

Ezetimib — miejsce w terapii zaburzeń lipidowych

Ezetimibe — a place in the treatment of lipid disorders

Beata Woźakowska-Kapłon^{1, 2}, Iwona Gorczyca-Michła¹

¹ Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

² Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Hipercholesterolemia jest jednym z podstawowych czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Celem terapii hipolipemizującej jest osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) poniżej 80–100 mg/dl w prewencji wtórnej i poniżej 115 mg/dl w prewencji pierwotnej. Monoterapia statyną nie zawsze jest skuteczna w osiąganiu stężeń docelowych.

Dołączenie ezetimibu do jakiegokolwiek statyny wiąże się ze znacznie większym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL i częstszym osiąganiem docelowych wartości lipidów w porównaniu z monoterapią statyną. Statyna i ezetimib to najpopularniejsze skojarzenie leków obniżających stężenie cholesterolu. W pracy przedstawiono wyniki najważniejszych badań z zastosowaniem ezetimibu, jakie toczyły się i toczą na świecie w ostatnich kilku latach i miejsce leku w terapii zaburzeń lipidowych.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (2), 86–93

Słowa kluczowe: ezetimib, statyna, terapia skojarzona, dyslipidemia, choroby układu krążenia

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is one of the main risk factors for diseases of the cardiovascular system. The aim of lipid-lowering therapy to achieve LDL levels below 80–100 mg /dl in secondary prevention and less than 115 mg /dl for primary prevention. Statin monotherapy is not always effective in achieving target concentrations. The addition of ezetimibe to any statin is associated with lowering LDL cholesterol and higher rate of achieving target lipid values compared with statin monotherapy. Statin and ezetimibe combination is the most popular cholesterol-lowering medicines. The results of most studies on ezetimibe, which took place in the world and roll in the last few years, and his place in the treatment of lipid disorders.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (2), 86–93

Key words: ezetimibe, statin, combination therapy, dyslipidemia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon
I Kliniczny Oddział Kardiologii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
tel.: 41 367 13 91 lub 88, faks: 41 36 71 396
e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Zaburzenia lipidowe są jednym z najistotniejszych, jak wykazano w badaniu INTERHEART, a także jednym z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka wystąpienia zawału serca [1, 2]. W rejestrze Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca (NATPOL PLUS) podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego występowało u 59,5% mężczyzn oraz u 62% kobiet polskiej populacji [2]. Podobne dane pochodzą z Wieloośrodkowego Badania Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ), w którym podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego obserwowano u 67% mężczyzn i u 64% kobiet [3]. Dowody kliniczne i epidemiologiczne wskazują również, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low density lipoprotein*) wiąże się z redukcją liczby incydentów sercowo-naczyniowych.

Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL zależy od ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i, według obowiązujących zaleceń *European Society of Cardiology* (ESC), u osób z chorobą niedokrwinną serca, po ostrych zespołach wieńcowych, u chorych na cukrzycę lub obciążonych mnogimi czynnikami ryzyka, stężenie LDL powinno wynosić mniej niż 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl), opcjonalnie poniżej 2,0 mmol/l (< 80 mg/dl) [4]. Skuteczność leczenia hipolipemizującego, a tym samym osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu, są jednak dalece niesatysfakcjonujące. W europejskim badaniu *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE III) stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 4,5 mmol/l stwierdzano u 51% pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, a u chorych przyjmujących leki hipolipemizujące docelowe wartości osiągnęto jedynie u połowy chorych [5]. Chociaż 79% chorych po zawałe serca, w polskim rejestrze Standard Podstawowej Opieki Kardiologicznej (SPOK) obejmującym 8972, przyjmowało statyny, docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl stwierdzano jedynie u 12% badanych [6].

Przyczynami niedostatecznej skuteczności leczenia hipolipemizującego jest stosowanie zbyt małych dawek statyn i monoterapia. Zwiększanie dawki leku nie zawsze przynosi pożądane efekty, ponieważ, zgodnie z tak zwaną regułą szóstek, podwojenie dawki statyny w trakcie terapii hipolipemizującej prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL zaledwie o 6% w stosunku do uzyskanej początkowo redukcji. Zwiększa się jednak wówczas ryzyko występowania działań niepożądanych, głównie ze strony wątroby i mięśni. W rejestrze POLKARD-SPOK le-

czenie hipolipemizujące za pomocą statyny zostało po roku przerwane u 25–85% pacjentów z powodu złej tolerancji [7]. W sytuacji oporności na działanie statyn lub ich nietolerancji terapia skojarzona lub zastosowanie leku hipolipemizującego o innym mechanizmie działania jest rozsądną alternatywą.

Zmniejszenie syntezy endogenego cholesterolu pod wpływem hamowania reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) przez statynę prowadzi do kompensacyjnego wzrostu wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. Wykazano, że oporność na hipolipemizujące działanie statyn może się wiązać ze zwiększonym wchłanianiem cholesterolu z jelita cienkiego u osób, które cechuje mniej intensywna synteza cholesterolu endogenego [8]. W badaniu *Drugs and Evidence Based Medicine in the Elderly* (DEBATE) wykazano, że małe jelitowe wchłanianie cholesterolu, określane jako stosunek stężenia cholestanolu do cholesterolu w surowicy, wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zgonu oraz incydentów sercowo-naczyniowych [9].

MECHANIZM DZIAŁANIA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI EZETIMIBU

Pula cholesterolu znajdującego się w organizmie pochodzi z pożywienia oraz z syntezy odbywającej się w różnych tkankach organizmu. Reakcje zachodzące między cholesterolem egzogennym i endogennym są złożone. Cholesterol pochodzenia zwierzęcego, przyjmowany w postaci niezestryfikowanej wraz z pokarmem, stanowi około 30% egzogenego cholesterolu znajdującego się w jelitach, 50% to cholesterol wydalany przez wątrobę wraz z żółcią, a pozostałą część stanowi cholesterol pochodzący ze złuszczenia się komórek epitelialnych [10]. W trakcie procesów trawiennych około 50% cholesterolu ulega wchłonięciu, a pozostała część jest wydalana z kałem. W enterocytach dochodzi do estryfikacji wolnego cholesterolu, który jest następnie transportowany przez krew w połączeniu z apoproteiną B-48, triglicerydami i fosfolipidami w postaci chylomikronów. Chylomikrony krwi, przy udziale lipazy lipoproteinowej związanej ze śródbłonkiem, lipaz tkankowych oraz białka transportującego estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transferase protein*), ulegają przemianom do cząstek resztkowych, które są wychwytywane przez wątrobę. Im więcej cholesterolu wchłania się w jelicie, tym większa jego ilość jest dostarczana do wątroby, co prowadzi do zmniejszenia wątrobowej syntezy cholesterolu oraz redukcji wychwytu przez wątrobę LDL z krwi. Zmniejszenie wchłaniania cholesterolu

w jelicie skutkuje zwiększeniem wątrobowej syntezy cholesterolu, ale także wzrostem wychwytu LDL, co prowadzi do obniżenia ich stężenia we krwi. Ezetimib, którego działanie po raz pierwszy opisano w 1997 roku, jest silnym, wybiórczym inhibitorem wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego, który działa w rąbku szczoteczki jelita cienkiego na białko Niemann-Picka NPC1L1 odpowiadające za śródkomórkowy transport cholesterolu [11]. Altmann i wsp. [12] zaobserwowali, że myszy niewykazujące ekspresji białka NPC1L1 cechują się znacznym upośledzeniem wchłaniania cholesterolu i są całkowicie niewrażliwe na działanie ezetimibu. Białko NPC1L1 podlega również ekspresji w komórkach wątrobowych i prawdopodobnie odgrywa rolę w rozwoju tłuszczenia wątroby zależnego od diety. Działanie ezetimibu polega nie tylko na wpływie na egzogenną podaż cholesterolu poprzez ograniczenie jego wchłaniania, ale także na zwiększaniu gęstości receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększonego wychwytu przez wątrobę endogennego cholesterolu związanego z cząsteczkami LDL.

Korzystne właściwości farmakokinetyczne ezetimibu polegają na szybkim wchłanianiu z przewodu pokarmowego, głównie w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetimibu. Jego biodostępność nie zależy od zawartości tłuszczu w spożywanych pokarmach. Lek może być podawany raz na dobę, co wynika z 22-godzinnego okresu półtrwania jego aktywnego metabolitu. Ezetimib jest metabolizowany głównie w jelicie i wątrobie. Nie interferuje z cytochromem P450, a tym samym nie wchodzi w interakcje z licznymi substancjami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Wydalany jest głównie z kałem [13]. Ezetimib stosowany w monoterapii w dawce 10 mg na dobę zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego o 12,7%, cholesterolu frakcji LDL — o 18%, a stężenie triglicerydów — o 8% [14]. Lek jest dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest porównywalny z profilem placebo.

Dyskutuje się wpływ ezetimibu na funkcję śródbłonna, stres oksydacyjny oraz aktywność komórek progenitorowych endotelium. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano wzrost syntezy endogennego tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) i zmniejszenie syntezy interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) pod wpływem ezetimibu [15]. W badaniach klinicznych działania takie stwierdzono jedynie w odniesieniu do statyn, nie udowodniono ich w przypadku ezetimibu, natomiast Landmesser i wsp. [16] wykazali porównywalny wpływ ezetimibu w dawce 10 mg z 80 mg simwasta-

tyny na funkcję śródbłonna ocenianą na podstawie ultrasonograficznego pomiaru rozszerzalności tętnicy ramiennej związanej ze wzrostem przekrwienia reaktywnego (FMD, *flow-mediated dilatation*). Przekrwienie reaktywne wzrastało porównywalnie w grupach leczonych, odpowiednio, ezetimibem oraz simwastatyną. Świadczyłoby to o wpływie *per se* leczenia hipolipemizującego na poprawę funkcji śródbłonna [16].

Z uwagi na dwa różne, uzupełniające się mechanizmy działania statyn i ezetimibu ich łączne stosowanie jest skuteczną i w wielu sytuacjach pożądaną formą leczenia hipercholesterolemii. Stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL jest znacznie większy podczas leczenia skojarzonego statyną i ezetimibem niż podczas monoterapii statyną. Dołączenie ezetimibu do terapii statyną powoduje dalsze obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 14–25%, a triglicerydów — o 7,5–14% oraz podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high density lipoprotein*) o 2–3% [17, 18]. Skojarzone leczenie ezetimibem i stosunkowo słabo działającą statyną, jaką jest simwastatyna, prowadzi do silniejszego efektu hipolipemizującego niż zastosowanie najsilniejszej z obecnie dostępnych statyn — rosuwastatyny [19].

BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM EZETIMIBU

Włączenie 10 mg ezetimibu do terapii chorych z pierwotną hipercholesterolemią leczonych statynami, w otwartym badaniu kanadyjskim obejmującym 837 pacjentów, wiązało się z obniżeniem średniego stężenia cholesterolu frakcji LDL o 30% i osiągnięciem docelowych wartości lipidogramu u 80% pacjentów, a w grupie chorych na cukrzycę — nawet u 90% [20]. Wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, poświęconym chorym na cukrzycę typu 2 i dławicę piersiową, było *Ezetimibe plus simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial* (LEAD). U pacjentów otrzymujących stałą dawkę 20 mg simwastatyny oceniano hipolipemizujący wpływ terapii zwiększoną dawką simwastatyny (40 mg) i terapii skojarzonej simwastatyną w dotychczas stosowanej dawce (20 mg) i ezetimibem (10 mg). Skojarzenie takie przyczyniło się do większej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (o 32%) i cholesterolu całkowitego niż w przypadku dawki 40 mg simwastatyny (redukcja LDL o 21%) [21].

Skuteczność skojarzonej terapii statyną oraz ezetimibem wykazano w badaniu *Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness* (EASE) obejmującym 3030 pacjentów z hiper-

cholesterolemią, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego mimo stosowania leczenia statyną [22]. Włączenie do terapii ezetimibu prowadziło do dalszego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL średnio o 25,8% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL, według *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), zostało osiągnięte u 71% chorych w porównaniu z 20,6% w grupie leczonej statyną w monoterapii [22].

Podobnie korzystne wyniki obserwowano po dołączeniu ezetimibu do terapii statyną w porównaniu z podwojeniem dawki statyny u chorych z ostrym zespołem wieńcowym w badaniu *Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study* [23]. Zalecane w grupie chorych po zawale serca stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl osiągnięto u 13% pacjentów otrzymujących statynę oraz u 60% chorych, którzy byli poddani leczeniu skojarzonemu [23].

Najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje skojarzenie ezetimibu z silną statyną. W badaniu *Examination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin* (EXPLORER), w grupie 469 pacjentów z hipercholesterolemią oraz chorobą niedokrwinną serca lub ekwiwalentem miażdżycy, po 6 tygodniach leczenia osiągnięto obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do 57 mg/dl w grupie przyjmującej 10 mg ezetimibu i 40 mg rosuwastatyny oraz 81,5 mg/dl w grupie leczonej tą samą dawką rosuwastatyny w monoterapii [24]. Obserwowano również istotnie większą redukcję stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w grupie terapii skojarzonej.

W badaniu *Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy — The IN-CROSS study* porównano efekt hipolipemizującego leczenia skojarzonego ezetimibem i simwastatyną w dawce 10 mg z rosuwastatyną w dawce 10 mg stosowanego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego ze źle kontrolowaną hipercholesterolemią w trakcie monoterapii statyną [25]. W badaniu wzięło udział 314 pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej ezetimib z simwastatyną w dawce 20 mg, a 304 osoby przydzielono do grupy leczonej rosuwastatyną 10 mg. Wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, u których dochodziło do zaburzeń lipido-

wych mimo uprzedniej monoterapii statyną, stosowanie połączenia simwastatyny i ezetimibu skutkowało dalszym 28-procentowym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL w stosunku do 17-procentowej redukcji tego stężenia podczas terapii rosuwastatyną 10 mg ($p < 0,001$). Korzystny efekt leczenia skojarzonego występował we wszystkich badanych podgrupach chorych, bez względu na płeć, wiek, wyjściowo stosowany rodzaj statyny oraz choroby współistniejące [25].

W badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby *Vytorin in Metabolic Syndrome* (VY-MET) w 6-tygodniowej obserwacji oceniano skuteczność różnych schematów leczenia hipolipemizującego: połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (20 mg) *v.* atorwastatyna (10 lub 20 mg) oraz połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (40 mg) *v.* atorwastatyna (40 mg) u 1128 pacjentów z hipercholesterolemią i zespołem metabolicznym. Istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, nie-HDL i apolipoproteiny B uzyskano w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzonej ezetimibem i simwastatyną w porównaniu z grupą pacjentów zrandomizowanych do grupy poddanej monoterapii atorwastatyną we wszystkich porównywanych dawkach [26].

Mimo dobrze udokumentowanego wpływu ezetimibu na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL obecnie brakuje dowodów na dodatkową redukcję ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych przy dołączeniu ezetimibu w porównaniu z terapią samą statyną. Dowodów takich nie dostarczyło również badanie *Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression* (ENHANCE) u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, których poddano randomizacji do grupy otrzymującej 80 mg simwastatyny lub do grupy otrzymującej 80 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu [27]. Po 2 latach leczenia w obu grupach obserwowano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, odpowiednio o 48% i 58%. Nie stwierdzono różnic między grupami w grubości kompleksu *intima-media* (IMT, *intima media thickness*) w tętnicy szyjnej wspólnej, w opuszce i tętnicy szyjnej wewnętrznej, a także w tętnicach udowych. Dodanie ezetimibu do największej rekomendowanej dawki simwastatyny nie przyniosło korzyści w postaci redukcji IMT w populacji chorych z rodzinną hipercholesterolemią, mimo znacznego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz CRP. Tłumaczy się to faktem korzystnego wpływu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL na grubość IMT w trakcie uprzedniej terapii statynami, jako że regresja zmian miażdżycowych w ścianie tętnic w badaniach statyno-

wych jest zwykle obserwowana w czasie 2 pierwszych lat leczenia.

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną (bez objawów) wzięli udział w badaniu *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS), w którym oceniano skuteczność simwastatyny i ezetimibu w zahamowaniu postępu choroby [28]. Przez 52 miesiące oceniano efekt leczenia ezetimibem oraz simwastatyną w dawce 40 mg w porównaniu z podawaniem placebo. Głównym punktem końcowym badania było złożone poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe: zgon sercowo-naczyniowy, wymiana zastawki aortalnej, zawał serca niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolność serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*), zabieg angioplastyki oraz udar niedokrwienny. Dołączenie ezetimibu do simwastatyny spowodowało istotne dodatkowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 25,8%, w porównaniu z redukcją o 2,7% po dodaniu placebo do statyny. Operację wymiany zastawki aortalnej wykonano u 28% chorych leczonych ezetimibem i simwastatyną oraz u 30% w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,97$). Wykazano, że skojarzone leczenie simwastatyną i ezetimibem nie ogranicza występowania zdarzeń zależnych od zmian w zastawce aortalnej w przebiegu jej zwężenia, zmniejsza jednak liczbę zdarzeń niedokrwiennych, a głównie liczbę zabiegów CABG [28].

Dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo złożonej terapii ezetimibem i simwastatyną w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek dostarczyło brytyjskie badanie *The Second United Kingdom Heart and Renal Protection* (UK-HARP-II) [29]. W trakcie półrocznej obserwacji stosowanie simwastatyny w monoterapii spowodowało obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL średnio o 31 mg/dl, a leczenie skojarzone było związane z dodatkowym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o 18 mg/dl ($p < 0,001$).

W badaniu *Comparison of clinical effectiveness of ezetimibe/simvastatin combination vs atorvastatin and rosuvastatin in achievement the Joint British Societies-2-LDL-target-UK General Practice Trial* (IN-PRACTICE), którego wyniki ukazały się w maju 2010 roku, porównywano skuteczność kombinacji ezetimib + simwastatyna, atorwastatyna oraz rosuwastatyna w osiąganiu docelowych stężeń cholesterolu przyjętych przez brytyjskie towarzystwa naukowe [30]. Do obserwacji włączono grupę 1748 pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową, cukrzycą lub pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego otrzymujących przez 6 tygodni simwastatynę w dawce 40 mg. Cho-

rych (45% całej grupy), którzy nie osiągnęli docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL ($< 2 \text{ mmol/l}$, $< 80 \text{ mg/dl}$), objęto randomizacją do grupy terapii skojarzonej ezetimibem i simwastatyną w dawce 40 mg, grupy leczonej atorwastatyną w dawce 40 mg i grupy przyjmującej rosuwastatynę w dawce 5 lub 10 mg przez kolejnych 6 tygodni. Pierwotny punkt końcowy, czyli osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 2 mmol/l, stwierdzono u 69% pacjentów w grupie poddanej terapii skojarzonej, 33% w grupie leczonej 40 mg atorwastatyny i 14% w grupie leczonej 5 lub 10 mg rosuwastatyny [30]. W grupie pacjentów nieosiągających we wstępnej terapii statyną docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL korzystniejsze było wprowadzenie terapii skojarzonej niż zamiana na inną statynę lub potencjalizacja dawki statyny. Natomiast obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL nie przekładało się na redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych.

Interesująca wydaje się analiza terapii z zastosowaniem ezetimibu w grupie chorych na cukrzycę i osób bez cukrzycy *Ezetimibe in Non-diabetes and Diabetes* (ENDD) [31]. Pacjenci byli leczeni ezetimibem w dawce 10 mg, uzyskując istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, nie-HDL, CRP oraz dodatkowo markerów syntezy/absorpcji cholesterolu: kampesterolu, sitosterolu, cholesterolu i latosterolu. Poziom redukcji aterogennych lipoprotein był znaczniejszy u chorych na cukrzycę typu 2 [31].

W listopadzie 2010 roku podczas Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego ogłoszono wyniki badania *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), którym objęto 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, spośród których 1/3 wymagała leczenia nerkozastępczego. U chorych z grupy przyjmującej 10 mg ezetimibu w połączeniu z 20 mg simwastatyny w czasie 4 lat obserwacji, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, odnotowano o 1/6 mniej poważnych zdarzeń naczyniowych — zawałów serca, udarów mózgu i liczby zabiegów rewaskularyzacji naczyń tętniczych, przy czym podobne zmniejszenie liczby zdarzeń zaobserwowano we wszystkich badanych podgrupach [32]. Wyniki badania SHARP stanowią długo wyczekiwany dowód na redukcję twardych punktów końcowych w populacji poddanej terapii z zastosowaniem ezetimibu [32].

BEZPIECZEŃSTWO

Leczenie zaburzeń lipidowych za pomocą terapii skojarzonej statyną i ezetimibem jest bezpieczną opcją terapeutyczną. W dużym badaniu klinicznym *Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness Trial* (EASE) [22] częstość wystę-

powodzenia powikłań związanych z leczeniem wynosiła 5,2% wśród pacjentów otrzymujących statynę i placebo oraz 5,1% w grupie otrzymującej ezetimib ze statyną. Także w badaniu EXPLORER, w którym ezetimib dodawano do najsilniejszej statyny, jaką jest rosuwastatyna, częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach. Poważne objawy wystąpiły u 2,1% chorych w grupie poddanej terapii dwoma lekami i u 1,7% chorych w grupie leczonej rosuwastatyną. Badanie przerwało odpowiednio 2,5% v. 1,3% [24]. Bezpieczeństwo ezetimibu udowodniono nie tylko podczas terapii złożonej z różnymi statynami, w różnych dawkach, ale także w różnych grupach wiekowych. W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ezetimibu i simwastatyny, w porównaniu z monoterapią simwastatyną, w grupie dzieci i młodzieży między 10. a 17. rokiem życia z hipercholesterolemią rodzinną nie obserwowano w żadnej z grup różnic w występowaniu działań niepożądanych stosowanego leczenia. Ponadto nie stwierdzono między grupami różnic pod względem masy ciała badanych, dojrzewania seksualnego oraz stężenia hormonów steroidowych [33]. W badaniu *Zetia in the Elderly* (ZETELD) pacjenci powyżej 65. roku życia z hipercholesterolemią, zostali poddani randomizacji do grupy otrzymującej atorwastatynę z ezetimibem lub tylko atorwastatynę. Objawy związane z leczeniem obserwowano po 12 tygodniach u 6% chorych leczonych ezetimibem i atorwastatyną oraz u 5% chorych w grupie leczonych atorwastatyną. Wzrost stężenia enzymów wątrobowych 3-krotnie powyżej górnej granicy normy stwierdzono odpowiednio u 1 i u 3 chorych, a wzrost stężenia kinazy kreatynowej u 1 chorego w grupie leczonej atorwastatyną [33]. Kontrowersje wzbudziły wyniki badania SEAS, gdzie w grupie leczonej simwastatyną i ezetimibem z powodu choroby nowotworowej zmarło 39 chorych (4,1%) w porównaniu z 23 chorymi (2,5%) w grupie placebo (HR 1,67; 95% CI 1,00–2,79; p = 0,05). Poszczególne typy nowotworów obserwowano z podobną częstością w obu grupach. Rozpoznanie nowotworu nie wiązało się ze stopniem zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL [28]. Badanie SEAS, mimo że jako jedyne z dotychczas przeprowadzonych, w którym wykazano wpływ ezetimibu na wzrost częstości występowania nowotworów, stało się podstawą do poddania analizie przypadków nowotworów u chorych leczonych ezetimibem lub ezetimibem i simwastatyną w porównaniu z chorymi otrzymującymi tylko statynę zgłaszanych do Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Częstość występowania nowotworów wśród pacjentów otrzymu-

jących ezetimib wynosiła 2,9 miliona przypadków na milion przepisanych preparatów, w porównaniu z częstością nowotworzenia wśród chorych otrzymujących ezetimib z simwastatyną wynoszącą 1,3 miliona oraz 3,1–5,1 miliona w porównaniu z innymi statynami (atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna) [35]. W badaniu SHARP u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie potwierdzono wcześniejszych obaw związanych z potencjalnie negatywnym kancerogennym oddziaływaniem ezetimibu; nie wykazano także zwiększonego ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby lub mięśni. Podobnie po analizie ponad 20 tysięcy pacjentów z badania SHARP i toczącego się *Improved reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* badania (IMPROVE-IT) nie wykazano, by u chorych po ostrych zespólach wieńcowych stosowanie ezetimibu wiązało się z częstszym występowaniem chorób nowotworowych [32, 36].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA EZETIMIBU

Ezetimib jest zalecany w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) w skojarzeniu ze statyną, o ile zaburzenia lipidowe nie poddają się terapii dietą i statyną w monoterapii. Ezetimib można również stosować w terapii skojarzonej ze statyną i LDL-aferezą u chorych z rodzinną homozygotyczną postacią hipercholesterolemii. Monoterapia ezetimibem w grupie pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną dotyczy osób nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. Ponadto ezetimib może być stosowany w rzadkich schorzeniach, takich jak sitosterolemia, jako lek wspomagający dietę [10]. Istotny z praktycznego punktu widzenia jest fakt, że ezetimib uzyskał w Polsce refundację w hipercholesterolemii (LDL > 130 mg/dl) utrzymującej się mimo terapii statynami u pacjentów po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej, obwodowej i w hipercholesterolemii rodzinnej. W Europie (niestety nie w Polsce), a także w Stanach Zjednoczonych dostępne są preparaty złożone zawierające połączenie ezetimibu z simwastatyną (Vytorin, Inegy).

PODSUMOWANIE

Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości docelowych jest głównym zaleceniem w leczeniu hiperlipidemii u chorych z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Zalecenie to nie jest realizowane u ponad 80% chorych w Polsce. Statyny są lekiem pierwszego rzutu w terapii zaburzeń lipidowych. Jednakże coraz liczniejsze dowody pokazują, że statyny w monoterapii mogą być niewystarczająco skuteczne

w osiągnięciu docelowych wartości cholesterolu, w szczególności wśród chorych z grup najwyższego ryzyka. Dołączenie do standardowej terapii statyną ezetimibu jest atrakcyjną formą farmakoterapii zarówno z uwagi na skuteczność terapii skojarzonej, jak i bezpieczeństwo jej stosowania. Wyniki badań SHARP, SEAS, a być może w przyszłości IMPROVE-IT, dostarczają oczekiwanych

dowodów nie tylko skuteczności hipolipemizującej i bezpieczeństwa terapii ezetimibem, ale wpływu tego leczenia na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pozytywne wyniki badań z twardymi punktami końcowymi przypięcztowałyby i tak już ustaloną pozycję ezetimibu w terapii zaburzeń lipidowych u osób ze schorzeniami kardiologicznymi.

PIŚMIENICTWO

1. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
2. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Pol.* 2004; 61 (supl. IV): IV1–IV26.
3. Broda G., Rzywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności — projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Pol.* 2005; 63 (6, supl. 4): S1–S4.
4. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* 2007; 14 (supl. 2): S11–S113.
5. Kotseva K., Wood D., de Backer G. i wsp. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty two European countries. EUROASPIRE Study Group. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16: 121–137.
6. Pietrasik A., Starczewska M.E., Głowczyńska R. i wsp. Leczenie choroby wieńcowej — polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przew. Lek.* 2006; 6: 52–58.
7. Kiortsis D.N., Giral P., Bruckert E. i wsp. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2000; 25: 445–451.
8. Miettinen T.A., Gylling H., Strandberg T. i wsp. Baseline serum cholestanol as predictor recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *Br. Med. J.* 1998; 316: 1127–1130.
9. Strandberg T.E., Pitkala K.H., Berglund S. i wsp. Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: the Drugs and Evidence-Base Medicine in the Elderly (DEBATE) study: a randomized, controlled trial. *Am. Heart. J.* 2006; 152: 585–592.
10. Plikto-Pietkiewicz W., Pasiński T. Ezetimib — inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiologia Pol.* 2006; 64: 1434–1441.
11. Broncel M. Miejsce ezetimibu w współczesnej terapii hipolipemizującej. *KOF* 2010; 3: 211–218.
12. Altmann S.W., Davis H.R. Jr, Zhu L.J. i wsp. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204.
13. Sweeney M.E., Johnson R.R. Ezetimibe: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Exp. Opin. Drug. Metabol. Toxicol.* 2007; 3: 441–450.
14. Knopp R.H., Dujovne C.A., LeBeaut A. i wsp. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 363–368.
15. Nakagami H., Osako M.K., Takami Y. i wsp. Vascular protective effects of ezetimibe in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2009; 203: 51–58.
16. Landmesser U., Bahlmann F., Mueller M. i wsp. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356–2363.
17. Gagne C., Bays H.E., Weiss S.R. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1084–1091.
18. Davidson M.R., McGarry T., Bettis R. i wsp. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2125–2134.
19. Catapano A., Brady W.E., King T.R. i wsp. Lipid altering- efficacy of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with rosuvastatin: a metaanalysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1123–1130.
20. Bissonnette S., Habib R., Sampalis F. i wsp. Efficacy and tolerability of ezetimibe 10 mg/day coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia who do not achieve target LDL-C while on statin monotherapy: A Canadian, multicentre, prospective study — the Ezetrol Add-On Study. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22: 1035–1044.
21. Bardini G., Giorda C.B., Pontiroli A.E. i wsp. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Diabetology* 2010; 9: 20–28.
22. Pearson T.A., Denke M.A., McBride P.E. i wsp. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 587–595.
23. Reckless J.P., Henry P., Pomykaj T. i wsp. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 539–554.
24. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T. i wsp. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 673–680.
25. Farnier M., Aversa M., Missault L. i wsp. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy. The IN-CROSS study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 547–559.
26. Robinson J.G., Ballantyne C.M., Grundy S.M. i wsp. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from VYMET Study). *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 1694–1702.
27. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. i wsp. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1431–1443.
28. Rossebo A.B., Pedersen T.R., Allen C. i wsp. Design and Baseline Characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) Study. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 970–973.
29. Landray M., Baigent C., Leaper C. i wsp. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 385–395.
30. McCormack T., Harvey P., Gaunt R. i wsp. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 1052–1061.

31. Okada K., Yagyu H., Kotani K. i wsp. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Endocr. J.* 2010; 57: 903–908.
32. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.* 2010; 160: 785–794.
33. van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M.N. i wsp. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1421–1429.
34. Zieve F., Wenger N.K., Ben-Yehuda O. i wsp. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly study). *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 656–663. [brak odnośnika]
35. Alsheikh Ali A.A., Karas R.H. Ezetimibe and the combination of ezetimibe/simvastatin and risk of cancer: A post-marketing analysis. *J. Clin. Lipidology* 2009; 3: 1357–1366.
36. Peto R., Emberson J., Landray M. i wsp. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1357–1366.