

## Radosław Bartkowiak

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

Na ostatnim kongresie *American Heart Association* (AHA) ogłoszono wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*). Autorzy badania wykazali, że dodanie ezetimibu do terapii simwastatyną prowadzi do istotnego obniżenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych po ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*). Ezetimib jest lekiem hipolipemizującym, jednak obniżenie stężenia cholesterolu powoduje w zupełnie odmiennym mechanizmie niż statyny – hamuje on absorpcję egzogenego cholesterolu w jelicie. W efekcie dochodzi do zwiększenia liczby receptorów dla cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) na powierzchni hepatocytów, co z kolei prowadzi do zwiększenia eliminacji cząsteczek cholesterolu frakcji LDL z krążenia. Ezetimib dodany do statyny obniża stężenie cholesterolu całkowitego o 20–25% bardziej niż ta sama statyna stosowana w monoterapii.

Badanie IMPROVE-IT przeprowadzono w 1158 ośrodkach z 39 państw na całym świecie. Do badania włączono 18 144 chorych, powyżej 50. roku życia, ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL mniejszym lub równym 125 mg/dl (jeśli stosowano uprzednio leki hipolipemizujące, to  $\leq 100$  mg/dl). Średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych włączonych do badania wynosiło 95 mg/dl. Wszyscy chorzy w ciągu ostatnich 10 dni przed włączeniem do badania przebyli ACS (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa). W badanej populacji u 29% chorych rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), u 47% – zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*), u 24% zaś – niestabilną dławicę piersiową. Z badania wykluczono jednak osoby zakwalifikowane do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego podczas hospitalizacji związanej z wystąpieniem ACS. Do kryteriów wyłączenia należały również: ciężkie upośledzenie funkcji nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min), aktywna choroba wątroby, a także dotychczasowa terapia statyną silniejszą niż simwastatyna w dawce 40 mg/dobę. Ponadto każdy z pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu IMPROVE-IT musiał być obciążony co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego

– cukrzycą, chorobą tętnic obwodowych, chorobą naczyń mózgowych, wielonaczyniową chorobą wieńcową lub zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego w wywiadzie. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 64 lata. Pacjentów uczestniczących w badaniu podzielono losowo na dwie grupy. Grupy te nie różniły się istotnie pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej. Chorzy z pierwszej grupy otrzymywali simwastatynę w dawce 40 mg/dobę łącznie z ezetimibem w dawce 10 mg/dobę. Chorzy z drugiej grupy przyjmowali simwastatynę w dawce 40 mg/dobę oraz placebo. Jeśli w trakcie terapii nie osiągnięto stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 79 mg/dobę, to dawkę simwastatyny zwiększano do 80 mg/dobę. Czas obserwacji pacjentów w badaniu IMPROVE-IT był długi – wynosił średnio 6 lat. W obu grupach około 42% chorych przedwcześnie zakończyło swój udział w badaniu. Głównym, złożonym punktem końcowym badania było wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, konieczność rewaskularyzacji mięśnia sercowego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oceniane łącznie). W grupie poddanej skojarzonemu leczeniu hipolipemizującym złożony, pierwszorządowy punkt końcowy wystąpił u 32,7% chorych, natomiast w grupie kontrolnej (simwastatyna oraz placebo) u 34,7% chorych (bezwzględna redukcja ryzyka wynosiła 2%). Stwierdzono więc istotne statystycznie obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o 6,4% ( $p = 0,016$ ) w grupie chorych leczonych simwastatyną łącznie z ezetimibem. W zakresie poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego stwierdzono obniżenie ryzyka zawału serca o 14% oraz udaru niedokrwiennego mózgu o 21%. Nie obserwowano jednak różnic w zakresie śmiertelności całkowitej (15,4% v. 15,3%) oraz sercowo-naczyniowej (6,9% v. 6,8%) między obiema grupami. Skojarzona terapia hipolipemizująca w przypadku zastosowania simwastatyny i ezetimibu prowadziła do znamiennego zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL (średnia wartość 53,2 mg/dl po roku terapii), a monoterapia simwastatyną była oczywiście nieco mniej skuteczna (średnia wartość cholesterolu frakcji LDL wynosiła 69,9 mg/dl po roku terapii). Podobna różnica między obiema grupami utrzymywała się przez cały okres obserwacji w badaniu. Przewlekła terapia ezetimibem nie

wiązała się ze zwiększeniem częstości powikłań hepatologicznych, mięśniowych czy wyższym ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy.

Autorzy badania IMPROVE-IT dowiedli, że leczenie simwastatyną w połączeniu z ezetimibem 100 chorych przez 7 lat zapobiega wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego u 2 z nich. Większa redukcja stężenia cholesterolu we krwi poprzez zastosowanie terapii skojarzonej statyną i ezetimibem przekłada się na określone korzyści kliniczne i poprawę rokowania pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. To bardzo ważna wiadomość, ponieważ w dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano istotnych korzyści klinicznych z dodania do terapii statyną takich leków, jak fibraty, niacyna czy inhibitory CETP (*cholesterol ester transport protein*). Statyny były, jak

dotąd, jedyną grupą leków hipolipemizujących przynoszącą znamienne korzyści kliniczne. Wyniki badania IMPROVE-IT wskazują na ważną rolę lipidów w patogenezie miażdżycy i stanowią kolejny dowód kliniczny potwierdzający tezę, że im mniejsze stężenie cholesterolu frakcji LDL, tym lepsze rokowanie u chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Wyniki badania IMPROVE-IT można także interpretować w ten sposób, że rokowanie u chorych po przebytym ACS, u których osiągnięto stężenie cholesterolu frakcji LDL równe 53 mg/dl, jest lepsze niż u chorych, u których osiągnięto dotychczas rekomendowany cel terapii hipolipemizującej wynoszący 70 mg/dl. To także bardzo istotny sygnał dla lekarzy klinicyistów na co dzień zajmujących się grupą pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.