

Jan W. Pęksa

Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Poradnia Lekarza Rodzinnego COR VITA w Krakowie

Ezetymib – jeden z kluczowych leków w terapii hipercholesterolemii

Streszczenie

Lekami pierwszego rzutu w terapii większości zaburzeń lipidowych są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), czyli statyny. Mimo ich stosowania często nie udaje się osiągnąć założonego celu terapeutycznego. Wynika to między innymi z faktu, że podążając za wynikami aktualnych badań, w kolejnych wytycznych ESC dotyczących terapii dyslipidemii docelowe progi stężenia cholesterolu frakcji LDL obniżano. W przypadku nieosiągnięcia założonego celu terapeutycznego konieczne jest wdrożenie farmakoterapii skojarzonej, np. statyną oraz ezetymibem – lekiem hamującym wchłanianie cholesterolu oraz steroli roślinnych z jelit. Istotne jest, że ezetymib dołączony do statyny obniża całkowite stężenie cholesterolu dodatkowo o ok. 14–25% w porównaniu ze statyną w monoterapii. Dzięki temu u chorych stosujących terapię łączoną można osiągnąć niższe poziomy cholesterolu frakcji LDL. W efekcie uzyskuje się istotne statystycznie obniżenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego oraz udarów niedokrwiennych mózgu. Ezetymib jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym przez pacjentów.

Słowa kluczowe

hipercholesterolemia, ezetymib, ryzyko sercowo-naczyniowe, statyny

Wstęp

Hipercholesterolemia jest obok nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, otyłości oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej (cukrzycy) jednym z głównych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Za nieprawidłowe, zbyt wysokie stężenie aterogennej (miażdżycorodnej) frakcji cholesterolu związanej z lipoproteinami o niskiej gęstości (*low-density lipoproteins* – LDL) uznaje się u zdrowych osób wartość $\geq 3,0$ mmol/l. Docełowe stężenie cholesterolu frakcji LDL jest uzależnione od oszacowanej kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego danego pacjenta. W zależności od charakterystyki klinicznej ryzyko można określić jako niskie, umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie [1–6].

Podstawą terapii hipercholesterolemii w każdym przypadku powinna być zmiana stylu życia na bardziej prozdrowotny. Należy wprowadzić dietę z niską zawartością większości tłuszczów zwierzęcych, unikać palenia wyrobów tytoniowych i korzystania z innych szkodliwych używek oraz wdrożyć regularną, dopasowaną do możliwości danego pacjenta aktywność fizyczną. Jeśli są ku temu wskazania, powinno się włączyć farmakoterapię, najczęściej inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), czyli statynami, i/lub ezetymibem [1–6].

Na podstawie samego badania fizykalnego pacjenta zazwyczaj rzadko można wysunąć podejrzenie hipercholesterolemii. Typowe objawy przedmiotowe, takie jak żółtaki (łac. *xanthoma*) ścięgien, w tym ścięgien Achillesa i prostowników palców ręki, okolic powiek czy obecność rąbka starczego rogówki w młodym wieku, są obecne w hipercholesterolemii rodzinnej (*familial hypercholesterolemia* – FH), charakteryzującej się bardzo wysokimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL [1–6].

Hipercholesterolemię można podzielić na:

- pierwotną:
 - » wielogenową, która jest jej najczęstsza postacią – w jej rozwoju biorą udział czynniki środowiskowe (styl życia) oraz predyspozycje genetyczne,
 - » monogenową (FH), heterozygotyczną (HeFH) lub homozygotyczną (HoFH) – w przypadku FH występuje wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL u pacjenta i najbliższych krewnych, przedwczesny rozwój schorzeń o etiologii miażdżycowej u pacjenta i najbliższych krewnych (I stopnia, < 55. roku życia u mężczyzn i < 60. roku życia u kobiet);

- wtórną – zależną od ściśle określonych przyczyn, których wyeliminowanie może pozwolić na szybką i efektywną terapię hiperlipidemii, np.:
 - » niedoczynność tarczycy,
 - » zespół nerczycowy,
 - » przewlekła niewydolność nerek,
 - » choroby wątroby przebiegające z cholestazą (ze zwiększeniem stężenia kwasów żółciowych we krwi i tkankach),
 - » zespół Cushinga (zespół objawów związanych z występowaniem podwyższonego stężenia kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych w surowicy krwi),
 - » stosowanie niektórych leków (między innymi glikokortykosteroidów, progestagenów, diuretyków tiazydowych, β -adrenolityków) [1–6].

W pracy omówiono mechanizm działania, wskazania do zastosowania, przeciwwskazania oraz zasady leczenia przy użyciu jednego z kluczowych leków w terapii hipercholesterolemii – ezetymibu.

Mechanizm działania ezetymibu

Ezetymib należy do nowoczesnych i bardzo skutecznych leków hipolipemizujących. Mechanizm jego działania polega na wiązaniu się z białkiem typu 1 podobnym do białka Niemann i Picka C1 (*Niemann-Pick C1 like 1* – NPC1L1) rąbka szczotkowego jelita cienkiego. Dzięki temu dochodzi do wybiórczego hamowania wchłaniania cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych z jelit. W efekcie mniejsza ilość cholesterolu jest transportowana do wątroby i wzrasta ekspresja receptorów dla LDL.

Wpływ ezetymibu stosowanego w monoterapii na profil lipidowy pacjenta obejmuje istotne obniżenie w surowicy krwi stężenia:

- cholesterolu całkowitego (o ok. 13%),
- cholesterolu frakcji LDL (o ok. 18,5%),
- trójglicerydów (o ok. 8%) [7–12].

Dochodzi także do istotnego zwiększenia stężenia frakcji cholesterolu o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL), wykazującej działanie przeciwmiażdżycowe (o ok. 3%). Zastosowanie leku nie wpływa na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ani nie powoduje zaburzenia syntezy hormonów steroidowych w nadnerczach [7–12].

W leczeniu skojarzonym ze statyną zastosowanie ezetymibu prowadzi do dalszego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o 14–25% w porównaniu z samym inhibitorem reduktazy HMG-CoA oraz trójglicerydów o 7,5–14% [7–12].

Wskazania do stosowania ezetymibu

Wskazaniem do zastosowania ezetymibu jest pierwotna hipercholesterolemia w postaci wielogenowej. Jest on wykorzystywany jako lek hipolipemizujący w skojarzeniu ze statyną, jako leczenie wspomagające dietę u chorych, u których inhibitory reduktazy HMG-CoA w monoterapii nie spowodowały oczekiwanej redukcji stężenia lipidów w surowicy krwi. Ezetymib może być także stosowany w monoterapii jako leczenie wspomagające dietę u osób, u których statyny są przeciwwskazane lub źle tolerowane,

Ezetymib jest także zalecany w FH, w postaci HoFH lub HeFH, jako leczenie wspomagające dietę, najlepiej w skojarzeniu z jedną z silnie działających statyn.

Kolejnym wskazaniem do zastosowania ezetymibu jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z określonych grup, np. wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W tym wskazaniu jest on stosowany w terapii skojarzonej ze statyną lub w monoterapii, jako leczenie wspomagające dietę, gdy stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub źle tolerowane [7–10].

Należy podkreślić, że według obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Atherosclerosis Society – EAS*) dotyczących terapii dyslipidemii w pierwszym rzucie leczenia hipercholesterolemii powinny być stosowane statyny. Zaleca się ich podawanie w dużych dawkach, aż do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, aby osiągnąć cel leczenia określony dla danego poziomu ryzyka (klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych: I A). Statyny w większym stopniu obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL niż ezetymib i wykazują liczne korzystne działania plejotropowe [3, 4].

Ezetymib jest natomiast lekiem dołączanym do statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w przypadku nieosiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL (klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych: I B). Połączenie w farmakoterapii wysokiej dawki statyny o dużej sile działania z ezetymibem powoduje łączny spadek stężenia aterogennej frakcji cholesterolu LDL o ok. 65% [3, 4]. Jeśli natomiast schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ich ponownego włączenia), należy rozważyć

zastosowanie ezetymibu (klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych: IIa C) [3, 4].

Innymi lekami znajdującymi zastosowanie w terapii hipercholesterolemii są inhibitory konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9 – PCSK9*): ewolokumab i alirokumab. Są to przeciwciała monoklonalne podawane we wstrzyknięciach podskórnych, o dużej sile działania [3, 4].

Przeciwwskazania do stosowania ezetymibu

Przeciwwskazania do stosowania ezetymibu obejmują:

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu,
- umiarkowaną lub ciężką niewydolność wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (ezetymib jest metabolizowany w wątrobie),
- okres karmienia piersią – badania na zwierzętach wykazały, że lek jest wydzielany do mleka,
- okres ciąży – ezetymib można podawać kobietom w ciąży jedynie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne (brakuje danych klinicznych na temat stosowania ezetymibu w czasie ciąży u ludzi, badania na zwierzętach nie wykazały jego szkodliwego oddziaływania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka) [7–10].

W opracowaniach dotyczących prowadzenia farmakoterapii ezetymibem podkreśla się, że należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego leku w skojarzeniu z fibratami, ponieważ możliwe jest wówczas zwiększenie ryzyka wystąpienia kamicy żółciowej. Ostrożność należy zachować także u chorych leczonych cyklosporyną z uwagi na możliwość znacznego zwiększenia stężenia obu leków w surowicy krwi. Brakuje danych dotyczących stosowania preparatu u dzieci do 6. roku życia [7–10]. Bardzo ważne dla klinicystów jest to, że nie stwierdzono znaczących interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu ze statynami [7–10].

Zasady terapii hipercholesterolemii ezetymibem

W terapii hipolipemizującej w pierwszej kolejności zaleca się zmianę stylu życia. Jeśli jest to konieczne, włącza się odpowiednie leki hipolipemizujące [7–18]. Zalecane leczenie dietetyczne obejmuje ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszcz-

czowych (tłuszczów zwierzęcych, oleju palmowego oraz kokosowego), tak aby pokrywały one poniżej 7% całkowitego zapotrzebowania energetycznego. Powinny być zastąpione wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-6 i jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (tłuszczami z roślin). Należy także ograniczyć spożycie izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, które najczęściej są zawarte w wyrobach cukierniczych [7–18].

W przypadku leczenia farmakologicznego osiągnięta redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL zależy głównie od jego intensywności i wyboru monoterapii lub leczenia skojarzonego (uzyskuje się wtedy efekt addycyjny, jeśli chodzi o działanie hipolipemizujące) [7–18].

Ezetymib z przewodu pokarmowego wchłania się szybko, w znacznym stopniu jest sprzęgany do czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetymibu. Na jego dostępność biologiczną nie ma wpływu przyjmowanie go razem z posiłkami. Ezetymib i jego aktywny metabolit – glukuronian ezetymibu – wiążą się z białkami osocza w ponad 90%. Lek jest metabolizowany w jelicie cienkim i w wątrobie, a następnie wydalany z żółcią. W osoczu 80–90% całkowitego stężenia leku stanowi glukuronian ezetymibu, a 10–20% – ezetymib. Wydalanie następuje głównie z kałem, w mniejszym stopniu z moczem. Parametry farmakokinetyczne nie ulegają istotnej zmianie u dzieci powyżej 6. roku życia oraz u chorych z niewydolnością nerek, nawet ciężką, lub z łagodną niewydolnością wątroby [7–18].

Możliwe działania niepożądane są zazwyczaj niewielkie i w przypadku monoterapii obejmują głównie dolegliwości żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, biegunka, wzdęcia) i zmęczenie. U pacjentów stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną mogą wystąpić bóle mięśniowe i zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Objawy te wynikają jednak głównie *stricte* z mechanizmu działania statyn i są bardzo typowe dla tej grupy leków [7–18]. Ezetymib przyjmuje się doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, niezależnie od posiłków, o dowolnej porze dnia. W przypadku równoległego stosowania leków wiążących kwasy żółciowe (kolesewelam, kolestypol lub cholestyramina) ezetymib należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed podaniem substancji z tej grupy lub 4 godziny po jej zażyciu [7–18].

W Polsce dostępne są zarówno preparaty zawierające sam ezetymib, jak i produkty złożone – ezetymib w połączeniu z atorwastatyną lub rosuwastatyną. Wykazano, że pacjenci przyjmujący kombinację

statyny i ezetymibu w jednej tabletkie (*single pill combination* – SPC) częściej przestrzegali zaleceń terapeutyczne niż ci, którym przepisano te leki w postaci dwóch oddzielnych tabletek [7, 19, 20].

Podsumowanie

Redukcja zachorowalności i śmiertelności z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych jest możliwa dzięki właściwej kontroli modyfikowalnych czynników ryzyka. Jednym z głównych takich czynników są zaburzenia lipidowe, w tym hipercholesterolemia – zbyt wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL. Po ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u danego pacjenta (niskie, umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie) wybiera się cel terapeutyczny i wdraża stosowne leczenie.

Lekami pierwszego rzutu w przypadku większości zaburzeń lipidowych są statyny, jednak często mimo ich zastosowania nie udaje się osiągnąć założonego celu terapeutycznego. Wynika to między innymi z faktu, że podążając za wynikami badań, w kolejnych wytycznych ESC dotyczących terapii dyslipidemii progi stężenia cholesterolu frakcji LDL obniżano. W razie nieosiągnięcia założonego celu terapeutycznego konieczne jest wdrożenie leczenia skojarzonego, np. statyny i ezetymibu.

Ezetymib dołączony do statyny obniża całkowite stężenie cholesterolu dodatkowo o ok. 14–25% w porównaniu ze statyną stosowaną w monoterapii. Dzięki temu u chorych przyjmujących terapię łączoną można osiągnąć niższe stężenia cholesterolu frakcji LDL. W efekcie uzyskuje się istotne statystycznie obniżenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego oraz udarów niedokrwiennych mózgu. Ezetymib jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym.

Piśmiennictwo

1. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W i wsp. Hipercholesterolemia. Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.4.1>. Dostęp: 31.12.2021.
2. Arent-Piotrowska K. Hipercholesterolemia – zmora dzisiejszych czasów. Co zrobić, by zapobiec jej konsekwencjom w świetle aktualnych zaleceń kardiologicznych. *Probl Hig Epidemiol* 2018; 99: 108–113.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S i wsp. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular

- Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188.
 5. Ibrahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459188/>. Dostęp: 31.12.2021.
 6. Agabiti Rosei E, Salvetti M. Management of hypercholesterolemia, appropriateness of therapeutic approaches and new drugs in patients with high cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23: 217-230.
 7. Ezetimib (ezetimibe). *Medycyna praktyczna. Indeks leków*. <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=5610>. Dostęp: 31.12.2021.
 8. Pasierski T. Ezetimib. Lek stwarzający nowe możliwości obniżenia stężenia cholesterolu. *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4 (supl. A): 29-30.
 9. Charakterystyki produktów leczniczych zawierających ezetimib. Dostęp: 31.12.2021.
 10. Sizar O, Nassereddin A, Talati R. Ezetimibe. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/>. Dostęp: 31.12.2021.
 11. Darkes MJ, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 67-76.
 12. Starzyk K, Beata Wożakowska-Kapłon B. Gdy statyna to za mało – skojarzenie statyny z ezetimibem w terapii hipercholesterolemii. *Folia Cardiol* 2015; 10: 428-437.
 13. Zhan S, Tang M, Liu Fi i wsp. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD012502.
 14. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* 2018; 7: 212534.
 15. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 415-427.
 16. Majewska K, Korzeniowska K, Jankowski J. Bóle mięśniowe po ezetimibie stosowanym w monoterapii oraz w terapii skojarzonej ze statyną – opisy przypadków. *Geriatrics* 2018; 12: 167-171.
 17. Szeligowska J, Wełnicki M, Mamcarz A. Najczęstsze błędy w leczeniu dyslipidemii – jak ich uniknąć? *Kardiol Dypl* 2016; 3-4: 65-73.
 18. Pikto-Pietkiewicz W, Pasierski T. Ezetimib – inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiol Pol* 2006; 64: 1434-1441.
 19. Rea F, Savaré L, Corrao G i wsp. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. *Adv Ther* 2021; 38: 5270-5285.
 20. Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesterolemia according to cardiovascular risk. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14: 793-806.

Adres do korespondencji:

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa
 Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej
 oraz Nadciśnienia Tętniczego
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Jakubowskiego 2
 30-688 Kraków
 e-mail: janwpeksa@gmail.com