



Jak studie IMPROVE-IT změnila preventivní kardiologii? Ezetimib snižuje kardiovaskulární riziko. A nejen to

Richard Češka

Klíčová slova:

Cílová hodnota

Ezetimib

IMPROVE-IT

Inegy

Kardiovaskulární riziko

LDL cholesterol

Simvastatin

SOUHRN

Studie IMPROVE-IT měla za cíl potvrdit nejen hypolipidemické účinky ezetimibu, ale především prokázat hypotézu, že další snižování LDL cholesterolu po terapii statiny vede k dalšímu snížení kardiovaskulárního (KV) rizika.

Tato megastudie, do které bylo zařazeno více než 18 tisíc nemocných s anamnézou akutního koronárního syndromu, prokázala, že kombinační léčba ezetimibu se simvastatinem vede ve srovnání s monoterapií statinem k dalšímu prohloubení poklesu LDL cholesterolu, a to až k hodnotám 1,3 mmol/l. Tento pozitivní, ale „pouze“ biochemický účinek byl provázen statisticky významným poklesem primárního sledovaného ukazatele (složeného z řady KV parametrů) na hladině významnosti $p = 0,016$. Primární sledovaný ukazatel sestával z KV úmrtí, infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, revaskularizace a cévních mozkových příhod. Léčba kombinací ezetimibu se simvastatinem byla bezpečná a dobře tolerována.

Navíc k prokázání pozitivních dat pro ezetimib přinesla studie IMPROVE-IT zásadní podporu pro LDL-hypotézu rozvoje aterosklerózy. Potvrdila rovněž tvrzení, že pro LDL cholesterol platí: „Čím níže, tím lépe.“ Díky této studii nyní máme pozitivní data až do hodnot LDL cholesterolu 1,3 mmol/l.

Úvod

Ezetimib není lékem novým, v běžné klinické praxi ho užíváme již řadu let. Podává se především v kombinaci se statiny, kde se využívá mechanismus tzv. duální inhibice (viz níže). Kombinace se statiny je buď volná, máme však k dispozici i fixní kombinaci ezetimibu se simvastatinem, jakou je přípravek Inegy. Je prokázáno, že ezetimib významně snižuje koncentraci celkového a LDL cholesterolu v séru. Je znám mechanismus jeho účinku, jímž ovlivňuje (omezuje) vstřebávání *cholesterolu* ve střevě – přímou bloádou předpokládaného transportéru cholesterolu v kartáčovém lemu buněk intestinální mukózy. (Pozor, nezaměňovat s léky, které zabírají vstřebávání tuků ve střevě, které vede k hubnutí, ale také k průjmům a špatné toleranci těchto léků.) Ezetimib je tolerován velmi dobře. Zabírání vstřebávání cholesterolu enterocytem, a tím pádem snížení nabídky cholesterolu játrům s následnou up-regulací LDL receptorů vede samozřejmě ke zvýšení vychytávání LDL částic z plazmy. Ale pozor! Snížení absorpce cholesterolu ve střevě povede ke zvýšené jaterní syntéze cholesterolu! Tomuto nežádoucímu účinku bráníme bloádou jaterní syntézy statinem. Tento kombinovaný postup nazýváme *duální inhibicí*. Do nedávné doby ale chyběla „tvrdá data“, která by potvrdovala jeho schopnost pozitivně ovlivnit výskyt KV příhod a snížit KV riziko.

Dosavadní podpora pro podávání ezetimibu

Donedávna byla podporou podávání ezetimibu především obecná data experimentální, epidemiologická a posléze i přenesená data z intervenčních studií s jinými hypolipidemiky, především se statiny. Zkrátka vše, co podporovalo tezi o spojitosti snižování cholesterolu a poklesu KV rizika.

První významnější spojitost aterosklerózy s cholesterolem popsal v roce 1845 Vogel, když prokázal cholesterol v atero-

sklerotických lézích. Za jedny z prvních experimentálních prací potvrzujících „cholesterolovou hypotézu rozvoje aterosklerózy“ jsou považovány především práce Aničkova (1913). Ten prokázal, že aterosklerózu lze vyvolat nadměrným přísunem cholesterolu v potravě. Jako experimentální model použil králíka. Další zcela zásadní objevy observačního charakteru představují práce norského lékaře a vědce Carla Mullera, publikované ve druhé polovině třicátých let minulého století, zejména v letech 1937–1939. Ten popsal u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH) klinické projevy ICHS, konkrétně typickou anginu pectoris. Nositelé Nobelovy ceny Brown a Goldstein pak souborem svých prací prokázali funkci LDL receptoru a molekulární podklad FH a opět nepřímo potvrdili vztah hypercholesterolemie a rozvoje aterosklerózy.

Při argumentaci pro vztah cholesterolu „ateroskleróza-kardiovaskulární onemocnění-mortalita“ představují velmi významný soubor pozitivních informací epidemiologické studie.

Z klasických epidemiologických studií nelze opominout „Studii sedmi zemí“, „Framinghamskou studii“ a nám možná nejbližší (geograficky i podobnou populací) münsterskou studii PROCAM. Asi čtenáře nepřekvapuje, že všechny tyto studie uzavíraly své výsledky tvrzením o významu zvýšeného celkového a LDL cholesterolu jako rizika pro KVO a současně prokazovaly rizikovost nízkých koncentrací HDL cholesterolu. Studie INTERHEART, která probíhala prakticky na všech kontinentech, potvrdila výsledky výše zmíněných studií.

Naproti tomu první intervenční studie, která jednoznačně svědčila pro cholesterolovou hypotézu, byla publikována až v 80. letech dvacátého století. Byla to v roce 1984 publikovaná cholestyraminová studie, která jednoznačně potvrdila, že snižování cholesterolu, především pak LDL cholesterolu, snižuje KV riziko a je pro nemocné prospěšné.

Dále byly publikovány výsledky Helsinské studie s gemfibrozilem v sekundární prevenci ICHS, opět s pozitivními výsledky, především pak ve skupině nemocných s nízkým

HDL cholesterolem a vysokými triglyceridy (TG). Pozitivní výsledky u této skupiny nemocných ostatně potvrdily i výsledky fenofibrátových studií v nedávné době.

Skutečný přelom v pohledu na hypolipidemickou léčbu ale přinesly až statinové megastudie. První velkou mortalitně-morbiditní statinovou studií byla simvastatinová studie 4S. Její výsledky byly přesvědčivé a nezpochybnitelné.

Pokles celkové mortality o 30 % (statisticky samozřejmě významný) změnil zásadním způsobem pohled na léčbu hypercholesterolemie, zvýšeného LDL cholesterolu i hyperlipoproteinemie (HLP) a dyslipoproteinemie (DLP) vůbec. Dramatický byl pokles kardiovaskulární mortality, který dosáhl 42 % a stal se v podstatě základním stavebním kamenem v budování pozice „klinické lipidologie“ v preventivní kardiologii. Studie 4S byla první statinovou megastudií a je samozřejmé, že nezůstala osamocena. V současné době je především možno uvést výsledek metaanalýzy statinových studií, která zahrnuje více než 170 000 pacientů a prokázala, že statiny celkově snižují na každé snížení koncentrace LDL cholesterolu o 1 mmol/l výskyt KVO o 21 %, že jsou bezpečné, jejich podávání ani náznakem nevede k nárůstu nádorů (jak se někdy tvrdilo, či dokonce tvrdí) a že intenzivnější léčba vyšší dávkou je účinnější i při snižování KVO. Další podobná metaanalýza pak potvrdila, že statiny jsou stejně účinné i u skupiny nemocných s dalším závažným rizikovým faktorem, s DM2T.

Je ovšem pravda, že výsledky statinových studií byly někdy interpretovány jako pozitivní účinek statinů, bez ohledu na ovlivnění LDL cholesterolu. Tyto interpretace vedly k přece jen poněkud zkreslenému pohledu na některá účinná hypolipidemika, ezetimib nevyjímaje. A právě proto je důležitý výsledek studie IMPROVE-IT.

Studie a dosavadní zkušenost s ezetimibem

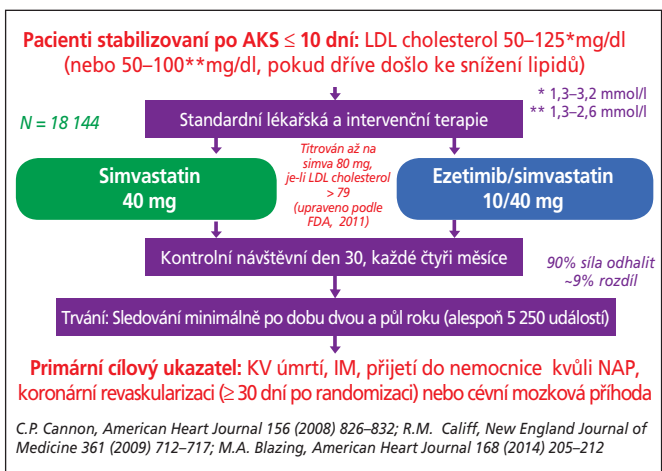
Než se však dostaneme ke studii IMPROVE-IT, zmíníme ještě v několika větech dosavadní zkušenosti s ezetimibem. Pokles LDL cholesterolu dosahuje aditivních zhruba 20 % ke snížení dosaženému monoterapií statinem ve startovací obvyklé dávce. Metaanalýza 27 klinických studií prokazuje, že účinnost léčby na lipidy a lipoproteiny je stejná u diabetiků jako u nediabetiků.

Donedávna byla jedinou intervenční studií s ezetimibem studie SHARP. Studie SHARP srovnávala účinky léčby kombinací simvastatin/ezetimib s placebem u nemocných s nefropatií.

Primárním cílovým ukazatelem byly velké kardiovaskulární příhody, zahrnující smrt z koronárních příčin, infarkt myokardu, jakoukoli revaskularizaci a ischemickou (nehemoragickou) cévní mozkovou příhodu. Léčba kombinací simvastatin/ezetimib snížila primární cílový ukazatel o 16,5 % ($p = 0,022$).

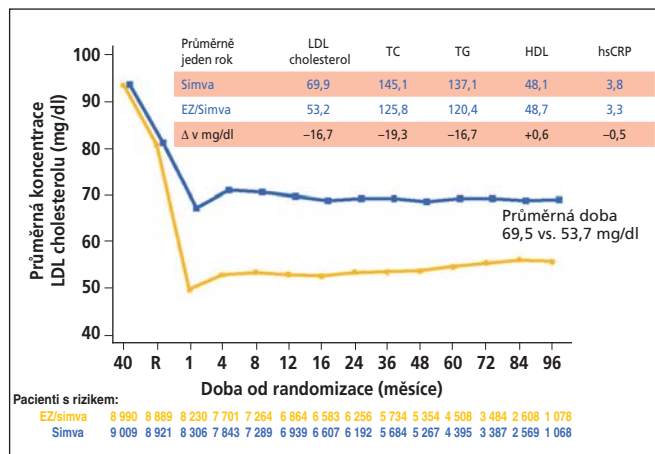
IMPROVE-IT

Studie IMPROVE-IT je z mnoha hledisek skutečně přelomová. A to i když nebyla zatím publikována a při její interpretaci se můžeme odvolávat „jen“ na prezentaci na sjezdu AHA v Chicagu. Cílem studie IMPROVE-IT bylo především prokázat účinnost ezetimibu z hlediska jeho schopnosti



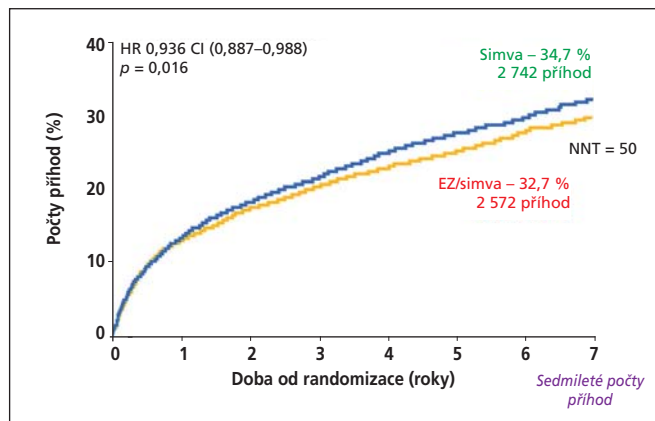
Obr. 1 – Uspořádání studie IMPROVE-IT.

FDA – americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; NAP – nestabilní angina pectoris.

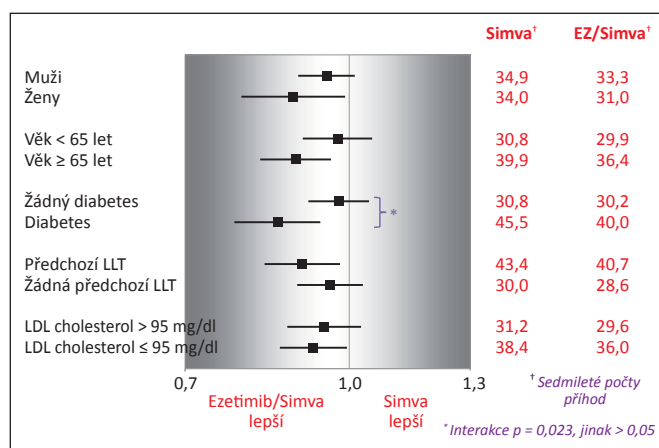


Obr. 2 – LDL cholesterol a další změny lipidů.

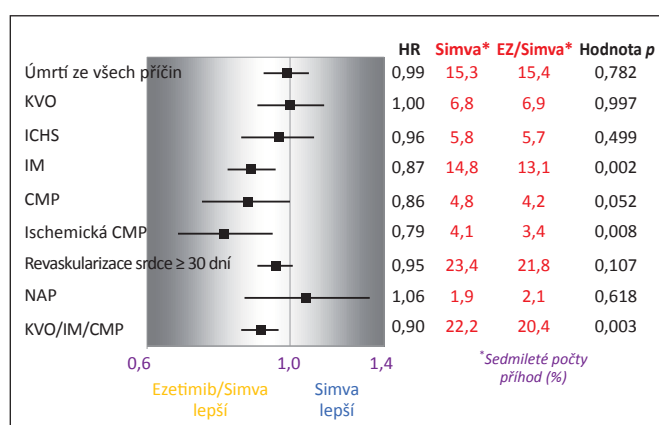
EZ – ezetimib; hsCRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein; simva – simvastatin; TC – celkový cholesterol; TG – triglyceridy.



Obr. 3 – Primární sledovaný ukazatel — ITT. Kardiovaskulární úmrtí, IM, dokumentovaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, koronární revaskularizace (≥ 30 dní) nebo cévní mozková příhoda. EZ – ezetimib; IM – infarkt myokardu; ITT – intention-to-treat; NNT – počet léčených k záchraně jednoho života; simva – simvastatin.



Obr. 4 – Předem specifikované skupiny.
EZ – ezetimib; LLT – lipid-lowering therapy; simva – simvastatin.



Obr. 5 – Jednotlivé sledované KV ukazatele.
EZ – ezetimib; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; NAP – nestabilní angina pectoris; simva – simvastatin.

ovlivnit výskyt KV příhod. Dalším cílem IMPROVE-IT bylo hledání odpovědi na otázku, zda další snížení koncentrace LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l pomocí přidání ezetimibu k léčbě statinem dále sníží KV riziko. Neméně důležitý byl i průkaz bezpečnosti dlouhodobé léčby ezetimibem.

Do studie bylo zařazeno 18 144 pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS). Pacienti byli zařazeni do dvou větví, v první byl použit simvastatin v dávce 40 mg v monoterapii, ve druhé byla jako kombinovaná léčba použita kombinace simvastatinu s ezetimibem 40/10 mg (kterou známe jako fixní kombinaci INEGY®). (Uspořádání studie je znázorněno na obrázku 1.) Na obrázku 2 pak vidíme výsledky změn lipidů po terapii kombinací ezetimibu a simvastatinu ve srovnání s monoterapií.

Primárním cílovým ukazatelem studie IMPROVE-IT je složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nevedoucí k úmrtí, nefatální cévní mozkovou příhodu a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris či koronární revaskularizaci vyskytující se nejméně 30 dní po randomizaci (obr. 3). Během sedmi let trvání studie došlo u 32,7 % pacientů užívajících kombinovanou léčbu INEGY® k manifestaci primárního cílového ukazatele ve srovnání s 34,7 % pacientů užívajících mo-

noterapii simvastatinem (hazard ratio 0,936, $p = 0.016$). Tento statisticky významný rozdíl tedy prokazuje, že přidání ezetimibu k terapii statinem vede k dalšímu snížení KV rizika, resp. KV příhod.

Ve studii IMPROVE-IT byl počet nemocných, které je třeba léčit k zabránění jedné příhody (tedy NNT) 50, což je jistě číslo nízké.

Pokud srovnáme hodnoty LDL cholesterolu v obou léčebných ramenech (střední hodnotu LDL cholesterolu 1,3 mmol/l v případě kombinací léčby vs. 1,8 mmol/l v monoterapii), kombinovaná léčba snížila o 6,4 % relativní riziko, a tím IMPROVE-IT potvrdila léčebný efekt, který již dříve ukázaly studie se statiny. Jde tedy o potvrzení „LDL hypotézy“ rozvoje aterosklerózy a rovněž hypotézy, že pro LDL cholesterol platí: „Čím níže, tím lépe.“

I v komentáři ke studii, kterou proslavil autor amerických guidelines pro prevenci KVO a hypercholesterolemie, dr. Stone, zaznělo jednoznačně, že INEGY® a EZETROL® představují nyní indikaci ke snížení LDL cholesterolu u těch pacientů, kteří samotnou dietou nedosáhli snížení zvýšeného LDL cholesterolu a potažmo snížení KV rizika.

Obrázky 4 a 5 dokumentují ovlivnění jednotlivých parametrů léčbou a rovněž výsledky u předem definovaných podskupin nemocných.

Ve studii IMPROVE-IT prokázala kombinace simvastatinu s ezetimibem ve srovnání s monoterapií kromě ovlivnění primárního cílového ukazatele také další účinky:

Snížila incidenci složeného cílového ukazatele úmrtí z jakýchkoli příčin, koronárních příhod, nefatální cévní mozkové příhody u 38,7 % pacientů vs. 40,3 % u pacientů léčených simvastatinem (hazard ratio 0,948, $p = 0,034$, $N = 9 067$).

Snížila incidenci složeného cílového ukazatele úmrtí z důvodu ischemické choroby srdeční, nefatálního infarktu a urgentní koronární revaskularizace s perkutánní koronární intervencí nebo provedením bypassu během 30 dní od randomizace na 17,5 % u pacientů na kombinované léčbě INEGY® vs. 18,9 % u pacientů na monoterapii simvastatinem (hazard ratio 0,912, $p = 0,016$).

Snížila incidenci složeného cílového ukazatele KV rizika, nefatálního infarktu myokardu, dokumentované nestabilní anginy pectoris, která vyžadovala hospitalizaci, revaskularizaci (koronárních tepen i jiných) a nefatální cévní mozkové příhody během 30 dní od randomizace na 34,5 % u pacientů užívajících kombinovanou léčbu vs. 36,2 % u pacientů užívajících monoterapii simvastatinem (hazard ratio 0,945, $p = 0,035$, $N = 9 067$).

Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl výrazný rozdíl mezi léčebnými skupinami, a to včetně myopatie, rabdomyolýzy, nežádoucích účinků týkajících se žlučníku, zvýšení jaterních transamináz na více než trojnásobek a karcinomů. Bezpečnostní údaje ze studie IMPROVE-IT potvrzují bezpečnostní data získaná z předregistračních sledování.

U 9 067 pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin vs. 9 077 pacientů na monoterapii simvastatinem se vyskytla myopatie u 0,2 % vs. 0,1 %, nežádoucí příhody v souvislosti se žlučníkem byly hlášeny u 3,1 % vs. 3,5 %, cholecystektomie byla hlášena u 1,5 % vs. 1,5 %; zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartáttransaminázy (AST) (větší nebo rovno trojnásobku horního limitu normy [ULN]) bylo hlášeno u 2,5 % vs. 2,3 % pacientů.

Během sedmi let sledování pacientů byl karcinom hlášen u 10,2 % v obou léčebných ramenech.

Výsledky studie IMPROVE-IT můžeme shrnout do následujících bodů

- KV riziko lze snížit i jiným hypolipidemikem než statinem, konkrétní důkazy máme v současné době pro ezetimib. Jeho přidání k léčbě statinem snižuje dále KV riziko.
- Léčba ezetimibem je bezpečná při dlouhodobém podávání
- LDL-hypotéza je potvrzena a v současné době již není třeba o ní dále diskutovat.
- Současné platí: Čím níže snížíme LDL cholesterol, tím lépe. Důkazy máme v současné době pro hodnoty do 1,3 mmol/l LDL cholesterolu.
- Další snížení LDL cholesterolu pod hodnoty dosažené statinem má význam a dále redukuje KV riziko.

Je pravdou, že studie IMPROVE-IT byla zatížena navíc celou řadou okolností, které mohly být příčinou, že nejsou dokonce ještě lepší. To dokazuje i analýza výsledků u pacientů, kteří studii dokončili tak, jak měli (např. 439 pacientů nikdy neužívalo medikaci). Tato analýza „on treatment“ je ještě pozitivnější a redukce KV rizika je ještě o 19 % větší, NNT je pouze 38.

Zajímavé je rovněž to, že „aditivní“ pokles LDL po ezetimibu přináší stejný pokles KV příhod, jaký byl prokázán v metaanalýze statinových studií.

Studie IMPROVE-IT bude jistě ještě dále analyzována a budou postupně zveřejňovány další výsledky a analýzy. Nicméně už první prezentace na kongresu American Heart Association (AHA) přinesla zásadní pozitivní informace pro ezetimib a také pro problematiku hyperlipoproteinemii, dyslipidemii, aterosklerózy a prevence KV onemocnění. V současnosti již uplynula rovněž přiměřená doba k tomu, aby se ozvaly hlasy pesimistů. To, že nikde žádné negativní náznaky nezazněly, svědčí jednoznačně pro to, že výsledky studie IMPROVE-IT jsou jako pozitivní obecně akceptovány.

Závěr

Jestliže v názvu článku používám tvrzení, že IMPROVE-IT změnila preventivní kardiologii, nemyslím, že je to tvrzení nadnesené. V posledních letech se v prevenci KVO při léčbě HLP a DLP zjednodušovalo na podání nejvyšší tolerované dávky statinu. A dost! IMPROVE-IT tak znovu přinesla důkazy pro význam léčby a sledování hodnot parametrů lipidového a lipoproteinového metabolismu, především LDL cholesterolu. Prokázala, že snižování LDL cholesterolu do dříve nemyslitelných hodnot (1,3 mmol/l) je nejen bezpečné, ale přináší další snižování KV rizika. Léčba HLP a DLP dnes neznamená „pouze“ léčbu statiny (i když zůstane zá-

kladním stavebním kamenem). Data pro podání ezetimibu, a to jak účinnostní, tak bezpečnostní, jsou jednoznačná a podporují jeho podávání v prevenci KVO.

Prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM,

Centrum preventivní kardiologie,

III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,

e-mail: rcesk@lf1.cuni.cz

Literatura

- [1] J.G. Jimenez, J.B. Rosen, V. Pirags, et al., The efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin combination compared with intensified lipid-lowering treatment strategies in diabetic subjects with and without metabolic syndrome, *Diabetes, Metabolism and Obesity* 15 (2013) 513–522.
- [2] SHARP Collaborative Group, Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease, *American Heart Journal* 160 (2010) 785–794.
- [3] A.B. Rossebó, T.R. Pedersen, K. Boman, et al., for the SEAS Investigators, Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis, *New England Journal of Medicine* 359 (2008) 1343–1356.
- [4] R.M. Califf, Y. Lokhnygina, P.C. Cannon, et al., An update on the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design, *American Heart Journal* 159 (2010) 705–709.
- [5] Z. Reiner, A. Catapano, G. De Backer, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 32 (2011) 1769–1818.
- [6] C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson, et al., Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, *Lancet* 376 (2010) 1670–1681.
- [7] B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell, et al., The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials, *Lancet* 380 (2012) 581–590.
- [8] F. Taylor, M.D. Huffman, A.F. Macedo, et al., Statins for the primary prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database of Systemic Reviews* 1 (2013) CD004816.
- [9] M. Jun, C. Foote, J. Lv, et al., Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 375 (2010) 1875–1884.
- [10] H. Borberg, The lower the better: target values after LDL-apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies, *Transfusion Apheresis Science* 48 (2013) 203–206.
- [11] A. Sahebkar, G.F. Watts, New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes, *Clinical Therapeutics* 35 (2013) 1082–1098.
- [12] E.A. Stein, S. Mellis, G.D. Yancopoulos, et al., Effect of monoclonal antibody to PCSK9 on plasma LDL cholesterol, *New England Journal of Medicine* 366 (2012) 1108–1118.
- [13] N. Sattar, M.R. Taskinen, Statins are diabetogenic—myth or reality?, *Atherosclerosis Supplements* 13 (2012) 1–10.
- [14] A.A. Carter, T. Gomes, X. Camacho, et al., Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study, *British Medical Journal* 346 (2013) f2610.