

E V I D E N C E B A S E D M E D I C I N E

MEDYCYNĄ FAKTÓW

REPRINT Z VOL. 13/Nr 2(47)/2020

MNiSW: 5 pkt

ISSN: 1899-8666



REPRINT

**BEZPIECZEŃSTWO
TERAPII SKOJARZONEJ**
rosuwastatyną i ezetimibem

Coroswera – i LDL-c na smyczy



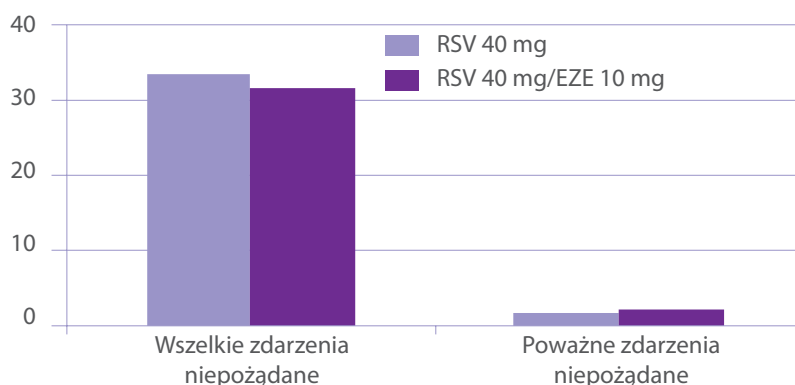
COROSWERA®

rozuwastatyna/ezetymib

30 tabletek powlekanych
10 mg/10 mg
20 mg/10 mg

Terapia skojarzona rozuwastatyną z ezetymibem (np. lekiem Coroswera) skuteczniej obniża stężenie LDL-c, pozwalając osiągnąć cel terapeutyczny większej grupie pacjentów niż monoterapia rozuwastatyną, przy podobnym profilu bezpieczeństwa¹.

Częstość i rodzaj działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych rozuwastatyną z ezetymibem (RSV/EZE) i w grupie pacjentów leczonych samą rozuwastatyną (RSV) są podobne¹.



Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14,25 zł²
dla opakowania 30-tabletkowego

ZAKRES WSKAZAŃ OBJĘTYCH REFUNDACJĄ:

- zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym²
- leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii²

RSV – rozuwastatyna; EZE – ezetymib.

Przypisy

1. Ballantyne CM et al.: Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of CVD. Am J Cardiol 2007; 99(5): 673–680. 2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.

Skrócona informacja o leku Coroswera znajduje się wewnątrz numeru.

REKLAMA_COROSWERA_MF_2Q/2020



*Jakość buduje
zaufanie*

Bezpieczeństwo terapii skojarzonej rosuwastatyną i ezetimibem

Safety of rosuvastatin and ezetimibe combination therapy

Lek. Karolina Semczuk-Kaczmarek
Dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

STRESZCZENIE

Aktualne wytyczne europejskie dotyczące postępowania w dyslipidemiach wprowadziły istotne zmiany w stosunku do zaleceń z 2016 r., obniżając docelowe wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*). U pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się redukcję stężenia cholesterolu LDL o co najmniej 50%, do wartości, odpowiednio, poniżej 70 i 55 mg/dl. Jednak u wielu chorych zastosowanie nawet silnej statyny w monoterapii nie wystarcza do osiągnięcia zalecanych celów terapeutycznych. Leczenie skojarzone silną statyną (np. rosuwastatyną) w połączeniu z ezetimibem pozwala na obniżenie stężenia cholesterolu LDL nawet o 65%. Jednocześnie dołączenie ezetimibu do terapii statyną nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych. Jak wykazano w badaniu IMPROVE-IT, terapia skojarzona statyną i ezetimibem jest bezpieczna i dobrze tolerowana.

SŁOWA KLUCZOWE: statyny, ezetimib, terapia skojarzona, hipercholesterolemia, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

The current European guidelines on the management of dyslipidemia have introduced significant changes compared to the recommendations from 2016 by reducing the low-density lipoprotein (LDL) cholesterol treatment targets. It is recommended that high- and very high-risk patients should achieve at least a 50% reduction from baseline LDL concentrations with a target of < 70 mg/dL and < 55 mg/dL, respectively. However, for many patients, even a strong statin in monotherapy is not sufficient to achieve the recommended LDL level. Combination therapy with a strong statin (e.g. rosuvastatin) and ezetimibe reduces LDL concentration by up to 65%. In addition, adding ezetimibe to statin therapy does not increase the risk of side effects. As demonstrated in the IMPROVE-IT trial, combination therapy with statin and ezetimibe is safe and well tolerated.

KEY WORDS: statins, ezetimibe, combination therapy, hypercholesterolemia, cardiovascular risk

WSTĘP

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS, *European Atherosclerosis Society*) dotyczące postępowania w dyslipidemiach przedstawione w 2019 r. w Paryżu wprowadziły istotne zmiany w stosunku do poprzednich wytycznych z 2016 r., w tym dalsze obniżenie docelowych wartości frakcji cholesterolu o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), a także zwiększenie roli terapii złożonej [1]. Najnowsze europejskie wytyczne są w dużej mierze zbieżne z ogłoszoną kilka miesięcy wcześniej, w grudniu 2018 r., III Deklaracją Sopotką, będącą interdyscyplinarnym stanowiskiem grupy ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [2].

„IM NIŻEJ, TYM LEPIEJ”, CZYLI NOWE CELE TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ

Bezwzględne zmniejszenie stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (ok. 40 mg/dl) wiąże się z redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20% [1]. W wytycznych ESC/EAS nie określono dolnej granicy normy dla stężenia LDL-C, wprowadzając zasadę „im niżej, tym lepiej”, przynajmniej do wartości ok. 1 mmol/l [1].

Nowe wytyczne ESC/EAS ustaliły następujące docelowe wartości LDL-C w odniesieniu do kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego:

- grupa bardzo wysokiego ryzyka – stężenie LDL-C < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) i jednocześnie redukcja stężenia LDL-C o 50% w stosunku do wartości wyjściowej (klasa zaleceń I)
- grupa wysokiego ryzyka – stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) i jednocześnie redukcja stężenia

LDL-C o 50% w stosunku do wartości wyjściowej (klasa zaleceń I)

- grupa umiarkowanego ryzyka – stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) (klasa zaleceń IIa)
- grupa niskiego ryzyka – stężenie LDL-C < 3,0 mmol/l (116 mg/dl) (klasa zaleceń IIb) (tab. 1 i 2).

Dodatkowo dla pacjentów z drugim epizodem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat wyznaczono docelową wartość LDL-C < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) (klasa zaleceń IIb) [1]. Jest to zalecenie analogiczne do przedstawionego w III Deklaracji Sopotkiej, w której wyodrębniono

dodatkową kategorię ryzyka ekstremalnie wysokiego, obejmującą m.in. pacjentów po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych, u których docelowe stężenie LDL-C określono na < 0,9 mmol/l (< 35 mg/dl). Także pozostałe cele terapeutyczne w zakresie LDL-C przedstawione w wytycznych ESC/EAS 2019 są zbieżne z rekomendowanymi w III Deklaracji Sopotkiej pomimo pewnych różnic w definicjach poszczególnych kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego [2].

Zgodnie z wytycznymi ESC/EAS stężenie triglicerydów ani cholesterolu frakcji o wysokiej gęstości (HDL *high-density lipoprotein*) nie są celami terapeutycznymi [1].

TABELA 1

Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego (zmodyfikowano na podstawie [1]).

Ryzyko bardzo wysokie	osoby z jednym z poniższych: • rozpoznana (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) ASCVD, co obejmuje: przebyty ACS (MI lub niestabilna dławica piersiowa), stabilną dławicę piersiową, rewaskularyzację wieńcową (PCI, CABG i inne procedury rewaskularyzacji tętnic), udar mózgu i TIA oraz chorobę tętnic obwodowych; ASCVD jednoznacznie rozpoznana w badaniach obrazowych obejmuje stany, o których wiadomo, że pozwalają przewidzieć ryzyko występowania zdarzeń klinicznych, a więc: obecność istotnych blaszek miażdżycowych stwierdzoną w koronarografii lub CT (wielonaczyniowa choroba wieńcowa ze zwężeniem > 50% w dwóch głównych naczyniach wieńcowych) lub w USG tętnic szyjnych • DM z powikłaniami narządowymi lub z ≥ 3 głównymi czynnikami ryzyka lub T1DM o wczesnym początku i długim czasie trwania (> 20 lat) • ciężka CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) • wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD ≥ 10% • FH współistniejąca z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka
Ryzyko wysokie	osoby ze znacznie nasilonymi pojedynczymi czynnikami ryzyka, w szczególności stężeniem TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) i LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) lub BP ≥ 180/110 mm Hg • pacjenci z FH bez innych głównych czynników ryzyka • pacjenci z DM bez powikłań narządowych, u których DM trwa ≥ 10 lat, lub obciążeni innym dodatkowym czynnikiem ryzyka • umiarkowana CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD ≥ 5% oraz < 10%
Ryzyko umiarkowane	młodzi pacjenci (< 35. r.ż. w przypadku T1DM oraz < 50. r.ż. w przypadku T2DM) z DM od < 10. r.ż., bez innych czynników ryzyka • wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD ≥ 1%, ale < 5%
Ryzyko niskie	wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD < 1%

ACS (acute coronary syndrome) – ostry zespół wieńcowy; ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy; BP (blood pressure) – ciśnienie tętnicze; CABG (coronary artery bypass) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; CKD (chronic kidney disease) – przewlekła choroba nerek; CT (computed tomography) – tomografia komputerowa; CVD (cardiovascular disease) – choroba układu sercowo-naczyniowego; DM (diabetes mellitus) – cukrzyca; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego; FH (familial hypercholesterolemia) – hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; MI (myocardial infarction) – zawał serca; PCI (percutaneous coronary intervention) – przeszłokłowa interwencja wieńcowa; SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego; T1DM (type 1 diabetes mellitus) – cukrzyca typu 1; T2DM (type 2 diabetes mellitus) – cukrzyca typu 2; TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity; TIA (transient ischemic attack) – przemijający atak niedokrwienny; USG – ultrasonografia.

TABELA 2

Cele leczenia dyslipidemii (zmodyfikowano na podstawie [1]).

LDL-C	Grupa bardzo wysokiego ryzyka (w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej)	• schemat terapeutyczny, który pozwala zmniejszyć stężenie LDL-C o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej i osiągnąć jako wartość docelową stężenie LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) • osoby niestosujące aktualnie statyn mogą wymagać bardzo intensywnego leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C • osoby otrzymujące aktualnie leczenie zmniejszające stężenie LDL-C wymagają zwiększenia jego intensywności
	Grupa wysokiego ryzyka	schemat terapeutyczny, który pozwala zmniejszyć stężenie LDL-C o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej i osiągnąć jako wartość docelową stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)
	Grupa umiarkowanego ryzyka	docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)
	Grupa niskiego ryzyka	docelowe stężenie LDL-C < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl)
NieHDL-C	stężenie NieHDL-C (jako dodatkowy cel terapeutyczny) < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) w grupie bardzo wysokiego ryzyka, < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) w grupie wysokiego ryzyka i < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) w grupie umiarkowanego ryzyka	
ApoB	stężenie apoB (jako dodatkowy cel terapeutyczny) < 65 mg/dl w grupie bardzo wysokiego ryzyka, < 80 mg/dl w grupie wysokiego ryzyka i < 100 mg/dl w grupie umiarkowanego ryzyka	
Triglicerydy	stężenie triglicerydów nie jest celem terapeutycznym, ale stężenie < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) wskazuje na niskie ryzyko, a większe wartości – na konieczność poszukiwania innych czynników ryzyka	

apo – apolipoproteina; HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości.

Określono natomiast drugorzędowe cele terapii hipolipemizującej w odniesieniu do cholesterolu nie-HDL oraz apolipoproteiny B (apoB), które przedstawiono w tabeli 2. Za docelowe stężenie cholesterolu nie-HDL uznano wartości o 0,8 mmol/l (30 mg/dl) wyższe niż odpowiadające im docelowe stężenie LDL-C w określonej kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego: odpowiednio < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) w grupie bardzo wysokiego ryzyka, < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) w grupie wysokiego ryzyka oraz < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) w grupie umiarkowanego ryzyka [1].

Zarówno wytyczne ESC/EAS, jak i III Deklaracja Sopocka podkreślają znaczenie terapii skojarzonej, pozwalającej szybciej niż przy zastosowaniu monoterapii osiągnąć nowe, niższe cele terapeutyczne [1, 2].

SILNE STATYNY I EZETIMIB JAKO PIERWSZE KROKI LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO

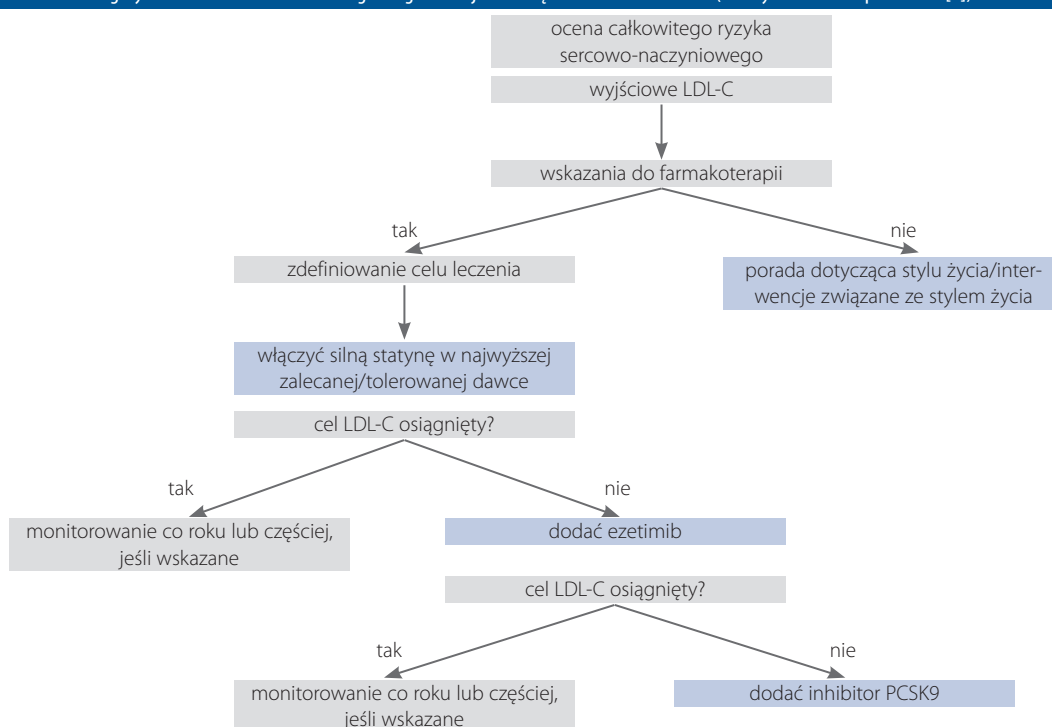
Algorytm postępowania w hipercholesterolemii opiera się na przeprowadzeniu oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, ustaleniu wskazań do farmakoterapii i zdefiniowaniu docelowego stężenia LDL-C. Farmakoterapia hipercholesterolemii obejmuje trzy kroki: zastosowanie statyny w pierwszym kroku, ezetimibu w kroku drugim i – u części chorych – inhibitora konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) w kroku trzecim (ryc. 1) [1]. Należy podkreślić, że spo-

śród różnych statyn obecnie zaleca się stosowanie tzw. silnych statyn (atorwastatyny lub rosuvastatyny), co pozwala na szybsze osiągnięcie celów terapeutycznych i jednocześnie zmniejsza ryzyko działań niepożądanych [1, 2]. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-C przy zastosowaniu samej statyny, do leczenia należy dołączyć ezetimib [1]. Jest to obecnie zalecenie klasy I („zaleca się”), które wyewoluowało z zalecenia klasy IIa („należy rozważyć”) we wcześniejszym dokumencie z 2016 r. [3]. W obecnych wytycznych istotnie wzrosło zatem znaczenie ezetimibu jako drugiego obok statyn leku w terapii hipercholesterolemii.

Z klinicznego punktu widzenia u części chorych uzasadnione może być jak najwcześniejsze (już w pierwszym kroku) zastosowanie terapii skojarzonej statyną i ezetimibem. Pierwszą taką grupą chorych są pacjenci, u których osiągnięcie docelowych wartości LDL-C wymaga redukcji LDL-C o ponad 50%. Tabela 3 przedstawia oszacowany stopień redukcji LDL-C pod wpływem różnych rodzajów leczenia hipolipemizującego. Zastosowanie statyny w monoterapii – nawet silnej statyny w wysokiej dawce (atorwastatyny w dawce 80 mg lub rosuvastatyny w dawkach 20, 30 lub 40 mg) – pozwala na redukcję wyjściowego LDL-C o ok. 50% [1, 3]. Tymczasem, szczególnie biorąc pod uwagę nowe, niższe cele terapeutyczne, wielu chorych z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wymaga redukcji LDL-C o 60%, czy nawet 70%. U tych chorych włączenie w pierwszym kroku samej statyny, a następnie dołączenie ezetimibu dopiero przy nieskuteczności mo-

RYCINA 1

Algorytm leczenia w celu farmakologicznego zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL (zmodyfikowano na podstawie [1]).



noterapii statyną w stopniowo zwiększanych dawkach, może prowadzić do nawet kilkumiesięcznego opóźnienia w uzyskaniu docelowych wartości LDL-C. Łączne zastosowanie silnej statyny (atorwastatyny lub rosuwastatyny) z ezetimibem umożliwia natomiast redukcję wyjściowego stężenia LDL-C o ok. 65% [1]. Ma to szczególne znaczenie w grupie chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza po niedawno przeżytym zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Dostępne dane wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej statyną i ezetimibem jeszcze w trakcie hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego skutecznie obniża stężenie LDL-C i jest dobrze tolerowane przez pacjentów [4]. W tym miejscu należy podkreślić ciągłe niewystarczającą kontrolę LDL-C w Polsce, także w grupie chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [5, 6, 7, 8]. W rejestrze EUROASPIRE V, pomimo stosowania statyn u 86% pacjentów z chorobą wieńcową, docelowe stężenia LDL-C (wówczas określane w tej grupie jeszcze mniej restrykcyjnie na < 70 mg/dl) w Polsce osiągnęło jedynie 41% [9].

TABELA 3

Przewidywana redukcja stężenia cholesterolu LDL w zależności od zastosowanego leczenia (zmodyfikowano na podstawie [1]).

Leczenie	Przeciętne zmniejszenie LDL-C
Leczenie statyną o umiarkowanej intensywności	≈30%
Leczenie statyną o dużej intensywności	≈50%
Leczenie statyną o dużej intensywności + ezetimib	≈65%
Inhibitor PCSK9	≈60%
Inhibitor PCSK9 + leczenie statyną o dużej intensywności	≈75%
Inhibitor PCSK9 + leczenie statyną o dużej intensywności + ezetimib	≈85%

LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9.

Drugą grupą pacjentów, w której uzasadnione jest wczesne zastosowanie terapii skojarzonej statyną i ezetimibem, są chorzy, u których podawanie statyny w maksymalnej dawce nie jest możliwe np. z uwagi na jej nietolerancję. Dołączenie ezetimibu pozwala na redukcję dawki statyny i ryzyka działań niepożądanych u wybranych pacjentów (np. chorych w wieku podeszłym, pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, czy też chorych nietolerujących wysokich dawek statyn), umożliwiając jednocześnie skuteczne obniżanie LDL-C do wartości docelowych [10].

Niezależnie od momentu dołączenia ezetimibu do terapii statyną (w pierwszym lub w drugim kroku terapii hipolipemizującej) na uwagę zasługują preparaty złożone (SPC, *single-pill combination*) umożliwiające podawanie statyny i ezetimibu w postaci jednej tabletki. Preparaty SPC stanowią obecnie standard leczenia nadciśnienia tętniczego [11, 12]. W przypadku terapii hipotensyj-

nej dla preparatów SPC udowodniono nie tylko poprawę przestrzegania zaleceń przez pacjentów (*compliance* i *adherence*) czy szybsze i bardziej skuteczne osiąganie docelowych wartości ciśnienia tętniczego, lecz także poprawę rokowania [13]. Obecnie SPC coraz szerzej stosowane są także w lipidologii [2]. Na polskim rynku dostępne są preparaty złożone zawierające w jednej tabletkce dwa leki hipolipemizujące: atorwastatynę i ezetimib lub rosuwastatynę i ezetimib.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I INTERAKCJE LEKOWE – CZY SĄ POWODY DO OBAW?

STATYNY

Kwestia bezpieczeństwa terapii statynami od lat budzi duże emocje, zwłaszcza wśród zwolenników teorii spiskowych i w środowiskach pseudonaukowych. Autorzy III Deklaracji Sopockiej porównują rozmiar tego zjawiska do szkodliwości ruchów antyszczepionkowych [2]. W sytuacji coraz szerszego rozpowszechniania nieprawdziwych i zmanipulowanych informacji dotyczących „zmowy statynowej” i korzyści związanych z wysokimi stężeniami cholesterolu („cholesterol nie jest trucizną!”) nie należy bagatelizować wątpliwości i obaw zgłaszanych przez pacjentów (a nierzadko nawet przez lekarzy medycyny rodzinnej czy specjalistów chorób wewnętrznych), ale w sposób rzeczowy odnosić się do bezpieczeństwa i korzyści terapii statynami.

Statyny są jedynymi z najlepiej przebadanych leków stosowanych w prewencji chorób układu krążenia, a ich wpływ na redukcję śmiertelności i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych został potwierdzony w licznych badaniach klinicznych [14–17]. Terapia statynami jest zasadniczo dobrze tolerowana. Do głównych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia należą objawy mięśniowe oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (tab. 4). W badaniach obserwacyjnych zgłaszana częstość występowania objawów mięśniowych pod postacią bólu lub tkliwości mięśni, związanych ze stosowaniem statyn (SAMS, *statin-associated muscle symptoms*) bez towarzyszącego zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) ani istotnych zaburzeń czynnościowych wahała się między 10 a 15% [18]. Co ciekawe, w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w grupach otrzymujących statyny częstość występowania SAMS wynosiła jedynie 1–2% [19, 20]. Częstsze, w porównaniu z randomizowanymi badaniami klinicznymi, występowanie SAMS w badaniach obserwacyjnych można częściowo tłumaczyć efektem nocebo wśród pacjentów świadomych możliwych działań niepożądanych przyjmowanego leku (w badaniach obserwacyjnych chorzy wiedzieli, że przyjmują statynę, w badaniach randomizowanych – nie mieli pew-

ności, czy przyjmują lek czy placebo) [17]. Występowanie rabdomiolizy lub miopatii ze wzrostem aktywności CK ponad 10-krotnie przekraczającej górną granicę normy (GGN) jest bardzo rzadkie. Szacuje się, że miopatia może wystąpić u 1/1000, natomiast rabdomioliza u 1/10 000 osób leczonych statynami [21].

Nawet w przypadku stosowania silnej statyny (np. rosuvastatyny) w dużych dawkach u osób starszych, przy współwystępowaniu innych czynników ryzyka cukrzycy, takich jak nadwaga lub insulinooporność, ryzyko rozwoju cukrzycy wzrasta jedynie do 0,2%/rok. Znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zdarzeń sercowo-

TABELA 4

Korzyści i potencjalne działania niepożądane związane z terapią statynami (zmodyfikowano na podstawie [17]).

Korzyści		Działania niepożądane		Przypuszczalne działania niepożądane	
Udar	↓ 16% udarów ↓ 21% udarów niedokrwiennych	Objawy mięśniowe	• SAMS: 10–29% w badaniach obserwacyjnych; 1–2% w badaniach randomizowanych • miopatia: 1/1 000 • rabdomioliza: 1/10 000	Zaburzenia funkcji poznawczych	brak wpływu
Niekorzystne zdarzenia sercowe	↓ 27% zawałów serca niekończących się zgonem ↓ 20% choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem	Zaburzenia funkcji wątroby	• klinicznie istotny wzrost ALT 0,5–2/100 • niewydolność wątroby 1/100 000	Udar krwotoczny	brak wpływu
Konieczność rewaskularyzacji	↓ 25% zabiegów rewaskularyzacji	Cukrzyca	cukrzyca świeżo rozpoznana • 0,1%/rok przy terapii statyną o umiarkowanej intensywności • 0,2%/rok przy terapii statyną o dużej intensywności		

U ok. 0,5–2% pacjentów leczonych statynami obserwuje się niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine transaminase*) [17]. Nie wykazano, aby niewielki wzrost aktywności ALT wiązał się z rzeczywistą hepatotoksycznością lub zaburzeniami czynności wątroby [1]. Za klinicznie istotne zwiększenie aktywności ALT uważa się wartości trzykrotnie przekraczające GGN. W przypadku wzrostu aktywności ALT $< 3 \times$ GGN należy kontynuować leczenie statyną i powtórzyć oznaczenie ALT po 4–6 tygodniach. W przypadku gdy aktywność ALT trzykrotnie przekracza GGN, należy przerwać leczenie hipolipemizujące lub zmniejszyć dawkę statyny i powtórzyć oznaczenie ALT po 4–6 tygodniach. Jeżeli aktywność ALT pozostaje po tym czasie zwiększona, należy poszukiwać innych przyczyn tego stanu. Jeżeli natomiast następuje normalizacja aktywności ALT, można rozważyć ostrożny powrót do leczenia statyną [1]. W przeciwieństwie do atorwastatyny rosuvastatyna podlega biotransformacji w wątrobie jedynie w niewielkim stopniu, dlatego może być preferowana w tej grupie chorych. Należy podkreślić, że progresja do niewydolności wątroby jest niezwykle rzadka (1/100 000 pacjentów), dlatego obecnie nie zaleca się rutynowego monitorowania aktywności ALT w trakcie terapii statyną po ustaleniu dawki docelowej [1].

Do innych możliwych działań niepożądanych leczenia statynami należą zaburzenia gospodarki węglowodanowej i ryzyko rozwoju cukrzycy. Szacuje się, że w trakcie leczenia statynami 255 osób przez 4 lata cukrzyca może wystąpić u jednej osoby (zapadalność: 0,1%/rok) [22].

-naczyniowych w trakcie terapii statynami u chorych ze wskazaniami do ich stosowania zdecydowanie przeważa nad potencjalnymi konsekwencjami niewielkiego zwiększenia ryzyka rozwoju cukrzycy [22, 23]. Z kolei pacjenci z już rozpoznaną cukrzycą należą często do kategorii wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, odnoszących największe korzyści z leczenia hipolipemizującego [1].

Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających zwiększenie ryzyka występowania udaru krwotocznego lub zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów stosujących statyny. Badania obserwacyjne przynosiły sprzeczne wyniki: część z nich sugerowała zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych, podczas gdy w innych obserwowano wręcz poprawę funkcji poznawczych w trakcie terapii statynami [24]. W dwóch prospektywnych badaniach oceniających funkcje poznawcze za pomocą zwalidowanych skal (badanie *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease* oraz badanie *Heart Protection Study*) w 5-letnim okresie obserwacji nie stwierdzono, aby stosowanie statyn wiązało się z pogorszeniem funkcji poznawczych [25]. Metaanaliza 25 badań klinicznych, przeprowadzona przez Ott i wsp., nie wykazała negatywnego wpływu statyn na wyniki uzyskane w testach oceniających funkcje poznawcze zarówno u osób bez wcześniejszych zaburzeń, jak i u pacjentów z chorobą Alzheimera [26]. Z kolei w metaanalizie 31 badań klinicznych nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania krwotoków śródmózgowych w grupie leczonej statynami w porów-

naniu z grupą kontrolną (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,08; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,88–1,32; $p = 0,47$) [27].

Opisano kilka istotnych interakcji lekowych, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych statyn. Większość możliwych interakcji związana jest przede wszystkim z metabolizmem wątrobowym za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), któremu podlega większość statyn. Wśród leków potencjalnie wchodzących w interakcje ze statynami poprzez wpływ na cytochrom P450 3A4, prowadzących do zwiększonego ryzyka miopatii, wymienia się m.in.: powszechnie stosowanych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem, amlodipina), leki antyarytmiczne (amiodaron), leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki (erytromycyna, klarytromycyna) czy inhibitory proteazy HIV [1]. Statyną w najmniejszym stopniu wchodzącą w interakcje lekowe jest rosuwastatyna, metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu. Dodatkowo hydrofilność rosuwastatyny, w przeciwieństwie do lipofilnej atorwastatyny, powoduje zmniejszenie potencjału wychwytu przez komórki peryferyjne, co ogranicza działania niepożądane ze strony mięśni i ośrodkowego układu nerwowego. Silne działanie hipolipemizujące w połączeniu z niskim potencjałem interakcji lekowych i działań niepożądanych przekłada się na coraz szersze stosowanie rosuwastatyny zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z ezetimibem.

EZETIMIB

Ezetimib, poprzez interakcję z białkiem typu 1 podobnym do białka Niemann i Picka C1, hamuje wychwyt cholesterolu pochodzącego z pożywienia i żółci na poziomie rąbka szczoteczki jelita. Lek nie ma wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach [1]. Hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelicie powoduje zmniejszenie ilości cholesterolu docierającego do wątroby, a w konsekwencji zwiększenie ekspresji receptorów dla LDL-C na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększonego usuwania cząsteczek LDL-C z krwi [1]. Metaanaliza ośmiu randomizowanych badań klinicznych z udziałem łącznie 2722 osób wykazała, że w porównaniu z podawaniem placebo terapia ezetimibem w dawce 10 mg/24 h przez co najmniej 12 tygodni była związana z istotną redukcją nie tylko stężenia LDL-C o 19% ($p < 0,00001$), lecz także stężenia cholesterolu całkowitego o 14%, triglicerydów o 8% oraz ze wzrostem stężenia HDL-C o 3% [28].

Ezetimib jest lekiem dobrze tolerowanym. Do rzadko występujących, zwykle łagodnych działań niepożądanych należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak: biegunka, wzdęcia, bóle brzucha. Nie obserwuje się istotnego wzrostu aktywności ALT. W badaniach kli-

nicznych dotyczących terapii skojarzonej statyny z ezetimibem nie odnotowano zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych w porównaniu z monoterapią statyną [29]. W piśmiennictwie można znaleźć jedynie pojedyncze opisy przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby przebiegających pod postacią autoimmunologicznego czy cholestatycznego zapalenia wątroby u pacjentów leczonych ezetimibem. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki ezetimibu u osób w wieku podeszłym, z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub z przewlekłą chorobą nerek.

Bóle mięśni i/lub zwiększenie aktywności CK należą do najczęstszych działań niepożądanych leczenia statynami. Dołączenie ezetimibu do terapii statynami nie zwiększa aktywności CK w porównaniu z leczeniem samą statyną [30]. Wykazano, że terapia skojarzona ezetimibem ze statyną w porównaniu z monoterapią statyną nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem miażdżycy [30].

TERAPIA SKOJARZONA STATYNĄ I EZETIMIBEM

Analiza 27 badań klinicznych przeprowadzonych w latach 1999–2008 z udziałem ponad 21 tys. pacjentów wykazała, że dodanie ezetimibu do leczenia statyną redukuje stężenie LDL-C o dodatkowe 21–27% [29]. Co więcej, połączenie statyny z ezetimibem powodowało większą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu z podwojeniem dawki statyny (o 13–20%) [29]. Kolejnych dowodów na korzystne i bezpieczne obniżanie stężenia LDL-C za pomocą skojarzenia ezetimibu ze statyną dostarczyło badanie *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) [31]. Włączono do niego 18 144 pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, których następnie losowo przydzielono do grupy otrzymującej simwastatynę w dawce 40 mg/24 h lub simwastatynę w dawce 40 mg/24 h w połączeniu z ezetimibem (10 mg/24 h). Średnie stężenie LDL-C przed badaniem w obu grupach wynosiło 2,4 mmol/l (93,8 mg/dl), natomiast w trakcie badania zmniejszyło się do 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w grupie stosującej simwastatynę w monoterapii oraz do 1,4 mmol/l (55 mg/dl) w grupie przyjmującej leczenie skojarzone ($p < 0,001$). Ponadto w 6-letniej obserwacji w grupie pacjentów otrzymujących simwastatynę z ezetimibem obserwowano istotnie mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych (32,7% vs 34,7%; $p = 0,016$). Różnica stężeń LDL-C między grupami przełożyła się na mniejsze o 12% ryzyko zawału serca oraz niższe o 21% ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu [31].

Co więcej, terapia skojarzona statyną i ezetimibem okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana: w badaniu IMPROVE-IT częstość występowania działań niepożądanych była niska w obu grupach, a dołączenie ezetimibu nie wiązało się ze wzrostem ryzyka działań

niepożądanych w porównaniu z monoterapią statyną. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych trzykrotnie przekraczające GGN odnotowano tylko u 2,3% pacjentów otrzymujących statynę i u 2,5% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (bez istotnej statystycznie różnicy między grupami; $p = 0,43$). Częstość występowania miopatii wynosiła jedynie 0,1% w grupie monoterapii i 0,2% w grupie terapii skojarzonej ($p = 0,32$), natomiast rhabdomyolizy – 0,2% w przypadku monoterapii vs 0,1% w przypadku terapii skojarzonej ($p = 0,37$). Leczenie skojarzone ezetimibem i statyną nie powodowało także wzrostu ryzyka rozwoju cukrzycy w porównaniu z monoterapią statyną (HR = 1,04; 95% CI 0,94–1,15; $p = 0,46$). Częstość występowania nowych przypadków choroby nowotworowej w obu grupach była taka sama ($p = 0,57$) [31].

Tę niską częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia statyną i ezetimibem obserwowano, mimo iż znaczna część populacji badania IMPROVE-IT była obciążona istotnymi chorobami współistniejącymi, mogącymi zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Wśród chorych włączonych do badania IMPROVE-IT, 27% miało cukrzycę, 61% nadciśnienie tętnicze, 20% przeżyło w przeszłości zawał serca, a aż 66% pacjentów nie stosowało wcześniej statyn. Co więcej, w podgrupie, w której stężenie LDL-C obniżono do < 30 mg/dl, większość stanowili pacjenci starsi, ze współistniejącą cukrzycą, którzy wcześniej nie byli leczeni statynami. Pomimo ww. obciążeń leczenie skojarzone było w tej grupie dobrze tolerowane [31].

Bezpieczeństwo terapii skojarzonej statyną z ezetimibem wykazano także u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) zastosowanie simwastatyny z ezetimibem u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek wiązało się z 17-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego ($p = 0,002$), bez istotnego wzrostu ryzyka działań niepożądanych [32]. Przeprowadzone badania dotyczące możliwych interakcji farmakokinetycznych ezetimibu nie wykazały istotnych interakcji w trakcie jednoczesnego stosowania ze statynami [33].

CHOLESTEROL FRAKCJI LDL – CZY ISTNIEJE DOLNA GRANICA NORMY?

Nie ma wątpliwości, że redukcja stężenia LDL-C przekłada się na zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Metaanaliza 26 badań klinicznych z udziałem łącznie ponad 170 tys. uczestników, w której porównywano stosowanie statyn vs placebo (grupa kontrolna) oraz terapię statynami o dużej intensywności z mniej intensywnym schematem leczenia, wykazała, że każde zmniejszenie stężenia LDL-C

o 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) w 5-letniej obserwacji jest związane ze zmniejszeniem ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o ok. 22%, zgonów z powodu choroby wieńcowej o 20%, a śmiertelności całkowitej o 10% [34]. Nie odnotowano zwiększonego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny ani większej częstości występowania nowotworów wśród osób otrzymujących statynę [34].

Pojawia się pytanie, czy istnieje dolna granica, poniżej której redukcja stężenia LDL-C przestaje być bezpieczna? Jakie mogą być konsekwencje, np. dla gospodarki hormonalnej, osiągania bardzo niskich stężeń LDL-C? Czy należy intensywnie obniżać LDL-C u pacjentów w podeszłym wieku? Odpowiedzi na te pytania poszukiwali autorzy metaanalizy 28 dużych badań klinicznych z udziałem ponad 180 tys. pacjentów, oceniającej efekt terapii statynami w sześciu grupach wiekowych: < 55 lat, 56–60 lat, 61–65 lat, 66–70 lat, 71–75 lat i > 75 lat. W 5-letnim okresie obserwacji leczenie statynami powodowało redukcję częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych we wszystkich grupach wiekowych, przy braku wpływu na ryzyko zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, co ostatecznie doprowadziło do zmniejszenia śmiertelności całkowitej (RR = 0,91; 95% CI 0,88–0,93) [35]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapia hipolipemizująca u osób starszych (tj. powyżej 65. r.ż.) w ramach prewencji wtórnej (a zatem w przypadku rozpoznanej choroby układu krążenia na podłożu miażdżycy) powinna przebiegać według takich samych zasad jak u pacjentów młodszych (klasa I zaleceń). W przypadku prewencji pierwotnej u osób między 65. a 75. r.ż. również zaleca się leczenie statynami zgodnie z oszacowanym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa I zaleceń). Dopiero w przypadku prewencji pierwotnej u pacjentów powyżej 75. r.ż. złągodzono zalecenia dotyczące terapii hipolipemizującej – u tych chorych rozpoczęcie leczenia statynami można rozważyć, jeśli należą oni do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa zaleceń IIb) [1].

Leeper et al. przeprowadzili badanie, w którym podawano statyny pacjentom z cukrzycą lub chorobą wieńcową i stężeniem LDL-C < 60 mg/dl. W tym badaniu terapia statynami zmniejszała ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych również u pacjentów z wyjściowo niskim poziomem LDL-C (< 40 mg/dl), bez zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych [36]. Podobnie w opublikowanej w 2017 r. subanalizie badania IMPROVE-IT w okresie 6-letniej obserwacji w grupie pacjentów leczonych statyną z LDL-C < 30 mg/dl nie obserwowano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami, którzy mieli wyższy poziom LDL-C. Nie stwierdzono różnic między grupami w częstości występowania miopatii,

wzrostu aktywności aminotransferaz, zaburzeń funkcji poznawczych, udaru krwotocznego bądź zawału [37]. W badaniu *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) 17 802 pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C < 130 mg/dl zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej rosuvastatinę w dawce 20 mg/24 h lub placebo. Po 2 latach obserwacji nie odnotowano różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów, którzy osiągnęli stężenie LDL-C < 50 mg/dl, a pacjentami z LDL-C > 50 mg/dl [38]. Wprowadzenie inhibitorów PCSK9 pozwoliło na dalszą redukcję LDL-C do poziomów nieosiągniętych we wcześniejszych badaniach klinicznych z udziałem statyn [39]. Badanie *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER) oceniało skuteczność ewolokumabu w obniżaniu stężenia LDL-C. Pomimo obniżenia stężenia LDL-C poniżej 20 mg/dl po ponad 2 latach obserwacji nie odnotowano zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowanego leczenia [40]. Metaanaliza 14 badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo obniżania LDL-C do wartości < 25 mg/dl lub < 15 mg/dl w trakcie stosowania innego inhibitora PCSK9 – alirokumabu – wykazała, że osiągnięcie niskich wartości LDL-C nie wiąże się ze wzrostem częstości zaburzeń funkcji poznawczych, cukrzycy czy objawów mięśniowych. Zaobserwowano jedynie zwiększoną częstość występowania zawału u pacjentów z LDL-C < 25 mg/dl (2,6%) w porównaniu z pacjentami z LDL-C ≥ 25 mg/dl (0,8%) [41].

W jednej z metaanaliz, obejmującej osiem badań z zastosowaniem statyn, zaobserwowano, że w porównaniu z osobami, u których poziom LDL-C wynosił 75–100 mg/dl, pacjenci ze stężeniem LDL-C < 50 mg/dl cechowali się wyższym ryzykiem udaru krwotocznego [42]. Jednak liczba wszystkich przypadków była zbyt mała, a moc statystyczna badania – niewystarczająca, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski [42]. W podsumowaniu autorzy zaznaczyli, że znaczna redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związana z obniżeniem LDL-C istotnie przewyższa ewentualne niewielkie ryzyko udaru krwotocznego. Warto podkreślić, że w przytoczonych wcześniej badaniach klinicznych, w których osiągnięto bardzo niskie poziomy LDL-C, nie obserwowano zwiększonego ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów

z niskimi wartościami LDL-C uzyskanymi w toku zastosowanej terapii hipolipemizującej. Ponadto w metaanalizie 31 badań klinicznych z udziałem ponad 182 tys. pacjentów nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania krwotoków śródmózgowych w grupie leczonej statynami w porównaniu z placebo (OR = 1,08; 95% CI 0,88–1,32; p = 0,47). Prawdopodobieństwo wystąpienia krwotoku śródmózgowego nie było związane ani z osiągniętym stężeniem LDL-C, ani ze stopniem redukcji LDL-C, natomiast śmiertelność całkowita była istotnie niższa w grupie leczonej statynami (OR = 0,92; 95% CI 0,87–0,96; p = 0,0007) [27].

PODSUMOWANIE

Najnowsze wytyczne europejskie dotyczące postępowania w dyslipidemiach wprowadziły nowe, niższe wartości docelowe dla LDL-C w poszczególnych kategoriach ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zasadę „im niżej, tym lepiej”. U pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się redukcję stężenia LDL-C o co najmniej 50%, do wartości, odpowiednio, poniżej 70 i 55 mg/dl. Tak duża redukcja stężenia LDL-C u wielu pacjentów wymaga zastosowania terapii skojarzonej. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w leczeniu skojarzonym hipercholesterolemii lekiem w pierwszej kolejności dołączanym do silnej statyny (rosuvastatyny lub atorwastatyny) powinien być ezetimib. Skojarzenie statyny z ezetimibem nie tylko skutecznie obniża stężenie LDL-C, lecz także jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Silne działanie hipolipemizujące rosuvastatyny w połączeniu z niskim potencjałem interakcji lekowych i działań niepożądanych pozwala na jej szerokie stosowanie. Dołączenie do terapii statyną ezetimibu nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych. Szczególną rolę w terapii hipercholesterolemii odgrywają preparaty złożone, zawierające silną statynę w połączeniu z ezetimibem.

Adres do korespondencji

lek. Karolina Semczuk-Kaczmarek
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Centralny Szpital Kliniczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
tel.: +48 22 599 29 58, faks: +48 22 599 19 57
e-mail: karolinasemczuk@wp.pl

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B et al. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Cardiol J*. 2018; 25(6): 655-65.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999-3058.
4. Li L, Zhang M, Su F et al. Combination therapy analysis of ezetimibe and statins in Chinese patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 10.
5. Kapłon-Cieślicka A, Michalak M, Kołtowski Ł et al. How has the treatment of hypercholesterolemia in Poland changed over the last six years? *Cardiol J*. 2017; 24(3): 266-75.
6. Śliż D, Mamcarz A, Filipiak KJ et al. 3ST-POL trial: standards of statin use in Poland in the context of the European Society of Cardiology guidelines. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120(9): 328-33.
7. Hermans MP, Van Mieghem W, Vandenhoven G, et al. Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *Acta Cardiol*. 2009; 64(2): 177-85.
8. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol*. 2016; 74(3): 213-23.
9. Kosteva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(8): 824-35.
10. Wełnicki M, Janiszewski M, Mamcarz A. 10 powodów, dla których warto stosować skojarzenie statyny i ezetimibu. *Medycyna Faktów* 2018; 11: 176-81.
11. 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: 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.
12. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1-86.
13. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33(10): 1783-7.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9326): 7-22.
15. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-81.
16. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016; 2016(4): e201635.
17. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(12): 757-69.
18. Davidson MH, Clark JA, Glass LM et al. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 32-43.
19. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 390-9.
20. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21: 464-74.
21. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 58-71.
22. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-42.
23. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*. 2011; 305: 2556-64.
24. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 5-16.

25. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 350: 1623-30.
26. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2015; 30, 348-58.
27. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012; 43: 2149-56.
28. Pandor A, Ara RM, Tumur 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.
29. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 251-61.
30. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1606-13.
31. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-97.
32. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. 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 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9784): 2181-92.
33. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 415-27.
34. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-81.
35. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019; 393: 407-15.
36. Leeper NJ, Ardehali R, DeGoma MD et al. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation*. 2007; 116(6): 613-8.
37. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA et al. Longterm safety and efficacy of achieving very low levels of low density lipoprotein cholesterol: A prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiology*. 2017; 2(5): 547-55.
38. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol < 50mg/dl with rosuvastatin: The JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(16): 1666-75.
39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-22.
40. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390: 1962-71.
41. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 471-82.
42. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(5): 485-94.

Rosuwastatyna i ezetimib – optymalne połączenie

Rosuvastatin and ezetimibe – the optimal drug combination

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

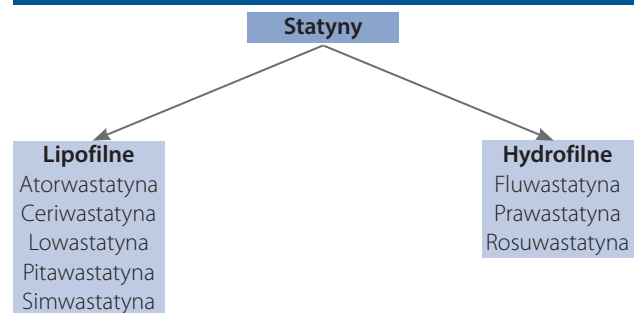
W swojej rzetelnej i wieloaspektowej pracy doc. Agnieszka Kapłon-Cieślicka i lek. Karolina Semczuk-Kaczmarek omówiły zalety stosowania łącznego najsilniejszej z obecnych na rynku statyn – rosuwastatyny z ezetimibem.

Rzeczywiście, według jasnego algorytmu postępowania z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) z 2019 r., farmakoterapia hipercholesterolemii obejmuje trzy kroki: zastosowanie statyny w pierwszym kroku, ezetimibu w kroku drugim i – u części chorych – inhibitora konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9) w kroku trzecim. Nie oznacza to jednak, że lekarz ma uporczywie trzymać się zasady trzech kroków. Wręcz przeciwnie, jeżeli na początku terapii szacuje, że prawdopodobieństwo osiągnięcia celu hipolipemizującego nawet przy podaniu najsilniejszej obecnie statyny w jej maksymalnej dawce (rosuwastatyna 40 mg) jest małe, należy co do zasady połączyć krok pierwszy z krokiem drugim. Podobnie powinien postąpić, gdy pacjent nie może lub nie chce przyjmować maksymalnej dawki statyny, a wymaga osiągnięcia celu hipolipemizującego narzucającego potrzebę dawki maksymalnej. W takiej sytuacji klinicznej preparaty złożone (SPC, *single-pill combination*) umożliwiające podawanie statyny i ezetimibu w postaci jednej tabletki od początku terapii odgrywają kluczową rolę, bowiem trudno pacjenta przekonać do przyjmowania od razu dwóch tabletek w celu obniżenia cholesterolu, jeżeli dotąd w ogóle nie był leczony.

Autorki przypominają nam o szczególnym bezpieczeństwie rosuwastatyny. Jest ona statyną wchodzącą w najmniejszym stopniu w interakcje lekowe, metabolizowaną przez wątrobę w ograniczonym zakresie. Dodatkowo hydrofilność rosuwastatyny, w przeciwieństwie do lipofilnej atorwastatyny, powoduje zmniejszenie potencjału wychwytu przez komórki obwodowe – głównie mięśniowe, być może nerwowe, co ogranicza działania niepożądane ze strony innych układów. Cecha hydrofilności prawdopodobnie ogranicza również penetrację do ośrodkowego układu nerwowego. To szczególne miejsce rosuwastatyny wśród statyn zobrazowano na rycinach 1 i 2.

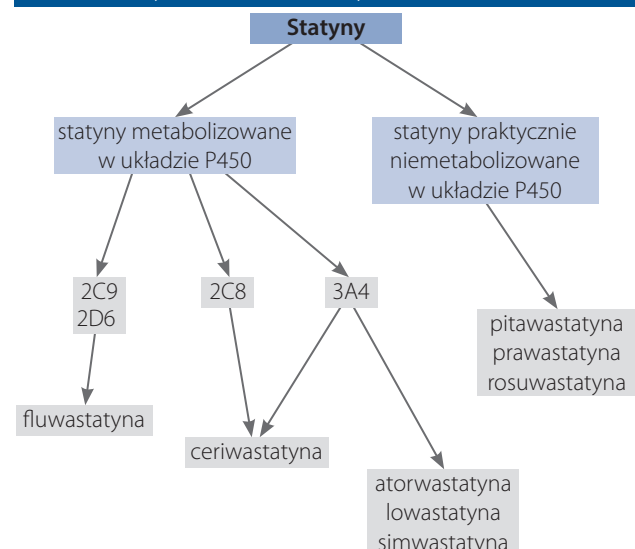
RYCINA 1

Farmakologiczny podział statyn ze względu na ich budowę; wśród statyn o sugerowanym mniejszym ryzyku działań niepożądanych sytuuje się: fluwastatynę, prawastatynę i rosuwastatynę; dwie pierwsze – z uwagi na niski potencjał hipolipemizujący – można obecnie uznać za stare, historyczne statyny, bez znaczenia w nowoczesnej farmakoterapii. Wykres – por. Filipiak KJ, Opolski G (ed). Statyny – zarys farmakologii klinicznej. Wyd. Biblioteka Lekarza Praktyka, Warszawa 2001



RYCINA 2

Farmakologiczny podział statyn ze względu na ryzyko interakcji lekowych związanych z metabolizmem poprzez układ cytochromu P450; najbezpieczniejsze wydają się trzy statyny: prawastatyna (już praktycznie niestosowana z uwagi na niski potencjał działania hipolipemizującego), pitawastatyna (tzw. mikrostatyna, nieobecna jeszcze na polskim rynku) oraz rosuwastatyna. Por. Filipiak KJ, Opolski G (ed). Statyny – zarys farmakologii klinicznej. Wyd. Biblioteka Lekarza Praktyka, Warszawa 2001.



Warto podkreślić, że pomimo tego paradoksu (najsilniejsza statyna jest jednocześnie najbezpieczniejsza), trudno uświadamianego przez lekarzy praktyków, w wielu sytuacjach klinicznych wytyczne już teraz sugerują potrzebę wyboru rosuwastatyny wszędzie tam, gdzie istnieje ryzyko interakcji lekowych. Dzieje się tak od wielu lat u pacjentów zakażonych HIV (ryzyko interakcji leków przeciwretrowirusowych ze statynami) czy obecnie, w dobie COVID-19 (ryzyko interakcji starych, lipofilnych statyn z lopinawirem/ritonawirem).

Ezetimib – wymarzony partner rosuwastatyny w terapii skojarzonej – ma również imponujące dane na temat swojej skuteczności i bezpieczeństwa, liczone w milionach osobodni leczenia w ciągu ostatnich ponad 20 lat. O ile, nawet jako były badacz *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT), nie jestem już fanem tej próby klinicznej (stare połączenie ezetimibu i simwastatyny), o tyle głównym autorem tego badania, ogłoszonego 6 lat temu, jest 90-letni papież kardiologii prof. Eugene Braunwald.

Pozwolę sobie na prywatną nutę pod koniec tego komentarza. Gdy miałem okazję rozmawiać z prof. Braunwaldem dokładnie rok temu, w trakcie dorocznego spotkania International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) w Lugano, wymianę zdań zaczęliśmy właśnie od badania IMPROVE-IT. To badanie rekordowe w zakresie czasu trwania – zostało zaplanowane w 2004 r., z pierwszymi pacjentami włączonymi w 2005 r., z kolejnymi zmianami protokołu w latach 2007, 2008 i 2011, a zakończone dopiero po osiągnięciu odpowiedniej liczby twardych punktów końcowych (*event-driven trial*; badanie kliniczne planowane z uwzględnieniem osiągnięcia określonej liczby punktów końcowych, aby zapewnić jego moc statystyczną i wiarygodność wyników) we wrześniu 2014 r. Świat pędził do przodu, zmieniały się wytyczne, simwastatyna

była zastępowana nowszymi statynami, a my ciągle nie mieliśmy wyników prospektywnego badania klinicznego z połączeniem statyny z ezetimibem, które w modelu podwójnego zaślepienia pokazywałoby korzyści w zakresie twardych punktów końcowych. Ale na szczęście wiemy już o tych korzyściach od listopada 2014 r., gdy ogłoszono wyniki badania IMPROVE-IT. Dzięki nim możemy obecnie szeroko zalecać połączenie bezpieczniejszej statyny – rosuwastatyny z ezetimibem. Dziękujemy jego twórcy za dobry EBM, świadczący o korzyściach i bezpieczeństwie takiej podwójnej terapii (ryc. 3).

RYCINA 3

Spotkanie z prof. Eugene’em Braunwaldem na kongresie ISCP w Lugano w maju 2019 r. Niewątpliwie badanie IMPROVE-IT to jedno z badań klinicznych stworzonej przez prof. Braunwalda grupy TIMI, które przeszło do historii kardiologii pomimo rekordowego czasu trwania – zostało przeprowadzone w latach 2004–2014.



Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
IG: profkrzysztoffilipiak

Skrócona informacja o leku Coroswera. Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana: Coroswera, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane, Coroswera, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane, **Skład jakościowy i ilościowy:** 10 mg + 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu, 20 mg + 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu. **Substancje pomocnicze o znanych działaniach:** Laktoza w ilości 62,85mg w tabletkach 10mg+10mg oraz w tabletkach 10mg+20mg. Produkt zawiera śladowe ilości sodu. **Postać farmaceutyczna:** tabletki powlekane (tabletki), 10 mg + 10 mg: Jasnobrązowo-żółte do jasno brązowo-żółtych, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „R2” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki około 10 mm; 20 mg + 10 mg: Jasnoróżowe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „R4” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki około 10 mm. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Coroswera jest wskazany, jako uzupełnienie diety i innych niefarmakologicznych metod leczenia (np. czynienia fizyczne, zmniejszenie masy ciała), w leczeniu substytucyjnym u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (z heterozygotyczną rodziną i niedrodziną) lub homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których chętnie skontrolować hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dawkę niefarmakologiczną, którą należy kontynuować podczas leczenia. Zalecana dawka produktu leczniczego Coroswera, to jedna tabletki na dobę. Produkt leczniczy Coroswera może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi Coroswera, pacjenci powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Coroswera, należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii. Produkt Coroswera jest wskazany w leczeniu początkowym. Wskazanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt złożony o właściwej mocy. **Jednoczesne stosowanie z sekwentrami kwasu żółciowego.** Produkt leczniczy Coroswera należy stosować co najmniej 2 godziny przed lub niekorzystnie 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe. **Szczególne grupy pacjentów:** Pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów > 70 lat zaleca się rozuwastatynę w dawce początkowej 5 mg. Nie ma konieczności dodatkowego dostosowywania dawki w zależności od wieku. **Zaburzenia czynności nerek.** U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (kłębska kreatyniny < 60 ml/min) zalecana początkowa dawka rozuwastatyny wynosi 5 mg. Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie produktu leczniczego Coroswera w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane. **Zaburzenia czynności wątroby.** Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (od 5 do 6 punktów w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coroswera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężką (powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha). Stosowanie produktu Coroswera u pacjentów z aktywną chorobą wątroby jest przeciwwskazane. **Rasa.** U Azjatów obserwowano zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecana początkowa dawka rozuwastatyny jest 5 mg. Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u tych pacjentów. **Polimorfizm czynności nerek.** Znane są specyficzne rodzaje polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, o których wiadomo, że mają takie specyficzne rodzaje polimorfizmów, zaleca się mniejszą dawkę dobową rozuwastatyny. **Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii.** Zalecana początkowa dawka rozuwastatyny u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg. Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u niektórych pacjentów z tej grupy. **Jednoczesne stosowanie terapii.** Rozuwasatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwasatyna jest podawana jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać jej stężenie w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typanawirem. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych, a w razie konieczności czasowo przerwać leczenie rozuwasatyną. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i rozuwasatyny, należy starannie uważać na ryzyko wynikające z jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozuwasatyny. **Dzieci i młodzież.** Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Coroswera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coroswera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. **Sposób podawania.** Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Produkt leczniczy Coroswera jest przeciwwskazany: – u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; – u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem ponad górną granicę normy (GGN) aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy; – u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (kłębska kreatyniny < 30 ml/min); – u pacjentów z miopatią; – u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę; – w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży. Produkt leczniczy Coroswera o mocy 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii lub rhabdomyolizy. Czynniki te obejmują: – umiarkowane zaburzenie czynności nerek (kłębska kreatyniny < 60 ml/min); – niedoczynność tarczycy; – dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym; – działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem; – nadużywanie alkoholu; – sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu; – pacjenci pochodzenia azjatyckiego; – jednoczesne stosowanie fibratów. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Wpływ na nerki** U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwasatyny (w szczególności 40 mg) obserwowano białkomocz, zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym, który w większości przypadków miał charakter okresowy lub przemijający. Nie stwierdzono, aby białkomocz prognozował wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. Po wprowadzeniu do obrotu ciężkie działania niepożądane związane z nerkami zgłaszane są częściej po podaniu rozuwasatyny w dawce 40 mg. U pacjentów leczonych rozuwasatyną w dawce 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli. **Wpływ na mięśnie szkieletowe** U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwasatyny, a w szczególności dawkami większymi niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rhabdomyolizę. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii i rhabdomyolizy. Większość pacjentów, u których występiała rhabdomyoliza, przyjmowała jednocześnie statynę i ezetymib. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w monoterapii oraz otrzymujących jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie zwiększa ryzyko rhabdomyolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniami aktywności kinazy kreatynowej (ang. Creatine Kinase, CK), w którym CK > 10x GGN, należy natychmiast odstawić ezetymib, każdą statynę i którykolwiek z produktów leczniczych, które pacjent jednocześnie stosuje. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Coroswera należy poinformować o ryzyku miopatii i konieczności natychmiastowego zgłaszania jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich twardości lub osłabienia. **Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej.** Aktywność kinazy kreatynowej nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieje jakakolwiek inna alternatywa przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco podwyższona (> 5x GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że wyjściowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, nie należy rozpoczynać leczenia. **Przed leczeniem.** Coroswera, podobnie jak inne produkty zawierające inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rhabdomyolizy po zastosowaniu rozuwasatyny. Do tych czynników należą: – zaburzenia czynności nerek; – niedoczynność tarczycy; – dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym; – działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem; – nadużywanie alkoholu; – wykonywanie 70 lat; – sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu; – jednoczesne stosowanie fibratów. W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko względem możliwości korzyści wynikających z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia. **Podczas leczenia** Pacjenta należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionych bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub skurczów, szczególnie jeśli towarzyszy im też samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (> 5x GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest < 5x GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie produktu leczniczego Coroswera lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunologicznej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami, w tym rozuwasatyną, lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwasatynę wraz z innym lekiem. Jednakże obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu leczniczego Coroswera i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu leczniczego Coroswera i fibratów wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Rozuwasatyna w dawce 40 mg jest przeciwwskazana przy jednoczesnym stosowaniu fibratów. Produktu leczniczego Coroswera nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi zaburzeniami lub stanami sugerującymi miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rhabdomyolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, powtórny zabieg chirurgiczny, oraz ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe). **Kwas fosforydowy.** Produktu leczniczego Coroswera nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fosforydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu przyjmowania kwasu fosforydowego. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fosforydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fosforydowego. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym także niektóre przypadki śmiertelne) u pacjentów leczonych jednocześnie kwasem fosforydowym i statynami. Pacjenciowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawów osłabienia, bólu lub twardości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fosforydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone podawanie ogólnoustrojowo kwasu fosforydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Coroswera i kwasu fosforydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza. **Wpływ na wątrobę.** Podobnie jak inne produkty zawierające inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt leczniczy Coroswera należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących jednocześnie nadmiernie ilość alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie. Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia rozuwasatyną oraz po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Produkt Coroswera należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest większa niż 3x GGN. Ilość poważnych incydentów wątrobowych (głównie podwyższonej aktywności aminotransferaz) zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po podaniu rozuwasatyny w dawce 40 mg. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerwowym, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Coroswera należy leczyć chorobę podstawową. W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących ezetymib ze statyną, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3x GGN). Na początku leczenia produktem

leczniczym Coroswera należy przeprowadzić próby czynnościowe wątroby. **Rasa.** Badania farmakokinetyczne rozuwasatyny wykazują zwiększoną ekspozycję u osób pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z rasą kaukaską. **Inhibitory proteazy** U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwasatynę i różne inhibitory proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwasatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści płynące ze zmniejszenia stężenia lipidów przez rozuwasatynę u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwasatyny w osoczu na początku leczenia i podczas zwiększania dawki rozuwasatyny u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, bez dostosowania dawki rozuwasatyny. **Śródmiąższowa choroba płuc** Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy zakończyć leczenie statyną. **Cukrzyca.** Niektóre badania wskazują, że statyny, jako grupa leków, zwiększając stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą w przyszłości wywołać hiperglikemię wymagającą leczenia przedcukrzycowego. Ryzyko to jest jednak zrównoważone przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego, toteż nie powinno być powodem do przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie) powinni podlegać ocenie klinicznej i biochemicznej, zgodnie z krajowymi wytycznymi. W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwasatyną i 2,3% w grupie placebo, przeważnie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l. **Fibraty.** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Coroswera i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pecherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia. **Leki przeciwzakrzepowe.** Jeśli produkt leczniczy Coroswera jest stosowany z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fludionem, należy kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika zmniejszającego (ang. International Normalised Ratio, INR). **Substancje pomocnicze.** Produkt leczniczy Coroswera zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktyzy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktyzy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy Coroswera zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Częstość objawów określono jako występujące: **Bardzo często** (≥ 1/10), **Często** (≥ 1/100 do < 1/10), **Nieczęsto** (≥ 1/1,000 do < 1/100), **Rzadko** (≥ 1/10,000 do < 1/1,000), **Bardzo rzadko** (< 1/10,000), **Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwasatyny są na ogół łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwasatynę przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych. Profilu działań niepożądanych rozuwasatyny jest oparty na danych uzyskanych w badaniach klinicznych oraz szerokiego doświadczenia z dobrego po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane ezetymibu obserwowano z większą częstością u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (N=2396) niż w grupie placebo (N=1159) lub u pacjentów jednocześnie przyjmujących ezetymib i statynę (N=11308) w porównaniu do pacjentów stosujących statynę w monoterapii (N=9361). Po wprowadzeniu produktu do obrotu działania niepożądane dotyczące ezetymibu zgłaszano u pacjentów stosujących ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Działania niepożądane na podstawie danych z badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. **Rozuwasatyna, Częstość nieznana:** Depresja, Neuropatia obwodowa, Zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne), Kaszel, Dusznosć, Biegunka, Zespół Stevensa-Johnsona. **Immunozależna miopatia martwicza, Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem, Obrzęk.** **Bardzo rzadko:** Polineuropatia, Utrata pamięci, Żółtaczka, Zapalenie wątroby, Bóle stawów, Krwimocz, Ginekostomia. **Rzadko:** Małopłytkowość, Reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk naczynioruchowy, Zapalenie trzustki, Zwiększenie aktywności aminotransferaz, Miopatia (w tym zapalenie mięśni), Rhabdomyoliza, Zespół toczniopodobny, Zerwanie mięśnia. **Nieczęsto:** Świąd, Wysypka, Pokrzywka. **Często:** Cukrzyca (1 Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie), Ból głowy, Zawroty głowy, Zaparcie, Nadciśnienie, Ból brzucha, Bóle mięśni, Astenia. **Ezetymib, Częstość nieznana:** Małopłytkowość, Reakcje nadwrażliwości w tym wysypka, pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny, Depresja, Zawroty głowy, Dusznosć, Zaparcie, Zapalenie wątroby, Kamica żółciowa, Zapalenie pecherzyka żółciowego, Rumień wielopostaciowy, Miopatia (w tym zapalenie mięśni), Rhabdomyoliza. **Nieczęsto:** Zmniejszenie apetytu, Parostępie, Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, Kaszel, Nadciśnienie, Zapalenie trzustki, Suchość w jamie ustnej, Zapalenie błony śluzowej żołądka, Niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, Świąd, Wysypka, Pokrzywka, Bóle stawów, Bóle pleców, Osłabienie mięśni, Ból w kończynie, Skurcze mięśni, ból szyi, Astenia, Obrzęk obwodowy, Ból w klatce piersiowej, ból, Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej (CK) we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. **Często:** Ból głowy, Ból brzucha, Biegunka, Wzdęcia z oddawaniem wiatrów, Bóle mięśni, Zmęczenie, Zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AsAT. **Wpływ wybranych działań niepożądanych** Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rozuwasatyny zwykle zależy od dawki. **Wpływ na nerki** U pacjentów leczonych rozuwasatyną obserwowano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak” lub „ślad” do „+” albo więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów otrzymujących dawkę 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „ślad” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samodziennie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek. U pacjentów leczonych rozuwasatyną obserwowano krwimocz, a dane z badań klinicznych wykazały niewielką częstość jego występowania. **Wpływ na mięśnie szkieletowe** U pacjentów leczonych rozuwasatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdomyolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej. U pacjentów otrzymujących rozuwasatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK). W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości > 5x GGN, leczenie należy przerwać. **Wpływ na wątrobę** Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwasatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W przypadku stosowania niektórych statyn opisywano następujące działania niepożądane: – Zaburzenia seksualne; – Wyjątkowo przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii. Częstość zgłaszania rhabdomyolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i ciężkich zdarzeń dotyczących wątroby (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu rozuwasatyny w dawce 40 mg. **Wyniki badań laboratoryjnych** W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii częstość klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALAT i (lub) AsAT ≥ 3x GGN) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach z zastosowaniem leczenia skojarzonego częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z zastojem żółci i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia lub podczas dalszej terapii. W badaniach klinicznych aktywność CK > 10x GGN zgłaszano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib, u 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, u 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz u 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie odnotowano częstszego występowania miopatii lub rhabdomyolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna). **Dzieci i młodzież** W trwającym 52 tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano większą częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej (> 10x GGN) i objawów ze strony mięśni po wysiłku fizycznym lub zwiększonej aktywności fizycznej, w porównaniu do osób dorosłych. W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodziną lub niedrodziną hipercholesterolemią (n=138), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności ALAT i (lub) AsAT (≥ 3x GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CK (≥ 10x GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii. **Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 91 41 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndr@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: **KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia** Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: **Coroswera, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane: Pozwolenie nr 25210, Coroswera, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane: Pozwolenie nr 25212. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.03.2019 r.** wydane przez Prezesa URPL, WMIPB. **Kategoria dopuszczalności:** Produkt kategorii Rp – leki wydawane na receptę. Produkt podlega refundacji z odpłatnością 30%. **Cena urzędowa detaliczna i maksymalna kwota dopłaty przez pacjenta zgodnie z:** Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. Cena detaliczna dla Coroswera 10 mg + 10 mg 30 tabletek wynosi 23,87 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (30% odpłatność dla pacjenta) wynosi 14,25 zł. Cena detaliczna dla Coroswera 20 mg + 10 mg 30 tabletek wynosi 23,87 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (30% odpłatność dla pacjenta) wynosi 14,25 zł. Informacja została przygotowana w dniu 04.05.2020 na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Coroswera z dnia 12.02.2020 r., z którą należy się zapoznać przed zastosowaniem leku.

REKLAMA_COROSWERA_MIF_2Q/2020

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, numer KRS: 000025060, NIP: 526-10-81-829, numer REGON: 010164219, kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł

Szczegółowe informacje dostępne na życzenie:



KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa
Tel. (22) 573 75 00, Faks (22) 573 75 64, E-mail: info.pl@krka.biz; www.krkapolska.pl

Szanowni Państwo,
Wspólnie z firmą KRKA przygotowaliśmy dla Państwa także specjalny rabat (-15%) w naszej księgarni internetowej: <https://medicalshop24.pl/>
Po wpisaniu kodu rabatowego: KRKA15
Akcją promocyjną są objęte wszystkie nasze tytuły.