

## **Bóle mięśniowe po ezetymibie stosowanym w monoterapii oraz w terapii skojarzonej ze statyną – opisy przypadków**

### **Muscle pain after ezetimibe monotherapy and combined with statin – case reports**

**Karolina Majewska, Katarzyna Korzeniowska, Jerzy Jankowski**

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### **Streszczenie**

**Wstęp.** Działania niepożądane leków wymagające ich odstawienia zmniejszają skuteczność prowadzonej farmakoterapii. Dolegliwości mięśniowe związane ze stosowaniem statyn (SAMS, statin-associated muscle symptoms) i ezetymibu są jednym z głównych powodów zaprzestania stosowania leków hipolipemizujących, korygujących ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego u pacjentów. **Opis przypadku.** W artykule opisano dwa przypadki wystąpienia tego działania niepożądanego po zastosowaniu ezetymibu: w monoterapii hipercholesterolemii oraz w skojarzeniu ze statyną. *Geriatrics 2018; 12: 167-171.*

*Słowa kluczowe: bóle mięśniowe, ezetymib, statyny*

#### **Summary**

**Background.** Adverse reactions of drugs requiring discontinuation reduce the effectiveness of pharmacotherapy. Muscle disorders associated with statin therapy (SAMS) and ezetimibe are one of the main reasons for discontinuation of hypolipemic drugs (which correct the risk of cardiovascular events in patients). **Case report.** The article describes two cases of this adverse effect after ezetimibe: in hypercholesterolemic monotherapy and in combination with a statin. *Geriatrics 2018; 12: 167-171.*

*Keywords: muscle pain, ezetimibe, statins*

Ezetymib to lek hipolipemiczny zalecany w terapii hipercholesterolemii w przypadku nietolerancji statyn lub przeciwwskazań do ich stosowania oraz w sytuacji nieosiągnięcia docelowych wartości cholesterolu przy zastosowaniu statyny w monoterapii. Dolegliwości mięśniowe pojawiające się podczas terapii tym lekiem są głównym powodem zaprzestania jego stosowania, co potwierdzają opisane poniżej dwa przypadki kliniczne.

#### **Przypadek 1**

70-letnia pacjentka, od 10 lat leczona z powodu nadciśnienia tętniczego, dławicy piersiowej, hipercholesterolemii oraz stłuszczenia wątroby, z przewlekłą podwyższoną aktywnością aminotransferaz (AlAT-122 U/l, AspAT-74 U/l), podczas wizyty kontrolnej u lekarza rodzinnego zgłosiła wystąpienie bólów

mięśniowych z osłabieniem siły mięśniowej. Z powodu stwierdzonych zaburzeń lipidowych, wcześniej leczonych kwasami omega-3 (TC-228 mg/dl, HDL-33 mg/dl, LDL-148 mg/dl, TG-182 mg/dl), pacjentce zlecono ezetymib w dawce dobowej 10 mg. Badanie krwi wykazało zwiększenie aktywności CPK-180 U/l. Ezetymib odstawiono, a pacjentce zalecono zmianę stylu życia (zmniejszenie spożycia: cholesterolu, tłuszczów nasyconych i trans, zwiększenie spożycia błonnika, stosowanie preparatów z karczochem). Pozostałe leki sercowo-naczyniowe stosowano od 3 lat w dawkach dobowych: losartan – 100 mg, amilorid – 2,5 mg, hydrochlorotiazyd – 25 mg, trimetazydyna MR – 70 mg, kwas acetylosalicylowy – 75 mg. Pacjentce zaproponowano leczenie inhibitorem PCSK9.

## Przypadek 2

69-letni mężczyzna, od 15 lat leczony z powodu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz dyslipidemii mieszanej, podczas wizyty kontrolnej u lekarza rodzinnego zgłosił ograniczenie aktywności fizycznej spowodowane bólami mięśniowymi oraz poczuciem zmęczenia. Zaburzenia lipidowe leczono atorwastatyną w dawkach wzrastających korygowanych poziomem LDL w surowicy krwi. Po 3 miesiącach stosowania leku w dawce 80 mg/dobę, z powodu braku efektu (stężenie LDL 221 mg/dl), dołączono ezetymib 10 mg/dobę, jednocześnie redukując dawkę atorwastatyny do 40 mg/dobę. Po miesiącu terapii skojarzonej u pacjenta pojawiły się wyżej wymienione dolegliwości. Badanie krwi wykazało wówczas zwiększenie aktywności CK – 480 U/l. Odstawiono oba leki hipolipemizujące zastępując je rosuwastatyną w dawce dobowej 20 mg dobrze tolerowanej przez pacjenta. Pozostałe leki stosowane przez pacjenta obejmowały metoprolol (47,5 mg/d), telmisartan (40 mg/d), torasemid (10 mg/d), kwas acetylosalicylowy (75 mg/d).

## Omówienie

Hiperlipidemia to jeden z najważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u dorosłych Polaków. Od wielu lat wytyczne ESC (European Society of Cardiology) i PTK (Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego) wskazują, że podstawowym celem jej leczenia jest zmniejszenie tego ryzyka poprzez obniżenie stężenia osoczowej frakcji cholesterolu o niskiej gęstości (LDL-C). Europejskie wytyczne z 2016 roku istotnie zmieniły docelowe wartości LDL-C dla pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do wartości docelowych odpowiednio < 100 mg/dl i < 70 mg/dl i /lub co najmniej 50-procentowego obniżenia wartości LDL-C. Niezmienione zostały natomiast docelowe wartości LDL-C w grupie niskiego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego < 115 mg/dl. Wyjściowa wartość osoczowych stężeń LDL-C i ryzyko sercowo-naczyniowe wpływają na decyzję o włączeniu statyn, które najlepiej kontrolują stężenia cholesterolu, a korzystne efekty ich stosowania wykraczają poza bezpośredni mechanizm hipolipemizujący [1]. Zaleca się stosowanie skutecznej, dobrze tolerowanej dawki statyny dla danego pacjenta [1,2]. Przyczyną przerwania lub ograniczenia terapii statynami może być wystąpienie działań niepożądanych, w niektórych przypadkach zagrażających życiu i zdrowiu

pacjenta – rabdomioliza i hepatotoksyczność [3-6]. U pacjentów z potwierdzonym > 3-krotnym przekroczeniem górnej granicy normy dla aminotransferazy alaninowej (ALAT) oraz co najmniej 4-krotnym wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (*ang. creatine kinase*, CK) zalecana jest zmiana leczenia – po przejściowym odstawieniu, kontynuacja terapii inną statyną w niższej dawce dobowej lub wydłużenie przedziału dawkowania [2,7]. Oznaczanie aktywności CK i ALAT rekomenduje się wykonać przed włączeniem leczenia statyną. Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie podwyższona (> 5 x ggn) nie należy rozpoczynać leczenia statyną. Aktywność CK należy oceniać systematycznie u osób z grup ryzyka miopatii/rabdomiolizy (starszych, z wywiadem bólów mięśniowych, leczonych równocześnie innymi lekami wchodzącymi w interakcje ze statynami). W przypadku nietolerancji statyn lub przeciwwskazań do ich stosowania (przypadek 1), a także w sytuacji, gdy nie osiągniemy docelowych wartości cholesterolu przy zastosowaniu statyny w monoterapii (przypadek 2), aktualne wytyczne zalecają dodanie do terapii ezetymibu w dawce 10 mg/d.

Ezetymib jest lekiem, który zmniejsza wchłanianie jelitowe cholesterolu pochodzenia pokarmowego oraz zawartego w żółci, poprzez hamowanie białka Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Białko to występuje głównie w nabłonku jelitowym i odgrywa istotną funkcję we wchłanianiu cholesterolu i fitosteroli w przewodzie pokarmowym [7,8]. Ezetymib zmniejsza wchłanianie cholesterolu o około 50%. Ponadto zwiększa wątrobowy wychwyt cholesterolu związanego z frakcją lipoprotein niskiej gęstości (*ang. low-density lipoprotein*, LDL) poprzez zwiększenie gęstości receptorów dla LDL. Ezetymib w monoterapii obniża stężenie cholesterolu LDL o 10-18% oraz apolipoproteiny B o około 11-16%. Wykazano, że jednoczasowe stosowanie ezetymibu i statyny prowadzi do dalszego istotnego obniżenia stężenia frakcji LDL o około 25%. Ponadto obserwuje się obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, a zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (*ang. high-density lipoprotein*, HDL) [7,9-11].

Przeprowadzono liczne badania dotyczące interakcji farmakokinetycznych ezetymibu. Nie wykazano, aby podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu ze statynami, takimi jak atorwastatyna, simwastatyna czy rosuwastatyna, wystąpiły istotne interakcje. Zaobserwowano natomiast, że ezetymib

zwiększa stężenie cholesterolu w żółci, podobnie jak fibraty. Należy więc zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ezetymibu z fenofibratem, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej oraz schorzeń pęcherzyka żółciowego. Przyjmowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, jednak nie wpływa na jego biodostępność. Wyniki badań przedklinicznych wykazały, że ezetymib nie indukuje enzymów z grupy cytochromu P450. Jednoczesne podawanie ezetymibu i leków z grupy żywic jonowymiennych zmniejsza wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu i glukuronianu ezetymibu o około 55%. W związku z tym zaleca się podawanie ezetymibu minimum 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu preparatów z grupy żywic jonowymiennych. Zaobserwowano zwiększenie wartości wskaźnika INR u pacjentów stosujących ezetymib i lek przeciwzakrzepowy z grupy pochodnych kumaryny (np. warfarynę) lub fluindion [7,12]. Zaleca się również zachowanie ostrożności podczas leczenia ezetymibem pacjentów, którzy przyjmują leki, które ulegają procesowi glukuronidacji, ze względu na możliwe ryzyko interakcji [13].

Ezetymib jest lekiem dobrze tolerowanym. Działania niepożądane podczas terapii występują względnie rzadko i są zwykle łagodne. Stwierdzono, że częstość ich występowania w grupie przyjmującej ezetymib była porównywalna z grupą placebo [7]. Pacjenci przyjmujący ezetymib w monoterapii mogą zgłaszać dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, wzdęcia, bóle brzucha oraz zmęczenie. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki ezetymibu u osób w wieku podeszłym, z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub z niewydolnością nerek. W piśmiennictwie można jednak znaleźć pojedyncze opisy przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby, które przebiegało pod postacią autoimmunologicznego i cholestatycznego zapalenia wątroby u pacjentów leczonych ezetymibem. Nie zaleca się ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby. Podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu ze statyną obserwowano również zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Rekomenduje się, aby przed rozpoczęciem terapii skojarzonej wykonać kontrolną ocenę aktywności enzymów wątrobowych [7,14-16].

Rabdomioliza i miopatia mogą wystąpić podczas terapii ezetymibem zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami [12,13,17,18]. Jest to stosunkowo rzadkie działanie niepożądane,

co potwierdza mała liczba przypadków dostępnych w źródłach medycznych. Po raz pierwszy bóle stawowe u pacjentów stosujących ezetymib zostały stwierdzone przez Bays i wsp. w 2001 roku [19]. W 2005 roku Perez-Calvo i wsp. opisali przypadek nasilenia miopatii po zastosowaniu ezetymibu u 45-letniego pacjenta z rozpoznaną chorobą McArdle'a, w której zaleca się metody nefarmakologicznego leczenia hipercholesterolemii. Z uwagi na brak skuteczności tego postępowania, zastosowano ezetymib w dawce dobowej 10 mg, którą pacjent dobrze tolerował przez 20 tygodni. Po tym czasie chory zgłosił osłabienie i pogorszenie tolerancji wysiłku z towarzyszącym wzrostem CK, łagodną mioglobinurią i silnym osłabieniem. W okresie obserwacji pacjent nie stosował innych leków o podobnym profilu bezpieczeństwa oraz unikał intensywnego wysiłku fizycznego, co potwierdza związek wystąpienia tych działań niepożądanych ze stosowanym lekiem. Odstawienie ezetymibu skutkowało poprawą wartości CK [17]. W tym samym roku Havranek i wsp. opisali miopatię w przebiegu monoterapii ezetymibem, która objawiała się osłabieniem mięśni, wzrostem stężenia CK w badaniach laboratoryjnych i dysfunkcją mitochondriów rozpoznaną na podstawie badania histopatologicznego mięśni [18]. Simard i wsp. opisali dwa przypadki pacjentów, u których zaobserwowano wzrost stężenia kinazy kreatynowej podczas terapii ezetymibem. Pierwszy przypadek to 42-letnia kobieta leczona pierwotnie statynami. Z powodu dolegliwości bólowych mięśni i podwyższonych wartości CK terapia ta została przerwana. Następnie do leczenia włączono ezetymib w monoterapii w dawce 10 mg/dobę. Po miesiącu terapii pacjentka zgłosiła ponownie dolegliwości bólowe mięśni szkieletowych oraz zmęczenie. Po ustąpieniu objawów, po 16 tygodniach, podjęto ponowną próbę leczenia ezetymibem, tym razem w zredukowanej dawce – 5 mg/dobę, jednak nastąpił nawrót dolegliwości bólowych i wzrost CK. Drugi opisany przypadek to 52-letni mężczyzna leczony atorwastatyną w dawce 40 mg/dobę. Podczas terapii pacjent nie zgłaszał działań niepożądanych. W celu poprawy profilu lipidowego do terapii dołączono ezetymib w dawce 10 mg/dobę. Po 8 tygodniach uzyskano dalszy spadek stężenia cholesterolu LDL i wzrost HDL, jednak pojawiły się dolegliwości bólowe mięśni szkieletowych, a w kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano wzrost stężenia CK [20]. Mechanizm, w wyniku którego ezetymib powoduje miopatię nie jest poznany. Autorzy powyższego badania wnioskują, że bóle mięśni podczas

monoterpii ezetymibem mogą występować częściej, gdy wcześniej wystąpiły objawy mięśniowe w przebiegu stosowania statyn [20]. Rabdomiolizę jako powikłanie terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną opisał również Chanson i wsp. u 42-letniego pacjenta zakażonego wirusem HIV, u którego objawy nietolerancji (narastająca słabość mięśniowa, ciemne zabarwienie moczu) wystąpiły 10 dni po wdrożeniu terapii hipolipemizującej [12]. Meas i wsp. opisali natomiast przypadek 48-letniego pacjenta, u którego w terapii zaburzeń lipidowych stosowano pierwotnie przez kilka lat fenofibrat w dawce dobowej 200 mg. Powodem jego wycofania były łagodne bóle mięśniowe kończyn dolnych i wzrost wartości CK. U pacjenta zastosowano simwastatynę w dawce 20 mg/dobę, która wywołała podobne zmiany jak fenofibrat. Po wycofaniu leku u pacjenta zastosowano ezetymib, początkowo w dawce dobowej 10 mg, którą zredukowano do 5 mg/dobę – z uwagi na wzrost CK. Z powodu braku poprawy odstawiono ezetymib. Ci sami autorzy obserwowali również 43-krotny wzrost wartości CK bez towarzyszących dolegliwości bólowych mięśni u 63-letniej kobiety leczonej ezetymibem z powodu pierwotnej nietolerancji zarówno rosuvastatyny, a następnie fenofibratu stosowanych w monoterapii [13].

## Podsumowanie

Skuteczność terapii zaburzeń lipidowych w Polsce pozostaje wciąż niezadowolająca. Aktualne wytyczne

modyfikujące docelowe stężenia LDL-C w grupach pacjentów bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka wymagają stosowania wyższych dawek leków lub ich połączeń, co stwarza ryzyko wystąpienia interakcji i działań niepożądanych, czynników redukujących bezpieczeństwo terapii. Nieznaczny odsetek występowania objawów mięśniowych skorelowany z liczbą osób leczonych lekami hipolipemizującymi oznacza istotną liczbę pacjentów, u których mogą występować te powikłania. Rzetelny proces diagnostyczny tego działania niepożądanego (ocena aktywności CK oraz związek czasowy z początkiem, przerwaniem i ponownym wprowadzeniem leczenia) jest szczególnie ważny u pacjentów w wieku podeszłym, u których występowanie bólu zarówno ostrego, jak i przewlekłego jest powszechne.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Karolina Majewska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedra Kardiologii UM;  
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań  
☎ (+48 61) 853 31 61  
✉ k.andrzejewska84@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. *Kardiol Pol.* 2016; 74, 11: 1234-318.
2. Filipiak KJ. Atorwastatyna i rosuvastatyna – co nowego dla pacjentów w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących dyslipidemii w 2016 roku? Statyny - które i w jakich dawkach? Spojrzenie eksperta z perspektywy początku 2017 roku. *Kardiol Pol.* 2017;75(supl. I): 1-12.
3. Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. *Oxf Med Case Reports.* 2018. Mar 14;2018(3):omx104. doi: 10.1093/omcr/omx104. eCollection 2018 Mar.
4. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Pract Neurol.* 2018;18(2):97-105.
5. Licata A, Giammanco A, Minissale MG i wsp. Liver and statins: a critical appraisal of the evidence. *Curr Med Chem.* 2018 Mar 26. doi: 10.2174/0929867325666180327095441.
6. Karahalil B, Hare E, Koç G i wsp. Hepatotoxicity associated with statins. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(4):254-60.
7. www.urpl.gov.pl
8. Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: A systemic review. *J Clin Lipidol.* 2008;2:328-34.
9. Piko-Pietkiewicz W, Pasierski T. Ezetimib-inhibitor wchłaniania cholesterolu. *Kardiol Pol.* 2006;64:1434-41.
10. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context.* 2018;9(7):212534. doi: 10.7573/dic.212534. eCollection 2018.
11. Kim W, Yoon YE, Shin SH i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe and rosuvastatin combination therapy versus those of rosuvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2018;40(6):993-1013.

12. Chanson N, Bossi P, Schneider L. i wsp. Rhabdomyolysis after ezetimibe/simvastatin therapy in an HIV-infected patient. *NDT Plus*. 2008;1(3):157-61.
13. Meas T, Cimadevilla C, Timsit J i wsp. Elevation of CKP induced by ezetimibe in monotherapy. *Diabet Metabol*. 2006;32(4):364-66.
14. Stolk MF, Becx MC, Kuypers KC i wsp. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:908-11.
15. Bergland Ellingsen S, Nordmo E, Lappegård KT. Recurrence and severe worsening of hepatotoxicity after reintroduction of atorvastatin in combination with ezetimibe. *Clin Med Insights Case Rep*. 2017; Sep 25;10:1179547617731375. doi: 10.1177/1179547617731375. eCollection 2017.
16. Castellote J, Ariza J, Rota R i wsp. Serious drug-induced liver disease secondary to ezetimibe. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5098-99.
17. Perez-Calvo J, Civeira-Murillo F, Cabello A. Worsening myopathy associated with ezetimibe in a patient with McArdle disease. *QJM: Intern J Med*. 2005;98(6):461-2.
18. Havranek JM, Wolfsen AR, Warnke GA i wsp.: Monotherapy with ezetimibe causing myopathy. *Am J Med*. 2006;119(3):285-6.
19. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA i wsp. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase studies. *Clin Ther*. 2001;23:1209-30.
20. Simard ChB, Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Can J Cardiol*. 2006;22:141-44.