

Gdy statyna to za mało – skojarzenie statyny z ezetimibem w terapii hipercholesterolemii

When statin treatment is not enough – statin/ezetimibe therapy for hypercholesterolaemia

Katarzyna Starzyk¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Najczęstszym w Polsce czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno w roku 2002, jak i 2011, była hipercholesterolemia, która występowała aż u 62% (18 mln) Polaków. Jedynie 8% osób z hipercholesterolemią było skutecznie leczonych (zgodnie z aktualnymi zaleceniami). Według polskich ekspertów mała skuteczność w osiąganiu celów terapeutycznych wiąże się ze stosowaniem zbyt małych dawek statyn, wyborem leku o słabym działaniu hipolipemizującym, krótkim okresem leczenia, nieuzasadnionym zaprzestaniem terapii oraz zbyt rzadkim stosowaniem terapii skojarzonej. Podstawą w leczeniu hipercholesterolemii są nefarmakologiczne metody związane z modyfikacją stylu życia. W przypadku nieuzyskania docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL (low-density lipoprotein), mimo wprowadzenia zmian w stylu życia, farmakoterapię z wyboru stanowią statyny. Kolejnym sposobem leczenia hipercholesterolemii jest więc ograniczenie wchłaniania cholesterolu z jelit. Udowodniono, że ezetimib zmniejsza wchłanianie cholesterolu o około 50%, powodując – analogicznie do statyn – zwiększenie ekspresji (gęstości) receptorów dla cholesterolu frakcji LDL na powierzchni hepatocytów. Jego metabolit, glukuroniam ezetimibu, jest jeszcze bardziej aktywny – jego okres półtrwania wynosi 22 godziny. W monoterapii ezetimib obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL o 18%, stężenie triglicerydów zaś – o 8%, natomiast w leczeniu skojarzonym ze statyną powoduje dalsze obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 14–25%, a triglicerydów – o 7,5–14% oraz podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 2–3%. Wnioski z wielu randomizowanych badań przemawiają za stosowaniem terapii skojarzonej statyny z ezetimibem niż za zwiększaniem dawki statyny podawanej w monoterapii. Optymalizacja terapii hipolipemizującej i wytrwałość w jej stosowaniu przekładają się na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, na co należy zwracać szczególną uwagę u chorych z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka.

Słowa kluczowe: hipercholesterolemia, leczenie skojarzone, ezetimib

(Folia Cardiologica 2015; 10, 6: 428–437)

DLaczego należy wdrażać terapię hipercholesterolemii? Problem miażdżycy tętnic w polskiej populacji

Miażdżycę tętnic i jej powikłania, takie jak zawał serca i udar mózgu, są od lat 60. XX wieku głównymi przyczy-

nami zgonu, zarówno w krajach Unii Europejskiej (UE), jak i w Polsce. Polska należy do państw, w których ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) jest wysokie. Zgodnie z ostatnimi dostępnymi danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2012 roku śmiertelność z przyczyn CV wynosiła w Polsce

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Starzyk, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: zikas@poczta.onet.pl

323,61/100 000/rok, a przeciętna długość życia — 77 lat. Dla porównania, w tym samym roku w krajach, które wchodziły w skład UE przed 2004 rokiem, śmiertelność z przyczyn CV wynosiła 157,54/100 000/rok, a średnia długość życia — 82 lata [1]. Rozpowszechnienie czynników ryzyka miażdżycy w Polsce, wpływających na globalne ryzyko CV, oceniano w badaniu NATPOL, oznaczając u badanych osób między innymi lipidogram. Z opublikowanych w 2013 roku danych wynika, że najczęściej występującym w Polsce czynnikiem ryzyka CV, zarówno w 2002 roku, jak i w 2011 roku, była hipercholesterolemia, która występowała aż u 62% (18 mln) Polaków. U 10,8 miliona uczestników programu NATPOL rozpoznania hipercholesterolemii dokonano po raz pierwszy w trakcie trwania rejestru (pacjenci wcześniej nie znali swojego stężenia cholesterolu). Jedynie 8% osób z hipercholesterolemią leczono skutecznie (zgodnie z aktualnymi zaleceniami) [2]. Według polskich ekspertów mała skuteczność w osiąganiu celów terapeutycznych wiąże się z zalecaniem zbyt małych dawek statyn, wyborem leku o słabym działaniu hipolipemizującym, krótkim okresem leczenia, nieuzasadnionym zaprzestaniem terapii oraz zbyt rzadkim stosowaniem terapii skojarzonej [3]. Wykazano również, że pacjenci leczeni po zawale serca odstawiają jeden zalecany lek (w tym najczęściej statynę) w ciągu pierwszych 6 miesięcy po hospitalizacji [4]. W polskim rejestrze 3ST-Pol z lat 2007–2008 wykazano, że u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV stosowano małe dawki statyn (20 mg simwastatyny lub 20 mg atorwastatyny), osiągając docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) (wówczas stężenie cholesterolu frakcji LDL < 80 mg/dl) u 5,6% badanych. Podobnie w badaniu POLKARD-SPOK (w latach 2003–2005) jedynie 11,61% pacjentów z hipercholesterolemią było leczonych skutecznie [5]. W badaniu ankietowym, przeprowadzonym w polskich poradniach kardiologicznych, 90% pacjentów rozpoczynających leczenie otrzymywało statynę (głównie atorwastatynę i simwastatynę), ale stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100mg/dl uzyskiwało 27%, a poniżej 70 mg/dl — tylko 10% pacjentów [6].

Strategia leczenia hipercholesterolemii

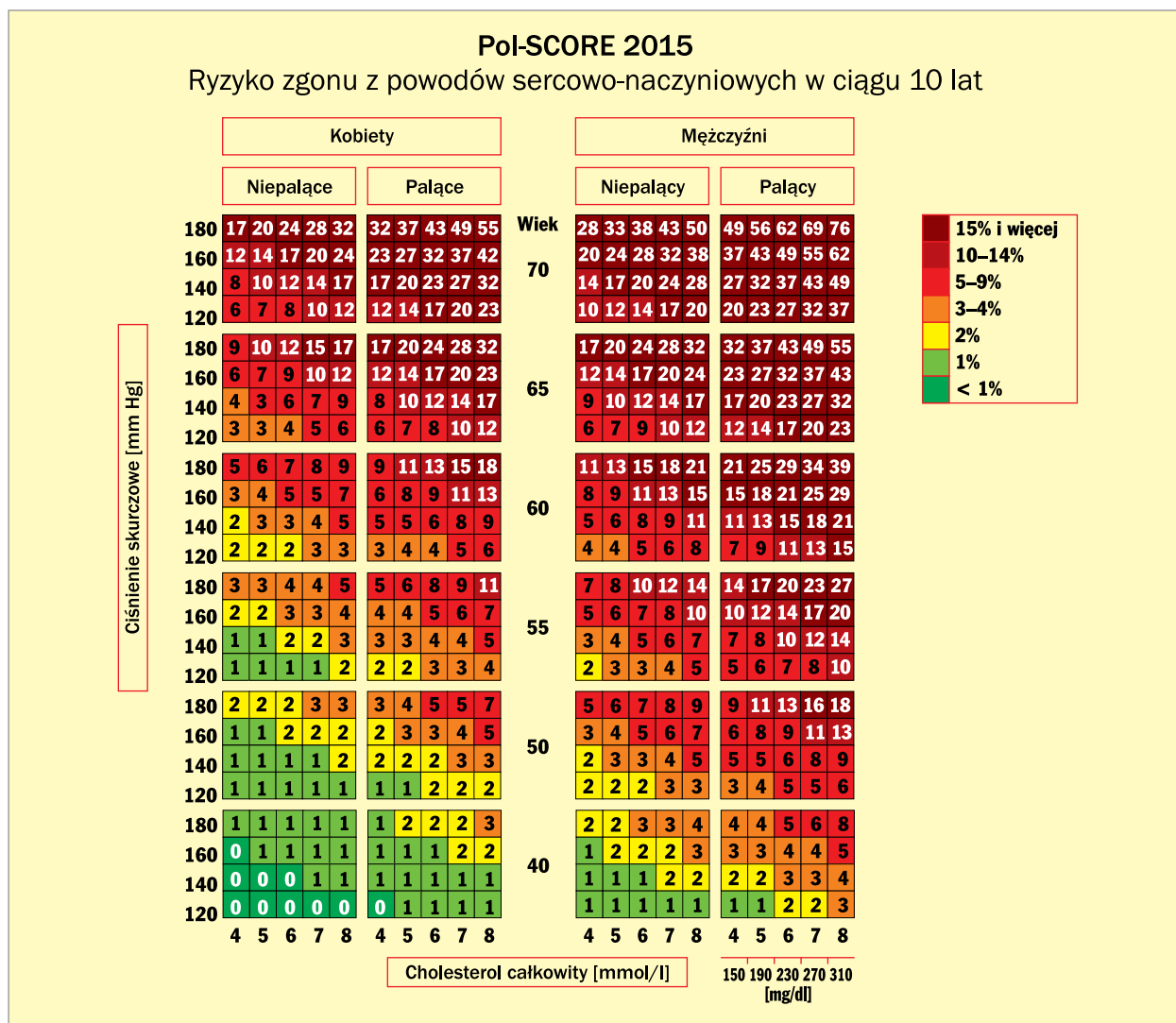
Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia dyslipidemii, sformułowanymi przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), w pierwszej kolejności należy przeprowadzić analizę indywidualnego ryzyka CV [7]. Podstawą analizy tego ryzyka powinny być rekomendowane przez ESC i PTK tablice ryzyka SCORE, przy czym dla polskiej populacji, na podstawie badań NATPOL, opracowano tablicę Pol-SCORE (http://www.ptkardio.pl/Uaktualniona_wersja_oceny_ryzyka_sercowo_naczyniowego_Pol_SCORE_2015-2459) (ryc. 1) [8]. Zależnie od kategorii ryzyka CV obowiązują różne cele

terapeutyczne, tj. uzyskiwanie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka oraz mniej niż 100 mg/dl u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (tab. 1) [7].

Nierzadką (1:500–1:700) przyczyną hipercholesterolemii w polskiej populacji jest uwarunkowana genetycznie, heterogenetyczna hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolaemia*). Rozpoznaje się ją na podstawie zaadaptowanych do warunków polskich kryteriów *the Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simone Broome Register* (skala punktowa). Kryteria kliniczne rozpoznania FH obejmują: stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu (3 pkt. przy stężeniu cholesterolu frakcji LDL > 190 mg/dl), obecność rąbka rogówkowego i żółtaków ścięgien, przedwczesną chorobę układu CV oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii i przedwczesnej choroby CV. W zaleceniach polskich ekspertów podkreślono, że jest możliwe ustalenie klinicznego rozpoznania FH bez badania genetycznego, a uzyskanie 5 punktów lub więcej, wyliczonych na podstawie skali punktowej, jest wystarczającym uzasadnieniem dla leczenia refundowanego ze środków publicznych. Wszystkie osoby z FH cechuje wysokie ryzyko CV, a w przypadku obecności objawowej choroby CV — bardzo wysokie. U chorego z rozpoznaniem FH celem terapii jest osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl, a w przypadku występowania objawowej choroby naczyniowej — poniżej 70 mg/dl [9].

Statyny w leczeniu hipercholesterolemii

Podstawą w leczeniu hipercholesterolemii są nefarmakologiczne metody związane z modyfikacją stylu życia. W przypadku nieuzyskania docelowej wartości cholesterolu frakcji LDL poprzez wprowadzenie zmian w stylu życia farmakoterapię z wyboru stanowią statyny. Leki te są znane od 70. XX wieku [10]. Statyny hamują kompetycyjnie aktywność reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*), zmniejszając endogenną syntezę cholesterolu w wątrobie. Redukcja syntezy wątrobowej cholesterolu stymuluje ekspresję receptorów dla cząsteczek LDL na powierzchni hepatocytów, co w efekcie powoduje zwiększenie ich usuwania i obniżenie stężenia w surowicy krwi [5]. Statyny należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji CV. Podsumowaniem 22 randomizowanych badań jest metaanaliza CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), w której potwierdzono, że leczenie statyną zmniejsza śmiertelność całkowitą o 10%, śmiertelność z przyczyn CV — o 20%, ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych — o 23%, a udarów mózgu — o 17%, przy redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL o każdy 1 mmol/l (40 mg/dl) [5, 11]. Obniżenie ryzyka CV występowało już w pierwszym roku leczenia, niezależnie od wyjściowej wartości cholesterolu frakcji LDL i płci pacjentów. Potwierdzono korzyści z terapii oraz osiągnięcia celu zgodnego



Rycina 1. Tablica ryzyka SCORE – 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji polskiej (źródło [8])

z wytycznymi, przy czym – zgodnie z zasadą: „im niżej, tym lepiej” – lepsze rokowanie osiągnęli pacjenci z mniejszymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL. Udowodniono również bezpieczeństwo terapii u ponad 173 tys. pacjentów leczonych statyną [5, 11]. Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapii hipolipemizującej należy stosować silne statyny, w odpowiednio skutecznych dawkach [3, 5]. Najczęstszymi błędami w leczeniu hipercholesterolemii, zgodnie z opinią ekspertów, jest nihilizm terapeutyczny – stosowanie zbyt małych dawek i preparatów zbyt słabych statyn. Zarówno między poszczególnymi substancjami, jak i ich preparatami występują różnice w zakresie biodostępności, wchłaniania, wiązania z białkami czy sposobu wydalania. Simwastatyna i lowastatyna są prolekami, a pozostałe to substancje aktywne. Wyniki badania SEARCH spowodowały wycofanie rekomendacji amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków

(FDA, *Food and Drug Administration*) dla simwastatyny w dawce 80 mg z powodu ryzyka rozwoju miopatii [5].

Zmniejszanie dawek statyn lub odstawianie tych leków wynika w dużej mierze z obaw o wystąpienie dolegliwości mięśniowych. Tymczasem, zarówno w badaniach randomizowanych, jak i obserwacyjnych, wykazano, że występowanie miopatii podczas terapii statynami jest rzadkie (< 0,1% leczonych pacjentów). Groźnym w skutkach powikłaniem, ale występującym sporadycznie (< 0,01% leczonych statyną), jest rhabdomyoliza prowadząca do uszkodzenia nerek w wyniku uwalniania z mięśni mioglobiny. W przypadku wystąpienia dolegliwości mięśniowych u pacjentów leczonych statynami należy przeprowadzić diagnostykę ich przyczyn, tj. oznaczyć w surowicy krwi marker uszkodzenia komórek mięśniowych, którym jest kinaza kreatynowa (CK, *creatine kinase*). Odstawienie stosowanej dotychczas statyny jest

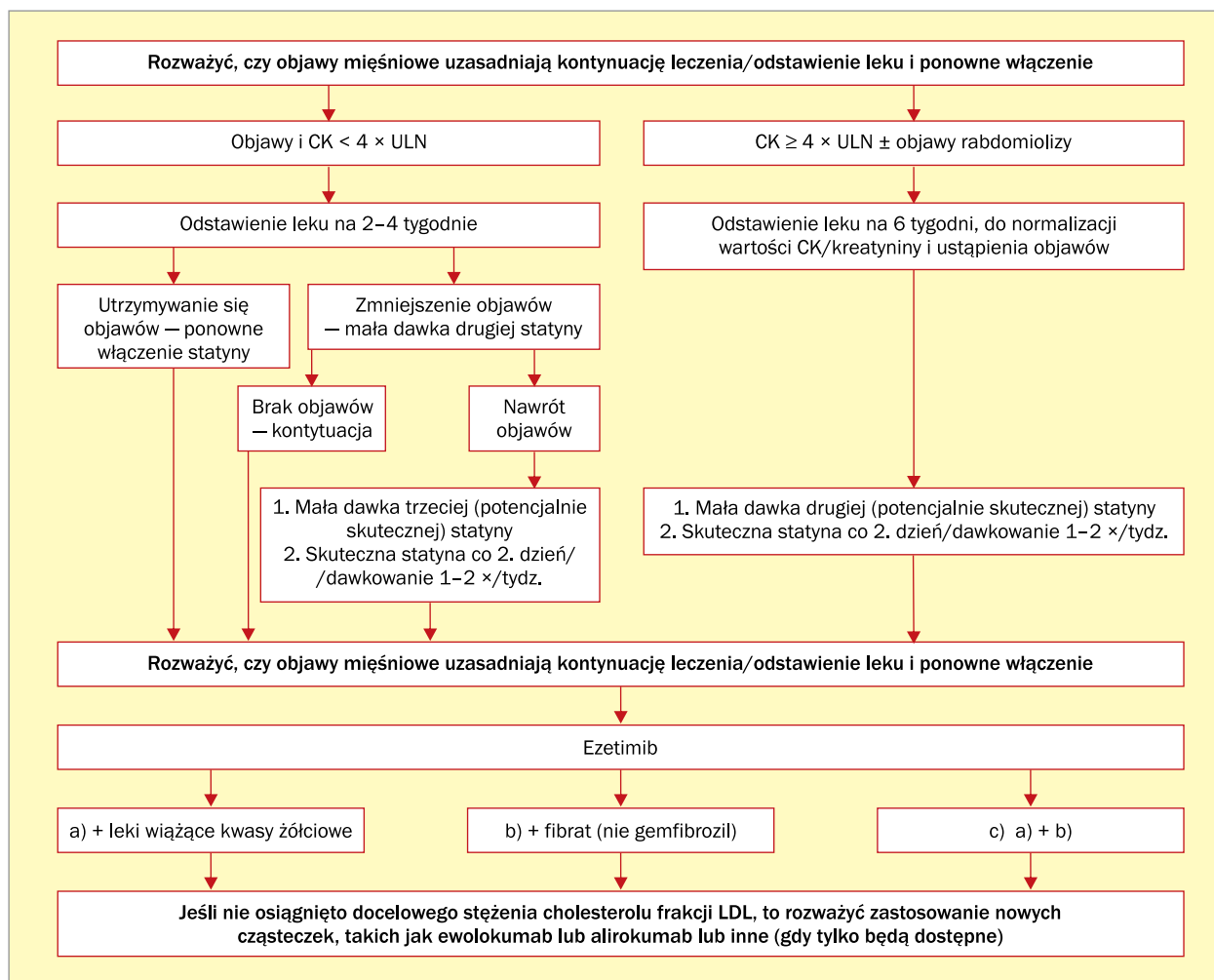
Tabela 1. Strategie interwencji zależnie od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) oraz aktualnego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) (źródło [7])

Łączne ryzyko CV i/lub (SCORE) (docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL)	Stężenie cholesterolu frakcji LDL				
	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	70 do < 100 mg/dl (1,8 do < 2,5 mmol/l)	100 do < 155 mg/dl (2,5 do < 4,0 mmol/l)	155 do < 190 mg/dl (4,0 do < 4,9 mmol/l)	> 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l)
Małe (< 1%) (< 115 mg/dl/ /3,0 mmol/l)	Bez interwencji	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku braku odpowiedniej kontroli
Umiarkowane (≥ 1% do < 5%) (< 115 mg/dl/ /3,0 mmol/l)	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku braku odpowiedniej kontroli	Modyfikacja stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku braku odpowiedniej kontroli	Modyfikacja stylu życia, rozważenie farmakoterapii w przypadku braku odpowiedniej kontroli
Duże (> 5% do < 10%) (< 100 mg/dl/ /2,5 mmol/l) oraz cukrzyca typu 1	Modyfikacja stylu życia, rozważenie farmakoterapii	Modyfikacja stylu życia, rozważenie farmakoterapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii
Bardzo duże (≥ 10%) (< 70 mg/dl/1,8 mmol/l lub, jeśli nie udaje się tego osiągnąć, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o > 50%)	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie terapii

uzasadnione, jeśli aktywności CK podwyższy się 4-krotnie powyżej górnej granicy normy lub aktywność transaminaz wzrośnie 3-krotnie (po potwierdzeniu w kontrolnym oznaczeniu) [12]. W zaleceniach ekspertów podkreślono, że należy powrócić do leczenia po normalizacji wyników badań biochemicznych, stosując inną statynę (ryc. 2).

Stosując statyny, należy w pierwszej kolejności zadbać o ograniczenie wpływu czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza u kobiet, osób w podeszłym wieku i z niską masą ciała), takich jak: niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, upośledzona funkcja nerek lub wątroby, choroba wieloukładowa, jednoczesne przyjmowanie innych leków (w tym: gemfibrozilu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwwgrzybiczych z grupy konazoli, warfaryny, werapamilu, fluoksetyny, inhibitorów proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], amidaronu), produktów leczniczych dostępnych bez recepty lekarskiej lub spożywanie soku grejpfrutowego. Dawka simwastatyny nie powinna przekraczać: 10 mg/dobę w przypadku jednoczesnego stosowania w leczeniu cyklosporyny, danazolu, gemfibrozilu lub innych fibratów (z wyjątkiem fenofibratu); 20 mg/dobę w przypadku jednoczesnego podawania amidaronu lub werapamilu oraz

40 mg/dobę w przypadku jednoczesnego stosowania diltiazemu, a lek nie powinien być stosowany wcale, jeśli pacjent ma w zwyczaju pić sok grejpfrutowy. Najczęściej (5–10% pacjentów leczonych statynami) gdy występują dolegliwości bólowe mięśni, stężenie CK pozostaje niezmienione. Jeżeli obserwuje się niewielki (< 4× powyżej górnej granicy normy) wzrost wartości CK, ale nasilenie objawów jest akceptowane przez pacjenta, to terapię statyną można kontynuować [5, 12]. Jeśli dolegliwości są dokuczliwe, to stosowaną statynę należy zamienić na inną lub zastosować dawkowanie co 2 dni albo nawet 2–3 razy w tygodniu, tak aby osiągnąć docelowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Najniższe ryzyko miopatii występuje w przypadku stosowania rosuwastatyny, co wynika z jej odmiennego metabolizmu. Należy indywidualnie dobierać substancję i jej dawkę, pamiętając o osobniczej zmienności odpowiedzi na leczenie (różnice rzędu 10–70%) tak, by przede wszystkim osiągnąć cel terapii, a następnie kontynuować leczenie w ustalonej dawce. Zgodnie z regułą Roberta podwojenie dawki statyny skutkuje dalszym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o 7%, a najsilniejszym z dostępnych w Polsce leków jest rosuwastatyna zalecana jako lek z wyboru w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego podczas leczenia statynami o mniejszej sile działania [5, 12].



Rycina 2. Algorytm postępowania w przypadku wystąpienia objawów mięśniowych podczas leczenia statyną; CK (*creatine kinase*) – kinaza kreatyny; ULN (*upper limit of normal*) – górna granica normy; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o małej gęstości (przedomniawiano za zgodą z [12])

Jak postępować, jeśli podczas leczenia statyną nie osiąga się celu terapii?

Stężenie cholesterolu w surowicy krwi jest modulowane zarówno przez syntezę wątrobową, jak i absorpcję jelitową. Stopień wchłaniania zwrotnego cholesterolu w rąbku szczoteczki jelit jest cechą osobniczo zmienną i może wynosić 25–80% (średnio 50%). Podczas terapii statyną zmniejszającą wątrobową syntezę cholesterolu w różnym stopniu zwiększa się jego absorpcja jelitowa. Efekt obniżenia w surowicy krwi stężenia cholesterolu frakcji LDL i związana z tym redukcja ryzyka CV może być relatywnie słabiej wyrażona u osób reagujących intensywnym zwiększeniem wchłaniania [13]. Kolejnym sposobem leczenia hipercholesterolemii jest więc ograniczenie wchłaniania cholesterolu z jelit. Udowodniono, że ezetimib zmniejsza wchłanianie cholesterolu o około 50%, powodując – analogicznie do statyn – zwiększenie ekspresji (gęstości)

receptorów dla cholesterolu frakcji LDL na powierzchni hepatocytów. Jego metabolit, glukuronid ezetimibu, jest jeszcze bardziej aktywny – okres półtrwania leku wynosi 22 godziny. W monoterapii ezetimib obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL o 18%, a stężenie triglicerydów – o 8%, natomiast w leczeniu skojarzonym ze statyną powoduje dalsze obniżenie cholesterolu frakcji LDL o 14–25%, triglicerydów zaś – o 7,5–14% oraz podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) o 2–3% [14, 15]. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia statynami i ezetimibem było przedmiotem wielu badań. W najnowszych badaniach porównywano skuteczność leczenia skojarzonego simwastatyną i ezetimibem z monoterapią simwastatyną, atorwastatyną lub rosuwastatyną u 358 chorych na cukrzycę. Z badania wykluczano osoby ze stężeniem triglicerydów zwiększonym ponad 400 mg/dl, aktywnością transaminaz alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) lub asparaginianowej (ASPAT, *aspartate aminotransferase*)

2-krotnie powyżej normy lub stężeniem kreatyniny 3-krotnie przekraczającym wartość prawidłową. Wykazano, że zastosowanie terapii skojarzonej ezetimibem i simwastatyną obniżało stężenie cholesterolu frakcji LDL skuteczniej niż podwojona dawka simwastatyny lub atorwastatyny i było porównywalne z zastosowaniem rosuvastatyny w dawce 10 mg [16]. W badaniu ACTE (*Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia*) porównywano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia pacjentów z grup umiarkowanego/wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka CV rosuvastatyną w dawce 5/10 mg w połączeniu z ezetimibem lub rosuvastatyną w dawce 10/20 mg w monoterapii. Stwierdzono istotnie większą redukcję cholesterolu frakcji LDL podczas terapii skojarzonej rosuvastatyną w dawce 5/10 mg z ezetimibem w porównaniu z monoterapią rosuvastatyną, przy czym docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL osiągnięto u, odpowiednio, 43,8% w porównaniu z 17,5% leczonych ($p < 0,001$) [17]. Podwojenie dawki statyny skutkuje miernym — 6–7-procentowym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL, natomiast wzmocnienie terapii o ezetimib prowadzi do 24-procentowej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL. Podsumowując, w badaniu ACTE podczas stosowania leczenia skojarzonego rosuvastatyną i ezetimibem osiągnano niemal 44-procentową redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL. Natomiast w grupie 469 pacjentów z hipercholesterolemią oraz chorobą niedokrwinną serca lub ekwiwalentem miażdżycy objętych badaniem EXPLORER (*Examination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin*) po 6 tygodniach leczenia 10 mg ezetimibu i 40 mg rosuvastatyny osiągnięto średnie obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do 57 mg/dl oraz do 81,5 mg/dl w grupie leczonej tą samą dawką rosuvastatyny w monoterapii [16, 18]. We wspomnianych badaniach u pacjentów leczonych terapią skojarzoną zaobserwowano istotnie niższe stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). W badaniu GRAVITY (*Gauging the lipid effects of Rosuvastatin plus ezetimibe Versus simvastatin plus ezetimibe Therapy*) porównywano skuteczność terapii ezetimibem z rosuvastatyną w dawkach 10 lub 20 mg z monoterapią simwastatyną w dawkach 40 lub 80 mg. Dowiedziono, że leczenie ezetimibem z rosuvastatyną istotnie obniżało stężenie cholesterolu frakcji LDL, przy czym terapia skojarzona okazała się bardziej skuteczna niż monoterapia statyną, przy podobnych profilach bezpieczeństwa w porównywanych grupach [19].

W badaniu PRECISE-IVUS, przeprowadzonym u 246 Japończyków (kryterium włączenia było stężenie cholesterolu frakcji LDL > 100 mg/dl) w wieku 30–85 lat, leczonych z powodu stabilnej dławicy piersiowej, u których potwierdzono miażdżycę tętnic w ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS, *intravascular ultrasound*), wykazano zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej podczas leczenia skojarzo-

nego statyną i ezetimibem. 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 cholesterolu frakcji LDL zgodne z aktualnymi wytycznymi. W końcowym etapie badania wystąpiła istotna różnica w stężeniu cholesterolu frakcji LDL, które wynosiło 73,3 mg/dl w przypadku stosowania monoterapii i 63,2 mg/dl podczas leczenia skojarzonego ($p < 0,001$) [20]. Udowodniono również istotnie większą redukcję objętości blaszki miażdżycowej oraz zmniejszenie blaszek miażdżycowych u większej liczby pacjentów (78% v. 58%; $p = 0,004$) po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią statyną, przy podobnym profilu wystąpienia działań niepożądanych leków w obu grupach [20]. Pierwszym badaniem dokumentującym wpływ ezetimibu na obniżenie ryzyka CV było badanie SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), którym objęto 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, spośród których 1/3 wymagała leczenia nerkozastępczego. U chorych z grupy przyjmującej 10 mg ezetimibu w połączeniu z 20 mg simwastatyny w czasie 4 lat obserwacji, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, odnotowano o 1/6 mniej poważnych zdarzeń naczyniowych — zawałów serca, udarów mózgu i liczby zabiegów rewaskularyzacji naczyń tętniczych, przy czym podobne zmniejszenie liczby zdarzeń zaobserwowano we wszystkich badanych podgrupach [12, 21]. Przełomowym badaniem dokumentującym większą redukcję liczby incydentów CV podczas leczenia skojarzonego simwastatyną z ezetimibem, w porównaniu z monoterapią simwastatyną, jest IMPROVE-IT [22]. Projekt tego badania powstawał w okresie dominacji simwastatyny zarówno w terapii ambulatoryjnej, jak i w badaniach klinicznych. Celem było przede wszystkim określenie korzyści z terapii skojarzonej i uzyskiwania niższego stężenia cholesterolu frakcji LDL (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, jak wyżej wspomniano, liczne ograniczenia do stosowania simwastatyny oraz relatywna słabość jej działania powodują znaczne ograniczenie zastosowania tego leku zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, zwłaszcza w grupie chorych obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem CV. Programem leczenia przez 6 miesięcy objęto 18 144 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, stosując 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 cholesterolu frakcji LDL (53,7 mg/dl) oraz istotnie większą redukcję częstości tak zwanego złożonego punktu końcowego (tj. zgon z przyczyn CV, zawał serca, niestabilna

Tabela 2. Częstość występowania objawów i schorzeń niepożądanych podczas stosowania terapii skojarzonej (simwastatyna i ezetimib) w porównaniu z monoterapią statyną w badaniu IMPROVE-IT (na podstawie [22])

Działania niepożądane	Simwastatyna	Ezetimib i simwastatyna	Poziom istotności p
ALAT/ASPAT \geq 3-krotność ULN	2,3	2,5	0,43
Cholecystektomia	1,5	1,5	0,96
Schorzenia pęcherzyka żółciowego	3,5	3,1	0,1
Rabdomioliza	0,2	0,1	0,37
Miopatia	0,1	0,1	0,32
Rabdomioliza, miopatia, mialgia i podwyższenie stężenia CK	0,6	0,6	0,64
Rak	10,2	10,2	0,57

ALAT (alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa; ASPAT (aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; ULN (upper limit of normal) – górna granica normy; CK (creatine kinase) – kinaza kreatyny

dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, ponowna rewaskularyzacja [\geq 30 dni od dnia randomizacji] lub udar mózgu niezakończony zgonem) w porównaniu z monoterapią simwastatyną (stężenie cholesterolu frakcji LDL w tej grupie wynosiło 69,5 mg/dl). Częstość występowania objawów niepożądanych oraz chorób nowotworowych w obu grupach była porównywalna (tab. 2). Co więcej, zastosowane leczenie skojarzone spowodowało u większej liczby osób zarówno obniżenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl, jak i stężenia CRP poniżej 2 mg/dl w porównaniu z pacjentami leczonymi simwastatyną (50% v. 29%; $p < 0,001$). Złożony punkt końcowy występował najrzadziej u tych pacjentów z obu grup, którzy osiągnęli docelową wartość cholesterolu frakcji LDL i jednocześnie obniżenie stężenia CRP poniżej 2,0 mg/dl [21]. Wyniki badania potwierdzają słuszność stosowania w terapii hipolipemizującej zasady „im niżej, tym lepiej”, zwracając również uwagę na wartość prognostyczną stężenia CRP w wyodrębnianiu pacjentów o profilu najniższego ryzyka.

Wyjątkową skuteczność intensywnej terapii hipolipemizującej w ograniczaniu ryzyka CV udowodniono w metaanalizie Boekholdta [23]. Analizie poddano 8 badań randomizowanych, w których leczenie hipolipemizujące (statyny) stosowano u ponad 38 tys. chorych. Porównywano częstość występowania incydentów CV w grupach chorych osiągających następujące stężenia cholesterolu frakcji LDL: poniżej 175 mg/dl, 75–100 mg/dl, 50–75 mg/dl oraz mniej niż 50 mg/dl. Osiąganie bardzo niskiego stężenia cholesterolu frakcji LDL, tj. mniej niż 50 mg/dl, wiązało się z największą redukcją częstości występowania incydentów CV [23].

Stosowanie silnych statyn wiąże się z relatywnym wzrostem ryzyka cukrzycy, którą jednak można dobrze kontrolować. Na jeden przypadek cukrzycy przypada zapobieżenie dziewięciu zgonom CV. Zarówno w cukrzycy, jak i stanie przedcukrzycowym pacjent powinien otrzymywać statynę. Można dyskutować, czy w stanach przedcukrzycowych podawać słabą statynę. Dodatkową korzyścią wynikającą z terapii skojarzonej statyną z ezetimibem jest zmniejszenie

hiperinsulinemii i insulinooporności. W pracy Koh i wsp. [24] oceniano ograniczenie hiperinsulinemii i zwiększenie wrażliwości na insulinę podczas leczenia złożonego ezetimibem i simwastatyną. Terapia 10 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu powodowała najbardziej korzystne skutki metaboliczne – wiązała się z obniżeniem stężeń CRP i insuliny oraz zwiększeniem stężenia adiponektyny i wrażliwości na insulinę [24]. Podawanie simwastatyny w dawce 20 mg łącznie z 10 mg ezetimibu obniżało stężenie CRP, lecz nie zmieniało istotnie stężeń insuliny, adiponektyny i insulino-wrażliwości. Leczenie złożone wywoływało jednak bardziej korzystny metabolicznie efekt – monoterapia simwastatyną w dawce 20 mg powodowała zmniejszenie stężenia adiponektyny i insulino-wrażliwości [24]. Korzystne zmiany metaboliczne pod wpływem ezetimibu osiągnano w wielu badaniach klinicznych i przedklinicznych [13, 14].

W Polsce w armamentarium leków obniżających stężenie cholesterolu są dostępne statyny oraz ezetimib. Jedynym dostępnym w Polsce lekiem złożonym o działaniu hipolipemizującym jest obecnie połączenie rosuwastatyny i ezetimibu w dawkach, odpowiednio, 10 mg i 10 mg oraz 20 mg i 10 mg. Dzięki rosuwastatinie jest ograniczana synteza cholesterolu w wątrobie, a ezetimib synergistycznie zmniejsza jego absorpcję jelitową.

Wnioski z wielu randomizowanych badań bardziej przemawiają za stosowaniem terapii skojarzonej statyną z ezetimibem niż za zwiększaniem dawki statyny podawanej w monoterapii. Lipidowy cel terapii może być osiągnięty zarówno podczas stosowania leczenia skojarzonego (osobno podawane statyna i ezetimib), jak i złożonego (dwa leki podawane w jednym preparacie), przy czym połączenie dwóch leków w jednym preparacie znacznie poprawia *compliance* i *adherence*, co przekłada się na lepsze wyniki stosowanej terapii.

Nadrzędnym celem leczenia hipolipemizującego jest zabezpieczenie pacjentów przed incydentami CV, należy zatem wybierać odpowiednio silne leki w umiarkowanych lub dużych dawkach. Autorzy badania IMPROVE-IT postulują, aby – zważywszy na dostępne obecnie wyniki badań – w pierwszej

kolejności zalecać statynę, wybierając optymalną substancję i jej dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku nieosiągnięcia odpowiedniej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL w kolejnej ocenie lipidogramu warto raczej dołączyć ezetimib niż zwiększać dawkę stosowanej statyny. Koniecznym jest osiągnięcie zalecanych przez ekspertów docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL, z dążeniem do osiągnięcia wartości nawet do około 50 mg/dl u pacjentów po przebyciu ostrego incydentu wieńcowego i poniżej 100 mg/dl u osób z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka CV, ponieważ wtedy następuje największa redukcja ryzyka wystąpienia incydentu CV. W terapii skojarzonej dyslipidemii zaleca się również połączenie statyny z fibratem oraz statyny z inhibitorem PCSK-9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*).

Opis przypadku

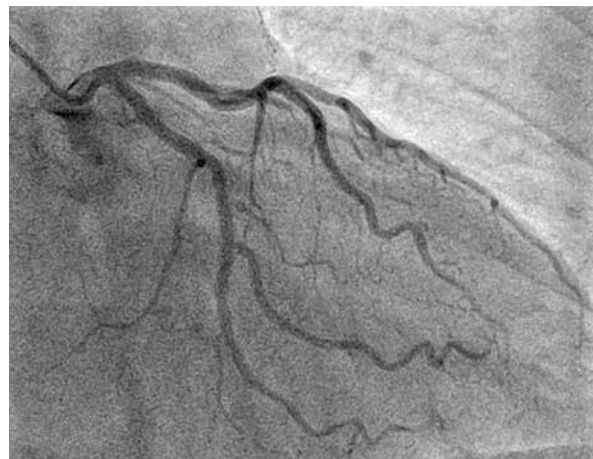
Poniżej przedstawiono przypadek 48-letniego mężczyzny hospitalizowanego z powodu objawów niestabilnej dławicy piersiowej. Pacjent przed 2 laty przebył zawał serca bez uniesienia odcinka ST, podczas którego wykonano przezskórną interwencję wieńcową (PCI *percutaneous coronary intervention*) gałęzi marginalnej z implantacją stentu powlekanego lekiem antyproliferacyjnym (stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło wówczas 157 mg/dl), był to więc chory obciążony bardzo wysokim ryzykiem CV. Stwierdzono u niego także czynniki ryzyka miażdżycy: nadciśnienie tętnicze prawidłowo kontrolowane, palenie tytoniu (zmniejszył liczbę wypalanych papierosów) oraz hipercholesterolemię ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL wynoszącym 122 mg/dl (nieregularnie przyjmował zalecaną wcześniej statynę) (tab. 3).

Markery martwicy miokardium podczas obecnej hospitalizacji nie wykazywały dynamicznych zmian, pozostając poniżej wartości referencyjnej. W badaniu echokardiograficznym nie uwidoczono zaburzeń kurczliwości odcinkowej lewej komory serca, a w wykonanej koronarografii potwierdzono drożność stentu, stwierdzając przyścienne zmiany miażdżycowe w prawej tętnicy wieńcowej oraz most

Tabela 3. Lipidogram

Parametr lipidogramu	Stężenie [mg/dl]
Stężenie cholesterolu całkowitego	179
Stężenie cholesterolu frakcji LDL	122
Stężenie cholesterolu frakcji HDL	35
Stężenie triglicerydów	108

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości



Rycina 3. Brak istotnych zwężeń w koronarografii

mięśniowy nad gałęzią międzykomorową przednią lewej tętnicy wieńcowej i brak istotnych zwężeń (ryc. 3).

Chorego zakwalifikowano do dalszego leczenia zachowawczego. Omówiono z nim konieczność intensyfikacji postępowania niefarmakologicznego w prewencji wtórnej incydentów CV, a przede wszystkim zaprzestania palenia papierosów. W farmakoterapii zastosowano: kwas acetylosalicylowy i klopidogrel (wybór chorego), ramipril w dawce 5 mg oraz karwedilol w dawce 25 mg/dobę. Z powodu nieskutecznego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną

Tabela 4. Odsetek redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) w przypadku zastosowaniu statyn oraz leków złożonych z rosuwastatyną i ezetimibu

Simwastatyna [mg/d.]	Atorwastatyna [mg/d.]	Rosuwastatyna [mg/d.]	Rosuwastatyna + ezetimib [mg/d.]	Odsetek redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (%)
10	-	-	-	20–20
20	10	-	-	30–40
40	20	5–10	-	40–45
-	40	10–20	-	46–50
-	80	20	-	51–55
-	-	40	10 + 10	56–60
-	-	-	20 + 10	61–65

w dawce 20 mg terapia wymagała modyfikacji. U opisanego pacjenta stężenie cholesterolu frakcji LDL należało obniżyć o 50–60%. Wybierając sposób terapii u tego pacjenta, trzeba było zastosować 40 mg rosuwastatyny lub (zgodnie z obniżeniem wartości cholesterolu frakcji LDL w badaniu GRAVITY) skojarzenie rosuwastatyny z ezetimibem (tab. 4) [19]. Ze względu na relatywnie młody wiek chorego i potrzebę ograniczenia ewentualnych skutków metabolicznych potencjalnie długiego leczenia wybrano lek złożony z 10 mg rosuwastatyny i 10 mg ezetimibu. Po modyfikacji leczenia uzyskano ustąpienie dolegliwości.

Podsumowanie

Optymalizacja terapii hipolipemizującej i wytrwałość w jej stosowaniu przekładają się na obniżenie ryzyka CV, na co należy zwracać szczególną uwagę u chorych z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka.

Konflikt interesów

BWK – honoraria za wykłady dla firm: Egis, Krka, MSD, Mylan.

Abstract

Hypercholesterolaemia was the most frequent cardiovascular (CV) risk factor in Poland both in 2002 and 2011, and was diagnosed in 62% of Poles (18 million). Only 8% of patients with hypercholesterolaemia received effective treatment (consistent with current guidelines). According to Polish experts, insufficient effectiveness in achieving treatment goals is caused by using too low doses of statins, choosing the drug with low lipid-lowering activity, short treatment duration, unjustified treatment cessation, and too rare use of combination therapy. Nonpharmacological treatment related to lifestyle modifications play a key role in the management of hypercholesterolaemia. In patients who fail to achieve target low-density lipoprotein (LDL) level despite lifestyle modifications, the drugs of choice are statins. Thus, the second-line treatment of hypercholesterolaemia consists in reducing intestinal absorption of cholesterol. Ezetimibe proved to reduce cholesterol absorption by 50%, leading to increased expression (density) of receptors for LDL cholesterol on the surface of hepatocyte – mechanism of action similar to that of statins. Its metabolite, ezetimibe glucuronate, is more active than the drug itself; therefore, its half-life is 22 hours. Ezetimibe used as monotherapy reduces the level of LDL cholesterol by 18% and triglycerides – by 8%, whereas adding a statin results in additional LDL cholesterol reduction by 14–25%, and triglycerides – by 7.5–14% and high-density lipoprotein (HDL) level increase by 2–3%. Conclusions from many randomized trials suggest the use of combination therapy with a statin and ezetimibe rather than increasing the dose of statin used as monotherapy. Optimisation of lipid-lowering therapy and persistence of the treatment result in cardiovascular risk reduction which is of particular importance in high and very high risk patients.

Key words: hypercholesterolaemia, combination therapy, ezetimibe

(Folia Cardiologica 2015; 10, 6: 428–437)

Piśmiennictwo

1. World Health Organisation Regional Office for Europe. Mortality indicator database: mortality indicators by 67 causes of death, age and sex (HFA-MDB). Aktualizacja: 12.2015. Wersja dostępna online: data.euro.who.int/hfamdb/. 29.12.2015 r.
2. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Polska*. 2013; 71: 381–392.
3. Woźniakowska-Kapłon B., Filipiak K., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*. 2014; 72: 847–853.
4. Mathews R., Wang T.Y., Honeycutt E. i wsp. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am. Heart J.* 2015; 170: 62–69.
5. Woźniakowska-Kapłon B. Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego – jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? *Folia Cardiologica*. 2014; 9: 55–66.
6. Kapłon-Cieślicka A., Filipiak K. Leczenie hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. *Choroby Serca Nacz.* 2015; 12: 240–248.
7. Perk J., Backer G., Gohlke H. i wsp. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiologia Polska*. 2012; 70 (supl. I): S1–S100.
8. Zdrojewski T., Jankowski P., Bandosz P. i wsp. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiologia Polska*. 2015; 73: 958–961.
9. Myśliwiec M., Walczak M., Małecka-Tendera E. i wsp. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: position paper of the Polish Expert Forum. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 173–180.

10. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA inhibitors. *J. Lipid. Res.* 1992; 33: 1569–1582.
11. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. i wsp.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 72 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.
12. Starzyk K., Wożakowska-Kapłon B. Objawy mięśniowe w przebiegu stosowania statyn — fakty, mity, rzeczywistość i stanowiska ekspertów. *Folia Cardiol.* 2015; 10: 354–360.
13. Matthan N.R., Resteghini N., Robertson M. i wsp. Cholesterol absorption and synthesis markers in individuals with and without a CHD event during pravastatin therapy: insights from the PROSPER trial. *J. Lipid. Res.* 2010; 51: 202–209.
14. Piko-Pietkiewicz W., Pasierski T. Ezetimib — inhibitor wchłaniania. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 1434–1441.
15. Wożakowska-Kapłon B., Górczyca-Michota I. Ezetimib — miejsce w terapii zaburzeń lipidowych. *Choroby Serca Nacz.* 2011; 8: 86–93.
16. Le N.A., Tomassini J.E., Tershakovec A.M. i wsp. Effect of Switching From Statin Monotherapy to Ezetimibe/Simvastatin Combination Therapy Compared With Other Intensified Lipid-Lowering Strategies on Lipoprotein Subclasses in Diabetic Patients With Symptomatic Cardiovascular Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4: 1–13.
17. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R. i wsp. 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.
18. Ballantyne C.M., Weiss R., Mocetti T. i wsp. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 673–780.
19. Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Raya J.L. i wsp.; 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.
20. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H. i wsp.; 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. *Int. J. Cardiol.* 2015; 190: 20–25.
21. Baigent C., Landray M.J., Reith C. i wsp.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
22. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. i wsp.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2387–2397.
23. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. i wsp. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 485–494.
24. Koh K.K., Oh P.C., Sakuma I. i wsp. Vascular and metabolic effects of ezetimibe combined with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Int. J. Cardiol.* 2015; 199: 126–131.