



# Pitavastatina e ezetimiba combinadas para melhora do perfil lipídico e para atingir meta de LDL-C

Terapia combinada de pitavastatina e ezetimiba reduz significativamente LDL-C em comparação à monoterapia, sem aumentar os efeitos adversos.

Combinação é mais eficaz em melhorar os perfis lipídicos e atingir a meta de LDL-C do que a pitavastatina ou a ezetimiba isoladamente para o tratamento da hipercolesterolemia, com benefícios extras para idosos.



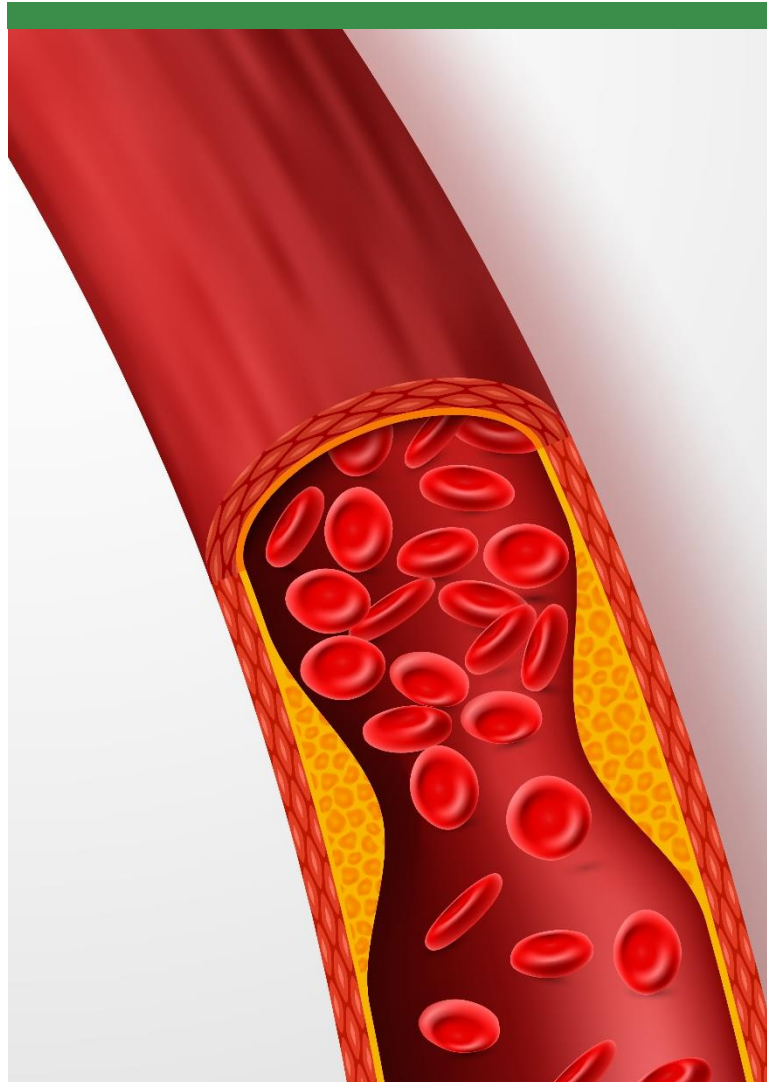
## O problema

O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C é um fator de risco primário para doenças cardiovasculares) e a redução dos níveis de LDL-C com medicamentos, como estatinas, provou ser eficaz para prevenção primária e secundária<sup>1</sup>.

No entanto, mesmo quando os níveis de LDL-C caem para níveis ótimos, existe o risco de eventos cardiovasculares, e uma opção adicional pode ser necessária para reduzir esses eventos<sup>1</sup>.

Níveis de LDL-C pequeno e denso (sdLDL-C) podem ser parcialmente responsáveis por esse risco residual. Como as partículas sdLDL contêm menos colesterol e são menores, os níveis aumentados de sdLDL-C representam um aumento no número de partículas aterogênicas de LDL, que os níveis de LDL-C podem não refletir. Essas partículas são consideradas mais aterogênicas do que as grandes partículas flutuantes de LDL devido à sua menor afinidade de ligação aos receptores de LDL, maior penetração na parede arterial, maior tempo de residência no plasma e maior suscetibilidade à oxidação<sup>1</sup>.

Assim, otimizar o sdLDL-C pode reduzir o risco cardiovascular. De acordo com as diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association de 2018 e da European Society of Cardiology de 2019 para dislipidemia, adicionar ezetimiba é razoável se em uma estatina máxima e os níveis de LDL-C forem >70 mg/dL em pacientes de alto risco<sup>2</sup>.



As estatinas demonstraram reduzir o risco de eventos cardiovasculares em desfechos primários e secundários. Além disso, reduzem significativamente os eventos em pacientes de alto risco. No entanto, as estatinas de alta intensidade elevam as anormalidades nos resultados dos testes de função hepática e nos níveis de creatina quinase e induzem miopatia<sup>2</sup>.

**Adicionar ezetimiba a uma estatina é mais eficaz na redução dos níveis de LDL-C que aumentar a dose da estatina. Dessa forma, o uso de uma estatina com intensidade moderada, como a pitavastatina, pode ser uma opção útil e com perfil de segurança favorável<sup>2</sup>.**

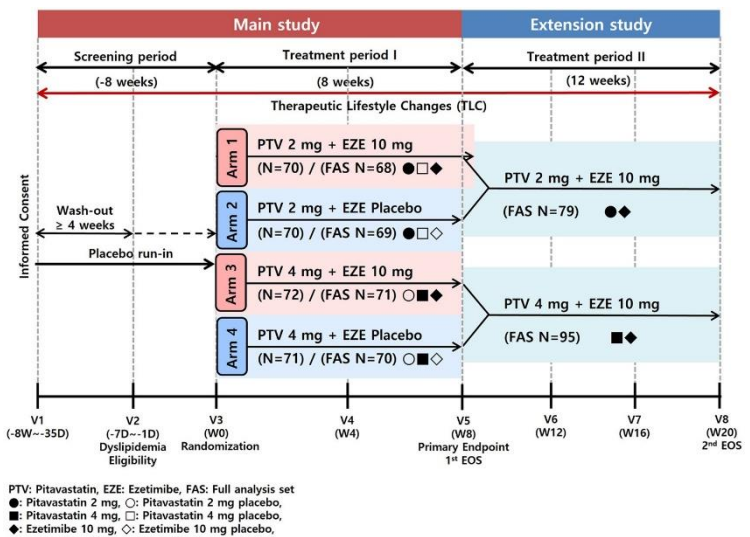
**Tipo de estudo:** Estudo clínico, duplo-cego, multicêntrico e randomizado de fase III

### Questão de pesquisa (PICO)

**População:** 283 pacientes que preencheram os critérios de níveis de LDL-C  $\leq 250$ mg/dL e níveis de triglicérides  $< 350$ mg/dL.

### Intervenção, período de tratamento e comparadores:

**Resultados:** O desfecho primário foi comparar a eficácia da terapia combinada de pitavastatina e ezetimiba com a da monoterapia com pitavastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária comparando a variação percentual média no LDL-C desde o início após 8 semanas de tratamento. O desfecho secundário final foi uma comparação da taxa de controle do LDL-C, que foi definida como a porcentagem de pacientes que atingiram o LDL-C-alvo de acordo com seus fatores de risco após 8 semanas de tratamento.



### Referência

Clin Ther. 2022 Oct;44(10):1310-1325. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.001

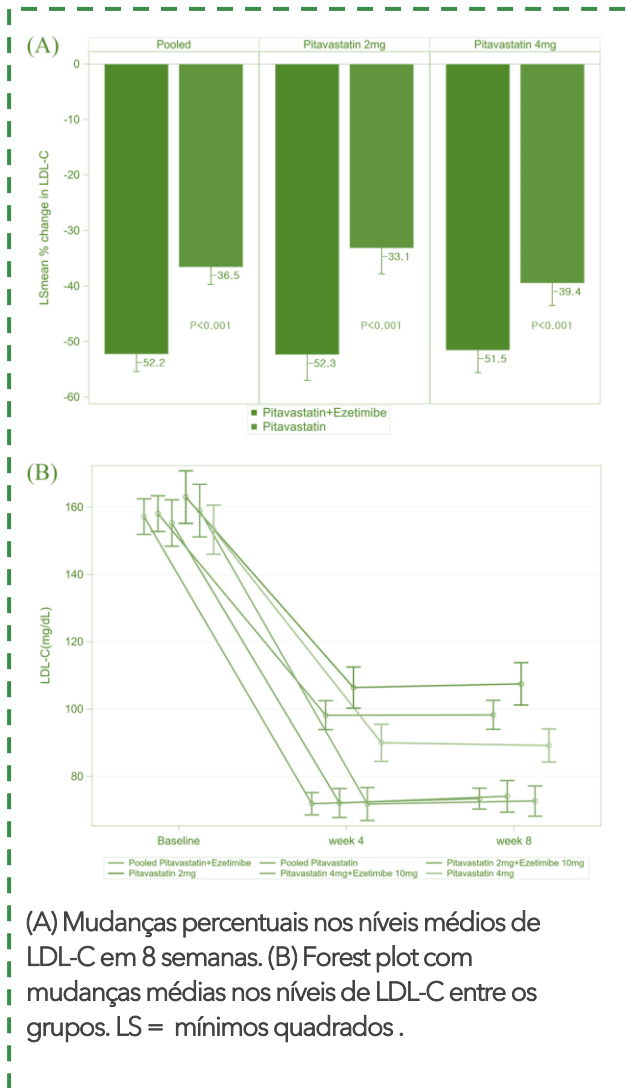
## Desfechos

- As porcentagens de LDL-C desde o início após 8 semanas de tratamento diminuíram significativamente no grupo PTV/EZE combinado (-52,2%), no grupo PTV combinado (-36,5%), no grupo PTV grupo de 2mg/EZE10 mg (-52,3%), o grupo PTV 2mg (-33,1%), o grupo PTV 4mg/EZE 10 mg (-51,5% , e o grupo PTV 4mg (-39,4%);
- O tratamento com PTV/EZE resultou em um efeito de redução do LDL-C significativamente maior do que com pitavastatina (diferença, -15,8 mg/dL; 95% CI, -18,7 a -12,9; P < 0,001). As porcentagens de atingir a meta de LDL-C nos grupos combinados de pitavastatina/ezetimiba e pitavastatina combinados foram de 94,2% e 69,1%, respectivamente (P < 0,001)<sup>2</sup>.

*(Resultados detalhados apresentados na próxima página).*

Não houve diferenças significativas na incidência de efeitos adversos (EAs) gerais e reações adversas a medicamentos. EAs graves foram comparáveis entre os grupos.

**A combinação de pitavastatina e ezetimiba diminuiu de forma eficaz e segura os níveis de LDL-C em > 50% em pacientes com dislipidemia. A segurança e a tolerabilidade da terapia combinada de pitavastatina e ezetimiba foram comparáveis às da monoterapia com pitavastatina<sup>2</sup>.**

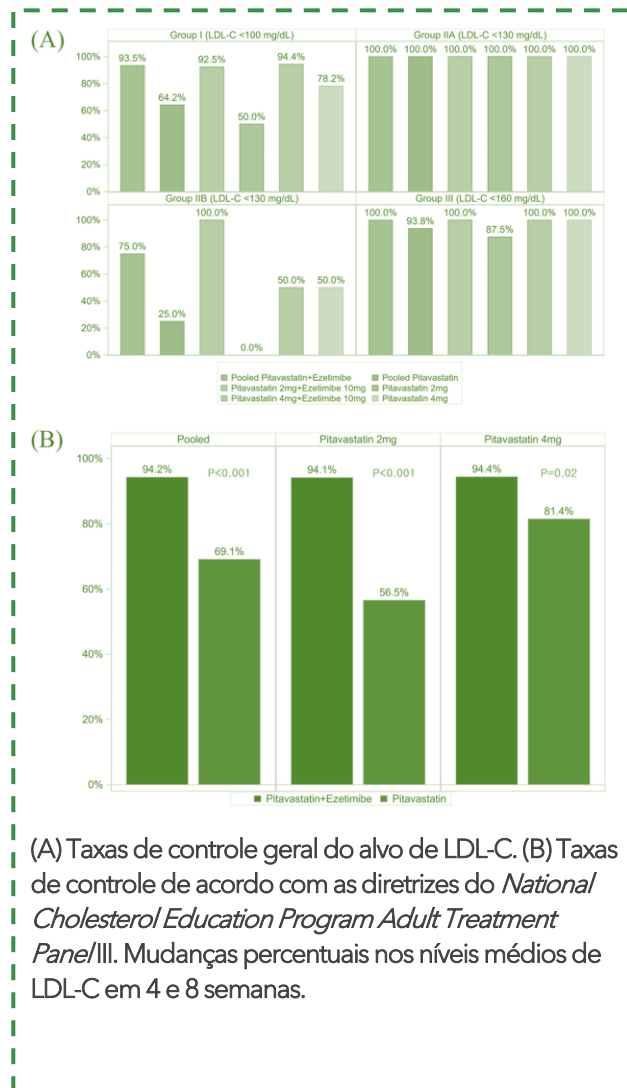


(A) Mudanças percentuais nos níveis médios de LDL-C em 8 semanas. (B) Forest plot com mudanças médias nos níveis de LDL-C entre os grupos. LS = mínimos quadrados.

As taxas gerais de atingir o alvo de LDL-C foram significativamente maiores no grupo de combinação pitavastatina/ezetimiba do que na monoterapia com pitavastatina.

Os grupos combinados de pitavastatina/ezetimiba e pitavastatina combinados alcançaram 94,2% e 69,1%, respectivamente (diferença média dos mínimos quadrados, 24,9%; IC de 95%, 16,5-33,3;  $P < 0,001$ ).

De acordo com a diretriz ATP III visando níveis de LDL-C  $< 100$  mg/dL, o grupo de combinação pitavastatina/ezetimiba mostrou eficácia superior à monoterapia com pitavastatina em pacientes de alto risco.



(A) Taxas de controle geral do alvo de LDL-C. (B) Taxas de controle de acordo com as diretrizes do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel/III*. Mudanças percentuais nos níveis médios de LDL-C em 4 e 8 semanas.

Neste estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, de Fase III, a terapia combinada com pitavastatina e ezetimiba diminuiu significativamente os níveis de LDL-C em comparação com a monoterapia com pitavastatina sem aumentar os EAs gerais<sup>2</sup>.

Além disso, as conquistas nas taxas alvo de LDL-C de acordo com as diretrizes do NCEP ATP III também foram significativamente maiores no grupo pitavastatina/ezetimiba do que com monoterapia com pitavastatina durante o acompanhamento de 8 semanas<sup>2</sup>.

<b>Tipo de estudo</b> Estudo clínico randomizado, duplo- cego, multicêntrico, de fase III.	<b>Questão de pesquisa (PICO)</b> <b>População:</b> 388 pacientes com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista com características basais semelhantes. <b>Intervenção:</b> Pitavastatina 2mg + ezetimiba 10mg, diariamente por 12 semanas (1PC111, no gráfico). <b>Comparador:</b> Pitavastatina 2mg ou ezetimiba 10mg, diariamente por 12 semanas. <b>Resultados:</b> O desfecho primário foi a diferença na variação percentual do LDL-C desde o início até a semana 12 entre a combinação e cada grupo de monoterapia. Os desfechos secundários foram a variação percentual em outros perfis lipídicos desde o início até cada visita. Todos os pacientes foram avaliados quanto a eventos adversos até o final do estudo.
	<b>Referência:</b> Clin Ther. 2022 Oct;44(10):1272-1281. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.08.006

## Desfechos

Uma diminuição estatisticamente significativa no nível de LDL-C na semana 12 foi observada no grupo PTV+EZE (-50,50%) em comparação com a PTV (-36,11%;  $p < 0,001$ ) ou EZE (-9,85%;  $p < 0,001$ ).

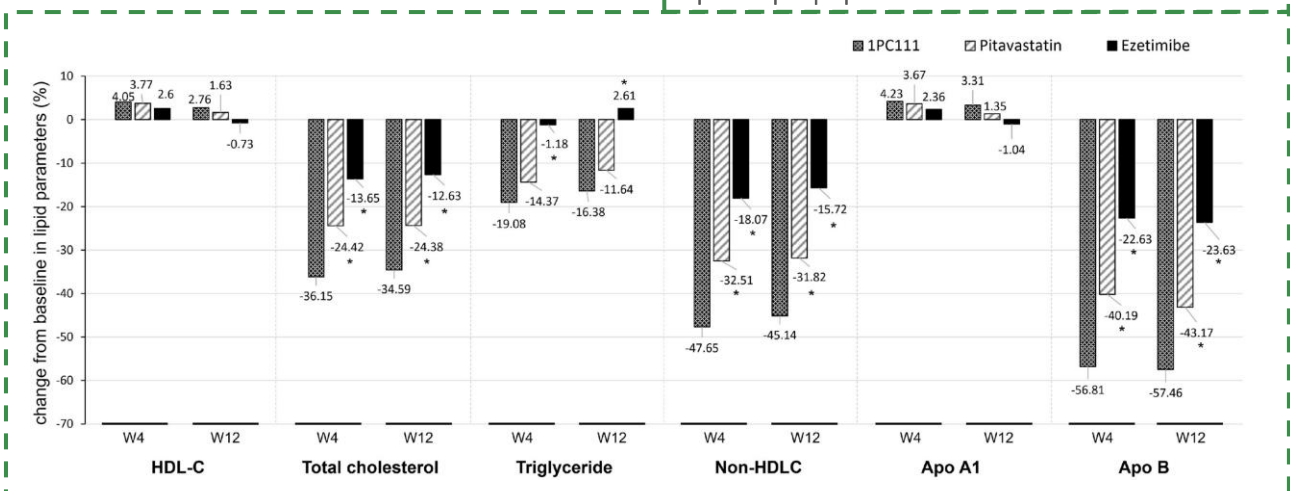
Houve diferença estatisticamente significativa entre PTV+EZE e cada grupo de monoterapia na redução dos níveis de colesterol total, não-HDL-C e apolipoproteína B.

Além disso, houve tendência de redução mais eficiente dos níveis de LDL-C em pacientes idosos (idade  $\geq 65$  anos) do que em pacientes mais jovens (idade  $< 65$  anos) pelo tratamento com PTV+EZE.

Em pacientes que receberam recomendação de classe I para prevenção de doença cardiovascular aterosclerótica, a porcentagem de pacientes que atingiram a meta de LDL-C de  $< 100$  mg/dL na semana 12 foi significativamente maior no grupo PTV+EZE do que em ambos os grupos de monoterapia ( $p < 0,001$ ).

No geral, a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os 3 grupos.

Alteração percentual média nos parâmetros lipídicos desde o início até a semana 4 e semana 12 na população com intenção de tratar.  $n = 128$  no grupo 1PC111,  $n = 132$  no grupo pitavastatina e  $n = 128$  no grupo ezetimiba. \*  $P < 0,001$  versus o grupo 1PC111. Apo = apolipoproteína.





## Considerações

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte global, e altos níveis de LDL-C e lipoproteínas contendo apo B estão intrinsecamente ligados ao início, desenvolvimento e propagação das DCVs.

Embora as estatinas continuem sendo a farmacoterapia antilipêmica de primeira linha para reduzir os níveis de LDL-C e eventos cardiovasculares, a adesão à terapia intensiva com estatina é de apenas 55% a 60% devido à intolerância e insuficiência da terapia intensiva com estatina.

**De acordo com as diretrizes de 2019 da *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* para o manejo de dislipidemias, recomenda-se uma redução no nível de LDL-C de pelo menos 50% em pacientes com alto risco<sup>3</sup>.**

Os resultados não apenas provaram que a combinação PVT + EZE alcançou pelo menos 50% de redução no nível de LDL-C na população com intenção de tratar, 65,22% e 94,12% de sucesso para atingir a meta ideal de LDL-C (<100 mg/dL) também foram obtidos após o tratamento com 1PC111 em pacientes com hipercolesterolemia grave (LDL-C  $\geq$ 190 mg/dL no início do estudo) e DM, que receberam, portanto, a recomendação classe I para prevenção primária, respectivamente<sup>3</sup>.

### Comparação à atorvastatina:

A administração de pitavastatina reduziu os eventos cardiovasculares de forma mais eficaz do que a atorvastatina, apesar do efeito semelhante de redução do colesterol LDL das duas estatinas. O aumento da massa lipoproteína lipase durante o primeiro ano pelo tratamento com pitavastatina pode estar associado a essa eficácia<sup>4</sup>.

## Literatura consultada

1. Ishii J, Kashiwabara K, Ozaki Y, Takahashi H, Kitagawa F, Nishimura H, Ishii H, Imuro S, Kawai H, Muramatsu T, Naruse H, Iwata H, Tanizawa-Motoyama S, Ito H, Watanabe E, Matsuyama Y, Fukumoto Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Hokimoto S, Miyauchi K, Ohtsu H, Izawa H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Matsuzaki M, Nagai R. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Oct 1;29(10):1458-1474. doi: 10.5551/jat.63229. Epub 2021 Dec 9.
2. Jeong HS, Hong SJ, Cho JM, Han KH, Cha DH, Jo SH, Kang HJ, Choi SY, Choi CU, Cho EJ, Jeong YH, Gwon HC, Kim BK, Lee SY, Kim SH, Ahn JC, Hong YJ, Kim WS, Woo SI, Park TH, Han KR. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Factorial Design, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy of Pitavastatin and Ezetimibe Versus Monotherapy of Pitavastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2022 Oct;44(10):1310-1325. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.001.
3. Chou MT, McGirr A, Jong GP, Chao TH, Lee IT, Huang CY, Chen CP, Hsieh CH, Lu CH, Sheu WH. Effect of 1PC111, a Fixed-dose Combination of Pitavastatin and Ezetimibe, Versus Pitavastatin or Ezetimibe Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study. *Clin Ther.* 2022 Oct;44(10):1272-1281. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.08.006.
4. Im J, Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, Arashi H, Otsuki H, Matsui Y, Sekiguchi H, Fujii S, Mori F, Ogawa H, Hagiwara N. Baseline low-density lipoprotein cholesterol predicts the benefit of adding ezetimibe on statin in statin-naïve acute coronary syndrome. *Sci Rep.* 2021 Apr 5;11(1):7480. doi: 10.1038/s41598-021-87098-x.



### Opção 1

#### Cápsulas de pitavastatina + ezetimiba

Pitavastatina	2mg
Ezetimiba	10mg

Administrar uma dose diariamente.

### Opção 2

#### Cápsulas de pitavastatina + ezetimiba

Pitavastatina	4mg
Ezetimiba	10mg

Administrar uma dose diariamente.

A segurança e a tolerabilidade da associação são comparáveis às da monoterapia com pitavastatina.