

# EZETIMIB – PRVNÍ ZÁSTUPCE SELEKTIVNÍCH INHIBITORŮ CHOLESTEROLOVÉ ABSORPCE

Lucie Sobolová

Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc

Současný přístup hypolipidemické terapie zahrnuje vedle dietních opatření a využití již známých a ověřených hypolipidemik také vývoj nových léčiv zasahujících na různé úrovni do metabolismu cholesterolu. Novinkou na poli hypolipidemik je ezetimib. Jedná se o prvního zástupce skupiny selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu. Inhibuje vstřebávání žlučového a dietního cholesterolu v tenkém střevě bez ovlivnění absorpce vitaminů rozpustných v tucích, triacylglycerolů a žlučových kyselin. Místem jeho farmakologického účinku je kartáčový lem tenkého střeva, kde snižuje uptake cholesterolu do enterocyty. Existuje celá řada preklinických i klinických studií demonstrující příznivý vliv ezetimibu na hladinu cholesterolu při monoterapii, ale také jeho synergický efekt při současném podávání inhibitoru HMG-CoA reduktázy (statinu). Ezetimib podávaný samostatně nebo v kombinaci se statinem signifikantně snižuje hladiny LDL-cholesterolu a zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu. Léčivo je pacienty poměrně dobře tolerováno a incidence nežádoucích účinků se blíží placebu. V klinické praxi je ezetimib v monoterapii určen pacientům, u kterých je žádoucí mírné snížení LDL-cholesterolu nebo u nichž jsou kontraindikována hypolipidemika jiných skupin. Kombinovaná terapie se statinem je indikována pacientům, kteří hůře tolerují vysokou dávku statinu nebo u nichž nelze cílových hodnot LDL-cholesterolu dosáhnout maximální dávkou statinu.

**Klíčová slova:** inhibitor cholesterolové absorpce, ezetimib, hypercholesterolemie, statiny.

## EZETIMIBE – THE FIRST AGENT OF A NOVEL CLASS OF SELECTIVE CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORS

Current approaches of lipid lowering therapy include low fat diet and the use of well established treatments. There is also the development of the novel agents which interfere with different levels of cholesterol metabolism are being developed. Ezetimibe is the first agent of a novel class of selective cholesterol absorption inhibitors. Ezetimibe inhibits the absorption of biliary and dietary cholesterol from the small intestine without affecting the absorption of fat-soluble vitamins, triglycerides or bile acids. The site of its pharmacological action is the brush border of the small intestine where it decreases cholesterol uptake into the enterocytes. There are many preclinical and clinical studies demonstrating lipid-lowering properties of ezetimibe as monotherapy and its synergistic effect in combination with HMG-CoA reductase inhibitors (statins). When given in monotherapy or in combination with a statin, ezetimibe significantly reduces low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and increases high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Ezetimibe is well tolerated with a safety profile similar to that of placebo. In clinical practice, ezetimibe is indicated as monotherapy for patients who require modest LDL reduction or cannot tolerate other lipid-lowering agents. In combination therapy with a statin ezetimibe is used in patients who cannot tolerate high statin doses or in those who need additional LDL reductions despite maximum statin doses.

**Key words:** cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, hypercholesterolaemia, statins.

Koncentrace plazmatického cholesterolu je regulována endogenní a exogenní cestou metabolismu cholesterolu. Endogenní cesta zahrnuje syntézu cholesterolu v játrech a extrahepatální tkáni. Z jater vstupuje LDL-cholesterol do cirkulace inkorporován do lipoproteinů o velmi nízké hustotě VLDL (very low-density lipoprotein) nebo je vylučován do žluči (1). VLDL částice jsou prekurzorem lipoproteinů o nízké hustotě LDL (low-density lipoprotein), které představují hlavní transportér cholesterolu do periferní tkáně. Cholesterol je vychytáván periferní tkání cestou LDL receptorů, které jsou exprimovány v závislosti na řídicích mechanismech ve většině tkání savců (2). Zvýšená hladina cholesterolu v játrech vede ke zvýšené produkci VLDL a následně LDL částic a tzv. down-regulaci LDL receptorů. Zvýšení plazmatické hladiny LDL-cholesterolu představuje významný rizikový faktor rozvoje aterosklerózy (3). Exogenní cesta zahrnuje ab-

sorpci cholesterolu z dietních zdrojů a ze žluči. Každý den zkonzumujeme průměrně 300 mg cholesterolu. V lumen tenkého střeva dojde k jeho smíchání s přibližně 900 mg žlučového cholesterolu (4). Exogenní cholesterol je po absorpci esterifikován pomocí ACAT (acyl-koenzym A cholesterol acyltransferázy) a je společně s dalšími lipidy inkorporován do chylomikronů, kterými je transportován do jater. Chylomikrony jsou v cirkulaci štěpeny lipoproteinovou lipázou za vzniku chylomikronových remnant. Ty jsou následně z plazmy vychytávány játry. Menší částice mohou penetrovat do cévního endotelu, kde přispívají k tvorbě plaku a následně rozvoji aterosklerózy (1, 5).

Farmakologický zásah vedoucí ke snížení hladiny plazmatického cholesterolu může být uskutečněn na úrovni obou těchto metabolických cest. Statiny jsou látky, které zasahují na úrovni endogenní syntézy cholesterolu. Jedná se o inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl

koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, klíčového enzymu při syntéze cholesterolu. Snížená tvorba cholesterolu v játrech vede k up-regulaci LDL receptorů a zvýšené clearance LDL částic z plazmy, tedy ke snížení hladiny LDL-cholesterolu (1). Statiny také zvyšují clearance chylomikronových remnant v důsledku up-regulace LDL receptorů, neboť součástí chylomikronů je apolipoprotein E, díky kterému se váží na LDL receptory a tím dochází k jejich utilitaci. Exogenní cestou metabolismu cholesterolu ovlivňuje poměrně nová skupina tzv. **selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu**, jejíž prvním zástupcem je **ezetimib**. Preklinické studie s ezetimibem ukázaly, že redukuje obsah esterifikovaného cholesterolu v chylomikronech a jejich remnantech (na rozdíl od statinů) a tím snižuje jejich aterogenitu (1). Ezetimib dále výrazně snižuje hladinu LDL-cholesterolu v plazmě, což je dáno pozitivní korelací hladiny LDL-cholesterolu s množstvím

absorbovaného cholesterolu (3). Kombinace ezetimibu a statinu se tedy jeví jako vysoce efektivní při snižování aterogenního potenciálu chylomikronů a LDL částic (6) (viz obrázek 1). Kombinovaná terapie navíc umožňuje použít nižší dávku statinu při dosažení stejného efektu jako po vysokých dávkách statinů a tím eliminovat riziko nežádoucích účinků, především rabdomyolýzy, které mohou doprovázet podávání vysokodávkovaných statinů.

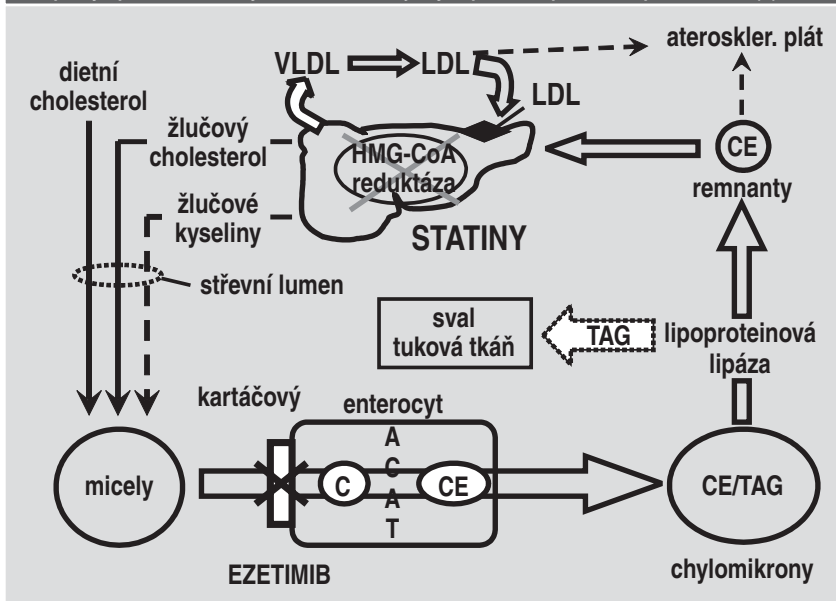
### Historie

Program, který vedl k objevení ezetimibu se zabýval vývojem nových inhibitorů ACAT. Vycházel z poznatku, že ACAT ovlivňuje u hladců transportní mechanismy cholesterolu včetně procesu absorpce (7). Vědci z Schering-Plough syntetizovali novou sloučeninu, později nazvanou ezetimib (viz obrázek 2), která potlačila absorpci cholesterolu o více než 50%, aniž by měla inhibiční vliv na ACAT (4). Ačkoli byl jeho přesný molekulární cíl již definován, farmakologický profil ezetimibu se úplně lišil od všech ostatních známých hypolipidemik a byl jednoznačně závislý na jeho specifické schopnosti vázat se na strukturální proteiny intestinálního kartáčového lemu. Proces vedoucí od objevení potenciálního mechanismu účinku k syntéze prvního zástupce ezetimibu trval přibližně 6 let.

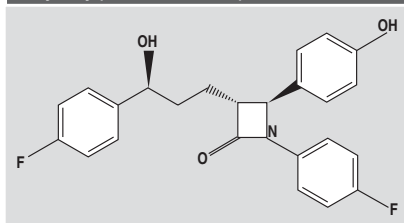
### Mechanismus účinku

Ezetimib je vysoce účinný a selektivní inhibitor cholesterolové absorpce. Blokuje vstřebávání dietního a žlučového cholesterolu v tenkém střevě, aniž by ovlivnil absorpci mastných kyselin, žlučových kyselin, TAG (triacylglycerolů), progesteronu, etinylestradiolu nebo vitaminů rozpustných v tucích (8). Molekulární mechanismus účinku není doposud zcela objasněn. Ezetimib pravděpodobně blokuje transportní protein Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) protein (9). Jedná se o klíčový protein absorpce cholesterolu, lokalizovaný v kartáčovém lemu tenkého střeva. Ve střevní stěně dochází ke konjugaci ezetimibu s kyselinou glukuronovou a jeho rychlé absorpci do portální plazmy. Po pasáži játry se glukuronovaný derivát vyloučí do žluči a opakovaně se vrací zpět na místo svého farmakologického účinku – do lumen tenkého střeva. Zde se hromadí na povrchu střevních klků, zejména pak v jejich horní části. Toto tvrzení dokazuje autoradiografická analýza střevní stěny potkanů po intravenózním podání <sup>3</sup>H-ezetimibu (10). Enterohepatální oběh ezetimibu vysvětluje jeho dlouhý biologický poločas. Studie na zvířatech potvrdily, že glukuronovaný derivát má mnohem výraznější inhibiční účinek na absorpci cholesterolu, než samotný ezetimib (8). Podávání ezetimibu vede k signifikantní-

Obrázek 1. Místo zásahu ezetimibu do metabolismu cholesterolu. Ezetimib inhibuje specifický transport cholesterolu přes kartáčový lem tenkého střeva. Méně esterifikovaného cholesterolu (CE) se inkorporuje do chylomikronů a transportuje do jater. Statiny snižují syntézu endogenního cholesterolu a postupně se vyčerpává cholesterolový pool v játrech. Snižuje se sekrece VLDL a následně tvorba LDL a v důsledku up-regulace LDL receptorů se zvyšuje receptory zprostředkovaný LDL clearance játry. Upraveno podle Shepherd at al. (4)



Obrázek 2. Chemická struktura ezetimibu (SCH 58235; 1-(4-fluorofenyl)-3(R)-(3-(4-fluorofenyl)-3(S)-hydroxypropyl)-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidínone)



mu snížení hladiny LDL-cholesterolu a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu (high-density lipoprotein HDL) a k mírnému poklesu koncentrace TAG v plazmě u hypercholesterolemických pacientů (11).

### Farmakokinetika

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává. Ve velké míře dochází k jeho konjugaci s kyselinou glukuronovou na farmakologicky aktivní fenolický glukuronid (ezetimib-glukuronid). Maximální plazmatické koncentrace dosahuje ezetimib za 4–12 hodin (12). Současné podávání potravy nemá vliv na biodostupnost léčiva (13). Randomizovaná studie provedená na 189 dobrovolnících, kterým byla podávána dávka 5 mg a 10 mg ezetimibu v různou hodinu potvrdila, že účinek nezávisí na denní době podávání (14). Vazba na bílkoviny krevní plazmy je u ezetimibu 99,7% u ezetimib-glukuronidu 88–92%. Ezetimib je převážně konjugován v tenkém střevě a v játrech s kyselinou glukuronovou (biotransformační reakce II fáze). Ezetimib-glukuronid je hlavní metabolit detekovaný v plazmě a před-

stavuje 80–90% celkového množství léčiva v plazmě. Minimální oxidativní metabolismus (biotransformační reakce I fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib i jeho aktivní metabolit jsou eliminovány žlučí s významnou enterohepatální recirkulací. Biologický poločas léčiva je přibližně 22 hodin. Plazmatická koncentrace ezetimibu (10 mg) je u starších osob (nad 65 let) přibližně 2x vyšší, než u věkové skupiny 18–45 let, ale redukce LDL-cholesterolu a bezpečnostní profil léčiva jsou srovnatelné u obou věkových kategorií. U starších osob tedy nemusí dojít ke snížení dávky. U pacientů s mírnou jaterní a ledvinovou insuficiencí byla po jednotlivé dávce 10 mg ezetimibu zvětšena průměrná hodnota AUC (area under the curve) pro celkový ezetimib, ale efekt na hladiny LDL-cholesterolu byl srovnatelný s efektem u pacientů s fyziologickou funkcí jater i ledvin. Nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky (12, 15).

### Lékové interakce

Potenciál lékových interakcí ezetimibu byl sledován ve dvojité zkrřížené studii, která hodnotila jeho vliv na cytochrom P450 (klíčový enzym metabolismu řady léčiv) a N-acetyltransferázu. Dvacet zdravých dospělých mužů užívalo denně perorálně buď placebo nebo 20 mg ezetimibu vždy v kombinaci se specifickými substráty cytochromu P450 a N-acetyltransferázy. Z výsledků studie bylo patrné, že ezetimib minimálně ovlivňoval hladinu těchto enzymových substrátů a tudíž neovlivňoval aktivitu obou enzymových systémů (14). Jelikož ezetimib neindukuje cytochrom P450,

nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivými, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromem P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4.

Současné podávání ezetimibu s cholestyraminem (sekvestrant žlučových kyselin) snižuje průměrnou hodnotu AUC celkového ezetimibu přibližně o 55 %, což by mohlo ovlivnit jeho efekt. Doporučuje se tedy ezetimib podávat buď 2 hodiny před nebo 4 hodiny po podání cholestyraminu.

Kombinace ezetimibu s fibráty (fenofibrát, gemfibrozil) zvýšila plazmatickou koncentraci ezetimibu přibližně 1,5×, ale toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči a tím podpořit vznik cholelitiázy. V preklinické studii prováděné u psů, kterým byl po dobu 14 dnů podáván ezetimib v dávce 0,03 mg/kg/den, došlo ke zvýšení hladiny cholesterolu ve žluči (16). I když význam tohoto preklinického nálezu není pro člověka znám, současné podávání ezetimibu s fibráty se nedoporučuje, dokud se neověří použití u pacientů.

Při kombinované terapii se statiny (atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin a fluvastatin) nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Ezetimib neovlivňuje farmakokinetiku dapsonu, dextrometorfanu, digoxinu, orálních kontraceptiv, glipizidu, tolbutamidu, midazolamu nebo warfarinu.

### Nežádoucí účinky

Z výsledků klinických studií vyplývá, že ezetimib je pacienty poměrně dobře tolerované léčivo. Nežádoucí účinky měly obvykle mírný nebo přechodný charakter a jejich incidence se zpravidla blížila placebu. Mezi nejčastěji popsane nežádoucí účinky patřily bolesti hlavy a gastrointestinální komplikace (bolesti břicha, průjem). Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky kombinované terapie byly bolesti hlavy, únava, gastrointestinální komplikace (bolesti břicha, zácpa, průjem, flatulence, nauzea) a myalgie. V případě kombinované terapie spolu se statinem je třeba provést před zahájením terapie jaterní testy a řídit se doporučeními pro daný statin. Incidence klinicky významných zvýšení ( $\geq 3 \times$  UNL-upper limit of normal) laboratorních hodnot sérových transamináz (ALT, AST) se příliš nelišila u ezetimibu (0,5 %) i placeba (0,3 %). U pacientů léčených kombinovanou terapií ezetimib plus statin byla incidence 1,3 %, u pacientů léčených pouze statinem 0,4 % (12). Tato zvýšení byla obecně asymptomatická a vrátila se po vysazení terapie nebo během ní k normálu. Incidence klinicky významných zvýšení CKP (kreatinfosfokinázy)  $\geq 10 \times$  UNL se u pacientů

léčených ezetimibem, podávaným samostatně nebo v kombinaci se statinem, podobala placebu nebo monoterapii statinem. Nebyly hlášeny žádné případy předávkování. Podávání ezetimibu v dávce 50 mg/den 15 jedincům bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách (potkan 5 000 mg/kg, psům 3 000 mg/kg) pozorována žádná toxicita (12, 17).

### Klinické studie

V kontrolovaných klinických studiích ezetimib podávaný jako monoterapie nebo v kombinaci se statinem významně snižoval hladinu celkového plazmatického cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu B (apo B), TAG a zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu u pacientů s hypercholesterolémií.

Výsledky I/II fáze klinického zkoušení na pacientech s hypercholesterolémií.

První **dose-ranging** studie sledovala bezpečnost a účinnost různých dávek ezetimibu. Studie se účastnilo 66 mužů a 58 žen (vstupní hodnoty LDL cholesterolu byla 3,4 mmol.l<sup>-1</sup> až 6,5 mmol.l<sup>-1</sup> a TAG  $\leq 3,4$  mmol.l<sup>-1</sup>), kteří po dobu 8 týdnů užívali buď placebo, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ezetimibu nebo 40 mg lovastatinu. Výsledky po 8týdenní léčbě ukázaly signifikantní, na dávce závislé snížení LDL-cholesterolu (o 10 % po 1 mg až o 15 % po 40 mg ezetimibu verus o 32 % po 40 mg lovastatinu). Výsledky po 8týdenní léčbě ukázaly signifikantní, na dávce závislé snížení LDL-cholesterolu (o 10 % po 1 mg až o 15 % po 40 mg ezetimibu verus o 32 % po 40 mg lovastatinu). Ezetimib byl dobře tolerován a incidence přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků byla nízká a nelišila se od kontrolní skupiny s placebem. Nejčastější pozorované nežádoucí účinky byly vyrážka, bolest hlavy a gastrointestinální komplikace (14).

Druhá randomizovaná studie **dose-response** byla zaměřena na stanovení efektivní dávky ezetimibu. Účastnilo se jí 243 osob ve 25 centrech a vycházela z výsledků **dose-ranging** studie, kdy výrazný pokles LDL-cholesterolu byl pozorován již po dávce 1 mg. Vstupní hodnoty LDL-cholesterolu se pohybovaly v rozmezí od 4,3 mmol.l<sup>-1</sup> do 4,6 mmol.l<sup>-1</sup>. Léčebný režim zahrnoval jednotlivou ranní dávku buď placebo, 0,25 mg; 1 mg; 5 mg nebo 10 mg ezetimibu po dobu 12 týdnů. Ezetimib v dávce 0,25–10 mg vedl k redukcí hladiny LDL-cholesterolu o 10–19 % verus placebo ( $p < 0,01$ ). Stupeň snížení přímo souvisel s dávkou ezetimibu a neoptimálnější byl pozorován po dávce 10 mg. K nejvýraznějšímu poklesu došlo již po prvním týdnu užívání ezetimibu (65–80 % z celkového poklesu). Výskyt nežádoucích účinků během této studie byl minimální a ezetimib byl pacienty dobře tolerován (14).

Další multicentrická randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami hodnotila bezpečnost a účinnost ezetimibu v dávce 10 mg/den u pacientů

s primární hypercholesterolémií. Design studie byl následující: 2–12týdenní vymývací a prověřovací fáze, 4týdenní jednoduchá slepá placebo – fáze (prerandomizovaná) a 12týdenní dvojitě slepá randomizovaná fáze. Během všech tří fází probíhala doprovodná dietní léčba. Studie se účastnilo 827 pacientů (vstupní hodnoty LDL-cholesterolu byla od 3,36 mmol.l<sup>-1</sup> do 6,47 mmol.l<sup>-1</sup> a TAG  $\leq 3,95$  mmol.l<sup>-1</sup>) z nichž 205 užívalo placebo a 622 ezetimib 10 mg v jedné ranní dávce po dobu 12 týdnů. Výsledky studie ukázaly, že ezetimib snížil hladinu LDL-cholesterolu v průměru o 17,7 % verus placebo 0,8 % ( $p < 0,01$ ). Plný efekt ezetimibu byl pozorován již po 2 týdnech terapie. Ve srovnání s placebem také ezetimib signifikantně snížil apo B ( $p < 0,01$ ), celkový cholesterol ( $p < 0,01$ ) a apo A ( $p < 0,01$ ), signifikantně zvýšil hladinu HDL-cholesterolu ( $p < 0,01$ ) a neovlivnil sérovou koncentraci vitamínů rozpustných v tucích. Ezetimib byl pacienty dobře tolerován. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u obou skupin byly bolest hlavy (4 % pacientů s ezetimibem a 11 % pacientů s placebem) a infekce horního dýchacího traktu (8 % pacientů s ezetimibem a 7 % pacientů s placebem). Všechny ostatní nežádoucí účinky měly mírný průběh a jejich profil byl podobný u skupiny testované i kontrolní (18).

Jelikož z preklinických studií vyplývá možné efektivní ovlivnění metabolismu cholesterolu kombinovanou terapií ezetimib plus statin, byla účinnost a bezpečnost této kombinované léčby u člověka prověřována také celou řadou studií.

Multicentrická randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná klinická studie hodnotila kombinaci ezetimibu s lovastatinem u primární hypercholesterolémie. Po dietní stabilizaci, 2–12týdenní vymývací periodě a 4týdenní jednoduché slepé placebo-periodě bylo 548 pacientů (vstupní hodnoty LDL-cholesterolu od 3,75 do 6,47 mmol.l<sup>-1</sup> a TAG  $\leq 3,99$  mmol.l<sup>-1</sup>) randomizováno podle podávaného preparátu: ezetimib 10 mg; lovastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg; ezetimib 10 mg plus lovastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo placebo. Po 12 týdnech terapie byly pozorovány u pacientů s kombinovanou terapií ezetimib plus lovastatin ještě signifikantnější rozdíly ve sledovaných hodnotách než u pacientů užívajících pouze lovastatin o stejné koncentraci jako při kombinované léčbě. Hladina LDL-cholesterolu se snížila ve srovnání s monoterapií lovastatinem přibližně o 14 % ( $p \leq 0,01$ ), TAG o 10 % ( $p \leq 0,01$ ) a HDL-cholesterol vzrostl o 5 % ( $p \leq 0,01$ ). Terapie 10 mg ezetimibu plus startovací dávka lovastatinu (10 mg) poskytla srovnatelné výsledky jako monoterapie vysokou dávkou lovastatinu (40 mg). Kombinovaná léčba byla pacienty dobře tolerována s bezpečnostním profilem podobným lovastatinu i placebu (11).

Další multicentrická dvojitě slepá randomizovaná placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost kombinace ezetimibu (10 mg) s pravastatinem u pacientů s primární hypercholesterolemíí. Studie měla podobný design jako předchozí. Účastnilo se jí 538 pacientů (vstupní hodnoty LDL-cholesterol od 3,8 do 6,5 mmol.l<sup>-1</sup> a TAG ≤ 4,0 mmol.l<sup>-1</sup>), kteří byli po dobu 12 týdnů léčeni jedním z následujících preparátů: ezetimib 10 mg; pravastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg; ezetimib 10 mg plus 10 mg, 20 mg, 40 mg pravastatinu nebo placebo. Kombinace ezetimibu s pravastatinem vedla jako v předchozí studii k signifikantnímu snížení hladiny LDL-cholesterolu ( $p \leq 0,01$ ) a TAG ( $p \leq 0,01$ ) v plazmě a k signifikantnímu zvýšení hladiny HDL-cholesterolu ( $p \leq 0,01$ ) verus monoterapie statinem. Již při nižší koncentraci obou léčiv (10 mg) v kombinaci byly dosaženy příznivější výsledky, než jaké byly dosaženy při nejvyšší dávce pravastatinu (40 mg). Kombinovaná terapie byla pacienty dobře tolerována. U tří z nich došlo k asymptomatickému zvýšení aktivity ALT a AST  $\geq 3 \times$  ULN (dva z pacientů užívali kombinovanou terapii a jeden byl léčen pravastatinem). Během studie nebyly zaznamenány žádné hepatitidy, žloutenky nebo jiná poškození jater. Ve třech případech byla pozorována zvýšená hodnota CPK (u dvou pacientů užívajících pravastatin  $\geq 10 \times$  UNL bez svalových symptomů, jednoho léčeného ezetimibem  $\geq 5 \times$  UNL s myalgii). Nevyskytl se však žádný případ rabdomyolýzy (19).

Poslední uvedená klinická randomizovaná multicentrická studie se zabývala vlivem kombinované terapie ezetimib plus simvastatin na kardiovaskulární rizikový faktor hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) u pacientů s primární hypercholesterolemíí. Výsledkem bylo zjištění, že kombinace ezetimib plus simvastatin signifikantně redukovala průměrnou hladinu hs-CRP ve srovnání s monoterapií simvastatinem (-34,8% vs -18,2%;  $p < 0,01$ ). Ezetimib současně podávaný se simvastatinem tedy pravděpodobně ještě více potencuje ochranný cévní efekt simvastatinu (20).

## Závěr

V klinické praxi je tedy hypolipidemická monoterapie ezetimibem určena pacientům, u nichž je žádoucí mírné snížení LDL-cholesterolu nebo jsou u nich kontraindikovány hypolipidemika jiných skupin. S neustále se zpřísňujícími kritérii na cílové hodnoty LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a TAG představuje kombinace ezetimib plus statin slibnou strategií pro pacienty s hypercholesterolemíí. Kombinovaná terapie nízkými dávkami statinů umožňuje dosáhnout stejného efektu jako po monoterapii vysokodávkovanými statiny a je tedy indikovaná u pacientů, u nichž se nedaří cílových hodnot LDL a HDL-cholesterolu dosáhnout při monoterapii statinem a u kterých je léčba vyšší dávkou statinu doprovázena zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. I když ezetimib snižuje množství absorbovaného cholesterolu, pacienti

musí i nadále během farmakoterapie dodržovat přísnou hypolipidemickou dietu.

Ezetimib nebyl donedávna dostupný na našem trhu, ale od 20. 8. 2003 je registrován i v České republice pod firemním názvem Ezetrol 10 mg. Držitel rozhodnutí o registraci je firma Merck Sharp & Dohme Idea, inc. Terapeutické indikace Ezetrolu 10 mg uvedené v souhrnu SPC jsou primární hypercholesterolemie, homozygotní familiární hypercholesterolemie, homozygotní sitosterolemie. Doporučená denní dávka u dospělých a u dětí starších 10 let je 10 mg ezetimibu podávaná jedenkrát denně. Přípravek lze podávat nezávisle na denní době a příjmu potravy.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM (61989592) Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR.*

## Literatura

1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2001; 3 (suppl E): 2–5.
2. Sohye K, Davis RA. Cholesterol and hepatic lipoprotein assembly and secretion. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529 (1–3): 223–230.
3. Turley SD. Dietary cholesterol and the mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 1999; 1 (suppl S): 29–35.
4. Shepherd J. Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 685–689.
5. Proctor SD, Pabla CK, Mamo JCL. Arterial intimal retention of proatherogenic lipoproteins in insulin deficient rabbits and rats. *Atherosclerosis* 2000; 149 (2): 315–322.
6. Leitersdorf E. Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. *Eur Heart J* 2001; 3 (suppl E): 17–23.
7. Clader JW. The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor. *J Med Chem* 2004; 47 (1): 1–9.
8. van Heek M, Farley C, Compton DS at al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000; 129 (8): 1748–1754.
9. Almann SW, Davis HR, Zhu LJ. Niamann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303 (5661): 1201–1204.
10. Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 2001; 3 (suppl E): 6–10.
11. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S at al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91 (4): 418–424.
12. Ezzet F, Krishna G, Wexler DB. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther* 2001; 23 (6): 871–885.
13. Simard C, Turgeon J. The pharmacokinetics of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol suppl* 2003; 10 (A): 13–20.
14. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J* 2001; 3 (suppl E): 11–16.
15. Miettinen T. Cholesterol absorption inhibition: a strategy for cholesterol-lowering therapy. *IJCP* 2001; 55 (10): 710–716.
16. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2002; 30 (4): 430–437.
17. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, at al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54 (3): 309–319.
18. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, at al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729–741.
19. Melani L, Mills R, Hassman D, at al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolaemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 717–728.
20. Sager PT, Melani L, Lipka L, at al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92 (12): 1414–1418.