

Niacyna nie przynosi korzyści u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych statynami: badanie AIM-HIGH

Summary of the article:

Boden EW, Probstfield LJ, Anderson T et al. Niacin in patients with low LDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New Engl J Med*, 10.1056/NEJMoa1107579

Iwona Pikto-Pietkiewicz

II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Ponad 18 mln obywateli Ameryki Północnej cierpi z powodu choroby wieńcowej (CHD) i mimo znaczącego postępu zarówno w leczeniu farmakologicznym, jak i interwencyjnym chorobowość i śmiertelność nadal pozostają wysokie. Podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) jest uznanym czynnikiem prognostycznym CHD. Wyniki licznych badań z zakresu prewencji pierwotnej i wtórnej wykazały istotną redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o 25–35% przy zastosowaniu leczenia statynami, jednak ryzyko rezydualne utrzymuje się mimo osiągnięcia docelowych stężeń LDL-C. Dodatkowo, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia CHD jest niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C). Wyniki badania *Coronary Drug Project* wykazały, że częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z CHD była mniejsza wśród pacjentów przyjmujących niacynę o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z osobami stosującymi placebo. Z kolei badanie *Veterans Affairs HDL Interventional Trial (VA-HIT)* sugeruje, że podniesienie niskich stężeń HDL-C za pomocą gemfibrozilu u mężczyzn z CHD zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Leczenie skojarzone simwastatiną w połączeniu z niacyną zastosowane w badaniu *HATS* powodowało znaczącą regresję zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i zmniejszenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki co najmniej 2 badań skoncentrowanych na intensywnym obniżaniu stężenia lipidów za pomocą wysokich dawek statyn z docelowym stężeniem LDL-C < 70 mg/dl u pacjentów wysokiego ryzyka wykazały znaczące ograniczenie występowania klinicznych punktów końcowych. Analiza *post hoc* badania *TNT* pokazuje również, że wśród pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie LDL-C < 70 mg/dl zdarzenia sercowo-naczyniowe w 5-letniej obserwacji występowały o 25% rzadziej

u osób będących jednocześnie w najwyższym kwantylu stężeń HDL-C w porównaniu z osobami będącymi w kwantylu najniższym. Stężenie HDL-C jest więc czynnikiem prognostycznym u pacjentów przyjmujących statyny niezależnie od uzyskanych wartości LDL-C.

Celem badania *The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with low LDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)* była ocena skuteczności stosowania niacyny o wydłużonym czasie uwalniania w połączeniu z intensywnym leczeniem statynami w porównaniu z podawaniem samych statyn w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z CHD i dyslipidemią (niskie stężenie HDL-C, wysokie stężenie triglicerydów i LDL-C). Badana populacja liczyła 8126 osób w wieku powyżej 45 lat, u których stwierdzono chorobę układu sercowo-naczyniowego w postaci stabilnej CHD, zwężenia tętnicy szyjnej lub choroby tętnic obwodowych. Wyjściowe stężenie HDL-C wynosiło < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet, stężenie triglicerydów — 150–400 mg/dl, a LDL-C < 180 mg/dl, jeśli pacjent nie przyjmował statyn. Zakwalifikowani chorzy zostali poproszeni o odstawienie wszystkich leków hipolipemizujących poza statynami i ezetimibem na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Do próby nie włączano osób hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub planowego zabiegu rewaskularyzacji w ciągu poprzedzających 4 tygodni lub udaru w okresie poprzedzających 8 tygodni. Początkowo zakwalifikowanych 4273 osób uczestniczyło w 4–8-tygodniowej fazie otwartej, podczas której otrzymywali 40 mg simwastatyny dziennie i dodatkowo niacynę, początkowo w dawce 500 mg/d. zwiększanej cotygodniowo do dawki 2000 mg/d. Osoby, u których utrzymano dawkę co najmniej 1500 mg/d. bez znaczących działań niepożądanych, zakwalifikowano do następnej

Adres do korespondencji:

stud. Iwona Pikto-Pietkiewicz, ul. J. Kasprzowicza 29, 05–820 Piastów, e-mail: ipiktopietkiewicz@gmail.com

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

fazy badania, w której zostały losowo podzielone w stosunku 1:1 na grupę stosującą niacynę i grupę otrzymującą placebo (w grupie placebo tabletki również zawierały niacynę, ale w bardzo niewielkiej dawce 50 mg). Dawka simwastatyny była dobierana zgodnie ze schematem prowadzącym do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C 40–80 mg/dl. Ponadto pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać ezetimib w dawce 10 mg/d., jeśli było to potrzebne do uzyskania docelowych wartości LDL-C. Ostatecznie grupę przyjmującą niacynę stanowiło 1718 osób, a grupę otrzymującą placebo 1696 osób. Średnia wieku wynosiła 64 ± 9 lat, 85,2% grupy badanej stanowili mężczyźni, 33,9% osób chorowało na cukrzycę typu 1 lub 2, u 71,4% pacjentów rozpoznano nadciśnienie tętnicze, a u 81% zespół metaboliczny. W momencie włączenia do badania 93,6% chorych otrzymywało statynę, a wyjściowe stężenia LDL-C, HDL-C i triglicerydów wynosiły u nich średnio, odpowiednio: 71 mg/dl, 35 mg/dl i 161 mg/dl. U 218 osób, które nie przyjmowały wcześniej statyn, wyjściowe wartości LDL-C wynosiły średnio 124 mg/dl, HDL-C — 33 mg/dl, a triglicerydów — 215 mg/dl. Po 2 latach stężenie HDL-C wzrosło o 25% do wartości 42 mg/dl w grupie przyjmującej niacynę i o 9,8% do wartości 38 mg/dl w grupie stosującej placebo ($p < 0,001$). Stężenie triglicerydów obniżyło się o odpowiednio 28,6% i 8,1%, a stężenie LDL-C spadło dodatkowo o odpowiednio 12% i 5,5%. Wartości te utrzymywały się przez cały 3-letni okres obserwacji.

Zmniejszenia dawki wymagało 6,3% pacjentów w grupie niacyny i 3,4% w grupie placebo ($p < 0,001$). Całkowite odstawienie badanego leku było konieczne u 25,4% osób w grupie niacyny i 20,1% w grupie placebo ($p < 0,001$). Ponad 86% pacjentów kontynuowało stosowanie simwastatyny; spośród nich ok. 50% przyjmowało dawkę 40 mg/d.; więcej osób otrzymujących dawkę 80 mg/d. znajdowało się w grupie placebo (24,7% v. 17,5% w grupie niacyny; $p = 0,02$), gdzie była to dawka maksymalna. Również więcej osób w grupie placebo przyjmowało ezetimib (21,5% v. 9,5%; $p < 0,001$). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania obejmujący zgon w przebiegu CHD, zawał serca niezakończony zgonem, udar niedokrwienny mózgu, hospitalizacja dłuższa niż 23 h z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub konieczność wykonania rewaskularyzacji wieńcowej lub mózgowej z powodu objawów klinicznych wystąpiły u 282 (16,4%) osób przyjmujących niacynę i 274 (16,2%) osób przyjmujących placebo ($HR = 1,02$; 95% CI 0,87–1,21; $p = 0,80$ przy użyciu modelu Coxa i $p = 0,79$ w teście log-rank). Zaobserwowano niespodziewaną dysproporcję w występowaniu udaru niedokrwiennego jako pierwszego zdarzenia w obrębie obu grup [27 (1,6%) osób w grupie niacyny v. 15 (0,9%) osób w grupie placebo]. Ponadto łącznie 8 osób z grupy niacyny doznało udaru niedokrwiennego w ciągu od 2 miesięcy do 4 lat od momentu zaprzestania przyjmowania niacyny. Kiedy uwzględniono dane wszystkich pacjentów z udarem niedokrwiennym odnotowano nieznaczną przewagę częstości występowania w grupie otrzymującej niacynę (29 v. 18 osób;

$HR = 1,61$; 95% CI 0,89–2,90; $p = 0,11$). Brak wpływu leczenia niacyną był podobnie zauważalny w przypadku różnie skonstruowanych drugorzędowych punktów końcowych (zgon wieńcowy, zawał serca, niedokrwienny udar mózgu), uwzględniających lub nieuwzględniających hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Całkowita liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była niewielka w obu grupach [45 (2,6%) osób w grupie niacyny i 38 (2,2%) osób w grupie placebo; $p = 0,47$]. Dodatkowe czynniki, takie jak wiek (< 65 v. ≥ 65 lat), płeć, cukrzyca, zespół metaboliczny, uprzedni zawał serca czy stosowanie statyn na początku badania nie wpłynęły istotnie na wyniki uzyskane dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

Podsumowując, u osób ze stabilną chorobą sercowo-naczyniową, niskimi stężeniami HDL-C oraz LDL-C w trakcie intensywnego leczenia statynami przyjmowanie niacyny o wydłużonym czasie uwalniania w połączeniu z simwastatyną w porównaniu ze stosowaniem samej simwastatyny wiązało się z istotnym wzrostem stężenia HDL-C i obniżeniem stężenia triglicerydów, jednak nie wpłynęło istotnie na zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie trwania obserwacji wynoszącej średnio 36 miesięcy. Dla kontrastu, w badaniu *Coronary Drug Project* zastosowanie wysokich dawek niacyny o natychmiastowym uwalnianiu wiązało się z istotnym (o 14%) zmniejszeniem wskaźnika zgonów z powodu CHD i zawału serca oraz zmniejszeniem (aż o 26%) wskaźnika występowania udarów i przemijających ataków niedokrwiennych. Rezultaty tego badania są bardzo zbliżone do wyników uzyskanych w badaniach ze statynami, kontrolowanych za pomocą placebo. Analizując natomiast badanie *Veterans Affairs HDL Intervention Trial*, można zaobserwować, że po podaniu gemfibrozilu nastąpił znaczny spadek (o 22%) częstości występowania zgonów w wyniku CHD lub zawałów serca niezakończonych zgonem przy jednoczesnym bardzo niewielkim wzroście stężenia HDL-C (średnio o 6% z 32 mg/dl do 34 mg/dl). Znacznie wyższe były jednak wyjściowe wartości LDL-C (średnio 111 mg/dl), a sam czas prowadzenia badania wyprzedzał erę powszechnego użycia statyn. W badaniu AIM-HIGH średnie wyjściowe stężenie LDL-C było aż o 40 mg/dl niższe i aż 94% badanych przyjmowało statyny przed rozpoczęciem badania. Po raz kolejny podkreśla to wiodącą rolę statyn zarówno w obniżaniu stężenia LDL-C, jak i w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Obniżenie wartości LDL-C wydaje się najistotniejszym czynnikiem wpływającym na częstość występowania i ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Mimo ewidentnego wpływu niacyny zwiększającego stężenie HDL-C i obniżenie stężenia triglicerydów nie znaleziono wymiernych korzyści z zastosowania takiej terapii. Należy jednak pamiętać, że być może korzyści takie będą obecne u pacjentów wyższego ryzyka lub u osób, u których wartości LDL-C nie są tak intensywnie kontrolowane za pomocą statyn. Potwierdzenie tej hipotezy wymagałoby jednak przeprowadzenia dalszych, celowanych badań prospektywnych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono