

Čím níže tím lépe – studie IMPROVE-IT potvrzuje význam snižování cholesterolu ezetimibem

Jindřich Špinar¹, Lenka Špinarová², Jiří Vítovec²

¹Interní kardiologická klinika FN Brno, LF MU a ICRC Brno

²Interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, LF MU Brno

Studie IMPROVE IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) hodnotila potenciální prospěch na snížení velkých kardiovaskulárních příhod při přidání ezetimibu versus placebo k léčbě 40 mg simvastatinu u nemocných s akutním koronárním syndromem a nízkou hladinou low density cholesterolu (LDL-C) $\leq 3,25$ mmol/l (125 mg/dL).

Metodika: Jednalo se o randomizovanou, dvojité slepou studii u nemocných po akutním koronárním syndromu s nízkým cholesterolem. Ve větvi se simvastatinem v monoterapii byl cílový LDL cholesterol <70 mg/dl, druhá větev byla kombinace simvastatin + ezetimib. Předpokladem bylo, že ezetimib sníží LDL cholesterol o dalších 15 mg/ml s efektem léčby kolem 8–9 %. Primární smíšený cíl byl kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu (IM), rehospitalizace pro nestabilní anginu pectoris (NAP) a koronární revaskularizace po 30 dnech. Cílový počet příhod byl 5 250.

Výsledky: Bylo zařazeno 18 144 nemocných s ST elevacemi IM (STEMI, $n=5\,192$) nebo non ST elevacemi IM či NAP (NAP/nonSTEMI, $n=12\,952$) od října 2005 do července 2010. Primární cíl se vyskytl u 2 742 nemocných (34,7 %) na léčbě simvastatinem v monoterapii a u 2 572 nemocných (32,7 %) ($p=0,016$) léčených kombinací. Pacienti léčení simvastatinem plus ezetimibem versus pacienti léčení simvastatinem plus placebo měli o 6,4 % nižší kombinovaný cíl kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po 30. dni. Srdeční infarkty byly sníženy o 13 %, nefatální cévní mozková příhoda o 20 %. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny bylo v obou skupinách stejné. Průměrná doba sledování byla 6 let, nejdelší 8,5 roku. Průměrně 2 pacienti ze 100 předešli kardiovaskulární příhodě za 7 let (Number Needed to Treat (NNT)=50/7 let).

Závěr: Studie prokázala jasný prospěch z kombinací léčby simvastatinem a ezetimibem u nemocných po akutním koronárním syndromu a nízkým LDL cholesterolem.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, LDL cholesterol, kombinací léčba, ezetimib.

The lower the better – the IMPROVE-IT study confirmed the importance of lowering cholesterol by ezetimibe

Background: The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) is evaluating the potential benefit for reduction in major cardiovascular (CV) events from the addition of ezetimibe versus placebo to 40 mg/d of simvastatin therapy in patients who present with acute coronary syndromes and have low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≤ 125 mg/dL.

Methods: Randomized double blind clinical trial in patients with acute coronary syndrome and low cholesterol level. The simvastatin monotherapy arm's LDL-C target was <70 mg/dL, the comparison arm was simvastatin + ezetimibe. Ezetimibe was assumed to further lower LDL-C by 15 mg/dL and produce an estimated ~8 % to 9 % treatment effect. The primary composite end point was CV death, non-fatal myocardial infarction (MI), nonfatal stroke, rehospitalization for unstable angina (UA), and coronary revascularization (≥ 30 days postrandomization). The targeted number of events was 5 250.

Results: 18 144 patients were enrolled with either ST-segment elevation MI (STEMI, $n=5\,192$) or UA/non-ST-segment elevation MI (UA/NSTEMI, $n=12\,952$) from October 2005 to July 2010. Primary endpoint occurred in 2 742 patients (34.7 %) treated with simvastatin in monotherapy and in 2 572 patients (32.7 %) ($p=0.016$) treated with combination. Compared to patients with coronary heart disease given the drug simvastatin plus a placebo, those given both simvastatin and the non-statin drug, ezetimibe, had a 6.4 percent lower combined risk of subsequent heart attack, stroke, cardiovascular death, rehospitalization for unstable angina and procedures to restore blood flow to the heart. Heart attacks alone were reduced by 13 percent, and non-fatal stroke by 20 percent. Deaths from cardiovascular disease were statistically the same in both groups. Patients were followed an average of approximately six years, and some as long as 8.5 years. Approximately 2 patients out of every 100 patients treated for 7 years avoided a heart attack or stroke. (Number Needed to Treat (NNT) = 50/7years).

Conclusions: The study has shown a clear benefit from combination treatment with simvastatin and ezetimibe in patients with acute coronary syndrome and low LDL-C.

Key words: acute coronary syndrome, LDL cholesterol, combination therapy, ezetimibe.

Interv Akut Kardiolog 2015; 14(3): 124–128

Úvod

Studie IMPROVE IT byla prezentována na podzim 2014 na kongresu Americké kardiologické společnosti (AHA = American Heart Association) a publikována v prestižním časopise New England

Journal of Medicine (1). Současně s publikací vyšel hezký editorial „Potvrzeno, čím níže tím lépe“ (2).

LDL hypotéza říká, že LDL cholesterol je zodpovědný za aterosklerotické komplikace a že jeho snižování povede ke snížení těchto komplikací.

V metaanalýze klinických studií s více jak 90 000 nemocnými vedlo snížení LDL cholesterolu o 1 mmol ke snížení velkých koronárních příhod o 23 % za pět let (3). Tzv. „statinová hypotéza“ říká, že efekt statinů není vysvětlitelný pouze snižová-

Tabulka 1. Převod mg/ml na mmol/l pro LDL cholesterol

mg/dl									
50	70	90	110	130	150	170	190	210	230
mmol/l									
1,3	1,8	2,3	2,9	3,4	3,9	4,4	4,9	5,5	6,0

Tabulka 2. Základní charakteristika souboru

	Simvastatin (n=9 077) %	EZ/Simva (n=9 067) %
Věk (roky)	64	64
Ženy	24	25
Diabetes mellitus	27	27
IM před vstupní příhodou	21	21
Počet dní po AKS	5	5
Koronarografie/PCI	88/70	88/70
LDL-C při vstupu (mg/dl)	95 (79/110)	95 (79/110)

Tabulka 3. Základní charakteristiky sledování

	Simvastatin (n=9 077)	EZ/Simva (n=9 067)
Uptitrace simva na 80 mg (%)	27	6
Předčasné ukončení léčby (%)	42	42
Medián sledování (roky)	6,0	5,9
Odvolání souhlasu (%/rok)	0,6	0,6
Ztráta sledování (%/rok)	0,10	0,09
Sledování pro primární cíl (%)	91	91
Sledování pro přežití (%)	97	97
Celkový počet primárních cílů 5 314		
Celkový počet patientských let pro primární cíl 97 822		
Celkový počet patientských let pro přežití 104 135		

ním cholesterolu a že statiny mají tzv. „pleiotropní efekt“, který vede ještě k významnějšímu snížení kardiovaskulárních příhod, než jen snížením LDL cholesterolu, a tím jsou statiny unikátní a liší se od jiných hypolipidemik. Tuto hypotézu potvrdilo i několik klinických studií s nestatinovými hypolipidemiky, které snížily kardiovaskulární příhody pouze nesignifikantně (4–6). Proto bylo s napětím očekáváno, zda snížení LDL cholesterolu ezetimibem přidaným ke statinu povede ke snížení kardiovaskulárních příhod.

Ještě než byla uvedena studie IMPROVE-IT, byly v International Journal of Cardiology Metabolic and Endocrine publikovány výsledky studie ZEUS: Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study) (7).

Cílem studie ZEUS bylo prokázat, zda kombinace ezetimibu a statinu způsobí větší regresi aterosklerotického plátu než statin samotný u pacientů po akutním koronárním syndromu. Jednalo se o prospektivní studii s opakovaným vyšetřením intrakoronárním ultrazvukem (IVUS) na neinfarktové tepně u 95 pacientů po akutní

koronární příhodě. Padesát nemocných bylo randomizováno na kombinaci atorvastatinu 20 mg/den a ezetimibu 10 mg/den. Čtyřicetpět nemocných, kteří představovali kontrolní skupinu, bylo léčeno atorvastatinem 20 mg/den. Na začátku a po 24 týdnech kvantitativní objem plátu byl hodnocen pomocí IVUS. Primárním cílem byla změna objemu plátu na neinfarktové tepně vyjádřená v procentech. LDL-cholesterol byl snížen o 49,8 % kombinací ezetimib/atorvastatin a o 34,6 % u nemocných léčených atorvastatinem v monoterapii. Signifikanční zmenšení objemu plátu bylo pozorováno v obou léčebných skupinách. Změna objemu plátu byla větší na kombinaci ezetimib/atorvastatin než na samotném atorvastatinu (12,5 % versus 7,6 %, $p=0,06$), což ale nedosáhlo statistické významnosti. U 34 diabetiků, regrese plátu byla signifikantně vyšší na kombinaci ezetimib/atorvastatin než na monoterapii statinem (13,9 % versus 5,1 %, $p=0,04$) a změna objemu plátu korelovala se snížením LDL-cholesterolu. Studie ZEUS tedy naznačila jasný trend u všech nemocných a statistickou významnost u podskupiny diabetiků, což bylo velmi povzbudivé pro studii IMPROVE-IT.

Design a důvody studie IMPROVE-IT byly publikovány v American Heart Journal (8, 9, 10). Protože veškeré výsledky hladin cholesterolu jsou uváděny v mg/dl, přinášíme na úvod převodní tabulku pro LDL-cholesterol (tabulka 1). Převod jednotek se provádí cholesterol v mg/dl násobený 0,026 rovná se mmol/l, z mmol/l násobit 38,66 výsledek na mg/dl. TG mg/dl násobit 0,0114 na výsledek v mmol/l a nazpět mmol/l násobit 87,5 na výsledek v mg/dl.

Studie IMPROVE IT probíhala v České republice 8 let a od začátku studie byla ČR jednou z velmi aktivních zemí (371 zařazených nemocných – nejvíce pacientů mělo centrum FN u sv. Anny pod vedením prof. Vítovce). Studie měla potvrdit, že kombináční léčba dyslipidemie statinem (simvastatinem) a ezetimibem přináší další prospěch v sekundární prevenci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

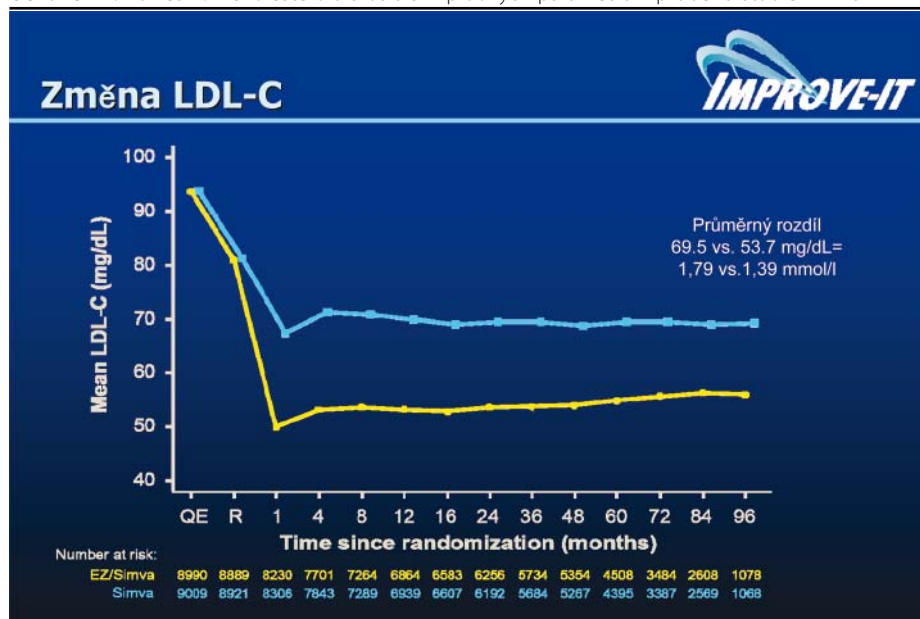
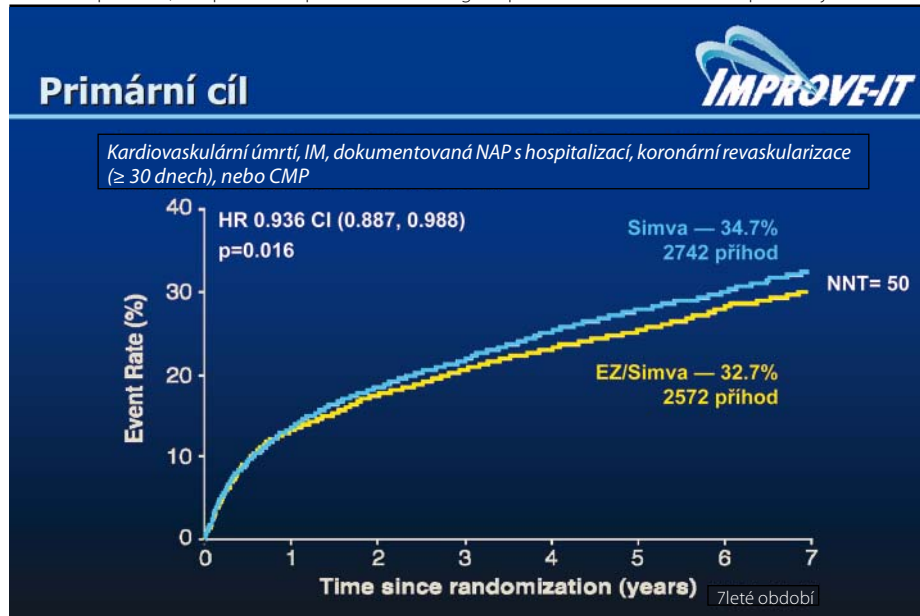
Metodika

Studie sledovala 18 144 pacientů, kteří měli vysoké riziko koronárního syndromu, ve 1 158 centrech v 39 zemích. Tito pacienti jsou v současné době léčeni statiny a je třeba snížit jejich hladinu LDL cholesterolu, protože stále trvá riziko kardiovaskulárních příhod. Studie IMPROVE-IT byla designována tak, aby odpověděla na otázku, zda další snížení hladiny LDL-cholesterolu z 70 mg/dL pomocí přidání ezetimibu k léčbě statinem dále sníží kardiovaskulární riziko.

Základní předpoklady studie IMPROVE IT byly:

- snižování LDL-cholesterolu je jeden ze základních prvků kardiovaskulární prevence
- podávání statinů má medicínu založenou na důkazech pro snížení kardiovaskulární mortality
- žádná jiná hypolipidemická léčba přidaná ke statinům podobné důkazy nemá (fibráty, niacin, CETP inhibitory)
- současná guidelines jednoznačně doporučují statiny v kardiovaskulární prevenci
- přes veškerou léčbu je mortalita po akutní koronární příhodě vysoká.

Ezetimib selektivně inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů v enterocyty (inhibicí specifického transportního systému – Niemann-Pick C1-like 1 proteinu NPC1L1) a snižuje tak přísun cholesterolu ze střev do jater. Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku dochází při současném podávání se statiny k potenciaci hypolipidemického účinku. V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s hypercholesterolemií ezetimib v monoterapii nebo v kombinaci se statinem významně

Obrázek 1. Pokles LDL-cholesterolu a dalších lipidových parametrů v průběhu studie IMPROVE-IT**Obrázek 2.** Pokles primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po více jak 3 dnech

snížoval hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu B a triglyceridů a zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu.

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a dochází k rozsáhlé konjugaci za vzniku farmakologicky aktivního fenolového glukuronidu (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo během 1–2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4–12 hodin u ezetimibu. Současná konzumace jídla (s vysokým obsahem tuku i bez tuku) nemá žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu. Ezetimib a ezetimib-glukuronid se váží z 99,7% a 88–92% na plazmatické proteiny. Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem s následným vyloučením žlučí. Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna

vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální cirkulací. Poločas pro obě látky je přibližně 22 hodin.

Ve studii IMPROVE-IT se předpokládalo asi 20% snížení cholesterolu po přidání ezetimibu k simvastatinu a cílem bylo prokázat, že toto snížení povede k dalšímu snížení kardiovaskulárních příhod.

Vstupní kritéria:

- hospitalizace pro STEMI/nonSTEMI <10 dní
- věk >50 let + alespoň jedno z následujících – nové ST změny, pozitivní troponin, diabetes mellitus, předchozí IM, cerebrovaskulární onemocnění, předchozí CABG, vícečetné postižení koronárních arterií
- LDL-C 50–125 mg/dl (50–100 mg/dl, pokud předchozí hypolipidemická léčba

Vylučovací kritéria:

- CABG pro kvalifikující příhodu
- užívání statinu >40 mg simvastatinu
- kreatinová clearance <30 ml/l
- aktivní onemocnění jater

Nemocní byli randomizováni na léčbu 40 mg simvastatinu nebo na kombinaci 40 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu. Primární cíl byla kardiovaskulární úmrtnost, nefatální IM, hospitalizace pro AP, koronární revaskularizace po více jak 30 dnech a/nebo CMP.

Výsledky

Základní charakteristiku souboru ukazuje tabulka 2.

Základní charakteristiky sledování ukazuje tabulka 3.

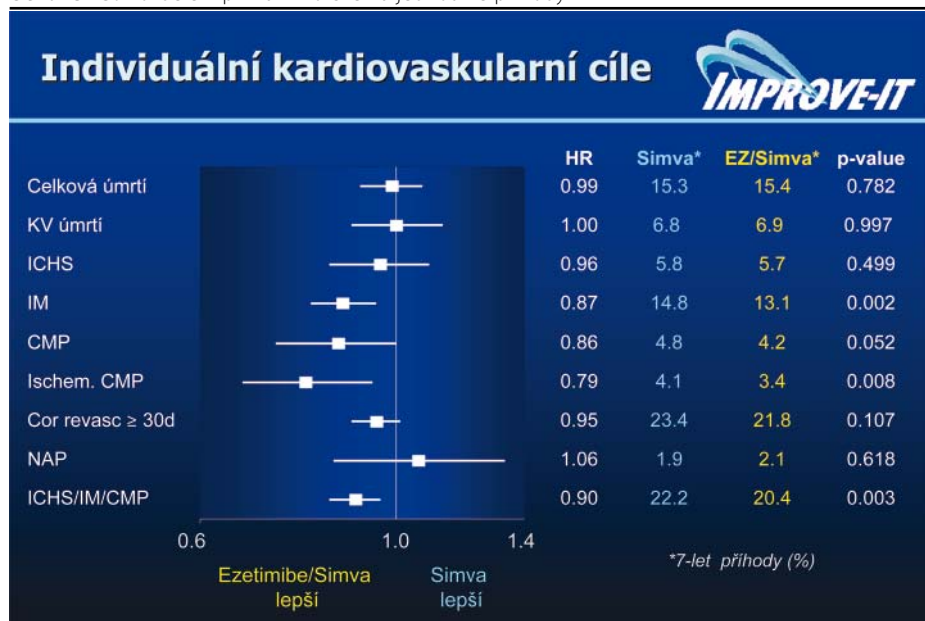
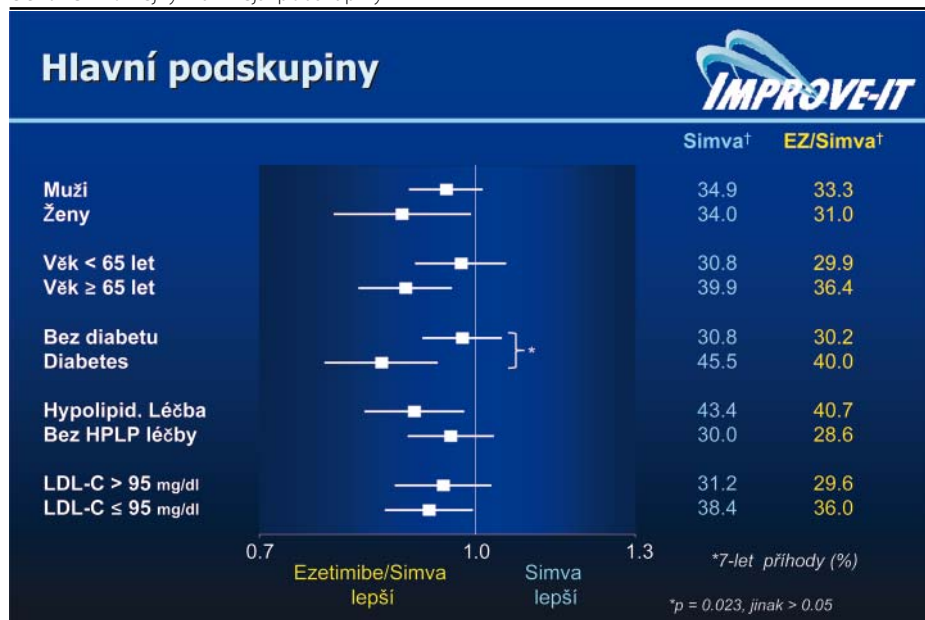
Na obrázku 1 je pokles LDL-cholesterolu v průběhu studie IMPROVE-IT, obrázek 2 ukazuje pokles primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po více jak 3 dnech. Obrázek 3 ukazuje rozdělení primárního cíle na jednotlivé příhody a obrázek 4 nejvýznamnější podskupiny.

Co se týká bezpečnosti a nežádoucích účinků, nebyl pozorován žádný specifický nežádoucí účinek po přidání ezetimibu k simvastatinu. Jaterní testy se nezměnily, cholecystektomie byla provedena u 1,5% v obou větvích, obtíže se žlučníkem byly ve 3,5% po simvastatinu a ve 3,1% po kombinaci, rabdomyolýza v 0,2% po simvastatinu a v 0,1% po kombinaci, myopatie v 0,1% po simvastatinu a 0,2% po kombinaci a jakákoliv forma malignity v 10,2% v obou skupinách.

Během studie byly získány další informace o výhodnosti vyšších dávek simvastatinu, proto v roce 2011 na doporučení FDA (Food and Drug Administration) speciálním dodatkem (amendment 4) bylo povoleno zvýšit dávku simvastatinu na 80 mg, pokud nebylo dosaženo cílových hodnot LDL-cholesterolu, což bylo provedeno u 27% nemocných léčených monoterapií simvastatinem a pouze u 6 nemocných léčených kombinací simvastatin + ezetimib.

Studii na studijní medikaci dokončilo 58% nemocných, což je vzhledem k délce studie přiměřené. Důvody přerušení léčby nebyly doposud prezentovány.

Na kongresu ESC v Londýně v srpnu 2015 byla prezentována subanalýza diabetiků. Z celkového počtu 18 144 nemocných ve studii IMPROVE IT bylo 4 933 (27%) diabetiků. Pacienti s diabetem byli starší (65 vs. 63 let a častěji ženy (29 vs. 23%)), s častější anamnézou infarktu myokardu (26 vs.

Obrázek 3. Rozdělení primárního cíle na jednotlivé příhody**Obrázek 4.** Nejvýznamnější podskupiny

19%) a častějším CABG (14 vs. 8%). Překvapivě u diabetiků bylo méně STEMI (21 vs. 32%). Průměrný LDL-C na začátku byl u diabetiků lehce nižší (0,2 mmol/l) a po 12 měsících byl pokles o 0,6 mmol/l ve větvi simvastatin/placebo (P/S) vs. 1,0 mmol/l ve větvi ezetimibe/statin (E/S) u diabetiků, zatímco u nediabetiků tento pokles byl – 0,7 mmol/l u P/S vs. 1,1 mmol/l u E/S. Diabetici dostávající E/S měli 14% relativní snížení rizika oproti P/S v primárním cíli (NNT 18) (NNT = Numer Needed to Treat), zatímco u nediabetiků tento rozdíl byl pouze 2%. U diabetiků byl pozorován větší pokles infarktů myokardu (24%, NNT 23), cévní mozkové příhody (39%, NNT 38) a urgentní revaskularizace (24%, NNT 31) (11).

Diskuze

Ezetimib v kombinaci se simvastatinem ve srovnání se simvastatinem samotným snížil

kardiovaskulární riziko primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a kardiovaskulární revaskularizace po 30 dnech o 6,4 % u nemocných po akutním koronárním syndromu. Samotné srdeční příhody byly sníženy o 13 % a cévní mozkové příhody o 20%. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny se nelišilo v obou skupinách. Průměrná doba sledování byla 6 let, nejdelší doba sledování 8,5 let. Průměrně 2 pacienti ze 100 byli kombinovanou léčbou ochráněni před kardiovaskulární příhodou za 7 let (NNT = 50).

Pokud srovnáme hladiny LDL cholesterolu v obou léčených ramenech (střední hladina LDL-C 53 mg/dL při kombinaci léčby vs. 70 mg/dL u monoterapie), snížila kombinační léčba o 6,4 % relativní riziko, a tím IMPROVE-IT potvrdila léčebný

efekt, který již dříve ukázaly studie se statiny. Pro LDL-cholesterol platí „čím nižší, tím lepší“.

Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl výrazný rozdíl mezi léčebnými skupinami, a to včetně myopatie, rhabdomyolýzy, 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.

Závěr

Studie IMPROVE-IT prokázala že přidání ezetimibu ke statinu:

- snižuje nadále LDL-cholesterol a toto vede ke snížení kardiovaskulárních příhod
- čím nižší cholesterol, tím méně kardiovaskulárních příhod
- podávání ezetimibu není provázeno nežádoucími účinky
- diabetici měli z kombinace ezetimibe/simvastatinu ještě větší prospěch než nediabetici, při zachování excelentního bezpečnostního profilu

Studie plně potvrdila hypotézu o významu snižování LDL-cholesterolu co nejnižší, a tím snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Výsledky této studie by měly být co nejdříve zaneseny do budoucích guidelines léčby a prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Práce byla podpořena projektem

(Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno)

a European Regional Development Fund Project

FNUSA–ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

1. Canon CHP, Blazing MA, Giugliano RP for the IMPROVE-IT Investigators: ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. NEJM 2015; 372: 2387–2397.
2. Jarcho JA, Keaney JF. Proof that lower is better — LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. NEJM 2015.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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: 1267–1278.
4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1563–1574.
5. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011; 365: 2255–2267.
6. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 2014; 371: 203–212.
7. Nakajima N, Miyachi K, Yokoyama T, et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study). J Clin Metab Endocrinol 2014; 3: 8–13.
8. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes:

Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. AmHeart J 2008; 156: 826–832.

9. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP et al. An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. AmHeart J 2010; 159: 705–709.

10. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. European Heart Journal 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu228.

11. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With vs Without Diabetes: the IMPROVE-IT Trial. Eur. Heart J; 2015: v tisku.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Interní kardiologická klinika,

FN Brno-Bohunice

Jihlavská 20, 602 00 Brno

jspinar@fnbrno.cz
