

# Jak prowadzić farmakoterapię ezetimibem?

## How to treat patients with ezetimibe?

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

---

■ **Słowa kluczowe:** ezetimib, hipercholesterolemia, przewlekłe zespoły wieńcowe, ryzyko sercowo-naczyniowe.

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

■ **Abstract:** Cardiovascular diseases are the leading cause of deaths in the European Union. To their development often leads too high level of fraction of cholesterol associated with low-density lipoproteins – LDL. Reducing LDL cholesterol to target levels is particularly important in patients at high and very high cardiovascular risk. In the pharmacotherapy of hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are the drugs of first choice. When target LDL cholesterol levels are not achieved, ezetimibe is added to the treatment. It is also used as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia when statin intolerance is found. Ezetimibe is an effective and safe drug which selectively inhibits the absorption of cholesterol and plant sterol derivatives from the gut. Its mechanism of action differs from that of other hypolipemic drugs, which results in an additive, cholesterol-lowering effect. In Poland there are preparations containing only ezetimibe, but also combined drugs, with ezetimibe and statin in one tablet.

---

### ■ Wprowadzenie

Choroby sercowo-naczyniowe, do których zalicza się m.in. ostre i przewlekłe zespoły wieńcowe, udary mózgu i miażdżycę tętnic obwodowych, stanowią główną przyczynę zgonów na obszarze Unii Europejskiej (UE). **W 2016 r. w obrębie 27 państw UE odnotowano 1,68 mln zgonów z powodu chorób układu krążenia** [1,2]. Do rozwoju chorób serca i naczyń prowadzi oprócz czynników genetycznych, niezdrowego stylu życia (palenia wyrobów tytoniowych, diety bogatej w tłuszcze zwierzęce, małej aktywności fizycznej, przewlekłego stresu), także niedostateczna kontrola określonych czynników ryzyka. Spośród nich jednym z najistotniej-

szych jest zbyt wysokie stężenie cholesterolu, szczególnie jego frakcji związanej z lipoproteinami o niskiej gęstości – LDL (ang. *Low Density Lipoproteins*). Cholesterol LDL wykazuje silnie działanie aterogenne (promiażdżycowe) [3-7].

**Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do zalecanych poziomów jest szczególnie ważne u pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego**, ponieważ u nich wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych, mogących prowadzić do przedwczesnego zgonu, jest bardzo wysokie [3-7].

W pracy przedstawiono aktualną strategię terapii hipercholesterolemii w zależności od

oszacowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Skupiono się na roli ezetymibu, leku hamującego wchłanianie cholesterolu oraz steroli roślinnych z jelit, o innym mechanizmie działania od statyn. Wykorzystano aktualne zalecenia z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology* – ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *European Atherosclerosis Society* – EAS) dotyczących terapii dyslipidemii, opublikowanych w 2019 r. [7]. Nawiązano także do aktualnych wytycznych hipertensjologicznych wydanych przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w 2019 r. [8,9].

### ■ Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta i cele leczenia hipercholesterolemii

Pierwszym krokiem w leczeniu większości pacjentów powinna być ocena ich całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jeśli są to osoby:

- bez rozpoznanych schorzeń serca i naczyń krwionośnych;
- bez znacznie nasilonych pojedynczych czynników ryzyka, szczególnie bez:
  - stężenia cholesterolu całkowitego  $> 8$  mmol/l (310 mg/dl),
  - cholesterolu frakcji LDL  $> 4,9$  mmol/l (190 mg/dl),
  - ciśnienia tętniczego krwi  $\geq 180/110$  mmHg,
- bez cukrzycy ze stwierdzonymi powikłaniami narządowymi;
- bez hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *familial hypercholesterolemia* – FH);
- bez chorób nerek.

Do oceny ich ryzyka używa się skali SCORE (ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation*).

Dla populacji Polski można użyć specjalnie zwalidowanej skali nazwanej POL-SCORE, dostępnej na wielu stronach internetowych i w Wytycznych PTNT z 2019 r. [5-10].

W skali SCORE, dzięki której ocenia się ryzyko zgonu z powodu incydentu sercowo-naczy-

niowego w ciągu najbliższych 10 lat, bierze się pod uwagę pięć parametrów (wiek, płeć, status palenia tytoniu, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi).

Na tej podstawie klasyfikuje się chorych do jednej z 4 grup ryzyka:

- bardzo dużego ( $\geq 10\%$ ),
- dużego ( $\geq 5\%$  i  $< 10\%$ ),
- umiarkowanego ( $\geq 1\%$  i  $< 5\%$ ),
- niskiego ( $< 1\%$ ) [5-10].

W przypadku pacjentów obciążonych schorzeniami serca lub naczyń krwionośnych, ze znacznie nasilonymi pojedynczymi czynnikami ryzyka, ze stwierdzoną FH, cukrzycą z powikłaniami narządowymi lub osób z przewlekłą chorobą nerek, nie jest potrzebne użycie skali SCORE. Takich chorych można od razu zaklasyfikować do określonych grup ryzyka, w tym dużego i bardzo dużego. Wymagają oni szczególnie dokładnie prowadzonej opieki lekarskiej [5-10].

W zależności od oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego określa się docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL [5-10]. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz docelowe stężenia tej frakcji cholesterolu przedstawiono w tab. 1.

### ■ Strategia leczenia hipercholesterolemii

Leczenie hipercholesterolemii powinno się opierać na wdrożeniu zdrowego stylu życia (diety z ograniczeniem tłuszczów nasyconych, uwzględniającej spożycie w odpowiednich ilościach produktów pełnoziarnistych, warzyw, owoców i ryb, regularnej aktywności fizycznej, unikania ekspozycji na tytoń w jakiegokolwiek postaci, utrzymywaniu odpowiedniej, należynej masy ciała), ale też w wielu przypadkach na farmakoterapii.

W wytycznych ESC i EAS z 2019 r. podkreślono, że **grupą leków pierwszego rzutu w terapii hipercholesterolemii są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), czyli statyny**. Pacjenci powinni być leczeni silną statyną

**Tabela 1.** Ryzyko sercowo-naczyniowe a docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL

Kategoria ryzyka CV	Kryteria kliniczne danego pacjenta	Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL
<b>Bardzo duże</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba CV udokumentowana klinicznie (przebyty ACS, obecny CCS, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych lub innych tętnic, udar mózgu lub napad TIA, choroba tętnic obwodowych) lub udokumentowana jednoznacznie na podstawie badań obrazowych (istotnie zawężające światło naczyń krwionośnych blaszki miażdżycowe stwierdzone w koronarografii, angio-CT lub w USG tętnic szyjnych)</li> <li>DM ze stwierdzonym uszkodzeniem narządowym (mikroalbuminuria, retinopatia lub neuropatia) lub <math>\geq 3</math> głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (palenie tytoniu, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze), lub DM typu 1 o wczesnym początku (trwająca &gt; 20 lat)</li> <li>FH z chorobą CV na podłożu miażdżycy lub z innym głównym czynnikiem ryzyka</li> <li>ciężka CKD (z eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>wynik w skali SCORE <math>\geq 10\%</math></li> </ul>	< 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$
<b>Duże</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka: szczególnie stężenie TC &gt; 8 mmol/l (310 mg/dl) lub cholesterolu frakcji LDL &gt; 4,9 mmol/l (190 mg/dl), lub BP <math>\geq 180/110</math> mmHg</li> <li>chorzy na DM bez uszkodzeń narządowych (bez mikroalbuminurii, retinopatii lub neuropatii), z DM trwającą <math>\geq 10</math> lat lub z dodatkowym czynnikiem ryzyka</li> <li>FH bez innych głównych czynników ryzyka</li> <li>umiarkowana CKD (z eGFR=30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>wynik w skali SCORE <math>\geq 5\%</math> i &lt; 10%</li> </ul>	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) i zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$
<b>Umiarkowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>młodzi chorzy z DM (&lt; 35. r.ż. z DM typu 1 i &lt; 50. r.ż. z DM typu 2) od &lt; 10 lat, bez innych czynników ryzyka</li> <li>wynik w skali SCORE <math>\geq 1\%</math> i &lt; 5%</li> </ul>	< 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)
<b>Małe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wynik w skali SCORE &lt; 1%</li> </ul>	< 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)

**ACS** – ostry zespół wieńcowy (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa), **BP** – ciśnienie tętnicze krwi, **CCS** – przewlekły zespół wieńcowy, **CKD** – przewlekła choroba nerek, **CV** – sercowo-naczyniowe, **CT** – tomografia komputerowa, **DM** – cukrzyca, **eGFR** – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, **FH** – hipercholesterolemia rodzinna, **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości, **SCORE** – skala *Systematic Coronary Risk Evaluation*, **TIA** – napad przemijającego niedokrwienia mózgu, **TC** – cholesterol całkowity, **USG** – ultrasonografia.

Opracowano na podstawie [5-7].

w maksymalnie tolerowanej dawce, ponieważ dzięki takiej terapii bardzo często można uzyskać docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL.

Statyny to leki dobrze przebadane, bezpieczne i wykazujące dodatkowe, korzystne działania plejotropowe (gr. *pleion* – więcej, *tropos* – sposób, metoda) [5-9,11,12].

Jeśli mimo intensyfikacji terapii statynami nie osiąga się wartości docelowych cholesterolu frakcji LDL, należy rozważyć **skojarzenie statyn z lekiem działającym w innym mechanizmie** (hamującym wchłanianie cholesterolu z jelit) – **ezetymibem**.

Dzięki wykorzystaniu dwóch leków uzyskuje się dodatkowe obniżenie cholesterolu frakcji LDL (działanie addycyjne) [5-9,13,14].

W prewencji wtórnej, szczególnie u pacjentów, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy i nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce, a także ezetymibu, należy rozważyć  **dodanie do leczenia jednego z inhibitorów PCSK9 (inhibitora konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9)**, niezwłocznie po tym zdarzeniu [5-9]. Barięą dla włączania do terapii inhibitorów PCSK9 w Polsce jest ich wysoka cena. Są one refundowane tylko dla pacjentów spełniających określone wymagania opisane w programach lekowych, realizowanych przez wybrane ośrodki. W związku z tym inhibitory PCSK9 są wciąż rzadko stosowane u polskich pacjentów [15-18].

W tab. 2 przedstawiono informacje dotyczące stosowania ezetymibu zawarte w wytycznych ESC i EAS z 2019 r., podkreślające duże znaczenie tego leku w terapii pacjentów kardiologicznych.

## **Ezetymib – charakterystyka i zasady stosowania leku**

### **Działanie**

Mechanizm działania ezetymibu polega na wybiórczym hamowaniu wychwytu cholesterolu i steroli roślinnych pochodzących z pożywienia z rąbka szczoteczki jelit, poprzez interak-

cję z nośnikiem steroli, białkiem typu 1 podobnym do białka Niemanna i Picka C1 (ang. *Niemann-Pick C1-like protein* – NPC1L1).

Ezetymib nie wpływa na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Hamując wchłanianie cholesterolu, ezetymib zmniejsza ilość tej substancji docierającej do wątroby. W efekcie dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów dla LDL (LDL-R) i do wzrostu wychwytu cząstek cholesterolu frakcji LDL z krwi.

Ezetymib **istotnie obniża stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, apolipoproteiny B, triglicerydów**, a także prowadzi do **podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości** (ang. *High Density Lipoproteins* – HDL), o kardioprotekcyjnym działaniu [5-7,19-23].

### **Farmakokinetyka**

Ezetymib z przewodu pokarmowego wchłaniany jest szybko i w dużym odsetku sprzęgany do czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetymibu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu wiążą się w bardzo dużym stopniu z białkami osocza. 80–90% całkowitego stężenia leku w osoczu stanowi glukuronian ezetymibu, a 10–20% – ezetymib. Wydalenie ezetymibu i jego metabolitu następuje głównie z kałem oraz w mniejszym stopniu z moczem. Niewydolność nerek, łagodna niewydolność wątroby lub podeszły wiek nie zmieniają istotnie parametrów farmakokinetycznych leku [5-7,19-23].

### **Dawkowanie**

**Zalecaną dawkę ezetymibu (10 mg leku/dobę) można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.** Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu płci ani rasy na farmakokinetykę ezetymibu. W przypadku równoległego stosowania leków wiążących kwasy żółciowe ezetymib powinien być przyjmowany co najmniej 2 godziny przed podaniem leku z tej grupy lub 4 godziny po jego podaniu [5-7,19-23].

**Tabela 2.** Zalecenia dotyczące zastosowania ezetymibu według wytycznych ESC i EAS omawiających terapię zaburzeń lipidowych z 2019 r.

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Jeżeli przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce nie osiąga się docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, zalecane jest dołączenie do statyny ezetymibu.	I	B
W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV, ale bez FH, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9.	IIb	C
W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecane jest dołączenie inhibitora PCSK9.	I	A
U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka CV, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecane jest dołączenie inhibitora PCSK9.	I	C
Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce, należy rozważyć zastosowanie ezetymibu.	IIa	C
Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce, można także rozważyć dodanie do ezetymibu inhibitora PCSK9.	IIb	C

**CV** – sercowo-naczyniowy, **FH** – hipercholesterolemia rodzinna, **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości, **PCSK9** – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9.

**I** – zaleca się, **IIa** – należy rozważyć, **IIb** – można rozważyć, **III** – nie zaleca się.

**Poziom A** – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz,

**poziom B** – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez

randomizacji, **poziom C** – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań, z badań retrospektywnych lub z rejestrów.

## Wyniki badań

W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych, opublikowanej w 2009 r., obejmującej dużą grupę – 2722 pacjentów, wykazano zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 18,6% w grupie leczonej ezetymibem w porównaniu do osób otrzymujących placebo. W grupie otrzymującej ezetymib odnotowano ponadto istotne zwiększenie stężenia działającego ochronnie cholesterolu frakcji HDL (o 3,0%),

zmniejszenie stężenia trójglicerydów (o 8,1%) oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (o 13,5%) w porównaniu do placebo.

W innej metaanalizie randomizowanych badań klinicznych, opublikowanej w 2007 r., stwierdzono, że u pacjentów z hipercholesterolemią dodanie ezetymibu do leczenia statynami zmniejszyło stężenie cholesterolu frakcji LDL o dodatkowe 23,6% i cholesterolu całkowitego o 16,1% w porównaniu z placebo. Jednoczesne podawanie

ezetymibu z inhibitorami PCSK9 również przynosi dodatkowy, korzystny efekt [5-7, 19-25].

Korzystny wpływ ezetymibu potwierdzają także badania genetyczne mutacji białka NPC1L1. Stwierdzono, że naturalnie występujące mutacje, inaktywujące to właśnie białko, zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu i obniżają ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca [7,26–28].

### Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania ezetymibu, przedstawione w charakterystykach produktów leczniczych zawierających tę substancję, obejmują:

- pierwotną hipercholesterolemię;
- hipercholesterolemię rodzinną heterozygotyczną i homozygotyczną;
- sitosterolemię homozygotyczną;
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie w terapii skojarzonej ze statyną [5-7,19-23].

### Przeciwwskazania do stosowania

Przeciwwskazania do stosowania ezetymibu to:

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik danego preparatu;
- okres ciąży i laktacji;
- czynna, aktywna choroba wątroby lub niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy krwi.

Lek nie należy do induktorów cytochromu P-450 [5-7,19-23].

### Działania niepożądane

Działania niepożądane ezetymibu są zazwyczaj łagodne i przemijające. Obejmują w przypadku monoterapii ezetymibem przede wszystkim bóle brzucha, biegunkę, wzdęcia lub uczucie zmęczenia.

Stosowanie leku w skojarzeniu ze statynami może powodować bóle głowy, bóle mięśniowe, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątro-

bowych w surowicy krwi; wynikają one w dużej mierze z typowych skutków ubocznych inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

W przypadku przedawkowania ezetymibu stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące [5-7,19-23].

### Dostępność leku w Polsce

W Polsce dostępne są preparaty zawierające w swoim składzie sam ezetymib, ale też leki łączone:

- z ezetymibem i atorwastatyną lub
- ezetymibem oraz rosuwastatyną w jednej tabletkce.

Część preparatów ezetymibu jest refundowana w przypadku hipercholesterolemii ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej [29,30].

Część preparatów łączonych ezetymibu i rosuwastatyny jest refundowana w ramach zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym i w leczeniu substytucyjnym hipercholesterolemii pierwotnej. Preparaty łączone atorwastatyny i ezetymibu nie podlegają aktualnie w Polsce refundacji [29,30].

### ■ Podsumowanie

Ezetymib jest jednym z ważnych leków stosowanych w terapii hipercholesterolemii. Należy do selektywnych inhibitorów wchłaniania cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych z jelit.

Jest lekiem bezpiecznym, skutecznym i wygodnym w użyciu (może być stosowany o dowolnej porze dnia, niezależnie od przyjmowanych posiłków).

Ezetymib często jest dołączany do statyn, gdy docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL nie jest osiągnięte przy użyciu samych inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Może być także stosowany w monoterapii, gdy statyny nie są przez danego pacjenta tolerowane.

W Polsce dostępne są preparaty zawierające w swoim składzie sam ezetymib, ale też leki łączone, z ezetymibem i atorwastatyną lub ezetymibem oraz rosuwastatyną w jednej tabletkie. © P

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa  
janwpeksa@gmail.com  
Nadesłano: 23-07-2021

#### Piśmiennictwo:

1. Eurostat. Cardiovascular diseases statistics. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics) [dostęp: 21.07.2021].
2. Eurostat. Causes of death - diseases of the circulatory system, residents, 2017. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes\\_of\\_death\\_%E2%80%94\\_diseases\\_of\\_the\\_circulatory\\_system,\\_residents,\\_2017\\_Health20.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%94_diseases_of_the_circulatory_system,_residents,_2017_Health20.png) [dostęp: 21.07.2021].
3. Walden R, Tomlinson B. Cardiovascular Disease. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22593934/> [dostęp: 21.07.2021].
4. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des.* 2019;25(38):4063-84.
5. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych. *Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika.* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.3>. [dostęp: 21.07.2021].
6. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W. Hipercholesterolemia. *Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika.* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.4.1>. [dostęp: 21.07.2021].
7. 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):111-88.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
9. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnieniologia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019;5(1):1-86.
10. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P, et al. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski [A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population]. *Kardiol Pol.* 2015;73(10):958-61.
11. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43.
12. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, et al. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(5):554-62.
13. Harris M, Davis W, Brown WW. Ezetimibe. *Drugs Today (Barc).* 2003;39(4):229-47.
14. Kater AL, Batista MC, Ferreira SR. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:34.
15. Chyziak M. Nowe możliwości terapeutyczne PCSK9 dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. *Termedia.* <https://www.termedia.pl/poz/Nowe-mozliwosci-terapeutyczne-PCSK9-dla-pacjentow-bardzo-wysokiego-ryzyka-sercowo-naczyniowego,40591.html> [dostęp: 21.07.2021].
16. Banach M, Kurzyńska E. Lekarze powinni aktywnie poszukiwać pacjentów do programu z inhibitorami PCSK9. *Puls Medycyny.* <https://pulsmedycyny.pl/lekarze-powinni-aktywnie-poszukiwac-pacjentow-do-programu-z-inhibitorami-pcsk9-1104318> [dostęp: 21.07.2021].
17. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 46/2020 z dnia 6 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/rekomendacja-prezesa-praluent-alirokumab/> [dostęp: 21.07.2021].
18. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 146/2020 z dnia 6 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przeżytych zawałach, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/opinia-agencji-repatha-ewolokumab/> [dostęp: 21.07.2021].
19. Sizar O, Nasserredin A, Talati R. Ezetimibe. [Updated 2021 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/> [dostęp: 21.07.2021].
20. Ezetymib. Opis substancji. *Medycyna praktyczna. Indeks leków.* <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=5610> [dostęp: 21.07.2021].
21. Darkes MJ, Poole RM, Go LA. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(1):67-76; discussion 77-8.
22. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD012502.
23. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(5):467-94.
24. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265:568-80.
25. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(8):2009-26.
26. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2072-82.
27. Cohen JC, Pertsemlidis A, Fahmi S, et al. Multiple rare variants in NPC1L1 associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(6):1810-15.
28. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Niemann-Pick C1Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem.* 2016;23:983-9.
29. Ezetymib. Preparaty zawierające lek. *Medycyna praktyczna. Indeks leków.* <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4466> [dostęp: 21.07.2021].
30. Preparaty zawierające substancję czynną Ezetimibe (Ezetymib) - droga podania doustna. <https://www.lekinfo24.pl/opis-leku/l,ezetimibe-ezetymib,dp,doustna,mnid,717.html> [dostęp: 21.07.2021].