

Ezetymib — lek stwarzający nowe możliwości obniżenia stężenia cholesterolu

Tomasz Pasiński

Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

Związek dużego stężenia cholesterolu z ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego jest jedną z najsilniejszych korelacji między czynnikiem sprawczym a procesem chorobowym znaną we współczesnej medycynie.

Skuteczne obniżenie stężenia cholesterolu stało się jednak dopiero możliwe ponad 20 lat temu — po wprowadzeniu do praktyki klinicznej statyn. Jednak skuteczność leczenia hipolipemizującego w populacji chorych zagrożonych powikłaniami miażdżycy wciąż jest niezadowolająca. Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową (CHD, *coronary heart disease*), którzy osiągnęli pożądane stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), w badaniu EUROASPIRE II (*EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II*) wynosił jedynie 52% [1]. Średnia częstość stosowania statyn w tym badaniu była równa 55% w krajach europejskich, a w Polsce — jedynie 35% [1]. W polskim rejestrze SPOK (Standard Podstawowej Opieki Kardiologicznej), obejmującym między innymi 8972 chorych po zawale serca, u 79% spośród nich stosowano statyny. Zalecane w tej grupie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein małej gęstości (LDL-C, *low density lipoprotein*) poniżej 100 mg/dl stwierdzono jedynie u 12% badanych [2].

Obecnie prowadzi się dwukierunkowe działania medyczne, których celem jest poprawa tej sytuacji. Po pierwsze, należy dążyć do tego, aby leczenie statynami, i to w odpowiednich dawkach, było stosowane u wszystkich chorych, którzy ze względu na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe kwalifikują się do takiej terapii. Jednak, po drugie, w indywidualnych przypadkach należy zwiększać efektywność leczenia hipolipemizującego. Ten cel można osiągnąć albo poprzez zastosowanie dużych dawek statyny, albo przez wprowadzenie innych leków hipolipemizujących.

Nietolerancja leków jest podstawowym problemem, który sprawia, że chorzy przestają je stosować [3]. Objawy, które ich do tego skłaniają, często są słabo określone i trudne do nazwania. W licznych badaniach dowiedziono, że stosowanie się do wdrożonej wcześniej terapii statynami wynosi po pierwszym roku 26–85%, a najczęstszym powodem odstawiania leku jest jego zła tolerancja [3–5].

W przypadku stosowania statyn dość częstym, lecz nie zawsze uświadomionym czy nazwanym objawem są bóle mięśni.

W badaniu PRIMO (*Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions*) obserwowano 7924 francuskich pacjentów z hipercholesterolemią, którzy otrzymywali wysokie dawki statyn (atorwastatyna — 40 lub 80 mg; fluwastatyna — 80 mg; prawastatyna — 40 mg i simwastatyna — 40 lub 80 mg) [6]. Częstość występowania objawów pochodzących z układu mięśniowego wynosiła w tym badaniu 10,5%. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w dużych randomizowanych badaniach dotyczących statyn takie objawy rejestrowano znacznie rzadziej. Symptomy mialgii były znacznie zróżnicowane, nierzadko występowały po większym wysiłku mięśni. Ból często miał charakter uogólniony, lokalizował się głównie w mięśniach dolnej połowy ciała. W 25% przypadków ból miał charakter ciągły, ale w 73% był on przerywany. Ból znacząco wpływał na jakość życia, a około 40% pacjentów było zmuszonych do zastosowania leków przeciwbólowych, aby go uśmierzyć. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia bólu były: niedoczynność tarczycy, podwyższone stężenia kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) w wywiadzie i występowanie bólów mięśniowych w wywiadzie, a także dodatni wywiad rodzinny w kierunku takich bólów. Natomiast z ryzykiem nie wiązały się podeszły wiek, niewydolność nerek czy nadużywanie alkoholu. Ogromny wpływ na

wystąpienie objawów ma dawka statyny, lecz nie osiągnięte stężenie cholesterolu frakcji LDL [7]. Zarówno objawy mięśniowe, jak i podwyższone stężenie enzymów wątrobowych są wynikiem działania statyn na inne szlaki metaboliczne niż synteza cholesterolu.

Jedną z możliwych metod poprawy skuteczności obniżenia stężenia LDL-C jest farmakologiczne hamowanie wchłaniania cholesterolu w przewodzie pokarmowym. Proces zwiększonego wchłaniania cholesterolu może odgrywać ważną rolę kliniczną. W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) wykazano, że osoby wchłaniające większe ilości cholesterolu z jelita cienkiego, charakteryzujące się mniej intensywną syntezą cholesterolu endogennego, są odporne na hipolipemizujące działanie statyn [8]. Ezetymib jest lekiem hamującym białko NPC1L1 (*Niemann Pick like protein 1*), obecne w rąbku szczoteczkowym komórek nabłonka jelitowego [9]. Ezetymib zmniejsza wchłanianie cholesterolu o 50%, co istotnie hamuje jego egzogenną podaż. W wyniku stosowania ezetymibu, podobnie jak w przypadku żywic lub statyn, dochodzi do zwiększenia ekspresji (gęstości) receptorów dla LDL-C na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę endogennego cholesterolu związanego z cząsteczkami lipoprotein LDL.

Niezwykle interesującym aspektem wpływu ezetymibu jest jego komplementarne działanie w stosunku do statyn. W badaniu obejmującym 65 chorych z rodzinną hipercholesterolemią wykazano, że stopień obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL po zastosowaniu ezetymibu silnie negatywnie korelował z wartością obniżenia tego stężenia w trakcie monoterapii statynami ($p < 0,001$) [10].

W przypadku pacjentów z dyslipidemią mieszaną połączenie w terapii statyny oraz ezetymibu pozwala na dalszą znamiennej redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL, średnio dodatkowo o około 25%.

W wielu badaniach wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu za pomocą ezetymibu jest równe jakościowo redukcji osiąganey za pomocą statyn. Podawanie ezetymibu, podobnie jak w przypadku statyn, powoduje obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i korzystnie wpływa na czynność śródbłonka naczyniowego [11].

W licznych badaniach wykazano, że włączenie ezetymibu do terapii statynami skutkuje znacznie częstszym osiągnięciem pożądaných stężeń cholesterolu frakcji LDL. W badaniu EASE (*Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness*) pożądanę [według kryteriów *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III)]

stężenie LDL-C osiągnięto w istotnie większej grupie pacjentów leczonych statynami i ezetymibem niż podczas monoterapii statyną (71,0% vs. 20,6%; $p < 0,001$) [12]. Istotną statystycznie różnicę stwierdzono w każdej grupie ryzyka, ale najbardziej wyrażała się ona w grupie najwyższego ryzyka (objawowa miażdżyca).

Omawiane w niniejszej publikacji przypadki ukazują różne sytuacje kliniczne, w których zastosowanie ezetymibu wiąże się z korzyściami w zakresie terapii.

Piśmiennictwo

1. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 554–572.
2. Opolski G. i wsp. Secondary prevention of myocardial infarction in the primary care setting in Poland selected results of POLKARD-SPOK survey. *Kard. Pol.* 2006; 64 (supl. 3): 198–209.
3. Kiortsis D.N., Giral P., Bruckert E., Turpin G. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2000; 25: 445–451.
4. Benner J.S., Glynn R.J., Mogun H., Neumann P.J., Weinstein M.C., Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455–461.
5. Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462–467.
6. Bruckert E., Hayem G., Dejager S., Yau C., Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005; 19: 403–414.
7. Wiviott S.D., Canzon C.P., Morrow D.A. i wsp., w imieniu PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy; A PROVE IT-TIMI 22 Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1411–1416.
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. Pikto-Pietkiewicz W., Pasierski T. Ezetymib — inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 1434–1441.
10. Pisciotto L., Fasano T., Bellocchio A. i wsp. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis* 2007; 194: e116–e122.
11. Settergren M., Bohm F., Ryden L. i wsp. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1753–1760.
12. 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.