

Marcin Barylski

Received: 30.04.2018

Accepted: 14.09.2018

Published: 31.12.2018

Miejsce atorwastatyny i ezetimibu w nowoczesnej terapii hipolipemizującej – czas na leczenie skojarzone

The role of atorvastatin and ezetimibe in contemporary lipid-lowering therapy – time for combination treatment

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Barylski, FEESC, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, e-mail: mbarylski3@wp.pl

Streszczenie

Hipercholesterolemia jest najczęstszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Korzyści z intensywnego obniżania stężenia cholesterolu zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej zostały jednoznacznie wykazane w wielu próbach klinicznych. Farmakoterapię z wyboru stanowią statyny, które należy stosować w jak największej zalecanej lub tolerowanej dawce, tak aby osiągnąć cel terapeutyczny. Niestety, w Polsce skuteczność w osiąganiu celów terapeutycznych w dyslipidemii jest nadal niska, co według ekspertów wiąże się z wyborem statyn o słabym działaniu hipolipemizującym, stosowaniem zbyt małych dawek tych leków, krótkim okresem leczenia, a także zbyt rzadkim sięganiem po terapię skojarzoną. Jak wykazują liczne badania, dołączenie ezetimibu do jakiegokolwiek statyny skutkuje większą redukcją stężenia cholesterolu frakcji LDL i częstszym osiągnięciem docelowych wartości lipidów w porównaniu z monoterapią statyną. Ezetimib w monoterapii należy natomiast stosować u osób nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania. Terapię złożoną ze statyny i ezetimibu powinno się rozważać również u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych statyn (np. u osób w podeszłym wieku, pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby lub nerek, z wcześniej występującymi działaniami niepożądanymi statyn bądź u osób, u których mogą wystąpić interakcje z innymi jednocześnie przyjmowanymi niezbędnymi lekami). Poniższe opracowanie przedstawia potencjalne miejsce atorwastatyny i ezetimibu w nowoczesnej farmakoterapii kardiologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem ich skuteczności i bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: dyslipidemia, atorwastatyna, ezetimib, terapia skojarzona

Abstract

Hypercholesterolaemia is the most common cardiovascular risk factor in Poland. The benefits of intensive cholesterol lowering in both primary and secondary prevention have been clearly demonstrated in many clinical trials. Statins are drugs of choice and should be used in the highest recommended or tolerated dose in order to achieve therapeutic goals. Unfortunately, the success rates in achieving therapeutic goals in dyslipidaemia are still low in Poland, which, according to experts, is associated with low statin doses, the choice of drugs with low lipid-lowering activity, short treatment duration, unjustified treatment cessation, and the limited use of combination therapy. Numerous studies have shown that combining ezetimibe with any statin is associated with greater reduction of LDL cholesterol and more frequent achievement of lipid targets compared to statin monotherapy. Ezetimibe monotherapy should be used in patients with statin intolerance or contraindications to its use. Therapy with statin and ezetimibe should also be considered in patients at increased risk of adverse effects of statins (e.g. the elderly, patients with impaired liver or kidney function, with previous side effects of statins or with possibility of interactions). This paper presents the potential position of atorvastatin and ezetimibe in contemporary lipid-lowering therapy, with particular emphasis on the effectiveness and safety of its use.

Keywords: dyslipidaemia, atorvastatin, ezetimibe, combination therapy

WPROWADZENIE

Korzyści z intensywnego obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej zostały jednoznacznie wykazane w wielu próbach klinicznych. Intensywna terapia hipolipemizująca powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru niedokrwiennego mózgu oraz rewaskularyzacji wieńcowej⁽¹⁾.

Częstość występowania dyslipidemii w Polsce oszacowano w rejestrze NATPOL 2011⁽²⁾. Badanie przeprowadzono w grupie 1168 mężczyzn oraz 1245 kobiet w wieku 18–79 lat. Hipercholesterolemię definiowaną jako stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC) ≥ 190 mg/dl lub terapię statyną rozpoznano u 61,1% dorosłych Polaków. Stężenie LDL-C ≥ 115 mg/dl w całej badanej grupie odnotowano u 57,8% – 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) < 40 mg/dl stwierdzono u 35,2% mężczyzn, a < 45 mg/dl – u 22,2% kobiet. Podwyższone stężenie triglicerydów (*triglycerides*, TG) rozpoznano u 21,1% badanych. Wśród osób z hipercholesterolemią aż 58,7% nie było świadomych występowania zaburzeń lipidowych, a 22% nie stosowało leczenia pomimo wiedzy na temat dyslipidemii. Jedynie u 10,9% badanych stosowane leczenie było skuteczne^(2,3).

Według polskich ekspertów tak niska skuteczność w osiąganiu celów terapeutycznych w dyslipidemii wiąże się z wyborem statyn o słabym działaniu hipolipemizującym, przyjmowaniem zbyt małych dawek tych leków, krótkim okresem leczenia, a także zbyt rzadkim sięganiem po terapię skojarzoną⁽⁴⁾. Farmakoterapię z wyboru stanowią statyny, które należy stosować w jak największej zalecanej lub tolerowanej dawce, tak aby osiągnąć cel terapeutyczny. Warto jednak podkreślić, że zwiększanie dawki statyny nie zawsze przynosi pożądane efekty, ponieważ, zgodnie z tzw. „regułą szóstek”, podwojenie dawki leku prowadzi do obniżenia stężenia LDL-C jedynie o dalsze 6%. Jednocześnie zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, głównie ze strony wątroby i mięśni⁽⁵⁾. Zastosowanie dodatkowego leku hipolipemizującego o innym mechanizmie działania – ezetimibu jest rozsądną i zalecaną alternatywą, tym bardziej że wnioski z wielu randomizowanych badań przemawiają za stosowaniem terapii skojarzonej statyny z ezetimibem niż za zwiększaniem dawki statyny podawanej w monoterapii.

Optymalizacja leczenia hipolipemizującego przekłada się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, co jest szczególnie istotne u chorych z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego⁽⁶⁾.

ATORWASTATYNA W WYBRANYCH BADANIACH KLINICZNYCH – W JAKICH GRUPACH PRZEBADANA SZCZEGÓLNI DOKŁADNIE?

W ostatnich latach atorwastatyna stosowana była wielokrotnie w badaniach klinicznych, poczynając od prewencji

pierwotnej, a na ostrych zespołach wieńcowych kończą. W próbach tych wykazano liczne korzyści płynące z zastosowania atorwastatyny w stabilnej chorobie wieńcowej, ostrych zespołach wieńcowych, nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy oraz w zapobieganiu progresji miażdżycy. Ponadto stwierdzono, że intensywna terapia wysokimi dawkami atorwastatyny wiąże się z większą redukcją wskaźników zapalenia, a jej silne właściwości plejotropowe bezpośrednio wpływają na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego^(7,8).

Badania kliniczne z zastosowaniem atorwastatyny w chorobie wieńcowej najczęściej dotyczyły dawek maksymalnych. W badaniu TNT stężenie LDL-C średnio po 4,9 roku terapii zmniejszyło się do 77 mg/dl, co skutkowało 22-procentową redukcją wystąpienia punktu końcowego (ostrego zespołu wieńcowego o 20%, udarów mózgu o 23%)⁽⁹⁾. Korzystny efekt stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg potwierdzono również w badaniu AVERT w grupie badanych porównywanych z chorymi poddawanych przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej. Skuteczność atorwastatyny w zapobieganiu incydentom niedokrwinnym była porównywalna z angioplastyką połączoną z konwencjonalną farmakoterapią⁽¹⁰⁾. Duże dawki atorwastatyny (do 80 mg) zmniejszały i opóźniały występowanie dolegliwości dławicowych w badaniu ALLIANCE u osób z hipercholesterolemią i chorobą wieńcową⁽¹¹⁾. W badaniu MIRACL podawanie 80 mg atorwastatyny chorym z ostrymi zespołami wieńcowymi w ciągu 24–96 godzin od przyjęcia (leczenie kontynuowano przez 16 tygodni) zmniejszało o 26% ryzyko wystąpienia ponownego epizodu dławicy piersiowej wymagającego hospitalizacji⁽¹²⁾. Skuteczność wczesnie rozpoczętej intensywnej terapii hipolipemizującej została również potwierdzona w badaniu PROVE IT-TIMI 22. U chorych, którzy w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego byli poddawani terapii atorwastatyną w dawce 80 mg, uzyskano 16-procentową redukcję wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar mózgu, konieczność rewaskularyzacji, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji) w porównaniu z pacjentami leczonymi prawastatyną w dawce 40 mg^(13,14).

Niezwykle ważną rolę atorwastatyny u chorych na cukrzycę potwierdzono w badaniu CARDS. Co ciekawe, zakończono go 2 lata wcześniej, niż zamierzano, ze względu na znamienne różnice między badanymi grupami. W grupie otrzymującej atorwastatynę w dawce 10 mg w porównaniu z grupą przyjmującą placebo stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (ostrego zespołu wieńcowego, rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru mózgu)⁽¹⁵⁾. Badanie CARDS stało się podstawą do zarejestrowania atorwastatyny przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w zapobieganiu zawałom serca i udarom mózgu u osób z cukrzycą typu 2 bez choroby niedokrwiennej serca, ale z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego^(8,15). Próba kliniczna ASCOT-LLA była pierwszym badaniem, w którym wykazano korzyści ze stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej. W grupie pacjentów w wieku 40–79 lat z nadciśnieniem

tętnicznym, przynajmniej trzema czynnikami ryzyka, ale bez współistniejącej dyslipidemii, przyjmujących 10 mg atorwastatyny stwierdzono 36-procentowe zmniejszenie częstości występowania zawału serca niezakończonego zgonem oraz zgonu z powodu choroby wieńcowej (pierwszorzęduowy punkt końcowy), 27-procentową redukcję liczby udarów mózgu, 29-procentową redukcję całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych oraz 21-procentowe zmniejszenie całkowitej liczby powikłań i zabiegów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą placebo^(8,16).

Pierwszym i dotychczas jedynym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność leczenia statynami w profilaktyce wtórnej udaru mózgu było badanie SPARCL, w którym po 5 latach leczenia atorwastatyną w dawce 80 mg wykazano zmniejszenie względnego ryzyka udaru o 18%, w tym udaru niedokrwienego o 22%, przemijającego ataku niedokrwienego o 26%, ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem o 49% i ryzyka jakiegokolwiek rewaskularyzacji o 45%^(8,17).

Uzyskanie tak korzystnych wyników badań z zastosowaniem atorwastatyny na przełomie stuleci i w pierwszej dekadzie XXI wieku spowodowało zakończenie ery badań statynowych z zastosowaniem placebo u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (*cardiovascular disease*, CVD).

Chociaż w ostatnich latach występuje korzystna tendencja udziału w rynku i wzrost stosowania silnych statyn, to nadal aż 31% przepisywanych leków hipolipemizujących stanowią statyny słabiej działające. Wzrostowy trend dotyczący najsilniejszych statyn będzie jednak nadal trwać i można śmiało stwierdzić, że za kilka lat „rynek statyn” w Polsce zostanie w całości opanowany przez dwie statyny – atorwastatynę i rosuvastatynę. Jest to zjawisko niezwykle korzystne, gdyż tylko te dwie statyny mogą zapewnić normalizację lipidogramu u większości osób z dyslipidemią, w bezpieczny sposób korygując ryzyko sercowo-naczyniowe, co może mieć istotny wpływ na długość i jakość życia wielu chorych⁽¹⁸⁾.

Jeśli chodzi o atorwastatynę, wydaje się uzasadnione i logiczne, aby zastępowała ona słabszą simwastatynę, szczególnie jeśli weźmiemy pod uwagę fakt negatywnej rekomendacji dla stosowania najwyższej dawki simwastatyny (80 mg). W sytuacji, kiedy simwastatyna w dawce 40 mg nie pozwala na osiągnięcie docelowej wartości LDL-C, alternatywą jest zamiana leku na molekułę o silniejszym działaniu. Odpowiednikiem 80 mg simwastatyny będzie wówczas atorwastatyna w dawce 40 mg lub rosuvastatyna w dawce 10–20 mg⁽¹⁸⁾.

Wyniki prób klinicznych PLANET I i PLANET II różniły statyny pod względem działania ochronnego na nerki – atorwastatyna w dawce 80 mg dziennie działała korzystniej na czynność nerek niż porównywana rosuvastatyna w dawce 40 mg dziennie⁽¹⁹⁾. Ponadto w innym randomizowanym, prospektywnym, spełniającym kryteria *head-to-head* (porównanie „lek do leku” w obrębie tej samej grupy), wykonanym metodą podwójnie zaslepionej próby badaniu, porównującym stosowanie 40 mg rosuvastatyny z 80 mg atorwastatyny (badanie SATURN), również zaobserwowano ponad 2-krotnie więcej przypadków białkomoczu u chorych leczonych rosuvastatyną niż atorwastatyną (3,8% vs 1,7%)^(18,20).

Powyższe fakty wydają się sprzyjać atorwastatynie jako „nerkoprzyjaznej” statynie, tym bardziej że rosuvastatyna może upośledzać funkcję nerek i jest przeciwwskazana w niewydolności nerek przy klirensie kreatyniny <30 ml/min/1,73 m², jak również u pacjentów dializowanych. Trzeba jednak pamiętać o ryzyku uproszczenia wielu zjawisk towarzyszących podawaniu tych statyn, a także mieć na uwadze, że takie sformułowania nie padają *expressis verbis* w wytycznych dotyczących dyslipidemii z 2016 roku.

EZETIMIB – MECHANIZM DZIAŁANIA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI LEKU

Cholesterol znajdujący się w organizmie to cholesterol pokarmowy oraz pochodzący z syntezy w różnych tkankach organizmu. Cholesterol pochodzenia zwierzęcego, przyjmowany w postaci niezestryfikowanej wraz z pokarmem, stanowi około 30% egzogenego cholesterolu znajdującego się w jelitach, 50% to cholesterol wydalany przez wątrobę wraz z żółcią, a pozostałą część stanowi cholesterol pochodzący ze złuszczenia się komórek epitelialnych⁽²¹⁾. W trakcie procesów trawiennych około 50% cholesterolu ulega wchłonięciu, a pozostała część jest wydalana z kałem. W enterocytach dochodzi do estryfikacji wolnego cholesterolu, który jest następnie transportowany w połączeniu z apolipoproteiną B-48, triglicerydami i fosfolipidami w postaci chylomikronów. Chylomikrony krwi, przy udziale lipazy lipoproteinowej związanej ze śródbłonkiem, lipaz tkankowych oraz białka transportującego estry cholesterolu (*cholesterol ester transferase protein*, CETP), ulegają przemianom do cząstek resztkowych, które są wychwytywane przez wątrobę. Im więcej cholesterolu wchłania się w jelicie, tym większa jego ilość jest dostarczana do wątroby, co prowadzi do zmniejszenia wątrobowej syntezy cholesterolu oraz redukcji wychwytu przez wątrobę LDL z krwi. Zmniejszenie wchłaniania cholesterolu w jelicie skutkuje zwiększeniem wątrobowej syntezy cholesterolu, ale także wzrostem wychwytu LDL, co skutkuje obniżeniem stężenia LDL-C we krwi⁽⁵⁾.

Ezetimib, którego działanie opisano po raz pierwszy w 1997 roku, jest silnym, wybiórczym inhibitorem wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. W rąbku szczoteczki jelita cienkiego oddziałuje on na białko Niemann–Picka NPC1L1 odpowiadające za śródkomórkowy transport cholesterolu⁽²²⁾. Altmann i wsp. zaobserwowali, że myszy, które nie wykazują ekspresji białka NPC1L1, cechują się znacznym upośledzeniem wchłaniania cholesterolu i są całkowicie niewrażliwe na działanie ezetimibu⁽²³⁾. Białko NPC1L1 podlega również ekspresji w komórkach wątrobowych i prawdopodobnie odgrywa rolę w rozwoju stłuszczenia wątroby zależnego od diety. Działanie ezetimibu polega więc nie tylko na wpływie na egzogenną podaż cholesterolu poprzez ograniczenie jego wchłaniania, ale także na zwiększaniu gęstości receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększonego wychwytu przez wątrobę endogenego cholesterolu związanego z cząsteczkami LDL⁽⁵⁾.

Korzystne właściwości farmakokinetyczne ezetimibu polegają na jego szybkim wchłanianiu się z przewodu pokarmowego, głównie w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetimibu. Jego biodostępność nie zależy od zawartości tłuszczu w spożywanych pokarmach. Lek jest podawany raz na dobę, co wynika z 22-godzinnego okresu półtrwania jego aktywnego metabolitu. Ezetimib jest metabolizowany głównie w jelicie i wątrobie. Nie interferuje z cytochromem P450, a tym samym jest bardzo bezpieczny w kontekście jednoczesnego stosowania z innymi substancjami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Wydalany jest głównie z kałem⁽²⁴⁾. Ezetimib stosowany w monoterapii w dawce 10 mg na dobę zmniejsza stężenie TC o 12,7%, LDL-C – o 18%, a stężenie TG – o 8%⁽²⁵⁾. Lek jest dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest porównywalny z placebo.

Z uwagi na dwa różne, uzupełniające się mechanizmy działania statyn i ezetimibu ich łączne stosowanie jest skuteczną i w wielu sytuacjach pożądaną formą leczenia hipercholesterolemii. Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C jest znacznie większy podczas leczenia skojarzonego statyną i ezetimibem niż podczas monoterapii statyną. Dołączenie ezetimibu do terapii statyną powoduje dalsze obniżenie stężenia LDL-C o 14–25%, a TG o 7,5–14% oraz podwyższenie stężenia HDL-C o 2–3%^(5,26,27).

EZETIMIB W WYBRANYCH BADANIACH KLINICZNYCH

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia statynami i ezetimibem było przedmiotem wielu badań. Należy podkreślić, że podwojenie dawki statyny powoduje jedynie 6–7-procentowe dalsze zmniejszenie stężenia LDL-C, natomiast dodanie do terapii ezetimibu prowadzi do redukcji 4-krotnie większej⁽⁶⁾. Badanie LEAD było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącym chorych na cukrzycę typu 2 z dławicą piersiową. U pacjentów otrzymujących stałą dawkę 20 mg simwastatyny oceniano hipolipemizujący wpływ terapii zwiększoną dawką simwastatyny (40 mg) oraz terapii skojarzonej simwastatyną (20 mg) i ezetimibem (10 mg). Terapia skojarzona skutkowała większą redukcją stężenia LDL-C (o 32%) i TC niż w przypadku simwastatyny 40 mg (redukcja LDL-C o 21%)^(5,28).

Skuteczność terapii skojarzonej statyną z ezetimibem wykazano w badaniu EASE, w którym uczestniczyło 3030 pacjentów z hipercholesterolemią, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego mimo stosowania leczenia statyną⁽²⁹⁾. Dołączenie do terapii ezetimibu prowadziło do dalszej redukcji stężenia LDL-C średnio o 25,8% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Docelowe stężenie LDL-C, według NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), zostało osiągnięte u 71% chorych w porównaniu z 20,6% w grupie leczonej statyną w monoterapii^(5,29).

Najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje skojarzenie ezetimibu z silną statyną. W badaniu EXPLORER w grupie 469 pacjentów z hipercholesterolemią oraz chorobą niedokrwienną serca lub ekwiwalentem miażdżycy

po 6 tygodniach terapii osiągnięto obniżenie stężenia LDL-C do 57 mg/dl w grupie przyjmującej 10 mg ezetimibu i 40 mg rosuvastatyny oraz 81,5 mg/dl w grupie leczonej tą samą dawką rosuvastatyny w monoterapii. W grupie terapii skojarzonej obserwowano również istotnie większą redukcję stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP)^(5,30). W badaniu IN-CROSS porównano efekt terapii skojarzonej ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (20 mg) z rosuvastatyną (10 mg) u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z nieprawidłowo kontrolowaną hipercholesterolemią⁽³¹⁾. Do grupy otrzymującej ezetimib z simwastatyną przydzielono 314 pacjentów, zaś do grupy leczonej rosuvastatyną – 304 osoby. Stosowanie terapii skojarzonej skutkowało dalszym 28-procentowym obniżeniem stężenia LDL-C w stosunku do 17-procentowej redukcji tego stężenia podczas terapii 10 mg rosuvastatyny ($p < 0,001$). Korzystny efekt leczenia skojarzonego występował we wszystkich badanych podgrupach chorych, bez względu na płeć, wiek, wyjściowo stosowany rodzaj statyny oraz choroby współistniejące^(5,31). W randomizowanym badaniu VYMET przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby podczas 6-tygodniowej obserwacji oceniano skuteczność różnych schematów leczenia hipolipemizującego: połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (20 mg) vs atorwastatyna (10 lub 20 mg) oraz połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (40 mg) vs atorwastatyna (40 mg) u 1128 pacjentów z hipercholesterolemią i zespołem metabolicznym. Istotnie większą redukcję stężenia TC, LDL-C, nie-HDL-C i apolipoproteiny B uzyskano w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzonej ezetimibem i simwastatyną, w porównaniu z grupą pacjentów stosujących monoterapię atorwastatyną, we wszystkich porównywanych dawkach^(5,32). Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną bezobjawową stenozą aortalną wzięli udział w badaniu SEAS oceniającym skuteczność simwastatyny i ezetimibu w zahamowaniu postępu choroby⁽³³⁾. W trakcie 52 miesięcy oceniano efekt terapii ezetimibem w dawce 10 mg oraz simwastatyną w dawce 40 mg w porównaniu z podawaniem placebo. Główny punkt końcowy badania stanowiło złożone poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe: zgon sercowo-naczyniowy, wymiana zastawki aortalnej, zawał serca niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolność serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery bypass grafting*, CABG), zabieg angioplastyki oraz udar niedokrwienny. Dołączenie ezetimibu do simwastatyny skutkowało istotnym dodatkowym obniżeniem stężenia LDL-C o 25,8%, w porównaniu z redukcją o 2,7% po dodaniu placebo do statyny. Operację wymiany zastawki aortalnej wykonano u 28% chorych leczonych ezetimibem i simwastatyną oraz u 30% w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,97$). Wykazano, że skojarzone leczenie simwastatyną i ezetimibem nie ogranicza występowania zdarzeń zależnych od zmian w zastawce aortalnej w przebiegu jej stenozy, zmniejsza jednak liczbę zdarzeń niedokrwiennych, a głównie liczbę zabiegów CABG^(5,33). W maju 2010 roku ukazały się wyniki badania IN-PRACTICE, w którym oceniano skuteczność kombinacji ezetimibu

z simwastatyną, w porównaniu z leczeniem atorwastatyną lub rosuwastatyną, w osiąganiu docelowych stężeń cholesterolu zalecanych przez brytyjskie towarzystwa naukowe⁽³⁴⁾. Do badania zakwalifikowano 1748 pacjentów z chorobą wieńcową, cukrzycą lub z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego otrzymujących przez 6 tygodni 40 mg simwastatyny. Chorych (45% całej grupy), którzy nie osiągnęli docelowego stężenia LDL-C, objęto randomizacją do grupy terapii skojarzonej ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (40 mg), grupy leczonej atorwastatyną (40 mg) i grupy przyjmującej rosuwastatynę (5 lub 10 mg) przez kolejnych 6 tygodni. Pierwotny punkt końcowy, czyli stężenie LDL-C <80 mg/dl (<2 mmol/l), stwierdzono u 69% pacjentów w grupie poddanej terapii skojarzonej, 33% w grupie leczonej atorwastatyną i 14% w grupie leczonej rosuwastatyną⁽³⁴⁾. W grupie pacjentów nieosiągających we wstępnej terapii statyną docelowych wartości LDL-C korzystniejsze było wprowadzenie terapii skojarzonej niż zamiana na inną statynę lub potencjalizacja dawki statyny^(5,34).

W badaniu ACTE porównywano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia pacjentów z grup umiarkowanego/wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rosuwastatyną w dawce 5/10 mg w połączeniu z ezetimibem lub rosuwastatyną w dawce 10/20 mg w monoterapii. Wykazano znacznie większą redukcję stężenia LDL-C podczas terapii skojarzonej rosuwastatyną w dawce 5/10 mg z ezetimibem w porównaniu z monoterapią rosuwastatyną, przy czym docelowe stężenie LDL-C osiągnięto odpowiednio u 43,8% i 17,5% leczonych ($p < 0,001$)^(1,35).

W badaniu GRAVITY oceniano skuteczność terapii ezetimibem z rosuwastatyną w dawkach 10 lub 20 mg w porównaniu z monoterapią simwastatyną w dawkach 40 lub 80 mg. Wykazano, że leczenie ezetimibem z rosuwastatyną istotnie redukowało stężenie LDL-C, przy czym terapia skojarzona była bardziej skuteczna niż monoterapia statyną, przy podobnych profilach bezpieczeństwa w porównywanych grupach^(6,36). Badanie PRECISE-IVUS przeprowadzono wśród 246 Japończyków w wieku 30–85 lat, ze stężeniem LDL-C >100 mg/dl, leczonych z powodu stabilnej dławicy piersiowej, u których potwierdzono miażdżycę tętnic w ultrasonografii wewnątrz-wieńcowej. Pacjenci otrzymywali ezetimib w dawce 10 mg i atorwastatynę lub atorwastatynę w monoterapii, przy czym dawka statyny w obu grupach była zwiększana tak, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C zgodne z aktualnymi wytycznymi. W końcowym etapie badania wystąpiła istotna różnica w stężeniu LDL-C, które wynosiło 73,3 mg/dl w przypadku stosowania monoterapii i 63,2 mg/dl podczas leczenia skojarzonego ($p < 0,001$)⁽³⁷⁾. Wykazano również znamienne większą redukcję objętości blaszki miażdżycowej oraz zmniejszenie blaszek miażdżycowych u większej liczby pacjentów (78% vs 58%; $p = 0,004$) po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią statyną, przy podobnym profilu wystąpienia działań niepożądanych leków w obu grupach^(6,37).

W listopadzie 2010 roku podczas Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego ogłoszono wyniki badania SHARP, którym objęto 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, spośród których 1/3 wymagała

leczenia nerkozastępczego. W trakcie 4 lat obserwacji w grupie chorych przyjmujących 10 mg ezetimibu w połączeniu z 20 mg simwastatyny, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, odnotowano o 17% mniej ($p = 0,0021$) poważnych zdarzeń naczyniowych (zgonów z przyczyn wieńcowych, zawałów serca, udarów mózgu innych niż krwotoczne lub dowolnych rewaskularyzacji naczyń tętnicznych), przy czym podobne zmniejszenie liczby zdarzeń zaobserwowano we wszystkich badanych podgrupach⁽³⁸⁾. Wyniki badania SHARP stanowiły przełom w terapii hipolipemizującej i długo oczekiwany dowód na redukcję twardych punktów końcowych w populacji poddanej leczeniu z zastosowaniem ezetimibu^(5,38).

Najważniejszym dużym programem klinicznym, w którym wykazano dodatkową korzyść z zastosowania ezetimibu, jest badanie IMPROVE-IT. Celem badania było określenie korzyści z terapii skojarzonej i uzyskiwania niższego stężenia LDL-C (55–60 mg/dl) oraz udowodnienie bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Badanie rozpoczęto w 2005 roku. W jego projekcie (*event driven study*) zakładano „uzbieranie” odpowiedniej liczby składowych punktu końcowego, co w dobrze leczonej populacji chorych (statyną i ezetimibem) nie zajęło oczekiwanych 2 lat, ale prawie 8 lat. Obecnie liczne ograniczenia dotyczące stosowania simwastatyny oraz jej relatywnie słabe działanie hipolipemizujące powodują znaczne ograniczenie zastosowania tego leku zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, zwłaszcza w grupie chorych obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Programem leczenia przez 6 miesięcy objęto 18 144 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (zawał mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST – *no ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI – 47%, ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST – *ST elevation myocardial infarction*, STEMI – 29%, niestabilna choroba wieńcowa, *unstable angina*, UA – 24%), ze stężeniem LDL-C <125 mg/dl (3,2 mmol/l), u których zastosowano simwastatynę w dawce 40 mg i ezetimib w dawce 10 mg lub simwastatynę w dawce 40 mg w monoterapii. Terapia ezetimibem i simwastatyną pozwoliła osiągnąć istotnie niższe średnie stężenie LDL-C (53,7 mg/dl) oraz istotnie większą redukcję częstości złożonego punktu końcowego [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, ponowna rewaskularyzacja (≥ 30 dni od dnia randomizacji) lub udar mózgu niezakończony zgonem] w porównaniu z monoterapią simwastatyną (stężenie LDL-C w tej grupie wynosiło 69,5 mg/dl). Częstość występowania objawów niepożądanych oraz chorób nowotworowych w obu grupach była porównywalna. Co więcej, zastosowane leczenie skojarzone spowodowało u większej liczby osób zarówno obniżenie LDL-C <70 mg/dl, jak i stężenia CRP <2 mg/dl w porównaniu z pacjentami leczonymi simwastatyną (50% vs 29%; $p < 0,001$). Złożony punkt końcowy występował najrzadziej u tych pacjentów z obu grup, którzy osiągnęli docelową wartość LDL-C i jednoczesną redukcję stężenia CRP <2,0 mg/dl^(1,39).

Autorzy badania postulują, aby w pierwszej kolejności zalecać statynę, dobierając optymalną substancję i jej

awkę indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku nieosiągnięcia odpowiedniej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL warto w ich opinii raczej dołączyć ezetimib niż zwiększać dawkę stosowanej statyny⁽⁶⁾.

Co niezwykle istotne, wyniki badania IMPROVE-IT potwierdziły po raz kolejny słuszność stosowania w terapii hipolipemizującej zasady „im niżej, tym lepiej”, a terapia złożona ze statyny i ezetimibu nabrała szczególnie istotnego znaczenia u chorych po przebytych ostrym zespole wieńcowym. Przyczyniły się również bezpośrednio do poszerzenia wskazań do stosowania ezetimibu, który dołączył do wąskiej grupy leków poprawiających rokowanie sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym. Nowe zarejestrowane wskazanie dla ezetimibu ma następujące brzmienie: „Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych. Ezetimib podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie”^(1,40).

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII SKOJARZONEJ STATYNĄ Z EZETIMIBEM

Terapia skojarzona statyną z ezetimibem jest bezpieczną opcją terapeutyczną. We wspomnianym badaniu EASE częstość występowania powikłań związanych z leczeniem wynosiła 5,2% wśród pacjentów otrzymujących statynę i placebo oraz 5,1% w grupie otrzymującej ezetimib ze statyną^(5,29). Także w badaniu EXPLORER częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach. Poważne objawy odnotowano u 2,1% chorych w grupie terapii dwoma

lekami i u 1,7% chorych w grupie leczonej rosuwastatyną. Badanie przerwało odpowiednio 2,5% i 1,3%^(5,30).

Bezpieczeństwo ezetimibu udowodniono nie tylko podczas terapii złożonej z różnymi statynami, w różnych dawkach, ale także w różnych grupach wiekowych. W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ezetimibu i simwastatyny, w porównaniu z monoterapią simwastatyną, w grupie dzieci i młodzieży między 10. a 17. rokiem życia z hipercholesterolemią rodzinną nie obserwowano w żadnej z grup różnic w występowaniu działań niepożądanych stosowanego leczenia. Ponadto nie stwierdzono między grupami różnic pod względem masy ciała badanych, dojrzewania seksualnego oraz stężenia hormonów steroidowych^(5,41).

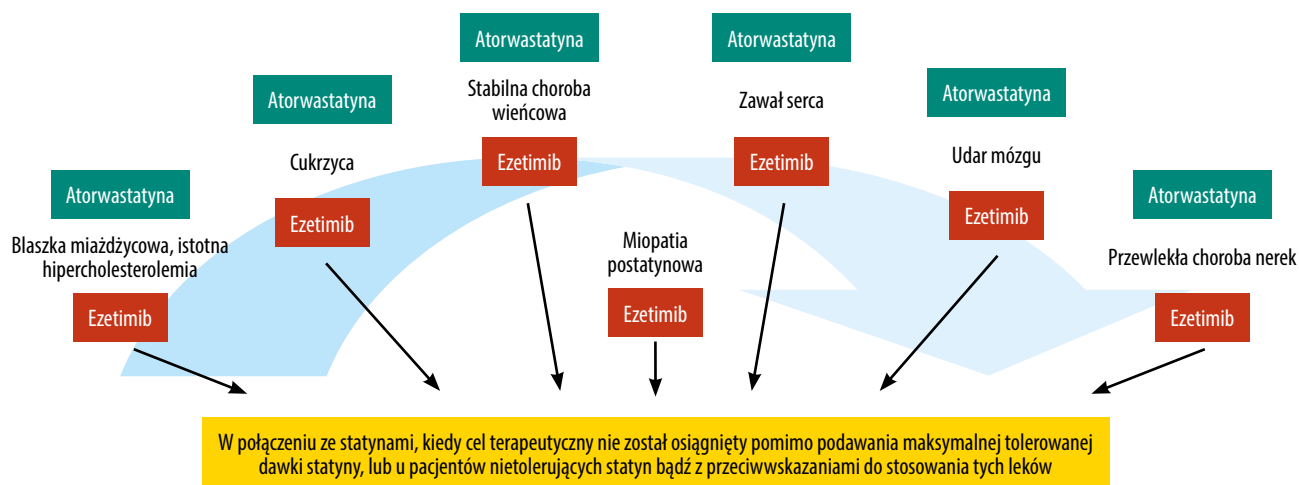
W badaniu ZETELD pacjentów powyżej 65. roku życia z hipercholesterolemią zrandomizowano do grupy przyjmującej atorwastatynę z ezetimibem lub tylko atorwastatynę. Po 12 tygodniach terapii objawy związane z leczeniem zaobserwowano u 6% chorych leczonych ezetimibem i atorwastatyną oraz u 5% chorych w grupie leczonych atorwastatyną. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych 3-krotnie powyżej górnej granicy normy stwierdzono odpowiednio u 1 i u 3 chorych, a zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej – u 1 chorego w grupie leczonej atorwastatyną^(5,42).

WSKAZANIA DO STOSOWANIA EZETIMIBU

Ezetimib może być jednocześnie podawany z dowolną dawką każdej statyny. Zalecany jest w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) w skojarzeniu ze statyną, o ile zaburzenia lipidowe nie poddają się terapii dietą i statyną w monoterapii. Ezetimib można również stosować w terapii skojarzonej ze statyną i LDL-aferezą u chorych z rodzinną homozygotyczną

Atorwastatyna	Ezetimib
Prewencja pierwotna ASCOT-LLA	Hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna lub nierodzinna) Leczenie skojarzone – w połączeniu ze statyną
Prewencja wtórna (stabilna choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu) ACCESS, ALLIANCE, ARBITER, ARMYDA-ACS, ARMYDA-RECAPTURE, AVERT, ESTABLISH, MIRACL, PROVE IT-TIMI 22, REVERSAL, SPARCL, TNT	Hipercholesterolemia pierwotna u osób nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania Monoterapia
Pacjenci z niewydolnością nerek PLANET I, PLANET II, SATURN	Choroba wieńcowa i ostry zespół wieńcowy Leczenie skojarzone – w połączeniu ze statyną
Zespół metaboliczny COMETS	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna Leczenie skojarzone – w połączeniu ze statyną i LDL-aferezą
Cukrzyca ASSET, CARDS, TNT	Homozygotyczna sitosterolemia
	Zwiększone ryzyko działań niepożądanych po statynach Podeszły wiek, upośledzona czynność wątroby lub nerek, objawy niepożądane po statynach w wywiadzie, możliwość interakcji lekowej

Tab. 1. Potencjalne wskazania do stosowania atorwastatyny i ezetimibu w praktyce klinicznej (opracowanie własne)



Ryc. 1. Możliwe zastosowanie atorwastatyny i ezetimibu na każdym poziomie zaburzeń lipidowych w kontekście kontinuum zdarzeń sercowo-naczyniowych (opracowanie własne)

postacią hipercholesterolemii. Monoterapia ezetimibem w grupie pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną jest wskazana u osób nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania. W przypadku nieosiągnięcia docelowego stężenia LDL-C można zastosować ezetimib w połączeniu z inhibitorem PCSK9 (alirokumabem lub ewolokumabem). Ponadto ezetimib może być stosowany w rzadkich schorzeniach, takich jak sitosterolemia, jako lek wspomagający dietę⁽⁵⁾.

Terapię złożoną ze statyny i ezetimibu należy także rozważać u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych statyn, szczególnie u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby lub nerek, z wcześniej występującymi działaniami niepożądanymi statyn bądź też z możliwością wystąpienia interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami⁽¹⁾.

ATORWASTATYNA I EZETIMIB – MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Autorzy europejskich wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych zawsze kierują się generalną zasadą, jeśli chodzi o osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C:

- ustalić i zastosować maksymalną tolerowaną dawkę statyny;
- jeśli pacjent nie osiągnął docelowego stężenia LDL-C – dodać 10 mg ezetimibu;
- jeśli nadal stężenie LDL-C jest za wysokie – dodać inhibitor PCSK9 (w Polsce: alirokumab lub ewolokumab, co 2 tygodnie)⁽⁴³⁾.

Oczywiście ten prosty algorytm „trzech kroków” można indywidualizować w zależności od tolerancji doustnych leków hipolipemizujących. W praktyce klinicznej w Polsce możemy więc rozważać co najmniej cztery sposoby terapii skojarzonej. Będą to połączenia:

1. **statyny i ezetimibu** – pacjenci nieosiągający celu leczenia za pomocą statyny;
2. **statyny, ezetimibu i inhibitora PCSK9** – pacjenci nieosiągający celu leczenia za pomocą statyny i ezetimibu;

3. **statyny i inhibitora PCSK9** – pacjenci nietolerujący ezetimibu;
4. **ezetimibu i inhibitora PCSK9** – pacjenci nietolerujący statyn.

Ponadto od kilku lat dość zdecydowanie odchodzi się od rozróżniania prewencji pierwotnej i wtórnej, zastępując te określenia wyróżnieniem chorych z grupy bardzo dużego bądź dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednakże mając do dyspozycji doskonałe dowody medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*, EBM), można byłoby pokusić się o próbę pozycjonowania atorwastatyny, definiując docelowe grupy pacjentów. Potencjalne wskazania do stosowania ezetimibu omówiono powyżej. Podsumowanie miejsca obu substancji w terapii dyslipidemii przedstawiono w tab. 1 oraz na ryc. 1 ukazującej ich możliwe zastosowanie na każdym poziomie zaburzeń lipidowych w kontekście kontinuum zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów

Autor otrzymywał honoraria wykładowe i brał udział w advisory boards następujących producentów leków hipolipemizujących: EGIS, KRKA, MSD, MYLAN, SANDOZ, SANOFI, VALEANT.

Piśmiennictwo

1. Wożakowska-Kapłon B, Barylski M, Mamcarz et al.: Poprawa skuteczności osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym. *Folia Cardiol* 2016; 11: 310–317
2. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B et al.: Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Pol* 2016; 74: 213–223.
3. Wożakowska-Kapłon B, Salwa P: Monokolina – pomost między prozdrowotną modyfikacją diety a farmakoterapią hipercholesterolemii. *Folia Cardiol* 2016; 11: 318–326.
4. Starzyk K, Wożakowska-Kapłon B: Indywidualizacja terapii hipolipemizującej drogą do obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego; zalecenia ekspertów, praktyczne wskazówki. *Folia Cardiol* 2016; 11: 140–148.
5. Wożakowska-Kapłon B, Gorczyca-Michta I: Ezetimib – miejsce w terapii zaburzeń lipidowych. *Chor Serca Naczyn* 2011; 8: 86–93.

6. Starzyk K, Wożakowska-Kapłon B: Gdy statyna to za mało – skojarzenie statyny z ezetimibem w terapii hipercholesterolemii. *Folia Cardiol* 2015; 10: 428–437.
7. Barylski M: Atorwastatyna i rosuvastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego – dłaczego, kiedy i u kogo je stosować? *Geriatrics* 2012; 6: 166–182.
8. Barylski M: Dwa asy w rękawie, ale którego z nich wyciągnąć? *Farmakoterapia* 2015; 25: 49–61.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV et al.: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularisation Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–76.
11. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators: Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772–1779.
12. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M et al.: High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 890–896.
13. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators: Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405–1410.
14. Wożakowska-Kapłon B: Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego – jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? *Folia Cardiol* 2014; 9: 55–66.
15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al.; CARDS investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
16. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
18. Barylski M: Monakolina i atorwastatyna w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych – próba pozycjonowania. *Pediatr Med Rodz* 2017; 13: 79–92.
19. de Zeeuw D: Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials: 2010 European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.
20. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al.: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–2087.
21. Pikto-Pietkiewicz W, Pasierski T: Ezetimib – inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiologia* 2006; 64: 1434–1441.
22. Broncel M: Miejsce ezetimibu w współczesnej terapii hipolipemizującej. *KOF* 2010; 3: 211–218.
23. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ et al.: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204.
24. Sweeney ME, Johnson RR: Ezetimibe: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2007; 3: 441–450.
25. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A et al.; Ezetimibe Study Group: Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 363–368.
26. 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: 1084–1091.
27. Davidson MR, McGarry T, Bettis R et al.: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–2134.
28. Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE et al.: Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 20.
29. Pearson TA, Denke MA, McBride PE et al.: A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 587–595.
30. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al.; EXPLORER Study Investigators: 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). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–680.
31. Farnier M, Averna M, Missault L et al.: Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – the IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 547–559.
32. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM et al.: Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am J Cardiol* 2009; 103: 1694–1702.
33. Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C et al.: Design and baseline characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 970–973.
34. McCormack T, Harvey P, Gaunt R et al.; IN-PRACTICE study: Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1052–1061.
35. Bays HE, Davidson MH, Massaad R 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). *Am J Cardiol* 2011; 108: 523–530.
36. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL et al.; GRAVITY Study Investigators: 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* 2014; 232: 86–93.
37. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al.; PRECISE-IVUS Investigators: Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
38. SHARP Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160: 785–794.e10.
39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.; IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
40. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezetrol, 10 mg, tabletki, 19.02.2018.
41. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN et al.: Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1421–1429.
42. 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 ≥65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). *Am J Cardiol* 2010; 105: 656–663.
43. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.; ESC Scientific Document Group: 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). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.