

FARMAKOTERAPIA CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA

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

W parze skuteczniej i bezpieczniej, czyli kiedy ezetimib staje się nieocenionym partnerem w terapii dyslipidemii

In a pair — more efficient and safer, in other words, when ezetimibe becomes an invaluable partner in the treatment of dyslipidaemia

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Hipercholesterolemia jest najczęstszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Według ekspertów niska skuteczność w osiąganiu celów terapeutycznych w dyslipidemii wiąże się ze stosowaniem zbyt małych dawek statyn, wyborem leków o słabym działaniu hipolipemizującym, krótkim okresem leczenia, nieuzasadnionym zaprzestaniem terapii oraz zbyt rzadkim stosowaniem terapii skojarzonej. Jak wykazano w licznych badaniach, dołączenie ezetimibu do jakiegokolwiek statyny wiąże się ze znacznie większym zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL i częstszym osiągnięciem docelowych wartości lipidów niż w przypadku monoterapii statyną. Optymalizacja terapii hipolipemizującej i wytrwałość w jej stosowaniu przekładają się na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, na co należy zwracać szczególną uwagę u chorych z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat ezetimibu, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania oraz miejsce tego leku w nowoczesnej terapii zaburzeń lipidowych.

*Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (1), 1–9***Słowa kluczowe:** dyslipidemia, ezetimib, statyna, terapia skojarzona**ABSTRACT**

Hypercholesterolaemia is the most frequent cardiovascular risk factor in Poland. According to experts, insufficient effectiveness in achieving treatment goals is caused by using too low doses of statins, choosing drugs with low lipid-lowering activity, short treatment duration, unjustified treatment cessation, and too rare use of combination therapy. Numerous studies showed that addition of ezetimibe to any

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej
Centralny Szpital Weteranów
Plac Hallera 1, 90–647 Łódź
tel. 42 639 30 80, faks 42 639 30 80
e-mail: mbarylski3@wp.pl

statin is associated with greater reduction of LDL cholesterol and more frequent achievement of lipid targets compared to statin monotherapy. Optimization of hypolipidaemic therapy and persistence in its use results in reduction of cardiovascular risk, which should be particularly emphasized in patients with high and very high cardiovascular risk. The paper presents the current knowledge about ezetimibe, with particular emphasis on the effectiveness and safety of its use and the place of the drug in the modern therapy of lipid disorders.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (1), 1–9

Key words: dyslipidaemia, ezetimibe, statin, combination therapy

WPROWADZENIE

Korzyści z intensywnego obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein-cholesterol*) zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej jednoznacznie wykazano w wielu próbach klinicznych. Intensywne leczenie hipolipemizujące powoduje obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru niedokrwionego mózgu oraz rewaskularyzacji wieńcowej.

Częstość występowania dyslipidemii w populacji polskiej oceniono w rejestrze NATPOL 2011 [1]. Badanie przeprowadzono w reprezentatywnej grupie 1168 mężczyzn oraz 1245 kobiet w wieku 18–79 lat. Hipercholesterolemię definiowaną jako stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) większe lub równe 190 mg/dl lub terapię statyną rozpoznano u 61,1% dorosłych Polaków. Częstość występowania zwiększonego stężenia LDL-C, tj. 115 mg/dl i wyższego, w całej badanej grupie wynosiła 57,8% (u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet). Stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein-cholesterol*) mniejsze niż 40 mg/dl stwierdzono u 35,2% mężczyzn, a poniżej 45 mg/dl — u 22,2% kobiet. Podwyższone stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*) rozpoznano u 21,1% badanych. Wśród osób z hipercholesterolemią aż 58,7% badanych nie było świadomych obecności u siebie zaburzeń lipidowych, a 22% nie stosowało leczenia mimo wiedzy, że chorują na dyslipidemię. Jedynie u 10,9% badanych stosowane leczenie było skuteczne [1].

Według polskich ekspertów niska skuteczność w osiągnięciu celów terapeutycznych wiąże się ze stosowaniem zbyt małych dawek statyn, wyborem leków o słabym działaniu hipolipemizującym, krótkim okresem leczenia, nieuzasadnionym zaprzestaniem terapii oraz zbyt rzadkim stosowaniem terapii skojarzonej. Farmakoterapię z wyboru stanowią statyny, które powinno się stosować

w jak największej zalecanej lub tolerowanej dawce, tak aby osiągnąć cel terapeutyczny. Zwiększanie dawki leku nie zawsze jednak przynosi pożądane efekty, ponieważ, zgodnie z tak zwaną regułą szóstek, podwojenie dawki statyny w trakcie terapii hipolipemizującej prowadzi do obniżenia stężenia LDL-C zaledwie o 6% w stosunku do uzyskanej początkowo redukcji. Dodatkowo zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, głównie ze strony wątroby i mięśni.

Zastosowanie dodatkowego leku hipolipemizującego o innym mechanizmie działania — ezetimibu — jest rozsądną i zalecaną alternatywą, tym bardziej że wnioski z wielu randomizowanych badań przemawiają bardziej za stosowaniem terapii skojarzonej statyny z ezetimibem niż za zwiększaniem dawki statyny podawanej w monoterapii. Optymalizacja terapii hipolipemizującej i wytrwałość w jej stosowaniu przekładają się na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, na co należy zwracać uwagę szczególnie u chorych z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

MECHANIZM DZIAŁANIA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI EZETIMIBU

Pula cholesterolu znajdującego się w organizmie pochodzi z pożywienia oraz z syntezy odbywającej się w różnych tkankach organizmu. Reakcje zachodzące między cholesterolem egzogennym i endogennym są złożone. Cholesterol pochodzenia zwierzęcego, przyjmowany w postaci niezestryfikowanej z pokarmem, stanowi około 30% egzogenne cholesterolu znajdującego się w jeli-tach, 50% to cholesterol wydalany przez wątrobę wraz z żółcią, a pozostałą część stanowi cholesterol pochodzący ze złuszczenia się komórek epitelialnych [2]. W trakcie procesów trawiennych około 50% cholesterolu ulega wchłonięciu, a pozostała część jest wydalana z kałem. W enterocytach dochodzi do estryfikacji wolnego cholesterolu, który jest następnie transportowany przez krew

w połączeniu z apoproteiną B-48, TG i fosfolipidami w postaci chylomikronów. Chylomikrony krwi, przy udziale lipazy lipoproteinowej związanej ze śródbłonkiem, lipaz tkankowych oraz białka transportującego estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transferase protein*), ulegają przemianom do cząstek reszkowych, które są wychwytywane przez wątrobę. Im więcej cholesterolu wchłania się w jelicie, tym większa jego ilość jest dostarczana do wątroby, co prowadzi do zmniejszenia wątrobowej syntezy cholesterolu oraz redukcji wychwytu przez wątrobę LDL z krwi. Ograniczenie wchłaniania cholesterolu w jelicie skutkuje zwiększeniem jego wątrobowej syntezy, ale także wzrostem wychwytu LDL, co prowadzi do obniżenia stężenia tych cząstek we krwi.

Ezetimib, którego działanie po raz pierwszy opisano w 1997 roku, jest silnym, wybiórczym inhibitorem wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego, który działa w rąbku szczoteczki jelita cienkiego na białko Niemann-Picka C1 like 1 (NPC1L1) odpowiadające za śródkomórkowy transport cholesterolu [3]. Altmann i wsp. [4] zaobserwowali, że myszy niewykazujące ekspresji białka NPC1L1 cechują się znacznym upośledzeniem wchłaniania cholesterolu i są całkowicie niewrażliwe na działanie ezetimibu. Białko NPC1L1 podlega również ekspresji w komórkach wątrobowych i prawdopodobnie odgrywa rolę w rozwoju stłuszczenia wątroby zależnego od diety. **Działanie ezetimibu polega nie tylko na wpływie na egzogenną podaż cholesterolu poprzez ograniczenie jego wchłaniania, ale także na zwiększaniu gęstości receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększonego wychwytu przez wątrobę endogennego cholesterolu związanego z cząsteczkami LDL.**

Korzystne właściwości farmakokinetyczne ezetimibu polegają na jego szybkim wchłanianiu z przewodu pokarmowego, głównie w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetimibu. **Biodostępność ezetimibu nie zależy od zawartości tłuszczu w spożywanych pokarmach. Lek podaje się raz/dobę**, co wynika z 22-godzinnego okresu półtrwania jego aktywnego metabolitu. Ezetimib jest metabolizowany głównie w jelicie i wątrobie. **Nie interferuje z cytochromem P450**, a tym samym nie wchodzi w interakcje z licznymi substancjami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Wydalany jest głównie z kałem [5]. Ezetimib stosowany w monoterapii w dawce 10 mg/dobę obniża stężenia cholesterolu całkowitego o 12,7%, cholesterolu frakcji LDL o 18%, a stężenie TG o 8% [6].

Lek jest dobrze tolerowany, a jego **profil bezpieczeństwa jest porównywalny z charakteryzującym placebo.**

Dyskutuje się nad wpływem ezetimibu na funkcję śródbłonka, stres oksydacyjny oraz aktywność komórek progenitorowych endotelium. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano wzrost syntezy endogennego tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) i zmniejszenie syntezy interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) pod wpływem ezetimibu [7]. W badaniach klinicznych działania takie stwierdzono jedynie w odniesieniu do statyn, nie udowodniono ich w przypadku ezetimibu, natomiast Landmesser i wsp. [8] dowiedli porównywalnego wpływu 10 mg ezetimibu i 80 mg simwastatyny na funkcję śródbłonka ocenianą na podstawie ultrasonograficznego pomiaru rozszerzalności tętnicy ramiennej związanej ze zwiększeniem przekrwienia reaktywnego (FMD, *flow-mediated dilatation*). Przekrwienie reaktywne wzrastało porównywalnie w grupach leczonych, odpowiednio, ezetimibem oraz simwastatyną. Świadczyłoby to o wpływie *per se* leczenia hipolipemizującego na poprawę funkcji śródbłonka [8].

Ze względu na dwa różne uzupełniające się mechanizmy działania statyn i ezetimibu ich łączne stosowanie jest skuteczną i w wielu sytuacjach pożądaną formą leczenia hipercholesterolemii. Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C jest znacznie większy podczas leczenia skojarzonego statyną i ezetimibem niż podczas monoterapii statyną. **Dołączenie ezetimibu do terapii statyną powoduje dalsze obniżenie stężenia LDL-C o 14–25%, a TG — o 7,5–14% oraz podwyższenie stężenia HDL-C o 2–3% [9, 10].**

EZETIMIB W BADANIACH KLINICZNYCH

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia statynami i ezetimibem było przedmiotem wielu badań. Warto podkreślić, że podwojenie dawki statyny skutkuje jedynie 6–7-procentowym obniżeniem stężenia LDL-C, natomiast wzmocnienie terapii o ezetimib prowadzi do redukcji 4-krotnie większej.

Badanie **LEAD** (*Ezetimibe plus simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial*) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, poświęconym chorym na cukrzycę typu 2 i dławicę piersiową. U pacjentów otrzymujących stałą dawkę 20 mg simwastatyny oceniano hipolipemizujący wpływ terapii zwiększoną dawką

simwastatyny (40 mg) i terapii skojarzonej simwastatyną w dotychczas stosowanej dawce (20 mg) i ezetimibem (10 mg). Skojarzenie takie przyczyniło się do znacznego zmniejszenia stężeń LDL-C (o 32%) i TC niż w przypadku stosowania simwastatyny w dawce 40 mg (redukcja wartości LDL-C o 21%) [11].

Skuteczność skojarzonej terapii statyną oraz ezetimibem wykazano w badaniu **EASE** (*Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness*) obejmującym 3030 pacjentów z hipercholesterolemią, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego mimo stosowania statyny [12]. Włączenie do terapii ezetimibu prowadziło do dalszego obniżenia stężenia LDL-C średnio o 25,8% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Docelowe stężenie LDL-C, według NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), osiągnięto u 71% chorych w porównaniu z 20,6% w grupie leczonej statyną w monoterapii [12].

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

Najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje skojarzenie ezetimibu z silną statyną. W badaniu **EXPLORER** (*Examination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin*), w grupie 469 pacjentów z hipercholesterolemią oraz chorobą niedokrwienną serca lub ekwiwalentem miażdżycy, po 6 tygodniach leczenia osiągnięto obniżenie stężenia LDL-C do 57 mg/dl w grupie przyjmującej 10 mg ezetimibu i 40 mg rosuwastatyny oraz do 81,5 mg/dl w grupie leczonej tą samą dawką rosuwastatyny w monoterapii. W grupie poddanej terapii skojarzonej obserwowano również istotnie większą redukcję stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [14].

W badaniu **IN-CROSS** (*Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy*) porównano efekt hipolipemizującego leczenia skojarzonego ezetimibem i simwastatyną w dawce 10 mg z rosuwastatyną w dawce 10 mg stosowanego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowe-

go ze źle kontrolowaną hipercholesterolemią w trakcie monoterapii statyną [15]. W badaniu wzięło udział 314 pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej ezetimib z simwastatyną w dawce 20 mg oraz 304 osoby przydzielone do grupy leczonej 10 mg rosuwastatyny. Wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, u których dochodziło do zaburzeń lipidowych mimo uprzedniej monoterapii statyną, stosowanie połączenia simwastatyny i ezetimibu skutkowało dalszym 28-procentowym obniżeniem stężenia LDL-C w stosunku do 17-procentowej redukcji tego stężenia podczas terapii rosuwastatyną ($p < 0,001$). Korzystny efekt leczenia skojarzonego występował we wszystkich badanych podgrupach chorych, bez względu na płeć, wiek, wyjściowo stosowany rodzaj statyny oraz choroby współistniejące [15].

W randomizowanym badaniu **VYMET** (*Vytorin in Metabolic Syndrome*), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podczas trwającej 6 tygodni obserwacji oceniano skuteczność różnych schematów leczenia hipolipemizującego, tj. połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (20 mg) w porównaniu z atorwastatyną (10 lub 20 mg) oraz połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (40 mg) w porównaniu z atorwastatyną (40 mg) u 1128 pacjentów z hipercholesterolemią i zespołem metabolicznym. Istotnie znaczącą redukcję stężeń TC, LDL-C, nie-HDL-C i apolipoproteiny B (Apo B) uzyskano w grupie osób poddanych terapii skojarzonej ezetimibem i simwastatyną w porównaniu z grupą pacjentów objętych randomizacją do grupy poddanej monoterapii atorwastatyną we wszystkich porównywanych dawkach [16].

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną (bez objawów) wzięli udział w badaniu **SEAS** (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), w którym oceniano skuteczność simwastatyny i ezetimibu w zahamowaniu postępu choroby [17]. Przez 52 miesiące oceniano efekt leczenia ezetimibem oraz simwastatyną w dawce 40 mg w porównaniu z podawaniem placebo. Głównym punktem końcowym badania było złożone poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe: zgon sercowo-naczyniowy, wymiana zastawki aortalnej, zawał serca niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolność serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*), zabieg angioplastyki, udar niedokrwienny. Dołączenie ezetimibu do simwastatyny spowodowało istotne dodatkowe obniżenie stężenia LDL-C o 25,8%, w porównaniu z redukcją o 2,7% po dodaniu placebo do statyny.

Operację wymiany zastawki aortalnej wykonano u 28% chorych leczonych ezetimibem i simwastatyną oraz u 30% w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,97$). Wykazano, że leczenie skojarzone simwastatyną i ezetimibem nie ogranicza występowania zdarzeń zależnych od zmian w zastawce aortalnej w przebiegu jej zwężenia, zmniejsza jednak liczbę zdarzeń niedokrwiennych, a głównie liczbę zabiegów CABG [17].

W badaniu **IN-PRACTICE** (*Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice*), którego wyniki ukazały się w maju 2010 roku, porównywano skuteczność kombinacji ezetimib + simwastatyna, atorwastatyna oraz rosuwastatyna w osiąganiu docelowych stężeń cholesterolu przyjętych przez brytyjskie towarzystwa naukowe [18]. Do obserwacji włączono grupę 1748 pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową, cukrzycą lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymujących przez 6 tygodni simwastatynę w dawce 40 mg. Chorych (45% całej grupy), którzy nie osiągnęli docelowego stężenia LDL-C, objęto randomizacją do grup: 1) terapii skojarzonej ezetimibem i simwastatyną w dawce 40 mg, 2) leczonej atorwastatyną w dawce 40 mg, 3) przyjmującej rosuwastatynę w dawce 5 lub 10 mg przez kolejnych 6 tygodni. Pierwotny punkt końcowy, czyli osiągnięcie stężenia LDL-C poniżej 80 mg/dl (< 2 mmol/l), stwierdzono u 69% pacjentów w grupie poddanej terapii skojarzonej, 33% w grupie leczonej 40 mg atorwastatyny i 14% w grupie leczonej 5 lub 10 mg rosuwastatyny [18]. W grupie pacjentów nieosiągających we wstępnej terapii statyną docelowych wartości LDL-C korzystniejsze było wprowadzenie terapii skojarzonej niż zamiana na inną statynę lub potencjalizacja jej dawki.

W badaniu **ACTE** (*Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia*) porównywano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia pacjentów z grup umiarkowanego/wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rosuwastatyną w dawce 5/10 mg w połączeniu z ezetimibem lub rosuwastatyną w dawce 10/20 mg w monoterapii. Stwierdzono istotnie większą redukcję wartości LDL-C podczas terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią rosuwastatyną, przy czym docelowe stężenie LDL-C osiągnięto odpowiednio u 43,8% i 17,5% leczonych ($p < 0,001$) [19].

W badaniu **GRAVITY** (*Gauging the lipid effects of Rosuvastatin plus ezetimibe Versus Simvastatin plus ezetimibe Therapy*) porównywano skuteczność terapii ezetimibem

z rosuwastatyną w dawkach 10 lub 20 mg z monoterapią simwastatyną w dawkach 40 lub 80 mg. Dowiedziono, że leczenie ezetimibem z rosuwastatyną istotnie obniżało stężenie LDL-C, przy czym terapia skojarzona okazała się bardziej skuteczna niż monoterapia statyną, przy podobnych profilach bezpieczeństwa w porównywanych grupach [20].

W badaniu **PRECISE-IVUS** (*Plaque Regression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound*), przeprowadzonym u 246 Japończyków (kryterium włączenia było stężenie LDL-C > 100 mg/dl) w wieku 30–85 lat, leczonych z powodu stabilnej dławicy piersiowej, u których w ultrasonografii wewnątrzwieńcowej potwierdzono miażdżycę tętnic, wykazano zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej podczas leczenia skojarzonego statyną i ezetimibem. Pacjenci otrzymywali ezetimib w dawce 10 mg i atorwastatynę lub atorwastatynę w monoterapii, przy czym dawka statyny w obu grupach była zwiększana tak, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C zgodne z aktualnymi wytycznymi. W końcowym etapie badania wystąpiła istotna różnica w stężeniu LDL-C, które wynosiło 73,3 mg/dl w przypadku stosowania monoterapii i 63,2 mg/dl podczas leczenia skojarzonego ($p < 0,001$) [21]. Udowodniono również istotnie większą redukcję objętości blaszki miażdżycowej oraz zmniejszenie blaszek miażdżycowych u większej liczby pacjentów (78% v. 58%; $p = 0,004$) po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią statyną, przy podobnym profilu wystąpienia działań niepożądanych leków w obu grupach [21].

W listopadzie 2010 roku podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Nefrologicznego (*American Society of Nephrology*) ogłoszono wyniki badania **SHARP** (*Study of Heart and Renal Protection*), którym objęto 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, spośród których 1/3 wymagała leczenia nerkozastępczego. U chorych z grupy przyjmującej 10 mg ezetimibu w połączeniu z 20 mg simwastatyny w czasie 4 lat obserwacji, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, odnotowano o 17% mniej ($p = 0,0021$) poważnych zdarzeń naczyniowych (zgonów z przyczyn wieńcowych, zawałów serca, udarów mózgu innych niż krwotoczne lub dowolnych rewaskularyzacji naczyń tętniczych), przy czym podobne zmniejszenie liczby zdarzeń zaobserwowano we wszystkich badanych podgrupach [22]. Wyniki badania SHARP stanowią długo wyczekiwany dowód na redukcję częstości tak zwanych twardych punktów końcowych w populacji poddanej terapii zawierającej ezetimib [22].

Duża częstość występowania hiperlipidemii mieszananej skłoniła badaczy do oceny skuteczności leczenia skojarzonego ezetimibem oraz fibratem. W badaniu, które przeprowadzili Farnier i wsp. [23], porównywano skuteczność 10 mg ezetimibu, 160 mg fenofibratu, 10 mg ezetimibu w połączeniu z 160 mg fenofibratu oraz placebo. Po 12 tygodniach terapii w grupie objętej leczeniem skojarzonym stwierdzono znaczące obniżenie stężenia TG (o 44%) oraz podwyższenie stężenia HDL-C (o 19%). Co istotne, terapia skojarzona ezetimibem i fenofibratem powodowała znacznie większe obniżenie stężeń LDL-C (o 20,4%), nie-HDL-C (o 30,4%) oraz Apo B niż monoterapia fenofibratem lub ezetimibem [23].

Najważniejszym dużym programem klinicznym, w którym wykazano dodatkową korzyść z dodania leku niebędącego statyną — ezetimibu, jest badanie **IMPROVE-IT** (*IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*). Jego celem było określenie korzyści z terapii skojarzonej i uzyskiwania niższego stężenia LDL-C (55–60 mg/dl) oraz udowodnienie bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Badanie rozpoczęto w 2005 roku. W jego projekcie (*event driven study*) zakładano „uzbieranie” odpowiedniej liczby składowych punktu końcowego, co w dobrze leczonej populacji chorych (statyną i ezetimibem) nie zajęło oczekiwanych 2, ale prawie 8 lat. Obecnie liczne ograniczenia dotyczące stosowania simwastatyny oraz jej relatywnie słabe działanie hipolipemizujące powodują znacznie mniej powszechne zastosowanie tego leku zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, zwłaszcza w grupie chorych obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Programem leczenia przez 6 miesięcy objęto 18 144 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (47% z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST [*NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction*], 29% z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST [*STEMI, ST-elevation myocardial infarction*], 24% z niestabilną dławicą piersiową [*UA, unstable angina*]), ze stężeniem LDL-C poniżej 125 mg/dl (3,2 mmol/l), u których zastosowano simwastatynę w dawce 40 mg i ezetimib w dawce 10 mg lub simwastatynę w dawce 40 mg w monoterapii. Terapia ezetimibem i simwastatyną pozwoliła osiągnąć istotnie niższe średnie stężenie LDL-C (53,7 mg/dl) oraz istotnie większą redukcję częstości złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, UA wymagająca hospitalizacji, ponowna rewaskularyzacja [≥ 30 dni od dnia randomizacji] lub udar mózgu

niezakończony zgonem) w porównaniu z monoterapią simwastatyną (stężenie LDL-C w tej grupie wynosiło 69,5 mg/dl). Częstość występowania objawów niepożądanych oraz chorób nowotworowych w obu grupach była porównywalna. Co więcej, zastosowane leczenie skojarzone spowodowało u większej liczby osób zarówno obniżenie LDL-C poniżej 70 mg/dl, jak i stężenia CRP poniżej 2 mg/dl w porównaniu z pacjentami leczonymi simwastatyną (50% v. 29%; $p < 0,001$). Złożony punkt końcowy występował najrzadziej u tych pacjentów z obu grup, którzy osiągnęli docelową wartość LDL-C i jednocześnie obniżenie stężenia CRP poniżej 2,0 mg/dl [24].

Autorzy badania postulują, aby — zważywszy na dostępne wyniki badań — w pierwszej kolejności zalecać statynę, wybierając optymalną substancję i jej dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku niesięgnięcia odpowiedniej redukcji stężenia LDL-C w kolejnej ocenie lipidogramu warto raczej dołączyć ezetimib niż zwiększać dawkę stosowanej statyny.

Co niezwykle istotne, wyniki badania IMPROVE-IT potwierdziły po raz kolejny słuszność stosowania w terapii hipolipemizującej zasady „im niżej, tym lepiej”, a terapia złożona ze statyny i ezetimibu nabrała szczególnego znaczenia u chorych po przebytych ostrym zespole wieńcowym. Przyczyniły się również bezpośrednio do poszerzenia wskazań do stosowania ezetimibu, który dołączył do wąskiej grupy leków poprawiających rokowanie sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym. Nowe zarejestrowane wskazanie dla ezetimibu brzmi następująco: „**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 ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie**” [25].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII EZETIMIBEM

Leczenie zaburzeń lipidowych za pomocą terapii skojarzonej statyną i ezetimibem jest bezpieczną opcją terapeutyczną. We wspomnianym badaniu EASE częstość występowania powikłań związanych z leczeniem wynosiła 5,2% wśród pacjentów otrzymujących statynę i placebo oraz 5,1% w grupie przyjmującej ezetimib ze statyną [12]. Także w badaniu EXPLORER częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach.

Poważne objawy wystąpiły u 2,1% chorych w grupie poddanej terapii dwoma lekami i u 1,7% chorych w grupie leczonej rosuwastatyną. Badanie przerwało odpowiednio 2,5% w porównaniu z 1,3% [14].

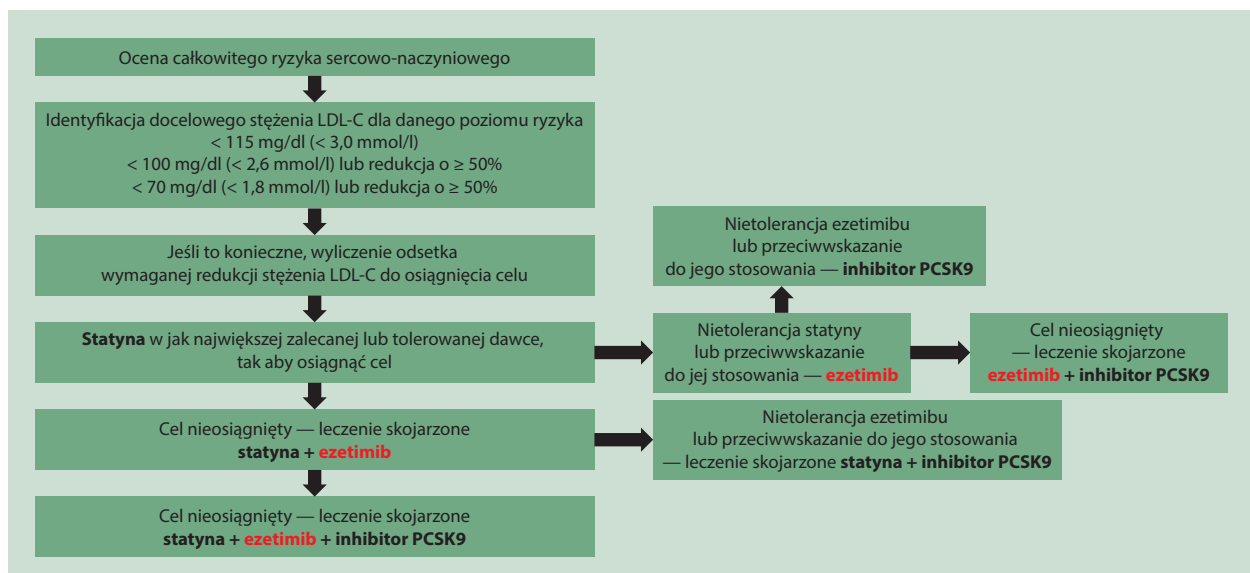
Bezpieczeństwo stosowania ezetimibu udowodniono nie tylko podczas terapii złożonej z różnymi statynami, w różnych dawkach, ale także w różnych grupach wiekowych. W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ezetimibu i simwastatyny, w porównaniu z monoterapią simwastatyną, w grupie dzieci i młodzieży między 10. a 17. rokiem życia z hipercholesterolemią rodzinną w żadnej z grup nie obserwowano różnic w zakresie występowania działań niepożądanych stosowanego leczenia. Ponadto nie stwierdzono między grupami różnic pod względem masy ciała badanych, dojrzewania seksualnego ani stężenia hormonów steroidowych [26].

W badaniu ZETELD (*Zetia in the Elderly*) pacjentów powyżej 65. roku życia z hipercholesterolemią poddano randomizacji do grupy otrzymującej atorwastatynę z ezetimibem lub tylko atorwastatynę. Objawy związane z leczeniem obserwowano po 12 tygodniach u 6% chorych leczonych ezetimibem i atorwastatyną oraz u 5% chorych w grupie leczonych samą atorwastatyną. Wzrost stężenia enzymów wątrobowych 3-krotnie powyżej górnej granicy normy stwierdzono odpowiednio u 1 i 3 chorych, a wzrost stężenia kinazy kreatynowej — u 1 chorego w grupie leczonej atorwastatyną [27].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA EZETIMIBU

Ezetimib może być podawany jednocześnie z dowolną dawką każdej statyny. Zaleca się go w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) w skojarzeniu ze statyną, o ile zaburzenia lipidowe nie poddają się terapii dietą i statyną w monoterapii. Ezetimib można również stosować w terapii skojarzonej ze statyną i LDL-aferezą u chorych z rodzinną homozygotyczną postacią hipercholesterolemii. Monoterapia ezetimibem w grupie pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną dotyczy osób nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. W przypadku nieosiągnięcia docelowego stężenia LDL-C można zastosować ezetimib w połączeniu z inhibitorem proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — alirokumabem lub ewolokumabem. Ponadto ezetimib może być stosowany w rzadkich schorzeniach, takich jak sitosterolemia, jako lek wspomagający dietę.

Terapię złożoną statyną i ezetimibem należy rozważać również u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych statyn (np. u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek, z wcześniej występującymi działaniami niepożądanymi statyn bądź zagrożonych wystąpieniem interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi niezbędnymi lekami).



Rycina 1. Schemat postępowania w dyslipidemii na podstawie najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) z 2016 roku (na podstawie [28]); LDL-C (*low-density lipoprotein-cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9

Miejsce ezetimibu w terapii dyslipidemii na podstawie najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) z 2016 roku przedstawiono na rycinie 1 [28].

PODSUMOWANIE

Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że statyny w monoterapii mogą być niewystarczająco skuteczne w osiągnięciu docelowych wartości cholesterolu, szczególnie u chorych z grup najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dołączenie do standardowej terapii statyną ezetimibu jest alternatywną i wartościową formą farmakoterapii, zarówno ze względu na skuteczność terapii skojarzonej, jak i bezpieczeństwo jej stosowania. Wyniki badań SEAS, SHARP i IMPROVE-IT dostarczyły oczekiwanych dowodów nie tylko skuteczności hipolipemizującej i bezpieczeństwa terapii ezetimibem, ale również wpływu tego leczenia na ograniczenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, przypięcztowując i tak już ustaloną pozycję ezetimibu w terapii zaburzeń lipidowych. Warto wziąć to pod uwagę w codziennej praktyce klinicznej, pamiętając, że ezetimib bezpiecznie zwiększa moc statyny i staje się dzięki temu nieocenionym partnerem w walce z najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego — dyslipidemią.

PIŚMIENICTWO

- Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016; 74(3): 213–223, doi: [10.5603/KP.2016.0029](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0029), indexed in Pubmed: [27004543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004543/).
- Pikto-Pietkiewicz W, Pasierski T. Ezetimib — inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiol Pol.* 2006; 64: 1434–1441.
- Broncel M. Miejsce ezetimibu w współczesnej terapii hipolipemizującej. *KOF.* 2010; 3: 211–218.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004; 303(5661): 1201–1204, doi: [10.1126/science.1093131](https://doi.org/10.1126/science.1093131), indexed in Pubmed: [14976318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976318/).
- Sweeney ME, Johnson RR. Ezetimibe: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007; 3(3): 441–450, doi: [10.1517/17425255.3.3.441](https://doi.org/10.1517/17425255.3.3.441), indexed in Pubmed: [17539750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17539750/).
- Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al. Ezetimibe Study Group. 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(5): 363–368, indexed in Pubmed: [12846338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12846338/).
- Nakagami H, Osako MK, Takami Y, et al. Vascular protective effects of ezetimibe in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2009; 203(1): 51–58, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.026](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.026), indexed in Pubmed: [18603252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603252/).
- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation.* 2005; 111(18): 2356–2363, doi: [10.1161/01.CIR.0000164260.82417.3F](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000164260.82417.3F), indexed in Pubmed: [15867181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867181/).
- Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002; 90(10): 1084–1091, indexed in Pubmed: [12423708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12423708/).
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(12): 2125–2134, indexed in Pubmed: [12505224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12505224/).
- Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, et al. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9: 20, doi: [10.1186/1475-2840-9-20](https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-20), indexed in Pubmed: [20492655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20492655/).
- 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(5): 587–595, doi: [10.4065/80.5.587](https://doi.org/10.4065/80.5.587), indexed in Pubmed: [15887425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887425/).
- Reckless JPD, Henry P, Pomykaj T, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(4): 539–554, doi: [10.1111/j.1742-1241.2008.01697.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01697.x), indexed in Pubmed: [18266852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18266852/).
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007; 99(5): 673–680, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.10.022](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.022), indexed in Pubmed: [17317370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317370/).
- Farnier M, Aversa M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(4): 547–559, doi: [10.1111/j.1742-1241.2009.02022.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02022.x), indexed in Pubmed: [19222610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19222610/).
- Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM, et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am J Cardiol.* 2009; 103(12): 1694–1702, doi: [10.1016/j.amjcard.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.003), indexed in Pubmed: [19539078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539078/).
- Rossebo AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol.* 2007; 99(7): 970–973, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.10.064](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.064), indexed in Pubmed: [17398194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398194/).
- McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al. IN-PRACTICE study. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(8): 1052–1061, doi: [10.1111/j.1742-1241.2010.02429.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02429.x), indexed in Pubmed: [20487050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20487050/).
- Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011; 108(4): 523–530, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.03.079](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.079), indexed in Pubmed: [21596364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596364/).
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014; 232(1): 86–93, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.022](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.022), indexed in Pubmed: [24401221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401221/).
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary

- intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(5): 495–507, doi: [10.1016/j.jacc.2015.05.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065), indexed in Pubmed: [26227186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227186/).
22. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010; 160(5): 785–794.e10, doi: [10.1016/j.ahj.2010.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.012), indexed in Pubmed: [21095263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095263/).
23. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J.* 2005; 26(9): 897–905, doi: [10.1093/eurheartj/ehi231](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi231), indexed in Pubmed: [15781429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781429/).
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2387–2397, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/).
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezoleta, 10 mg, tabletki, 03.02.2017.
26. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(17): 1421–1429, doi: [10.1016/j.jacc.2008.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.002), indexed in Pubmed: [18940534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18940534/).
27. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study). *Am J Cardiol.* 2010; 105(5): 656–663, doi: [10.1016/j.amjcard.2009.10.029](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.029), indexed in Pubmed: [20185012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185012/).
28. Catapano AL, Graham I, Backer GDe, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272).