

Cholesterol frakcji LDL

— nowe możliwości terapii

— jak osiągnąć cel?

LDL cholesterol — new therapeutic possibilities
— how to achieve the target?

STRESZCZENIE

Leczenie hipolipemizujące pozostaje nadal kluczowym elementem prewencji chorób sercowo-naczyniowych. W licznych analizach randomizowanych badań klinicznych potwierdza się skuteczność statyn we wtórnej prewencji, jednak niektórzy chorzy nie osiągają docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl lub opcjonalnie < 80 mg/dl. Dotychczas istnieje wiele danych dotyczących stosowania statyn w prewencji pierwotnej. Jednak przegląd systematyczny z metaanalizą badań z randomizacją wskazuje, że u osób bez choroby wieńcowej w wywiadzie stosowanie statyn przez co najmniej rok zmniejsza ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami, które nie przyjmują tych leków.

Uwzględniając fakt, że mimo szerokiego stosowania statyn w prewencji wtórnej nie osiąga się docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, wprowadzenie do praktyki klinicznej selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu egzogenego — ezetymibu — zwiększa skuteczność terapii hipolipemizującej. Skojarzenie statyny z ezetymibem umożliwia osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL i pozwala na użycie mniejszej dawki statyny, co także zwiększa bezpieczeństwo stosowanej terapii. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 1, 1–11)

słowa kluczowe: cholesterol frakcji LDL, statyny, ezetymib

ABSTRACT

Hypolipemic drugs play a key role in the prevention of cardiovascular diseases. Many clinical trials confirmed the important role of statins in secondary prevention of stroke, myocardial infarction and other cardiac events. However some group of patients did not achieve the required level of LDL-CH < 100 mg/dl or optionally < 80 mg/dl. Data considering the use of statins in primary prevention are not explicit. Metaanalysis showed that in patient

Katarzyna Musialik
Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Musialik,
prof. dr hab. med. Danuta Pupek-Musialik
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (61) 854 93 77, faks: (61) 847 85 29
email: musialik@ump.edu.pl,
dmusial@am.poznan.pl

without the history of coronary disease the use of statins for at least one year reduced the risk of serious cardiovascular events.

Taking into account that despite wide use of statins in secondary cardiovascular prevention, many patients do not achieve proper LDL-C levels, it may seem reasonable to introduce a new hypolipemic drug — Ezetimib into clinical practice in order to increase the effectiveness of hypolipemic therapy. Combining statins with Ezetimib helps to achieve target levels of LDL-C and to lower statin dosage. Such combination therapy is safer for the patients. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 1, 1–11)

key words: LDL-cholesterol, statins, ezetimib

► Osoby z chorobą niedokrwienną serca powinny mieć stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl, a nawet zgodnie z obecnymi zaleceniami ESC < 80 mg/dl ◄◄

Choroby układu sercowo-naczyniowego należą do najbardziej istotnych problemów zdrowotnych współczesnego społeczeństwa. W Polsce choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród mężczyzn (12% zgonów) i drugą przyczyną co do częstości wśród kobiet (8%). Ich znaczne rozpowszechnienie oraz wysokie koszty bezpośrednie i pośrednie powodują, iż niezmiennie znajdują się one w centrum zintensyfikowanych działań medycznych krajów rozwiniętych. Ciągłe poszukuje się optymalnych form terapii, które hamują rozwój zmian miażdżycowych, uznanych za „cichego mordercę XXI wieku” [1].

Dobrze udokumentowano znaczenie zaburzeń lipidowych w patogenezie miażdżycy. Częstość ich występowania w polskiej populacji jest ciągle wysoka. W badaniu NATPOL PLUS wykazano, że u ponad 1/3 badanych stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło ≥ 135 mg/dl. Obniżone stężenia cholesterolu frakcji HDL obserwowano u 23,3% przebadanych osób (16,8% mężczyzn, 29,4% kobiet). Stężenia triglicerydów ≥ 150 mg/dl obserwowano u 30,1% badanych (37,7% mężczyzn i 23,1% kobiet) [2].

Najwięcej dowodów na proaterogenne właściwości przedstawiono dla podwyższonych stężeń cholesterolu frakcji LDL, określając ten typ dyslipidemii jako hipercholesterolemia.

Z badań epidemiologicznych, a także wielu randomizowanych prób klinicznych wynika, że im mniejsze stężenie cholesterolu frakcji LDL, tym mniejsza częstość incydentów sercowo-naczyniowych [3]. Na podstawie licznych badań klinicznych ustalono, że osoby z chorobą niedokrwienną serca lub z innymi powikłaniami naczyniowymi o podłożu miażdżycowym powinny mieć stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl, a nawet zgodnie z obecnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) < 80 mg/dl [4] (tab. 1).

Do podstawowych badań niezbędnych do oceny rodzaju zaburzeń lipidowych należy oznaczenie pełnego lipidogramu: cholesterolu całkowitego (TCH), cholesterolu frakcji HDL (HDL-CH) oraz triglicerydów (TG) w surowicy krwi na czczo.

Stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-CH) można obliczyć na podstawie wzoru Friedewalda:

$$\text{LDL-CH [mg/dl]} = \text{TCH [mg/dl]} - \text{HDL-CH} - \text{TG [mg/dl]} / 5$$

$$\text{LDL-CH [mmol/l]} = \text{TCH [mmol/l]} - \text{HDL-CH [mmol/l]} - \text{TG [mmol/l]} / 2,2$$

Powyższy wzór można zastosować jedynie przy stężeniu triglicerydów niższym niż 400 mg/dl (4,5 mmol/l). Nie należy stosować wzoru Friedewalda powyżej tej wartości,

Tabela 1

Normy lipidogramu według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [4]

Prewencja pierwotna: pacjenci bez objawów klinicznych, ryzyko w skali SCORE < 5%	Stężenie cholesterolu całkowitego < 190 mg/dl (5 mmol/l) Stężenie cholesterolu frakcji LDL < 115 mg/dl (3 mmol/l) Stężenie cholesterolu frakcji HDL: kobiety > 46 mg/dl (1,2 mmol/l) mężczyźni > 40 mg/dl (1 mmol/l) Triglicerydy < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Prewencja wtórna: pacjenci z chorobami układu sercowo-naczynio- wego, cukrzycą, z 10-letnim ryzykiem zgonu sercowego według skali SCORE > 5%	Stężenie cholesterolu całkowitego < 175 mg/dl (4,5 mmol/l) Stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl (2,5 mmol/l) Stężenie cholesterolu frakcji HDL: kobiety > 46 mg/dl (1,2 mmol/l) mężczyźni > 40 mg/dl (1 mmol/l) Triglicerydy < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

ponieważ wówczas zmieniony jest stosunek triglicerydów do cholesterolu we frakcji VLDL. Stwierdzenie cholesterolu frakcji LDL \geq 130 mg/dl upoważnia do rozpoznania hipercholesterolemii [5].

Po dokonaniu oceny lipidogramu należy określić ryzyko zgonu sercowego pacjenta na podstawie karty oceny 10-letniego ryzyka zgonu sercowego SCORE, opracowanego przez ESH.

Strategia leczenia chorób sercowo-naczyniowych w ostatnich latach uległa przemianie od leczenia przede wszystkim objawów choroby do leczenia skierowanego przede wszystkim na poprawę rokowania i zmniejszenia ryzyka niepomyślnych zdarzeń. Jedną z podstawowych interwencji terapeutycznych w tych grupach chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest wdrożenie leczenia statynami. W grupie chorych z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca podawanie statyn w celu poprawy rokowania posiada najwyższą, pierwszą klasę zaleceń, z najwyższym poziomem dowodów. Wspomniane zalecenia wynikają z przeprowadzonych wcześniej badań klinicznych. Niewątpliwie pierwszymi badaniami o przełomowym znaczeniu, które w istotny sposób spowodowały zmianę po-

Tabela 2

Wyniki badania *Scandinavian Simvastatin Survival Study* — wpływ terapii 20–40 mg simwastatyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych po zawale serca i z hipercholesterolemią [6]

30-procentowy spadek całkowitej śmiertelności
34-procentowe zmniejszenie częstości incydentów wieńcowych
37-procentowe zmniejszenie częstości rewaskularyzacji wieńcowej

dejścia do tej populacji chorych, były *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) i *Heart Protection Study* (HPS) [6, 7].

Wspomniane badania zapoczątkowały nową erę w terapii choroby niedokrwiennej serca. Zastosowanie 20–40 mg simwastatyny w populacji chorych po zawale serca, z dyslipidemią, spowodowało zmniejszenie śmiertelności całkowitej i redukcję częstości incydentów sercowych (tab. 2).

Drugim przełomowym badaniem było HPS, do którego włączono pacjentów bez cech przebytego zawału serca, ale z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą, chorobami tętnic obwodowych, z prawidłowym stężeniem wyjściowym cholesterolu [7].

►► W grupie chorych z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca podawanie statyn w celu poprawy rokowania posiada najwyższą, pierwszą klasę zaleceń, z najwyższym poziomem dowodów◀◀

» Leczenie statynami może zahamować, a nawet odwrócić proces narastania miażdżycy ◀◀

W badaniu HPS bardzo istotnym pozostał fakt, że niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL zastosowanie statyn istotnie zmniejszało ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (tab. 3).

Nadal jednak pozostaje pytanie — do jakiego stężenia cholesterolu frakcji LDL należy dążyć podczas terapii statynami?

Nowsze dowody wskazujące, że stężenie cholesterolu frakcji LDL należy znacznie obniżać, dostarczyło badanie *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) [8]. Dotyczyło ono chorych z grupy największego ryzyka, czyli pacjentów w pierwszych dniach ostrego zespołu wieńcowego, którzy losowo otrzymywali standardowe leczenie — 40 mg prawastatyny bądź 80 mg atorwastatyny. W badaniu tym wykazano, że agresywne leczenie hipolipemizujące (80 mg atorwastatyny) zmniejsza ryzyko poddanych rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby niedokrwiennej serca czy niewydolności serca. Nie udało się natomiast wykazać wpływu na śmiertelność z przyczyn wieńcowych (tab. 4).

Wyniki nowych badań wskazują, że leczenie statynami może zahamować, a nawet odwrócić proces narastania miażdżycy. W badaniu *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy* (REVERSAL), w którym zastosowano dwie strategie terapeutyczne: 40 mg prawastatyny (dawka standardowa) oraz dużą dawkę — 80 mg atorwastatyny, wykazano, że obok obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL dochodzi do zahamowania procesu miażdżycowego podczas agresywnej terapii statynowej [9]. Są to pierwsze dowody, które wskazują na możliwość zahamowania rozwoju miażdżycy, a nawet odwrócenia tego procesu. Wydaje się jednak, że problem odwracalności miażdżycy jest bardzo złożony i wymaga dalszych badań. U wielu pacjentów wdrożenie terapii statynami prowadzi do obniżenia cholesterolu frakcji LDL do zalecanego

Tabela 3

Wyniki badania *Heart Protection Study*. Wpływ 40 mg simwastatyny podawanej w grupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym z prawidłowym stężeniem cholesterolu [7]

Zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 12%
Redukcja śmiertelności sercowo-naczyniowej o 17%
Spadek liczby niedokrwiennych udarów mózgu o 36%
Łączna redukcja liczby zgonów, zawałów serca, udarów i koniecznych rewaskularyzacji wieńcowych o 24%

Tabela 4

Wyniki badania *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* [8]

Wpływ stosowania 80 mg atorwastatyny w porównaniu z 40 mg prawastatyny u chorych z ostrym zespołem wieńcowym
Zmniejszenie ryzyka ponownej rewaskularyzacji (14%)
Zmniejszenie ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby niedokrwiennej serca (19%)
Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (26%)

poziomu. W praktyce klinicznej lekarze często zauważają, że pacjenci nie osiągają pożądanego stężenia cholesterolu frakcji LDL. Może to wynikać ze stosowania zbyt małych dawek statyn, braku dostatecznej współpracy z chorym. Niemniej nie zostają osiągnięte tak zwane „cele targetowe” (terapeutyczne), czyli standardowe [10].

W dużych badaniach randomizowanych koncentrowano się wokół zalecanych stężeń cholesterolu frakcji LDL, uznając jego znaczenie za pierwszorzędowy cel terapii hipolipemizującej. Nie należy jednak pomijać znaczenia innych frakcji cholesterolu, jak: niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, zwiększone stężenia lipoprotein bogatych w triglicerydy, a także obecność małych, gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL.

Chociaż obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL stanowi najważniejszy cel, dane z kilku prospektywnych badań epidemiologicznych wskazują, że istotny odsetek pacjentów z dużym, całkowitym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca może odnieść korzyści z leczenia innych zaburzeń lipidowych, takich jak podwyższone stężenie triglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL.

Kolejnym problemem pozostaje fakt, że mimo poprawnego leczenia statynami, optymalne stężenie cholesterolu frakcji LDL osiąga zaledwie część chorych. W wielośrodkowym badaniu *Lipid Treatment Assessment Projekt (L-TAP)* obejmującym 4888 chorych leczonych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, wykazano, że cel terapeutyczny osiągnęło jedynie 68% pacjentów z grupy małego ryzyka, 37% chorych z grupy dużego ryzyka i jedynie 18% z chorobą niedokrwinną serca [11]. Osiąganie suboptimalnych wartości cholesterolu frakcji LDL skłoniło badaczy do oceny skuteczności różnych statyn podawanych w większych dawkach. W badaniu *Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS)* [12], obejmującym 3916 osób, oceniano odsetek pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub bez niej, u których uzyskano docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL, w grupach chorych zrandomizowanych do terapii atorwastatyną, simwastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub prawastatyną. W każdym z ramion badania zwiększano dawkę statyny, dążąc do osiągnięcia założonego stężenia cholesterolu frakcji LDL. Wykazano, że 32% pacjentów z chorobą niedokrwinną serca osiągnęło stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl, natomiast 71% pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka, ale bez choroby niedokrwiennej serca, osiągnęło stężenie cholesterolu frakcji LDL < 130 mg/dl. Najsilniejsza statyna (atorwastatyna) podawana w maksymalnej dawce umożliwiła osiągnięcie docelowych

wartości cholesterolu frakcji LDL u 72% osób z chorobą niedokrwinną serca i u 83% osób z licznymi czynnikami ryzyka. Powyższe dane wskazują, że odsetek pacjentów osiągających docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL nadal nie jest w pełni zadowalający. Fakt ten potwierdza także inne badanie, takie jak *European Action on Secondary Prevention through Intervention Reduce Event (EUROASPIRE II)* [13], w którym jedynie 52% osób z chorobą niedokrwinną serca osiągnęło pożądane stężenie cholesterolu całkowitego. W polskim rejestrze Standardów Podstawowej Opieki Kardiologicznej (SPOK), obejmującym 8972 chorych po zawale serca, u 79% stosowano statyny, jednak stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl osiągnęło jedynie 12% badanych [14]. Przedstawione dane wskazują na konieczność podejmowania dalszych strategii terapeutycznych. Kierunki działań to wdrożenie leczenia statynami w odpowiednich dawkach u wszystkich chorych, którzy ze względu na zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych kwalifikują się do powyższej terapii. Drugi kierunek działań to stosowanie dużych dawek statyn lub wprowadzenie innych leków hipolipemizujących. Jednak nie sposób pominąć faktu bezpieczeństwa i tolerancji terapii dużymi dawkami statyn. Nietolerancja leków prowadzi do zaniechania terapii. W licznych badaniach wykazano, że stosowanie statyn po pierwszym roku terapii przerywało 26–85% badanych, co stanowiło konsekwencję złej tolerancji leków [15]. Kolejnym działaniem niepożądanym stwierdzanym u niektórych pacjentów stosujących statyny były także bóle mięśni. I tak w badaniu *Predicton of Muscular Risk in Observational Conditions (PRIMA)* obserwowano 7924 chorych z hipercholesterolemią, których leczono atorwastatyną w dawce 40–80 mg, fluwastatyną — 80 mg, prawastatyną 40 mg i simwastatyną 40 lub 80 mg. Wykazano, że częstość objawów pochodzących z układu mięśniowego

► Kierunki działań to wdrożenie leczenia statynami w odpowiednich dawkach u wszystkich chorych, którzy ze względu na zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych kwalifikują się do powyższej terapii◀◀

▶▶ Jak wykazano, stosowanie terapii skojarzonej ezetymibem w dawce 10 mg i simwastyną w dawce 40 mg zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL o 55%, co stanowi efekt co najmniej równy efektowi monoterapii dużymi dawkami statyn ◀◀

wynosiła 10,5% [16]. Jednak w różnych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość występowania mialgii jest znacznie zróżnicowana. Istotny wpływ ma dawka statyny, a nie osiągnięte stężenie cholesterolu frakcji LDL. Dążąc do osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, poszukiwano dodatkowych metod dla poprawy skuteczności terapii. Jednym z możliwych kierunków działania jest farmakologiczne hamowanie wchłaniania cholesterolu w przewodzie pokarmowym. Lekiem zmniejszającym wchłanianie cholesterolu o 50% okazał się ezetymib [17]. Hamuje on białko NPC1L1 (*Niemann Pick C1 Like protein 1*) obecne w rąbku szczoteczkowym komórek nabłonka jelitowego [18]. W wyniku stosowania ezetymibu, podobnie jak w przypadku żywic lub statyn, dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów dla cholesterolu frakcji LDL na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyty przez wątrobę endogennego cholesterolu związanego z cząsteczkami lipoprotein LDL [17].

Ezetymib jest zatem pierwszym przedstawicielem nowej klasy leków zmniejszających stężenie cholesterolu frakcji LDL, które blokują w jelicie cienkim wychwyty cholesterolu pochodzącego z diety i żółci, bez wpływu na wchłanianie triglicerydów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [19–21]. Stosowanie monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL o około 17% [22–24]. Należy podkreślić fakt komplementarnego działania ezetymibu w stosunku do statyn. Skojarzone leczenie ezetymibem i statyną prowadzi do jeszcze większego spadku stężenia cholesterolu frakcji LDL niż w przypadku stosowania monoterapii każdym ze wspomnianych preparatów, ponieważ ich mechanizmy działania (hamowanie wchłaniania w jelitach i hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie) wzajemnie się uzupełniają. Stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL podczas leczenia skojarzonego jest znacznie większy niż

efekt działania podwojonej dawki statyny [25–27]. Dwukrotne zwiększenie dawki statyny powoduje obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL jedynie o dalsze 6%, natomiast leczenie skojarzone daje około 18–25% — spadek tej frakcji lipidowej [25].

Jak wykazano, stosowanie terapii skojarzonej ezetymibem w dawce 10 mg i simwastyną w dawce 40 mg zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL o 55%, co stanowi efekt co najmniej równy efektowi monoterapii dużymi dawkami statyn [26, 28]. Wyniki opublikowanych ostatnio badań, obejmujących chorych ze stabilną chorobą niedokrwinną serca i cukrzycą typu 2, dowodzą, że zmiana leczenia na ezetymib i simwastynę powoduje większą redukcję cholesterolu frakcji LDL niż podwojenie początkowej dawki statyny [29–31]. Skuteczność dawki 10/40 mg ezetymibu i simwastyny w porównaniu z podwójną dawką statyny badano u chorych hospitalizowanych z powodu ostrego incydentu wieńcowego. Badanie INFORCE [32] było otwartym, wieloośrodkowym randomizowanym badaniem IV fazy, do którego zakwalifikowano 424 chorych hospitalizowanych z powodu ostrego incydentu wieńcowego. Pacjenci wcześniej otrzymywali statyny przez okres powyżej 6 tygodni, w stałej dawce. Po wypisaniu ze szpitala chorych dzielono na grupy (z uwzględnieniem podawanej dawki statyny (mała, średnia, duża), a następnie przydzielano losowo do grupy, która otrzymywała podwojoną dawkę statyny lub preparat ezetymib/simwastyna w dawce 10 mg/40 mg. Terapię kontynuowano przez 12 tygodni. Średnie wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL w grupie leczonej ezetymibem i simwastyną wynosiły wyjściowo 2,48 mmol/l, a w grupie leczonej samą statyną — 2,31 mmol/l. Wykazano, że u 86% osób otrzymujących ezetymib i simwastynę stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło < 100 mg/dl, natomiast w grupie leczonej samą statyną stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl obserwowano tyl-

ko u 72% badanych. Jednak opcjonalne stężenie cholesterolu frakcji LDL w badanej populacji wynosiło 70 mg/dl (1,8 mmol/l).

Powyższe wartości cholesterolu frakcji LDL w grupie przyjmującej statynę osiągnęło 13%, a w grupie stosującej ezetymib i simwastynę — 60% ($p < 0,001$).

Powyższe dane dowodzą, że zmiana leczenia hipolipemizującego na terapię skojarzoną ezetymibem w dawce 10 mg i simwastyną w dawce 40 mg powoduje istotnie wyższą redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL niż podwajanie dawki samej statyny. Częstość działań niepożądanych była zbliżona w obu grupach. W celu oceny potencjalnego korzystnego wpływu dawki ezetymibu i simwastyny w populacjach chorych ze stabilną lub ostrą postacią choroby niedokrwiennej serca należy przeprowadzić dalsze badania.

W badaniu *The Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness Trial* (EASE) wykazano korzyści wynikające z terapii skojarzonej ezetymibem i statyną. [33]. Warunkiem kwalifikującym do włączenia do próby EASE było stężenie cholesterolu frakcji LDL, które przekraczało wartości zalecane przez *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) dla danej kategorii ryzyka [10].

Czynnikami wykluczającymi z badania były: niestabilna choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu przebyty w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie. Wiadomo, że każde podwojenie dawki statyny powoduje dalszy 6–8-procentowy spadek stężenia cholesterolu frakcji LD. W badaniu EASE zrandomizowano 3030 chorych. U osób należących do wszystkich kategorii ryzyka leczenie skojarzone ezetymibem i statyną prowadziło do istotnego zwiększenia odsetka chorych osiągających zalecane stężenia cholesterolu frakcji LDL. Różnice między ramionami badania były najwyższe w podgrupie osób z chorobą niedokrwinną serca lub jej równoważnikami. Częstość występowania

powikłań związanych z leczeniem dotyczyła 5,2% w grupie przyjmującej placebo i statyny, natomiast 5,1% w grupie otrzymującej ezetymib ze statyną. Wnioski płynące ze wspomnianego badania wskazują, że leczenie skojarzone umożliwia skuteczniejsze zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL na drodze dwóch niezależnych uzupełniających się szlaków metabolicznych: zahamowania syntezy cholesterolu i zahamowania jego wchłaniania.

Zaobserwowano także korzystny wpływ terapii skojarzonej na stężenie cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, cholesterolu nie-HDL i stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (Hs-CRP). W dotychczasowych badaniach klinicznych stosowanie terapii ezetymibem wiąże się z istotnym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL, co powoduje korzystne wyniki w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego. Należy jednak określić długotrwałe korzyści i bezpieczeństwo leczenia tym lekiem. W 2008 roku opublikowano wyniki leczenia stenozы aortalnej za pomocą simwastatyny i ezetymibu. W badaniu *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS) [34] nie potwierdzono jednak korzystnego wpływu terapii złożonej na samą zastawkę aortalną, chociaż wykazano istotny spadek zdarzeń niedokrwienych w porównaniu z placebo. Wspomniane badanie stało się przedmiotem szerokiej dyskusji dotyczącej możliwości wzrostu częstości procesów nowotworowych u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną ezetymibem i simwastyną (11% w grupie przyjmującej ezetymib i simwastynę, 8% grupie otrzymującej placebo [$p = 0,1$]) [34]. Chociaż w innych badaniach z udziałem ezetymibu i simwastyny takich niekorzystnych trendów nie obserwowano, badanie SEAS stało się podstawą rozważań nad bezpieczeństwem terapii. Zanalizowano częstość nowotworów zgłaszanych do *Ford and Drug and Administration* (US FDA) u chorych leczonych ezetymibem lub

►► Zaobserwowano także korzystny wpływ terapii skojarzonej na stężenie cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, cholesterolu nie-HDL i stężenie Hs-CRP ◀◀

ezetymibem i simwastyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko simwastynę lub inne leki hipolipemizujące. Analiza obejmowała okres od lipca 2004 roku (dostępność ezetymib/simwastyna w Stanach Zjednoczonych) do marca 2008 roku (data ostatniego zdarzenia niepożądanego). W latach 2004–2008 chorym przepisano 559 milionów recept na 5 różnych preparatów hipolipemizujących, w tym około 52 miliony dla ezetymibu i około 55 milionów dla ezetymibu i simwastyny [35].

Częstość procesów nowotworowych obserwowanych w przypadku zalecenia ezetymibu lub terapii ezetymibem i simwastyną wynosiła odpowiednio 2,9 i 1,3 na milion przepisanych preparatów w porównaniu z 3,1–5,1/milion w odniesieniu do innych preparatów statynowych (atorwastatyna, simwastatyna, rosuwastatyna) [35].

W niezależnej metaanalizie incydentów nowotworowych w badaniu *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) i w badaniu *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) w dwóch próbach klinicznych z udziałem 20 000 pacjentów otrzymujących ezetymib i simwastynę nie wykazano wzrostu ryzyka nowotworowego [36].

Alawi i wsp. [35] w postmarketingowej analizie wpływu ezetymibu lub ezetymibu i simwastyny na częstość procesów nowotworowych podkreślają, że w dużych badaniach klinicznych nie potwierdza się podejrzenia, będącego wynikiem badania SEAS, na temat wzrostu ryzyka nowotworowego.

Kolejnym ważnym, z praktycznego punktu widzenia, problemem jest możliwość interakcji leków. W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie powoduje wzrostu aktywności enzymów z grupy cytochromu P-450, odpowiedzialnych za metabolizm leków. Nie wykazano istotnych interakcji farmakologicznych ze statynami [37]. Jednoczesne stosowanie ezetymibu i żywic wiążących kwasy żółciowe (cholestyramina)

zmniejsza wartość pola pod krzywą stężenia (AUC, *area under the curve*) ezetymibu całkowitego o około połowę. W związku z tym ezetymib należy podawać 2 godziny przed zastosowaniem leku wiążącego kwasy tłuszczowe lub 4 godziny po jego zastosowaniu [17]. W badaniu I fazy oceniano także interakcję farmakologiczną pomiędzy fenofibratem a ezetymibem.

Łączne stosowanie tych leków w grupie osób zdrowych wiązało się z istotnym zwiększeniem ANC ezetymibu całkowitego i jego glukuronianu, natomiast nie wpływało na farmakokinetykę kwasu fibrynowego. Należy także pamiętać, że podawanie ezetymibu zwiększa zawartość cholesterolu w żółci. Ponadto podczas terapii fibratami ilość cholesterolu w żółci jest podwyższona. A zatem terapia skojarzona może zwiększać ryzyko kamicy cholesterolowej, jednak dotychczas nie wykazano takiego wpływu u ludzi [38, 39].

Kolejnym etapem w leczeniu zaburzeń lipidowych jest zmniejszenie stężenia triglicerydów i/lub zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, należy dążyć do obniżenia triglicerydów < 1,7 mmol/l (150 mg/dl) oraz zwiększenia cholesterolu frakcji HDL u mężczyzn powyżej 1,0 mmol/l (40 mg/dl) i u kobiet powyżej 1,2 mmol/l (46 mg/dl). W badaniach klinicznych udowodniono bezsprzecznie, że zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i zmniejszenie stężenia triglicerydów wiąże się z istotną redukcją incydentów sercowo-naczyniowych (nawet bez zmian stężenia cholesterolu frakcji LDL) [40, 41].

W przypadku osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL główną grupą leków znajdujących zastosowanie w leczeniu aterogennej dyslipidemii (podwyższone stężenie triglicerydów, obniżony cholesterol frakcji HDL, obecność małych gęstych cząsteczek LDL) są fibraty [42–44]. Jest to grupa leków, której stosowanie w największym stopniu redukuje stężenia

►► Ezetymib nie powoduje wzrostu aktywności enzymów z grupy cytochromu P-450, odpowiedzialnych za metabolizm leków ◀◀

triglicerydów i zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL. Mimo że większość fibratów (poza fenofibratem) jedynie w niewielkim stopniu wpływa na stężenie cholesterolu frakcji LDL, to wykazano, że terapia z zastosowaniem tej grupy leków wiąże się z korzystnym wpływem na wielkość cząsteczek LDL. Spada odsetek małych gęstych cząsteczek, wysoce aterogennych, na korzyść większych cząsteczek, o mniejszych właściwościach miażdżycowych. Wzrasta odsetek cząsteczek HDL o większych rozmiarach, co utrudnia ich wydalanie przez nerki, prowadząc do korzystnego wzrostu ich stężenia z punktu widzenia sercowo-naczyniowego [45]. W analizie danych z badań klinicznych dotyczących fibratów wykazano znamienne większą skuteczność tych leków w redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z insulinopornością. W kilku badaniach wykazano korzyści kliniczne z zastosowania fibratów, zwłaszcza wśród chorych z cukrzycą typu 2 oraz zespołem metabolicznym, w postaci redukcji incydentów sercowo-naczyniowych oraz hamowania progresji zmian miażdżycowych.

Kolejnym problemem jest stosowanie statyn w prewencji pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych [46]. W 2008 roku Mills i wsp. [40] dokonali metaanalizy 20 badań randomizowanych. Autorzy poszukiwali odpowiedzi na pytanie — czy u osób bez choroby wieńcowej stosowanie statyny zmniejsza ryzyko zgonu i poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Analizą objęto 65 261 osób, spośród których 32 662 otrzymywało statynę, natomiast 32 599 — placebo. Przyjmowanie statyny przez okres 1–5,3 roku wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RRR — 7%), z przyczyn sercowo-naczyniowych (RRR — 11%) i z powodu zawału serca (RRR — 54%) oraz ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RRR — 15%), zawału serca (RRR — 23%). Natomiast nie wykazano wpływu statyn na ryzy-

ko zgonu z powodu udaru mózgu, ryzyko re-waskularyzacji wieńcowej, dławicy piersiowej i hospitalizacji. Wniosek wysunięty przez wspomnianych badaczy wskazuje, że stosowanie statyn u osób bez choroby wieńcowej w wywiadzie przez okres powyżej roku zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Rayner M., Petersen S. European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation, London 2000.
2. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 5–26.
3. Fakura H., Sane D.C., Brucks S. i wsp. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 357–363.
4. Graham I., Atar D., Borch-Johnen 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 (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
5. Jackson R., Lawes C., Bennett D. i wsp. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–437.
6. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study 45. *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
7. 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: 7–22.
8. Wiviott S.D., de Lemos J.A., Cannon C.P. i wsp. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006; 113: 1406–1414.
9. Schoenhagen P., Tuzcu E.M., Apperson-Hansen C. i wsp. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy; serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006; 113: 2826–2835.
10. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. Implications of recent clinical trials for the National

► Stosowanie statyn u osób bez choroby wieńcowej w wywiadzie przez okres powyżej roku zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych ◀◀

- Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
11. Pearson T.A. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 459–467.
 12. Ballantyne C.M., Andrews T.C., Hsia J.A. i wsp. Correlation of non-highdensity lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 265–269.
 13. Opolski G. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Bruckert E., Hayem G., Dejager S. i wsp. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005; 19: 403–414.
 17. Pikto-Pietkiewicz: Ezetimib — inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiologia Pol.* 2006; 64: 1434–1441.
 18. Altmann S.W., Davis H.R., Ir Zhn L.J. i wsp. Niemann Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204.
 19. Abu R., Va Sudevain, Jones P.H. Skuteczne skojarzone leczenie hipolipemizujące. *Kardiologia po Dyplomie* 2006, 5, 6: 22–32 (Current Atherosclerosis Report 2006; 8: 76–84.)
 20. Van Heek M., France C.F., Compton D.S. i wsp. 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: 157–163.
 21. Knopp R.H., Gitter H., Truitt T. i wsp. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 729–741.
 22. Bays H.E., Moore P.B., Dreho M.A. i wsp. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1209–1230.
 23. Dujovne C.A., Ettinger M.P., McNeer J.F. i wsp. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1092–1097.
 24. Knopp R.H., Dujovne C.A., Le Beaut A. i wsp. Evaluation of the efficacy, safety and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 363–368.
 25. Goldberg A.C., Sapre A., Liu J. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 620–629.
 26. Bays H.E., Ose L., Fraser N. i wsp. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1758–1773.
 27. Farnier M., Volpe M., Massaad R. i wsp. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2005; 102: 327–332.
 28. Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z. i wsp. Dose comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am. Heart J.* 2005; 149: 464–473.
 29. Barrios V., Amabile N., Paganelli F. i wsp. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1377–1386.
 30. Constance C., Westphal S., Chung N. i wsp. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9: 575–584.
 31. Gaudiani L.M., Lewin A., Meneghini L. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione — treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 88–97.
 32. Reckless J.P.D., Henry P., Pomykaj T. i wsp. Skuteczność połączenia ezetimibu/simwastatyny w dawkach 10/40 mg w porównaniu z podwójną dawką statyny u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego incydentu wieńcowego: badanie INFORCE. *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4 (supl. A): 1–20.
 33. Pearson T., Denke M., McBride P. i wsp. The Ezetimibe Add — on to statin for Effectiveness (EASE) Trial. *Mayo. Clin. Proc.* 2005; 80: 587–595.

34. Rossebo A., Pedersen T., Skjaerpe T. i wsp. Design of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Atherosclerosis* 2003; 4: 253–257.
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: 138–142.
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.
37. Charakterystyka produktu leczniczego. Materiały firmy MSD, 2005.
38. Gustavson L.E., Schweitzer S.M., Burt D.A. i wsp. Evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe: A phase I, open-label, multiple-dose, three-period crossover study in healthy subjects. *Clin. Ther.* 2006; 28: 373–87.
39. McKenney J.M., Farnier M., Lo K.W. i wsp. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1584–1587.
40. Rubins H., Robins S., Collins D. i wsp. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 6: 410–418.
41. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. i wsp. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study, Implications for treatment. *Circulation* 1992; 1: 37–45.
42. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
43. Chapman M. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171: 1–13.
44. Chan D., Watts G. Dyslipidemia in the metabolic syndrome. *J. Drug Evaluation* 2004; 1: 3–34.
45. Keating G., Croom K. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 121–153.
46. Mills E.J., Rachlis B., Wu P. i wsp. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65 000 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1769–1781.