

Atorwastatyna i ezetymib – skuteczne połączenie w terapii dyslipidemii

Atorvastatin and ezetimibe – effective combination therapy for dyslipidemia

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

¹Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

²Oddział Kliniczny Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego,

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

ORCID: 0000-0001-5474-6439

Nr art. Lek.202210.04

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

■ **Streszczenie:** Bardzo dobrą opcją terapeutyczną w terapii hipercholesterolemii jest zastosowanie preparatów złożonych. Zawierają one w jednej tabletku inhibitor reduktazy HMG-CoA, np. atorwastatynę oraz lek wybiórczo hamujący wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych z jelit – ezetymib. Takie leczenie może być wdrożone u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią, hipercholesterolemią rodzinną lub mieszaną hiperlipidemią, gdy schorzenia te są kontrolowane za pomocą atorwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych preparatów, w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym. Preparat łączony zawierający atorwastatynę i ezetymib stosuje się 1 x/dobę, o dowolnej porze. Jest to lek najczęściej bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Możliwe działania niepożądane wynikają głównie z ewentualnych efektów ubocznych stosowania statyn.

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

■ **Abstract:** A good therapeutic option in hypercholesterolemia is the use of combination preparations containing an HMG-CoA reductase inhibitor, such as atorvastatin, and a drug that selectively inhibits the absorption of cholesterol and plant sterol derivatives from the gut - ezetimibe - in a single tablet. Such treatment can be implemented in adults with primary hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia, which is already controlled with atorvastatin and ezetimibe as separate preparations, at the same doses as in the combination preparation. The preparation is administered 1x /day at any time, day. It is mostly a safe drug and well tolerated by patients. Possible side effects are mainly due to possible side effects of statins.

■ Wprowadzenie

Choroby układu krążenia, wynikające ze schorzeń tętnic doprowadzających krew do narządów takich jak mięsień sercowy, mózg, nerki, kończyny dolne, **często są efektem procesów miażdżycowych obejmujących ściany tych naczyń**. Do czynników o największym znaczeniu w pato-

genezie miażdżycy (ang. *atherosclerosis*) należy hipercholesterolemia. **Szczególnie groźne dla zdrowia jest podwyższenie poziomu frakcji cholesterolu związanego z lipoproteinami o niskiej gęstości** (ang. *low-density lipoproteins* – LDL). Ze względu na swoje aterogenne działanie frakcja ta bywa potocznie nazywana „złym

cholesterolem". Z kolei frakcja cholesterolu związana z lipoproteinami o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoproteins* – HDL) ze względu na swoje kardio- i wazoprotekcyjne działanie określana jest mianem „dobrego cholesterolu” [1-10].

W pracy omówiono jedną z możliwych opcji terapeutycznych w przypadku stwierdzonej dyslipidemii (zaburzeń gospodarki lipidowej), do których zaliczana jest hipercholesterolemia. Rozwiązaniem jest **zastosowanie jednego z leków złożonych** (ang. *single-pill combinations* – SPC). Leki te zawierają w jednej tabletkie dwie substancje hipolipemizujące, działające w różnych mechanizmach: statynę – np. atorwastatynę – oraz ezetymib.

■ Mechanizm działania atorwastatyny

Atorwastatyna jest jedną ze **statyn**. Są to **leki obniżające stężenie cholesterolu endogenne produkowanego w organizmie**. Najważniejsze elementy związane z mechanizmem działania atorwastatyny, a także zasady terapii tym lekiem są następujące:

- **lek jest syntetycznym, wybiórczym inhibitorem enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo koenzymu A (HMG-CoA)**. Hamuje konwersję HMG-CoA do prekursora steroli (mewalonianu) i dzięki temu obniża stężenie cholesterolu w hepatocytach. Efektem jest zwiększenie ekspresji receptorów dla cząstek LDL (ang. *up regulation*) i wychwyt tej frakcji lipoprotein z krwi;
- **atorwastatyna w bardzo dużym stopniu (w 95–99%) wchłania się z przewodu pokarmowego i następnie podlega efektowi tzw. pierwszego przejścia w wątrobie** (eliminacji leku przed jego dostaniem się do krążenia ogólnoustrojowego na drodze procesów metabolicznych przebiegających w wątrobie). **Lek jest metabolizowany przez cytochrom CYP3A4** do różnych związków, które są następnie dalej przekształcane na drodze glukuronidacji (łączenia z kwasem glukuronowym);
- czas, po którym jest obserwowane stężenie maksymalne leku (t_{max}), wynosi ok. 1–2 go-

dzin. **Około 70% stwierdzanej we krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynika z działania czynnych metabolitów atorwastatyny**. Z tego względu, mimo że **biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) atorwastatyny wynosi 14 godzin, to działanie hamujące aktywność HMG-CoA utrzymuje się przez 20–30 godzin** (daje to możliwość dawkowania leku 1 x/dobę). Lek i jego metabolity są w 98% wydalane z żółcią;

- zostało wykazane, że terapia atorwastatyną w zależności od stosowanej dawki (10–80 mg leku/dobę) i odpowiedzi pacjenta na leczenie prowadzi do:
 - **zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu w surowicy krwi o 30–46%,**
 - **obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o 41–61%,**
 - **zmniejszenia stężenia triglicerydów o 14–33%,**
 - **zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL;**
- istotne obniżenie stężenia aterogennej frakcji cholesterolu – LDL w surowicy krwi:
 - **jest widoczne po ok. 2 tygodniach** stosowanej farmakoterapii,
 - **maksymalny efekt działania występuje po 4 tygodniach przyjmowania leku i utrzymuje się podczas dalszego leczenia;**
- zaprzestanie podawania leku prowadzi do powrotu stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości stwierdzanych przed leczeniem [11-15].

■ Mechanizm działania ezetymibu

Ezetymib jest również lekiem hipolipemizującym, jednak o zupełnie innym mechanizmie działania niż wspomniana we wcześniejszym rozdziale statyna. **Zastosowanie statyny oraz ezetymibu daje addytywny efekt w redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi**. Najważniejsze elementy związane z mechanizmem działania ezetymibu, a także zasadami terapii tym lekiem są następujące:

- **lek wiąże się z rąbkiem szczoteczko-
wym jelita cienkiego i wybiórczo hamu-
je wchłanianie cholesterolu i pochod-
nych steroli roślinnych (pochodzących
z pożywienia) z jelit.** Skutkuje to zmniej-
szeniem ilości cholesterolu transportowa-
nego do wątroby. Przyjmowanie leku nie ma
wpływu na stężenie witamin rozpuszczalnych
w tłuszczach ani nie zaburza wytwarzania
hormonów steroidowych kory nadnerczy;
- **z przewodu pokarmowego lek wchłania
się szybko.** W znacznym stopniu jest sprzę-
gany do czynnego farmakologicznie glukuro-
nianu ezetymibu;
- czas, po którym jest obserwowane stężenie
maksymalne leku (t_{max}), dla glukuronianu eze-
tymibu wynosi 1–2 godziny; t_{max} dla ezetymibu
wynosi 4–12 godzin. Ezetymib i glukuronian eze-
tymibu wiążą się z białkami osocza odpowiednio
w ok. 99% i 90%. **Na dostępność biologiczną
ezetymibu nie ma wpływu przyjmowanie
go jednocześnie z posiłkiem** (niezależnie od
zawartości tłuszczu w posiłku);
- zostało wykazane, że zastosowanie w terapii
ezetymibu (10 mg leku/dobę) prowadzi do:
 - **zmniejszenia stężenia całkowitego cho-
lesterolu w surowicy krwi o ok. 13%,**
 - **zmniejszenia stężenia cholesterolu
frakcji LDL o około 19%,**
 - **zmniejszenia stężenia triglicerydów
o ok. 8%,**
 - **zwiększenia stężenia cholesterolu
frakcji HDL o ok. 3%;**
- **biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) eze-
tymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi
ok. 22 godzin** (daje to możliwość dawkowa-
nia leku 1 x/dobę). Wydalenie leku następuje
głównie z kałem (w 78%), w mniejszym stop-
niu z moczem (11%) [16-20].

**Wskazania do zastosowania
połączenia atorwastatyny z ezetymibem**
Aktualnie w Polsce dostępnych jest kilka
preparatów SPC zawierających inhibitor re-

duktazy HMG-CoA oraz ezetymib w jednej
tabletkie. **Wskazania do terapii tymi prepa-
ratami obejmuje** leczenie wspomagające, sko-
jarzone z odpowiednią dietą osób dorosłych z:

- **pierwotną hipercholesterolemią,**
- **hipercholesterolemią rodzinną – hete-
rozygotyczną i homozygotyczną,**
- **mieszaną hiperlipidemią.**

Hipercholesterolemia powinna być już kon-
trolowana za pomocą atorwastatyny i ezetymibu
stosowanych w postaci odrębnych preparatów,
w takich samych dawkach jak w preparacie złożo-
nym. **Lek złożony podaje się 1 x/dobę, o do-
wolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.**

Inne ważne aspekty odnoszące się do terapii
hipercholesterolemii omawianym SPC to:

- **zmiany dawkowania powinny być wpro-
wadzane przy zastosowaniu atorwasta-
tyny i ezetymibu w postaci odrębnych
preparatów.** Jest to szczególnie ważne na
początku terapii. Najpierw włącza się do le-
czenia atorwastatynę. Następnie, gdy u pa-
cjenta nie obserwuje się spodziewanej korzy-
ści w postaci obniżenia stężenia cholesterolu
frakcji LDL w surowicy krwi, zwiększa się jej
dawkę. Kolejnym krokiem jest dołączenie
ezetymibu; **nie ma konieczności dostoso-
wania dawki u osób w podeszłym wie-
ku lub z zaburzeniem czynności nerek**
(zarówno ezetymib, jak i atorwastatyna są
metabolizowane głównie w wątrobie);
- **nie zaleca się stosowania leku u pacjen-
tów z umiarkowaną lub ciężką niewy-
dolnością wątroby;**
- **nie określono bezpieczeństwa i skuteczno-
ści stosowania u dzieci i młodzieży.** Według
charakterystyk poszczególnych preparatów lecz-
niczych określono, że preparaty są przystoso-
wane do leczenia osób dorosłych [21-26].

**Przeciwwskazania do zastosowania
połączenia atorwastatyny z ezetymibem**
Przeciwwskazania do zastosowania omawianego
SPC to:

- **nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;**
- **czynna choroba wątroby** lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz) w surowicy krwi, przekraczające 3-krotnie górną granicę normy;
- **cięża;**
- **okres karmienia piersią.**

Lek nie powinien być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie korzystają ze skutecznych metod antykoncepcji [21-26].

Statyny, w tym omawiana w pracy atorwastatyna, są najczęściej lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi przez pacjentów. Wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy krwi występuje zaledwie u 0,5–2% przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA pacjentów, a miopatia u < 0,2% chorych poddawanych terapii [11-14,26].

■ Profil pacjentów, którzy mogą być poddani terapii

Pomimo stwierdzonej skuteczności oraz dużego bezpieczeństwa stosowania statyn, wielu chorych nie osiąga zalecanych celów (określanych za pomocą docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL). Na przykład w przypadku pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i pożądane jest zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$, a dla pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) i pożądane jest zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$. Tacy właśnie chorzy powinni być głównymi odbiorcami leków z grupy SPC zawierających w jednej tabletkce atorwastatynę i ezetymib.

W 2003 r. w czasopiśmie *Circulation* Ballantyne CM i wsp. opublikowali wyniki podwójnie zaślepionego badania obejmującego **628 pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (3,75–6,47 mmol/l [145–250 mg/dl]) oraz bez bardzo wysokie-**

go poziomu trójglicerydów ($\leq 3,95$ mmol/l [≤ 350 mg/dl])), których losowo przydzielono do otrzymywania przez 12 tygodni jednej z następujących opcji leczniczych:

- **ezetymib** (10 mg/dobę);
- **atorwastatynę** (10, 20, 40 lub 80 mg/dobę);
- **ezetymib (10 mg) w połączeniu z atorwastatyną** (10, 20, 40 lub 80 mg/dobę);
- **placebo.**

Ocenianym pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL dla grupy leczonej ezetymibem i atorwastatyną w porównaniu z grupą leczoną atorwastatyną. Stwierdzono, że łączne zastosowanie ezetymibu i atorwastatyny istotnie ($p < 0,01$) poprawiło profil lipidowy pacjentów. **Jednoczesne stosowanie ezetymibu, dołączonego do atorwastatyny, zapewniło znaczące dodatkowe:**

- **zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 12%;**
- **zmniejszenie stężenia triglicerydów o 8%;**
- **zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 3%;**
- **zmniejszenie stężenia białka hs-CRP (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*) o 10% w porównaniu z pacjentami leczonymi samą atorwastatyną.**

Ponadto w badaniu stwierdzono, że atorwastatyna podawana łącznie z ezetymibem była dobrze tolerowana, z profilem bezpieczeństwa podobnym do samej atorwastatyny oraz do placebo. Na podstawie wyników przywołanego badania można wyciągnąć wniosek, że **komplementarne działanie ezetymibu i atorwastatyny stanowi dobrze tolerowaną i wysoce skuteczną opcję leczenia pacjentów z hipercholesterolemią** [23].

W 2018 r. w czasopiśmie *Lipids in Health and Disease* Ai C. i wsp. opublikowali wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy, w którym porównano efekt terapii skojarzonej i monoterapii ezetymibem oraz atorwastatyną, stosowanych w różnych dawkach. Do metaanalizy włączono łącznie 17 badań. **W porównaniu z monoterapią za**

pomocą atorwastatyny stwierdzono ogólną skuteczność terapii skojarzonej na poziomie:

- **obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL (MD [różnica średnia] = -15,38%, 95% CI [przedział ufności] = -16,17%; -14,60%; I² [heterogeniczność badań] = 26,2%, n [liczba badań] = 17);**
- **zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego (MD = -9,51%, 95% CI = -10,28%; -8,74%; I² = 33,7%, n = 17);**
- **zmniejszenia stężenia trójglicerydów (MD = -6,42%, 95% CI = -7,78%; -5,06%; I² = 0%, n = 15);**
- **zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL (MD = 0,95%, 95% CI = 0,34%; 1,57%; I² = 0%, n = 17).**

Można zauważyć, że ogólna **skuteczność terapii skojarzonej ezetymibu i atorwastatyny w zakresie obniżenia cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów była istotnie większa niż skuteczność monoterapii atorwastatyną [24].**

■ Podsumowanie

Bardzo dobrą opcją terapeutyczną w hipercholesterolemii jest **zastosowanie preparatów złożonych zawierających w jednej tablecie inhibitor reduktazy HMG-CoA, np. atorwastatynę, oraz lek wybiórczo hamujący wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroidów roślinnych z jelit – ezetymib.**

Takie leczenie może być wdrożone w połączeniu z dietą, **u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią, hipercholesterolemią rodzinną lub mieszaną hiperlipidemią, która jest już kontrolowana za pomocą atorwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych preparatów**, w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym. Preparat stosuje się 1 x/ dobę o dowolnej porze. Najczęściej jest lekiem bezpiecznym, a możliwe działania niepożądane wynikają głównie z ewentualnych efektów ubocznych stosowania statyn. © P

Artykuł opublikowano w „Gabiniecie Prywatnym” nr 4/2022.

Piśmiennictwo:

1. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W, *et al.* Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych. Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.3>. [dostęp: 18.08.2022].
2. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W, *et al.* Hipercholesterolemia. Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.4.1>. [dostęp: 18.08.2022].
3. Budaj A, Bednarz B, Leśniak W. Ostre zespoły wieńcowe (OZW). Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.2>. [dostęp: 18.08.2022].
4. Niewiński P, Pasierski T, Banasiak W, *et al.* Typowy przewlekły zespół wieńcowy. Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.1.1>. [dostęp: 18.08.2022].
5. Członkowska A, Niewada M. Udar mózgu. Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.29>. [dostęp: 18.08.2022].
6. Frolow M, Leśniak W, Bodzoń W. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych. Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1>. [dostęp: 18.08.2022].
7. 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.
8. Herman P. Cholesterol i triglicerydy – panel lipidowy. Medycyna praktyczna dla pacjentów. <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/103924,cholesterol-i-triglicerydy-panel-lipidowy> [dostęp: 18.08.2022].
9. Cybulska B, Szostak-Węgierek D. Miazdzyca: objawy, przyczyny i leczenie. Medycyna praktyczna dla pacjentów. <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/informacje/definicja/54556,miazdzyca> [dostęp: 18.08.2022].
10. Libby P, Buring JE, Badimon L, *et al.* Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.
11. Atorwastatyna (atorvastatin). Medycyna praktyczna. Indeks leków. <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=93> [dostęp: 18.08.2022].
12. Charakterystyki preparatów zawierających atorwastatynę [dostęp: 18.08.2022].
13. McIver LA, Siddique MS. Atorvastatin. [Updated 2022 May 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/> [dostęp: 18.08.2022].
14. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2001;61(12):1835-81.
15. Rubba P. Effects of atorvastatin on the different phases of atherogenesis. *Drugs.* 2007;67 Suppl 1:17-27.
16. Ezetymib (ezetimibe). Medycyna praktyczna. Indeks leków. <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=5610> [dostęp: 18.08.2022].
17. Charakterystyki preparatów zawierających ezetymib [dostęp: 18.08.2022].
18. Sizar O, Nasserredin A, Talati R. Ezetimibe. [Updated 2022 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/>
19. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2003;23(11):1463-74.
20. Darkes MJ, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(1):67-76.
21. Atorwastatyna + ezetymib. Medycyna praktyczna. Indeks leków. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=5233> [dostęp: 18.08.2022].
22. Charakterystyki preparatów zawierających atorwastatynę i ezetymib [dostęp: 18.08.2022].
23. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, *et al.* Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409-15.
24. Ai C, Zhang S, He Q, Shi J. Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):239.
25. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, *et al.* Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETIA in the ELDerly [ZETELD] study). *Am J Cardiol.* 2010;105(5):656-63.
26. Ferreira AM, Marques da Silva P. Defining the Place of Ezetimibe/Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):169-81.