

Co dalej z niacyną po badaniu AIM-HIGH?

Barbara Cybulska, Longina Kłosiewicz-Latoszek

Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa



Nieoczekiwane negatywne wyniki badania AIM-HIGH stanowią problem dla ekspertów w dziedzinie lipidologii. Spowodowały też ich podział na tych, którzy mimo pewnego sceptycyzmu nadal sądzą, że brak w tej próbie klinicznej korzyści z dodania niacyny do statyny nie świadczy jeszcze o bezwartościowości takiego skojarzenia u pacjentów, którzy po osiągnięciu docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) charakteryzują się zwiększonym ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych (SN) z powodu małego stężenia cholesterolu frakcji HDL (HDL-C), i na tych, którzy uważają, że wyniki AIM-HIGH już na obec-

nym etapie przesądają o bezzasadności stosowania niacyny w takich przypadkach.

Zwolennicy niewykreślenia niacyny z użytku klinicznego szukają ewentualnych przyczyn niepowodzenia badania AIM-HIGH w samej jego konstrukcji, na co zwrócił uwagę Nicholls [1]. Ponieważ niacyna, poza zwiększeniem stężenia HDL, powoduje także spadek stężenia LDL-C, dla eliminacji ewentualnego wpływu tego efektu na redukcję ryzyka zadbanie w obu grupach (simwastatyna z niacyną i simwastatyna z placebo) o utrzymanie stężeń LDL-C w takim samym zakresie, tj. 40–80 mg/dl. W tym celu w grupie kontrolnej zwiększano dawkę simwastatyny, a nawet dodawano ezetimib. Z kolei wiadomo, że simwastatyna zwiększa również stężenie HDL-C. To jej działanie po zwiększeniu dawki mogło spowodować wzrost stężenia tego lipidu u pacjentów z grupy kontrolnej. Ponadto zastosowane w badaniu placebo zawierało małą dawkę niacyny w celu wywołania zaczerwienienia skóry, aby pacjenci i lekarze nie wiedzieli, kto jest w grupie interwencyjnej, a kto w kontrolnej. To mogło również mieć pewien wpływ na HDL-C u pacjentów z grupy kontrolnej. Okazało się także, że w grupie niacyny więcej osób niż w grupie placebo wymagało bądź redukcji badanego leku (6,3% v. 3,4%), bądź zaprzestania jego przyjmowania (25,4% v. 20,1%). Te wszystkie przyczyny stały się powodem małej różnicy stężenia HDL-C (4 mg/dl) między grupą interwencyjną i kontrolną. Być może była ona za mała, aby wpływać na różnicę w ryzyku epizodów SN.

Poza wyżej opisaną przyczyną negatywnego wyniku AIM-HIGH, Otvos [2] zwrócił uwagę na inne możliwe tego powody. Być może wiąże się to z faktem, że niacyna, zwiększając stężenie HDL-C, nie zwiększa liczby samych cząsteczek odpowiednich lipoprotein (HDL-P). Autor powołuje się na badania, których wyniki wykazały, że stężenie HDL-C jest słabiej związane z ryzykiem niż stężenie HDL-P [3, 4]. To według niego „sugeruje, że zwiększenie zawartości cholesterolu w HDL, bez zwiększania HDL-P, może nie powodować klinicznej korzyści”. Komentator zwraca uwagę na hipolipemizujące działanie niacyny w odniesieniu do LDL, co może powodować korzystny wpływ tego leku na ryzyko SN. Jednak w AIM-HIGH nie można było tego ocenić, gdyż zarówno w grupie interwencyjnej, jak i w kontrolnej utrzymywano stężenie LDL-C praktycznie na tym samym niskim poziomie. Otvos przestrzega jednak przed wyciąganiem z tego badania wniosku o nieważności hipotezy łączącej HDL z ryzykiem i o bezzasadności zwiększenia niskich stężeń tych lipoprotein.

Brak redukcji epizodów SN w badaniu AIM-HIGH po dodaniu kwasu nikotynowego do simwastatyny pozostaje w sprzeczności z wynikami, co prawda starego i jak dotychczas jedyne dużego badania pod akronimem CDP [5]. W tej próbie klinicznej prewencji wtórnej 6–7-letnia terapia samą niacyną o pośrednim uwalnianiu, w dawce 3000 mg/dzień spowodowała redukcję wystąpienia zawału serca bez zgonu o 26% ($p < 0,005$), w porównaniu z placebo. Ponadto po 15 latach (ok. 9 lat po zakończeniu badania) było o 11% ($p = 0,0004$) mniej zgonów ogółem [6]. Na uwagę zasługuje również zahamowanie przez ten lek progresji miażdżycy tętnic szyjnych [7–10] i regresja zwężenia tętnicy wieńcowej w badaniu angiograficznym [11].

Sami badacze AIM-HIGH w dyskusji wyników napisali, że po osiągnięciu stężenia LDL-C ok. 60 mg/dl w obu grupach, w rezultacie intensywnej terapii statyną, może być trudno uzyskać dodatkowy korzystny efekt w następstwie zastosowania ponadto innych leków modyfikujących zaburzenia lipidowe [12]. Według autorów tej próby klinicznej nie jest też wiadomo, czy ryzyko epizodów SN nie było mniejsze niż zakładali, gdyż 94% pacjentów było leczonych statyną przed przystąpieniem do badania i miało bardzo niskie stężenia LDL-C. Ponadto być może intensywna terapia statyną, zanim chorzy przystąpili do AIM-HIGH, spowodowała ustąpienie lipidów z rdzenia blaszek miażdżycowych i potencjalne ich przekształ-

cenie się z podatnych na pęknięcie w stabilne, na co wskazuje praca Zhao i wsp. [13], na którą powołują się badacze. Być może również badanie AIM-HIGH trwało za krótko (36 miesięcy), aby wykazać zmniejszenie ryzyka.

O tym, że małe stężenie HDL i zwiększone stężenie triglicerydów są uznanymi podmiotami interwencji terapeutycznej świadczą opublikowane w ubiegłym roku wytyczne postępowania w tych zaburzeniach lipidowych [14]. Zalecenia opracowali eksperci Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS), a zostały one ogłoszone w imieniu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Według ekspertów pierwszą linią postępowania jest interwencja niefarmakologiczna i diagnozowanie wtórnych przyczyn złożonej dyslipidemii. Jeśli jej kontrola jest niewystarczająca u pacjentów z docelowym stężeniem LDL-C, trzeba rozważyć dodanie niacyny lub fibratu.

Można oczekiwać, że ostateczną odpowiedź na temat wpływu niacyny (dodanej do statyny) na ryzyko SN przyniosą wyniki badania pod akronimem HPS2-THRIVE.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Nicholls SJ. Is niacin ineffective? Or did AIM-HIGH miss its target? *Clev Clin J Med*, 2012; 79: 38–43.
- Otvos JD. The surprising AIM-HIGH results are not surprising when viewed through a particle lens. *J Clin Lipidol*, 2011; 5: 368–373.
- Di Angelantonio E, Sarvar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009; 302: 1993–2000.
- Mackey RH, Greenland P, Goff DC et al. The relationship of HDL cholesterol and HDL particles to carotid atherosclerosis and incident of cardiovascular events. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *AHA Cardiovascular Disease and Prevention Scientific Sessions*, March 2011.
- The Coronary Drug Project Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 1975; 231: 360–381.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 1245–1255.
- Taylor AJ, Sullenberg LE, Lee HJ et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER)2: a double blind placebo-controlled study of extended release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*, 2004; 110: 3512–3517.
- Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness. *Arbiter 3. Curr Med Res Opin*, 2006; 22: 2243–2250.
- Lee JM, Robson MD, Yu LM et al. Effects of high-dose modified release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1789–1794.
- Villnes TC, Stanek EJ, Devine PJ et al. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2721–2726.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1583–1592.
- The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2255–2267.
- Zhao X-Q, Dong I, Hatsukami T et al. MR imaging of carotid plaque composition during lipid-lowering therapy: a prospective assessment of effect and time course. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imag*, 2011; 4: 977–986.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance of management. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1345–1361.