

## Statin és ezetimib együttes adása: a koleszterin felszívódásának és szintézisének kettős gátlása

Paragh György dr.<sup>1</sup>, Márk László dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

<sup>2</sup>Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza,  
II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

*Ma már egyértelműen bizonyított, hogy a koleszterinszint csökkentésével kedvezően lehet befolyásolni az összhalálózást és a kardiovaszkuláris halálózást. A leghatékonyabb koleszterinszint-csökkentők a statinok, amelyek dózisének emelése szükséges, ha a kezdő dózissal nem érjük el a célértéket. A nagyobb dózisok növelik a nemkívánt mellékhatások veszélyét, ezért kombinációs kezelés mérlegelendő. A kombinációnál célszerű olyan eltérő hatásmechanizmusú gyógyszereket alkalmazni, amelyek fokozzák a terápiás hatást, ugyanakkor csökken vagy nem nő a nemkívánt mellékhatások száma. Ezen elvek figyelembe vételével kedvező kombináció a statin és a már Magyarországon is törzskönyvezett, rövidesen forgalomba kerülő ezetimib együttes adása. A szérumban koleszterin szintjét döntően két tényező határozza meg: a.) a tápcsatornában keresztül történő koleszterinfelvétel, amely naponta a táplálkozástól függően 300–700 mg; b.) az epén keresztül kiválasztott koleszterin, amely a tápcsatornából felszívódva kerül ismételtelen a keringésbe, amelynek napi mennyisége 1000 mg. Eszerint naponta mintegy 1300–1700 mg koleszterin szívódik fel a vékonybélben keresztül. Az ezetimib szelektíven csökkenti a bélhámsejtekből a koleszterin felszívódását. A tápcsatornában történő csökkent felvétel egyidejűleg fokozza a máj endogén koleszterinszintézisét. Amennyiben ez utóbbi folyamatot statinnal gátoljuk, akkor még kifejezettebb koleszterin-csökkentő hatást tudunk elérni. A statin és ezetimib kombinálásával, a kettős támadásponttal, a szintézis és felszívódás gátlásával a mellékhatások csökkenése mellett, még kedvezőbb a koleszterinszint-csökkentő hatás.*

### A koleszterin anyagcséréje

*A koleszterinszint összefüggése a bevitt koleszterin mennyiségével*

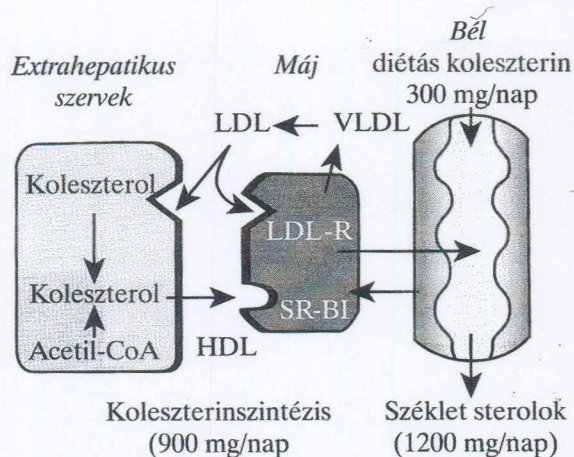
Sokunkat foglalkoztató kérdés, hogy a táplálékkal felvett koleszterin mennyire hat a lipidszintekre. *Mistry és mtsai.* 37 egyént a szokványos napi koleszterinbevitelt jóval meghaladóan, napi 6 tojással etettek 2 héten keresztül, és azt találták, hogy az átlag koleszterinszint 0,7 mmol/l-rel nőtt az alkalmazott kezelés során, és az egyes egyének között jelentős különbségek voltak, 0,2 és 0,9 mmol/l közötti ingadozást észleltek (1). A megszokott adagú, napi 80–85 mg koleszterin bevitele 3–8 héten keresztül a szérumban koleszterinszintet kis mértékben emeli. Ezen vizsgálatok elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy a táplálék 100 mg koleszterinje a szérumban koleszterinszint 0,1–0,13 mmol/l-rel történő emelkedését hozza létre (2, 3, 4). *Edington és mtsai.* rámutattak arra, hogy a táplálék egyéb tényezői, így a telített zsírok is hatással lehetnek a szérumban koleszterinszintre.

Amennyiben alacsony a telített zsírok aránya a táplálékban, heti 2, illetve 7 tojás fogyasztása mellett is csak 0,1 mmol/l szérumban koleszterinszint-emelkedés figyelhető meg. Kimutatták azt is, hogy a növényi eredetű fitosterolok fogyasztása csökkenti a szérumban koleszterinszintet (5).

*Az exogén koleszterin-anyagcsere*

A diétától függően a napi koleszterinfelvétel 300–700 mg között változik, és 1000 mg koleszterin jut az epével a bélbe. Így naponta 1300–1700 mg koleszterin anyagcséréje zajlik a bélben (1. ábra).

A táplálékkal felvett zsírok a tápcsatornában a lipázok hatására trigliceridre és zsírsavakra bomlanak. A zsírsavak ionizált és nemionizált formái, az epesavak és a koleszterin ún. micellákba rendeződnek. Ezen micellákban lévő zsírok a bélhámsejtek által kerülnek felvételre. A bélhámsejtbe jutott koleszterin szabályozza a sejt további koleszterin szintézisét azáltal, hogy csökkenti a HMG-CoA-reduktáz és a HMG-CoA-szintetáz aktivitását.



1. ábra: A koleszterin-anyagcsere egyensúlya

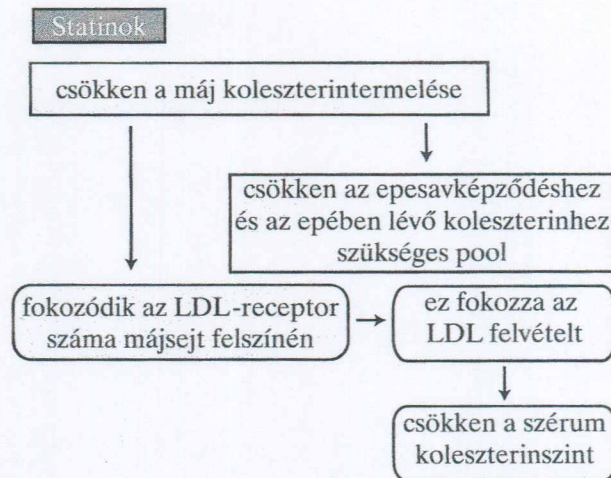
A bélhámsejtbe került koleszterin egy másik úton is képes szabályozni a sejt koleszterin szintézisét oly módon, hogy a liver X-receptorhoz (LXR) kötődve aktiválja a sejtmembránban az ABC fehérjék egy csoportjának az expresszióját, amelyeknek az a feladatuk, hogy a sejtből a lumen felé kipumpálják a fölös koleszterint. A felvett koleszterin legnagyobb része az acil-CoA-szintetáz enzim hatására észterifikálódik, és ez az észterifikált koleszterin épül be a kilomikronba, és mint éretlen kilomikron megjelenik a nyirokutakban, ahol a keringésben lévő HDL-től apo-CII és apo-AIV partikulát vesz fel, és ezáltal éretté válik.

A szervezet által így felvett lipid az erek falához lehoronyzott lipoprotein-lipáz hatására metabolizálódik, trigliceridtartalma jelentősen csökken, és ún. maradék vagy remnant részecskévé válik, amelynek jelentős része a máj receptorán keresztül kerül felvételre, és ezáltal befolyásolhatja az endogén lipidszintézist. Számos szerző vizsgálatai igazolták azt, hogy a kilomikron remnantoknak igen jelentős szerepük van az érrelmeszesedés és a koszorúér-betegség kialakulásában (6, 7). Elméletileg két úton is gátolható a káros hatású lipidpartikulumok felhalmozódása, egyrészt az exogén felvétel gátlásával, másrészt a keringésben lévő kilomikronok lebontásának fokozásával a májon keresztül.

#### Az endogén koleszterinszintézis

A májban található 7 alfa-hidroxiáz hatására epesavvá alakul, és így kerül az epeutakba, majd a tápcsatornába. Ily módon tud a szervezet fölös koleszterintartalmától megszabadulni. Ez is azt mutatja, hogy az endogén (a perifériás sejtek, illetve a májsejtek által képzett) koleszterin a májsejtek receptorán keresztül felvételre kerülve a tápcsatornába jut, és ez a táplálék koleszterintartalmával együtt azt eredményezi, hogy naponta 1,3–1,7 g koleszterin fordul meg a tápcsatornában. Ez önként felveti azt a kérdést, ha az endogén koleszterin ilyen jelentős része a tápcsatornába kerül, miért nem próbáljuk ezen az úton befolyásolni a koleszterinszintet?

Az endogén koleszterinszintézis A májban található 7 alfa-hidroxiáz hatására epesavvá alakul, és így kerül az epeutakba, majd a tápcsatornába. Ily módon tud a szervezet fölös koleszterintartalmától megszabadulni. Ez is azt mutatja, hogy az endogén (a perifériás sejtek, illetve a májsejtek által képzett) koleszterin a májsejtek receptorán keresztül felvételre kerülve a tápcsatornába jut, és ez a táplálék koleszterintartalmával együtt azt eredményezi, hogy naponta 1,3–1,7 g koleszterin fordul meg a tápcsatornában. Ez önként felveti azt a kérdést, ha az endogén koleszterin ilyen jelentős része a tápcsatornába kerül, miért nem próbáljuk ezen az úton befolyásolni a koleszterinszintet?



2. ábra: A statinok hatása a koleszterinszintre

Az előzőekben is említettük, hogy a koleszterinkoncentráció egyrészt az exogén, másrészt az endogén koleszterin-metabolizmus által meghatározott (8, 9).

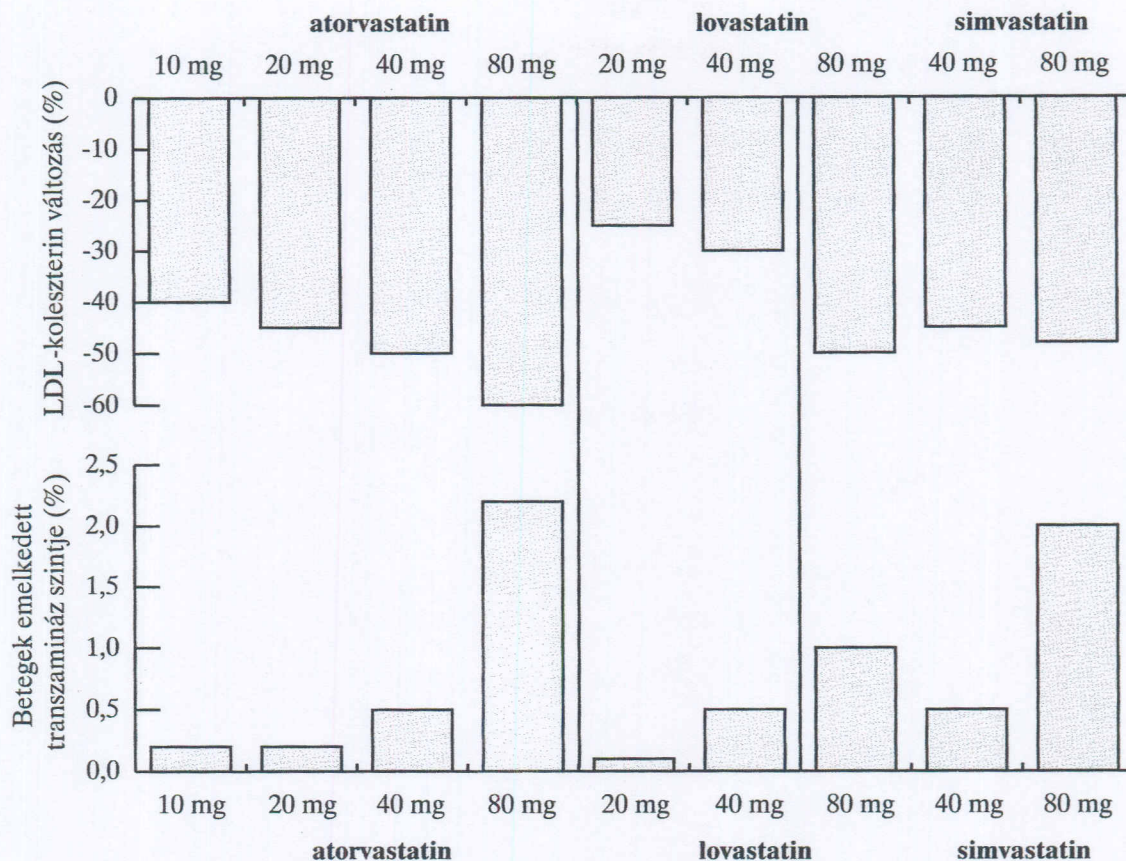
Az előzőekben is említettük, hogy a koleszterinkoncentráció egyrészt az exogén, másrészt az endogén koleszterin-metabolizmus által meghatározott (8, 9).

#### A magas koleszterinszint kezeléséről

##### A statinterápia

A statinok a leghatékonyabb endogén koleszterintermelést befolyásoló lipidcsökkentők, hatásukat az intracellulárisan található HMG-CoA-reduktáz gátlásán keresztül fejtik ki, és ezáltal jelentős, akár 60%-os LDL-koleszterinszint-csökkenést is létrehozhatnak (2. ábra). Ezen hatás eredményeként csökken a máj koleszterintermelése, csökken az epesavképződéshez és az epében lévő koleszterinhez szükséges pool, fokozódik az LDL-receptorok száma a májsejt felszínén. Ez fokozza az LDL felvételét. Mindezek eredménye a szérum koleszterinszint jelentős csökkenése. A statinok alkalmazásánál igyekezni kell a szükséges koleszterinszint-csökkentő hatást a legkisebb statindózisokkal elérni, ami titrálással végezhető. A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy lipidcsökkentő hatás 2/3-áért a statin kezdő dózisa felelős. Ezt követően a dózis minden további megduplázása még kb. 6%-os koleszterincsökkenést eredményez (6-os szabály) (10).

A statinkezelés egyik korlátját jelenti az, hogy a magas kiindulási koleszterinértékkel rendelkező bete-



3. ábra: Statinok emelkedő dózisainak hatása a koleszterin- és transzamináz szintekre

gek jelentős részénél még a maximális dózis alkalmazása mellett sem érjük el a célértéket. Barter és O'Brien 1028 primer hypercholesterinaemiás betegnél a simvastatin és atorvastatin dózisát emelve azt találta, hogy a kezelést követően a betegek 38%-a érte el a célértéket 10 mg atorvastatin alkalmazása mellett, míg 85%-a 80 mg mellett.

A simvastatinnal kezelt betegek 55%-a nem érte el a célértéket 24 hetes kezelés után. Ugyanebben a vizsgálatban 9,5 mmol/l-es kiindulási koleszterinszint esetén 10 mg atorvastatin alkalmazása során a betegek 3%-a, 80 mg mellett pedig a betegek 27%-a érte el a célértéket (11).

A statinok dózisainak emelése fokozza a nemkívánt mellékhatás (májenzim-emelkedés) gyakoriságát. Így az atorvastatin 10 mg-ról 80 mg-ra emelése négyszeresre, a lovastatin 20 mg-ról 80 mg-ra történő emelése 1,7-szeresre, a simvastatin 40 mg-ról 80 mg-ra történő emelése 2,3-szeresre növelte a nemkívánt mellékhatás előfordulását (3. ábra) (12).

#### Kombinációs kezelés

A kombinációs kezelés a lipidológiában a különböző támadásponton ható lipidcsökkentő gyógyszerek együttes adása. Ezen kombinációk közül azok az előnyösek, amelyeknél a gyógyszerek lipidekre kifejtett hatása összeadódik, míg a nemkívánt mellékhatások nem összegződnek (13).

Az exogén koleszterinbevitel csökkentése a tápcsatornán keresztül csökkenti a máj koleszterintartalmát (4. ábra). Ez egyrészt a máj felszínén elhelyezkedő receptorszámot növelve elősegíti a keringésben lévő koleszterin fokozott felvételét, másrészt a csökkent máj-koleszterintartalom fokozza a máj koleszterin szintézisét. A felszívódást gátló gyógyszerek az endogén szintézis szekunder fokozásán keresztül, valamint a májsejt felszínén lévő receptorok expresszióján keresztül kifejtett hatása ellentétes, és ez gyengíti ezen szerek szérumban koleszterinszint-csökkentő hatását. Ezért tűnik ideálisnak az a kombináció, amely a felszívódást gátló szerek mellett olyan lipidcsökkentőt alkalmaz, amely az általuk fokozott endogén szintézist csökkenti, és erre a legideálisabb az endogén koleszterinszintézist gátló statinok alkalmazása. Ennek eredményeként a statin és a koleszterinbevitel-gátlószer együttes alkalmazásával elkerülhető a statin titrálása, a kettős támadásponttal effektívebbé tehető a lipidekre kifejtett kedvező hatás, és csökkenthető a nemkívánt mellékhatások száma is.

A korábbi exogén koleszterinbevitelt módosító gyógyszerek, a cholestyramin és a colestipol, a gyakori gastrointesztinális mellékhatások és az egyéb gyógyszerekkel való adverbis kölcsönhatás, valamint a zsírban oldódó vitaminok felszívódásának gátlása, és a trigliceridszintet emelő hatásuk miatt nem váltak

1. táblázat: A kezelés alatt jelentett leggyakoribb nemkívánatos hatások

| Nemkívánatos hatás    | 10 mg ezetimib (n=118) | Placebo (n=88) |
|-----------------------|------------------------|----------------|
| Vírusfertőzés         | 5,9%                   | 3,4%           |
| Fejfájás              | 9,3%                   | 6,8%           |
| Ízületi fájdalom      | 2,5%                   | 3,4%           |
| Felső légúti infekció | 1,7%                   | 2,3%           |

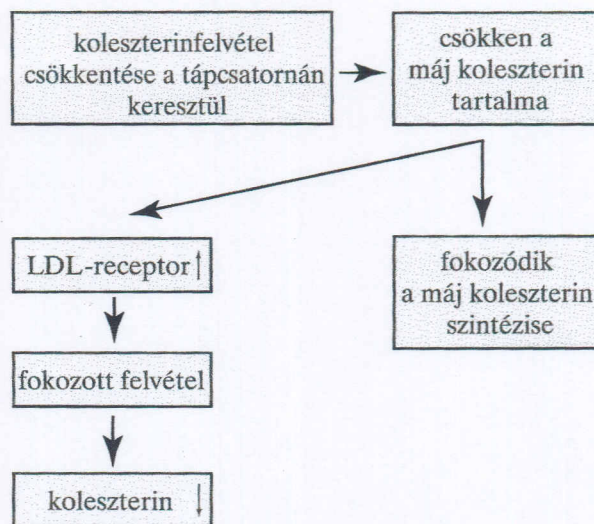
be. Ezért szükség volt olyan szelektív koleszterinfel-szívódást gátló gyógyszerre, amely az előbb említett kedvezőtlen mellékhatásoktól mentes.

*Az ezetimib: a koleszterin felszívódásának szelektív gátlója*

Az utóbbi évek kutatásai alapján sikerült kifejleszteni egy hatékony, a bélhámsejtek szelektív koleszterin felvételét gátló gyógyszert az ezetimibet, amely a diéta és epével ürülő koleszterin felszívódását is gátolja anélkül, hogy a zsírban oldódó vitaminok felszívódását kedvezőtlenül befolyásolná. Az ezetimib a bélben glükuronizálódik, és ezt követően szívódik fel. Az ily módon keringésbe került forma percekben belül a portális plazmába és az epébe jut. Az ezetimib és a glükuronizált formája az enterohepatikus keringés eredményeként ismételtelen a bélbe, a fő hatás helyére kerül (14). Az enterohepatikus keringés miatt hosszú féléletidő (24 óra) lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazását. Hatása az étkezéstől függetlenül jelentkezik, és a citokróm-P450-re kismértékű hatást fejt ki (15).

Férfiakban és nőkben végzett vizsgálatokban azt mutatták ki, hogy mindkét nemből azonos a farmakokinetikája. Knopp és mtsai. azt igazolták, hogy nem befolyásolta a triglicerid és a zsírdékony vitaminok felszívódását (15). Az egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás során kimutatták, hogy nem befolyásolja szignifikánsan a warfarin, orális fogamzásgátlók, glipizid, fenofibrát, fluvastatin farmakokinetikáját. 432 beteg adatait magába foglaló fázis II-es, multicentrikus, placebokontrollált, kettős vak, randomizált tanulmány azt igazolta, hogy 5 és 10 mg ezetimib is szignifikáns LDL-koleszterincsökkenést hozott létre a placebo-csoporthoz képest. 5 mg hatására 15,7%-os, 10 mg hatására 18,5%-os LDL-csökkenés jött létre. Ugyanakkor kedvezően hatott a HDL-koleszterinszintekre is (az 5 mg 2,9%-os, a 10 mg 3,5%-os emelkedést eredményezett), és ez a hatás szintén szignifikáns volt. A trigliceridszintekben nem jött létre szignifikáns változás. Az 5 és 10 mg-os dózist összehasonlítva kimutatták azt, hogy a 10 mg ezetimib számottevően nagyobb LDL-csökkenést hozott létre, mint az 5 mg (16).

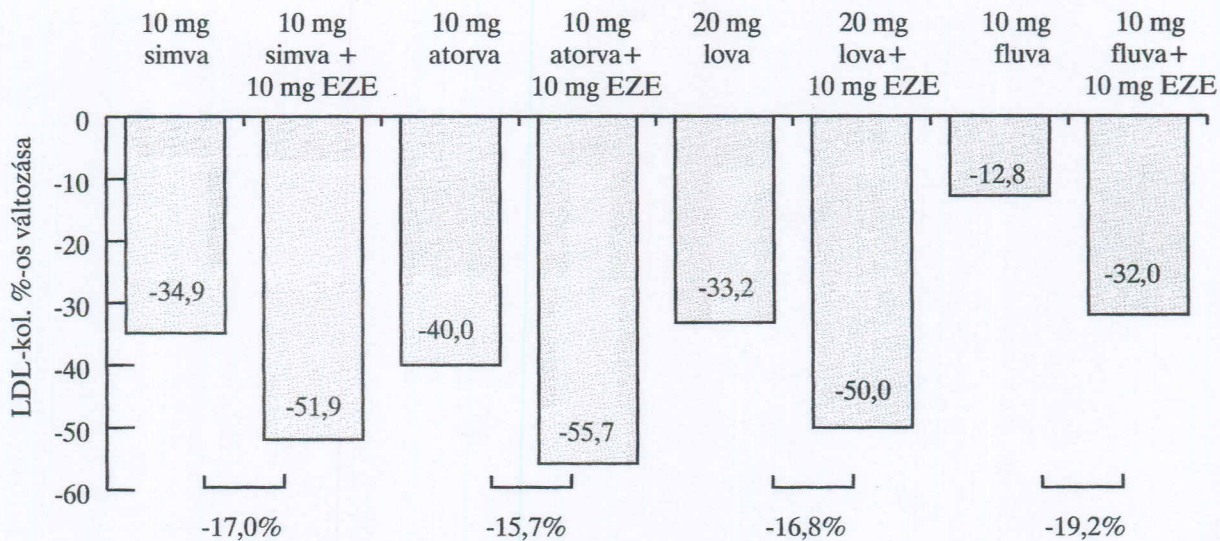
Az eddigi vizsgálatok alapján a 10 mg ezetimib jól tolerálható, és ugyanolyan biztonságosnak bizonyult, mint a placebo alkalmazása. Az 1. táblázat azt mutat-



4. ábra: A tápcsatornán keresztül történő csökkentett koleszterinfelvétel hatása a koleszterin-anyagcserére

ja be, hogy nincs érdemi különbség a placebo és az ezetimib adása közben észlelt nemkívánt események között (16). Ezen kedvező tapasztalatok alapján monoterápiában indikálhatók a határon lévő mérsékelt emelkedett LDL-koleszterin esetén, illetve a statinra non-responder betegekben. Kedvező lehet az alkalmazásuk a fiatal hypercholesterinaemiásokban, ahol az alacsony szisztémás hatás miatt részesítendőek előnyben.

Ezek a kedvező hatások önként felvetik azt a kérdést, hogy a leghatékonyabb koleszterincsökkentő hatással rendelkező endogén koleszterinszintézist gátló statinok és a gasztrointesztinális traktusból a koleszterinfelszívódást szelektíven gátló ezetimib együttes alkalmazása milyen hatást fejt ki a lipidszintekre. 10 mg simvastatin és 10 mg ezetimib együttes alkalmazása további 17%-os LDL-csökkenést eredményez a 10 mg simvastatin monoterápiához képest, és ennek eredményeként 51,9%-os LDL-koleszterincsökkenés jön létre az együttes alkalmazáskor. A 10 mg atorvastatin és 10 mg ezetimib együttes alkalmazása plusz 15,7%-os LDL-koleszterincsökkenést hoz létre a 10 mg atorvastatin monoterápiához képest. A 20 mg fluvastatin és 10 mg ezetimib együttes alkalmazása 32%-os LDL-koleszterincsökkenést hoz létre. Ez 19,2%-kal nagyobb mint a 20 mg fluvastatin monoterápia esetén észlelt hatás (5. ábra) (17). Új szerről lévén szó klinikai végpontú vizsgálatok még nem zárultak le. Folyó regressziós vizsgálat az ENHANCE trial (Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhance atherosclerosis regression), amelynek során két évig tartó kezeléssel a carotis intima-media vastagság mérésével azt vizsgálják 725 heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegen, hogy 80 mg simvastatin mellé hozzáadott ezetimib vagy placebo miként befolyásolja az ateroszklerózist. Nagy várakozás előzi meg a Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)



5. ábra: Ezetimib és statin adásának hatása az LDL-koleszterinszintre

study-t, amely azt vizsgálja, hogy az agresszív lipidcsökkenés mennyire képes lassítani az aortastenosis progresszióját.

Összességében elmondható, hogy az ezetimib alacsony dózisu statinnal történő alkalmazása plusz 5%-kal emeli a HDL-szintet, 10%-kal tovább csökkenti a trigliceridszintet, és 15-19%-kal tovább csökkenti az LDL-koleszterin szintjét, amelynek eredményeként az együttes hatás eredője 11%-os HDL-szint emelése, 30%-os trigliceridcsökkenés és 54%-os LDL-koleszterinszint csökkenés. Mindezt úgy hozza létre, hogy nem növeli a nemkívánt mellékhatások számát, és az együttes alkalmazás mellett hosszú távon is biztonságos kezelést biztosít.

**Irodalom:** 1. Mistry P, Miller NE, Laker M, et al. Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. *Studies of low density lipoprotein receptor activity and HMG-CoA reductase activity in blood mononuclear cells.* *J Clin Invest* 1981; 67: 493-502. – 2. Clifton PM, Noakes M, Nestel PI. LDL particle size and LDL and HDL cholesterol changes with dietary fat and cholesterol in healthy subjects. *J Lipid Res* 1998; 39: 1799-1804. 3. – Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, et al. Increases in dietary cholesterol are associated with modest increases in both LDL and HDL cholesterol in healthy young women. *Arterioscl Thromb* 1995; 15: 169-178. – 4. Vuoristo M, Miettinen TA. Absorption, metabolism, and serum concentration of cholesterol in vegetarians: effects of cholesterol feeding. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1325-1331. – 5. Edington JD, Geekie M, Carter R, et al. Serum lipid response to dietary cholesterol in subjects fed a low-fat, high-fibre diet. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 58-62. – 6. Mamo JCL, Smith D, Yu KCW, et al. Accumulation of chylomicron remnants in homozygous subjects with familial hyper-

cholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 379-384. – 7. Philips C, Murugasu G, Owens D, et al. Improved metabolic control reduces the number of postprandial apolipoprotein B-48-containing particles in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2000; 148: 283-291. – 8. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A 20-23. – 9. Witztum JL. Drugs used in the treatment of hyperdyslipidemias. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 36: p. 875-897. – 10. Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am* 2000; 84: 23-42. – 11. Barter PJ, O'Brien RC. Achievement of target plasma cholesterol levels in hypercholesterolaemic patients being treated in general practice. *Atherosclerosis* 2000; 149: 199-205. – 12. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998; 158: 577-584. – 13. Márk L, Császár A. A lipidcsökkentők alkalmazása kombinált terápiában. *Orvosi Hetilap* 2002; 143: 1973-1978. – 14. vanHeek M, Farley C, Compton D, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1748-1754. – 15. Knopp RH, Bays H, Manion CV, et al. Effect of ezetimibe on serum concentrations of lipid-soluble vitamins. *Atherosclerosis* 2001; 2 (Suppl): 90. (abstract). – 16. Bays HE, Moore PB, Drehobl M, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1209-1229. – 17. Leitersdorf E. Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl E): E 17-23.