Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

Komentarz. Ezetimib w Polsce, odsłona druga — tym razem skuteczna? 7 mitów, z którymi warto się rozprawić

Commentary. Ezetimibe re-appearing in Poland. This time effective? 7 myths worth dealing with

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ezetimib jest obecny na polskim rynku farmaceutycznym od ponad dekady. Początkowo — jak w przypadku każdej nowej molekuły — padał wobec niego przede wszystkim zarzut, że nie ma tak zwanych twardych dowodów na to, że poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe, ale z czasem pojawiły się prospektywne, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne, które te wątpliwości rozwiały. Nie rozumiano dokładnie mechanizmu działania tego leku, obawiano się o bezpieczeństwo, a wreszcie z dużym trudem intelektualnym akceptowano paradygmaty skojarzonej terapii hipolipemizującej. Tak było jeszcze dekadę temu. I choć wszystkie te zastrzeżenia nie mają dziś znaczenia dla ezetimibu, to jednak nadal jest on niepokojąco rzadko stosowany, co w moim odczuciu trzeba wiązać przede wszystkim z fatalnym historycznym zapisem refundacyjnym oscylującym wokół „wziętej z sufitu" wartości cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) przekraczającej 130 mg/dl i zbyt słabą promocją oryginalnego leku. Dzisiaj, w 2018 roku, kiedy już wygasły prawa patentowe do oryginalnego leku, mamy wreszcie szansę na powszechne zastosowanie ezetimibu jako kluczowego dodatku do statyny, bowiem wysokiej jakości produkty generyczne tego leku są już ekonomicznie dostępne nawet bez refundacji. Wróćmy jednak do wspomnianych mitów związanych z ezetimibem; spójrzmy na nie z perspektywy historycznej i raz na zawsze „rozprawmy się" z nimi.

MIT PIERWSZY: leki hamujące wchłanianie tłuszczu (cholesterolu) mogą upośledzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Ezetimib jest silnym, ale wybiórczym inhibitorem wchłaniania cholesterolu w jelitach, jak przeczytali Państwo w doskonałym artykule dra med. Marcina Barylskiego — działa w rąbku szczoteczkowym jelita cienkiego na białko Niemann-Picka NPC1L1 odpowiadające za śródkomórkowy transport cholesterolu. Przyjmowanie ezetimibu nie grozi zatem zmniejszeniem wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

MIT DRUGI: stosowanie ezetimibu prowadzi do silnego zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie, ale w konsekwencji powoduje wzrost

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Copyright © 2018 Via Medica, ISSN 1733–2346

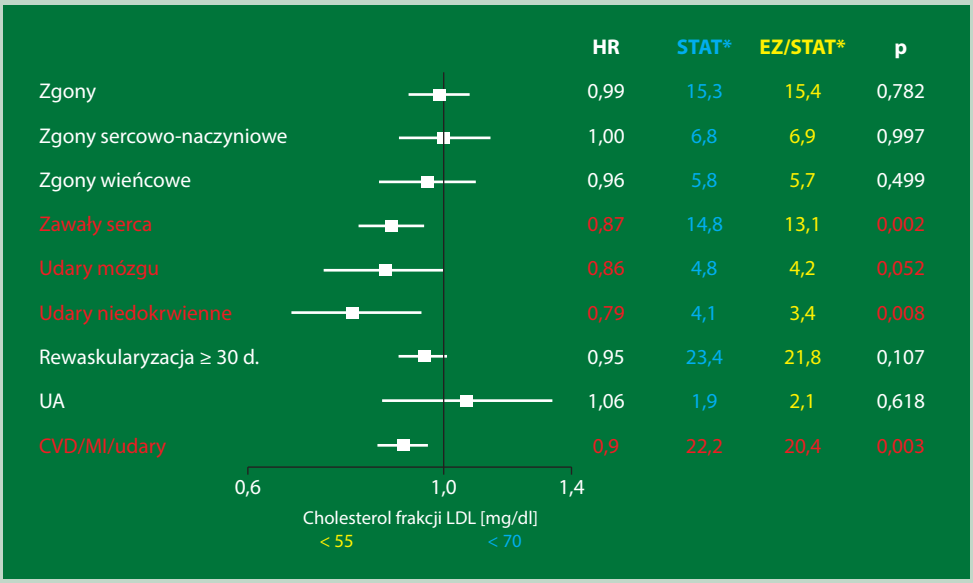
syntezy cholesterolu w wątrobie („mechanizm z odbicia"). Rzeczywiście, stosowanie ezetimibu wiąże się z usprawnieniem szlaków syntezy cholesterolu w wątrobie, ale to właśnie dzięki temu efektowi już o wiele mniejsze dawki statyn w połączeniu z ezetimibem wywołują efekty hipolipemizujące, które są stosunkowo małe w przypadku stosowania tych samych, mniejszych dawek statyn w monoterapii. Jest to więc sytuacja idealna dla pacjentów nietolerujących większych dawek statyn lub obawiających się stosowania takich dawek. Ten synergizm działania obu leków jest wręcz wzorcowy i rzadko spotkany w farmakologii klinicznej.

MIT TRZECI: ezetimib jest wciąż mało przebadany w stosunku do leków pierwszoplanowych — statyn. Ezetimib nigdy nie zastąpi statyn, ale w związku z coraz bardziej wymagającymi wytycznymi leczenia hipolipemizującego w zakresie obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL staje się wręcz koniecznym u wielu pacjentów uzupełnieniem terapii statynowej. Ponadto jest obecnie lekiem bardzo dobrze przebadanym, a przywoływane w artykule badania kliniczne: **LEAD, EASE, INFORCE, EXPLORER, IN-CROSS, VYMET, SEAS, IN-PRACTICE, ACTE, GRAVITY, ZETELT, PRECISE-IVUS, SHARP, IMPROVE-IT** wystarczają, aby uznać ten lek za doskonale sprawdzony w ramach różnych scenariuszy klinicznych. Dodajmy, że w obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) wymienia się i omawia cztery spośród tych badań, uznając je za najważniejsze dla tego leku, tj. badanie SHARP (pierwszy dowód w takiej skali na poprawę rokowania w przewlekłej chorobie nerek dotyczący zastosowania połączenia statyny i ezetimibu), badanie SEAS (*de facto* pierwsze dane z prospektywnej obserwacji ukazujące pośrednio wpływ ezetimibu na rokowanie sercowo-naczyniowe w specyficznej grupie pacjentów ze stenoza aortalną), badanie PRECISE-IVUS (pierwsze dane na temat regresji blaszki miażdżycowej dzięki terapii łączonej statyną z ezetimibem) oraz badanie IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*). To ostatnie badanie, być może najważniejsze, jako pierwsze spowodowało, że ezetimib wymienia się w wytycznych ESC dotyczących prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych jako partnera silnej statyny (tzw. *potent statin*, czyli atorwastatyna lub rosuwastatyna) w osiąganiu wartości cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl w tej grupie pacjentów. Ale i z tym badaniem są wiązane kolejne mity, omówione poniżej.

MIT CZWARTY: sztandarowe badanie IMPROVE-IT nie ma dziś znaczenia dla chorych po ostrym zespole wieńcowym, bo zmieniły się wytyczne leczenia, a i w samym badaniu ezetimibowi towarzyszył możliwie najgorszy wybór — „stara", słaba, odchodząca w przeszłość przedstawicielka statyn — simwastatyna. Z oceną statyny w zupełności się zgadzam, ale trzeba zwrócić uwagę, że istotą badania IMPROVE-IT była *de facto* odpowiedź na pytania, czy po zawale serca wystarczy obniżać stężenie cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 70 mg/dl (monoterapia statynowa), czy też należy dążyć do stężenia o wiele niższego (< 55 mg/dl, statyna łącznie z ezetimibem). Tak proponowałbym zapamiętać to duże, ważne badanie kliniczne, co zilustrowano raz jeszcze na rycinie 1.

Przy takim spojrzeniu na wyniki badania IMPROVE-IT widzimy wyraźnie, że stanowiło ono jedną z kluczowych przesłanek do zmian docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL w grupie bardzo wysokiego ryzyka, które od 2016 roku nie są określane tylko przez pryzmat „starego celu" (< 70 mg/dl), ale indywidualizowane u wszystkich chorych rozpoczynających terapię hipolipemizującą i w tej grupie mogą, wedle wytycznych, mieć nawet tak niską wartość, jak stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 35 mg/dl.

MIT PIĄTY: badania badaniami, wytyczne wytycznymi, a wnioski z programu klinicznego IMPROVE-IT tak długo nie będą odzwierciedlone w praktyce, jak długo nie znajdą się w zapisach charakterystyki produktu leczniczego. Ale one już tam są! Proszę jeszcze raz się odwołać do artykułu dra Barylskiego i wyczytać w nim ponownie, że po badaniu IMPROVE-IT ezetimib uzyskał nowe wskazanie kliniczne, które brzmi: „zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych. Ezetimib podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia



Rycina 1. Główne punkty końcowe prospektywnego badania IMPROVE-IT; *7-letni odsetek zdarzeń; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; STAT — grupa leczona statyną w monoterapii; EZ/STAT — grupa leczona ezetimibem/statyną; rewaskularyzacja ≥ 30 d. — potrzeba wykonania rewaskularyzacji wieńcowej liczona od 30. doby, począwszy od włączenia do badania; UA (*unstable angina*) — niestabilna dławica piersiowa; CVD/MI/udary — potrójnie złożony punkt końcowy: zgony sercowo-naczyniowe (*cardiovascular diseases*), zawały serca (*myocardial infarctions*) i udary mózgu niezakończone zgonem; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie".

MIT SZÓSTY: nadal nie jesteśmy pewni, czy przewlekła terapia ezetimibem jest bezpieczna. Ten mit także należy obalić. Lek znamy od ponad 20 lat; w chwili pisania tego komentarza (23.04.2018) w bazie MEDLINE *PubMed* na hasło 'ezetimibe' odnajdujemy 2898 pozycji — najstarszą z 1997 roku (Van Heek M, France CF, Compton DS, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. J Pharmacol Exp Ther. 1997; 283(1): 157–163). Dla porównania hasło 'rosuvastatin' przywołuje 3262 rekordów, ale już nowsze inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — 'alirocumab' i 'evolokumab', odpowiednio, 337 i 381 rekordów. Ktoś z Państwa nadal uważa, że ezetimib jest słabo przebadany?

MIT SIÓDMY: statyny w monoterapii mogą być wystarczająco skuteczne w osiąganiu docelowych wartości cholesterolu, także u chorych z grup najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, jeżeli stosuje się prawidłowe dawki. Aby obniżyć stężenie cholesterolu frakcji LDL o co najmniej 50%, u każdego chorego obciążonego wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należałoby w praktyce zastosować 80 mg atorwastatyny lub 20 mg rosuwastatyny albo 30 mg rosuwastatyny lub 40 mg rosuwastatyny. Popatrzmy realnie, ilu chorych w Polsce przyjmuje takie dawki? Oczywiście rutynowe stosowanie terapii złożonej (w pierwszej linii statyny i ezetimibu) wymaga przekroczenia pewnych barier mentalnych, może nawet bardziej po stronie lekarza niż pacjenta. Nie mogę w tym miejscu nie wspomnieć, jakie oburzenie wywołała swego czasu I Deklaracja Sopocka Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK), przygotowywana w grudniu 2010 roku i opublikowana na łamach niniejszego czasopisma. W dokumencie tym po raz pierwszy mówiliśmy o potrzebie terapii złożonej w lipidologii, *per analogiam* do hipertensjologii. Czołowi kardiolodzy owego czasu nie przyjęli zaproszenia do współautorstwa tego dokumentu, bowiem intelektualnie nie byli jeszcze gotowi do podpisania się pod takim wnioskiem. Ale to właśnie dziś: 1) dowody naukowe, 2) wytyczne i 3) zmiany na rynku farmaceutycznym na całym świecie pokazują, jak dalekowzroczni byli

współautorzy I Deklaracji Sopockiej. Pozwolicie Państwo, że ich z wdzięcznością wymienię: **Barbara Cybulska, Dariusz Dudek, Stefan Grajek, Janusz Gumprecht, Jacek Imiela, Piotr Jankowski, Jarosław D. Kasprzak, Artur Mamcarz, Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Rynkiewicz, Janusz Siebert, Andrzej Tykarski, Beata Wożakowska-Kapłon, Tomasz Zdrojewski.** Pisaliśmy wówczas o ezetimibie w gronie ekspertów SFSN PTK, a dzisiaj „kaganek oświaty" niosą nasi następcy — Prezes i Prezes Elekt SFSN PTK: Marcin Barylski i Filip M. Szymański. Artykuł tego pierwszego o ezetimbie 8 lat później miałem właśnie zaszczyt skomentować, natomiast dr hab. Filip M. Szymański koordynuje przygotowanie III Deklaracji Sopockiej, która ukaże się w tym roku.

Podsumowując dekadę od wejścia ezetimibu na rynek farmaceutyczny w Polsce, trzeba podkreślić, że to właśnie dziś, w świetle nowych wytycznych, nadchodzi moment, w którym możemy szerzej implementować nowe, skuteczniejsze paradygmaty leczenia hipolipemizującego. Ta „druga odsłona" ezetimibu, będzie — moim zdaniem — skuteczna.

KONFLIKT INTERESÓW

Honoraria wykładowe/udział w ciałach doradczych: Adamed, Egis, Krka, MSD.