

Ezetymib – inhibitor wchłaniania cholesterolu

Ezetimibe – intestinal cholesterol absorption inhibitor

Witold Pikto-Pietkiewicz, Tomasz Pasierski

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiologia Pol 2006; 64: 1434-1441

Trudno w XXI wieku poddawać w wątpliwość znaczenie, jakie dla zmniejszenia umiarkowanej sercowo-naczyniowej ma obniżenie stężenia cholesterolu. Badania ostatnich lat przekonują nas dobitnie, że we współczesnych cywilizowanych społeczeństwach każde stężenie cholesterolu jest zbyt wysokie. Korzyści wynikające z długoterminowego obniżenia stężenia cholesterolu wydają się przekraczać nasze dotychczasowe oszacowania.

Triumfalny pochód statyn przez medycynę kliniczną, trwający już prawie 20 lat, nie powinien zwalniać nas od podejmowania wysiłków mających na celu dalsze doskonalenie leczenia zaburzeń lipidowych. Skuteczność leczenia hipolipemizującego w populacji chorych zagrożonych powikłaniami miażdżycy jest wciąż mała. Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową (CHD), którzy osiągnęli zakładane stężenia cholesterolu całkowitego, wynosił w badaniu EUROASPIRE I 47% i nie uległ znaczącej poprawie w badaniu EUROASPIRE II (52%) [1, 2]. Częstość stosowania statyn wynosiła w badaniu EUROASPIRE II średnio 55% w krajach europejskich, a w Polsce tylko 35% [2]. Jedną z ważnych i obiecujących metod poprawiających skuteczność obniżania stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) jest farmakologiczne hamowanie wchłaniania cholesterolu w przewodzie pokarmowym.

Mechanizm wchłaniania cholesterolu

W ujęciu klasycznym przyjęto podział całkowitej puli cholesterolu w organizmie na cholesterol „endogenny”, tzn. ten, którego synteza *de novo* odbywa się w różnych tkankach organizmu, oraz cholesterol „egzogenny”, tzn. ten, który pochodzi z pożywienia i jest wchłaniany w procesie trawienia w przewodzie pokarmowym. Taki uproszczony podział nie oddaje jednak w pełni złożonych relacji zachodzących między pulą

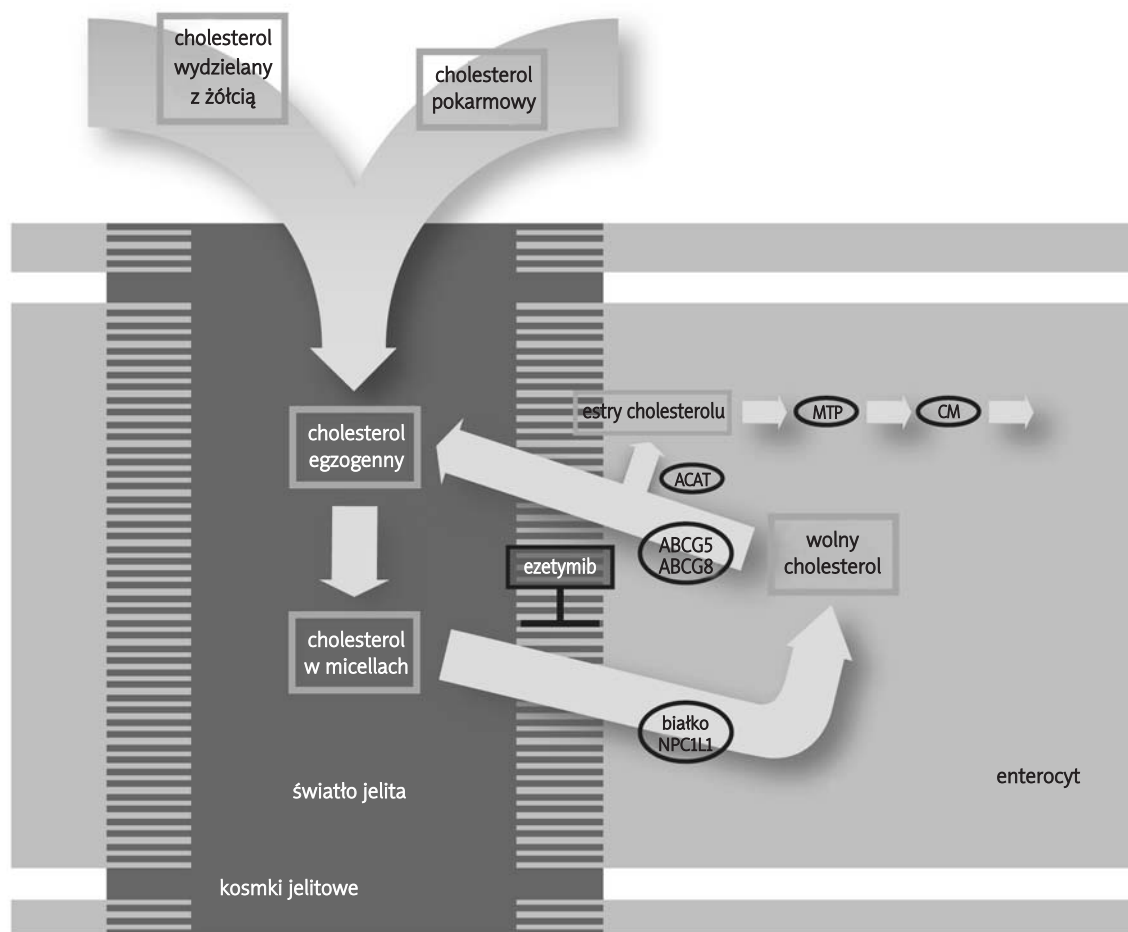
cholesterolu „egzo-” i „endogennego”. Spośród związków tłuszczowych, z dietą dostarczane są głównie trójglicerydy (TG), cholesterol pokarmowy stanowi znacznie mniejszą część (300–700 mg/dobę), przyjmowany jest głównie w postaci niezestryfikowanej. Głównym źródłem cholesterolu pokarmowego są produkty pochodzenia zwierzęcego, w tym produkty mleczne, jednak cholesterol pokarmowy stanowi jedynie 1/3 znajdującego się w jelicie cholesterolu „egzogennego”. Około 1000 mg cholesterolu wydzielane jest przez wątrobę wraz z żółcią, co stanowi ok. połowy całkowitej puli cholesterolu „egzogennego”, ok. 20% to cholesterol pochodzący ze złuszczonej się komórek epitelialnych [3]. Jasno z tego wynika, że przeważającą część wchłanianego w przewodzie pokarmowym cholesterolu stanowi cholesterol pochodzący z tkanek i narządów (wątroba).

W jelicie cienkim, dzięki obecności kwasów żółciowych, wolny cholesterol ulega emulgacji i gromadzi się w micellach (cholesterol micellarny) – w tej postaci poprzez rąbek szczoteczki przenika do wnętrza enterocyta (Rycina 1). Transport cholesterolu w obrębie enterocyta może być dwukierunkowy. Cholesterol, podobnie jak sterole roślinne, może być zwrotnie przekazywany z komórki do światła jelita cienkiego przy udziale systemów transportujących (transporter kasetowy zawierający ATP: ABCG5/G8) [3]. W trakcie fizjologicznego procesu trawienia ok. 50% cholesterolu ulega wchłonięciu, druga połowa zostaje wydalona z kałem.

Wchłonięty przez enterocyt cholesterol ulega przemianom zbliżonym do tych, które zachodzą w wątrobie. Acylotransferaza cholesterolowa (ACAT) pośredniczy w estryfikacji wolnego cholesterolu, a następnie za pomocą białka MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) estry cholesterolu są upakowywane w zawierające białko apo B-48 i bogate w TG lipoproteiny – chylomi-

Adres do korespondencji:

Tomasz Pasierski, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 823 47 50, e-mail: tpasierski@csk-spoz.waw.pl



ABCG5, ABCG8 – transportery kasetowe zawierające ATP, ACAT – acylotransferaza cholesterolowa, MTP – mikrosomalne białka transportowe, CM – chylomikrony

Rycina 1. Schemat wchłaniania cholesterolu z jelita cienkiego

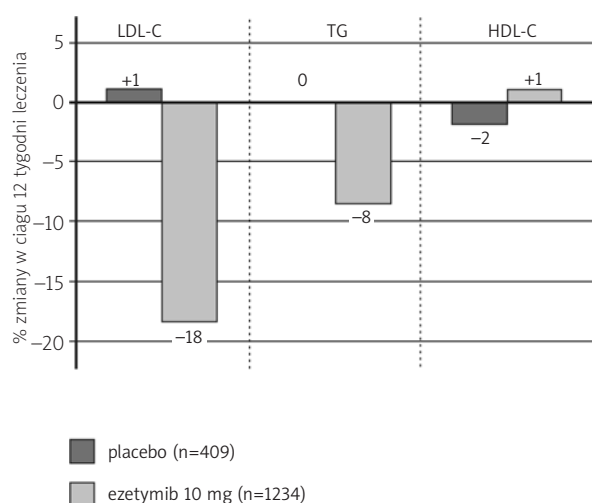
krony. Chylomikrony poprzez krążenie limfatyczne docierają do krwi, gdzie przy udziale lipazy lipoproteinowej związanej ze śródbłonkiem, lipaz tkankowych oraz białka CETP ulegają katabolizmowi (hydroliza TG i przenoszenie TG na inne lipoproteiny) do cząstek reszkowych. Remnanty chylomikronów są następnie wychwytywane przez wątrobę.

Molekularny mechanizm wchłaniania cholesterolu wciąż nie jest w pełni poznany. Sugerowano udział wielu nośników (transporterów związanych z ATP: ABCA1, ABCG5/G8, receptora zmiatającego B1: SR B1), jednak doświadczalne modele genetyczne nie potwierdziły ich istotnego znaczenia we wchłanianiu jelitowym cholesterolu, również w aspekcie działania ezetymibu [4–6].

W 2004 r. Altmann i wsp. udowodnili udział specyficznego białka pośredniczącego w transporcie jelitowym cholesterolu, tzw. białka Niemann-Picka NPC1L1 [6]. Białko to jest strukturalnie zbliżone do białka Niemann-Picka C1 (NPC1), które jest odpowiedzialne za sterowanie śródkomórkowym transportem cholesterolu [7]. Defekt genu kodującego to białko jest przyczyną spichrzeniowej choroby Niemann-Picka typu C. O ile obecność białka NPC1 jest powszechna w różnych tkankach organizmu ludzkiego, o tyle obecność białka NPC1L1 jest ograniczona w zasadzie do komórek nabłonkowych początkowego odcinka jelita czczego, gdzie ma miejsce główna część wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. Altmann i wsp., posługując się technikami hybrydyzacji *in situ* oraz metodą immunohistochemicz-

ną, wykazali obecność białka NPC1L1 w nabłonku jelitowym dwunastnicy i jelita czczego w tej części komórki nabłonka, która jest skierowana do światła jelita. Uważa się, że białko NPC1L1 jest molekularnym punktem uchwytu działania ezetymibu.

Proces zwiększonego wchłaniania cholesterolu może odgrywać ważną rolę kliniczną. W badaniu 4S wykazano, że osoby wchłaniające większe ilości cholesterolu z jelita cienkiego i charakteryzujące się mniej intensywną syntezą cholesterolu „endogenego” są odporne na działanie hipolipemizujące statyn. Klinicznym wyrazem oporności na działanie statyn jest brak ich działania ochronnego na układ krążenia [8]. Mało znany, choć wydaje się, że ważny, jest wpływ cukrzycy na wchłanianie cholesterolu. Chorzy z cukrzycą typu 2 charakteryzują się mniejszym wchłanianiem cholesterolu i steroli z jelita cienkiego w stosunku do osób bez cukrzycy [9]. Z kolei u chorych z cukrzycą typu 1 mamy do czynienia z odwrotnym zjawiskiem – wchłanianie cholesterolu i steroli roślinnych jest u nich zwiększone, co wtórnie hamuje syntezę cholesterolu przez wątrobę [10]. W niedawno opublikowanej obserwacji Strandberga i wsp. zostało potwierdzone znaczenie prognostyczne obniżonego wchłaniania cholesterolu [11]. W kohorcie pacjentów badania DEBATE w wieku >75 lat z objawami chorób sercowo-naczyniowych stwierdzono, że niskie wchłanianie cholesterolu, mierzone jako niski stosunek stężenia cholestanolu do cholesterolu w surowicy, jest związane z istotnie mniejszym ryzykiem zgonu (HR 0,37; 95% CI 0,17–0,81) lub incydentu sercowo-naczyniowego (HR 0,59; 95% CI 0,35–0,98). Obniżone ryzyko sercowo-naczyniowe związane z niską absorpcją jelitową cholesterolu dotyczy również osób ze współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym.



Rycina 2. Skuteczność ezetymibu w monoterapii [13]

Budowa chemiczna i mechanizm działania ezetymibu

Intencją syntezy ezetymibu było stworzenie leku hamującego ACAT. Ezetymib nie wykazywał jednak takiego działania, natomiast okazało się, że hamuje wchłanianie cholesterolu. Przez wiele lat nie był znany dokładny mechanizm działania tego leku, podobnie jak nie do końca znany był mechanizm wchłaniania cholesterolu. Odkrycie w 2004 r. genu kodującego białko NPC1L1, a następnie roli tego białka jako transportera cholesterolu doprowadziło do wykazania, że jest ono, jak opisano powyżej, punktem uchwytu dla działania ezetymibu blokującego wchłanianie cholesterolu. Altmann i wsp. wykazali, że myszy nieposiadające ekspresji białka NPC1L1 wykazują istotne upośledzenie wchłaniania cholesterolu i są całkowicie niewrażliwe na działanie ezetymibu [6]. Następnie Garcia-Calvo i wsp. wykazali, że ezetymib łączy się swoiście z rąbkami szczoteczkowym komórek pochodzących z tkanek wykazujących ekspresję białka NPC1L1 [12].

Ezetymib zmniejsza wchłanianie cholesterolu o 50%, przez co wpływa na egzogenną podaż cholesterolu. Należy również pamiętać, że w wyniku stosowania ezetymibu, podobnie jak w przypadku żywic lub statyn, dochodzi do zwiększenia ekspresji (gęstości) receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększeniu ulega wychwyt przez wątrobę „endogenego” cholesterolu związanego z cząsteczkami lipoprotein LDL.

Farmakokinetyka ezetymibu

Ezetymib szybko wchłania się z jelita cienkiego, a w wątrobie ulega glukuronizacji. Jego metabolit jest jeszcze bardziej aktywny od samego leku. Czas półtrwania ezetymibu jest długi i wynosi 22 godz.

Badania kliniczne – działanie hipolipemizujące i inne

Ezetymib stosowany był u chorych z hipercholesterolemią pierwotną w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym.

W badaniach trzeciej fazy ezetymib w monoterapii w umiarkowany sposób obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (średnio – 12,7%), LDL-C (średnio – 18,2%) przy nieznacznym (8%) obniżeniu TG i minimalnym (+1%) wzroście cholesterolu HDL (HDL-C) (Rycina 2.) [13].

Ezetymib jest również skutecznym lekiem u chorych na cukrzycę typu 2, mimo obserwowanego u nich względnie mniejszego wchłaniania cholesterolu.

Nie znamy jeszcze odpowiedzi na ważne pytanie, czy obniżenie stężenia cholesterolu za pomocą ezetymibu jest równe jakościowo temu, które osiągamy przy zastosowaniu statyn z uwagi na ich działanie ple-

jotropowe. Wykazano, że podawanie ezetymibu, podobnie jak w wypadku statyn, powoduje obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) [14, 15].

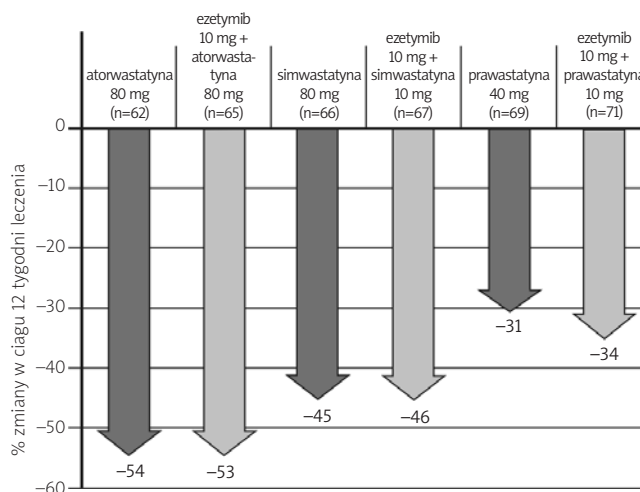
Landmesser i wsp. w grupie chorych z niewydolnością serca porównali działanie hipolipemizujące oraz wpływy plejotropowe simwastatyny i ezetymibu na funkcję śródbłonna, stres oksydacyjny oraz aktywność komórek progenitorowych endotelium. Stosowanie w sposób równoległy 10 mg simwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało zbliżony wpływ na stężenie LDL-C (redukcja LDL-C odpowiednio o 15,6% i 15,4%, różnica nieznamienista), jednak leczenie simwastatyną miało korzystny wpływ na rejestrowany w tętnicy ramiennej przepływ zależny od śródbłonna naczyniowego. Takiego efektu nie obserwowano przy stosowaniu ezetymibu. Aktywność pozakomórkowej dysmutazy nadtlenkowej, która stanowi najistotniejszy mechanizm antyoksydacyjny, wzrosła o 100% pod wpływem leczenia simwastatyną oraz nie uległa zmianie pod wpływem leczenia ezetymibem. Stosowanie simwastatyny było również związane z istotnym wzrostem liczby śródbłonkowych komórek progenitorowych, podczas gdy podawanie ezetymibu nie miało takiego wpływu [16].

Fichtlscherer i wsp. ocenili wpływ czterech schematów leczenia hipolipemizującego (1 – ezetymib 10 mg – terapia *de novo*, 2 – ezetymib dodawany do terapii 20 mg simwastatyny; 3 – atorwastatyna – dawka forsowana z 10 do 40 mg i 4 – terapia 40 mg atorwastatyny *de novo*) na przepływ w tętnicy przedramienia po podaniu acetylocholino (rozkurcz zależny od śródbłonna) i nitroprusydku sodu (rozkurcz niezależny od śródbłonna) w grupie 60 chorych z chorobą niedokrwienną serca (CAD). Zarówno monoterapia ezetymibem, jak i dodanie ezetymibu do wcześniejszego leczenia simwastatyną nie miało istotnego wpływu na poprawę przepływu tętniczego zależnego od śródbłonna, w przeciwieństwie do leczenia dużą dawką atorwastatyny (*de novo* lub forsowanie dawki) [17].

Omówione badania stawiają po raz kolejny pytanie o znaczenie plejotropowego działania statyn oraz innych leków hipolipemizujących w catokształcie ich wpływu ochronnego na układ krążenia.

Badania kliniczne – ezetymib w leczeniu skojarzonym

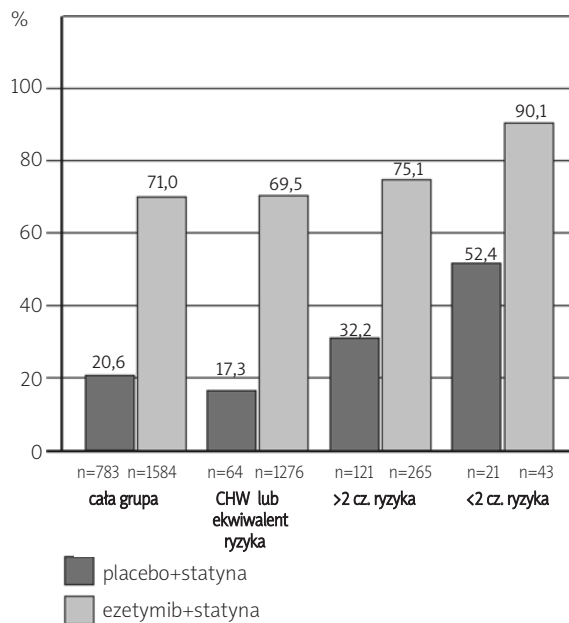
Skojarzone leczenie ezetymibem jest atrakcyjną opcją terapeutyczną ze względu na komplementarny mechanizm działania, szczególnie w odniesieniu do statyn. Skuteczność i bezpieczeństwo takiego skojarzenia badano dla różnych statyn (simwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, lowastatyny), w różnych dawkach: 10–40 mg oraz 80 mg (atorwastatyna, sim-



Rycina 3. Skuteczność terapii hipolipemizujących obniżenie LDL-C ezetymibem skojarzonym z małą dawką statyny w odniesieniu do monoterapii maksymalną dawką statyny (LDL-C) [18]

wastatyna) w połączeniu z dawką 10 mg ezetymibu [18–22]. Leczenie skojarzone statyną i ezetymibem prowadziło do istotnej, dalszej redukcji stężeń LDL-C (o 18–24%), cholesterolu całkowitego, TG (o 7–11%), cholesterolu nie-HDL, apolipoproteiny B oraz do większego wzrostu HDL-C (o 1–5%) w porównaniu z leczeniem samą statyną. Co ciekawe, leczenie skojarzone ezetymibem i najmniejszą dawką statyny miało podobny efekt hipolipemizujący jak zastosowanie maksymalnej dawki poszczególnych statyn (np. 80 mg simwastatyny lub atorwastatyny) (Rycina 3).

Bisonette i wsp. stosowali ezetymib przez 6 tygodni w kohorcie 837 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, leczonych z tego powodu statynami w różnych dawkach wg wskazań ATP III [23]. Próba miała charakter otwarty i służyła ocenie skuteczności terapii skojarzonej ezetymibem z różnymi statynami stosowanej w realnym świecie praktyki klinicznej. Dodanie 10 mg ezetymibu do terapii statyną było związane z istotnym obniżeniem średniego stężenia LDL-C o 30,05%. Istotnemu obniżeniu uległy również pozostałe parametry lipidowe. U 80,5% pacjentów w momencie ukończenia 6-tygodniowej obserwacji uzyskano docelowe stężenia LDL-C wg standardów ATP III, a w podgrupie cukrzycy odsetek ten wyniósł nawet 90%. Gaudiani i wsp. [24] donosili o wysokiej skuteczności terapii skojarzonej statyny z ezetymibem u chorych z cukrzycą typu 2. Dodanie 10 mg ezetymibu do simwastatyny było związane ze spadkiem stężenia LDL-C o 20,8%, zaś podwojenie dawki simwastatyny spowodowało jedynie nieznamienne spadek stężenia LDL-C o 0,3%.



Rycina 4. Częstość osiągnięcia zaleceń terapeutycznych NCEP (badanie EASE) n=3030

Badanie EASE [25], z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych od stycznia do sierpnia 2003 r. Włączono do niego 3030 pacjentów z hipercholesterolemią, rekrutowanych w 299 placówkach opieki podstawowej i specjalistycznej, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego pomimo stosowania statyn. Pacjenci, kontynuując leczenie statyną w dotychczasowej dawce, byli randomizowani w stosunku 2:1 do dwóch grup: 10 mg/d ezetymibu lub placebo. Leczenie trwało 6 tygodni. Wyjściowe stężenia lipidów były porównywalne w obydwu grupach. Leczenie ezetymibem w połączeniu ze statyną istotnie zmniejszyło średni poziom LDL-C we wszystkich analizowanych grupach ryzyka CHD. Połączenie statyna + ezetymib powodowało dodatkowe obniżenie LDL-C średnio o 25,8% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, a połączenie statyna + placebo – jedynie o 2,7% (różnica spowodowana leczeniem –23,1%, $p < 0,001$). Docelowy wg NCEP ATP III poziom LDL-C został osiągnięty w istotnie większej grupie pacjentów leczonych statyną i ezetymibem niż leczonych statyną i placebo (71,0% vs 20,6%, $p < 0,001$). Istotną statystycznie różnicę stwierdzono w każdej grupie ryzyka CHD wg NCEP ATP III, ale najbardziej wyrażona była w grupie najwyższego ryzyka (Rycina 4.).

Bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej nie różniło się istotnie od monoterapii. Częstość zależnych od leku działań niepożądanych była podobna w obu

grupach (5,2% vs 5,1%) i spowodowała konieczność zaprzestania terapii u 1,6% (statyna + placebo) oraz 0,9% (statyna + ezetymib) pacjentów. Niepożądane odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych zarejestrowano z podobną częstością w obu grupach (0,6% placebo vs 0,9% ezetymib). W trakcie badania nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych ani zgonów.

W badaniu UK-HARP-II oceniano skuteczność i wpływ na biochemiczne wskaźniki bezpieczeństwa skojarzonego leczenia simwastatyną i ezetymibem u chorych z przewlekłą chorobą nerek (CKD) [26]. Do badania włączono 152 chorych z CKD w okresie przeddializacyjnym, 18 chorych poddawanych dializie otrzewnowej oraz 33 chorych w trakcie hemodializy. Pacjenci randomizowani byli do grupy leczonej 20 mg simwastatyny i 10 mg ezetymibu oraz do grupy simwastatyny i placebo. W trakcie półrocznej obserwacji stosowanie simwastatyny w monoterapii spowodowało obniżenie LDL-C średnio o 31 mg/dl, a leczenie skojarzone było związane z dodatkowym obniżeniem LDL-C o 18 mg/dl (–21%, $p < 0,001$). Nie obserwowano zwiększonego ryzyka podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych, CPK oraz zaburzeń wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W dalszym etapie badania oceniane będą kliniczne efekty leczenia skojarzonego simwastatyną i ezetymibem w grupie chorych z CKD.

Podjęto badania nad innymi połączeniami ezetymibu w terapii skojarzonej. Jelesoff i wsp. [27] przeanalizowali skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej ezetymibem w grupie chorych leczonych hipolipemizująco niacyną lub niacyną w skojarzeniu ze statyną. W analizie retrospektywnej grupy 53 chorych leczonych z powodu hiperlipidemii (81% z objawową chorobą naczyń) wyjściowo stwierdzono tylko 7% skuteczność terapii hipolipemizującej dotyczącej celu terapeutycznego wg ATP III w zakresie stężenia LDL-C. Dodanie 10 mg ezetymibu związane było z dodatkowym obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego o 18%, LDL-C o 25% i TG o 17% (wszystkie z $p < 0,001$) i ze zwiększeniem odsetka osób z osiągniętym celem terapeutycznym wg ATP III z 7% do 45% ($p < 0,001$). Nie obserwowano istotnej zmiany stężenia HDL-C po dodaniu ezetymibu. Skuteczność hipolipemizująca ezetymibu nie korelowała z dawką niacyny, rodzajem i dawką stosowanej statyny, a tolerancja terapii skojarzonej była bardzo dobra. U żadnego pacjenta nie obserwowano wzrostu enzymów wątrobowych lub stężenia hemoglobiny glikowanej.

McKenney i wsp. [28] badali bezpieczeństwo i skuteczność terapii hipolipemizującej fenofibratem skojarzonym z ezetymibem

W grupie ponad 500 pacjentów z mieszaną hiperlipidemią stosowano przez 12 tygodni w podwójnie śle-

pej próbie leczenie 160 mg fenofibratu w monoterapii lub w połączeniu z 10 mg ezetymibu, ezetymib w monoterapii lub placebo (4 grupy terapeutyczne). Następnie wszyscy chorzy byli leczeni przez 48 tygodni fenofibratem w monoterapii lub w połączeniu z ezetymibem (kolejna randomizacja w grupie placebo i monoterapii ezetymibem). Leczenie skojarzone związane było z istotnie większą redukcją LDL-C (–22% vs –9%; $p < 0,001$), z istotnymi zmianami stężeń TG, HDL-C, nie-HDL cholesterolu oraz cholesterolu całkowitego. Nie obserwowano istotnej różnicy w zakresie zmiany stężeń białka CRP pomiędzy badanymi grupami. Profil bezpieczeństwa oraz tolerancja terapii w okresie 48 tygodni była podobna w obu grupach i nie obserwowano ani jednego przypadku miopatii.

Badania kliniczne trzeciej fazy

Mimo że obniżenie LDL-C niezmiennie wiązało się w dotychczasowych badaniach klinicznych z korzystnymi wynikami w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego, konieczne jest określenie długotrwałych korzyści i bezpieczeństwa leczenia ezetymibem. W świetle wyników wcześniej omawianych badań, które wykazały niezależne od obniżenia LDL-C korzyści z leczenia statynami, należy dowieść, że obniżenie LDL za pomocą leczenia skojarzonego ezetymibem i statynami jest równie korzystne jak stosowanie statyn w dużych dawkach.

Obecnie na świecie i w Polsce prowadzone jest badanie IMPROVE IT mające na celu porównanie dwóch sposobów postępowania u chorych po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia ST: podawanie simwastatyny w dawce 40 mg stosowanej w monoterapii lub w połączeniu z ezetymibem w dawce 10 mg. Rozpoczęto również przedłużoną ocenę klinicznej skuteczności terapii skojarzonej tymi lekami u chorych z CKD (badanie UK-HARP-II).

Wskazania do stosowania ezetymibu

Ezetymib obecnie jest zalecany do stosowania 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. Monoterapia ezetymibem w grupie pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną dotyczy chorych nietolerujących statyny lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. Ezetymib może też być stosowany w terapii skojarzonej ze statyną i LDL aferezą u chorych z rodzinną homozygotyczną postacią hipercholesterolemii.

Ezetymib może również być zastosowany jako lek wspomagający dietę w rzadszych typach zaburzeń lipi-

dowych, takich jak sitosterolemia. Salen i wsp. opisali spektakularną skuteczność ezetymibu w leczeniu 11-letniej dziewczynki z sitosterolemią i towarzyszącymi licznymi objawami klinicznymi (guzy żółtaczkowe na łokciach, szmery nad tętnicami szyjnymi, szmery nad sercem, małopłytkowość) [29]. Dołączenie do terapii cholestyraminą 10 mg ezetymibu było związane z 50% redukcją stężenia steroli w surowicy i następczym całkowitym ustąpieniem guzów żółtaczkowych oraz regresją pozostałych wymienionych objawów klinicznych.

Dawkowanie

Ezetymib jest stosowany w postaci doustnej raz na dobę niezależnie od pory dnia i posiłków. Dawka dobową ezetymibu wynosi 10 mg i nie musi być korygowana ze względu na stan wydolności nerek. W razie istotnego upośledzenia funkcji wątroby lek ten jest niezalecany. Ezetymib w dawce 10 mg może być również bezpiecznie stosowany u dzieci i u kobiet w ciąży.

W terapii skojarzonej ze statyną należy utrzymać dotychczasową dawkę statyny.

Interakcje lekowe

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje metabolizujących leki enzymów wątrobowych z grupy cytochromu P 450. Nie stwierdzono istotnych interakcji farmakokinetycznych ze statynami, w tym także z rosuwastatyną [30].

Leki zobojętniające zmniejszają szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie wpływają na jego biodostępność. Jednoczesne stosowanie ezetymibu i żywic wiążących kwasy żółciowe (cholestyraminy) zmniejsza wartość pola pod krzywą stężenia (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronian) o ok. połowę. W związku z tym ezetymib należy podawać na 2 godz. przed lub 4 godz. po zastosowaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

W badaniu I fazy oceniono interakcję farmakokinetyczną między fenofibratem i ezetymibem [31]. Łączne stosowanie obu leków (fenofibrat 145 mg i ezetymib 10 mg) w grupie 18 zdrowych osób związane było z istotnym zwiększeniem AUC ezetymibu całkowitego i jego glukuronianu (o 43 i 49%, odpowiednio, $p < 0,05$) i nie wpływało na farmakokinetykę kwasu fibrynowego. Należy również mieć na uwadze, że podawanie ezetymibu zwiększa zawartość cholesterolu w żółci. Ilość cholesterolu w żółci jest podwyższona w trakcie stosowania fibratu, co przy terapii skojarzonej może nasilać skłonność do kamicy cholesterolowej, choć dotychczas nie wykazano takiego wpływu u ludzi.

Próby stosowania ezetymibu u chorych po przeszczepie nerki otrzymujących cyklosporynę wskazują, że jednoczesne stosowanie obu leków związane jest

z istotnym wzrostem stężenia ezetymibu we krwi (wzrost AUC dla ezetymibu 3-, 4-krotny) [32]. Potencjalne negatywne znaczenie tego zjawiska pozostaje nieokreślone, choć obserwowano brak działań niepożądanych u zdrowych ochotników z podobnymi stężeniami po podaniu doustnym 50 mg ezetymibu.

Działania niepożądane

Ezetymib jest bardzo dobrze tolerowanym lekiem. Działania niepożądane oceniane w dotychczasowych badaniach klinicznych u pacjentów leczonych ezetymibem nie różniły się od stwierdzanych w grupie placebo.

W ostatnim czasie opisano jednak 2 przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby po zastosowaniu ezetymibu przebiegające w postaci ostrego autoimmunologicznego zapalenia wątroby lub zapalenia z towarzyszącą nasiloną cholestazą [33].

Podsumowanie

Leczenie hipolipemizujące pozostaje nadal kluczowym elementem prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu egzogenego – ezetymibu – pozwala zwiększyć skuteczność terapii hipolipemizującej oraz objąć jej działaniem wcale niemającą grupę pacjentów nietolerujących statyn oraz te osoby, u których występuje oporność na działanie statyn związana z nadmiernym wchłanianiem cholesterolu.

Piśmiennictwo

1. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
2. 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: 554-72.
3. Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1587-604.
4. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-5.
5. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289: 1524-9.
6. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.
7. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 1997; 277: 228-31.
8. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, et al. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. Finnish 4S Investigators. *BMJ* 1998; 316: 1127-30.
9. Simonen PP, Gylling HK, Miettinen TA. Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardless of obesity. *Diabetes Care* 2002; 25: 1511-5.
10. Miettinen TA, Gylling H, Tuominen J, et al. Low synthesis and high absorption of cholesterol characterize type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 53-8.
11. Standberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, et al. Cholesterol and glucose metabolism and recurrent cardiovascular events among the elderly: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 708-14.
12. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8132-7.
13. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, et al. 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: 363-8.
14. Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1414-8.
15. Sager PT, Capece R, Lipka L, et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179: 361-7.
16. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356-63.
17. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for "pleiotropic" functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1182-90.
18. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15.
19. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-34.
20. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 717-28.
21. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 418-24.
22. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 746-55.
23. Bissonnette S, Habib R, Sampalis F, et al. 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: 1035-44.

24. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 88-97.
 25. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. 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: 587-95.
 26. Landray M, Baigent C, Leaper C, et al. 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: 385-95.
 27. Jolessoff NE, Ballantyne CM, Xydakis AM, et al. Effectiveness and tolerability of adding ezetimibe to niacin-based regimens for treatment of primary hyperlipidemia. *Endocr Pract* 2006; 12: 159-64.
 28. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1584-7.
 29. Salen G, Starc T, Sisk CM, et al. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1853-7.
 30. Charakterystyka produktu leczniczego. *Materiały firmy MSD* 2005.
 31. Gustavson LE, Schweitzer SM, Burt DA, et al. 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.
 32. Bergman AJ, Burke J, Larson P, et al. Interaction of single-dose ezetimibe and steady-state cyclosporine in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 328-36.
 33. Stolk MF, Becx MC, Kuypers KC, et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 908-11.
- Autorzy artykułu otrzymywali w ciągu ostatnich 5 lat od firmy MSD Polska honoraria za wykłady i konsultacje.*