

## Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

*W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analzy i meta-analzy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.*

### **Leczenie skojarzone dyslipidemii z zastosowaniem ezetimibu Badanie VYMET (2009)**

### ***The combined treatment of dyslipidemias with ezetimibe VYMET trial (2009)***

**Maciej Banach<sup>1</sup>, Jacek Rysz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Ezetimib to lek o działaniu hipolipemizującym, którego działanie polega na hamowaniu w jelicie absorpcji egzogenego cholesterolu pochodzenia pokarmowego i znajdującego się w żółci. Mechanizm ten jest komplementarny do mechanizmu działania statyn. Dołączenie ezetimibu do terapii statynami powoduje dalszą redukcję stężenia cholesterolu LDL o ok. 25%, triglicerydów o 10% oraz podwyższenie cholesterolu frakcji HDL o 2-5%. Opublikowane niedawno badanie VYMET potwierdziło, że leczenie skojarzone ezetimibem i simwastatyną w grupie chorych z zespołem metabolicznym i innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka, zmniejsza stężenie cholesterolu LDL istotnie bardziej skutecznie niż statyna stosowana monoterapią. Wykazano także, że taka terapia jest bezpieczna i bardzo dobrze tolerowana. *Geriatrics 2009; 3: 178-184.*

*Słowa kluczowe: dyslipidemia, ezetimib, leczenie skojarzone, simwastatyna*

## Summary

Ezetimibe is a hypolipaeamic drug, which inhibits the absorption of exogenous food and biliary cholesterol in bowels. This mechanism is complementary with the statin mechanism of action. The addition of ezetimibe to statin therapy causes the further reduction of LDL cholesterol level by about 25%, triglycerides by 10% and the increase of HDL cholesterol level by further 2-5%. The recently published VYMET trial confirmed that combined therapy with ezetimibe and simvastatin in the group of patients with the metabolic syndrome and other additional risk factors decreases the level of LDL cholesterol significantly more effective than statins used in the monotherapy. It was also proved that such treatment is safe and well tolerated. *Geriatrics 2009; 3: 178-184.*

*Keywords: combined treatment, dyslipidemia, ezetimib, simvastatin*

## Wprowadzenie

Ezetimib to N-(4-fluorofenylo)-podstawna aze-tydynonu-2, zawierająca w położeniu-3 grupę 4-fluorofenylo-3-hydroksy-propylową, a w położeniu-4 podstawnik 4-hydroksyfenylowy [1].

Jest to lek o działaniu hipolipemizującym, który łączy się z białkiem *Niemann-Pick C1 like 1* (NPC1L1) w nabłonku błony śluzowej jelita, które odgrywa zasadniczą rolę we wchłanianiu cholesterolu do wnętrza komórki [1,2]. Jego działanie polega na hamowaniu w jelicie absorpcji egzogenego cholesterolu pochodzenia pokarmowego i znajdującego się w żółci. Mechanizm ten jest komplementarny do mechanizmu działania statyn. Dołączenie ezetimibu do terapii statynami powoduje dalszą redukcję stężenia cholesterolu LDL o ok. 25%, triglicerydów o 10% oraz podwyższenie cholesterolu frakcji HDL o 2-5% [1,3,4].

Skojarzone leczenie ezetimibem jest bardzo atrakcyjną, niestety wciąż zbyt rzadko stosowaną opcją terapeutyczną. Skuteczność i bezpieczeństwo takiego skojarzenia badano dla różnych statyn (simwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, lowastatyny, rosuwastatyny), w różnych dawkach: 10–40 mg oraz 80 mg (atorwastatyna, simwastatyna) w połączeniu z dawką 10 mg ezetimibu [5-8].

Dostępne dane wskazują na dużą skuteczność terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z dyslipidemią. Pozwala to w lepszy sposób regulować podwyższony poziom cholesterolu i zmniejszyć dawki statyn stosowanych w monoterapii, szczególnie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka – z cukrzycą, zespołem metabolicznym czy chorobami nerek, u których leczenie statynami w monoterapii nierzadko nie pozwala osiągnąć docelowych poziomów lipidów [9]. Na rynku dostępne są już preparaty złożone, łączące ezetimib z simwastatyną (np. Vytorin, Inegy, niedostępne w Polsce) [1].

W 2009 roku opublikowano kilka ważnych badań z zastosowaniem preparatów złożonych ezetimibu z simwastatyną, które potwierdziły istotne znaczenie takiego leczenia u pacjentów, u których monoterapia statyną nie pozwoliła osiągnąć docelowych stężeń lipidów (najczęściej cholesterolu LDL <100 mg/dl lub 70 mg/dl). Do jednego z najważniejszych badań opublikowanych w 2009 roku należy próba VYMET (*Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome*) [10].

## Badanie VYMET

Chorzy z zespołem metabolicznym należą do grupy osób obciążonych bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i wymagają intensywnego leczenia hipolipemizującego [11]. Jednakże u wielu chorych z tej grupy trudno uzyskać jest docelowe wartości stężenia lipidów. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL to główne założenie terapii, drugim celem leczniczym jest modyfikacja stężenia cholesterolu nie-HDL (cholesterol całkowity – cholesterol HDL) u chorych, u których stężenie TG w surowicy wynosi 200–400 mg/dl. Niektóre wytyczne sugerują również modyfikację stężenia Apo B i rekomendują dążenie do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL, nie-HDL i Apo B odpowiednio <100 mg/dl, <130 mg/dl i <90 mg/dl u chorych z zespołem metabolicznym i wysokim ryzykiem choroby wieńcowej oraz analogicznie stężeń <70 mg/dl, <100 mg/dl, <80 mg/dl u osób z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [1,12]. Większość obowiązujących obecnie wytycznych wskazuje jednak na konieczność obniżenie stężenia lipidów do jak najniższych wartości nawet u pacjentów tylko z zespołem metabolicznym, bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca [11,12].

Celem badania VYMET [10] była ocena bezpieczeństwa i wpływu leczenia skojarzonego w zalecanych dawkach na zmianę profilu lipidowego u chorych z hipercholesterolemią i zespołem metabolicznym, obciążonych wysokim i umiarkowanie wysokim ryzykiem choroby wieńcowej [10].

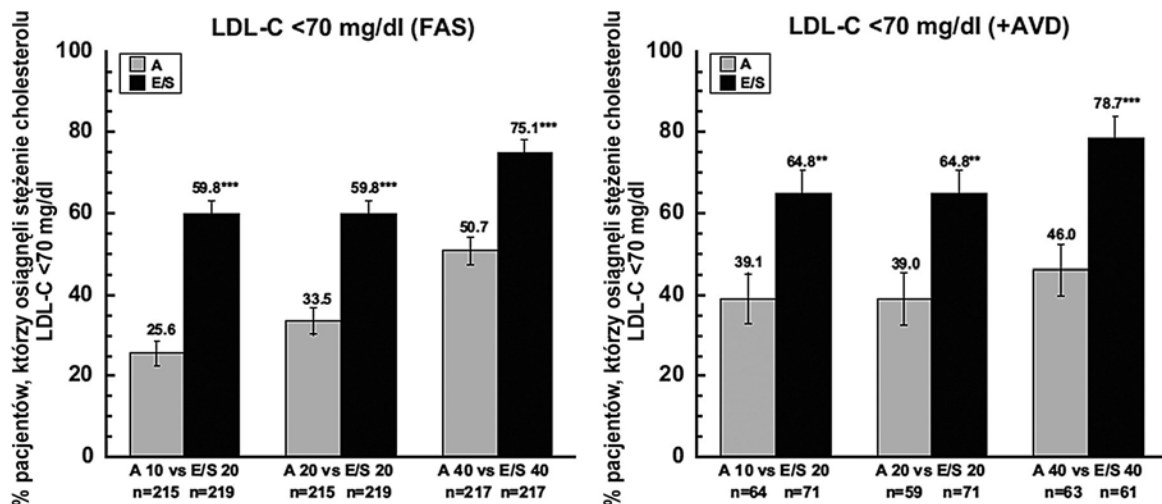
Było to wielośrodkowe badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono osoby w wieku od 18 do 79 lat, z rozpoznanym zespołem metabolicznym i hipercholesterolemią, którzy byli w grupie umiarkowanie wysokiego lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. U chorych z wysokim ryzykiem oraz z miażdżycą naczyń krwionośnych (miażdżycą tętnic obwodowych, miażdżycą aorty oraz miażdżycą tętnic szyjnych) stężenie cholesterolu LDL musiało wynosić  $\geq 70$  mg/dl, natomiast u pacjentów wysokiego ryzyka bez miażdżycy naczyń krwionośnych (cukrzyca lub liczne czynniki ryzyka i 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej >20%) i u chorych umiarkowanie wysokiego ryzyka (10-letnie ryzyko - 10–20%) wymagano wyjściowego stężenia cholesterolu LDL  $\geq 100$  mg/dl. Osoby spełniające powyższe kryteria zostali randomizowani

do grup otrzymujących przez 6 tygodni: ezetimib/simwastatynę (E/S) w dawce 10/20 mg vs atorwastatynę w dawce 10 lub 20 mg lub ezetimib/simwastatynę 10/40 mg vs atorwastatynę 40 mg [1,10,13].

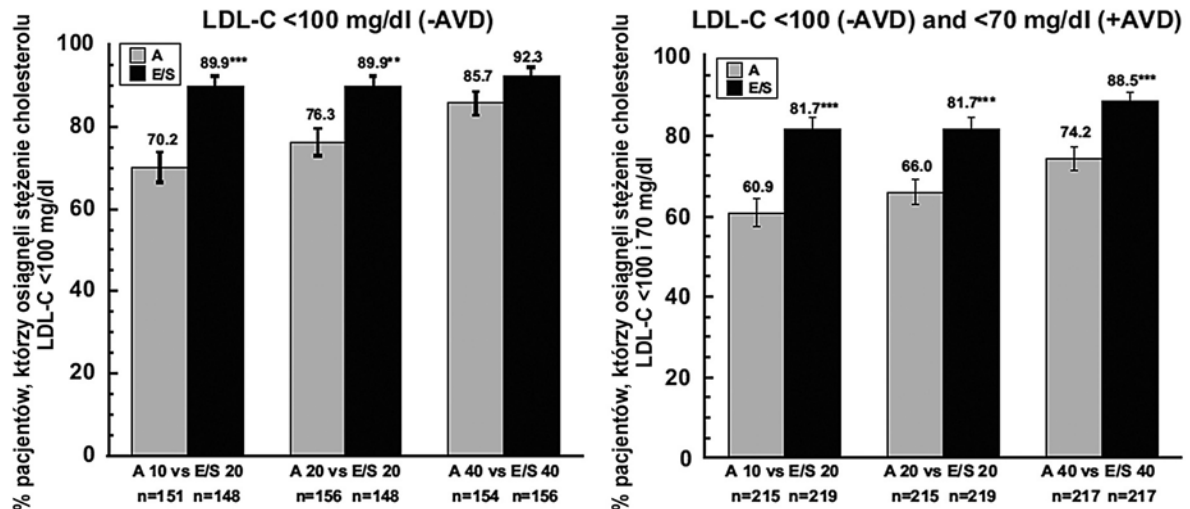
Głównym pierwszorzędowym punktem końcowym badania była procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL w stosunku do wartości wyjściowej. Drugorzędowy punkt końcowy obejmował procent chorych osiągających stężenie LDL-C < 70 mg/dl. Do innych punktów końcowych należało osiągnięcie: (1) stężenia cholesterolu LDL <100 mg/dl (chorzy wysokiego ryzyka bez miażdżycy naczyń krwionośnych i chorzy umiarkowanie wysokiego ryzyka) i LDL-C <70 mg/dl (chorzy wysokiego ryzyka z miażdżycą naczyń krwionośnych); (2) stężenia cholesterolu LDL <70 mg/dl (chorzy wysokiego ryzyka z miażdżycą naczyń krwionośnych); (3) stężenia cholesterolu LDL <100 mg/dl (chorzy z wyjściowym poziomem cholesterolu  $\geq$ 100 mg/dl); (4) wartości cholesterolu nie-HDL wg zaleceń NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*); (5) zalecanych stężeń cholesterolu LDL wg AHA/ACC (*American Heart Association/American College of Cardiology*) i nie-HDL wg NCEP ATP III łącznie [1,10].

Z 1143 losowo włączonych do badania pacjentów 1128 otrzymało leczenie, z czego 678 trafiło do grupy

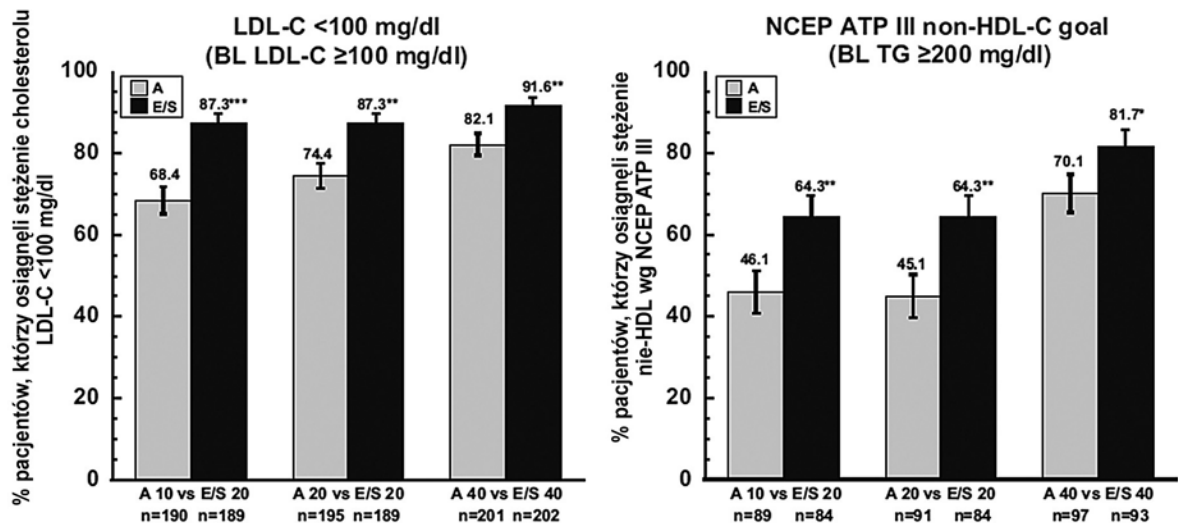
atorwastatyny, a 450 do grupy ezetimibu i simwastatyny. Badane grupy wyjątkowo nie różniły się istotnie między sobą. Oceniając procentowe obniżenie stężenia LDL-C w porównaniu z jego stężeniem wyjściowym w każdym badanym ramieniu, uzyskano następujące wyniki: E/S 10/20 mg – 49,6%, E/S 10/40 mg – 53,9%, atorwastatyna w dawce 10 mg – 36,5%, w dawce 20 mg – 39,4%, w dawce 40 mg – 46%. Średnie procentowe obniżenie LDL-C było istotnie większe w grupie osób leczonych E/S w porównaniu do leczonych atorwastatyną w monoterapii we wszystkich porównywanych grupach ( $p < 0,001$ ). Procent chorych, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL <70 mg/dl i inne docelowe stężenia cholesterolu LDL i nie-HDL łącznie, był istotnie większy dla grupy ezetimibu i simwastatyny w stosunku do atorwastatyny, we wszystkich porównywanych dawkach ( $p < 0,05$ ). Wyjątkiem była grupa pacjentów bez miażdżycy naczyń krwionośnych leczona E/S 10/40 mg w porównaniu do atorwastatyny w dawce 40 mg, w której założono stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl – cel ten osiągnięto u większej liczby pacjentów w grupie ezetimibu i simwastatyny w porównaniu z grupą atorwastatyny (odpowiednio 92,3 vs 85,7%), ale różnica ta była nieistotna statystycznie [1,10] (ryciny 1-3).



Rycina 1. Procent pacjentów, którzy uzyskali ustalony poziom LDL cholesterolu - <70 mg/dl (AVD – choroba naczyniowa o podłożu miażdżycowym; BL – okres wyjściowy; FAS – całkowita grupa chorych poddana analizie; TG – triglicerydy. \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  dla różnic między E/S 10/20 mg – atorwastatyna 10 mg; E/S 10/20 mg vs. atorwastatyna 20 mg i E/S 10/40 mg – atorwastatyna 40 mg) (zmodyfikowano wg Robinson JG i wsp. Am J Cardiol 2009;103:1694-702 [10]).



Rycina 2. Procent pacjentów, którzy uzyskali ustalony poziom LDL cholesterolu - <100 mg/dl (AVD – choroba naczyniowa o podłożu miażdżycowym; BL – okres wyjściowy; FAS – całkowita grupa chorych poddana analizie; TG – triglicerydy. \*p <0,05, \*\* p <0,01, \*\*\* p <0,001 dla różnic między E/S 10/20 mg – atorwastatyna 10 mg; E/S 10/20 mg vs. atorwastatyna 20 mg i E/S 10/40 mg – atorwastatyna 40 mg) (zmodyfikowano wg Robinson JG i wsp. Am J Cardiol 2009;103:1694-702 [10]).



Rycina 3. Procent pacjentów, którzy uzyskali ustalone poziomy LDL cholesterolu <100 mg/dl i cholesterolu nie-HDL (AVD – choroba naczyniowa o podłożu miażdżycowym; BL – okres wyjściowy; FAS – całkowita grupa chorych poddana analizie; TG – triglicerydy. \*p <0,05, \*\* p <0,01, \*\*\* p <0,001 dla różnic między E/S 10/20 mg – atorwastatyna 10 mg; E/S 10/20 mg vs. atorwastatyna 20 mg i E/S 10/40 mg – atorwastatyna 40 mg) (zmodyfikowano wg Robinson JG i wsp. Am J Cardiol 2009;103:1694-702 [10]).

Terapia skojarzona z zastosowaniem ezetimibu i simwastatyny istotnie bardziej obniżała także stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL, Apo B oraz wszystkich innych ocenianych parametrów (w każdym przypadku  $p < 0,001$ ). Wzrost stężenia cholesterolu HDL był istotnie większy dla grupy E/S 10/20 mg w porównaniu do atorwastatyny w dawce 10 mg – 3,4% ( $p < 0,05$ ), grupy E/S 10/40 mg vs atorwastatyna 40 mg – 4,0% ( $p < 0,01$ ), ale nieistotny statystycznie dla porównania grupy E/S 10/20 mg vs atorwastatyna w dawce 20 mg – 1,2% [1,10].

Niniejsze badanie po raz kolejny udowodniło, że leczenie skojarzone ezetimibem i simwastatyną w grupie chorych z zespołem metabolicznym i innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka, zmniejsza stężenie cholesterolu LDL istotnie bardziej skutecznie niż statyna stosowana w monoterapii. Zaobserwowano to dla wszystkich badanych dawek, niezależnie od grupy ryzyka, składowych zespołu metabolicznego oraz czynników demograficznych: wieku, płci, rasy i pochodzenia etnicznego [10].

Badanie potwierdziło także, że niniejsza terapia jest bezpieczna i bardzo dobrze tolerowana. Częstość występowania działań niepożądanych, obejmujących zdarzenia zależne od stosowania leku, które prowadziły do jego przerwania, były podobne w obu grupach i zgodne z obserwacjami z poprzednich badań [10].

## Podsumowanie

W codziennej praktyce lekarskiej coraz częściej spotykamy się z pacjentami, u których jest bardzo trudno uzyskać optymalne - docelowe poziomy lipidów. Dotyczy to m.in. chorych z cukrzycą i/lub nadciśnieniem, zespołem metabolicznym, ostrym zespołem wieńcowym, po rewaskularyzacji czy wreszcie pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek. Dotychczas najbardziej atrakcyjną opcją terapeutyczną były statyny stosowane w monoterapii, niestety niierzadko są one nieskuteczne w powyższych grupach pacjentów. Stąd coraz częściej zaleca się leczenie sko-

jarzone z zastosowaniem statyny z ezetimibiu, które powoduje zarówno hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie, jak i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach. Połączenie takie jest nie tylko bardzo skuteczne - powodując dalszą redukcję stężeń LDL-C (o ok. 25%), cholesterolu całkowitego, TG (o 7–13%), cholesterolu nie-HDL, Apo B oraz dodatkowy wzrost HDL-C (o 2–5%) w porównaniu z leczeniem statyną w monoterapii, ale także bezpieczne i bardzo dobrze tolerowane.

Niestety wciąż poważnym problemem jest zbyt rzadkie stosowanie niniejszej terapii skojarzonej przez lekarzy pierwszego kontaktu, jak i przez internistów i kardiologów. W opinii autorów wynika to przede wszystkim z braku informacji na temat ezetimibu i skuteczności takiej terapii oraz doświadczenia lekarzy w stosowaniu tych leków razem. Problemem może być także brak wiedzy co do możliwości refundacji ezetimibu. Lekarze powinni pamiętać, że lek możemy przepisać każdemu pacjentowi z hipercholesterolemią - LDL-C powyżej 130 mg/dl, która utrzymuje się pomimo terapii statynami w przypadku chorych po (1) zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), (2) rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej oraz u chorych z (3) hipercholesterolemią rodzinną [1,14].

Żywimy nadzieję, że badanie VYMET, podobnie jak kolejne badania przedstawiające skuteczność leczenia skojarzonego przyczynią się do rozpowszechnienia tej formy terapii, a tym samym optymalizacji leczenia hipolipemizującego, szczególnie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka [1,10,11,14].

Adres do korespondencji:

Maciej Banach

Zakład Nadciśnienia Tętniczego

Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Tel./Fax: (+48 42) 639 37 50

E-mail: maciejbanach@aol.co.uk

## Piśmiennictwo

1. Banach M, Rysz J. Ezetimib. Biblioteka Cardiology Journal pod red. Krzysztofa J. Filipiaka. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2009.
2. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA i wsp. Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. Clin Ther 2001;23:1209-30.

3. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132-7.
4. Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:267-78.
5. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T i wsp. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;99:673-80.
6. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A i wsp. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
7. Davidson MH, McGarry T, Bettis R i wsp. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
8. Melani L, Mills R, Hassman D i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
9. Al Badarin FJ, Kullo IJ, Kopecny SL i wsp. Impact of ezetimibe on atherosclerosis: is the jury still out? *Mayo Clin Proc* 2009;84:353-61.
10. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM i wsp. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am J Cardiol* 2009;103:1694-702.
11. Banach M, Barylski M, Aronow WS i wsp. Rola statyn w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej u osób z zespołem metabolicznym. W: Aktualny stan wiedzy na temat statyn / pod red. Macieja Banacha, Krzysztofa J. Filipiaka i Grzegorza Opolskiego, Poznań 2008:217-231.
12. Banach M, Barylski M, Kowalski J i wsp. Aktualne zasady stosowania statyn w chorobach serca i naczyń. *Kardiologia* 2008;7:13-29.
13. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S i wsp. Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med* 2008;358:1507-8.
14. Banach M, Rysz J. Simwastatyna. *Biblioteka Cardiology Journal* pod red. Krzysztofa J. Filipiaka. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2009.