

Ezetymib — nowe perspektywy leczenia hipolipemizującego

Piotr Jankowski, Magdalena Loster i Kalina Kawecka-Jaszcz

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 232–237

Streszczenie

W praktyce klinicznej nadal często nie osiąga się celów terapeutycznych dotyczących leczenia hipolipemizującego w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Stosowanie nawet maksymalnych dawek statyn nie gwarantuje dobrej kontroli hipercholesterolemii u wszystkich chorych. Dlatego trwają poszukiwania nowych preparatów obniżających stężenie cholesterolu. Takim lekiem jest ezetymib, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach. Stosowany u osób z hipercholesterolemią powoduje istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Dzięki wynikom dużych randomizowanych badań klinicznych spore nadzieje wiąże się z połączeniem ezetymibu z innymi lekami hipolipemizującymi, zwłaszcza statynami. Połączenie ezetymibu z simwastatyną i atorwastatyną okazuje się skuteczniejsze niż monoterapia statyną w obniżaniu stężenia cholesterolu oraz osiągnięciu docelowego stężenia terapeutycznego. Ponadto udowodniono większą skuteczność terapii skojarzonej simwastatyny z ezetymibem w porównaniu z monoterapią najskuteczniejszą ze stosowanych obecnie statyn — roswastatyną. Redukcja dawki statyny, dzięki dołączeniu do terapii ezetymibu, pozwala na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem dużych dawek tych leków. Wyniki opublikowanych dotychczas badań sugerują, że ezetymib jest lekiem bezpiecznym, a jego jednoczesne podawanie ze statyną nie zwiększa ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby czy mięśni. Należy uznać, że stosowanie ezetymibu daje nowe możliwości postępowania u pacjentów wymagających leczenia hipolipemizującego. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 285–291)

Słowa kluczowe: leki hipolipemizujące, hipercholesterolemia, ryzyko sercowo-naczyniowe, prewencja

Wstęp

Rola zaburzeń gospodarki lipidowej jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego jest dobrze udokumentowana. Mimo że korzyści wynikające z ob-

nizania stężenia cholesterolu są znane od dawna, cele terapeutyczne zalecane przez towarzystwa naukowe, dotyczące profilaktyki choroby niedokrwiennej serca, nadal często nie są osiągnięte w praktyce klinicznej [1]. W niektórych doniesieniach wykazano, że zaledwie 49% osób z chorobą niedokrwinną serca osiąga stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) poniżej 3,5 mmol/l i zaledwie 10% pacjentów uzyskuje stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,6 mmol/l [1]. Osiągnięcie zalecanych celów jest trudne zwłaszcza u chorych z wyjściowo wysokim stężeniem cholesterolu,

Adres do korespondencji: Dr med. Magdalena Loster
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego IK CMUJ
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel. (0 12) 424 73 00, faks (0 12) 398 41 72
e-mail: magda.loster@gmail.com

dlatego wciąż poszukuje się nowych możliwości terapeutycznych.

Uwagę badaczy zwróciła możliwość ingerencji w proces wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim. Zarówno cholesterol znajdujący się w przewodzie pokarmowym pochodzący z diety (egzogenny), jak i produkowany w wątrobie i wydzielany z żółcią oraz pochodzący ze złuszczonej się komórek nabłonka (endogenny) ulega emulgacji i gromadzi się w micellach. W tej formie jest przekazywany przez rąbek szczoteczki do wnętrza enterocytu, gdzie po estryfikacji jest upakowywany w chylomikrony [2]. Dokładny mechanizm wchłaniania cholesterolu nie jest całkowicie poznany. Ostatnio za miejsce krytyczne dla jelitowego wchłaniania cholesterolu oraz miejsce działania nowego leku hipolipemizującego — ezetymibu — uznano białko nośnikowe NPC1L1. Ezetymib to pierwszy lek z grupy 2-azetidionów, czyli blokerów tego białka [3]. Budowa białka NPC1L1 jest podobna do budowy białka NPC1, odpowiedzialnego za śródkomórkowy transport cholesterolu, którego defekt genowy powoduje chorobę spichrzeniową Niemann-Picka typu C. Białko NPC1L1 podlega również ekspresji w komórkach wątrobowych i prawdopodobnie odgrywa dużą rolę w rozwoju stłuszczenia wątroby zależnego od diety [4].

Ocenia się, że ezetymib zmniejsza jelitową absorpcję cholesterolu przyjmowanego z pożywieniem o ponad 50% [5]. Postacią czynną leku jest glukuronian ezetymibu, którego dostępność biologiczna wynosi 80% i który maksymalne stężenie osiąga po 1–2 godzinach. Lek ten ulega krążeniu wątrobowo-jelitowemu, a jego czas półtrwania w surowicy krwi wynosi 22 godziny [6].

Farmakologiczna ingerencja w proces wchłaniania cholesterolu wydaje się jedną z istotnych i obiecujących metod poprawiających skuteczność obniżania stężenia cholesterolu [7]. Ezetymib jest szczególnie skuteczny w połączeniu z inhibitorami syntezy cholesterolu, czyli statynami. Pod wpływem hamowania wchłaniania cholesterolu w jelitach dochodzi do zwiększenia syntezy cholesterolu w wątrobie, czemu zapobiegają statyny. Uwzględniając wyniki najnowszych badań, strategia jednoczesnej inhibicji wchłaniania i syntezy cholesterolu jest bardzo obiecująca.

Ezetymib stosuje się w jednej dawce 10 mg/d., rano lub wieczorem, niezależnie od przyjmowanych posiłków. Wiek, płeć i rasa pacjenta nie mają znaczenia dla skuteczności leku. Ezetymib nie wpływa na wchłanianie kwasów tłuszczowych, żółciowych, triglicerydów ani witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Uwzględniając często stosowaną polipragmazję, uwagę zwraca fakt, że ezetymib nie

wpływa na stężenie innych leków, a zwłaszcza statyn, fibratów, digoksyny i warfaryny. Z kolei gemfibrozil i fenofibrat podwyższają stężenie ezetymibu w surowicy krwi, a żywice jonowymienne powodują jego zwiększone wydalanie, dlatego należy je stosować w odstępie kilku godzin od podania ezetymibu [6, 8].

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań porównujących skuteczność ezetymibu z placebo oraz z innymi lekami hipolipemizującymi.

Monoterapia ezetymibem vs. placebo

Randomizowane, wielośrodkowe badania porównujące skuteczność ezetymibu z placebo przyniosły obiecujące rezultaty [9, 10]. Ezetymib stosowany raz dziennie w dawce 10 mg u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią powodował obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 18,2% ($p < 0,01$), a cholesterolu całkowitego o ok. 12% ($p < 0,01$). Przyjmowanie ezetymibu skutkowało także istotnym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL (*high-density lipoprotein*), triglicerydów i apolipoproteiny B. Odpowiedź na leczenie ezetymibem nie różniła się między różnymi podgrupami. Ezetymib był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa był porównywalny z placebo.

Leczenie skojarzone ezetymibem i statyną

Badania oceniające skuteczność skojarzonego leczenia statyną i ezetymibem prowadzi się od kilku lat [11–16]. W niedawno opublikowanej analizie 3 badań [17] obejmującej łącznie 3083 pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną wykazano, że skojarzone leczenie ezetymibem i simwastatyną w porównaniu ze stosowaniem simwastatyny w monoterapii bardziej obniżało stężenie cholesterolu frakcji LDL. Po 12 tygodniach leczenia skojarzonego stwierdzono redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o ponad 50%, a po monoterapii simwastatyną — tylko o niecałe 40%. Ponadto, leczenie ezetymibem lub simwastatyną wiązało się z istotnym wzrostem odsetka pacjentów osiągających docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL. Niemal połowa więcej pacjentów uzyskiwała docelowe według *Adult Treatment Panel III* (ATP III) [18] stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,6 mmol/l (79% vs. 42%). Jednocześnie leczenie skojarzone pozwoliło na aż 6-krotnie częstsze osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 1,8 mmol/l w porównaniu z monoterapią statyną (37% vs. 6%). Ponadto taka terapia wiązała się z istotną redukcją

stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL, apolipoproteiny B i triglicerydów, zarówno u młodszych, jak i u starszych osób. Powyższe wyniki nie różniły się istotnie w zależności od wieku pacjentów: skojarzone leczenie było bardziej skuteczne zarówno u osób poniżej, jak i powyżej 65. rż. [16].

Wykazano także, że ezetymib dodany do statyny istotnie obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, w tym u osób dializowanych. W badaniu UK-HARP-II (*The second United Kingdom Heart and Renal Protection*) dodanie ezetymibu (10 mg) do terapii simwastatyną (20 mg) powodowało dodatkowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 21%. Ezetymib był dobrze tolerowany, nie podwyższał stężenia kreatyniny i nie zaburzał absorpcji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, dlatego jego stosowanie wydaje się obiecującą formą terapii również w tej grupie pacjentów [19].

Skuteczność ezetymibu oceniano także w połączeniu z atorwastatyną i, podobnie jak w przypadku simwastatyny, wykazano większą skuteczność leczenia skojarzonego. W jednym z badań obejmującym 450 pacjentów, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło ponad 2,6 mmol/l mimo terapii atorwastatyną w dawce 10–20 mg/d., do leczenia dołączano ezetymib lub placebo. Częstość właściwej kontroli hipercholesterolemii (stężenie cholesterolu frakcji LDL < 2,6 mmol/l) wyniosła ponad 80% w grupie ezetymibu, a 20% w grupie placebo [20].

Z kolei w badaniu VYVA (*Vytorin Versus Atorvastatin*) [21] wykazano, że dodanie ezetymibu do atorwastatyny (w dawkach 10, 20, 40, 80 mg) powodowało większą redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL (47–59% w zależności od dawki atorwastatyny) w porównaniu z monoterapią atorwastatyną (36–53%). Podobnie, stężenie triglicerydów istotnie bardziej obniżyło się w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu. Docelowe stężenie cholesterolu (wg zaleceń ATP III) uzyskano u większej liczby pacjentów stosujących terapię skojarzoną. Ponadto, leczenie połączeniem ezetymibu i simwastatyny (20 mg) w porównaniu z atorwastatyną (20 mg) przyjmowaną przez 435 pacjentów ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL ponad 2,6 mmol/l (mimo wcześniejszego leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg) zdecydowanie częściej obniżało stężenie cholesterolu frakcji LDL. Częściej też obserwowano redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,6 mmol/l przy leczeniu skojarzonym [22].

W przeprowadzonym niedawno dużym amerykańskim badaniu EASE (*Ezetimibe Add-on Statin for Effectiveness*) [23] obejmującym 3030 osób z hiper-

cholesterolemią wykazano, że dołączenie ezetymibu (10 mg) do terapii statyną powodowało dodatkową redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o 25,8%. Spośród statyn oceniano atorwastatynę (odsetek osób stosujących atorwastatynę: 37,6%), simwastatynę (29,4%), prawastatynę (20,4%), lowastatynę (6,9%) i fluwastatynę (5,3%). Zastosowanie terapii skojarzonej sprawiło, że istotnie więcej pacjentów (71% w grupie terapii skojarzonej vs. 20,6% w grupie monoterapii statyną) osiągnęło docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL po 6 tygodniach terapii.

Interesujące są również wyniki metaanalizy 14 badań porównujących monoterapię rosuwastatyną (w dawkach 5, 10, 20 i 40 mg) z leczeniem skojarzonym ezetymibem z simwastatyną (w dawkach odpowiednio 10 mg ezetymibu/10 mg simwastatyny, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg) u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią [23]. Wyniki metaanalizy sugerują większą skuteczność simwastatyny w połączeniu z ezetymibem w porównaniu z monoterapią rosuwastatyną. Na przykład dla rosuwastatyny w dawce 5 mg/d. obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL wynosiło 47,4%, natomiast ezetymib w dawce 10 mg w połączeniu z 10 mg simwastatyny powodował obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 50,6%. Podobne zależności zaobserwowano również w grupach pacjentów przyjmujących większe dawki. Wobec wspomnianych wyników sugeruje się konieczność przeprowadzenia badania bezpośrednio porównującego skuteczność rosuwastatyny (najskuteczniejszej ze stosowanych obecnie statyn) ze skutecznością leczenia skojarzonego za pomocą ezetymibu i simwastatyny [24].

Obecnie trwają kolejne badania oceniające skuteczność leczenia skojarzonego. Należą do nich: SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) oraz IMPROVE IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) [25].

Leczenie skojarzone ezetymibem i fibratem

Duża częstość hiperlipidemii mieszanej skłoniła badaczy do oceny skuteczności leczenia skojarzonego ezetymibem oraz fibratem. Danych dotyczących łączenia fibratów z ezetymibem jest jak na razie niewiele, ale wydają się obiecujące. W badaniu, które przeprowadzili Farnier i wsp. [26], obejmującym 626 pacjentów z hiperlipidemią mieszaną, porównywano skuteczność 10 mg ezetymibu, 160 mg

fenofibratu, 10 mg ezetymibu w połączeniu z 160 mg fenofibratu oraz placebo. Po 12 tygodniach terapii w grupie skojarzonego leczenia stwierdzono znaczące obniżenie stężenia triglicerydów o 44% oraz podwyższenie stężenia cholesterolu HDL o 19%. Co jednak istotne, terapia skojarzona ezetymibem i fenofibratem powodowała większe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (o 20,4%), cholesterolu frakcji nie-HDL (o 30,4%) oraz apolipoproteiny B w porównaniu z monoterapią fenofibratem lub ezetymibem.

Wpływ ezetymibu na funkcję śródbłonna

Farmakoterapia hipolipemizująca to obecnie podstawa profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka. Poznano wpływ leczenia statynami na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Jednak korzystny efekt działania statyn wiąże się nie tylko z ich działaniami lipidowymi, ale również własnościami plejotropowymi [27]. Efekty te wiążą się z korzystnym wpływem statyn na śródbłonek naczyniowy, stan zapalny, stres oksydacyjny oraz proliferację komórek mięśni gładkich [28]. Powstało zatem pytanie, czy ezetymib może wywierać podobny efekt.

Balut i wsp. [29] przeprowadzili interesujące badanie dotyczące wpływu leczenia różnymi preparatami hipolipemizującymi na funkcję śródbłonna, ocenianą przy wykorzystaniu pomiaru przepływu krwi w naczyniach przedramienia w grupie 14 mężczyzn z zespołem metabolicznym. Zależna od śródbłonna wazodylatacja i wzrost przepływu krwi były większe przy stosowaniu ezetymibu (10 mg) z atorwastatyną (10 mg) niż przy leczeniu tylko atorwastatyną choć w większej dawce (40 mg).

Jednocześnie Landmesser i wsp. [30] nie stwierdzili istotnego działania plejotropowego ezetymibu. W tym badaniu 20 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca leczono ezetymibem lub simwastatyną przez 4 tygodnie. Funkcja śródbłonna uległa istotnej poprawie tylko w grupie osób przyjmujących simwastatynę. Stwierdzono również, że leczenie simwastatyną powodowało wzrost liczby progenitorowych komórek śródbłonna, natomiast ezetymib nie wywoływał takiego efektu [29]. Podobne obserwacje zanotowano w opublikowanej ostatnio pracy Fichtlscherera i wsp. [31]. W 4 grupach pacjentów z chorobą niedokrwinną serca zastosowano różne leki hipolipemizujące: ezetymib w dawce 10 mg, ezetymib 10 mg/simwastatyna 20 mg, atorwastatyna w zwiększanej stopniowo

dawce 10–40 mg i atorwastatyna 40 mg. Po 4 tygodniach oceniano funkcję śródbłonna. Okazało się, że ezetymib ani w monoterapii, ani w leczeniu skojarzonym z simwastatyną nie wywoływał znaczącego wzrostu przepływu krwi w naczyniach przedramienia. Efekt ten stwierdzono tylko w 2 grupach leczonych statynami w monoterapii. Dlatego też sugerowano, że dodanie ezetymibu do statyny może niwelować jej działanie plejotropowe [32]. Należy zatem przeprowadzić kolejne badania w celu ostatecznego wyjaśnienia ewentualnego wpływu ezetymibu na funkcję śródbłonna.

Wpływ ezetymibu na stężenie białka C-reaktywnego

W wielu badaniach wykazywano istotny związek między stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), markera stanu zapalnego, a ryzykiem sercowo-naczyniowym [33]. Udowodniono, że stężenie CRP może być obniżane przez statyny, co uznaje się za jeden z pozalipidowych mechanizmów działania tych leków. Okazuje się jednak, że ezetymib może wykazywać podobne działanie. Sager i wsp. [34] przeanalizowali wpływ simwastatyny oraz skojarzonego leczenia simwastatyną z ezetymibem na stężenie CRP u ponad 1000 pacjentów. Dodanie ezetymibu do simwastatyny powodowało ok. 2-krotnie większy spadek stężenia CRP w porównaniu z efektem leczenia jedynie simwastatyną. Na przykład podczas leczenia ezetymibem w dawce 10 mg oraz simwastatyną w dawce 80 mg uzyskano ok. 40-procentową redukcję stężenia CRP w stosunku do stężenia wyjściowego, w porównaniu z ok. 20-procentowym obniżeniem w monoterapii simwastatyną w dawce 80 mg. Podobne wnioski wynikają z metaanalizy Feldmana i wsp. [17], w której udokumentowano większy wpływ terapii skojarzonej na stężenie CRP niezależnie od wieku pacjentów. Ponieważ wykazano, że ezetymib stosowany w monoterapii nie obniża stężenia CRP [35], mechanizm synergistycznego działania ezetymibu i statyny w tym zakresie pozostaje niewyjaśniony. Być może ezetymib, zwiększając siłę działania hipolipemizującego statyny, potencjalizuje jej korzystny wpływ na stężenie CRP. Niewątpliwie problem ten będzie poruszany w następnych latach w wielu publikacjach.

Działania niepożądane ezetymibu

Duża skuteczność ezetymibu jako leku hipolipemizującego stosowanego w terapii skojarzonej ze statyną sprawia, że powstało pytanie o bezpieczeństwo jego przyjmowania. W dużych badaniach, o których

była mowa wcześniej, profil bezpieczeństwa ezetymibu był dobry. Wydaje się, że ezetymib stosowany w połączeniu ze statyną nie zwiększa ryzyka występowania uszkodzenia wątroby czy mięśni. W niektórych badaniach odnotowano nieznaczny wzrost częstości występowania podwyższonych wartości prób wątrobowych czy stężenia kinazy kreatynowej. Nieprawidłowości dotyczyły 1–2% pacjentów i szybko ustępowały po odstawieniu leku [17, 36]. Dla porównania, wszystkie objawy niepożądane obserwowane u osób leczonych statynami w monoterapii obejmowały 3–4% pacjentów [37]. Ponadto, w badaniu VYVA długotrwale utrzymujący się wzrost stężenia transaminaz występował istotnie częściej u osób leczonych atorwastatyną w dawce 10, 20, 40 lub 80 mg w monoterapii niż przy leczeniu skojarzonym ezetymibem i odpowiednią dawką simwastatyny (10, 20, 40 lub 80 mg) [25]. Niemniej, poinformowano o rzadkich przypadkach ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas leczenia ezetymibem. Opisano 2 rodzaje tego typu objawów niepożądanych, czyli ciężkiego cholestatycznego zapalenia wątroby oraz ostrego autoimmunologicznego zapalenia wątroby [36]. Opublikowano również opisy 3 przypadków miopatii związanej z leczeniem ezetymibem, w tym u 1 pacjenta w przypadku terapii skojarzonej z atorwastatyną [38], a u 2 w przypadku monoterapii ezetymibem [39]. Dotychczas nie poznano mechanizmu tego zjawiska.

Podsumowanie

Na podstawie cytowanych badań można sądzić, że ezetymib jest obiecującym nowym lekiem hipolipemizującym. Wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego o 1% prowadzi do zmniejszenia liczby zgonów z wszystkich przyczyn o 1,1%, a zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca o 1,5% [40]. Przy założeniu, że ezetymib obniża stężenie cholesterolu całkowitego o ok. 12%, przy jego stosowaniu można oczekiwać ok. 13-procentowego zmniejszenia śmiertelności całkowitej oraz ok. 18-procentowej redukcji ryzyka zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca. Jednak wciąż do zweryfikowania pozostaje rzeczywista wartość kliniczna ezetymibu. Aby ocenić jego prawdziwe znaczenie w profilaktyce miażdżycy, konieczne jest przeprowadzenie dużych badań klinicznych oceniających jego wpływ na ryzyko występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Niemniej już obecnie w niektórych krajach są dostępne preparaty ezetymibu (10 mg). Ponadto, w Stanach Zjednoczonych oraz w kilku krajach europejskich zarejestrowano preparaty złożone z ezetymibu (w dawce 10 mg)

i simwastatyny (w dawkach 10, 20, 40 i 80 mg). W ubiegłym roku preparat ezetymibu zarejestrowano również w Polsce.

Wydaje się, że terapia skojarzona może się stać postępowaniem z wyboru w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej u osób nietolerujących dużych dawek statyn. Drugą grupą pacjentów mogących odnieść szczególną korzyść ze stosowania omawianego leku są chorzy słabo reagujący na statyny, u których, jak się wydaje, jest to spowodowane zwiększonym wchłanianiem cholesterolu egzogenego. U tych osób synteza cholesterolu endogenego przy udziale HMG-CoA reduktazy ma mniejszy wpływ na jego stężenie w surowicy [41]. Warto jednak pamiętać, że od kilku lat dostępne są w Polsce margaryny zawierające stanole, które są półsyntetycznymi pochodnymi fitosteroli — steroidów zawartych w produktach roślinnych [42]. Związki te również hamują jelitowe wchłanianie cholesterolu i także obniżają jego stężenie o kilkanaście procent. Stanole, w odróżnieniu od ezetymibu, umożliwiają stosowanie „dietetycznej farmakoterapii”, ponieważ można dodawać je do tłuszczów spożywczych, m.in. margaryn. Niemniej, stosowanie ezetymibu otwiera nową drogę postępowania u pacjentów wymagających leczenia hipolipemizującego.

Piśmiennictwo

1. Kawecka-Jaszcz K., Jankowski P., Pajak A. Determinants of appropriate lipid management in patients with ischaemic heart disease. Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease. *Int. J. Cardiol.* 2003; 91: 15–23.
2. Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002; 11: 1587–1604.
3. Altmann S.W., Davis H.R.Jr., Zhu L.J. i wsp. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204.
4. Yamagishi S., Nakamura K., Matsui T., Sato T., Takeuchi M. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe is a novel therapeutic target for fatty liver. *Med. Hypotheses*. 2006; 66: 844–846.
5. Sudhop T., Lutjohann D., Kodal A. i wsp. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–1948.
6. Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonos A.O. i wsp. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 467–494.
7. Pikto-Pietkiewicz W., Pasiński T. Ezetimibe — intestinal cholesterol absorption inhibitor. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 1434–1441.

8. Lammert F., Wang D.Q. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology* 2005; 129: 718–734.
9. Knopp R.H., Dujovne C.A., Le Beaut A., Lipka L.J., Suresh R., Veltri E.P. 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: 363–368.
10. 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.
11. Gagne C., Bays H.E., Weiss S.R. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1084–1091.
12. 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.
13. Davidson M.H., McGarry T., Bettis R. i wsp. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2125–2134.
14. Goldberg A.C., Sapre A., Liu J., Capece R., Mitchel Y.B. 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.
15. Farnier M., Volpe M., Massaad R., Davies M.J., Allen C. 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.
16. 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.
17. Feldman T., Davidson M., Shah A. i wsp. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin. Ther.* 2006; 28: 849–859.
18. 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.
19. Landray M., Baigent C., Leaper C. i wsp. 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: 385–395.
20. Cruz-Fernandez J.M., Bedarida G.V., Adgey J., Allen C., Johnson-Levonas A.O., Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 619–627.
21. Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z., King T.R., Palmisano J. 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.
22. 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.
23. Pearson T.A., Denke M.A., McBride P.E., Battisti W.P., Brady W.E., Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 587–595.
24. Catapano A., Brady W.E., King T.R., Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1123–1130.
25. Vasudevan A.R., Jones P.H. Effective use of combination lipid therapy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2006; 8: 76–84.
26. Farnier M., Freeman M.W., Macdonell G. i wsp. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 897–905.
27. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1712–1719.
28. Tsiara S., Elisaf M., Mikhailidis D.P. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19: 540–556.

29. Bulut D., Hanefeld C., Bulut-Streich N., Graf C., Mugge A., Spiecker M. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome — effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology* 2005; 104: 176–180.
30. Landmesser U., Bahlmann F., Mueller M. i wsp. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356–2363.
31. Fichtlscherer S., Schmidt-Lucke C., Bojunga S. i wsp. 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: 1182–1190.
32. Kłosiewicz-Latoszek L. Skuteczne skojarzone leczenie hipolipemizujące — komentarz do artykułu. *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5: 35–36.
33. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
34. Sager P.T., Capece R., Lipka L. i wsp. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179: 361–367.
35. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. i wsp. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1959–1965.
36. Stolk M.F., Bex M.C., Kuypers K.C., Seldenrijk C.A. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 908–911.
37. Newman C.B., Palmer G., Silbershatz H., Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 670–676.
38. Simard C., Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22: 141–144.
39. Havranek J.M., Wolfson A.R., Warnke G.A., Phillips P.S. Monotherapy with ezetimibe causing myopathy. *Am. J. Med.* 2006; 119: 285–286.
40. Gould A.L., Rossouw J.E., Santanella N.C., Heyse J.F., Furberg C.D. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–952.
41. Thompson G.R. Poor responders to statins: A potential target for stanol esters. *Eur Heart J.* 1999; 1 (supl. S): S114–S117.
42. Jankowski P., Bilo G., Kawecka-Jaszcz K., Bryniarski L., Bryniarska-Mirek E., Pająk A. Stanole — nowa perspektywa w leczeniu hipercholesterolemii? *Przegl. Lek.* 2000; 57: 655–658.