

Skojarzone leczenie hypolipemizujące ezetimib-statyna w świetle najnowszych doniesień klinicznych – stan wiedzy na 2010 rok

The combined hypolipemic treatment ezetimibe/statin in the light of the newest clinical reports, the state of knowledge for year 2010

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego, szczególnie rozwijające się na podłożu miażdżycowym, są jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności współczesnych społeczeństw. Od kiedy wprowadzono do terapii dyslipidemii statyny, fibraty a także ezetimib czy niacynę rozpoczął się właściwy postęp w tej dziedzinie.

Jednym z głównych założeń współczesnej terapii obniżającej poziom LDL-C jest osiągnięcie wyznaczonego celu 80-100 mg/dl - dla prewencji wtórnej i 115 mg/dl - dla pierwotnej. Jak pokazują liczne badania, nie zawsze monoterapia jest skuteczna w osiągnięciu poziomów docelowych. Dlatego coraz częściej stosuje się terapię skojarzoną. Istnieje wiele możliwości połączeń, jednak najskuteczniejsze w osiąganiu celów terapeutycznych jest połączenie ezetimib-statyna. Uzasadnieniem takiego połączenia jest różny mechanizm działania leków potencjalizujący ich wspólne działanie.

W niniejszym artykule przedstawiono analizę głównych badań, które ukazały się na przestrzeni ostatnich dwóch lat a dotyczyły powyższego połączenia. W toku wielu badań klinicznych wykazano znamienny wpływ połączenia ezetimib-statyna na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C u chorych wysokiego ryzyka, a także obciążonych cukrzycą. *Geriatrics 2010; 4: 181-190.*

Słowa kluczowe: leczenie skojarzone, ezetimib-statyna, dyslipidemia, ryzyko sercowo-naczyniowe, cukrzyca

Summary

The cardiovascular diseases, developing especially on the atherosclerosis basis, are one of the main causes of morbidity and mortality in the present-day societies. Since the statins, fibrates as well as ezetimibe or niacine were introduced into the treatment of dyslipidemia the proper progress has begun.

One of the main assumption of the modern therapy lowering the LDL-C level is reaching the designated goal of 80-100 mg/dl in the secondary prevention and 115 mg/dl in the primary one. According to many trials the monotherapy is not always efficient in reaching these objective levels. That is why, it is more common to administer combined therapy. There are many combinations, though the most effective one, in reaching the therapeutic goals, is the ezetimibe-statin one. The reason of this combination is the different mechanism of action with potentialization of their joint effect.

In this article, the analysis of the main trials has been presented, which have been published in the last two years and considered this combination. In the process of many trials the significant effect of the ezetimibe/statin combination has been proved on the objective LDL-C values in the high-risk and diabetic patients. *Geriatrics 2010; 4: 181-190.*

Keywords: combined treatment, ezetimibe/statin, dyslipidemia, cardiovascular risk, diabetes

Wprowadzenie

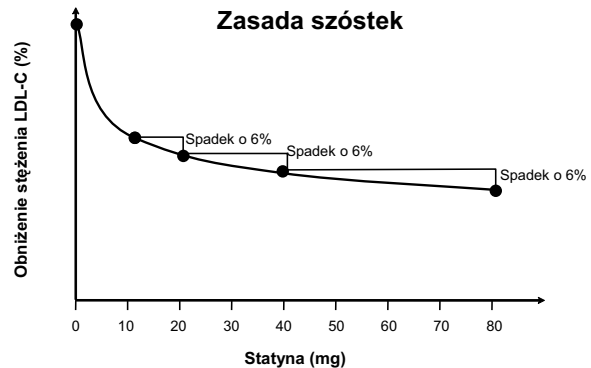
■ Epidemiologia chorób odmiażdżycowych

Choroby układu sercowo-naczyniowego, mimo że w malejącym trendzie, od wielu lat stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce. Wspólnym ogniwem prowadzącym do groźnych ostrych zespołów wieńcowych, w tym zawału serca i nagłego zgonu sercowego, jest miażdżyca. Również badania WHO wykazały, że hiperlipidemia i powiązane z nią ryzyko zgonów w miażdżycy plasują się na trzecim miejscu pod względem wszystkich przyczyn zgonów na całym świecie [1]. Pod koniec ubiegłego wieku wyniki badań dotyczących poszczególnych rodzajów hiperlipidemii udowodniły, że stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz lipoprotein o dużej gęstości (HDL) stanowią główną przyczynę ostrych zespołów wieńcowych. Dlatego od wczesnych lat 80. ubiegłego wieku poszukiwano substancji, która skutecznie obniżałaby stężenie frakcji LDL lipidów [2]. Odkrycie leków, które hamują aktywność enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-KOA) pokazało, że jesteśmy w stanie obniżyć tę frakcję lipidów. Mimo iż pierwsza grupa leków, która potrafiła to czynić to fibraty, to właściwie od czasu wykrycia pierwszej mewastatyny i kolejnych - lowastatyny, simvastatyny, atorvastatyny, fluwastatyny czy rosuvastatyny - rozpoczęła się nowa era leczenia hiperlipidemii. Szybko okazało się, że podawanie tej grupy leków osobom z chorobą niedokrwienną serca lub osobom, u których stwierdza się czynniki ryzyka ich wystąpienia, znacznie poprawia przeżywalność [3]. Na przestrzeni lat wchodziły standardy kardiologicznych towarzystw naukowych, które nakazały nam zmniejszać poziom LDL-C wg zasady: *im niżej, tym lepiej*. To zaowocowało m.in. poszukiwaniem statyn, które miały coraz większą siłę działania, ale także utorowało drogę do stosowania terapii skojarzonej.

■ Skuteczność leczenia hypolipemizującego

U wielu pacjentów samo podawanie statyn zapewnia obniżenie LDL do poziomu zalecanego. Często jednak z powodu stosowania ich w zbyt małych dawkach, ale też z powodu niedostatecznej skuteczności monoterapii, nie osiąga się celów obniżenia LDL-C uznanych za standardowe, a właściwie docelowe (tzw. *target*). Pierwszym badaniem, które to ujawniło było TNT (*Treating to New Targets*), gdzie udowodniono, że najmniej epizodów sercowo-naczyniowych wystąpiło

u pacjentów, u których za pomocą intensywnej terapii statynami osiągnięto docelowe stężenie LDL-C poniżej 80 mg/dl [3]. Okazuje się, że najlepiej potrafimy obniżyć stężenie cholesterolu LDL, czyli LDL-C, przez podanie dawki początkowej, ale nie zawsze obniżenie to jest od razu wystarczające. Okazuje się natomiast, że każde kolejne podwojenie dawki statyny skutkuje dalszym zmniejszeniem cholesterolu LDL tylko o 6% (Rycina 1.)



Rycina 1. Wpływ podwojenia dawki statyn na ogół obniża LDL-C („reguła szóstek”)

Źródło: Knopp RH, i wsp. *N Engl J Med.* 1999;341:498–509; Stein E. *Am J Cardiol.* 2002;89(suppl):50C–57C.

Jest to powszechnie znana tzw. „reguła szóstek”. Polega ona na tym, że podnosząc dawki statyn o 100% tzn. np. simvastatyny z 10 mg → 20 mg → 40 mg → 80 mg osiągamy w stosunku do wartości pierwotnej obniżenie dodatkowe o 6%. Przykładowo, jeśli poziom LDL-C wynosił wyjściowo 250 mg%, to po podaniu pierwszej dawki 20 mg simvastatyny spadnie np. do poziomu 180 mg%. Następnie odpowiednio o 6%, tj. do poziomu 171 mg% (przy 40 mg simvastatyny -10.9 mg), 160 mg% (przy 80 mg simvastatyny -10.2 mg%). Nie można więc, w oczywisty sposób, osiągnąć poziomu LDL-C zalecanego (<100 mg%) [2,3]. Takie rozumowanie potwierdzają również wyniki badania EUROSPiRE II (*European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II*). W badaniu tym stwierdzono, że odsetek pacjentów z chorobą wieńcową, którzy osiągnęli pożądane stężenie cholesterolu całkowitego wynosił zaledwie 52% [4]. Dowiedziono także, że stosowanie się do wdrożonej wcześniej terapii statynami jest stałe - w granicach 25-85% (z wyłączeniem badania COURAGE, gdzie wynosiła 100%). Tak więc *compliance* nie jest najlepszy. Dodatkowo mechanizm działania statyn, a zwłaszcza kompensacyjny mechanizm powodujący wzrost wchła-

niania cholesterolu z przewodu pokarmowego, stanowi kolejną przeszkodę w osiągnięciu celu. A już w badaniu DEBATE (*Drugs and Evidence Based Medicine In the Elderly*) stwierdzono, że niskie wchłanianie cholesterolu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym [5].

Badania obejmujące chorych najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego

Na przestrzeni kilku lat - 2005-2008 - opublikowano kilka randomizowanych badań z zastosowaniem ezetimibu, gdzie udowodniono wysoką skuteczność jego działania hypolipemizującego. Głównymi były:

- EASE (wynik: wysoka skuteczność hypolipemizująca i korzystny profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią),
- INFORCE (wynik: silniejszy wpływ leczenia złożonego EZE/SIM na stężenie LDL-cholesterolu u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym oraz większa redukcja LDL-C po dodaniu ezetimibu do statyny w porównaniu z podwojeniem jej dawki),
- VYCTOR (wynik: istotna redukcja wielkości blaszki miażdżycowej mierzonej jako IMT pod wpływem leczenia skojarzonego) [3].
- SHARP i IMPROVE-IT – subanaliza tych badań dodatkowo udowodniła, że brak jest występowania częstszego nowotworów u osób aktywnie leczonych monoterapią czy terapią skojarzoną. Nie zaobserwowano także trendu wzrostowego wraz z dłuższym czasem trwania leczenia (podawania leku) [6,7].

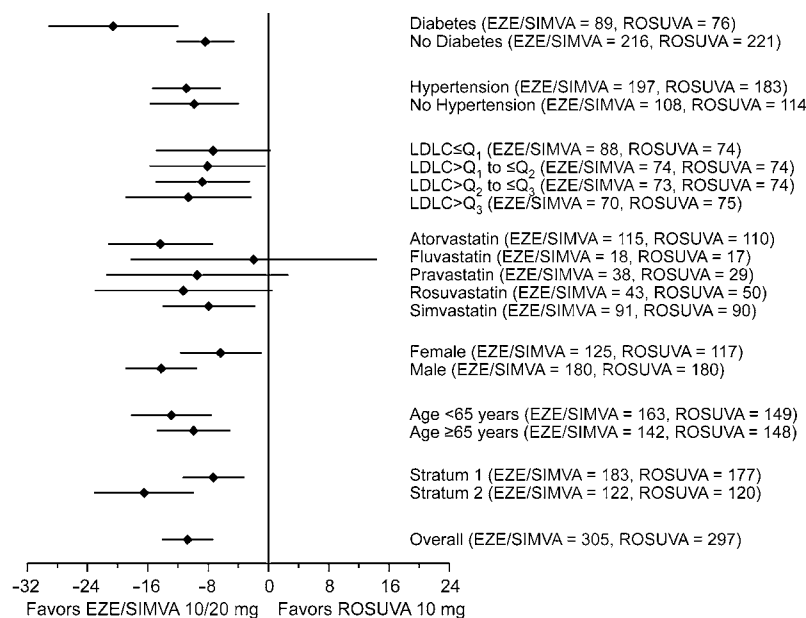
■ Badanie IN-CROSS 2009

Badanie IN-CROSS (*Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study*) porównywało efekt hipolipemizującego leczenia skojarzonego ezetimib-simwastatyna 10/20 mg (EZE/SIM) z rosuwastatyną w dawce 10 mg (ROS) u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z nieadekwatnie kontrolowaną hipercholesterolemią w trakcie monoterapii statyną [8]. Do badania włączono w sumie 618 pacjentów w wieku 18-80 lat z TC 100-190 mg/dl z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy przez minimum 6

tygodni otrzymywali stałe dawki statyn (atorwastatyny, fluwastatyny, prawastatyny, rosuwastatyny lub simwastatyny). Wysokie ryzyko obejmowało choroby odmiażdżycowe (stabilną/niestabilną chorobę wieńcową, przebyte rewaskularyzacji naczyniowej, zawał serca, nieme niedokrwienie, chorobę naczyń obwodowych i udar niedokrwienno mózgu) a także cukrzycę typu 2. W pozostałych przypadkach kwalifikacja odbywała się na podstawie >20% 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego według *Framingham*. IN-CROSS było badaniem IV fazy, wieloosrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, porównującym dwie substancje aktywne biologicznie (a więc typu *head-to-head*). Obserwacja długoterminowa była oparta na wizytach klinicznych, na które zgłaszali się chorzy w następujących odstępach czasu: 6. tydzień (ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii po randomizacji), 8. tydzień (*follow-up* po zakończeniu badania, analiza działań niepożądanych). Głównym celem były: zmiana LDL-C po 6. tygodniach leczenia, ocena procentowa liczby pacjentów, którzy osiągnęli spodziewany efekt terapeutyczny oraz zmiany innych parametrów: HDL-C, non-HDL, apo-B, hs-CRP.

W badaniu wzięło udział 314 pacjentów przydzielonych do grupy EZE/SIM 10/20 mg, natomiast 304 osoby przydzielono do grupy ROS 10 mg. Z 594 pacjentów wykluczonych z analizy w fazie screeningu u 41 osób nie przeprowadzono obserwacji po zakończeniu badania, pozostali chorzy zaś nie spełniali kryteriów włączenia. 96% (n = 301) chorych otrzymujących leczenie skojarzone i 97% (n = 295) osób leczonych samą statyną zakończyło 6-tygodniowy okres leczenia. Badani pacjenci nie różnili się pod względem demograficznym (choroba wieńcowa występowała u ok. 50% badanych, nadciśnienie tętnicze u 63%, a cukrzyca u 30%). Wyjściowe stężenia poszczególnych frakcji lipidowych, towarzyszące schorzeniu i rodzaj leków (poza hipolipemizującymi) były porównywalne we wszystkich badanych podgrupach pacjentów.

Leczenie trwało średnio 41,8 (EZE/SIM) i 41,5 dnia (ROS). U pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których występowały zaburzenia lipidowe mimo uprzedniej monoterapii statyną, stosowanie EZE/SIM 10/20 mg skutkowało dalszą 27,7% redukcją stężenia LDL-C w poszczególnych podgrupach pacjentów w trakcie 6-tygodniowego okresu leczenia (p <0,001) w stosunku do -16,9% skuteczności terapii rosuwastatyną 10 mg (p <0,001). Różnica między dwoma schematami terapii wynosiła 10,7% na korzyść



Rycina 2. Różnice w efekcie terapii EZE/SIM versus ROS w zależności od średnich wartości LDL-C po zakończeniu badania – analiza podgrup

Źródło: *Int J Clin Pract* 2009; 63: 547-559

leczenia skojarzonego (Rycina 2).

Analizy przeprowadzone w podgrupach, utworzonych zgodnie z podziałem na leki o słabszym i silniejszym efekcie hipolipemizującym, potwierdziły większą skuteczność leczenia złożonego; zaobserwowano także, że u chorych leczonych statynami o większym potencjale hipolipemizującym końcowe stężenia LDL-C były istotnie niższe, niż u pacjentów otrzymujących słabiej działające statyny. Różnice wynosiły 7% (95% CI: -11,3, -3,2) w podgrupie statyn o niższym potencjale hipolipemizującym i 17% (95% CI: -23,1, -9,9) między lekami o silniejszym działaniu. Były to jednak zmiany o charakterze ilościowym, nie jakościowym, zgodne z ogólnym trendem badania.

U większego odsetka pacjentów w grupie EZE/SIM w porównaniu z grupą rosuvastatynową osiągnięto pożądane wartości LDL-C <100 mg/dl (72,5% v. 56,2%), < 77 mg/dl (38,0% v. 18,9%) i < 70 mg/dl (25,2% v. 11,1%). W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych stosowanie zarówno terapii skojarzonej, jak i monoterapii rosuvastatyną cechowało się istotnym klinicznie obniżeniem poziomu cholesterolu całkowitego (odpowiednio: -17,5% i -10,3%), trójglicerydów (-11,0% i 5,3%), non-HDL (-23,4% i -14,0%), apo-B (-17,9% i -9,8%), LDL-C/HDL-C (-27,4% i -17,8%), TC/HDL-C (-17,8% i -11,5%) oraz wzrostem stężenia HDL-C (2,1%

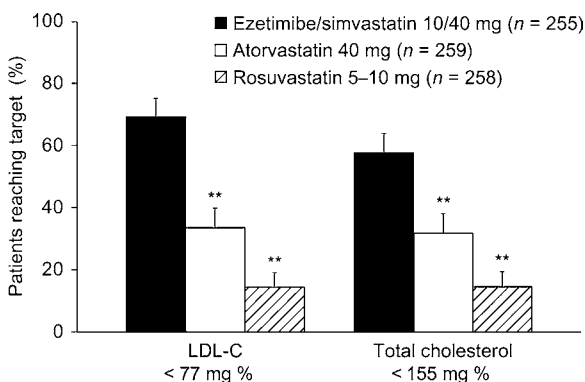
i 3,0%), przy czym efekt terapii skojarzonej był bardziej wyrażony w redukcji TC, non-HDL-C, apo B, LDL-C. Zmiany w zakresie frakcji HDL były porównywalne w obu podgrupach.

Badanie IN-CROSS udowodniło, że łączenie statyny z ezetimibem jest bardziej efektywne niż podawanie nawet najsilniejszego leku z grupy statyn (rosuvastatyny) w monoterapii. Stosowanie zalecanych dawek EZE/SIM skutkowało osiągnięciem dodatkowej, 11% redukcji poziomu wyjściowego stężenia LDL-C w porównaniu z wynikami leczenia samą rosuvastatyną. Korzystny efekt leczenia skojarzonego występował we wszystkich badanych podgrupach chorych, bez względu na płeć, wiek, wyjściowo stosowany rodzaj statyny, wstępny poziom LDL-C czy choroby towarzyszące.

■ Badanie IN-PRACTICE

Badanie IN-PRACTICE (*Comparison of clinical effectiveness of ezetimib/simvastatin combination v. atorvastatin and rosuvastatin in achievement the Joint British Societies - 2 LDL-C target-UK General Practice Trial*) porównywało skuteczność kombinacji ezetimibu-simvastatyny, atorvastatyny oraz rosuvastatyny w osiąganiu docelowych stężeń cholesterolu ustalonych przez powyższe towarzystwo [9]. Badanie IN-PRACTICE było prospektywnym, randomizowa-

nym, podwójnie zaślepionym badaniem przeprowadzonym w 34 ośrodkach w Wielkiej Brytanii [9]. Do obserwacji włączono grupę 1748 pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową, cukrzycą lub jedynie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wszyscy ci chorzy byli wcześniej leczeni simwastatyną w dawce 40 mg przez >6 tygodni. Z badanej populacji wyodrębniono 786 (45%) pacjentów ze stwierdzanym, pomimo ponad 12-tygodniowego leczenia, stężeniem LDL-C w granicach 77-162 mg/dl. Wybranych pacjentów randomizowano do 3 grup otrzymujących odpowiednio kombinację leków: ezetymib-simwastatyna (10/40 mg w postaci jednej tabletki; n = 261) lub atorwastatynę w dawce 40 mg (n = 263), albo rosuvastatynę w dwóch dawkach 5 mg (n = 73) lub 10 mg (n = 187), raz dziennie przez kolejnych 6 tygodni. Dawkę rosuvastatyny ustalono na podstawie obowiązujących w Wielkiej Brytanii zaleceń dotyczących stosowania leku. Pierwotny punkt końcowy badania określono jako odsetek badanych, u których stężenie cholesterolu LDL w momencie zakończenia badania było < 77 mg/dl. Na podstawie przeprowadzonej obserwacji stwierdzono, że odsetek pacjentów, u których udało się obniżyć cholesterol LDL poniżej 77 mg/dl był odpowiednio: 69,4% badanych w grupie kombinacji EZE/SIM w porównaniu z 33,5% w grupie atorwastatyny 40 mg (p < 0,001) oraz 14,3% w grupie rosuvastatyny 5 mg lub 10 mg (p < 0,001) (Rycina 3).



Rycina 3. Stopień osiągnięcia docelowych poziomów LDL-C w poszczególnych grupach pacjentów

Źródło: *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1052-61

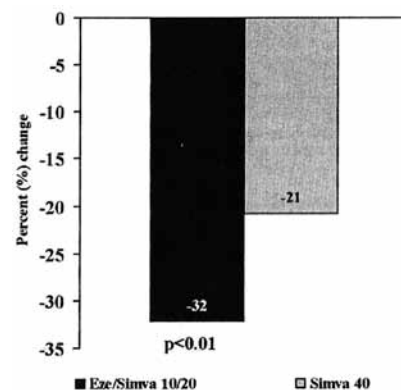
Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku obniżenia całkowitego cholesterolu do poziomu 155 mg/dl. Wszystkie stosowane w badaniu formy

farmakoterapii hipolipemizującej były dobrze tolerowane. Dodatkowa analiza wykazała również istotnie wyższą redukcję cholesterolu nie-HDL i apolipoproteiny-B w przypadku stosowania kombinacji EZE/SIM 10/40 mg w porównaniu z atorwastatyną i rosuvastatyną. W trakcie obserwacji 45% pacjentów nie osiągnęło stężenia LDL-C < 77 mg/dl w okresie 12-tygodniowej farmakoterapii simwastatyną w dawce 40 mg. W tej grupie pacjentów, zgodnie z wynikami badania, korzystniejsze okazało się zastosowanie terapii skojarzonej ezetymib-simwastatyna aniżeli zmiana preparatu statyny na atorwastatynę czy rosuvastatynę, które mniej skutecznie obniżały stężenie cholesterolu LDL. Jedynym praktycznie ograniczeniem badania jest brak przełożenia redukcji LDL-C na spadek zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej, które to punkty są spełnione w przypadku statyn.

Badania obejmujące chorych z cukrzycą typu 2

Badanie LEAD

Badanie LEAD (*Ezetimibe+simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial*) miało za zadanie ocenić jak dodanie ezitimibu wpływa na osiągnięcie celów terapeutycznych u chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM) [10].



Rycina 4. Procent zmiany LDL-C pod wpływem leczenia po 6. tygodniach obydwu grup: EZE/SIM i SIM

Źródło: *Diabetology* 2010, 9: 20-28.

Badanie obejmowało 93 chorych (18-75 lat) z rozpoznaną T2DM i chorobą niedokrwienną serca. Wcześniej wszyscy przyjmowali simwastatynę w dawce 20 mg i nie

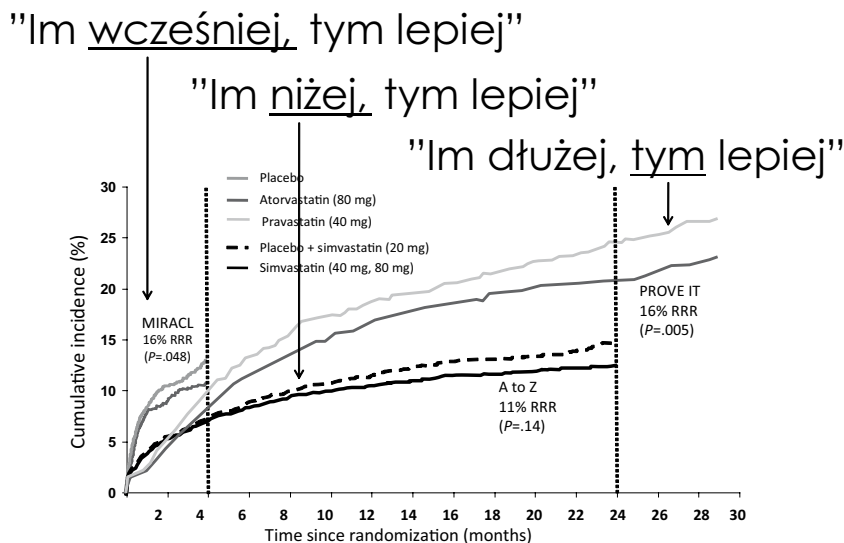
osiągnęli celu terapeutycznego, bowiem poziom LDL-C wynosił > 100 mg/dl (ale był mniejszy niż 160 mg/dl). Pacjentów randomizowano do 2 grup: EZE/SIM (10 mg + 20 mg) oraz SIM (40 mg). Okres obserwacji wynosił 6 tygodni, a punkt końcowy obejmował poziom stężenia LDL-C, TG i HDL-C. W wyniku badania stwierdzono, że połączenie EZE/SIM silniej zmniejszało poziom LDL-C niż sama simwastatyna w dawce 40 mg (-32.2% vs -20.8%, $p < 0.01$) (Rycina 4).

Takie same dane dotyczyły cholesterolu całkowitego TC -20.6% vs -13.2% przy $p < 0.01$. Większy odsetek pacjentów osiągnął cel terapeutyczny w grupie terapii skojarzonej (78.4%) niż w monoterapii (60.0%), ale te różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p = 0.052$). Natomiast zmiany parametrów TG i HDL w obydwu grupach były podobne i nie różniły się istotnie. Badanie to pokazuje, że ezetimib i simwastatyna w dawkach 10/20 mg są lepszą alternatywą w osiąganiu celów terapeutycznych niż monoterapia podwójną dawką statyny. A przecież czas u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (DM+CAD) jest bardzo ważny. Im wcześniej rozpocznie się terapię obniżającą LDL-C do wartości *targetowych*, tym lepiej. Cały czas bowiem obowiązuje zasada, że im szybciej, niżej i dłużej, tym lepiej. Przedstawia to zresztą bardzo dobrze rycina 5, na której przedstawione są odpowiednie wykresy ilustrujące to zagadnienie. Dlatego autorzy badania sugerują, że terapię skojarzoną z ezetimibem można zastosować już wtedy, gdy pacjent nie osiąga celów

terapeutycznych na optymalnej dawce statyny.

■ Badanie ESD

Badanie ESD (*Ezetimibe and Simvastatin In Dyslipidemia of Diabetes*) badało jaki wpływ miało dodanie ezetimibu do simwastatyny na punkty końcowe u chorych z cukrzycą typu 2 [11]. Badanie było wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe kontrolowane placebo. Do badania włączono cukrzyków w wieku 18-70 lat (63% mężczyzn, 56% palących) z LDL-C > 135 mg/dl, pomimo terapii statyną, poziomem kreatyniny < 1.5 mg/dl i albuminurią < 200 µg/min. Po 4-tygodniowym okresie wypłukania się z uprzednich leków hypolipemizujących włączono na 2 miesiące 40 mg simwastatyny a następnie dodano 10 mg ezetimibu lub placebo. W ten sposób leczono 108 chorych (z pierwotnych 114): 53 otrzymywało ezetimib, 54 placebo, a wszyscy simwastatynę 40 mg. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że LDL-C i cholesterol całkowity oraz apolipoproteina B zmniejszyły się istotnie w grupie ezetimibu (+ statyna) w porównaniu z placebo (+ statyna) odpowiednio o 30.9% (LDL), 21.6% (TC), 19.6% (apo-B). Różnice te były istotne statystycznie dla wszystkich grup i wynosiły $p < 0.0001$. Ponadto stwierdzono, że 4.2 razy więcej pacjentów z T2DM osiągnęło docelowe wartości terapii (tj. LDL-C < 77 mg/dl). Dla terapii skojarzonej był to odsetek rzędu 71.7%, zaś dla terapii simwastatyna + placebo 16.7% (Tabela 1).



Rycina 5. Częstość występowania pierwotnego i złożonego punktu końcowego

Źródło: JAMA. 2001;285:1711-1718; JAMA. 2004;292:1307-1316; N Engl J Med. 2004;350:1495-1504.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów w badaniu ESD podczas randomizacji oraz leczenia ezetimibem

Variable (unit)	Ezetimibe		Placebo	
	Pre (n = 54)	Post (n = 53)	Pre (n = 54)	Post (n = 54)
Clinical parameters				
BMI (kg/m ²)	29.0 ± 4.2	28.8 ± 4.3	28.8 ± 4.1	28.9 ± 4.1
Systolic blood pressure (mmHg)	136 ± 13	133 ± 13	131 ± 15	131 ± 15
Diastolic blood pressure (mmHg)	79 ± 7	78 ± 7	78 ± 8	77 ± 7
Metabolic parameters				
Serum glucose (mg/dl)	160 ± 44	168 ± 43	162 ± 50	159 ± 44
HbA _{1c} (%)	5.8 ± 1.5	5.5 ± 1.2	5.5 ± 1.1	5.5 ± 1.2
Renal function				
Serum creatinine (mg/dl)	0.90 ± 0.18	0.91 ± 0.17	0.87 ± 0.20	0.88 ± 0.21
Serum urea (mg/dl)	42 ± 12	43 ± 12	39 ± 12	39 ± 11
Urinary albumin excretion (µg/min)	5.2 (2.8–10.3)	4.7 (3.3–11.8)	4.6 (3.4–7.2)	4.7 (3.3–9.6)
Lipids				
Total cholesterol (mg/dl)	162 ± 36	124 ± 30*	154 ± 30	158 ± 32‡
HDL cholesterol (mg/dl)	48 ± 11	45 ± 12*	50 ± 12	50 ± 11‡
LDL cholesterol (mg/dl)	99 ± 31	66 ± 22*	91 ± 28	94 ± 32‡
LDL < 70 mg/dl	7 (13.0)	38 (71.7)†	14 (25.9)	9 (16.7)†‡
Triglycerides (mg/dl)	123 ± 95	108 ± 77	106 ± 65	104 ± 62‡
Apolipoprotein A (mg/dl)	134 ± 23	138 ± 27	139 ± 20	143 ± 23
Apolipoprotein B (mg/dl)	83 ± 22	64 ± 18*	81 ± 23	81 ± 22‡
Safety parameters				
Aspartate transaminase (IU/l)	23 ± 7	24 ± 9	21 ± 5	21 ± 6
Alanine transaminase (IU/l)	25 ± 10	27 ± 10	23 ± 9	23 ± 8
γ-Glutamyl transferase (IU/l)	33 ± 39	35 ± 37	30 ± 30	29 ± 27
Creatinine phosphokinase (IU/l)	147 ± 140	143 ± 120	113 ± 60	115 ± 70

Data are means ± SD, medians (interquartile range), orn(%). **P* < 0.01 and †*P* < 0.0001 vs. Pre (Bonferroni adjusted paired *t* test or McNemar χ^2 test). ‡*P* < 0.0001 and §0.05 vs. ezetimibe (ANCOVA or χ^2 test).

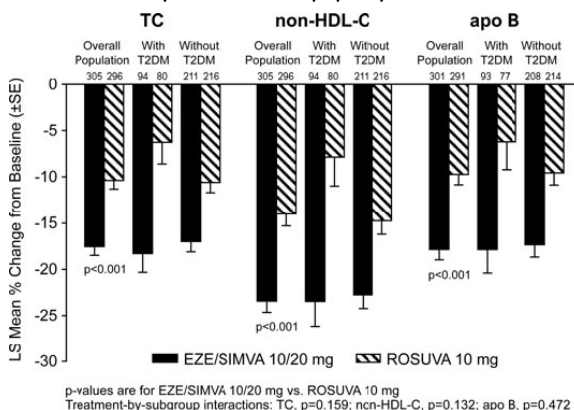
Źródło: *Diabetes Care* 2010;33: 1954-1956

W badaniu również podkreślono, że zmniejszyły się poziomy trójglicerydów, jak i HDL-C. Podsumowując należy stwierdzić, że terapia w cukrzycy typu 2 u chorych z normo- lub mikroalbuminurią i hiperlipidemią, pomimo właściwej terapii statyną może, dzięki dodaniu ezetimibu, być skuteczniejsza. Dodanie leku podwyższa bowiem 4-krotnie liczbę osiągniętych celów terapeutycznych.

■ Badanie IN-CROSS 2010

Badanie IN CROSS 2010 to analiza typu *post hoc* dotycząca wybranej grupy pacjentów, jaką stanowią chorzy na cukrzycę typu 2 [12]. Do analizy włączono pacjentów z cukrzycą (T2DM) lub chorych leczonych przeciwcukrzycowo, albo z podwyższoną glukozą na czczo FGP > 126 mg/dl. Badaniem więc objęto 618 pacjentów, których podzielono na grupę z cukrzycą (DM+: 182 chorych) i bez cukrzycy (DM-: 434 chorych). Podobnie jak w badaniu IN-CROSS, stwierdzono, że połączenie EZE/SIM jest skuteczniejsze niż ROS w obniżaniu LDL-C, cholesterolu całkowitego, nie-

HDL-C i apo-B u pacjentów z cukrzycą niż w porównaniu do chorych bez cukrzycy (Rycina 6).

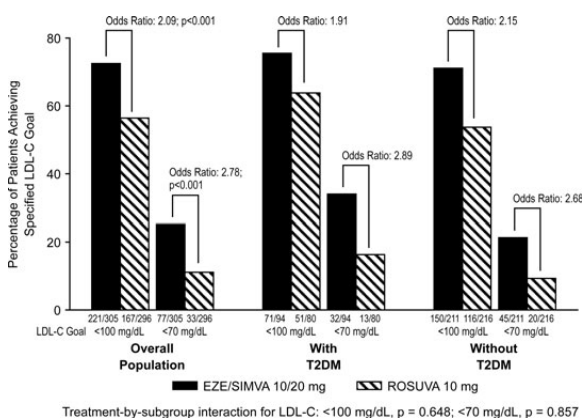


Rycina 6. Zmiany odpowiednich parametrów lipidowych u chorych z cukrzycą (with T2DM) i bez cukrzycy (without T2DM)

Źródło: *Cardiovascular Therapeutics* 2010;doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00181.x

W zakresie redukcji LDL-C okazało się, że na tę

samą terapię skojarzoną znacznie lepiej odpowiadają chorzy z cukrzycą niż bez ($p = 0.015$). Natomiast redukcja trójglicerydów, a także hs-CRP, była porównywalna w obydwu badanych grupach, tj. przyjmującej EZE/SIM i ROS, bez względu na istnienie cukrzycy. Osiągnięcie celów terapeutycznych u chorych z T2DM było korzystniejsze i wynosiło 75.5% (EZE) vs 63.75% (ROS) dla poziomu LDL-C <100 mg/dl i odpowiednio 34.5% (EZE) vs 16.2% (ROS) dla poziomu LDL-C <70 mg/dl (Rycina 7).



Rycina 7. Osiągnięcie celów terapeutycznych dotyczących poziomu LDL-C u chorych z cukrzycą (with T2DM) i bez cukrzycy (without T2DM)

Źródło: *Cardiovascular Therapeutics* 2010;doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00181.x

Podsumowując, autorzy stwierdzili, że leczenie za pomocą terapii skojarzonej w porównaniu z silną statyną, jaką jest rosuwastatyna przynosi dodatkowe korzyści, głównie u chorych z cukrzycą typu 2, ale także u chorych bez cukrzycy. Wynika to z osiągnięcia w wyższym stopniu docelowych wartości parametrów lipidowych a tym samym osiągnięcia lepszych celów terapeutycznych ustalonych przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.

■ Badanie ENDD

Badanie ENDD (*Ezetimibe in Non-diabetes and Diabetes*) to analiza danych, które powstały pod wpływem leczenia dwóch grup pacjentów: cukrzyków i nie-cukrzyków [13]. Do badania włączono pacjentów z hypercholesterolemią i T2DM ($n = 42$; m/k - 24/18, $Hb_{A1c} = 6.7 \pm 5.4\%$) i bez T2DM ($n = 21$; m/k = 7/14; $Hb_{A1c} = 5.3 \pm 0.4\%$). Pacjentom przepisywano ezeti-

mib w dawce 10 mg/dziennie i obserwowano przez 12 tygodni. Oznaczano podstawowe parametry lipidowe: *low-density-lipoprotein cholesterol* (LDL-C), *non-high-density-lipoprotein cholesterol* (non-HDL-C), *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) i dodatkowo markery syntezy cholesterolu/absorpcji cholesterolu: campesterol, sitosterol, lathosterol i cholesterol. Podczas 12-tygodniowej terapii poziom LDL-C uległ istotnemu obniżeniu, podobnie jak non-HDL-C. Dodatkowo zaobserwowano, że poziom campesterolu i sitosterolu także istotnie statystycznie obniżyły się w obydwu grupach (z i bez DM) pod wpływem leczenia ezetimibem (Rycina 8).

Po zastosowaniu korelacji dotyczącej czynników ryzyka, jak: wiek, płeć, palenie tytoniu, BMI, poziomy LDL-C i non-HDL-C miały jeszcze większą redukcję w grupie chorych z T2DM ($-25.1 \pm 13.6\%$ dla LDL-C, $-20.5 \pm 11.2\%$ dla non-HDL-C) niż bez T2DM ($-20.5 \pm 7.8\%$ dla LDL-C, $p < 0.05$; $-17.4 \pm 7.6\%$ dla non-HDL-C, $p < 0.05$). Istotne obniżenie poziomu cholesterolu dodatkowo korelowało z obniżeniem poziomu LDL-C i non-HDL-C u chorych z T2DM. Podsumowując, autorzy wyciągnęli wnioski, że leczenie za pomocą ezetimibu znacznie redukuje poziom aterogennych lipoprotein i to w znacznie większym stopniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 niż bez cukrzycy.

Podsumowanie

Już w 2004 roku ukazała się metaanaliza badań klinicznych randomizowanych, czyli zgodnych z obowiązującymi zasadami EBM (*Evidence Based Medicine* – Badań Opartych na Faktach), która wykazała, że redukcja poziomu LDL-C powoduje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym zmniejsza ryzyko incydentów wieńcowych o 25-35%, a śmiertelności całkowitej o 22-30 % [14].

Pierwszoplanowym celem w leczeniu hiper- i dyslipidemii jest normalizacja poziomu LDL-C, gdzie leczeniem z wyboru już od dość dawna pozostaje stosowanie statyn. Jednak nie u wszystkich osób udaje się osiągnąć docelowe wartości wyrównania parametrów lipidowych, dotyczy to w znacznej mierze osób z grup najwyższego jak i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a stosowanie najwyższych dawek statyn może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych. Dla sporej grupy pacjentów, w tym z zespołem metabolicznym i cukrzycą, u których główną patogenną rolę odgrywa tzw. dyslipidemia, aby

Parameters	Without diabetes		With diabetes	
	At baseline	After 12 weeks	At baseline	After 12 weeks
Men/Women	7/14	—	24/18	—
Age (years)	62.5 ± 8.2	—	65.8 ± 7.8	—
Smoking (number)	6	6	21	21
Body mass index (kg/m ²)	24.0 ± 2.5	23.9 ± 2.6	26.3 ± 5.2*	26.2 ± 5.2*
Systolic blood pressure (mmHg)	128.3 ± 20.6	129.4 ± 19.0	131.5 ± 20.6	132.0 ± 19.7
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.0 ± 14.2	75.1 ± 11.9	71.8 ± 12.5	73.1 ± 12.4
Total cholesterol (mg/dL)	239.7 ± 27.3	207.2 ± 24.0 [†]	217.0 ± 35.3*	182.4 ± 33.6* [†]
Triglyceride (mg/dL)	144.9 ± 68.9	144.8 ± 82.8	138.3 ± 57.3	138.4 ± 69.3
HDL-cholesterol (mg/dL)	61.6 ± 15.8	60.1 ± 12.2	55.2 ± 12.7	53.6 ± 13.8
LDL-cholesterol (mg/dL)	148.7 ± 29.7	117.5 ± 22.0 [†]	133.5 ± 25.0*	100.6 ± 23.0* [†]
Non-HDL-cholesterol (mg/dL)	178.7 ± 27.3	147.1 ± 24.1 [†]	161.7 ± 30.2*	128.7 ± 29.7* [†]
Apolipoprotein A I (mg/dL)	142.1 ± 19.4	148.8 ± 13.6	134.0 ± 26.2	138.5 ± 27.8
Apolipoprotein B (mg/dL)	120.8 ± 16.8	106.2 ± 14.8 [†]	111.4 ± 20.0*	94.5 ± 19.9* [†]
Apolipoprotein E (mg/dL)	5.1 ± 1.2	4.7 ± 1.3 [†]	4.3 ± 5.8*	4.0 ± 5.8*
Apo-B/A I	0.87 ± 0.19	0.72 ± 0.13 [†]	0.86 ± 6.21	0.70 ± 6.23 [†]
RLP-C (mg/dL)	5.8 ± 2.0	5.3 ± 2.7	5.5 ± 6.0	4.9 ± 6.1
High-sensitivity CRP (mg/dL)	0.06 ± 0.04	0.05 ± 0.04	0.12 ± 0.10*	0.08 ± 0.07 [†]
Glucose (mg/dL)	99.0 ± 10.0	102.0 ± 11.3	144.0 ± 33.2*	140.2 ± 38.8*
HbA1c (%)	5.3 ± 0.4	5.4 ± 0.4	6.7 ± 5.4*	6.9 ± 5.4*
Lathosterol (μg/mL)	3.0 ± 1.5	3.6 ± 1.8	3.3 ± 4.5	3.7 ± 4.5
Campesterol (μg/mL)	5.2 ± 2.3	2.6 ± 0.6 [†]	4.7 ± 4.4	2.4 ± 4.6 [†]
Sitosterol (μg/mL)	2.9 ± 1.2	1.7 ± 0.5 [†]	2.7 ± 4.5	1.6 ± 4.7 [†]
Cholesterol (μg/mL)	3.4 ± 0.8	3.1 ± 0.5	3.0 ± 4.4	2.6 ± 4.5* [†]

HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, RLP: remnant-like particle, CRP: C-reactive protein. ApoB/A I indicates the Apolipoprotein B:Apolipoprotein A I ratio. Data are presented as the number or mean ± S.D. * $P < 0.05$ in comparisons between the groups with and without diabetes at baseline or after 12 weeks; [†] $P < 0.05$ in comparisons between the values at baseline and after 12 weeks in each group.

Rycina 8. Korelacja pomiędzy zmianą poziomu LDL-C i nie -HDL-C a markerami syntezy/absorpcji cholesterolu

Źródło: *Endocr J*, 2010; doi: 10.1501/endocrj.K10E-055

osiągnąć korzyści terapeutyczne należy zastosować wzmocnione leczenie za pomocą terapii skojarzonej. Do tej pory powszechnie uważało się, że jedynym połączeniem jest statyna z fibratem, ale - jak wskazują powyższe badania - coraz większe znaczenie ma w takich przypadkach skojarzenie statyna-ezetimib. Taki przynajmniej stan wiedzy wyłania się z opublikowanych w 2010 roku badań.

Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
II Katedra Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk
Tel.: (+48 58) 349 39 10
E-mail: dkozl@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kozłowski D. Statyny w praktyce klinicznej – komu? Jaka? *Folia Cardiol Excerpta* 2010;5:196-205.
2. Kozłowski D, Sominka D, Kozłowska M, Rekść Ł, Sidłowska E, Homenda W, Budrejko S, Raczak G. Agresywne leczenie hipercholesterolemii za pomocą ezetimibu i simwastatyny – doświadczenia własne. *Geriatrics* 2008;2:105-11.
3. Broncel M. Miejsce ezetimibu we współczesnej terapii hipolipemicznej. *KOF* 2010;3:211-8.
4. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
5. Strandberg TE, Pitkala KH, Berglund S, et al. Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: the Drugs and Evidence-Base Medicine in the Elderly (DEBATE) study: a randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:585-92.
6. Peto R, Emberson J, Landray M. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
7. Wierzbicki A. Obniżanie stężenia lipidów, statyny oraz choroby nowotworowe. *Folia Cardiol Excerpta* 2006;1479-83.
8. Farnier M, Aversa M, Missault L, Vavrkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63:547-59.
9. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, Allgar V, Chipperfield R, Robinson P, et al. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract* 2010;64:1052-61.
10. Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, Le Grazie C, Rotella CM. Ezetimibe+ simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Diabetology* 2010; 9; 20-28.
11. Ruggerenti P, Cattaneo, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, Ene-Iordache B, et al. for the Ezetimibe and Simvastatin in Dyslipidemia of Diabetes (ESD) study group. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2. diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1954-6.
12. Vavrkova H, Farnier M, Aversa M, Missault L, Viigimaa M, Dong Q, et al. Lipid-Altering Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg Compared to Rosuvastatin 10 mg in High-Risk Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled Despite Prior Statin Monotherapy. *Cardiovasc Ther* 2010 Jul 7, doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00181.x.
13. Okada K, Yagyu H, Kotani K, Miyamoto M, Osuga J-I, Nagasaka S, et al. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2010; Aug 20, doi: 10.1507/endocrj.K10E-055.
14. Cheng BM, Laufer JJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of a large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharm* 2004; 57:640-51.