

# Ezetymib – niedoceniany sojusznik w walce z dyslipidemią cukrzycową

Ezetimibe – an underestimated ally in the fight against diabetic dyslipidaemia

**TEKST:** dr n. med. Paweł Kuca, lek. Katarzyna Wolder, prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii,  
Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Mazowiecki Szpital Bródnowski

## STRESZCZENIE

Zaburzenia gospodarki lipidowej w cukrzycy stanowią powszechny i ważny praktycznie problem kliniczny. Obecnie w farmakoterapii zaburzeń lipidowych w Polsce mamy do dyspozycji statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9, fibraty i wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Ezetymib jest powszechnie dostępnym, skutecznym i tanim lekiem hipolipemizującym, który ma udowodnione zastosowanie w przypadkach braku skuteczności lub nietolerancji statyn, a także jest ważnym składnikiem terapii łączonej w przypadku, gdy poprawa parametrów lipidowych po zastosowaniu statyn nie pozwoli na osiągnięcie docelowych wartości terapeutycznych. Ezetymib jest wybiórczym inhibitorem wchłaniania cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczkowego jelit, co powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi oraz jego transportu do wątroby. Skuteczność ezetymibu została potwierdzona w badaniach klinicznych SEAS, SHARP i IMPROVE-IT. Istnieją dowody naukowe na większe bezpieczeństwo terapii łączonej ezetymibem z małą lub średnią dawką statyny przed eskalacją monoterapii statynami do dawek wysokich i bardzo wysokich. Takie postępowanie może być skuteczniejsze w osiągnięciu zakładanych celów terapeutycznych, co udowodniono w badaniu klinicznym RACING.

## ABSTRACT

Lipid metabolism disorders in diabetes are a common and practically important clinical problem. Currently, in the pharmacotherapy of lipid disorders in Poland, we have statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, fibrates and polyunsaturated fatty acids at our disposal. Ezetimibe is a widely available, effective and low-cost lipid-lowering drug with proven use in statin failure or intolerance, and is an important component of combination therapy when lipid improvement fails to achieve therapeutic goals based on statin treatment. Ezetimibe is a selective inhibitor of cholesterol absorption at the brush border of the intestines, resulting in a reduction in blood levels and a reduction in the amount of cholesterol that is transported to the liver. The efficacy of ezetimibe was confirmed in SEAS, SHARP and IMPROVE-IT clinical trials. There is scientific evidence that ezetimibe is more safely combined with low or medium dose statin therapy before escalating statin monotherapy to high and very high doses. Such management strategy may be more effective in achieving the assumed therapeutic goals, which has been proven in the RACING clinical trial.

## SŁOWA KLUCZOWE:

- ezetymib
- dyslipidemia cukrzycowa
- ryzyko sercowo-naczyniowe
- LDL-C
- terapia łączona

## KEYWORDS:

- ezetimibe
- diabetic dyslipidaemia
- cardiovascular risk
- LDL-C
- combination therapy

Zaburzenia gospodarki lipidowej w cukrzycy stanowią powszechny i ważny praktycznie problem kliniczny. Obecnie dysponujemy precyzyjnie określonymi celami terapeutycznymi oraz stosunkowo szerokim armamentarium farmakologicznym, które charakteryzuje się udowodnioną skutecznością i szerokim spektrum bezpieczeństwa. Niestety, nadal większość pacjentów chorych na cukrzycę nie osiąga zakładanych celów terapeutycznych. Wydaje się, że ważną przyczyną takiego stanu rzeczy może być brak umiejętności indywidualizacji leczenia zaburzeń lipidowych, która jest zawsze konieczna do uzyskania współpracy z chorym w osiągnięciu optymalnych celów leczenia.

Standardem postępowania farmakologicznego w dyslipidemii w przebiegu cukrzycy pozostają statyny. Ich pozycja w praktyce lekarskiej uległa na przestrzeni ostatnich lat silnemu ugruntowaniu. W przekonaniu wielu lekarzy w farmakoterapii zaburzeń lipidowych w cukrzycy istotną rolę, poza statynami, odgrywają fibraty. Świadomość znaczenia ezetymibu jako powszechnie dostępnego, skutecznego i taniego leku hipolipemizującego nie jest już tak powszechna. Tymczasem lek ten ma nie tylko udowodnione znaczenie w przypadkach braku skuteczności lub nietolerancji statyn, ale jest także ważnym składnikiem terapii łączonej u chorych, u których szacowana poprawa parametrów lipidowych po zastosowaniu jedynie statyny nie pozwoli na osiągnięcie docelowych wartości terapeutycznych. Odnośnie do tego aspektu działania ezetymibu uzyskano w ostatnim czasie szczególnie poważne dowody naukowe.

Celem tego opracowania jest przedstawienie właściwości ezetymibu jako skutecznego i bezpiecznego leku, który może znaleźć szersze niż dotychczas zastosowanie w monoterapii (rzadziej) lub terapii złożonej (zdecydowanie częściej) zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzycę, zgodnie z najnowszymi zaleceniami towarzystw naukowych i wynikami badań klinicznych.

## Leki o działaniu hipolipemicznym

Z farmakologicznego punktu widzenia wyróżnia się siedem grup leków hipolipemicznych [1]:

- leki wiążące kwasy żółciowe, tzw. sekwestranty kwasów żółciowych, czyli żywice jonowymienne – kolesewelam, cholestyramina,
- leki hamujące wchłanianie cholesterolu – ezetymib,

**Obecnie w farmakoterapii zaburzeń lipidowych w Polsce mamy do dyspozycji statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9, fibraty i wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Żaden z preparatów żywic jonowymiennych czy pochodnych kwasu nikotynowego nie jest dostępny w Polsce.**

- kwas nikotynowy i jego pochodne (acypimoks),
- inhibitory reduktazy hydroksy-metyloglutarylo-koenzymu A, czyli statyny – atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna,
- pochodne kwasu fibrynowego, czyli fibraty – bezafibrat, cyprofibrat, fenofibrat, gemfibrozyl,
- inhibitory PCSK9 – alirokumab i ewolokumab,
- inne leki o działaniu hipolipemicznym – nienasycone kwasy żółciowe, lomitapid.

Obecnie w farmakoterapii zaburzeń lipidowych w Polsce mamy do dyspozycji statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9, fibraty i wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Żaden z preparatów żywic jonowymiennych czy pochodnych kwasu nikotynowego nie jest dostępny w Polsce [1].

Ezetymib jest dostępny na polskim rynku zarówno w postaci preparatów zawierających wyłącznie ten lek, jak i w postaci leku złożonego z ezetymibu i statyny (atorwastatyny, rozuwastatyny lub symwastatyny), przy czym składnik statynowy jest z reguły konfekcjonowany we wszystkich dostępnych dawkach.

## Mechanizm działania ezetymibu

Ezetymib wiąże się w rąbku szczoteczkowym jelita cienkiego z białkiem Niemann – Picka C1-like1 (NPC1L1), które odgrywa zasadniczą rolę we wchłanianiu cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych z przewodu pokarmowego. Ezetymib jest wybiórczym inhibitorem wchłaniania cholesterolu pokarmowego i steroli roślinnych na poziomie rąbka szczoteczkowego jelit, co powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi i zmniejszenie ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Lek nie wpływa na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [2].

W 2004 r. Altmann i wsp. udowodnili udział specyficznego białka pośredniczącego w transporcie jelitowym cholesterolu, które określono jako tzw. białko podobne do białka Niemann-Picka C1 (NPC1L1) [3]. Białko to jest bowiem strukturalnie bardzo zbliżone do białka Niemann-Picka C1 (NPC1), które z kolei jest odpowiedzialne za sterowanie śródkomórkowym transportem cholesterolu. 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 do komórek nabłonkowych początkowego odcinka jelita czczego, gdzie ma miejsce główna część wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. Zastugą Altmanna i wsp. było to, że postępując się technikami hybrydyzacji *in situ* oraz metodą immunohistochemiczną wykazali obecność białka NPC1L1 w nabłonku jelitowym dwunastnicy i jelita czczego w tej części komórki nabłonka, która jest skierowana do światła jelita [3]. Altmann i wsp. wykazali poza tym, że myszy nieposiadające ekspresji białka NPC1L1 wykazują istotne upośledzenie wchłaniania cholesterolu i są całkowicie niewrażliwe na działanie ezetymibu [2]. Ostatecznie Garcia-Calvo i wsp. wykazali, że ezetymib łączy się swoiście z rąbkiem szczoteczkowym komórek pochodzących z tkanek wykazujących ekspresję białka NPC1L1 [4]. Od tego czasu uważa się, że białko NPC1L1 jest molekularnym punktem uchwytu działania ezetymibu. Podsumowując, należy stwierdzić, że 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 punktem uchwytu dla działania ezetymibu blokującego wchłanianie cholesterolu.

Opisany powyżej mechanizm działania ezetymibu należy uzupełnić o dwie uwagi. Po pierwsze, poza blokowaniem wchłaniania cholesterolu pokarmowego ezetymib hamuje również zwrotne wchłanianie cholesterolu wydalonego z żółcią, co paradoksalnie nasila wydzielanie przez wątrobę cholesterolu do żółci. Wobec powyższego w trakcie terapii ezetymibem może dochodzić do wzro-

stu stężenia cholesterolu w żółci, co nasila jej litogenność [2]. Po drugie, zmniejszona absorpcja cholesterolu w jelicie cienkim skutkuje zmniejszoną ilością cholesterolu docierającego do wątroby z krążeniem wrotnym, co powoduje zwiększenie ekspresji receptorów dla LDL (LDL-R) na hepatocytach oraz zwiększenie wychwytu

### Opisany powyżej mechanizm działania

ezetymibu należy uzupełnić o dwie uwagi.

Po pierwsze, poza blokowaniem wchłaniania cholesterolu pokarmowego ezetymib hamuje również zwrotne wchłanianie cholesterolu wydalonego z żółcią, co paradoksalnie nasila wydzielanie przez wątrobę cholesterolu do żółci. Wobec powyższego w trakcie terapii ezetymibem może dochodzić do wzrostu stężenia cholesterolu w żółci, co nasila jej litogenność.

endogenego cholesterolu zawartego w lipoproteinach LDL, co określa się jako wzrost klirensu osocznego lipoprotein LDL. W ten sposób ezetymib pośrednio, ale bardzo silnie oddziałuje na wątrobę, centrum regulacji gospodarki lipidowej organizmu.

Omawiając mechanizm działania ezetymibu, należy zwrócić uwagę na potencjalne zaburzenia wchłaniania cholesterolu charakterystyczne dla różnych typów cukrzycy. Chorzy z cukrzycą typu 2 charakteryzują się mniejszym wchłanianiem cholesterolu i steroli z jelita cienkiego w stosunku do osób bez cukrzycy [5]. 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 [6]. Takie obserwacje mogą stanowić wyjaśnienie dla różnic w efektywności działania ezetymibu w różnych populacjach chorych na cukrzycę. Z drugiej strony w grupie chorych powyżej 75. roku życia z objawami chorób sercowo-naczyniowych stwierdzono, że niskie wchłanianie cholesterolu jest związane z istotnie mniejszym ryzykiem zgonu lub incydentu sercowo-naczyniowego. Obniżone ryzyko sercowo-naczyniowe, które jest konsekwencją niskiej ab-

sorpcji jelitowej cholesterolu, dotyczy również osób chorych na cukrzycę, co może być silną zachętą do szerszego stosowania ezetymibu właśnie w tej grupie chorych.

### **Efekt biochemiczny stosowania ezetymibu**

Z biochemicznego punktu widzenia ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) we krwi w wyniku zahamowania jego absorpcji z pożywienia i żółci. Zmniejszona dystrybucja cholesterolu skutkuje zwiększoną ilością receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, w wyniku czego zwiększa się wychwyt krążącego we krwi LDL-C. Niestety, skuteczność monoterapii ezetymibem w dawce 10 mg dziennie w redukcji stężenia LDL-C nie jest duża i wynosi średnio 20% w stosunku do placebo (15–22%). Poza redukcją stężenia LDL-C zastosowanie ezetymibu pozwala na redukcję stężenia trójglicerydów (TG) o 8% i cholesterolu całkowitego o 13% oraz wzrost stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL) o 3% [7]. Na tej podstawie można powiedzieć, że w monoterapii ezetymib powinien być stosowany jedynie w przypadkach rzeczywistej nietolerancji statyn. Dodanie ezetymibu do terapii statyną powoduje addytywny wpływ hipolipemizujący – zwiększa możliwość redukcji stężenia LDL-C dodatkowo o średnio 24%. Co więcej, włączenie ezetymibu do terapii od początku leczenia (statyna + ezetymib) zwiększa możliwość redukcji LDL-C o 15% więcej, niż jakby to miało miejsce przy stosowaniu tych leków jedynie w sekwencji dodawania ezetymibu do niezadowolającej terapii statyną [1].

### **Właściwości farmakologiczne i interakcje lekowe ezetymibu**

Ezetymib jest lekiem podawanym doustnie i jest szybko absorbowany z jelita. Maksymalne stężenie leku w osoczu jest osiągane po 1–2 godzinach. Ezetymib ulega glukuronizacji w wątrobie do metabolitu, który jest jeszcze bardziej aktywny od podanego leku. Ezetymib ma długi okres półtrwania (22 godziny), co umożliwia jego dawkowanie raz na dobę. Biodostępność ezetymibu nie jest uzależniona od pokarmów, zaś farmakokinetyka jest niezależna od płci i wieku. Lek nie wymaga korekty dawki

**Dodanie ezetymibu do terapii statyną powoduje addytywny wpływ hipolipemizujący – zwiększa możliwość redukcji stężenia LDL-C dodatkowo o średnio 24%. Co więcej, włączenie ezetymibu do terapii od początku leczenia (statyna + ezetymib) zwiększa możliwość redukcji LDL-C o 15% więcej, niż jakby to miało miejsce przy stosowaniu tych leków jedynie w sekwencji dodawania ezetymibu do niezadowolającej terapii statyną.**

w niewydolności nerek, nawet u chorych dializowanych, natomiast przeciwwskazaniem do jego stosowania jest ciężka niewydolność wątroby. Uważa się, że lek jest bezpieczny zarówno dla dzieci, jak i dla kobiet w ciąży. Podsumowując, ezetymib jest stosowany w postaci doustnej raz na dobę w dawce 10 mg, niezależnie od pory dnia i posiłków, bez względu na stan wydolności nerek [8].

Ezetymib nie wpływa na aktywność enzymów cytochromu P450, co implikuje małe ryzyko poważniejszych interakcji lekowych. Nie opisano do tej pory interakcji z powszechnie stosowanymi lekami, z wyjątkiem warfaryny, cyklosporyny, cholestyraminy, fibratów oraz wybranych leków przeciwwirusowych [8].

W przypadku równoczesnego stosowania ezetymibu i warfaryny wzrasta ryzyko krwawień po antagoniście witaminy K, w związku z czym konieczność utrzymania tej formy leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta powinna pociągać za sobą częstsze monitorowanie uzyskiwanych wartości INR. Wydaje się, że taka sama uwaga dotyczy interakcji z acenokumarolem, natomiast nie opisano interakcji ezetymibu z nowymi lekami przeciwzakrzepowymi, czyli dabigatranem i ksabanami. Stosowanie cyklosporyny z ezetymibem zwiększa stężenie ezetymibu w surowicy i ryzyko jego działań niepożądanych. Potencjalne zwiększenie ekspozycji organizmu na ezetymib dotyczy także jego podawania z takimi lekami jak atazanawir i rytonawir. Szczególnie istotne jest podkreślenie interakcji ezetymibu z lekami hipolipemizującymi. Równoczesne stosowanie ezetymibu i fibratów zwiększa ryzyko kamicy żółciowej, zaś podawanie ezetymibu z cholestyraminą wyraźnie zmniejsza skuteczność hipolipemizującą ezetymibu,

co czyni jego podawanie bezzasadnym. Podsumowując, z praktycznego punktu widzenia najistotniejsza wydaje się świadomość interakcji ezetymibu z antagonistami witaminy K (nasilenie działania przeciwkrzepliwego warfaryny) i fibratami (nasilenie działań niepożądanych obu leków).

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 przeszłości opisano kilka przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby, najprawdopodobniej po zastosowaniu ezetymibu, przebiegające w postaci ostrego autoimmunologicznego zapalenia wątroby lub zapalenia z towarzyszącą nasiloną cholelitią [9].

Omawiając właściwości farmakologiczne ezetymibu, należałoby zwrócić uwagę na jego neutralność diabetogenną. W badaniach porównujących wpływ statyn oraz ezetymibu na parametry gospodarki węglowodanowej stwierdzono, że stosowanie statyn w monoterapii powoduje podwyższenie glikemii oraz stężenia insuliny na czczo, glikemii po obciążeniu glukozą oraz wskaźnika HOMA-IR. Z kolei stosowanie ezetymibu wpływa na zmniejszenie insulinooporności, bez niekorzystnego wpływu na wyrównanie glikemii. W grupie pacjentów stosujących statynę w skojarzeniu z ezetymibem nie zaobserwowano też zwiększonej insulinooporności [10]. Nawet jeżeli przyjąć, że diabetogenny wpływ statyn nie ma istotnego znaczenia klinicznego, to poczynione obserwacje stanowią merytoryczne uzasadnienie dla tego, by stosowanie ezetymibu w populacji chorych na cukrzycę stanowiło korzystną metabolicznie alternatywę dla statyn lub przynajmniej dla ograniczania eskalacji ich dawek na rzecz wcześniejszego wdrażania ezetymibu dla uzyskania określonych celów terapeutycznych.

## Ezetymib w świetle medycyny faktów

Najważniejszymi badaniami klinicznymi z udziałem ezetymibu, które ugruntowały jego znaczenie jako leku hipolipemizującego, były:

- badanie SEAS – *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*,
- badanie SHARP – *Study of Heart and Renal Protection*,
- badanie IMPROVE-IT – *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* [11, 12].

Do badania SEAS włączono 1873 chorych z łagodną i umiarkowaną, ale bezobjawową stenozą aortalną. Celem tego badania była ocena częstości występowania

poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od stosowania leczenia symwastatyną i ezetymibem w porównaniu do statyny + placebo. Wyniki badania wykazały zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w grupie chorych przyjmujących symwastatynę i ezetymib o 22% w porównaniu do placebo, natomiast nie stwierdzono istotnej redukcji w zakresie złożonego punktu końcowego, w tym niekorzystnych zdarzeń związanych z wadą zastawki aortalnej. Podsumowując, wśród pacjentów z łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną objętych badaniem SEAS dołączenie ezetymibu do statyny spowodowało statystycznie znaczne obniżenie ryzyka zdarzeń niedokrwiennych [13].

Badanie SHARP zwracało uwagę na zdarzenia sercowo-naczyniowe w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 1,7$  mg/dl u mężczyzn i  $\geq 1,5$  mg/dl u kobiet), w tym chorych dializowanych, bez dotychczasowego wywiadu wieńcowego. Do badania zrandomizowano 9438 chorych z przewlekłą chorobą nerek, z czego 32,4% było dializowanych, a 20% wszystkich chorych stanowili pacjenci z cukrzycą. Celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w połączeniu z symwastatyną. Badanie udowodniło, że dołączenie ezetymibu do terapii statyną jest skuteczne w tej grupie chorych i nie wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi. Niestety, nie uzyskano znamienności statystycznej w redukcji ryzyka zgonu z powodu choroby wieńcowej i ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem. Podsumowując, u chorych z grupy przyjmującej statynę w połączeniu z ezetymibem odnotowano o 17% mniej incydentów naczyniowych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, bez zwiększenia ryzyka działań niepożądanych [14].

Najczęściej przytaczanym w piśmiennictwie i największym badaniem z udziałem ezetymibu było badanie IMPROVE-IT, w którym udział wzięło 18 144 pacjentów po zawale mięśnia sercowego, których zrandomizowano do grupy otrzymującej symwastatynę oraz symwastatynę z ezetymibem. 27% badanej populacji stanowili chorzy na cukrzycę. W grupie chorych otrzymujących leczenie złożone z symwastatyny i ezetymibu obserwowano istotnie statystycznie mniej niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy), tj. zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonych zgonem udarów mózgu oraz poważnych zdarzeń wieńcowych (34,7% vs. 32,7%;  $p = 0,016$ ), istotną statystycznie redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego oraz udarów mózgu niezakończonych zgonem (22,2% vs. 20,4%;  $p = 0,003$ ),

jak również zmniejszenie częstości występowania udarów niedokrwiennych mózgu o 21% ( $p = 0,008$ ). Ponadto udowodniono, że terapia skojarzona była bardzo dobrze tolerowana. Nie zaobserwowano różnic w częstości uszkodzenia mięśni (0,2% vs. 0,1%;  $p = 0,23$ ) ani podwyższonych aktywności enzymów wątrobowych (2,5% vs. 2,3%;  $p = 0,43$ ). Ryzyko wystąpienia nowego przypadku cukrzycy było porównywalne w obu grupach, nie odnotowano także żadnych różnic w częstości chorób nowotworowych. Średnie stężenie LDL-C u pacjentów stosujących symwastatinę wyniosło 1,8 mmol/l, natomiast w grupie stosujących symwastatinę z ezetymibem 1,4 mmol/l. Niższe stężenie cholesterolu LDL w grupie chorych stosujących symwastatinę w skojarzeniu z ezetymibem wiązało się z proporcjonalnie mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, efekt ten był bardziej wyrażony u pacjentów z cukrzycą, u których stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia MACE o 5%. Podsumowując, w badaniu tym dowiedziono, że terapia statyną z ezetymibem pozwala na osiągnięcie niższych wartości LDL oraz istotnie większej redukcji incydentów naczyniowych w porównaniu z monoterapią statyną [15].

Na podstawie przedstawionych badań klinicznych uzyskano naukową pewność, że ezetymib jest cennym uzupełnieniem klasycznej terapii hipolipemizującej statynami. Uznano, że ezetymib jest lekiem uzupełniającym tę terapię tam, gdzie nie udało się uzyskać zadowalających efektów klinicznych w trakcie podawania statyn. Przyjęto także, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia statynami lub przy przeciwwskazaniach do ich stosowania ezetymib będzie korzystną, choć prawdopodobnie mniej skuteczną alternatywą dla statyn.

W 2022 r. na łamach „The Lancet” zostały opublikowane wyniki południowokoreańskiego badania prowadzonego przez 3 lata pod akronimem RACING [16]. Badanie to zaskubuje na uwagę, ponieważ nieco inaczej niż dotychczas przedstawiono w nim zagadnienie terapii łączonej statyną z ezetymibem. Najważniejszym problemem, który starano się rozstrzygnąć w badaniu RACING, było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii wysokimi dawkami statyn ze stosowaniem połączenia statyny w średniej dawce ze standardową dawką ezetymibu. Do badania zostali zrandomizowani pacjenci z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy zgodnie z obowiąz-

**Na podstawie przedstawionych badań klinicznych uzyskano naukową pewność, że ezetymib jest cennym uzupełnieniem klasycznej terapii hipolipemizującej statynami. Uznano, że ezetymib jest lekiem uzupełniającym tę terapię tam, gdzie nie udało się uzyskać zadowalających efektów klinicznych w trakcie podawania statyn.**

zującymi standardami wymagaliby agresywnego leczenia hipolipemizującego polegającego na stosowaniu wysokich dawek statyn. W badaniu brały udział dwie grupy chorych: 1886 chorych otrzymywało rozuwastatinę w dawce 20 mg dziennie, zaś 1894 chorych otrzymywało rozuwastatinę w dawce 10 mg z ezetymibem w dawce 10 mg. W obu grupach odsetek pacjentów chorych na cukrzycę wynosił 37%. Badanie prowadzono przez 3 lata w 26 ośrodkach klinicznych. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, duży incydent sercowo-naczyniowy lub udar niezakończony zgonem. Wyniki tego niezwykle prostego w założeniu badania okazały się bardzo interesujące. Obie badane grupy nie różniły się częstością wystąpienia złożonego punktu końcowego (9,1% vs. 9,9%). Wyraźne różnice dotyczyły skuteczności biochemicznej i działań niepożądanych prowadzonej terapii. Stężenia cholesterolu LDL poniżej 70 mg/dL obserwowano w 1., 2. i 3. roku badania odpowiednio u 73%, 75% i 72% pacjentów leczonych dwoma lekami i jedynie u 55%, 60% i 58% pacjentów leczonych wyłącznie statyną. Odstawienie lub konieczność redukcji dawki leków z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 4,8% pacjentów z grupy leczonej statyną i ezetymibem i aż u 8,2% pacjentów na terapii statyną. Wszystkie opisane różnice były istotne statystycznie. W grupie leczonej statyną i ezetymibem cukrzycę *de novo* rozpoznano u 7,8% chorych, w grupie leczonej wysoką dawką statyny ten odsetek wyniósł 8,7% [16].

Wyniki badania RACING stanowią ważną naukową przesłankę do rozważenia modyfikacji dotychczasowego schematu postępowania u osób z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – już w chwili podejmowania decyzji o leczeniu można byłoby rozważyć terapię skojarzoną. Takie postępowanie przekłada się na pewno na większą skuteczność biochemiczną leczenia hipolipemizującego. Pytanie, czy znajdzie ono odzwierciedlenie

w takich punktach końcowych, jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych czy poważne incydenty niezakończone zgonem, pozostaje otwarte.

## Zasady leczenia zaburzeń lipidowych w cukrzycy z uwzględnieniem roli ezetymibu

W celu ustalenia indywidualnych celów terapeutycznych u każdego pacjenta ze świeżo rozpoznaną cukrzycą należy wykonać badanie lipidogramu oraz ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe [17, 18].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) wyróżnia trzy kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego [19]:

- **ryzyko bardzo wysokie** – pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (choroba niedokrwienna serca, przebyty udar mózgu, TIA, miażdżycza naczyń obwodowych) lub innymi uszkodzeniami narządowymi (białkomocz albo albuminuria, przewlekła choroba nerek eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, retinopatia, neuropatia, przerost lewej komory), lub z trzema lub więcej głównymi czynnikami ryzyka (nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, wiek, dyslipidemia, otyłość), lub cukrzyca typu 1 o wczesnym początku i długim czasie trwania (> 20 lat),
- **wysokie ryzyko** – pacjenci z cukrzycą o czasie trwania > 10 lat, bez uszkodzeń narządowych + dodatkowe czynniki ryzyka,
- **umiarkowane ryzyko** – młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1 < 35. r.ż. albo cukrzycą typu 2 < 50. r.ż. z czasem trwania cukrzycy < 10 lat, bez innych czynników ryzyka.

Dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka docelowa wartość LDL-C wynosi < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) i redukcja LDL-C o 50%, nie-HDL-C < 85 mg/dl (2,2 mmol/l).

Dla pacjentów wysokiego ryzyka docelowe wartości wynoszą: LDL-C < 70mg/dl (1,8 mmol/l) i redukcja LDL-C o 50%, nie-HDL-C < 100mg/dl (2,6 mmol/l).

Dla pacjentów umiarkowanego ryzyka docelowe wartości wynoszą: LDL-C < 100mg/dl (2,6 mmol/l), nie-HDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

Podstawowym elementem leczenia dyslipidemii pozostaje modyfikacja stylu życia, która obejmuje zwiększenie aktywności fizycznej, redukcję masy ciała (u osób z nadwagą lub otyłością), wprowadzenie diety z ograniczeniem tłuszczów nasyconych oraz cholesterolu, bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, sterole roślinne oraz błonnik.

Istotnym elementem w leczeniu dyslipidemii, w szczególności w hipertriglicerydemii, jest prawidłowa kontrola glikemii.

Jeżeli pomimo wprowadzonego postępowania niefarmakologicznego u pacjentów nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) i cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C), konieczne staje się wdrożenie postępowania farmakologicznego.

Przyjmuje się zatem, że w postępowaniu farmakologicznym lekami pierwszego rzutu u chorych na cukrzycę są statyny. W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości LDL-C w trakcie monoterapii statyną w maksymalnie tolerowanej dawce lub w przypadku nietolerancji statyn zaleca się dołączenie ezetymibu. Ezetymib stanowi więc rodzaj leczenia uzupełniającego terapię statynami, które w przypadku chorych na cukrzycę uzyskało klasę IIa zaleceń [17, 18].

Pierwszą kontrolę lipidogramu po rozpoczęciu terapii należy wykonać po 8–12 tygodniach (4–12 tygodni według wytycznych ADA) [19, 20]. W razie nieosiągnięcia indywidualnych celów terapeutycznych wskazana jest eskalacja terapii poprzez zwiększenie dawki statyny i/lub dołączenie ezetymibu. Po osiągnięciu docelowych wartości LDL-C lipidogram należy kontrolować raz w roku.

## Podsumowanie

W podsumowaniu niniejszego artykułu należałoby przede wszystkim zwrócić uwagę na ważną zmianę, jaka zachodzi w strategii leczenia wszystkich chorób cywilizacyjnych. Strategia ta została zainicjowana we współczesnej hipertensjologii i polega na stosowaniu leków złożonych, o różnym mechanizmie działania, których skład jest dostosowany do określonego fenotypu pacjenta. W ten sposób osiągnięta jest większa skuteczność działania poprzez oddziaływanie na kilka mechanizmów patogenetycznych choroby i minimalizowane działania niepożądane związane z dawkami stosowanych leków. Strategia ta wyraźnie przenika do współczesnej kardiologii, diabetologii i najprawdopodobniej w ten sam sposób będzie wpływała na schematy leczenia zaburzeń lipidowych.

We wszystkich badaniach klinicznych z udziałem ezetymibu udowodniono, że jest on cennym lekiem, wnoszącym dodatkowe korzyści terapeutyczne do terapii statynami, przy znikomym ryzyku działań niepożądanych i interakcji lekowych. Opublikowane w tym roku badanie RACING znacznie wzmacnia rolę ezetymibu w terapii łączonej ze statynami. Można zatem zaryzykować twierdzenie, że ezetymib stanie się nieodzownym elementem skutecznej i bezpieczniejszej terapii zaburzeń lipidowych w przyszłości.

W chwili obecnej można byłoby określić następujące, klasyczne grupy docelowe chorych, w których należałoby rozważyć, a przy braku przeciwwskazań wdrożyć terapię ezetymibem [8, 19]:

- monoterapia ezetymibem – w przypadku chorych z nietolerancją, obecnością przeciwwskazań lub brakiem akceptacji leczenia statynami,
- terapia łączona ezetymibem ze statyną – w przypadku pacjentów z nietolerancją wysokich dawek statyn lub w przypadku nieskuteczności statyn rozumianej jako brak możliwości osiągnięcia docelowych wartości LDL-C pomimo optymalnych dawek leków u pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- terapia łączona ezetymibem, statyną i inhibitorem PCSK9 – w przypadku nieskuteczności statyn z inhibitorem PCSK9 rozumianej jako brak możliwości osiągnięcia docelowych wartości LDL-C pomimo optymalnych dawek leków u pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- terapia łączona ezetymibem z inhibitorem PCSK9 – w przypadku nietolerancji statyn u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Z praktycznego punktu widzenia można byłoby uzupełnić to zestawienie propozycją wdrożenia terapii łączonej ezetymibem z małą lub średnią dawką statyny przed eskalacją monoterapii statynami do dawek wysokich i bardzo wysokich. Zostało to udowodnione dla połączenia ezetymibu z rozuwastatyną. Może to mieć szczególne znaczenie u chorych na cukrzycę. Nie ulega wątpliwości, że korzyści ze stosowania statyn zdecydowanie przeważają nad ich diabetogennym działaniem. Tym niemniej należy liczyć się ze stałym zwiększaniem się liczby chorych na cukrzycę, którzy będą niechętnie odnosili się do terapii statynami w ogóle lub do stosowania wysokich dawek statyn. Zgodnie z zasadą indywidualizacji leczenia zastosowanie w takich przypadkach leku łączonego wydaje się rozwiązaniem optymalnym. Takie postępowanie jest w świetle opublikowanych badań bezpieczniejsze, a nawet skuteczniejsze w osiąganiu zakładanych celów terapeutycznych. Może być ono także w większym stopniu akceptowane przez pacjentów, szczególnie jeżeli byłoby realizowane w oparciu o stałe przyjmowanie raz dziennie jednej tabletki zawierającej dwie substancje czynne (statyna + ezetymib).

## PIŚMIENNICTWO

1. Wełnicki M., Duda-Król W., Śliż D., Mamcarz A. (red.): Zaburzenia lipidowe. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2020.
2. Pikto-Pitkiewicz W., Pasierski T.: Ezetymib – inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 1434–1441.
3. Altmann S.W., Davis H.R., Zhu L.J. i wsp.: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.
4. Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H.G.: The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8132–7.
5. Simonen P.P., Gylling H.K., Miettinen T.A.: Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardless of obesity. *Diabetes Care* 2002; 25: 1511–5.
6. Miettinen T.A., Gylling H., Tuominen J. i wsp.: Low synthesis and high absorption of cholesterol characterize type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 53–8.
7. Pandor A., Ara R.M., Tumor I. i wsp.: Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2 722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265: 568–580.
8. Broncel M.: Leczenie hipolipemizujące a choroby współistniejące. Praktyczne wskazówki. ITEM Publishing, Warszawa, 2020.
9. 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.
10. Wu H., Shang H., Wu J.: Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2018; 60: 229–239.
11. Barylski M., Gawatko M.: Ezetymib – fakty i mity. *Kardiologia w praktyce* 2019; 13: 21–23.
12. Mitręga K., Kalarus Z.: Ezetymib – wartościowe narzędzie w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperlipidemią. Najnowsze zalecenia polskie i międzynarodowe. *Choroby cywilizacyjne w praktyce lekarskiej* 2022; 31.
13. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Allen C. i wsp.: Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 970–973.
14. 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: 785–794.
15. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. i wsp.: IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
16. Byeong-Keuk K., Sung-Jin H., Yong-Joon L. i wsp.: Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400: 380–90.
17. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C. i wsp.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111–88.
18. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. i wsp.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41:255–323.
19. Arszkiewicz A., Bandurska-Stankiewicz E., Borys S. i wsp.: 2022 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes* 2022; 2.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022; 45:S144–74.