

Zaburzenia funkcji wątroby po ezetimibie – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Hepatic dysfunction after ezetimibe – case report and review

Katarzyna Korzeniowska, Karolina Majewska, Jerzy Jankowski, Anna Jabłecka

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

Streszczenie

Ezetimib to stosunkowo nowy lek stosowany w terapii hipolipemizującej, który wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelicie. Jest on zalecany w monoterapii, jak również w terapii skojarzonej ze statynami. Częstym działaniem niepożądanym leku jest opisany w artykule wzrost aktywności enzymów wątrobowych. (*Farm Współ 2018; 11: 254-258*)

Słowa kluczowe: ezetimib, hepatotoksyczność

Abstract

Ezetimibe is a relatively new drug used in lipid-lowering therapy, which selectively inhibits the absorption of cholesterol and plant sterol derivatives in the gut. It is recommended in monotherapy as well as in combination therapy with statins. Common adverse effect of the drug is increase in liver enzymes' activity described in the article. (*Farm Współ 2018; 11: 254-258*)

Keywords: ezetimibe, hepatotoxicity

Wstęp

Zaburzenie czynności wątroby lub jej uszkodzenie może wystąpić podczas terapii ponad 800 lekami, w tym również hipolipemizującymi (statyny, ezetimib). Uszkodzenie wątroby przez substancje lecznicze skutkujące wzrostem biochemicznych wskaźników czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa – ALAT, aminotransferaza asparaginianowa – AspAT, fosfataza zasadowa – ALP, bilirubina) może wynikać z hepatotoksyczności leku (reakcja zależna od dawki, przewidywalna, stosunkowo często rejestrowana) albo być skutkiem idiosynkrazji na lek lub jego metabolit (reakcja nieprzewidywalna, która może pojawić się przy stosowaniu wszystkich leków, u nielicznych osób [1/1000-100 000]). Objawy mogą być bardzo zróżnicowane: od przypadkowo stwierdzanych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych po ciężkie uszkodzenie wątroby, które może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i życia [1,2].

Ezetimib to lek, który wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w

jelicie. Jest on zalecany w monoterapii jak również w terapii skojarzonej ze statynami. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi tego leku są wzrosty aktywności enzymów wątrobowych i bóle mięśniowe [3,4].

Opis przypadku

60-letni pacjent od wielu lat skutecznie leczony z powodu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca metoprololem (47,5 mg/dobę), telmisartanem (80 mg/dobę), hydrochlorotiazidem (12,5 mg/dobę), kwasem acetylosalicylowym (75 mg/dobę). Zdiagnozowana przed rokiem hipercholesterolemia leczona była początkowo atorwastatyną (40 mg/dobę), którą, z powodu bólu mięśni, zastąpiono rosuwastatyną (10 mg/dobę). Utrzymywanie się dolegliwości spowodowało wycofanie statyny i włączenie ezetimibu (10 mg/dobę). Po miesiącu terapii mężczyzna zgłosił się ponownie do lekarza rodzinnego z powodu nudności, bólu brzucha i zażółcenia skóry. Wykonane badania laboratoryjne wykazały podwyższone wartości bilirubiny (2,5 mg/dl) i enzymów wątrobowych (AspAT – 341 U/L, ALAT – 396

U/L). Przeprowadzony wywiad wykluczył wcześniejsze choroby wątroby, uzależnienie od alkoholu, a badania laboratoryjne wykonane przed rozpoczęciem stosowania ezetymibu były prawidłowe. Po odstawieniu leku, objawy ustąpiły w ciągu kilku tygodni, a kontrolne wyniki badań wykonane 2 miesiące później były prawidłowe.

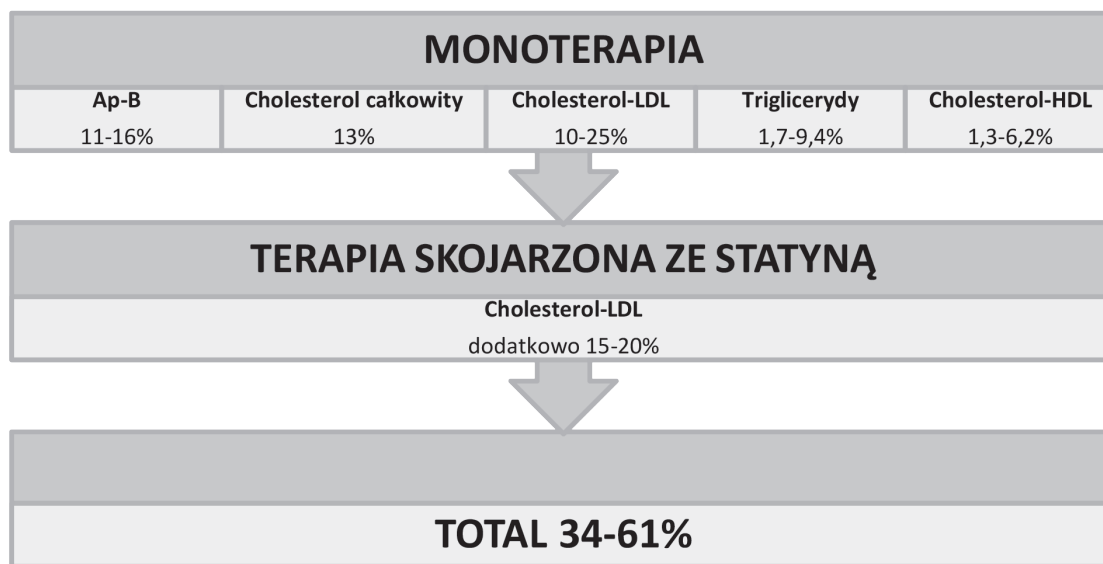
Omówienie

Od wielu lat wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) oraz *European Atherosclerosis Society* (EAS) dotyczące leczenia hipercholesterolemii podkreślają znaczenie zmniejszania stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u osób dorosłych. Wyjściowa wartość osoczowych stężeń LDL-C i oszacowane ryzyko sercowo-naczyniowe wpływają na podjęcie decyzji o włączeniu farmakoterapii i sposobie jej prowadzenia. Rekomendowaną grupą leków pierwszego wyboru są statyny, których skuteczność i bezpieczeństwo udowodnione zostało w wielu badaniach dotyczących prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych [5,6].

Ezetymib to lek hipolipemiczny zalecany w tera-

pii hipercholesterolemii w przypadku nietolerancji statyn lub przeciwwskazań do ich stosowania oraz gdy docelowe wartości cholesterolu nie są osiągnięte podczas terapii statynami [5,6]. Ezetymib poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole — NPC1L1 (białko Niemann-Picka C1) wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych przez enterocyty, co zmniejsza ilość cholesterolu transportowanego do wątroby. W konsekwencji zwiększa się ekspresja receptorów LDL na powierzchni hepatocytów i wychwyt LDL-C. Lek nie wpływa na aktywność hydroksy-metylo-glutarylo koenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu dla działania statyn. U chorych z hipercholesterolemią ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B oraz triglicerydów, zwiększając stężenie cholesterolu HDL. Większą redukcję stężenia LDL-C obserwuje się podczas skojarzonego leczenia ezetymibem i statyną (rycina 1) [3,7].

Efekt działania leku cechuje się dużą zmiennością osobniczą, zależną od stosowanej diety (dieta wysokocholesterolowa zwiększa efekt hipolipemizujący leku) oraz prawdopodobnie od polimorfizmu genów kodujących białko NPC1L1 [3,6].



Rycina 1. Wpływ ezetymibu stosowanego w monoterapii oraz terapii skojarzonej na parametry gospodarki lipidowej [3,7,8].

Figure 1. The effect of ezetimibe, used in monotherapy or combination therapy, on lipid balance parameters [3,7,8].

Po podaniu doustnym ezetimib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu metabolizowany do farmakologicznie aktywnego glukuronianu ezetymibu. Lek w dawce dobowej 10 mg może być przyjmowany przez pacjenta zarówno rano, jak i wieczorem. Nie wymaga przestrzegania zaleceń dietetycznych – jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie wpływa na biodostępność ezetymibu. Ponadto czynniki takie jak wiek, płeć lub rasa nie zmieniają farmakokinetyki leku. Modyfikacja dawkowania nie jest również wymagana u pacjentów z niewielkim upośledzeniem czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) lub niewielką bądź umiarkowaną dysfunkcją nerek. Lek nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg Child-Pugh). Testy czynnościowe wątroby zaleca się wykonać przed rozpoczęciem terapii skojarzonej ze statyną, ponieważ taki schemat terapeutyczny może zwiększać aktywność aminotransferaz (≥ 3 razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych) [3].

Ponieważ ezetimib nie moduluje aktywności cytochromu P-450, jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez CYP1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 lub N-acetylotransferazę, nie wywołuje istotnych klinicznie interakcji. Natomiast stosowany łącznie z fibratami może nasilać wydalanie cholesterolu do żółci i tworzenie kamieni żółciowych. U pacjentów stosujących lek przeciwzakrzepowy z grupy pochodnych kumaryny (np. warfaryna) lub fluindion, ezetimib może zwiększać wartość wskaźnika INR. Monitorowania wymagają również pacjenci stosujący równocześnie leki, które podlegają procesowi glukuronidacji ze względu na możliwe ryzyko interakcji [3].

Ezetymib jest lekiem dobrze tolerowanym. Działania niepożądane są zwykle łagodne i przemijające. W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii lekiem jest porównywalna z *placebo* [3].

Analiza przeprowadzona przez Hollingworth i wsp. wykazała, że w latach 2004-2015 zgłoszono w Australii 575 przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ezetymibu. Większość powikłań dotyczyła stosowania leku w monoterapii (456 przypadków), pozostałe zarejestrowano podczas terapii skojarzonej ze statynami. Najczęściej obserwowano dolegliwości mięśniowo-szkieletowe (ból mięśni, stawów) oraz objawy ze strony przewodu

pokarmowego (ból brzucha, biegunka, nudności) [9].

Wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy może wystąpić podczas monoterapii lub terapii skojarzonej ezetymibu ze statyną. Przeprowadzona przez Morrone i wsp. metaanaliza 18 randomizowanych badań klinicznych, oceniająca leczenie skojarzone statyną z ezetymibem *vs. placebo*, nie wykazała istotnych różnic w zakresie częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych pomiędzy badanymi grupami. Zazwyczaj zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych nie towarzyszą objawy kliniczne, a po przerwaniu leczenia parametry biochemiczne normalizują się [3,10].

Działaniem niepożądanym, który może wystąpić podczas leczenia ezetymibem jest także żółtaczką. Ritchie i wsp. opisali przypadek 49-letniej kobiety, przyjętej do szpitala z powodu bezbólowej żółtaczki, u której po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ezetymibem w monoterapii wystąpiło pogorszenie apetytu, spadek energii oraz świąd skóry. Pacjentka od kilku lat była leczona z powodu cukrzycy typu 2 (metformina), dny moczanowej (allopurinol), nadciśnienia tętniczego (furosemid, cilazapril) oraz migotania przedsionków (warfaryna, diltiazem). Badania laboratoryjne wykazały podwyższone wartości bilirubiny-648 $\mu\text{mol/l}$ oraz wskaźnika INR-7,1. U chorej wykluczono wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Odstawiono ezetimib, uzyskując obniżenie stężenia bilirubiny i ustąpienie objawów [11].

Podobne dolegliwości u 56-letniej pacjentki opisali Castellote i wsp. Chora była również hospitalizowana z powodu bezbólowej żółtaczki oraz świądu, które wystąpiły po 4 miesiącach leczenia ezetymibem, podawanym z bisoprololem oraz omeprazolem. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną aktywność AspAT (16,64 kat/L), AlAT (26,26 ukat/L), zwiększone stężenie gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) (1,15 ukat/L), ALP (1,9 ukat/L) oraz bilirubiny całkowitej (602 $\mu\text{mol/L}$). Wykluczono etiologię wirusową i immunologiczną dysfunkcji wątroby. Po odstawieniu ezetymibu, dolegliwości ustąpiły, a po 4 tygodniach uzyskano normalizację parametrów laboratoryjnych [12].

Zaburzenia czynności wątroby, mogą również wystąpić podczas leczenia skojarzonego ezetymibem ze statyną. Stolk i wsp. opisali dwa przypadki działań niepożądanych przebiegających pod postacią autoimmunologicznego i cholestatycznego zapalenia wątroby. Pierwszy stwierdzono u 52-letniej kobiety

leczonej pierwotnie atorwastatyną (40 mg/dobę), do której dołączono ezetymib w dawce 10 mg/dobę. Po kilku miesiącach terapii u pacjentki zaobserwowano spadek masy ciała oraz łagodną żółtaczkę. Odstawiono ezetymib na okres 3 tygodni. Ponowne włączenie leku skutkowało dalszą utratą masy ciała i pogorszeniem samopoczucia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wartości ALP (1345 IU/L), GGTP (1092 IU/L), bilirubiny (93 μ mol/l), AspAT (234 IU/L) oraz AlAT (179 IU/L). Rozszerzona diagnostyka wykluczyła zapalenie wątroby typu A, B oraz C. Po 4 miesiącach wykonano biopsję wątroby, która wykazała przewlekłe aktywne zapalenie, cholestazę, odkładanie złogów miedzi oraz włóknienie. Drugi przypadek dotyczył 58-letniego pacjenta leczonego z powodu hipercholesterolemii od 3 lat atorwastatyną (80 mg/dobę). Z powodu utrzymujących się podwyższonych wartości cholesterolu do terapii dołączono ezetymib (10 mg/dobę). Po dwóch miesiącach leczenia pacjent zgłosił bóle nadbrzusza, nudności oraz utratę masy ciała. Odstawiono leczenie hipolipemizujące. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wartości AlAT (575 IU/L), AspAT (420 IU/L), GGTP (251 IU/L), ALP (116 IU/L) oraz bilirubiny całkowitej (15 μ mol/L). Uzyskano prawidłowe wyniki badania wirusologicznego, natomiast pozytywny wynik przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim. Wykonano badanie histopatologiczne biopsji wątroby, które wykazało przewlekłe aktywne zapalenie, nacieki z eozynofilią oraz nasilone włóknienie. Po 3 miesiącach sterydoterapii doustnej uzyskano ustąpienie zgłaszanych dolegliwości oraz normalizację aktywności enzymów wątrobowych. W kontrolnym oznaczeniu przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim uzyskano wynik ujemny [13].

Przypadek wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby w przebiegu leczenia ezetymibem z atorwastatyną opisał również Heyningen. Pacjentką była 50-letnia kobieta, która została przyjęta do szpitala z powodu nudności, zgagi, wymiotów oraz bólów nadbrzusza. Chora była leczona z powodu przewlekłego limfocytowego zapalenia tarczycy (tyroksyna), choroby niedokrwiennej serca (diltiazem, furosemid, atenolol, nitraty), choroby zwyrodnieniowej stawów (diklofenak, paracetamol, ibuprofen). Pacjentka zadeklarowała spożywanie alkoholu w ilości jednej butelki wina na tydzień. Z powodu hiperlipidemii leczona była pierwotnie atorwastatyną (80 mg/dobę), jednak z powodu nieosiągnięcia docelowych wartości poziomu lipidów,

do leczenia dołączono ezetymib (10 mg/dobę). Po 12 tygodniach leczenia skojarzonego pacjentka zgłosiła się do szpitala z powodu wyżej opisanych objawów. Zakończono podawanie leków hipolipemizujących. Badanie histopatologiczne biopsji wątroby wykazało degenerację i apoptozę hepatocytów, nacieki z limfocytów, eozynofilią, komórek plazmatycznych i polimorficznych neutrofilii. Wyniki badań biochemicznych, immunologicznych oraz histopatologicznych sugerowały autoimmunologiczne zapalenie wątroby najprawdopodobniej wywołane ezetymibem. Parametry wątrobowe powróciły do normy po 8 tygodniach, umożliwiając włączenie do leczenia rosuvastatynę, która była dobrze tolerowana [14].

Poważne powikłania w przebiegu terapii ezetymibem zdarzają się stosunkowo rzadko. Zgłaszane są jednak przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia tym lekiem. Tutaj i wsp. opisali przypadek 70-letniej pacjentki, u której wystąpiła piorunująca niewydolność wątroby wymagająca pilnej transplantacji. Objawy rozwinęły się 10 tygodni po dołączeniu ezetymibu (10 mg/dobę) do simwastatyny (pierwotnie stosowanej w dawce 40 mg/dobę). Rutynowa kontrola laboratoryjna wykazała podwyższoną aktywność aminotransferaz (AspAT-459 U/L, AlAT-842 U/L). Odstawiono leki hipolipemizujące oraz lek przeciwdepresyjny – escitalopram. Kolejna kontrola wykazała dalszy wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AspAT-2981 U/L, AlAT-1951 U/L), którym towarzyszyła żółtaczką (bilirubina-21,6 mg/dl) oraz silne zmęczenie. Wykonano badania wirusologiczne, mikrobiologiczne oraz immunologiczne uzyskując prawidłowe wartości. Biopsja wątroby wykazała ogniska martwicy, cholestazę oraz nacieki zapalne. Pacjentkę zakwalifikowano do transplantacji wątroby [15].

Aktualna farmakoterapia wielu chorób przewlekłych opiera się na lekach, których stosowanie może wpływać na funkcje wątroby. Od lat znany jest udział wątroby w wielu procesach organizmu, szczególnie w metabolizmie leków. Duże rezerwy tego narządu sprawiają, że często nie jesteśmy w stanie uchwycić momentu, kiedy doszło do uszkodzenia wątroby. Dlatego tak ważna jest okresowa ocena stanu wątroby z wykorzystaniem badań wykrywających jej uszkodzenie w następstwie stosowanej farmakoterapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ 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/References

1. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.4>.
2. Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):224.
3. www.urpl.gov.pl
4. <https://livertox.nih.gov/Ezetimibe.htm>.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G i wsp. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiol Pol.* 2016;74:1234-318.
6. Banach M, Jankowski P, Józwiak J i wsp. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Lekarz POZ.* 2016;4(2):251-300.
7. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415-27.
8. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context.* 2018;9(7):212534.
9. Hollingworth SA, Ostino R, David MC, et al. Ezetimibe: Use, costs, and adverse events in Australia. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(1):40-6.
10. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012;223(2): 251-61.
11. Ritchie SR, Orr DW, Black PN. Severe jaundice following treatment with ezetimibe. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(6):572-3.
12. Castellote J, Ariza J, Rota R, et al. Serious drug-induced liver disease secondary to ezetimibe. *World J Gastroenterol.* 2008;14(32):5098-9.
13. Stolk MFJ, Becx MCJM, Kuypers KC, et al. Severe hepatic side effects. *Clin Gastroenterol H.* 2006;4:908-11.
14. Van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem.* 2005;42:402-4.
15. Tuteja S, Pysropoulos NT, Wolowich WR, et al. Simvastatin-ezetimibe-induced hepatic failure necessitating liver transplantation. *Pharmacotherapy.* 2008;14:1188-93.