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta przedstawiono w tabeli 2. Połączono zalecenia z wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących terapii dyslipidemii z wytycznymi z 2021 r. odnoszącymi się do prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej.

■ Mechanizm działania statyn i wskazówki dotyczące stosowania tych leków

Najważniejsze z klinicznego punktu widzenia elementy dotyczące mechanizmu działania, farmakokinetyki, a także zasady związane ze stosowaniem statyn są następujące:

- leki te **hamują działanie reduktazy HMG-CoA – enzymu odpowiedzialnego za endogenne wytwarzanie cholesterolu w wątrobie**. W efekcie dochodzi do inhibicji konwersji HMG-CoA do prekursora steroli – mewanolianu oraz do:
 - **zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, apolipoproteiny B oraz trójglicerydów** w surowicy krwi,

Tabela 1. Grupa ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od charakterystyki klinicznej pacjentów według wytycznych ESC z 2021 r.

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Charakterystyka kliniczna pacjenta
Bardzo wysokie	<p>Pacjenci obciążeni jakimkolwiek czynnikiem z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana ASCVD – kliniczne lub jednoznacznie w badaniach obrazowych. <u>ASCVD udokumentowana klinicznie</u> to: przebyty AMI, ACS, rewaskularyzacja w obrębie naczyń wieńcowych i innych tętnic (w tym PCI, CABG), udar mózgu, TIA, tętniak aorty lub PAD; <u>ACSVD udokumentowana jednoznacznie w badaniach obrazowych</u> to: istotne blaszki miażdżycowe stwierdzone w koronarografii lub w CT, lub w USG tętnic szyjnych. Nie obejmuje wzrostu ciągłych parametrów obrazowych takich jak grubość kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej; • z DM i ASCVD i/lub z ciężkim TOD (np. ciężką mikroalbuminurią, retinopatią, neuropatią); • z DM i CKD z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii; • z DM i CKD z eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² oraz mikroalbuminurią (ACR 30–300 mg/g); • z DM z białkomoczem (ACR > 300 mg/g); • z DM z obecnością choroby mikronaczyniowej w ≥ 3 lokalizacjach (np. mikroalbuminurią plus retinopatią, plus neuropatią); • z ciężką CKD (z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² lub eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² oraz ACR > 30 mg/g); • z wyliczonym bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, korzystając ze skali SCORE 2 lub SCORE 2-OP (4 różne skale w zależności od kraju, w którym jest ona używana).
Wysokie	<p>Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z umiarkowaną CKD (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² oraz ACR < 30 mg/g lub z eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² oraz ACR 30–300 mg/g lub z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz ACR > 300 mg/g); • z FH; • z DM bez ASCVD oraz niespełniający kryteriów umiarkowanego ryzyka; • z wyliczonym wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, korzystając ze skali SCORE 2 lub SCORE 2-OP (4 różne skale w zależności od kraju, w którym jest ona używana).
Umiarkowane	<p>Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z dobrze kontrolowaną, krótko trwającą DM (np. < 10 lat), bez danych wskazujących na TOD oraz bez dodatkowych czynników ryzyka ASCVD; • z wyliczonym umiarkowanym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, korzystając ze skali SCORE 2 lub SCORE 2-OP (4 różne skale w zależności od kraju, w którym jest ona używana).
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> • z wyliczonym niskim ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, korzystając ze skali SCORE 2 lub SCORE 2-OP (4 różne skale w zależności od kraju, w którym jest ona używana).

ACR (ang. *albumin-to-creatinine ratio*) – stosunek albuminy do kreatyniny; ACS (ang. *acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy; AMI (ang. *acute myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego; ASCVD (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa; CABG (ang. *coronary artery bypass grafting*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; CKD (ang. *chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek; CT (ang. *computed tomography*) – tomografia komputerowa; DM (ang. *diabetes mellitus*) – cukrzyca; eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; FH (ang. *familial hypercholesterolaemia*) – rodzinna hipercholesterolemia; PAD (ang. *peripheral artery disease*) – choroba naczyń obwodowych, PCI (ang. *percutaneous coronary intervention*) – angioplastyka wieńcowa; SCORE 2 – skala *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; TIA (ang. *transient ischaemic attack*) – przemijający udar niedokrwienny mózgu; TOD (ang. *target organ damage*) – uszkodzenie narządu końcowego, USG (ang. *ultrasonography*) – ultrasonografia.

Opracowano na podstawie [11,12].

Tabela 2. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Bardzo wysokie	Wysokie	Umiarkowane	Niskie
Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL	< 1,4 mmol/l (55 mg/dl) i redukcja $\geq 50\%$ od poziomu wyjściowego	< 1,8 mmol/l (70 mg/dl) i redukcja $\geq 50\%$ od poziomu wyjściowego	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)	< 3,0 mmol/l (116 mg/dl)

Opracowano na podstawie [11-14].

- zwiększenia ekspresji receptorów dla cholesterolu frakcji LDL (ang. *up-regulation*) i wychwytu tych cząstek z krwi,
- zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL i apolipoproteiny A1;
- omawiane substancje wykazują **liczne korzystne działania plejotropowe** (gr. *pleion* – więcej, *tropos* – sposób, metoda), w tym:
 - zapobiegają pękaniu blaszek miażdżycowych; działają na nie stabilizująco,
 - działają przeciwzakrzepowo,
 - wykazują efekt przeciwzapalny oraz przeciwoksydacyjny;
- **przed zastosowaniem statyn powinno się oznaczyć u pacjenta profil lipidowy i aktywność enzymów: aminotransferazy alaninowej** (ang. *alanine transaminase* – ALT) **oraz kinazy kreatynowej** (ang. *creatine kinase* – CK) w osoczu krwi;
- **podczas terapii statynami może dojść do wzrostu aktywności enzymów wątrobowych:** ALT lub AST (ang. *aspartate aminotransferase*), jednak ta sytuacja występuje rzadko, u 0,5–2% leczonych pacjentów:
 - **jeśli aktywność ALT jest $\geq 3 \times \text{ULN}$** (ang. *upper limit of normal* – górna granica normy), **należy odstawić statynę lub zmniejszyć jej dawkę i ponownie oznaczyć aktywność ALT po ok. 4–6 tygodniach.** Można rozważyć ponowne włączenie odstawionego czasowo leku lub powrót do wcześniej stosowanej dawki po powrocie aktywności ALT do wartości prawidłowych,
 - **jeśli aktywność ALT wynosi $< 3 \times \text{ULN}$ nie ma konieczności odstawienia statyny**, ale aktywność enzymu również powinna być ponownie oznaczona po ok. 4–6 tygodniach;
- **jeśli podczas terapii statyną wystąpią bóle mięśni** (u 10–15% pacjentów), **należy oznaczyć aktywność CK:**
 - **gdy wystąpi uszkodzenie mięśni – miopatia** (u $< 0,2\%$ leczonych pacjentów) z bolesnością i/lub tkliwością mięśni, osłabienie siły mięśniowej **oraz aktywność CK w surowicy krwi jest $> 10 \times \text{ULN}$, lek powinien zostać natychmiast odstawiony**,
 - przy **aktywności CK $\geq 4 \times \text{ULN}$ i $< 10 \times \text{ULN}$ należy odstawić statynę** i monitorować poziom CK,
 - **gdy aktywność CK $< 4 \times \text{ULN}$, należy monitorować aktywność enzymu i objawy kliniczne**, a w razie konieczności zmniejszyć dawkę statyny. Nie ma konieczności natychmiastowego jej odstawiania;
- **jeśli pomiar aktywności CK wykonano u chorego bez objawów podmiotowych i wynosi ona $\geq 4 \times \text{ULN}$ i $< 10 \times \text{ULN}$, można kontynuować terapię statyną.** Warunkiem jest okresowe monitorowanie aktywności CK (co kilka tygodni);
- długoterminowe stosowanie statyn może zwiększać stężenie glukozy we krwi. **U niektórych chorych może powodować rozwój tego zaburzenia gospodarki węglowodanowej (działanie diabetogenne).** Należy jednak podkreślić, że:

- nad ryzykiem rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej przeważa istotna korzyść w postaci zmniejszenia globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- nie powinno się przerywać terapii inhibitorami reduktazy HMG-CoA z powodu ich działania zwiększającego ryzyko rozwoju cukrzycy;
- **przeciwwskazania do zastosowania statyn** obejmują przede wszystkim:
 - **czynną, aktywną chorobę wątroby,**
 - **wyjściową aktywność ALT lub AST w surowicy krwi $\geq 3 \times \text{ULN}$ lub CK $\geq 5 \times \text{ULN}$,**
 - **okres ciąży i laktacji,**
 - **nietolerancję danego preparatu [15-21].**
- **parametry farmakokinetyczne u osób z niewydolnością nerek lub łagodną niewydolnością wątroby nie ulegają istotnej zmianie;**
- **działanie niepożądane ezetymibu stosowanego w monoterapii występują rzadko i są najczęściej łagodne.** Obejmują głównie objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, biegunkę, wzdęcia) oraz zmęczenie. Jest to więc lek bardzo bezpieczny. W przypadku stosowania ezetymibu łącznie ze statynami obserwuje się działania niepożądane wynikające głównie z terapii inhibitorami reduktazy HMG-CoA;
- **przeciwwskazania do zastosowania ezetymibu** to przede wszystkim:
 - **okres ciąży i laktacji;**
 - **nietolerancja danego preparatu [15, 22-26].**

■ Mechanizm działania ezetymibu i wskazówki dotyczące stosowania tego leku

Najważniejsze z klinicznego punktu widzenia elementy dotyczące mechanizmu działania, farmakokinetyki, a także zasady związane ze stosowaniem ezetymibu są następujące:

- mechanizm działania leku polega na **zmniejszeniu wchłaniania cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych z jelit** (lek wiąże się z rąbkim szczoteczkowym jelita cienkiego, a konkretnie z białkiem *Niemann-Pick C1 like 1*). W efekcie dochodzi do:
 - **zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, apolipoproteiny B oraz trójglicerydów** w surowicy krwi,
 - **zwiększenia ekspresji receptorów dla cholesterolu frakcji LDL** i wychwytu tych cząstek z krwi,
 - **zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL;**
 - **lek nie ma wpływu na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K);**
 - **na dostępność biologiczną ezetymibu nie ma wpływu przyjmowanie go jednocześnie z posiłkiem;**
 - **Prowadzenie terapii połączeniem atorwastatyny i ezetymibu**
- Efektywność działania połączenia atorwastatyny oraz ezetymibu jest wysoka. W 2018 r. opublikowano **wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy badań, w którym oceniono skuteczność prowadzonej terapii skojarzonej atorwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii atorwastatyną.** Do metaanalizy włączono łącznie 18 badań (ogółem 11 publikacji). Stwierdzono, że:
- jeśli chodzi o obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, to różnica średnia (ang. *mean difference*, MD) między obiema grupami wynosiła: -15,38, 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI) = -16,17; -14,60; I^2 (heterogenność) = 26,2%, n = 17 badań, na korzyść terapii łączonej;
 - w zakresie obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego: MD = -9,51, 95% CI = -10,28; -8,74; I^2 = 33,7%, n = 17, na korzyść terapii łączonej;
 - w zakresie obniżenia stężenia trójglicerydów: MD = -6,42, 95% CI = -7,78; -5,06; I^2 = 0%, n = 15, na korzyść terapii łączonej;

- w zakresie podwyższenia cholesterolu frakcji HDL: MD = 0,95, 95% CI = 0,34; 1,57; I² = 0%, n = 17, na korzyść terapii łączonej.

Na podstawie wyników prezentowanej pracy można wyciągnąć wniosek, że skuteczność w **podgrupach pacjentów leczonych terapią skojarzoną (ezetymibem i atorwastatyną) w zakresie poprawy parametrów lipidogramu była istotnie większa niż w przypadku użycia samej atorwastatyny** [27].

Jeśli chodzi o preparaty SPC, łączące w jednej tabletkie atorwastatynę oraz ezetymib, to są one zarejestrowane **w leczeniu wspomagającym (skojarzonym z dietą) osób dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną oraz rodzinną (heterozygotyczną i homozygotyczną) lub mieszaną hiperlipidemią, która jest już kontrolowana za pomocą atorwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych preparatów**, w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym [28-32]. Najważniejsze elementy związane z prowadzeniem terapii omawianym SPC to:

- **preparat podaje się 1 x/dobę, o dowolnej porze dnia**, niezależnie od posiłku. Najlepiej, aby lek był przyjmowany codziennie o tej samej porze;
- **zmiany dawkowania najlepiej robić przy stosowaniu atorwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych preparatów;**
- **nie ma konieczności dostosowania dawki omawianego SPC dla osób w starszym wieku** lub z zaburzeniem czynności nerek;
- **lek nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby;**
- **nie zostało określone bezpieczeństwo i skuteczność stosowania omawianego SPC u dzieci i młodzieży;**
- **przeciwwskazania do stosowania leku obejmują:**
 - **nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu,**

- **czynną chorobę wątroby** lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności ALT lub AST w surowicy krwi > 3 x ULN,
- **okres ciąży lub karmienia piersią.** Lek nie powinien być także stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie korzystają ze skutecznych metod antykoncepcji [28-32].

■ Podsumowanie

Hipercholesterolemia jest najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji polskiej. Obniżenie stężenia aterogennej frakcji cholesterolu – LDL pozwala na obniżenie ryzyka rozwoju i wystąpienia chorób układu krążenia. Jest jednak ono trudne do osiągnięcia i najczęściej, oprócz zmiany stylu życia, wymaga wdrożenia farmakoterapii. W pierwszej kolejności używane są statyny. Często jednak docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL za ich pomocą nie udaje się osiągnąć i konieczne jest dołączenie do leczenia ezetymibu, hamującego absorpcję egzogenego cholesterolu z jelit. © ®

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa
janwpeksa@gmail.com
Nadesłano: 22-06-2022

■ Piśmiennictwo:

1. Eurostat. Cardiovascular diseases statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics [dostęp: 16.06.2022].
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2020;41(1):12-85.
3. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W, et al. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych. Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.3>. [dostęp: 16.06.2022].
4. Undas A. Patogeneza aterosklerozy. Forum Medycyny Rodzinnej 2009;3(5):396-401.
5. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56.
6. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. [Updated 2021 Sep 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/> [dostęp: 16.06.2022].
7. Willeit J, Kiechl S. Biology of arterial atheroma. Cerebrovasc Dis. 2000;10 Suppl 5:1-8.
8. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other

- dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(9):642-652.
9. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, *et al.* Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(12):864-873.
 10. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A, *et al.* Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiologia Pol.* 2016;74(7):681-690.
 11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
 12. Zdrojewski T. Nowe wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego: jak je zastosować w praktyce? <https://pulsmedycyny.pl/nowe-wytyczne-esc-dotyczace-prewencji-chorob-ukladu-sercowo-naczyniowego-jak-je-zastosowac-w-praktyce-1133417> [dostęp: 16.06.2022].
 13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
 14. Leśniak W. Postępowanie w dyslipidemiach. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society 2019. *Med. Prakt.* 2020;2: 12-37. <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/prewencja-chorob-sercowo-naczyniowych/226322,postepowanie-w-dyslipidemiach-wytyczne2019> [dostęp: 16.06.2022].
 15. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L, Szostak W, *et al.* Hipercholesterolemia. *Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika.* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.4.1>. [dostęp: 16.06.2022].
 16. Tyrka A, Kopeć G. Statyny. *Medycyna praktyczna.* <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/leczenie/62423,statyny> [dostęp: 16.06.2022].
 17. Barylski M. Atorwastatyna i rosuwastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego – dlaczego, kiedy i u kogo je stosować? *Geriatria* 2012;6:166-182.
 18. Kozłowski D, Sominka D, Kogut- Dębska K, *et al.* Plejotropowe działanie statyn w leczeniu chorego z zespołem metabolicznym. *Geriatria* 2008;2:231-236.
 19. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5(4):378-387.
 20. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014;88:3-11.
 21. Atorwastatyna (atorvastatin). *Medycyna praktyczna. Indeks leków.* <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=93> [dostęp: 16.06.2022].
 22. Sizar O, Nassereddin A, Talati R. Ezetimibe. [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/> [dostęp: 16.06.2022].
 23. Darkes MJ, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(1):67-76.
 24. Jankowski P, Loster M, Kawecka-Jaszcz K. Ezetimib - nowe perspektywy leczenia hipolipemizującego. *Folia Cardiologica Excerpta* 2007;2(7):285-291.
 25. Balsam P, Gawałko M. Ezetimib - fakty i mity. *Kardiologia w praktyce* 2019;13(3-4):21-23.
 26. Ezetimib (ezetimibe). *Medycyna praktyczna. Indeks leków.* <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4466&rfl=1> [dostęp: 16.06.2022].
 27. Ai C, Zhang S, He Q, *et al.* Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):239.
 28. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, *et al.* Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409-2415.
 29. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, *et al.* Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). *Am J Cardiol.* 2010;105(5):656-663.
 30. Ferreira AM, Marques da Silva P. Defining the Place of Ezetimibe/ Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):169-181.
 31. Atorwastatyna + ezetimib (atorvastatin + ezetimibe). *Medycyna praktyczna. Indeks leków.* <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=5233> [dostęp: 16.06.2022].
 32. Charakterystyki produktów leczniczych zawierających połączenie atorwastatyny i ezetymibu [dostęp: 16.06.2022].