

Porównanie terapii simwastatyną i ezetymibem z monoterapią simwastatyną – wyniki badania ENHANCE

Commentary to the article:

Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.

Aleksandra Michatek

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2008; 66: 597-598

Redukcja poziomu LDL-cholesterolu (LDL-C) okazała się milowym krokiem w prewencji choroby wieńcowej. W badaniach porównujących działanie różnych statyn wykazano, że intensywne terapia hipolipemizująca wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Niestety, stosowanie bardzo wysokich dawek statyn powoduje nasilenie ich działań niepożądanych.

Ezetymib jest lekiem obniżającym stężenie LDL-C, którego działanie polega na wybiórczym hamowaniu absorpcji cholesterolu poprzez łączenie się leku z białkiem zlokalizowanym na błonie szczoteczki enterocytów, nazywanym białkiem podobnym do białka Nimanna-Picka (NPC1L1). Dodanie ezetymibu do terapii statyną prowadzi do dalszej redukcji stężenia LDL-C o 12–20%.

Ocena wpływu nowego preparatu na rozwój miażdżycy była celem wielośrodkowego badania z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą – ENHANCE. Projekt trwał 24 mies. Porównywano skutki leczenia dawką 80 mg simwastatyny w monoterapii i w połączeniu z 10 mg ezetymibu. Badaniem objęto 720 chorych z rodzinną hipercholesterolemią. Stężenie LDL-C przed włączeniem do badania wynosiło co najmniej 210 mg/dl, niezależnie od poprzedniej terapii hipolipemizującej. Wcześniej leczenie statynami otrzymywało 80% chorych.

Kryteria wyłączenia objęły: duże zwężenie lub okluzję tętnicy szyjnej wewnętrznej, przebytą endarterektomię lub stentowanie tętnicy szyjnej wewnętrznej, homozygotyczną postać rodzinnej hipercholesterolemii, niewydolność serca w III i IV klasie wg NYHA, zaburzenia rytmu serca, niestabilną chorobę wieńcową oraz ostatnio przeżyty epizod sercowo-naczyniowy.

Oceniano grubość błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy udowej. Badanie ultrasonograficzne tętnic (B-mode) przeprowadzono w momencie rekrutacji, po miesiącu oraz po 3, 6, 18 i 24 mies. terapii. W tym samym czasie kontrolowano też stężenia lipidów, aminotransferaz, białka C-reaktywnego (CRP) i morfologię. Pomiar ultrasonograficzny wykonywano w prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej, rozwidleniach tętnic szyjnych wspólnych, tętnicach szyjnych wewnętrznych oraz prawej i lewej tętnicy udowej.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana IMT w stosunku do badania wyjściowego, zdefiniowana jako średnia z wszystkich średnich zmian IMT w tętnicach szyjnych wspólnych, ich rozwidleniach i tętnicach szyjnych wewnętrznych. Za drugorzędowe punkty końcowe przyjęto: odsetek chorych z regresją IMT, odsetek chorych z nowymi blaszkami miażdżycowymi >1,3 mm oraz zmianę maksymalnej IMT.

Ostatecznie 357 chorych randomizowano do ramienia simwastatyny (80 mg) z ezetymibem (10 mg), a 363 – do ramienia simwastatyny (80 mg) z placebo. Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem charakterystyki klinicznej z niewielkimi wyjątkami: w grupie monoterapii istotnie wyższy był wskaźnik masy ciała (BMI) ($p=0,047$), a w grupie terapii skojarzonej znalazło się więcej chorych z nadciśnieniem tętniczym ($p=0,09$) i nieco mniej z wywiadem przebytego zawału serca ($p=0,06$).

Stężenie cholesterolu po 24 mies. trwania badania wynosiło średnio $192,7 \pm 60,3$ mg/dl w ramieniu simwastatyny (wyjściowo $317,8 \pm 66,1$) i $141,3 \pm 52,6$ mg/dl w ramieniu terapii skojarzonej (wyjściowo $319,0 \pm 65,0$), różnica 16,5%, $p < 0,01$. Różnice w redukcji stężeń trójglicerydów i CRP

Adres do korespondencji:

lek. med. Aleksandra Michatek, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 823 47 50, e-mail: olaster@gmail.com

między grupami to odpowiednio 6,6 oraz 25,7% na korzyść podwójnej terapii, $p=0,1$ dla obydwu porównań. Średnia zmiana IMT tętnicy szyjnej wspólnej wynosiła $0,0058 \pm 0,0037$ mm w grupie simwastatyny, a w grupie simwastatyny w połączeniu z ezetymibem $0,0111 \pm 0,0038$ mm, $p=0,29$.

Drugorzędowe punkty końcowe również nie różniły się istotnie między badanymi grupami: odsetek chorych z regresją IMT wynosił 44,4% w ramieniu monoterapii i 45,3% w ramieniu terapii skojarzonej ($p=0,92$), odsetek chorych z obserwowaną nową blaszką miażdżycową, definiowaną jako wzrost IMT o 1,3 mm, wynosił odpowiednio 2,8 vs 4,7% ($p=0,20$). Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie zmiany maksymalnej IMT ($p=0,27$), zmiany IMT na poziomie tętnic szyjnych wspólnych ($p=0,93$), opuszki ($p=0,37$),

tętnic szyjnych wewnętrznych ($p=0,21$), tętnic udowych ($p=0,16$).

Efekty niepożądane wystąpiły u 107 (29,5%) chorych leczonych samą simwastatyną i 122 (34,2%) chorych leczonych simwastatyną z ezetymibem ($p=0,18$). Odnotowano 7 zdarzeń sercowo-naczyniowych w ramieniu monoterapii (1 zgon sercowo-naczyniowy, 2 zawały, 1 udar niedokrwieniny, wykonano 5 rewaskularyzacji) i 10 w ramieniu terapii skojarzonej (2 zgony sercowo-naczyniowe, 3 zawały, 1 udar niedokrwieniny, wykonano 6 rewaskularyzacji).

Podsumowując, dodatnie ezetymibu do najwyższej rekomendowanej dawki simwastatyny nie przynosi korzyści w postaci redukcji IMT w populacji chorych z rodzinną hipercholesterolemią, mimo znacznego obniżenia poziomu LDL-C i CRP.

Co wynika z badania ENHANCE?

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska

Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa



Wartość leku hipolipemizującego w prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) ocenia się poprzez jego wpływ na redukcję epizodów ChSN, a najlepiej zgonów z tego powodu i zgonów ogółem. Te korzyści kliniczne zostały wykazane w odniesieniu do statyn w licznych badaniach z randomizacją, z grupami kontrolnymi [1, 2]. Leki te stabilizują blaszki miażdżycowe, zmniejszając ich podatność na pęknięcie, a ponadto hamują progresję miażdżycy tętnic wieńcowych i szyjnych lub nawet powodują do pewnego stopnia jej regresję. Korzyści kliniczne, w postaci redukcji epizodów sercowo-naczyniowych [3] i hamującego wpływu na rozwój miażdżycy tętnic, okazały się wprost proporcjonalne do osiągniętego stężenia cholesterolu LDL (LDL-C), tzn. im mniejsze stężenie, tym lepiej [4]. Świadczy to o tym, że redukcja stężenia tego lipidu jest głównym mechanizmem korzystnego działania statyn. Te obserwacje przyczyniły się do ustalenia małych docelowych stężeń LDL-C ($<2,5$ mmol/l, tj. <100 mg/dl, lub $<2,0$ mmol/l, tj. <80 mg/dl) u osób z ChSN i/lub cukrzycą [5]. Uzyskanie takich wartości w ciężkiej hipercholesterolemii nie zawsze jest możliwe pomimo optymalizacji leczenia statynami. Dotyczy to przede wszystkim hipercholesterolemii rodzinnej (FH), związanej z niedoborem receptorów LDL, lub rodzinnego niedoboru apolipoproteiny B (białko LDL). Częstość heterozygotycznej FH wynosi

1 przypadek na 500 osób w populacji, a rodzinnego niedoboru apolipoproteiny B – 1 przypadek na 500–700 osób. Opcją terapeutyczną dla chorych, którzy nie osiągają pożądanego stężenia LDL-C w wyniku leczenia statyną, mogłoby być dodanie do statyny ezetymibu.

Ezetymib jest lekiem zmniejszającym stężenie LDL-C w innym mechanizmie niż statyny. Zmniejsza on wchłanianie jelitowe cholesterolu pokarmowego i cholesterolu wydzielonego z żółcią do jelita. Działanie hipolipemizujące ezetymibu jest słabsze niż statyn i wyraża się zmniejszeniem stężenia LDL-C średnio o 18% [6]. Jednak dodając ten lek do statyny, można osiągnąć znacznie lepszy efekt hipolipemizujący niż podwajając dawkę statyny. Z podwojenia dawki statyny wynika bowiem dodatkowa redukcja LDL-C tylko o 6% (tzw. reguła 6). W rezultacie skojarzenie statyny z ezetymibem u chorych z ciężką hipercholesterolemią znacznie zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia małego stężenia LDL-C, zwłaszcza $<2,0$ mmol/l lub $<1,8$ mmol/l (<70 mg/dl) [7], tak jak proponują eksperci amerykańscy u chorych z bardzo dużym ryzykiem [8].

Konieczne jest udowodnienie skuteczności tej terapii pod względem dodatkowej redukcji ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych w porównaniu z monoterapią statyną. Taka próba kliniczna, pod akronimem IMPROVE IT, jest w trakcie realizacji [9]. Jednak pierwszym badaniem porównującym oba modele leczenia (simwastatyna 80 mg/dzień i ezetymib 10 mg/dzień vs simwastatyna 80 mg/dzień) było badanie ENHANCE, w którym ocenia-