

Skuteczność połączenia ezetymibu/simwastatyny w dawkach 10/40 mg w porównaniu z podwójną dawką statyny u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego incydentu wieńcowego: badanie INFORCE

J.P.D. Reckless¹, P. Henry², T. Pomykaj³, S.T. Lim⁴, R. Massaad⁵,
K. Vandormael⁵, A.O. Johnson-Levonas⁶, K. Lis⁶, P. Brudi⁷ i C. Allen⁶

¹Royal United Hospital, Bath, UK

²Hospital Lariboisiere, Paryż, Francja

³Städtisches Klinikum, Braunschweig, Niemcy

⁴National Heart Center, Singapur

⁵Merck Sharp & Dohme, Bruksela, Belgia

⁶Merck Research Laboratories, Rahway, Nowy Jork, USA

⁷Merck Schering-Plough, Whitehouse Station, Nowy Jork, USA

Przedrukowano za zgodą z: *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62: 539–554

Komentarz: Viljoen i wsp. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 518–520

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzonego preparatu ezetymibu/simwastatyny (Eze/Simva) w dawce 10/40 mg w porównaniu z podwójną dawką statyny, które włączano przy wypisie ze szpitala u pacjentów przyjmujących dotychczas statyny, a u których powodem hospitalizacji była diagnostyka epizodu wieńcowego.

Metody: Było to otwarte wieloośrodkowe badanie IV fazy, z randomizacją, prowadzone w układzie równoległym z grupą kontrolną, do którego zakwalifikowano 424 pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) hospitalizowanych z powodu ostrego epizodu wieńcowego. Pacjenci przyjmowali wcześniej statyny (przez ≥ 6 tygodni) w stałej dawce, której wartość można było podwoić zgodnie z zaleceniami producenta preparatu. W momencie wypisu ze szpitala pacjentów dzielono na grupy pod względem dawki/siły działania statyny (duża, średnia, mała) i przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grupy, która przyjmowała następnie podwojoną dawkę tego preparatu ($n = 211$) lub preparat Eze/Simva w dawce 10/40 mg ($n = 213$) przez 12 tygodni. Pierwszorzędową zmienną określającą skuteczność zastosowanego leczenia było stężenie frakcji cholesterolu o małej gęstości (LDL-C) wyrażone w wartościach bezwzględnych [mmol/l] w momencie zakończenia badania.

Adres do korespondencji: J.P.D. Reckless, Royal United Hospital, Bath, UK, tel. +44 (0) 1225 824527, faks +44 (0) 1225 824529, e-mail: mpsjldr@bath.ac.uk, john.reckless@ruh-bath.swest.nhs.uk

Tłumaczenie: Dr med. Monika Klimkowska

Blackwell Publishing Ltd. nie odpowiada za poprawność tłumaczenia.

Wyniki: Średnie wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL w punkcie wyjściowym wynosiły 2,48 mmol/l w grupie Eze/Simva i 2,31 mmol/l w grupie leczonej tylko statyną. W momencie zakończenia badania wartości najmniejszych kwadratów stężenia LDL-C wyniosły odpowiednio 1,74 mmol/l w grupie Eze/Simva i 2,22 mmol/l w grupie leczonej statyną; różnica pomiędzy grupami osiągnęła wartość znamioną statystycznie, rzędu -0,49 mmol/l ($p \leq 0,001$). Przyjmowanie skojarzonego preparatu Eze/Simva powodowało także znamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (-0,49 mmol/l), cholesterolu frakcji lipoprotein innych niż te o dużej gęstości [(nie-HDL); -0,53 mmol/l] oraz apolipoproteiny B (-0,14 mmol/l) w porównaniu z przyjmowaniem podwójnej dawki statyny ($p \leq 0,001$ dla wszystkich porównywanych wartości). Oba protokoły leczenia miały zbliżony wpływ na stężenia triglicerydów, białka C-reaktywnego i cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, high-density protein); porównania pomiędzy grupami przyniosły wartości nieznamienne ($p \geq 0,160$). U istotnie większej liczby pacjentów przyjmujących Eze/Simva stężenie cholesterolu frakcji LDL spadło do poniżej 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl; 86% pacjentów leczonych Eze/Simva vs. 72% osób leczonych podwójną dawką statyny), do poniżej 2,0 mmol/l (< 77 mg/dl; 70% vs. 42%) oraz do poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl; 60% vs. 13%) w porównaniu z grupą otrzymującą samą statynę ($p \leq 0,001$ dla wszystkich porównywanych wartości). Połączenie preparatów Eze/Simva było ogólnie dobrze tolerowane, a jego profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu samej statyny. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania zwyżki aktywności aminotransferaz wątrobowych do wartości równej przynajmniej 3-krotności górnej granicy przedziału wartości prawidłowych (ULN) ani zwyżki aktywności kinazy kreatynowej do wartości równej przynajmniej 10-krotności ULN.

Wnioski: W populacji pacjentów leczonych wcześniej statyną, których hospitalizowano w celu diagnostyki incydentu wieńcowego, leczenie skojarzonym preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg przez 12 tygodni powoduje większą normalizację lipemii niż podwojenie dawki przyjmowanej wcześniej statyny, z zachowaniem zbliżonego profilu bezpieczeństwa. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, supl. A: 1–20)

Słowa kluczowe: simwastatyna, ezetymib, ostry zespół wieńcowy, bezpieczeństwo leczenia

Co wiadomo?

We wcześniejszych badaniach wykazano, że skojarzone leczenie ezetymibem i simwastatyną, w postaci osobnych tabletek lub preparatu zawierającego obie substancje w jednej tabletkie, zmniejsza dodatkowo stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein*), a efekt ten jest silniejszy niż w przypadku leczenia tylko statyną w podwójnej dawce. Terapia skojarzona w populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub cukrzycą typu 2 nie wiąże się z dodatkowymi zagrożeniami i nie jest gorzej tolerowana przez pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Co nowego?

W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki badania mającego na celu ocenę skuteczności pre-

paratu skojarzonego zawierającego ezetymib/simwastatynę w dawkach 10/40 mg w normalizacji lipemii oraz analizę bezpieczeństwa zmiany dotychczasowego leczenia na preparat skojarzony lub podwojenia dawki statyny w populacji pacjentów wysokiego ryzyka, hospitalizowanych z powodu ostrego epizodu wieńcowego.

Wstęp

Optymalizacja stężenia cholesterolu frakcji LDL jest podstawowym celem interwencji terapeutycznych u pacjentów zagrożonych wystąpieniem epizodów wieńcowych [1, 2]. W połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (np. statyny) stanowią podstawowy lek z wyboru zmniejszający stężenie LDL-C. W prowadzonych wcześniej badaniach wśród pacjentów z dodatnim lub ujemnym

wywiadem w kierunku choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*) wykazano, że korzystny wpływ leczenia statynami na układ sercowo-naczyniowy jest wprost proporcjonalny do osiągniętego stopnia redukcji stężenia LDL-C [3–6]. Zgodnie z wnioskami wynikającymi z cytowanych badań poświęconych wczesnym wynikom leczenia, w ówczesnych wytycznych dotyczących normalizacji lipemii zalecano leczenie w celu osiągnięcia stężenia LDL-C rzędu 2,5 mmol/l (~100 mg/dl) lub nieco mniejszego w populacji pacjentów o największym stopniu zagrożenia rozwojem CHD [7]. W ramach badania HPS (*Heart Protection Study*) porównywano efekty leczenia standardową dawką simwastatyny (Simva) 40 mg/d. i placebo w populacji pacjentów wysokiego ryzyka, osób ze stabilną CHD, innymi chorobami układu naczyniowego (takimi jak schorzenia tętnic obwodowych lub tętnic szyjnych) lub cukrzycą typu 2. W 5. roku trwania badania odnotowano istotne zmniejszenie śmiertelności ze wszystkich przyczyn oraz rzadsze występowanie głównych punktów końcowych badania dotyczących układu sercowo-naczyniowego [choroby tętnic obwodowych, zawału serca (MI, *myocardial infarction*), rewaskularyzacji mięśnia sercowego i udaru mózgu] wśród pacjentów leczonych simwastatyną w populacji ogólnej oraz we wszystkich podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie wcześniejszego wywiadu chorobowego [8]. Stratyfikacja wyników pod względem początkowych wartości stężenia LDL-C u badanych pacjentów wykazała istotne korzyści leczenia we wszystkich wyodrębnionych grupach, w tym także wśród pacjentów, u których początkowe stężenie cholesterolu frakcji LDL było dużo mniejsze niż 2,5 mmol/l, co według ówczesnych wytycznych uznawano za cel terapii.

Wyniki HPS oraz innych badań poświęconych profilaktyce wtórnej jednoznacznie dowodzą znaczenia wysokodawkowej terapii statynami w celu zmniejszenia stężeń cholesterolu frakcji LDL u chorych na stabilną CHD i/lub chorobami, których stopień ryzyka jest równoważny CHD (miażdżycy tętnic obwodowych, tętnic szyjnych lub cukrzyca typu 2) [8–10]. Celem prowadzonych obecnie badań jest ocena i porównanie skuteczności leczenia statynami w dużych i średnich dawkach u pacjentów z ostrymi epizodami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*). Jak wiadomo, chorzy z ACS są obciążeni szczególnie dużym ryzykiem nawrotów epizodów niedokrwienia lub zgonu w krótkim czasie po wystąpieniu ostrego epizodu wieńcowego. Do badania PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy/Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) zakwalifikowano

pacjentów z epizodami ACS, których losowo przydzielano przed upływem 10. dnia od wystąpienia epizodu wieńcowego do grupy leczonej atorwastatyną w dawce 80 mg/d. lub do grupy otrzymującej prawastatynę w dawce 40 mg/d. [11]. Celem tego badania było określenie, czy intensywne leczenie zmniejszające stężenie cholesterolu frakcji LDL do wartości około 1,8 mmol/l (70 mg/dl) jest bardziej korzystne dla układu sercowo-naczyniowego niż standardowa terapia zmniejszająca stężenie LDL-C do wartości maksymalnie 2,5 mmol/l. Po 2 latach trwania badania złożony pierwotny punkt końcowy (tzn. zgon z jakiegokolwiek powodu, MI, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, konieczność wykonania zabiegu rewaskularyzacji mięśnia sercowego lub udaru mózgu) osiągnęło znacznie mniej pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną. Interesujący jest fakt, że korzystny efekt zaobserwowano już po 30 dniach od rozpoczęcia leczenia i utrzymywał się on w czasie trwania badania [12]. Wyniki PROVE IT-TIMI 22 oraz innych badań dowodzą więc korzyści szybko wdrożonego, intensywnego i długotrwałego leczenia obniżającego stężenie cholesterolu frakcji LDL z użyciem statyn u chorych z ACS [13–17].

Powyższe obserwacje skłoniły amerykańskie organizacje eksperckie, w tym *National Cholesterol Treatment Program*, do zmiany dotychczasowych zaleceń. Obecnie zalecanym celem leczenia hipolipemizującego jest osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,5 mmol/l (< ~100 mg/dl) u wszystkich pacjentów z czynnikami ryzyka lub opcjonalnie poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) u pacjentów z epizodami CHD w wywiadzie (tzn. ze stabilną chorobą wieńcową lub ACS) i/lub obciążonych innymi schorzeniami stanowiącymi czynniki ryzyka porównywalne do CHD [18, 19]. Według najnowszych, opublikowanych w grudniu 2005 roku, wytycznych *Joint British Societies* celem leczenia hipolipemizującego jest osiągnięcie wartości stężenia LDL-C poniżej 2,0 mmol/l (< 77 mg/dl) u wszystkich pacjentów obciążonych dużym ryzykiem [2]. Z kolei w wytycznych *Fourth European Joint Task Force*, opublikowane w 2007 roku, zaleca się osiągnięcie stężenia LDL-C poniżej 2,5 mmol/l (< ~100 mg/dl) u wszystkich pacjentów wysokiego ryzyka, przy czym, jeżeli jest to możliwe, opcjonalnym celem leczenia jest osiągnięcie wartości poniżej 2,0 mmol/l (< 77 mg/dl) [20].

Mimo obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia i opartych na dowodach naukowych oraz mimo dostępności bezpiecznych i skutecznych preparatów leczniczych, zalecane docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL są rzadko osiąganane [21, 22].

W Stanach Zjednoczonych tylko u 60% pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem udaje się osiągnąć stężenie LDL-C poniżej 2,5 mmol/l, a tylko u 20% wartość ta spada poniżej 1,8 mmol/l [23]. Opublikowane niedawno wyniki europejskiego badania dowodzą z kolei, że prawie 60% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nie osiąga zakładanych celów leczenia hipolipemizującego, wdrażanego w zakładach podstawowej opieki medycznej [24]. W efekcie u znacznej liczby osób ze stabilną lub ostrą CHD nadal stwierdza się wysokie ryzyko zachorowania lub zgonu z powodu incydentu wieńcowego. Ponadto, u wielu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka osiągnięcie najbardziej rygorystycznych założeń farmakoterapii hipolipemizującej w postaci redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,0 mmol/l i poniżej 1,8 mmol/l wymaga zmniejszenia aktualnego stężenia tej frakcji lipidów o przynajmniej 50% [23, 25], a tylko największe dawki najsilniej działających statyn mogą zmniejszyć stężenie LDL-C w tym stopniu [23, 26]. Niestety, stosowanie tak dużych dawek statyn wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych ze strony układu mięśniowego lub wątroby, które zwykle są rzadkie i mają charakter przejściowy [27]. Konieczne jest więc znalezienie alternatywnych sposobów leczenia lub opracowanie metod terapii skojarzonej, których bezpieczeństwo stosowania i dobra tolerancja wypełniłyby lukę w terapii zmniejszającej stężenie LDL-C u pacjentów obciążonych największym ryzykiem wystąpienia epizodów choroby [28].

Ezetymib (Eze) jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy leków zmniejszających stężenie LDL-C, które blokują w jelicie cienkim wychwyt cholesterolu pochodzącego z diety i żółci, bez wpływu na wchłanianie triglicerydów (TG) i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [29, 30]. Jak wykazano, monoterapia ezetymibem w dawce 10 mg zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL-C o prawie 17% [31–33]. Skojarzone leczenie ezetymibem i statyną skutkuje jeszcze większym spadkiem stężenia LDL-C niż w przypadku zastosowania monoterapii każdym z wymienionych wcześniej leków, ponieważ ich mechanizmy działania (tzn. hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelitach i hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie) wzajemnie się uzupełniają. Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C w trakcie leczenia Eze skojarzonym ze statyną (o 18–25%) jest istotnie większy niż efekt działania podwojonej dawki samej statyny, która zmniejsza stężenie tej frakcji lipidów o 6% [34–41].

Preparat zawierający w pojedynczej tabletkie 10 mg ezetymibu oraz różne dawki simwastatyny (10, 20, 40 lub 80 mg) jest w wielu krajach na świecie

zarejestrowany w leczeniu hipercholesterolemii [42]. Jak wykazano, Eze/Simva w dawkach 10/40 mg powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C rzędu 55% [39, 41]. Efekt ten, uzyskiwany podczas leczenia Eze/Simva w dawkach 10/40 mg, jest co najmniej równy efektowi monoterapii dużymi dawkami statyn [25]. We wcześniejszych badaniach potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Eze/Simva lub leczenia skojarzonego ezetymibem i simwastatyną w całym zakresie dostępnych dawek i we wszystkich badanych populacjach pacjentów, w tym u chorych na pierwotną hipercholesterolemię, hiperlipidemię złożoną, cukrzycę typu 2, stabilną CHD i ACS [39–41, 43–48]. Wyniki opublikowanych ostatnio badań prowadzonych w populacji chorych ze stabilną CHD i z cukrzycą typu 2 dowodzą, że zmiana leczenia na Eze/Simva powoduje silniejszą redukcję stężenia LDL-C niż podwojenie początkowej dawki statyny [49–51]. W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki części badania klinicznego prowadzonego w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego epizodu wieńcowego (*Recent Coronary Event Study*). Celem badania była ocena skuteczności regulacji lipemii oraz profilu bezpieczeństwa u pacjentów z grupy dużego ryzyka, hospitalizowanych z powodu ostrego incydentu wieńcowego, którym zalecono zmianę dotychczasowej terapii statyną na preparat Eze/Simva w dawce 10/40 mg lub podwojenie dawki statyny.

Metody

Grupa badana

Do badania kwalifikowano mężczyzn i kobiety (w wieku ≥ 18 lat) przyjętych do szpitala w celu diagnostyki epizodu wieńcowego, którzy przed badaniem przesiewowym/randomizacją do badania (wizyta 1.) przez przynajmniej 6 tygodni przyjmowali stałą dawkę jednego z poniższych preparatów: atorwastatyny (10, 20 lub 40 mg), fluwastatyny (20 lub 40 mg), lowastatyny (10 lub 20 mg), prawastatyny (10 lub 20 mg), rosuwastatyny (10 lub 20 mg) bądź simwastatyny (10, 20 lub 40 mg). Do badania mogli także zostać włączeni pacjenci, w przypadku których do 3 dni przed wizytą 1. zmieniono dawkę lub preparat statyny. Jako incydent wieńcowy definiowano wystąpienie u pacjentów podczas hospitalizacji jednego lub kilku spośród wymienionych niżej objawów lub zaburzeń: niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, zwiększone stężenie troponiny po MI lub wahania aktywności izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK, *creatinine kinase*) po przebytym zawale serca. Ponadto, aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST)

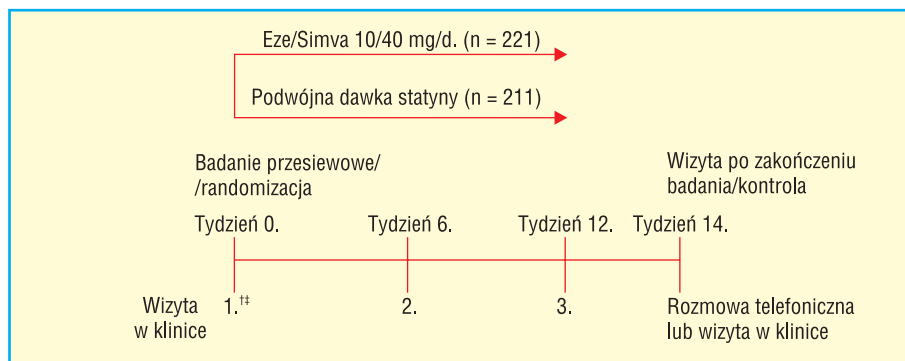
nie mogła przekroczyć poziomu równego 2-krotnej górnej wartości przedziału referencyjnego, a u pacjentów nie mogły występować czynne schorzenia wątroby. W momencie kwalifikacji stężenie TG na czczo musiało wynosić poniżej 4,0 mmol/l, tak aby wartość stężenia cholesterolu frakcji LDL można było wyliczyć ze wzoru Friedewalda i wsp. [52]. Pacjentki w wieku rozrodczym mogły wziąć udział w badaniu tylko wówczas, jeżeli wynik testu ciążyowego był ujemny, a prowadzący badanie uznawali, że zajście przez nie w ciążę jest bardzo nieprawdopodobne.

Główne kryteria wykluczające z udziału w badaniu to: zastoinowa niewydolność serca III lub IV klasy według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), źle kontrolowana (stężenie hemoglobiny $A_{1c} > 9,0\%$) lub nowo wykryta (przed upływem 3 miesięcy) cukrzyca typu 1 lub 2, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg lub rozkurczowe > 100 mm Hg), niekontrolowane schorzenie endokrynologiczne lub metaboliczne o znanym wpływie na stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy, to znaczy stanowiące przyczynę hiperlipidemii lub hipercholesterolemii wtórnej, w tym niedoczynność tarczycy (stężenie TSH powyżej górnej granicy przedziału wartości prawidłowych), zaburzenia czynnościowe nerek (stężenie kreatyniny ≥ 177 mmol/l) lub zespół nerczycowy, spożywanie alkoholu w ilości ponad 14 drinków w tygodniu, nowotwór złośliwy rozpoznany przed upływem 5 lat (z wykluczeniem pacjentów klinicznie wyleczonych, u których przewidywane przeżycie nie różni się od stwierdzanego w populacji ogólnej), jakiegokolwiek schorzenie lub stan, które zdaniem prowadzącego badanie mogło utrudnić jego przebieg lub uniemożliwić udział w nim pacjentowi, a także aktualne leczenie preparatami, których nie można stosować równocześnie z preparatami badanymi (tzn. lekami immunosupresyjnymi, kortykosteroidami lub silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4).

Pacjenci mogli zostać wykluczeni z badania (w trakcie jego trwania) z określonych wcześniej powodów: dodatni wynik testu ciążyowego, wzrost aktywności ALT i AST do maksymalnie 3-krotności przedziału wartości prawidłowych (ULN, *upper normal limit*) w 2 kolejnych oznaczeniach, wzrost aktywności CK maksymalnie do 5–10-krotności ULN oraz występowanie objawów podmiotowych ze strony mięśni szkieletowych, stwierdzenie działań niepożądanych istotnych klinicznie lub o znacznym nasileniu w badaniach laboratoryjnych, a także wystąpienie jakichkolwiek innych poważnych działań niepożądanych.

Model badania

Prezentowane badanie było wielośrodkowym, otwartym badaniem IV fazy, prowadzonym w układzie równoległym z grupą kontrolną otrzymującą również preparat leczniczy. Trwało od stycznia 2005 do czerwca 2007 roku zgodnie z zasadami dobrej praktyki (*Good Clinical Research Practice*) w 48 ośrodkach i 14 krajach (Australii, Austrii, Belgii, Chile, Chorwacji, Francji, Niemczech, Hongkongu, Włoszech, Jordanii, Malezji, Singapurze, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii). Protokół niniejszego badania (*Merck-Schering Plough Protocol 808; NCT00132717*) został zaakceptowany przez komisję etyki w każdej z instytucji biorących w nim udział. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu przed podjęciem jakichkolwiek procedur z nim związanych. Rozkład wizyt pacjentów w ośrodkach klinicznych był następujący: tydzień 1. (wizyta 1. — badania przesiewowe/randomizacja), tydzień 6. (wizyta 2. — ocena skuteczności i bezpieczeństwa po leczeniu) i tydzień 12. (wizyta 3. — ocena skuteczności i bezpieczeństwa po leczeniu) (ryc. 1). Badania przesiewowe/randomizacja (wizyta 1.) odbywały się w momencie wypisu pacjenta ze szpitala. Zgodnie z protokołem, chorzy mogli zostać wypisani i opuścić szpital, a następnie wrócić do kliniki przed upływem tygodnia od daty wypisu w celu ukończenia procedur przewidzianych w protokole wizyty 1. Podczas wizyty 1., po zakwalifikowaniu do udziału w badaniu, pacjentów losowo przydzielano do grupy leczonej preparatem Eze/Simva w dawkach 10/40 mg lub do grupy, która otrzymywała raz dziennie podwójną dawkę statyny; liczebność obu grup była zbliżona. Badanie prowadzono w układzie otwartym i trwało ono 12 tygodni. Aby uniknąć błędów związanego z przydziałem pacjentów kwalifikowanych do badania otwartego do danej grupy, randomizacji dokonywano za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Siła działania preparatu statyny przyjmowanego w czasie hospitalizacji mogła wpływać na wartość stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów w punkcie końcowym badania, dokonano więc centralnego podziału zakwalifikowanych pacjentów na 3 grupy w zależności od rodzaju przyjmowanego preparatu statyny i jego dawki, tak aby zachować równowagę pomiędzy poszczególnymi wyznaczonymi podgrupami. Pacjentów podzielono na następujące podgrupy: grupa leczona statynami o małej sile działania (fluwastatyna w dawce 20 lub 40 mg, lowastatyna w dawce 10 lub 20 mg, prawastatyna w dawce 10 lub 20 mg, simwastatyna w dawce 10 mg), osoby leczone statynami o średniej sile działania (atorwastatyna w dawce 10 mg, simwastatyna w dawce



Rycina 1. Schemat przedstawiający układ badania; †Podczas wizyty przesiewowej prowadzący analizował wywiad chorobowy pacjenta oraz wartość przyjmowanej dawki statyny i rodzaj preparatu. Pobierano krew pacjenta do badania oceniającego możliwość jego udziału w badaniu. Możliwość przeprowadzenia randomizacji oceniano na podstawie wyników badań hematologicznych (stężenie HbA_{1c} ≤ 9% u chorych na cukrzycę typu 2) i biochemicznych [aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT)/aminotransferazy asparaginianowej (AST) ≤ 2 × ULN] oraz stężenie triglicerydów poniżej 4,00 mmol/l; *W czasie wizyty 1., po stwierdzeniu, że pacjent może zostać zakwalifikowany do udziału w badaniu, dokonywano jawnego losowego przydziału do grupy leczonej preparatem skojarzonym ezetymibu/simwastatyny (Eze/Simva) w dawkach 10/40 mg lub do grupy otrzymującej podwójną dawkę statyny. Pobierano krew do oznaczenia parametrów lipidemii w punkcie wyjściowym badania: stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz HDL, cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz apolipoproteiny B; ULN (*upper limit of normal*) — górna granica przedziału wartości prawidłowych

20 mg) oraz chorzy leczeni silnie działającymi preparatami statyn (atorwastatyna w dawce 20 lub 40 mg, rosuwastatyna w dawce 10 lub 20 mg, simwastatyna w dawce 40 mg). Parametr oceniający stosowanie się pacjentów do zasad farmakoterapii, wyrażany w procentach, definiowano jako (liczbę dni leczenia, podczas których pacjenci przestrzegali jego zasad/liczbę dni od daty randomizacji do ostatniego dnia leczenia) × 100. Kontrolna rozmowa telefoniczna z pacjentem lub jego wizyta w klinice po zakończeniu badania odbywały się po 14 dniach od przyjęcia ostatniej dawki leku przewidzianej protokołem badania (tydzień 14.), jeżeli było to konieczne, to znaczy jeżeli u pacjenta wystąpiły poważne działania niepożądane lub stwierdzono klinicznie istotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub mięśni szkieletowych. Postępowanie to miało na celu zgromadzenie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Ocena skuteczności leczenia

Pierwszorzędową zmienną określającą skuteczność leczenia była wartość całkowitego stężenia cholesterolu frakcji LDL [mmol/l], jaką oznaczono w punkcie końcowym badania. Za wartość zmiennej w punkcie końcowym uznawano wynik ostatniego pomiaru lipidemii w okresie 12 tygodni czynnej terapii w układzie otwartym po wykonaniu pierwszego oznaczenia. Do wstępnie zdefiniowanych drugorzędowych zmiennych określających

skuteczność leczenia należały wartości niższych parametrów oznaczone w punkcie końcowym badania: stężenie cholesterolu całkowitego [(TC, *total cholesterol*), kluczowy drugorzędowy punkt końcowy], stężenie triglicerydów, stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*), stężenie cholesterolu we wszystkich frakcjach oprócz HDL (nie-HDL), stosunek stężeń frakcji LDL/HDL i TC/HDL oraz stężenie apolipoproteiny B (apo). Za zmienne precyzujące skuteczność leczenia uznawano bezwzględne stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz odsetki pacjentów w każdej z wyznaczonych grup, u których stężenie LDL-C osiągnęło wartość poniżej 2,5 mmol/l (< ~ 100 mg/dl), poniżej 2,0 mmol/l (< 77 mg/dl, w analizie *post hoc*) lub poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) w punkcie końcowym badania.

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia

Bezpieczeństwo i tolerancję leczenia oceniano, analizując zgłoszenia pacjentów o występowaniu działań niepożądanych, uwagi i pomiary dokonywane przez prowadzących badanie, a także wyniki różnych badań laboratoryjnych, w tym badań krwi chorych. Prowadzący badanie określali stopień natężenia odnotowywanych działań niepożądanych (mały, średni, duży lub zagrażający życiu) oraz potencjalny związek pomiędzy ich wystąpieniem a przyjmowaniem badanego leku (zupełnie bez związku, zależność raczej niemożliwa, zależność możliwa,

zależność prawdopodobna lub zależność całkowita). Kluczowymi zmiennymi określającymi bezpieczeństwo terapii były: częstość występowania jakichkolwiek klinicznie lub laboratoryjnie uchwytanych działań niepożądanych, występowanie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, występowanie poważnych działań niepożądanych lub zakończenie udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wstępnie przyjęto, że analiza będzie dotyczyć działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, ze strony pęcherzyka żółciowego, reakcji alergicznych lub występowania wysypki, działań niepożądanych związanych z rozwojem zapalenia wątroby, a także częstości występowania klinicznie istotnych wzrostów aktywności ALT i AST do wartości wyższej niż 3-krotność ULN lub zwyżek aktywności CK do wartości mieszczących się w przedziale 5–10-krotności ULN lub do wartości powyżej 10-krotności, co definiowano jako miopatię, jeżeli towarzyszyły temu objawy podmiotowe o etiologii niemożliwej do wyjaśnienia na przykład wysiłkiem fizycznym lub urazem.

Badania laboratoryjne

Wszystkie oznaczenia wykonano w próbkach krwi pobranych od pacjentów na czczo. Badania przeprowadzano w certyfikowanym laboratorium centralnym (MRLI, Bruksela, Belgia), zgodnie ze standardami określonymi przez *National Heart Lung and Blood Institute* oraz *Centers for Disease Control and Prevention* [53]. Stężenia TC, TG i cholesterolu frakcji HDL oznaczane ilościowo metodą enzymatyczną przy użyciu aparatu Hitachi 747 (*Roche Diagnostics Corporation*, Indianapolis, IN). Stężenie LDL-C wyznaczano według wzoru Friedewalda i wsp. [52]: $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2,2)$. Jeżeli oznaczone stężenie TG wynosiło przynajmniej 4,5 mmol/l, próbki krwi poddawano ultrawiroowaniu w celu oznaczenia stężenia LDL-C metodą enzymatyczną po usunięciu lipoprotein zawierających apo B poprzez wytrącanie z dodatkiem heparyny i chlorku magnezu [54, 55]. Stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL wyznaczano, odejmując od stężenia cholesterolu całkowitego wartość stężenia HDL-C. Stężenie apo B wyznaczano metodą radioimmunoenzymatyczną.

Analiza statystyczna

Aby wykryć różnicę średnich stężeń LDL-C wynoszącą 0,26 mmol/l pomiędzy obiema grupami w punkcie końcowym badania z siłą 95% i przy poziomie istotności wynoszącym 0,05 (w obu ramionach badania), przyjmując resztkowe odchylenie standardowe na poziomie 0,72 mmol/l według modelu ANCOVA, wymagane było włączenie do bada-

nia 410 pacjentów (po 205 w każdej z grup). Pierwszorzędowa analiza skuteczności leczenia zakładała ocenę wszystkich danych, w tym dotyczących osób, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę leku otrzymanego po randomizacji, u których profil lipemii oznaczono w punkcie wyjściowym badania i przynajmniej raz po rozpoczęciu leczenia przewidzianego protokołem badania.

Wartości stężeń LDL-C w punkcie końcowym (zmienna pierwszorzędowa) oraz inne parametry określające skuteczność leczenia oceniano, dokonując analizy kowariancji (ANCOVA), przyjmując jako zmienne towarzyszące ośrodek badawczy, przynależność do podgrupy wyznaczonej *a priori* (tercyle w zależności od siły działania danego preparatu statyny i jego dawki) oraz początkowe wartości stężeń lipidów (wyznaczone w czasie wizyty 1.). Stężenia TG i CRP analizowano metodą nieparametryczną w modelu ANCOVA, ponieważ wartości tych parametrów nie miały rozkładu normalnego. Analizę jedynej zmiennej drugorzędowej dotyczącej skuteczności leczenia i związanej z hipotezą badawczą (stężenie TC w punkcie końcowym) przeprowadzano pod warunkiem, że jedyny główny punkt końcowy (LDL-C) osiągnął znamienność na poziomie 0,05. Inne punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia, które nie były związane z hipotezą badawczą, uznawano za zmienne precyzujące i w związku z tym nie stosowano poprawek dla wielokrotności porównań.

Jednolitość efektu leczenia w wyznaczonych podgrupach oceniano, uwzględniając następujące dane: przynależność do podgrupy (leczenie statyną o małej, średniej lub dużej sile działania), wiek pacjenta (< 65 vs. ≥ 65 lat), płeć (mężczyzna, kobieta), przynależność rasowa (rasa biała, nie-biała), wyjściowe stężenie LDL-C (< 3,00 vs. ≥ 3,00 mmol/l), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) (< 30 vs. ≥ 30 kg/m²), rozpoznane nadciśnienie tętnicze (tak, nie), wcześniejsza hospitalizacja (tak, nie) oraz powód hospitalizacji (MI, dławica piersiowa, inne). Interakcje wynik leczenia–podgrupa badano dla predefiniowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na siłę działania statyny, płeć, wiek i rasę w modelu ANCOVA, przyjmując alfa równe 0,100, z uwzględnieniem rodzaju interakcji. Aby zmniejszyć ryzyko błędu pierwszego rodzaju, który mógłby powstać podczas wielokrotnych analiz, nie przeprowadzano formalnych badań interakcji w pozostałych wyznaczonych podgrupach.

Średnią wartość zmiany stężenia LDL-C (w porównaniu z wartością wyjściową) w tygodniu 6., 12. i w momencie zakończenia badania analizowano *post hoc* na modelu ANCOVA, stosowanym dla zmiennej pierwszorzędowej, oceniając jednak tym razem

zmianę w stosunku do wartości wyjściowej. Aby ułatwić ocenę ilościową efektów leczenia zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami redukcji odsetkowej, wyliczano *post hoc* odsetek średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej według następującego równania: (średnie stężenie lipidów w punkcie końcowym badania/średnie stężenie początkowe lipidów - 1) × 100. Metodę regresji logistycznej stosowano do oceny odsetka pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie LDL-C poniżej 2,5, poniżej 2,0 lub poniżej 1,8 mmol/l.

Analizą bezpieczeństwa i tolerancji leczenia objęto dane dotyczące wszystkich leczonych pacjentów, w tym wszystkich losowo włączonych do badania chorych, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku w ramach badania otwartego. Różnice w zakresie częstości występowania wstępnie zdefiniowanych działań niepożądanych (tzn. odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem, nasilone działania niepożądane lub odsetek pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu ze względu na działania niepożądane) pomiędzy grupami oraz wielkość populacji pacjentów, u których wystąpiły poszczególne rodzaje działań niepożądanych, to znaczy ze strony przewodu pokarmowego, pęcherzyka żółciowego, związanych z zapaleniem wątroby, reakcji alergicznych lub wysypki, a także klinicznie istotne wzrosty aktywności ALT i AST (w pojedynczym i w kolejnych oznaczeniach zwyżki ≥ 3-krotności ULN) lub CK (≥ 10-krotności ULN) oceniano dokładnym testem Fishera.

Wyniki

W momencie wypisu ze szpitala badania przesiewowe do randomizacji wykonano ogółem u 461 pacjentów, z których 424 przydzielono losowo (w równych proporcjach) do grupy przyjmującej raz dziennie preparat Eze/Simva w dawkach 10/40 mg (n = 213) lub do grupy leczonej podwojną dawką przyjmowanej dotychczas statyny (n = 211). Z udziału w badaniu wykluczono 37 chorych z następujących powodów: niespełnienie wymogów protokołu badania (n = 24), wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 5), odstępstwo od wymogów protokołu badania (n = 7) oraz występowanie klinicznie jawnych działań niepożądanych w momencie wykonywania badań przesiewowych/randomizacji (wizyta 1.) (n = 1). Spośród losowo włączonych pacjentów 190 osób (89%) z grupy leczonej Eze/Simva i 180 osób (85%) z grupy otrzymującej samą statynę ukończyło trwające 12 tygodni leczenie przewidziane protokołem badania otwartego. Ogółem 54 losowo włączonych

pacjentów zakończyło udział w badaniu przed upływem 12 tygodni ze względu na występowanie klinicznie jawnych działań niepożądanych (n = 25), nieprzestrzeganie zasad wymaganych protokołem badania (n = 8), występowanie działań niepożądanych stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych (n = 2) lub z innych przyczyn, na przykład niezgłoszenie się na badania kontrolne lub wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 19).

Pomiędzy dwiema badanymi grupami w punkcie wyjściowym badania nie stwierdzono ważnych klinicznie różnic pod względem danych demograficznych, antropometrycznych lub przebiegu choroby (tab. 1). Większość uczestników badania była rasy białej (85%), płci męskiej (80%), a około połowa badanych nie ukończyła 65. roku życia. Większość pacjentów przyjmowała w momencie randomizacji statyny silnie (48%) lub średnio silnie działające (35%) (tab. 2). Początkowe profile lipemii, schorzenia towarzyszące i dodatkowo przyjmowane leki ogólnie nie różniły się pomiędzy badanymi grupami (tab. 2 i 3). Jedynym uchwytym wyjątkiem było tutaj stwierdzenie, że w grupie leczonej Eze/Simva średnie stężenie LDL-C w punkcie wyjściowym było nieco większe niż w grupie przyjmującej podwójną dawkę statyny. Z pierwszorzędowej analizy skuteczności wykluczono ogółem 28 pacjentów (7%; 12 osób przyjmujących Eze/Simva i 16 osób leczonych tylko statyną). Powodem było wystąpienie klinicznie (n = 9) lub laboratoryjnie (n = 2) uchwytym działań niepożądanych, brak wyniku oznaczenia stężenia LDL-C w punkcie wyjściowym (n = 7) lub inne zdarzenia (n = 10), w tym na przykład wycofanie zgody na udział w badaniu lub niezgłoszenie się na kontrolę. Średnie odsetki pacjentów przestrzegających przewidzianych protokołem zasad badania były zbliżone w obu grupach (97,2% w grupie leczonej Eze/Simva *vs.* 96,9% w grupie otrzymującej tylko statynę). Porównywalny był także średni zakres ekspozycji na lek (78,6 dnia w grupie Eze/Simva i 80,0 dni w grupie leczonej podwójną dawką statyny).

Skuteczność

Wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu incydentu wieńcowego, którzy przed przyjęciem przyjmowali statynę, leczenie preparatem skojarzonym Eze/Simva w dawkach 10/40 mg spowodowało zmniejszenie stężenia LDL-C o wartość najmniejszego kwadratu średniej, wynoszącą 0,66 mmol/l (z 2,48 do 1,74 mmol/l), w porównaniu z 0,17 mmol/l (z 2,31 do 2,22 mmol/l) w grupie przyjmującej podwójną dawkę statyny (ryc. 2 i 3, tab. 3). Różnica wartości najmniejszego kwadratu stężenia LDL-C

Tabela 1. Dane demograficzne i antropometryczne badanych pacjentów

	Eze/Simva 10/40 mg (n = 213)	Podwójna dawka statyny (n = 211)
Wiek (lata)		
Średnia (SD)	62,7 (10,6)	63,4 (11,1)
Zakres	32–85	36–90
Liczba pacjentów (%) ≥ 65 lat	108 (50,7%)	100 (47,4%)
Liczba (%) kobiet	43 (20,2%)	41 (19,4%)
Przynależność rasowa		
Rasa biała	182 (85,4%)	178 (84,4%)
Rasa czarna	2 (0,9%)	3 (1,4%)
Rasa żółta	24 (11,3%)	24 (11,4%)
Inne	5 (2,3%)	6 (2,8%)
Palenie tytoniu	44 (20,7%)	41 (19,4%)
Masa ciała [kg]; średnia (SD)	80,4 (15,6)	83,5 (15,6)
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]; średnia (SD)	27,8 (5,0)	28,4 (4,2)
Czas trwania obecnej hospitalizacji (dni); średnia (SD)	7,3 (5,6)	7,8 (6,2)
Liczba (%) pacjentów z wcześniejszym wywiadem chorobowym		
Nadciśnienie tętnicze	147 (69,0%)	149 (70,6%)
Cukrzyca typu 2	59 (27,7%)	55 (26,1%)
Wcześniejsza hospitalizacja z powodu incydentu wieńcowego	57 (26,8%)	56 (26,5%)

Tabela 2. Monoterapia statynami i farmakoterapia innych schorzeń w badanych grupach

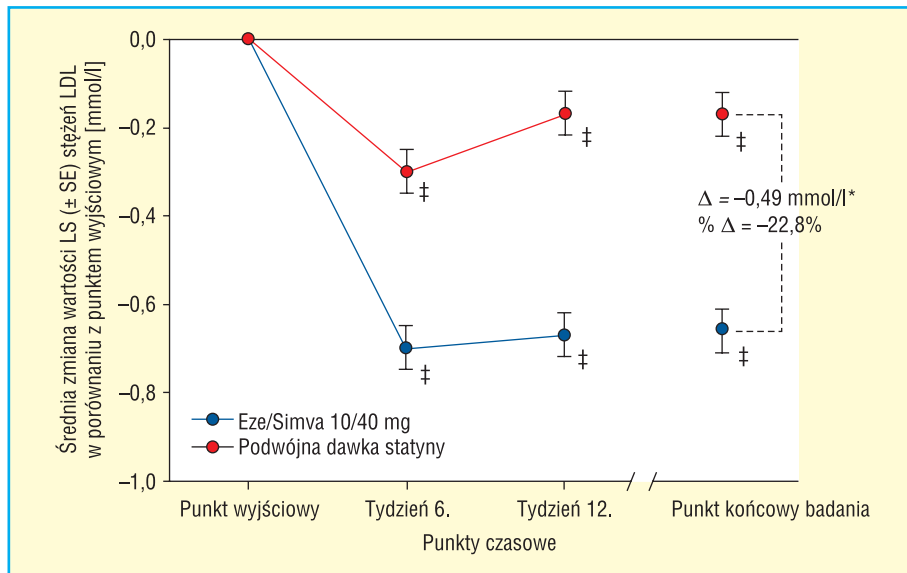
	Eze/Simva 10/40 mg (n = 213)	Podwójna dawka statyny (n = 211)
Liczba (%) pacjentów w podgrupie		
Statyna o słabej sile działania (podgrupa 1)	36 (16,9%)	36 (17,1%)
Statyna o średniej sile działania (podgrupa 2)	74 (34,7%)	74 (35,1%)
Statyna silnie działająca (podgrupa 3)	103 (48,4%)	101 (47,9%)
Liczba (%) pacjentów w podgrupie 1 stosujących monoterapię następującymi statynami		
Fluwastatyna 40 mg	3 (1,4)	3 (1,4)
Lowastatyna 20 mg	6 (2,8)	7 (3,3)
Prawastatyna 10 mg	1 (0,5)	1 (0,5)
Prawastatyna 20 mg	10 (4,7)	9 (4,3)
Simwastatyna 10 mg	16 (7,5)	16 (7,6)
Liczba (%) pacjentów w podgrupie 2 stosujących monoterapię następującymi statynami		
Atorwastatyna 10 mg	17 (8,0)	19 (9,0)
Simwastatyna 20 mg	57 (26,8)	55 (26,1)
Liczba (%) pacjentów w podgrupie 3 stosujących monoterapię następującymi statynami		
Atorwastatyna 20 mg	35 (16,4)	26 (12,3)
Atorwastatyna 40 mg	25 (11,7)	19 (9,0)
Rosuwastatyna 10 mg	1 (0,5)	7 (3,3)
Rosuwastatyna 20 mg	2 (0,9)	1 (0,5)
Simwastatyna 40 mg	40 (18,8)	48 (22,7)
Leczenie innych schorzeń		
Leki przeciwcukrzycowe	50 (23,5)	53 (25,1)
Leki przeciwzakrzepowe	195 (91,5)	189 (89,6)
Leki przeciwnadciśnieniowe*	206 (96,7)	207 (98,1)
Leki nasercowe†	110 (51,6)	107 (50,7)
Leki rozszerzające naczynia obwodowe	1 (0,5)	6 (2,8)
Leki wazoprotekcyjne	1 (0,5)	1 (0,5)

*Do tej kategorii zaliczono leki działające na układ renina–angiotensyna–aldosteron, antagonistów wapnia oraz leki moczopędne; †Do tej kategorii zaliczono glikozydy nasercowe, leki przeciwytrzymne klasy I i III, leki rozszerzające naczynia stosowane w schorzeniach serca oraz inne preparaty nasercowe

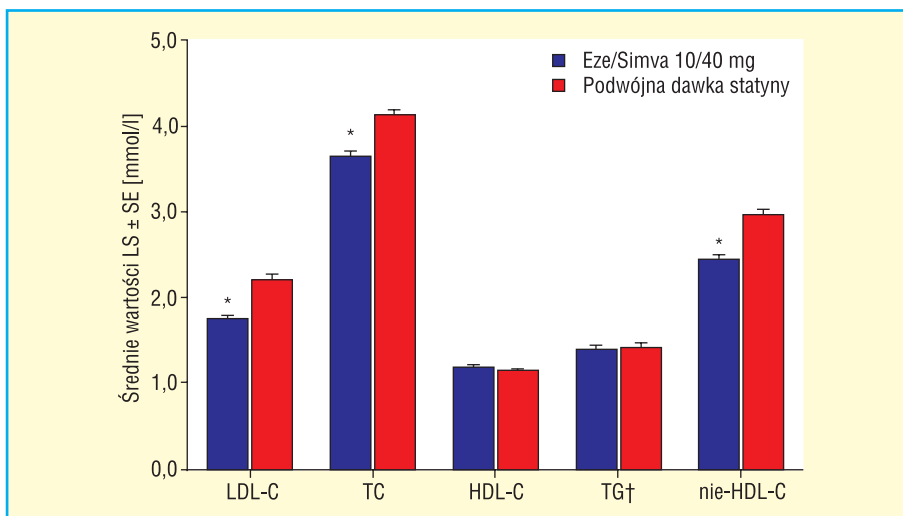
Tabela 3. Wartości najmniejszych kwadratów [mmol/l] ocenianych parametrów skuteczności leczenia w punkcie końcowym badania[†]

Parametr charakteryzujący skuteczność leczenia	Eze/Simva 10/40 mg (n = 197–201)‡		Podwójna dawka statyny (n = 187–195)‡		Różnice między grupami§	
	Punkt wyjściowy (SE)	Średnia wartość najmniejszych kwadratów w punkcie końcowym badania (SE)	Punkt wyjściowy (SE)	Średnia wartość najmniejszych kwadratów w punkcie końcowym badania (SE)	Różnice między średnimi wartościami najmniejszych kwadratów w punkcie końcowym badania (95% CI)	p
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	2,48 (0,05)	1,74 (0,05)*	2,31 (0,05)	2,22 (0,05)*	–0,49 (–0,62 do –0,35)	≤ 0,001
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	4,35 (0,06)	3,64 (0,06)*	4,18 (0,06)	4,13 (0,06)*	–0,49 (–0,65 do –0,33)	≤ 0,001
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,08 (0,02)	1,19 (0,02)*	1,07 (0,02)	1,15 (0,02)*	0,03 (–0,01 do 0,08)	0,160
Stężenie TG [¶] [mmol/l]	1,54 (0,05)	1,38 (0,06)	1,59 (0,05)	1,41 (0,06)	–0,03 (–0,16 do 0,07)	0,550**
Stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL [mmol/l]	3,27 (0,06)	2,44 (0,06)*	3,10 (0,05)	2,97 (0,06)*	–0,53 (–0,68 do –0,37)	≤ 0,001
Współczynnik LDL-C/HDL-C	2,39 (0,06)	1,54 (0,05)*	2,27 (0,06)	2,02 (0,06)*	–0,48 (–0,62 do –0,34)	≤ 0,001
Współczynnik TC/HDL-C	4,19 (0,08)	3,91 (0,07)*	4,08 (0,08)	3,72 (0,07)*	–0,53 (–0,71 do –0,34)	≤ 0,001
Stężenie apo B [mg/dl]	1,08 (0,02)	0,84 (0,02)*	1,04 (0,02)	0,98 (0,02)*	–0,14 (–0,18 do –0,09)	≤ 0,001
Stężenie CRP [¶] [mg/dl]	0,55 (0,09)	0,14 (0,2)	0,59 (0,1)	0,15 (0,02)	–0,01 (–0,03 do 0,02)	0,974**

*p ≤ 0,001 dla porównania między grupami średniej wartości parametru w punkcie końcowym równego zero; †Definiowane jako ostatnia wartość po punkcie wyjściowym, oznaczona w okresie do 12 tygodni czynnego leczenia. Jeżeli było to konieczne dla przypisania brakujących danych, stosowano metodę uwzględniania ostatniej oznaczonej wartości; ‡Liczba pacjentów, których oznaczenia uwzględniono w analizie skuteczności leczenia różni się dla każdego z przytoczonych parametrów; §Różnicę median uzyskiwano, stosując szacunkową metodę Hodgesa-Lehmana; ¶Wartości średnie [odchylenie standardowe median obliczono wg wzoru (Q3–Q1)/1,075]; **Test oparty na analizie nieparametrycznej z użyciem testu ANCOVA do transformacji rang; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; SE (*standard error of the mean or median*) — błąd standardowy średniej lub mediany; cholesterol frakcji LDL — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; cholesterol frakcji HDL — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; apo — apolipoproteina; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; Eze/Simva — ezetymib/simwastatyna



Rycina 2. Zmiana średnich wartości najmniejszych kwadratów stężeń cholesterolu frakcji LDL w czasie pomiędzy wartościami wyjściowymi i odnotowanymi w punkcie końcowym badania w grupie leczonej ezetymibem/simwastatyną (Eze/Simva) w dawkach 10/40 mg i w grupie leczonej podwójną dawką statyny; ‡ $p \leq 0,010$ w porównaniu z wartością wyjściową; * $p \leq 0,001$ w porównaniu z grupą leczoną podwójną dawką statyny; LS (*least squares*) — najmniejsze kwadraty (tzn. modelowane)

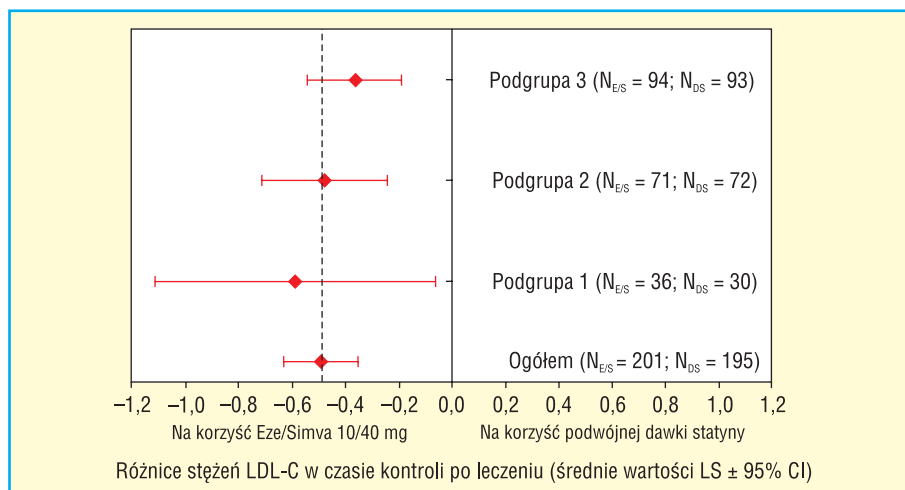


Rycina 3. Wartości najmniejszych kwadratów (\pm SE) stężeń frakcji lipidów w punkcie końcowym w grupie leczonej ezetymibem/simwastatyną (Eze/Simva) w dawkach 10/40 mg i w grupie otrzymującej podwójną dawkę statyny (* $p \leq 0,001$ odpowiednio w grupie ezetymibu/simwastatyny i samej statyny); †Wyrażone jako mediana (\pm standardowy błąd mediany); LS (*least squares*) — najmniejsze kwadraty (tzn. modelowane); TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

pomiędzy grupami wyniosła $-0,49$ mmol/l [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): $-0,62$ do $-0,35$; $p \leq 0,001$] (tab. 3). W obu badanych grupach największą redukcję stężenia LDL-C zaobserwowano w tygodniu 6. i ogólnie spadek utrzymywał się do końca trwania badania (ryc. 2). W grupie leczonej

Eze/Simva w dawkach 10/40 mg stężenie LDL-C zmniejszyło się o 27%, w porównaniu z 4,2% w grupie przyjmującej podwójną dawkę statyny; uzyskano w ten sposób postępującą redukcję stężenia lipidu o 22,8%.

Porównanie zmian stężenia LDL-C pomiędzy grupami w każdej ze wstępnie wyznaczonych podgrup



Rycina 4. Różnice średnich najmniejszych kwadratów stężenia cholesterolu frakcji LDL w punkcie końcowym badania w zależności od siły działania preparatu statyny (mała — podgrupa 1, średnia — podgrupa 2, duża — podgrupa 3). N_{ES} = liczba pacjentów w grupie leczonej Eze/Simva; N_{DS} — liczba pacjentów w grupie leczonej podwójną dawką statyny; LS (*least squares*) — najmniejsze kwadraty (tzn. modelowane); CI (*confidence interval*) — przedział ufności

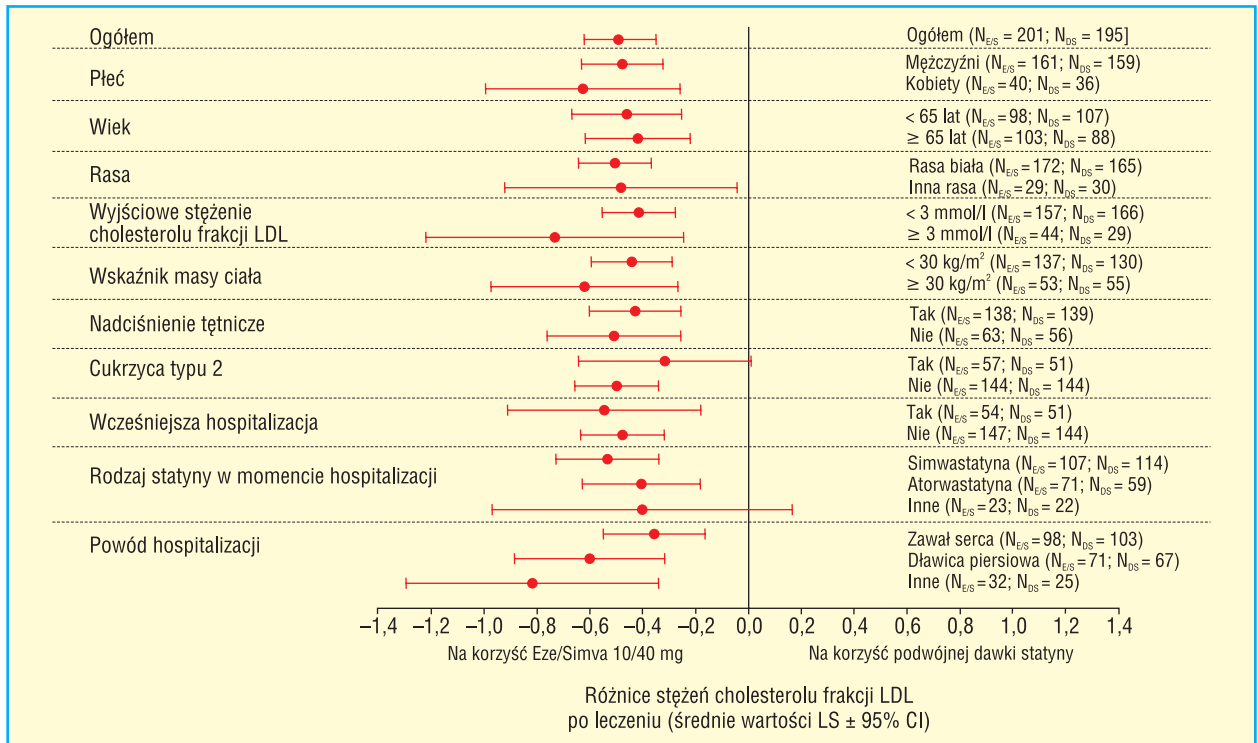
(przyjmowanie statyny słabo, średnio silnie lub silnie działającej w momencie przyjęcia do szpitala) wykazywało stale większą redukcję stężenia LDL-C w grupie leczonej Eze/Simva 10/40 mg niż w grupie przyjmującej podwójną dawkę statyny (ryc. 4). Brak znamienności interakcji rodzaj leczenia–podgrupa ($p = 0,276$) wskazywał, że terapia Eze/Simva powodowała stale postępującą redukcję stężenia LDL-C ponad poziom, jaki odnotowano dla pacjentów leczonych w monoterapii statyną słabo, średnio silnie lub silnie działającą.

Nie stwierdzono odmiennej odpowiedzi na leczenie pomiędzy obiema grupami pod względem wieku (< 65 lub ≥ 65 lat), płci, rasy (biała lub inne), początkowej wartości stężenia LDL-C ($< 3,00$ lub $\geq 3,00$ mmol/l), początkowej wartości BMI (< 30 lub ≥ 30 kg/m²), dotychczasowego wywiadu chorobowego (nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca typu 2), wcześniejszej hospitalizacji z powodu incydentu wieńcowego, preparatu statyny przyjmowanego w momencie przyjęcia do szpitala oraz powodu hospitalizacji (MI, dławica piersiowa, inne) (ryc. 5). Porównania rodzaju leczenia w podgrupach dla wstępnie zdefiniowanych kategorii wiekowych ($p = 0,830$), płci ($p = 0,507$) i rasy ($p = 0,186$) nie wykazały znamiennych różnic, co potwierdziło jednolitą odpowiedź na terapię w każdej z powyższych podgrup, to znaczy skuteczność leczenia Eze/Simva w dawkach 10/40 mg w porównaniu z podwójną dawką statyny. Analiza szacunków punktowych oraz 95-procentowych CI dla różnic pomiędzy obiema badanymi grupami wykazała silniejszą redukcję stę-

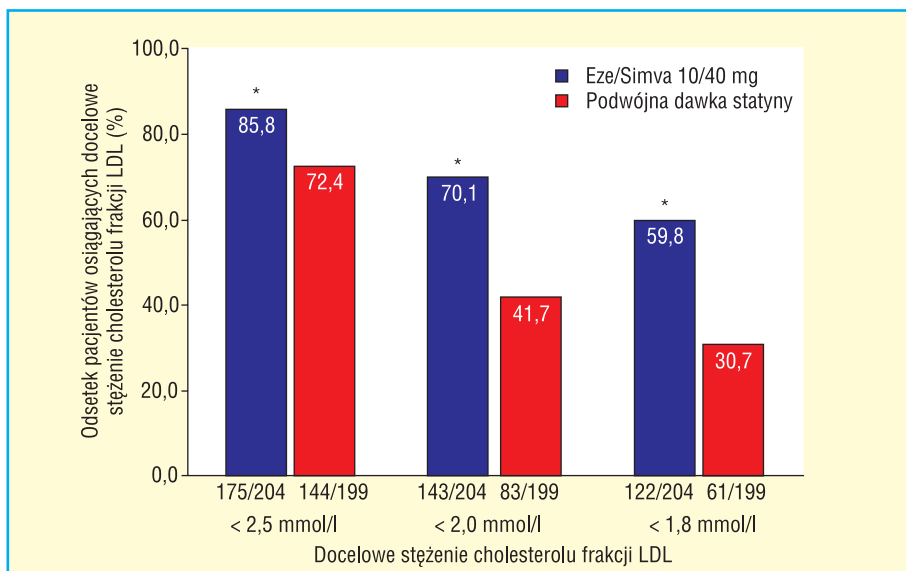
żenia LDL-C u osób leczonych Eze/Simva niż u pacjentów przyjmujących preparaty statyny.

W punkcie końcowym badania znamienne więcej pacjentów leczonych Eze/Simva niż chorych przyjmujących podwójną dawkę statyny osiągnęło stężenie LDL-C poniżej 2,5 mmol/l (odpowiednio 85,8% vs. 72,4%), poniżej 2,0 mmol/l (70,1% vs. 41,7%) i poniżej 1,8 mmol/l (59,8% vs. 30,7%) (ryc. 6). Iloraz szans odpowiednich regresji logistycznych 3 wymienionych wartości stężenia LDL-C wyniósł odpowiednio 3,30 (95% CI: 1,88–5,80; $p \leq 0,001$), 5,22 (95% CI: 3,21–8,51; $p \leq 0,001$) i 5,54 (95% CI: 3,38–9,08; $p \leq 0,001$), na korzyść grupy leczonej Eze/Simva.

Zmiana dotychczasowego leczenia hipolipemizującego na preparat skojarzony Eze/Simva w dawkach 10/40 mg powodowała zmniejszenie stężenia TC o średnią wartość najmniejszego kwadratu wynoszącą 0,62 mmol/l (z 4,35 do 3,64 mmol/l) w porównaniu z 0,14 mmol/l (z 4,18 do 4,13 mmol/l) w grupie przyjmującej samą statynę (ryc. 3 i tab. 3). Różnica wartości najmniejszych kwadratów stężenia cholesterolu całkowitego pomiędzy obiema badanymi grupami wyniosła -0,49 mmol/l (95% CI: -0,65 do -0,33; $p \leq 0,001$). Leczenie Eze/Simva zmniejszało stężenie TC o 14,6%, w porównaniu z 1,7% w grupie leczonej statyną, co oznaczało dodatkowe zmniejszenie o 12,9%. Zastosowanie preparatu skojarzonego Eze/Simva w dawkach 10/40 mg wiązało się także z występowaniem znamienne większych różnic pomiędzy grupami pod względem stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL (-0,53 mmol/l lub -18,1%; $p \leq 0,001$), apo B (-0,14 mmol/l lub



Rycina 5. Różnice średnich wartości najmniejszych kwadratów stężenia cholesterolu frakcji LDL w punkcie końcowym badania (przy 95% CI) w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek pacjentów (< 65 vs. ≥ 65 lat), ich przynależność rasową (rasa biała lub inna), początkowe stężenie LDL-C (< 3,00 vs. ≥ 3,00 mmol/l), wartość wskaźnika masy ciała (< 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²), wywiad chorobowy: cukrzyca (tak, nie), nadciśnienie tętnicze (tak, nie) oraz wcześniejszą hospitalizację z powodu incydentu wieńcowego (tak, nie), powód hospitalizacji (zawał serca, dławica piersiowa, inne) oraz rodzaj preparatu statyny przyjmowanego przed przyjęciem do szpitala (simwastatyna, atorwastatyna, inne); N_{E/S} — liczba pacjentów w grupie leczonej Eze/Simva; N_{DS} — liczba pacjentów w grupie leczonej podwójną dawką statyny; LS (*least squares*) — najmniejsze kwadraty (tzn. modelowane); CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 6. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,5 (< ~100 mg/dl), poniżej 2,0 (< 77 mg/dl) lub poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) po 12 tygodniach leczenia preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg lub podwójną dawką statyny; *p < 0,001 w grupie Eze/Simva w porównaniu z grupą stosującą podwójną dawkę statyny

Tabela 4. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa leczenia (n/N)

Działanie niepożądane	Eze/Simva 10/40 mg	Podwójna dawka statyny	p*
Liczba losowo włączonych pacjentów	213	211	
Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie	190/213 (89,2%)	180/211 (85,3%)	
Liczba pacjentów			
Jedno lub więcej klinicznych działań niepożądanych	102/213 (47,9%)	96/211 (45,5%)	0,628
Wycofani z powodu klinicznych działań niepożądanych	12/213 (5,6%)	13/211 (6,2%)	0,840
Działania niepożądane związane z leczeniem [†]	18/213 (8,5%)	17/211 (8,1%)	1,000
Wycofani z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem [†]	8/213 (3,8%)	5/211 (2,4%)	
Poważne kliniczne działania niepożądane	44/213 (20,7%)	42/211 (19,9%)	0,904
Wycofani z powodu poważnych klinicznych działań niepożądanych	6/213 (2,8%)	8/211 (3,8%)	
Poważne działania niepożądane związane z leczeniem [†]	4/213 (1,9%)	4/211 (1,9%)	
Wycofani z powodu poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem [†]	2/213 (0,9%)	2/211 (0,9%)	
Zgon	4/213 (1,9%)	4/211 (1,9%)	
Jedno lub więcej działań niepożądanych w badaniach laboratoryjnych [‡]	10/204 (4,9%)	13/203 (6,4%)	0,529
Wycofani z powodu działań niepożądanych w badaniach laboratoryjnych [‡]	0	2/203 (1,0%)	0,248
Działania niepożądane związane z leczeniem w badaniach laboratoryjnych [‡]	3/204 (1,5%)	6/203 (3,0%)	0,338
Wycofani z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem w badaniach laboratoryjnych [‡]	0	1/203 (0,5%)	
Nasilone działania niepożądane w badaniach laboratoryjnych	0	0	1,000
Wybrane poszczególne działania niepożądane			
Reakcja alergiczna/wysypka	14/213 (6,6%)	14/211 (6,6%)	1,000
Objawy ze strony pęcherzyka żółciowego	0	0	1,000
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	15/213 (7,0%)	25/211 (11,8%)	0,099
Objawy związane z zapaleniem wątroby [§]	6/204 (2,9%)	7/203 (3,4%)	0,787
Wzrost ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ ULN ^{§§}	2/204 (1%)	3/201 (1,5%)	0,684
Wzrost CK $\geq 10 \times$ ULN	0	0	1,000

*Obliczone na podstawie dokładnego testu Fishera; †Ocenił przez prowadzących badania jako „możliwe”, „prawdopodobne” lub „pewne”; ‡Wyrażone jako liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi w badaniach laboratoryjnych/liczba pacjentów, u których wykonano przynajmniej 1 oznaczenie po rozpoczęciu badania; §Do kategorii tej zaliczono pacjentów: a) u których w 2 kolejnych oznaczeniach stwierdzono wzrost aktywności ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ ULN; b) u których w pojedynczym, ostatnim oznaczeniu stwierdzono wzrost aktywności enzymów wątrobowych $\geq 3 \times$ ULN, c) u których stwierdzono wzrost aktywności enzymów $\geq 3 \times$ ULN w pojedynczym badaniu, a następnie spadek $< 3 \times$ ULN w badaniu wykonywanym przynajmniej 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w ramach badania; ULN (*upper limit of normal*) — górna granica przedziału wartości prawidłowych; ALT — aminotransferaza alaninowa; AST — aminotransferaza asparaginianowa; CK (*creatinine kinase*) — kinaza kreatynowa; N — liczba pacjentów losowo włączonych do badanych grup; Eze/Simva — ezetymib/simwastatyna

-14,0%; $p \leq 0,001$), wskaźnika stężeń frakcji LDL/HDL (-0,48 mmol/l lub -22,4%; $p \leq 0,001$) oraz wskaźnika stężeń TC/HDL-C (-0,53 mmol/l lub -14,0%; $p \leq 0,001$) w porównaniu z podwójną dawką statyny (tab. 2). Jednocześnie obie metody leczenia podobnie wpływały na wartości stężeń TG i CRP oraz na zwiększenie stężenia HDL-C. Różnice między grupami dla żadnego z wymienionych parametrów gospodarki lipidowej nie były znamienne ($p \geq 0,16$).

Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

Leczenie preparatem skojarzonym Eze/Simva w dawkach 10/40 mg było dobrze tolerowane, a jego

profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu leczenia podwójną dawką statyny (tab. 4). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dwiema leczonymi grupami pod względem rodzajów i częstości występowania działań niepożądanych uchwytanych w badaniach laboratoryjnych i definiowanych klinicznie, związanych z leczeniem, częstości wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub ich znacznego nasilenia (tab. 3). W czasie trwania badania zmarło 8 pacjentów biorących w nim udział, po 4 z grupy leczonej Eze/Simva i z grupy przyjmującej podwójną dawkę statyny. Dwóch pacjentów w pierwszej ze wspomnianych

grup zmarło z powodu MI odpowiednio 16 i 4 dni po włączeniu farmakoterapii przewidzianej protokołem badania. Dwóch innych (po 1 z grupy leczonej Eze/Simva i z grupy leczonej samą statyną) zmarło z tego samego powodu po zakończeniu badania. Do innych działań niepożądanych prowadzących do zgonu, których występowanie odnotowano w czasie badania, należały: tętniak rozwarstwiający aorty (pacjent z grupy Eze/Simva), zatrzymanie akcji serca (pacjent z grupy leczonej podwójną dawką statyny), choroba wieńcowa (grupa statyny), niewydolność oddechowa i krwotok wewnątrzmożgowy (grupa statyny). Osoby prowadzące badanie nie uznały żadnego z wymienionych zgonów za związane z wdrożoną farmakoterapią.

U 2 pacjentów z grupy Eze/Simva (1,0%) oraz 3 z grupy leczonej samą statyną (1,5%) stwierdzono wzrost aktywności ALT i AST do przynajmniej 3-krotności ULN w kolejnych oznaczeniach. Nie stwierdzono występowania istotnych różnic pomiędzy dwiema badanymi grupami pod względem częstości występowania wzrostów aktywności ALT/AST do przynajmniej 3-krotności ULN ($p = 0,684$). Ogółem, laboratoryjnie definiowane działania niepożądane związane z objawami zapalenia wątroby (tzn. wzrost aktywności ALT/AST czy CK albo wzrost stężenia bilirubiny) wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów w grupie leczonej Eze/Simva (6 osób; 2,6%) i w grupie leczonej podwójną dawką statyny (7 osób; 3,4%). Nie odnotowano z kolei żadnych przypadków występowania klinicznie uchwytanych działań niepożądanych w postaci objawów uszkodzenia wątroby czy żółtaczki. U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono wzrostu aktywności CK (≥ 3 do $< 5 \times$ ULN, ≥ 5 do $< 10 \times$ ULN lub $\geq 10 \times$ ULN) ani objawów miopatii czy rhabdomiolizy. Klinicznie uchwytne bóle mięśni, uznane przez prowadzących badanie za związane z leczeniem, wystąpiły w sumie u 4 pacjentów [po 2 (0,9%) w grupie otrzymującej Eze/Simva i w grupie leczonej podwójną dawką statyny]. Wyniki innych badań laboratoryjnych, w tym rutynowych badań surowicy i parametrów hematologicznych krwi, a także objawy życiowe i rezultaty badania przedmiotowego nie wykazały innych zagrożeń związanych z leczeniem preparatem skojarzonym Eze/Simva.

Dyskusja

Wytyczne dotyczące leczenia hipercholesterolemii, opracowywane przez międzynarodowych ekspertów, kładą nacisk na konieczność zmniejszania stężenia cholesterolu frakcji LDL jako jedną z pod-

stawowych metod redukcji ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Opublikowane ostatnio dane wskazują, że pacjenci obciążeni dużym ryzykiem, z ostrą lub stabilną postacią CHD mogą odnieść dodatkowe korzyści kliniczne dzięki zmniejszeniu stężenia LDL-C znacznie poniżej 2,5 mmol/l [8, 9, 11, 14, 15, 17]. Na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych, wykazujących istnienie takich korzystnych skutków leczenia, międzynarodowe wytyczne uaktualniono tak, aby uwzględnić opcjonalne pożądane stężenia LDL-C po leczeniu, wynoszące poniżej 2,0 i poniżej 1,8 mmol/l w grupie pacjentów bardzo dużego ryzyka, w tym także chorych z objawami ACS [1, 2, 18–20]. Niestety, mimo powszechnego stosowania statyn w monoterapii hipercholesterolemii, u wielu chorych ze stabilną lub ostrą CHD nadal stwierdza się czynniki zwiększonego ryzyka [21–23, 56]. Pierwsza zastosowana dawka statyny powoduje największą redukcję stężenia LDL-C, natomiast podwojenie dawki zmniejsza jego wartość tylko o dodatkowe 6–8% [57, 58]. Ze względu na obawy związane z bezpieczeństwem i tolerancją leczenia, wielu klinicystów niechętnie odnosi się do zwiększania dawek statyn do momentu osiągnięcia odpowiedniej redukcji stężenia LDL-C [59]. W dotychczasowych obserwacjach monoterapii statynami nieczęsto powodowała zależne od dawki zwiększenie częstości występowania poważnych działań niepożądanych ze strony układu mięśniowego (tzn. miopatii i rhabdomiolizy) lub wątroby (tzn. żółtaczki i zapalenia wątroby) [27, 60, 61].

Skojarzone leczenie preparatami Eze i Simva w dużym stopniu zmniejsza stężenie LDL-C poprzez jednoczesne zahamowanie wchłaniania cholesterolu w jelicie oraz zahamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Wyniki wcześniejszych badań prowadzonych w różnych populacjach pacjentów wskazywały, że równoczesne podawanie tych dwóch leków przyjmowanych jako dwa osobne preparaty lub jeden skojarzony powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C ponad poziom osiągalny po podaniu podwójnej dawki samej statyny, bez zwiększonego zagrożenia dla pacjentów i bez gorszej tolerancji [39–41, 43, 44, 49, 50]. Stosowanie skojarzonego leczenia Eze i Simva stanowi więc alternatywę mającą na celu osiągnięcie bardziej restrykcyjnych wartości docelowych LDL-C w populacji chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem, w tym także pacjentów z ACS.

Niniejsze badanie było poświęcone ocenie skuteczności wpływu na gospodarkę lipidową oraz bezpieczeństwa zmiany dotychczasowego leczenia na skojarzony preparat Eze/Simva w dawkach 10/40 mg lub na podwójną dawkę statyny w momencie

przyjęcia do szpitala w porównaniu z podwojeniem dawki samej statyny w populacji chorych hospitalizowanych z powodu ostrego incydentu wieńcowego (tzn. niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG lub zawał serca potwierdzony wzrostem stężeń markerów uszkodzenia mięśnia sercowego). Stężenia cholesterolu frakcji LDL i TC w osoczu zmniejszają się natychmiast po wystąpieniu incydentu wieńcowego, a następnie, nawet mimo włączenia farmakoterapii, wracają do wartości wyjściowych w ciągu kolejnych tygodni [48]. W związku z tym w niniejszym badaniu wartość LDL-C (a nie jego zmianę w porównaniu z wartością wyjściową) uznano wstępnie za punkt końcowy, co umożliwiło śledzenie spodziewanych wahań stężeń lipidów u pacjentów z ostrym incydentem wieńcowym. Leczenie skojarzonym preparatem Eze/Simva w dawkach 10/40 mg przez maksymalnie 12 tygodni okazało się bardziej skuteczną metodą redukcji stężenia LDL-C niż podwojenie dawki samej statyny w badanej populacji pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka. Ogółem, leczenie Eze/Simva 10/40 mg prowadziło do stopniowego zmniejszenia stężenia LDL-C średnio o 0,49 mmol/l (22,8%) ponad poziom stwierdzony po zwiększeniu dawki samej statyny. Silniejszy wpływ preparatu Eze/Simva na stężenie LDL-C obserwowano niezależnie od siły działania preparatów statyn, które poszczególni pacjenci przyjmowali w momencie randomizacji (działanie słabe, średnio silne lub silne), nawet w grupie chorych, którzy przyjmowali najsilniejsze preparaty (atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg, rosuvastatyna w dawce 20 lub 40 mg oraz simwastatyna w dawce 80 mg).

W trakcie niniejszego badania leczenie preparatem Eze/Simva skuteczniej zmniejszało stężenie LDL-C we wszystkich podgrupach pacjentów (wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, przynależność rasową, wartość BMI, przyczynę hospitalizacji czy wywiad chorobowy, z uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 lub wcześniejszej hospitalizacji). Efekt ten obserwowano również po uwzględnieniu wyjściowych wartości stężenia LDL-C ($< 3,00$ lub $\geq 3,00$ mmol/l). Nie stwierdzono istotnych zależności (przy $p > 0,1$) w poszczególnych wyodrębnionych wstępnie podgrupach, uwzględniając jednolitą odpowiedź na leczenie u kobiet i mężczyzn, pacjentów młodszych lub starszych (< 65 lub ≥ 65 lat) oraz u przedstawicieli rasy białej lub jakiegokolwiek innej. Analiza różnic pomiędzy dwiema badanymi grupami oraz analiza innych danych dotyczących wyodrębnionych podgrup pacjentów na poziomie CI równym 95% potwierdziły większą skuteczność leczenia preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg. Interpretację wyników badania w pod-

grupie chorych na cukrzycę ($n = 57$ wśród leczonych Eze/Simva i $n = 51$ wśród leczonych samą statyną) oraz w podgrupie pacjentów przyjmujących w punkcie wyjściowym inne preparaty statyn niż simwastatyna czy atorwastatyna (odpowiednio $n = 23$ i $n = 22$) uniemożliwiła mała liczebność tych podgrup. Potwierdzono jednak, że zmiana leczenia na preparat Eze/Simva w dawce 10/20 mg lub 10/40 mg powoduje większą redukcję stężenia LDL-C niż podwojenie dawki atorwastatyny u chorych na cukrzycę typu 2 [50]. Ogółem, odnotowane obecnie wyniki wskazują na zwiększoną skuteczność Eze/Simva w redukcji stężenia LDL-C w zróżnicowanej populacji pacjentów obciążonych silnym ryzykiem ze strony układu sercowo-naczyniowego.

W porównaniu z podwojeniem dawki samej statyny leczenie preparatem Eze/Simva umożliwiało istotnie większej liczbie pacjentów obciążonych dużym ryzykiem kardiologicznym osiągnięcie minimalnego celu redukcji stężenia LDL-C zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi, czyli wartości poniżej 2,5 mmol/l (86% vs. 72%; $p \leq 0,001$). Ponadto, większy odsetek silnie obciążonych pacjentów leczonych Eze/Simva osiągnął opcjonalny, ale bardziej restrykcyjny cel redukcji stężenia LDL-C, wynoszący poniżej 2,0 mmol/l (70% vs. 42% w grupie leczonej podwójną dawką statyny; $p \leq 0,001$) według zaleceń europejskich albo poniżej 1,8 mmol/l według zaleceń amerykańskich (60% vs. 31%; $p \leq 0,001$). Powyższa obserwacja wskazuje, że większość pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nie może osiągnąć optymalnego celu redukcji stężenia LDL-C wyłącznie poprzez zwiększanie dawki statyny. Oprócz korzystnego wpływu na stężenie LDL-C, leczenie preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg powodowało istotnie większe korzystne zmiany w zakresie stężenia TC, cholesterolu frakcji nie-HDL, współczynników LDL-C/HDL-C i TC/HDL-C, a także stężenia apo B ($p \leq 0,001$ dla wszystkich wymienionych punktów końcowych). Obserwowano także istotną redukcję stężeń TG i CRP oraz wzrost stężenia HDL-C po leczeniu Eze/Simva w dawce 10/40 mg w porównaniu z wartościami wyjściowymi, ale zmiany te nie różniły się istotnie od stwierdzanych u pacjentów leczonych podwójną dawką samej statyny.

Zmniejszenie stężenia LDL-C po podwojeniu dawki statyny stosowanej w monoterapii w ramach niniejszego badania (o 4% lub 0,17 mmol/l) jest zgodne z zaleceniami ekspertów. Samo podwojenie dawki statyny powoduje średni spadek stężenia LDL-C o 5–6% w porównaniu z wartością wyjściową tego parametru (tak zwana zasada 6) [57, 58, 62]. Stopień redukcji stężenia LDL-C po leczeniu

preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg (o 27% lub 0,66 mmol/l) obserwowany w ramach prezentowanego badania był również zgodny z wynikami wcześniejszych badań oceniających wpływ dołączenia ezetymibu do ciągłego leczenia statynami [34, 40, 47]. Według danych producenta preparatu, dawka 10/40 mg Eze/Simva może zmniejszyć stężenie LDL-C średnio o 54–57% w porównaniu z wartościami początkowymi, odnotowywanymi u pacjentów nieleczonych [39, 41, 42, 63]. W innych badaniach o zbliżonej konstrukcji udowodniono, że zmiana leczenia z 10 mg atorwastatyny na preparat Eze/Simva w dawce 10/20 mg lub 10/40 mg powoduje podobnie silną redukcję stężenia HDL-C u chorych na CHD lub na cukrzycę typu 2 [49, 50].

Ezetymib/simwastatyna w dawce 10/40 mg były dobrze tolerowane w badanej populacji chorych obciążonych dużym ryzykiem kardiologicznym, przy zachowaniu profilu bezpieczeństwa zbliżonego do monoterapii statynami. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem częstości występowania działań niepożądanych uchwytnych klinicznie lub laboratoryjnie, uwzględniając objawy ze strony układu mięśniowego oraz toksyczny wpływ leku na wątrobę. W grupie leczonej Eze/Simva i w grupie otrzymującej samą statynę istotne wzrosty aktywności ALT i AST do przynajmniej 3-krotności ULN lub wzrosty aktywności CK do przynajmniej 10-krotności ULN występowały z podobną częstotliwością. Ponadto, w całej badanej populacji nie odnotowano doniesień o występowaniu żółtaczki, zapalenia wątroby, miopatii lub rhabdmiolizy. Ogółem, profil bezpieczeństwa leczenia preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg stwierdzany w ramach niniejszego badania był zgodny z wcześniejszymi wnioskami, pochodzącymi z badań prowadzonych zarówno wśród chorych na CHD, jak i wśród pacjentów bez tego schorzenia [39, 41, 43, 50].

Dotychczasowe wyniki leczenia w ramach badań klinicznych wykazują, że najlepsze rokowanie w stosunku do schorzeń układu sercowo-naczyniowego po wystąpieniu incydentu wieńcowego mają pacjenci, u których udaje się osiągnąć największą redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL. U chorych ze stabilną lub ostrą postacią CHD stwierdzono korzystne wyniki leczenia zarówno atorwastatyną, jak i simwastatyną [8, 9, 11, 14, 15, 17, 64]. Należy jednak zauważyć, że nie są jeszcze dostępne wyniki leczenia skojarzonymi preparatami Eze/Simva i jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Obecnie trwają badania kliniczne mające na celu ocenę potencjalnych korzyści leczenia Eze/Simva pod względem parametrów i określonych wyznaczników

kluczowych [65, 66]. Jedno z takich badań — *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* — będzie poświęcone wpływowi leczenia preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg oraz simwastatyny w dawce 40 mg w monoterapii na częstość występowania złożonych punktów końcowych, w tym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważnych incydentów wieńcowych oraz udarów nieprowadzących do zgonu u pacjentów po przebytych ACS.

Podsumowując, w opisanym w niniejszej pracy badaniu wykazano, że zmiana leczenia hipolipemizującego na preparat Eze/Simva w dawce 10/40 mg powoduje większą redukcję stężenia LDL-C niż podwojenie dawki statyny stosowanej w monoterapii, przez co istotnie więcej pacjentów może osiągnąć zalecane stężenia cholesterolu tej frakcji. Częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych preparatem Eze/Simva 10/40 mg i wyłącznie statynami była zbliżona. Dlatego też zamiana monoterapii statyną na leczenie preparatem Eze/Simva w dawce 10/40 mg może stanowić skuteczną, bezpieczną i dogodną metodę intensywnej redukcji stężenia LDL-C i osiągnięcia zalecanych stężeń tej frakcji lipidów w populacji pacjentów obciążonych szczególnie dużym ryzykiem ze strony układu sercowo-naczyniowego. W celu oceny potencjalnego korzystnego wpływu leczenia preparatem Eze/Simva na układ sercowo-naczyniowy u chorych ze stabilną lub ostrą postacią CHD konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań.

Oświadczenie

Niniejsze badanie zostało sfinansowane przez firmę Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals (North Wales, Pennsylvania). Autorzy pragną wyrazić wdzięczność dla Jennifer Rotonda za pomoc w przygotowaniu manuskryptu do niniejszej publikacji. Autorzy pragną również podziękować następującym osobom, które przeprowadziły prezentowane badanie oraz ich oddanym współpracownikom: Kaveh Abolmaali (Valenciennes, Francja); Pierre Ambrosi (Marsylia, Francja); Leonard Arnolda (Perth, Australia); Jean-Pierre Bassand (Besançon, Francja); Philippe Beaufile (Paryż, Francja); Jacques Berland (Rouen, Francja); Hansdieter Bethge (Verden, Niemcy); Michael Boehm (Homburg, Niemcy); Andreas Bonz (Wuerzburg, Niemcy); Wai K. Chan (Hongkong, Hongkong); Bernard Charbonnier (Tours, Francja); Juan Alberto Delgado (Santiago de Chile, Chile); Heinz Drexel (Feldkirch, Austria); Bernd Eber (Wels, Austria); Emile Ferrari (Nicea, Francja); Iftikar Haq (Newcastle-upon-

-Tyne, Wielka Brytania); Phil Harris (Camperdown, Australia); Otto Hess (Bern, Szwajcaria); Omar Ismail (Pulau Pinang, Malesja); Mladen Jukic (Zagrzeb, Chorwacja); Honer H. Kadr (Romford, Wielka Brytania); Nazih N. Kadri (Amman, Jordania); Jean Claude Kahn (Poissy, Francja); Karl H. Kuck (Hamburg, Niemcy); Geoff Lane (Fremantle, Australia); Laurent Leborgne (Amiens, Francja); Bertrand Ledermann (Nîmes, Francja); Richard D. Levy (Manchester, Wielka Brytania); Soo Teik Lim (Singapur, Singapur); Pierre Materne (Liège, Belgia); Andrew A. McLeod (Poole, Wielka Brytania); Luc Missault (Brugia, Belgia); David L. Murdoch (Glasgow, Wielka Brytania); Max Pichler (Salzburg, Austria); Michael Pitt (Birmingham, Wielka Brytania); Thomas Pomykaj (Braunschweig, Niemcy); Maurice A. Pye (York, Wielka Brytania); John P.D. Reckless (Bath, Wielka Brytania); Hans Rickli (St. Gallen, Szwajcaria); David H. Roberts (Blackpool, Wielka Brytania); Danny Schoors (Bruksela, Belgia); Jörg Slany (Wiedeń, Austria); Iain Squire (Leicester, Wielka Brytania); Pierfranco Terrosu (Sassari, Włochy); Massimo Volpe (Rzym, Włochy); Klaus von Olshausen (Hamburg, Niemcy); Jonathan Waites (Coffs Harbour, Australia) oraz Robaayah Zambahari (Kuala Lumpur, Malesja).

Kilku spośród wymienionych powyżej autorów pracuje dla firmy Merck lub Schering-Plough i jako pracownicy, mogą oni mieć udziały w firmie. Inni spośród autorów brali udział w badaniu finansowanym przez Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, North Wales, Pensylwania, Stany Zjednoczone.

Piśmiennictwo

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
- JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. Heart 2005; 91 (supl. 5): v1–v52.
- Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615–1622.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1001–1009.
- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation 1998; 97: 1440–1445.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1349–1357.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993; 269: 3015–3023.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. i wsp. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1425–1435.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. i wsp. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2437–2445.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1495–1504.
- Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H. i wsp. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 1405–1410.
- de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. i wsp. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292: 1307–1316.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711–1718.
- Hulten E., Jackson J.L., Douglas K., George S., Villines T.C. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Intern. Med. 2006; 166: 1814–1821.
- Fintel D., Joyce A., Mackell J., Graff J., Kuntze E., Ollendorf D.A. Reduced mortality rates after intensive statin therapy in managed care patients. Value Health 2007; 10: 161–169.
- Afilalo J., Majdan A.A., Eisenberg M.J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2007; 93: 914–921.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227–239.
- Smith S.C. Jr, Allen J., Blair S.N. i wsp. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute. Circulation 2006; 113: 2363–2372.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. Heart J. 2007; 28: 2375–2414.

21. Pearson T.A., Laurora I., Chu H., Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 459–467.
22. Vanuzzo D., Pilotto L., Ambrosio G.B. i wsp. Potential for cholesterol lowering in secondary prevention of coronary heart disease in Europe: findings from EUROASPIRE study. *Atherosclerosis* 2000; 153: 505–517.
23. Davidson M.H., Maki K.C., Pearson T.A. i wsp. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 556–563.
24. Laforest L., Souchet T., Ritleng C. i wsp. LDL-cholesterol goal attainment according to cardiovascular risk level in patients receiving lipid lowering therapy in primary care. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 497.
25. Miller M. Optimal treatment of dyslipidemia in high-risk patients: intensive statin treatment or combination therapy? *Prev. Cardiol.* 2007; 10: 31–35.
26. Andrews T.C., Ballantyne C.M., Hsia J.A., Kramer J.H. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am. J. Med.* 2001; 111: 185–191.
27. Bellosta S., Paoletti R., Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109 (23 suppl. 1): III50–III57.
28. Jones P.H. Statins as the cornerstone of drug therapy for dyslipidemia: monotherapy and combination therapy options. *Am. Heart J.* 2004; 148 (supl. 1): S9–S13.
29. Van Heek M., France C.F., Compton D.S. i wsp. *In vivo* metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 283: 157–163.
30. Knopp R.H., Gitter H., Truitt T. i wsp. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 729–741.
31. Knopp R.H., Dujovne C.A., Le Beaut A., Lipka L.J., Suresh R., Veltri E.P. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 363–368.
32. Bays H.E., Moore P.B., Drehobl M.A. i wsp. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1209–1230.
33. Dujovne C.A., Ettinger M.P., McNeer J.F. i wsp. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1092–1097.
34. Gagne C., Bays H.E., Weiss S.R. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1084–1091.
35. Ballantyne C.M., Houry J., Notarbartolo A. i wsp. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
36. Melani L., Mills R., Hassman D. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 717–728.
37. Davidson M.H., McGarry T., Bettis R. i wsp. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2125–2134.
38. Goldberg A.C., Sapre A., Liu J., Capece R., Mitchel Y.B. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 620–629.
39. Bays H.E., Ose L., Fraser N. i wsp. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1758–1773.
40. Farnier M., Volpe M., Massaad R., Davies M.J., Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2005; 102: 327–332.
41. Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z., King T.R., Palmisano J. Dose comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am. Heart J.* 2005; 149: 464–473.
42. Vytorin (ezetimibe/simvastatin) tablet, MERCK/Schering-Plough Pharmaceuticals. North Wales, PA, 2004 (informacje podane przez producenta leku).
43. Ose L., Shah A., Davies M.J. i wsp. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: Results of a pooled retrospective analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 823–835.
44. Farnier M., Roth E., Gil-Extremera B. i wsp. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am. Heart J.* 2007; 153: 335–338.
45. Feldman T., Koren M., Insull W. Jr i wsp. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1481–1486.
46. Patel J.V., Hughes E.A. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10 mg-simvastatin 20 mg vs. placebo-simvastatin 20 mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolemia. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 914–921.
47. Brohet C., Banai S., Alings A.M., Massaad R., Davies M.J., Allen C. LDL-C goal attainment with the addition of ezetimibe to ongoing simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 571–578.
48. Rosenson R.S. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 933–940.
49. Barrios V., Amabile N., Paganelli F. i wsp. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1377–1386.
50. Constance C., Westphal S., Chung N. i wsp. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin

- 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2007; 9: 575–584.
51. Gaudiani L.M., Lewin A., Meneghini L. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 88–97.
 52. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
 53. Myers G.L., Cooper G.R., Winn C.L., Smith S.J. The Centers for Disease Control-National Heart, Lung and Blood Institute Lipid Standardization Program. An approach to accurate and precise lipid measurements. *Clin. Lab. Med.* 1989; 9: 105–135.
 54. Kiss Z., Simo I.E., Ooi T.C., Meuffels M., Hindmarsh J.T. Presence of unsedimented precipitate in visually non-turbid supernates in the heparin-manganese method for HDL-cholesterol quantitation. *Clin. Biochem.* 1986; 19: 209–211.
 55. Warnick G.R., Albers J.J. A comprehensive evaluation of the heparin–manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J. Lipid. Res.* 1978; 19: 65–76.
 56. Spencer F.A., Goldberg R.J., Gore J.M. i wsp. Comparison of utilization of statin therapy at hospital discharge and six-month outcomes in patients with an acute coronary syndrome and serum low-density lipoprotein ≥ 100 mg/dl *vs.* < 100 mg/dl. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 913–918.
 57. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 582–587.
 58. Davidson M.H., Palmisano J., Wilson H., Liss C., Dicklin M.R. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the low-density lipoprotein cholesterol-lowering ability of lovastatin 10, 20, and 40 mg/day with fluvastatin 20 and 40 mg/day. *Clin. Ther.* 2003; 25: 2738–2753.
 59. Kiortsis D.N., Giral P., Bruckert E., Turpin G. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2000; 25: 445–451.
 60. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 577–584.
 61. Brewer H.B. Jr. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 mg. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 23K–29K.
 62. Knopp R.H. Drug treatment of lipid disorders. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 498–511.
 63. Catapano A.L., Davidson M.H., Ballantyne C.M. i wsp. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 2041–2053.
 64. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
 65. Kastelein J., Sager P., De Groot E., Veltri E. The ENHANCE trial: Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression. *Atherosclerosis* 2003; 4: 341.
 66. Rossebo A., Pedersen T., Skjaerpe T., Mitchel Y., Larsen V. Design of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Atherosclerosis* 2003; 4: 253.