

Dr n. med. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała  
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

# Połączenie ezetymibu i rosuwastatyny w leczeniu zaburzeń lipidowych w praktyce lekarza rodzinnego

---

*The combination of ezetimibe and rosuvastatin in the treatment of dyslipidemia in general practitioner's clinical practice*

### Summary

Cardiovascular diseases have been one of the main causes of morbidity and mortality in the Polish population for many years. Among the many modifiable risk factors for cardiovascular disease, one of the most common is dyslipidemia. In the treatment of patients with hypercholesterolemia, the most important role is played by non-pharmacological procedures aimed at lifestyle changes and pharmacotherapy based primarily on statins. However, in some patients, statin monotherapy may not be sufficient, especially when the maximum tolerated doses remain below those recommended. Treatment with statins in combination with a cholesterol absorption inhibitor can significantly improve the control of lipid levels while reducing the risk of side effects, thus favorably affecting the safety profile of therapy.

**Keywords:** dyslipidemia, rosuvastatin, ezetimibe, single-pill combination

**Słowa kluczowe:** dyslipidemia, rosuwastatyna, ezetymib, leczenie złożone

---

Choroby układu krążenia stanowią od wielu lat jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności w polskiej populacji. Wśród wielu modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych jednym z najczęstszych jest dyslipidemia. W leczeniu chorych z hipercholesterolemią najważniejszą rolę odgrywają postępowanie niefarmakologiczne mające na celu zmianę stylu życia oraz farmakoterapia oparta przede wszystkim na statynach<sup>[1]</sup>. Niemniej jednak u niektórych chorych monoterapia statyną może okazać się niewystarczająca, zwłaszcza gdy maksymalne tolerowane dawki pozostają niższe od zalecanych. Leczenie złożone statyną w połączeniu z inhibitorem wchłaniania cholesterolu może istotnie poprawić kontrolę poziomu lipidów przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, wpływając tym samym korzystnie na profil bezpieczeństwa terapii.

### Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią jeden z głównych problemów epidemiologicznych, społecznych

i klinicznych populacji krajów wysoko rozwiniętych<sup>[1]</sup>. Istnieje wiele modyfikowalnych czynników ryzyka, które wpływają niekorzystnie na rozwój i przebieg chorób układu krążenia. W praktyce klinicznej jednym z najczęstszych pozostaje od lat dyslipidemia. Hipercholesterolemia jest jednym z najsilniejszych czynników rozwoju miażdżycy<sup>[2]</sup>. Wiele lat temu potwierdzono, że obniżenie poziomu cholesterolu o 1 mmol przyczynia się do obniżenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25%<sup>[2]</sup>. Według danych pochodzących z badań NATPOL PLUS, NATPOL 2011, WOBASZ i WOBASZ II dyslipidemia dotyczy ponad 60% Polaków<sup>[3-6]</sup>. Warto podkreślić, że zaledwie u 11% z nich potwierdzono skuteczność leczenia hipolipemizującego. Pomimo postępu, jaki dokonał się w leczeniu dyslipidemii na przestrzeni ostatnich lat, odsetek chorych leczonych optymalnie jest nadal niezadowalający<sup>[6]</sup>. Niepowodzenia w osiągnięciu głównego celu terapeutycznego, jakim jest redukcja poziomu LDL (low density lipoprotein), wynikają przede wszystkim z trudności w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, stosowania zbyt małych dawek statyn, jak również z niedostatecznego stosowania leczenia złożonego<sup>[6]</sup>.

## Zanim wdrożymy leczenie...

### Kilka słów o diagnostyce dyslipidemii

Diagnostyka dyslipidemii opiera się na oznaczeniu parametrów lipidowych z próbki krwi, pobranej najlepiej na czczo, choć wykazano, że stężenia cholesterolu całkowitego (TC, total cholesterol), LDL oraz HDL (high density lipoprotein) nie są zależne od spożywanego posiłku. Celem dokładnej oceny rodzaju zaburzeń lipidowych należy oznaczyć stężenie LDL, HDL wraz z poziomem trójglicerydów (TG, triglycerides) oraz nie-HDL. Ocena stężenia nie-HDL jest szczególnie istotna u chorych ze znacznie podwyższonym poziomem TG, u których stężenie LDL wyliczone ze wzoru Friedewalda nie jest miarodajne. Należy także rozważyć oznaczenie apolipoproteiny (apoB) oraz lipoproteiny a (Lpa, lipoprotein a)<sup>[2]</sup>. Przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze pamiętać o możliwości występowania szczególnych postaci dyslipidemii, tj. wtórnej, hiperlipidemii rodzinnej mieszanej oraz hipercholesterolemii rodzinnej monogenowej<sup>[2,7]</sup>. Rozpoznanie jednej z nich jest niezwykle istotne i w dużej mierze determinuje czas podjęcia, wybór rodzaju oraz stopień intensyfikacji leczenia (Rycina 1). Należy również pamiętać, że ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych jest szczególnie wysokie u chorych obciążonych tzw. aterosogenną dyslipidemią. Profil lipidowy u tych chorych charakteryzuje się podwyższonym poziomem TG, obniżonym poziomem HDL, prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym

poziomem LDL oraz obecnością tzw. małych gęstych LDL<sup>[2,6]</sup>. Aterosogenna dyslipidemia występuje szczególnie często wśród chorych z otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i przewlekłą niewydolnością nerek. Monoterapia statyną może okazać się niewystarczająca w tej grupie pacjentów, dlatego należy zawsze pamiętać o możliwości rozszerzenia leczenia poprzez dołączenie fibratu<sup>[2]</sup>.

### Kiedy rozpocząć i jak prowadzić leczenie?

Najważniejszym celem leczenia dyslipidemii jest obniżenie poziomu LDL. Dodatkowymi celami terapeutycznymi mogą być również nie-HDL oraz stężenie apolipoproteiny B (apo B). Poziom cholesterolu całkowitego, przydatny w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, nie stanowi celu terapeutycznego, z wyjątkiem sytuacji, w której inne parametry profilu lipidowego nie są dostępne<sup>[2]</sup>. Docelowa wartość LDL jest uzależniona od ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego należy je oszacować u każdego chorego. Kwalifikacja chorego do jednej z grup (bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego i niskiego ryzyka) opiera się na poszukiwaniu czynników ryzyka chorób układu krążenia, obecności tych schorzeń, niewydolności nerek, cukrzycy oraz oszacowaniu ryzyka 10-letniego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych według karty SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation (wyt. dyslipidemia; Ta-

**Ryc. 1.** Wstępne rozpoznanie i postępowanie w wybranych szczególnych rodzajach dyslipidemii (zmodyfikowano na podstawie <sup>[2,6,7]</sup>)



bela I). Warto podkreślić, że w polskiej populacji należy stosować karty POL-SCORE<sup>[9]</sup>. Według aktualnych zaleceń należy wdrożyć leczenie farmakologiczne niezwłocznie u chorych dużego ryzyka i LDL  $\geq 100$  mg/dl oraz bardzo dużego ryzyka i LDL  $\geq 70$  mg/dl. U części pozostałych chorych należy rozważyć interwencję farmakologiczną w przypadku nieskuteczności modyfikacji stylu życia, u innych nie ma konieczności stosowania interwencji ukierunkowanej na lipidy<sup>[2]</sup> (Tabela 1).

**Jak leczyć farmakologicznie chorych z dyslipidemią w świetle aktualnych wytycznych?**

Lekami pierwszego rzutu u zdecydowanej większości chorych z hipercholesterolemią są statyny. W wielu randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono korzystny wpływ statyn na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenie progresji miażdżycy, zwłaszcza u chorych bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Istnieje wiele dostępnych preparatów z tej grupy, ale w praktyce klinicznej najczęściej stosowane są trzy: atorwastatyna, rosuwastatyna oraz simwastatyna<sup>[9]</sup>. Poszczególne statyny różnią się między sobą właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. Warto pamiętać, że rosuwastatyna, w przeciwieństwie do atorwastatyny czy simwastatyny, nie podlega istotnemu metabolizmowi wątrobowemu za pośrednictwem CYP, dlatego rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami, co ma szczególnie istotne znaczenie w praktyce klinicznej<sup>[2]</sup>. Należy również podkreślić, że biorąc pod uwagę bezpieczeństwo terapii, atorwastatyna jako statyna lipofilna jest preferowana u chorych z zaburzeniami funkcji nerek, a rosuwastatyna (hydrofilna) u chorych

z dysfunkcją wątroby. Dawkowanie statyn należy dostosować indywidualnie, w zależności od sytuacji klinicznej. U chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z reguły stosuje się silne statyny w maksymalnych dawkach. U chorych ze znacznie podwyższonym poziomem LDL, jak również chorych po przebyłym ostrym zespole wieńcowym (ACS, acute coronary syndrome), duże dawki silnych statyn (rosuwastatyna 20-30 mg, atorwastatyna 80 mg) są stosowane już na początku terapii i u wszystkich chorych bez przeciwwskazań<sup>[2]</sup>.

**Gdy monoterapia nie wystarczy...**

W leczeniu hipolipemizującym z zastosowaniem statyn należy przede wszystkim pamiętać o doborze odpowiednio wysokich dawek, zwiększanych w razie potrzeby do maksymalnych lub maksymalnie tolerowanych. Niemniej jednak intensyfikacja leczenia statyną nie zawsze jest możliwa, przede wszystkim ze względu na występowanie objawów niepożądanych, takich jak: mialgia, miopatia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, alergia, uszkodzenie wątroby, bardzo rzadko rabdomioliza. Ponadto należy pamiętać, że podwojenie dawki statyny obniża dodatkowo poziom LDL zaledwie o 7%, przy jednoczesnym istotnym zwiększeniu ryzyka wystąpienia powikłań leczenia<sup>[2]</sup>. Istnieje również grupa chorych, u których leczenie maksymalną zalecaną dawką statyny nie pozwala osiągnąć docelowego stężenia LDL. Należy do niej przede wszystkim chorzy z hipercholesterolemią rodzinną. Ponadto chorzy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z istotnie podwyższonym poziomem TG ( $\geq 200$  mg/dl) mogą wymagać terapii łączonej z fibratem<sup>[2]</sup>.

**Tabela 1.** Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i poziomu LDL (zmodyfikowano na podstawie <sup>[2]</sup>)

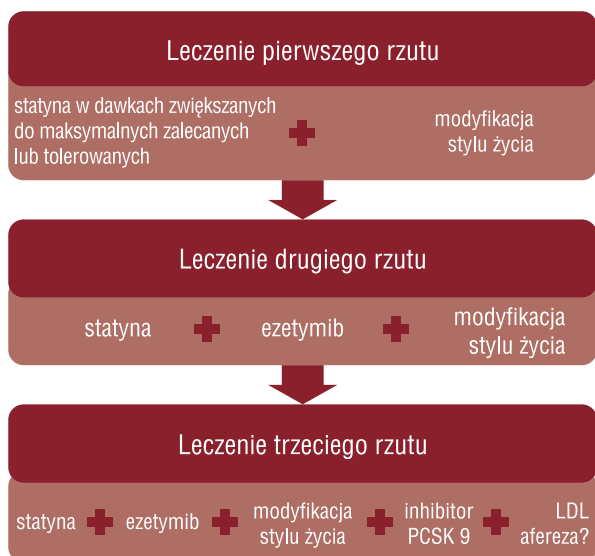
Ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE) (%)	Stężenie LDL-C				
	<70 mg/dl	70-99 mg/dl	100-154 mg/dl	155-189 mg/dl	$\geq 190$ mg/dl
<1	Bez interwencji	Bez interwencji	Bez interwencji	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię
$\geq 1$ do <5	Bez interwencji	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię
$\geq 5$ do <10 lub duże ryzyko	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Modyfikacja stylu życia, farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia, farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia, farmakoterapia
$\geq 10$ lub bardzo duże ryzyko	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Modyfikacja stylu życia, farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia, farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia, farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia, farmakoterapia

SCORE, systemic coronary risk estimation

## Kiedy należy rozważyć leczenie złożone statyną i inhibitorem wchłaniania cholesterolu?

Zarówno w przypadku chorych nietolerujących intensywnego leczenia statyną, jak również u tych leczonych nieskutecznie maksymalną dawką silnej statyny, należy rozważyć wdrożenie leczenia złożonego, dodając inhibitor wchłaniania cholesterolu, tj. ezetymib. Należy podkreślić, że dołączenie ezetymibu w dawce 10 mg/dobę pozwala obniżyć poziom LDL o dodatkowe 24%. W badaniu IMPROVE-IT wykazano, że leczenie złożone simwastatyną i ezetymibem wywiera znacznie większy wpływ na obniżenie poziomu LDL niż monoterapia statyną<sup>[10]</sup>. Warto również zaznaczyć, że ezetymib stanowi bardzo ważną alternatywę terapeutyczną dla chorych, którzy z różnych powodów nie mogą być leczeni statyną<sup>[2]</sup>. Ezetymib jest lekiem hamującym wybiórczo wchłanianie cholesterolu w jelicie cienkim, prowadząc do zmniejszenia jego transportu do wątroby, a tym samym do zwiększenia gęstości receptorów dla LDL. Efektem końcowym działania ezetymibu jest obniżenie poziomu LDL, TG, apo B, TC oraz w niewielkim stopniu również zwiększenie HDL. Okres półtrwania leku wynosi 1-2 h,  $t_{max}$  4-12 h i jest wydalany głównie z kałem, w mniejszym stopniu z moczem. Do głównych działań niepożądanych leku należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, natomiast stosowanego łącznie ze statyną – mialgia i łagodna dysfunkcja wątroby<sup>[11]</sup>. Warto podkreślić, że terapia łączona pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego przy zastosowaniu niższej dawki statyny, a więc ryzyko wystąpienia powikłań z jej przyjmowaniem jest istotnie niższe.

**Ryc. 2. Schemat zalecanego leczenia hipolipemizującego (zmodyfikowano według [2,6])**



W leczeniu złożonym ezetymib może być stosowany z dowolną statyną, niemniej jednak najczęściej jest kojarzony z rosuwastatyną lub atorwastatyną. Szczególnie skuteczne, potwierdzone wieloma badaniami, jest połączenie ezetymibu z najsilniejszą statyną, tj. rosuwastatyną<sup>[12-14]</sup>. W badaniu ACTE, przeprowadzonym w grupach chorych umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, potwierdzono znacznie większą skuteczność leczenia złożonego rosuwastatyną (w dawce 5 mg lub 10 mg) i ezetymibem (10 mg) niż monoterapii rosuwastatyną w dwukrotnie większej dawce<sup>[15]</sup>. Podobnych obserwacji dokonano w badaniu EXPLORER, porównując skuteczność rosuwastatyny w dawce 40 mg oraz rosuwastatyny 40 mg w połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg<sup>[16]</sup>. Yang i wsp. porównali skuteczność leczenia różnymi dawkami rosuwastatyny w monoterapii z leczeniem złożonym (rosuwastatyną i ezetymibem), potwierdzając znacznie większą efektywność stosowania obu leków łącznie w redukcji LDL<sup>[17]</sup>. Ponadto inni autorzy wykazali, że leczenie złożone (rosuwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg) nie tylko korzystnie wpływa na poziom lipidów, ale również niesie za sobą zmiany jakościowe, redukując stężenie małych gęstych i oksydowanych LDL u chorych z cukrzycą<sup>[18,19]</sup>. U chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego (AMI, acute myocardial infarction) leczonych rosuwastatyną i ezetymibem stwierdzono istotnie niższy poziom hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) oraz Lp-PLA2 (lipoprotein associated phospholipase A2)<sup>[20]</sup>. U chorych ze stabilną chorobą wieńcową potwierdzono skuteczność powyższego leczenia złożonego w redukcji stężenia hsCRP, IL-6 oraz MMP-9, wpływającego korzystnie na stabilizację blaszek miażdżycowych<sup>[21]</sup>. Wśród dostępnych w Polsce leków złożonych (SPC, single pill combination) ze statyny i inhibitora wchłaniania cholesterolu znajdują się rosuwastatyna z ezetymibem oraz atorwastatyna z ezetymibem. Preparaty złożone z rosuwastatyny i ezetymibu obejmują ezetymib w dawce 10 mg oraz rosuwastatynę w dawkach 5, 10 i 20 mg. Szeroki wachlarz dostępnych dawek umożliwia zarazem indywidualizację i optymalizację leczenia hipolipemizującego u chorych wymagających terapii łączonej<sup>[11]</sup>. Warto podkreślić, że SPC wpływa korzystnie na stosowanie się chorych do zaleceń oraz ich przestrzeganie<sup>[22]</sup>. Podsumowując, farmakoterapię hipercholesterolemii należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia oraz statyny, dołączając w razie trudności w osiągnięciu celu terapeutycznego ezetymib, a następnie inhibitor konwertazy proproteinowej typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny (PCSK9; Rycina 2).

Wytyczne a praktyka kliniczna: jak jest naprawdę?

W ambulatoryjnej praktyce klinicznej pozostaje jeszcze wciąż wiele do zrobienia w kwestii efektywnego leczenia dyslipidemii. Autorzy jednej z prac mającej na celu ocenę rodzaju i zakresu modyfikacji leczenia hipercholesterolemii przez kardiologów w warunkach ambulatoryjnych w Polsce wykazali, że modyfikacja leczenia hipercholesterolemii opiera się głównie na intensyfikacji farmakoterapii statyną oraz zastosowaniu rosuwastatyny w miejsce uprzednio stosowanych preparatów. Pomimo to, u wielu chorych nadal stosowano suboptymalne dawki statyn, a terapię skojarzoną z ezetymibem wdrażano rzadko<sup>[23]</sup>.

Podsumowanie

Diagnostyka i leczenie dyslipidemii to jeden z najczęstszych problemów spotykanych w codziennej praktyce klinicznej lekarzy wielu specjalności. Pomimo znacznej poprawy skuteczności terapii hipolipemizującej na przestrzeni ostatnich lat, u wielu chorych kontrola poziomu lipidów nadal nie jest optymalna. Zastosowanie preparatów złożonych ze statyny i inhibitora wchłaniania cholesterolu nie tylko korzystnie wpływa na obniżenie hipercholesterolemii, ale istotnie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, prowadząc do zwiększenia skuteczności wdrożonego leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Szósta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw naukowych ds. prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej (złożona z przedstawicieli 10 towarzystw i zaproszonych ekspertów). Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 9: 821-936.
2. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234-1318.
3. Zdrojewski T., Bandosz P., Rutkowski M. i wsp. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśn. Tętn.* 2014; 18: 116-117.
4. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp.; Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS; SMS; Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press Suppl.* 2005; 2: 10-16.
5. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9): 642-652.
6. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. *Interdisciplinary Expert Position Statement en-*

dorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiology Journal* 2018; 25 (6): 655-665.

7. Welnicki M, Śliż D, Mamcarz A. Hipercholesterolemia rodzinna, wielogenowa, wtórna, kiedy wymagają niestandardowego podejścia? *Kardiologia po Dyplomie* 2017; 16: 25-32.
8. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P et al. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiol Pol.* 2015; 73: 958-961.
9. Szymański FM, Płatek AE, Ryś A et al. Utilisation of lipid-lowering therapies in outpatient settings in Poland: epidemiological survey *Economica Dyslipidaemia* 2015. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 648-654.
10. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015; 132(13): 1224-1233.
11. Indeks leków medycyny praktycznej, [www.mp.pl](http://www.mp.pl).
12. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1191-210.
13. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis.* 2014; 237: 829-37.
14. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther.* 2018 Feb;40(2):226-241.
15. 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.
16. 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.
17. Yang YJ, Lee SH, Kim BS. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther.* 2017; 39:107-117.
18. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of Rosuvastatin and ezetimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016; 34: 371-82.
19. Torimoto K, Okada Y, Mori H et al. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2013; 22: 12:137.
20. Ren Y, Zhu H, Fan Z. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2017; 14: 4942-4950.
21. Wang X, Zhao X, Li L et al. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2016; 25: 459-65.
22. Starzyk K, Wożakowska-Kaplon B. Gdy statyna to za mało – skojarzenie statyny z ezetymibem w terapii hipercholesterolemii. *Folia Cardiologica* 2015; 10, 6: 428-437.
23. Kapton-Cieślicka A, Filipiak KJ. Leczenie hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. *Choroby Serca i Naczyń* 2015, 12 (4), 240-248.