

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-

no ich wpływ na grubość błony wewnętrznej i środkowej ścian tętnic szyjnych (CIMT) i udowych u chorych z rodzinną hipercholesterolemią [10]. Wbrew oczekiwaniom badaczy, mimo znamiennej dodatkowej redukcji stężenia LDL-C (o 16,5%) i białka C-reaktywnego (o 26%), nie było znamiennej różnicy CIMT między obu grupami chorych po 2 latach leczenia. Wynik ten jest sprzeczny z wynikami badania ASAP, w którym uzyskano znamiennej regresję CIMT pod wpływem 2-letniej intensywnej terapii atorwastatyną (80 mg/dzień) w porównaniu z simwastatyną (40 mg/dzień) również u chorych z rodzinną hipercholesterolemią [11]. Z kolei w innym badaniu, także u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, intensywna terapia simwastatyną (80 mg/dzień) spowodowała po 2 latach znamienne zmniejszenie grubości ściany tętnicy szyjnej [12]. W badaniu tym nie było grupy kontrolnej.

Zastanawiające jest, dlaczego intensywna terapia hipolipemizująca statynami korzystnie wpływa na grubość CIMT w rodzinnej hipercholesterolemii, podczas gdy intensywna terapia hipolipemizująca statyną i ezetymibem nie ma takiego działania. Badacze ENHANCE podjęli próbę wyjaśnienia braku skuteczności zastosowanej terapii u swoich pacjentów. Głównym prawdopodobnym powodem może być mała wyjściowa CIMT, tj. $0,70 \pm 0,13$ mm (średnia przynajmniej 4 spośród 6 segmentów: prawa i lewa wspólne, rozwidlenia i tętnice szyjne wewnętrzne). Średnia IMT tętnicy szyjnej wspólnej wynosiła $0,68 \pm 0,15$ mm i odpowiadała IMT u zdrowych ludzi dorosłych [13]. Należy dodać, że mogło to być skutkiem wcześniejszej, być może długiej, intensywnej terapii statynami. Przed 6-tygodniowym okresem *washout* 80% chorych przyjmowało statynę. Niestety, nie wiadomo jak długo i jakie było stężenie LDL-C w dniu odstąpienia od terapii statynami.

Dr Kastelein, główny badacz ENHANCE, komentując wyniki badania podczas 77 Kongresu Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą w Stambule (kwiecień 2008) wyraził opinię, że przy małej CIMT w badaniu wyjściowym mało prawdopodobna była regresja w ciągu 2 lat. Według niego potrzebna byłaby dłuższa obserwacja. Dla przypomnienia, we wspomnianym wyżej badaniu ASAP średnia wyjściowa IMT tętnic szyjnych wspólnych, rozwidlenia i tętnic szyjnych wewnętrznych była większa niż w ENHANCE i wynosiła $0,92 \pm 0,20$ mm, a ponadto, co jest bardzo ważne, zmiana IMT po 2 latach korelowała z wyjściową IMT ($r=0,41$, $p=0,0001$) [11]. Podobnie jak w ASAP, w badaniu z zastosowaniem simwastatyny 80 mg/dzień wyjściowa złożona IMT była większa niż w ENHANCE, wynosiła bowiem $1,07 \pm 0,23$ mm. Warto więc podkreślić, że wszystkie trzy porównywane ze sobą badania, oceniające wpływ intensywnej terapii hipolipemizującej na IMT u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, różniły się wyjściową grubością IMT. Szkoda, że do badania ENHANCE nie zakwalifikowano chorych z CIMT porównywalną z CIMT chorych z badania ASAP. Należy jednak dodać, że rekrutacja do ENHANCE odbywała się 5–6 lat później niż rekrutacja

do ASAP (lata 2002–2004 vs 1997–1998). Chorzy z badania ENHANCE mogli być więc dłużej i intensywniej leczeni statynami przed przystąpieniem do badania, co znalazło odbicie w mniejszej wyjściowej CIMT.

Badanie wpływu leku hipolipemizującego na CIMT z zastosowaniem techniki ultrasonograficznej jest uznawane za badanie zastępcze w ocenie skuteczności terapii. Jak już na początku wspomniano, najważniejsze są próby kliniczne z randomizacją, w których obserwuje się występowanie epizodów sercowo-naczyniowych. Cel ten jest realizowany w badaniu IMPROVE IT [9]. Do badania włączani są chorzy przed upływem 10 dni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW) ze stężeniem LDL-C $<3,2$ mmol/l (<125 mg/dl), jeśli nie byli leczeni statyną przed OZW, lub $<2,5$ mmol/l, jeśli takie leczenie stosowali. Chorzy przyjmują simwastatynę 40 mg/dzień z ezetymibem 10 mg/dzień lub simwastatynę 40 mg/dzień (grupa kontrolna). Po 2,5 roku leczenia ocenione zostanie występowanie w tym okresie epizodów ChSN i zgonów sercowo-naczyniowych. Jest to pierwsze badanie z celem terapeutycznym dla LDL-C 52 mg/dl. Przychodząc na świat, człowiek ma w przybliżeniu takie stężenie tego lipidu. Należy dodać, że ostatnio zwiększono liczbę uczestników IMPROVE IT z początkowo planowanych 12 500 do 18 000, ponieważ występowanie epizodów naczyniowych okazało się rzadsze, niż oczekiwano. Badanie będzie kontynuowane, aż wystąpi ich przynajmniej 5250 i upłynie przynajmniej 2,5 roku leczenia u każdego chorego.

Dwa inne badania kliniczne z terapią skojarzoną statyną i ezetymibem, kontrolowane placebo, to SEAS [14] i SHARP [15]. W SEAS uczestniczy 1873 chorych ze zwężeniem aorty. Przedmiotem oceny jest wpływ przynajmniej 4-letniego leczenia simwastatyną 40 mg/dzień w skojarzeniu z ezetymibem na występowanie głównych epizodów sercowo-naczyniowych i progresję zwężenia (potrzeba wszczęcia zastawki aortalnej). W SHARP bierze udział 9000 osób z przewlekłą chorobą nerek (CKD), w tym 6000 chorych przed dializą i 3000 chorych dializowanych. Celem tego badania jest sprawdzenie wpływu minimum 4-letniej terapii skojarzonej simwastatyną i ezetymibem na ryzyko głównych epizodów sercowo-naczyniowych oraz progresję CKD do schyłkowej choroby nerek (chorzy przed dializą).

Podsumowując, w oczekiwaniu na wyniki badań klinicznych można rozważyć zastosowanie ezetymibu jako leku uzupełniającego statynę, przede wszystkim w dużej hipercholesterolemii (zaburzenia rodzinne), jeśli optymalne leczenie statyną nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C. W praktyce klinicznej dla rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej, poza dużym stężeniem LDL-C, istotne jest występowanie takiego zaburzenia u krewnych pierwszego stopnia i/lub wykrycie mutacji genetycznych bądź receptora LDL lub apolipoproteiny B. To ostatnie badanie, jakkolwiek decydujące w diagnostyce, nie jest konieczne dla postępowania. Oddzielnej uwa-

gi wymaga to, że obecnie częściowa refundacja kosztu ezetimibu jest możliwa, jeśli mimo leczenia statyną stężenie LDL-C wynosi $>3,4$ mmol/l (>130 mg/dl), a nie, jeśli chory nie uzyskuje docelowej wartości tego lipidu.

Piśmiennictwo

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
3. Olsson AG. Are lower levels of low density lipoprotein cholesterol beneficial? A review of recent data. *Curr Atheroscler Rev* 2006; 8: 382-9.
4. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. 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 J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2): S1-113.
6. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al.; Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-41.
7. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. 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: 464-73.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
9. Kesäniemi A. Cholesterol absorption inhibitors in the treatment of hyperlipidemia: clinical outcomes in large clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (Suppl 2): 29-30.
10. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ESG, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
11. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
12. Nolting PR, de Groot E, Zwinderman AH, et al. Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1837-41.
13. Smilde TJ, Trip MD, Wollersheim H, et al. Rationale, design and baseline characteristics of clinical trial comparing the effects robust vs conventional cholesterol lowering and intima media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. The Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) Study. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 67-79.
14. Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 970-3.
15. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl.* 2003; 84: S207-10.