

Vliv kombinace simvastatinu s ezetimibem na krevní lipidy a na kardiovaskulární příhody u diabetiků (komentář k výsledkům subanalýzy studie IMPROVE-IT)

Vladimír Soška^{1,2,3}

¹ Oddělení klinické biochemie a ICRC FN u sv. Anny v Brně, primář prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

² II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

³ Katedra laboratorních metod LF MU Brno, vedoucí katedry doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

Souhrn

Studie IMPROVE-IT prokázala, že přidání 10 mg ezetimibu ke 40 mg simvastatinu u nemocných po akutním koronárním syndromu nejen dále snižuje jejich hladinu LDL-cholesterolu, ale statisticky významně snižuje i počet kardiovaskulárních příhod. Nedávno zveřejněná subanalýza této studie se pak zaměřila na to, zda z výše uvedené kombinace léků profitují více nemocní s diabetes mellitus nebo pacienti bez diabetu. V souboru diabetiků, kteří byli zařazeni do studie IMPROVE-IT, vedlo přidání ezetimibu k simvastatinu k většímu aditivnímu poklesu LDL-cholesterolu než u nemocných bez diabetu. U nemocných s diabetes mellitus se současně statisticky významně snížila jejich kardiovaskulární morbidita a mortalita, snížení těchto klinických cílů v souboru nemocných bez diabetu nebylo statistické významnosti.

Klíčová slova: diabetes mellitus – ezetimib – LDL-cholesterol – simvastatin

The effect of a simvastatin and ezetimib combination on blood lipids and cardiovascular events in diabetic patients (comments on the subanalysis results within the IMPROVE-IT study)

Summary

IMPROVE-IT study demonstrated that the addition 10 mg of ezetimibe to 40 mg of simvastatin in patients after acute coronary syndrome reduces significantly not only their LDL-cholesterol, but also the number of cardiovascular events. Recently published subanalysis of this study was focused on whether these combinations of drugs is more preferable for patients with diabetes mellitus or for patients without diabetes. The addition of ezetimibe to a simvastatin resulted in a greater decline of LDL-cholesterol level in diabetic group than in patients without diabetes. In patients with diabetes mellitus their cardiovascular morbidity and mortality were decreased significantly; reduction of these clinical end-points in the group of patients without diabetes were not statistically significant.

Key words: diabetes mellitus – ezetimibe – LDL-cholesterol – simvastatin

Úvod

Snižování hladiny LDL-cholesterolu pomocí léků je jedním z neúčinnějších postupů jak snížit kardiovaskulární mortalitu a morbiditu: snížením LDL-cholesterolu o 1 mmol/l pomocí statinů se sníží kardiovaskulární příhody o 20–25 % [1]. Do roku 2015 ale nebylo jasné, zda toto pravidlo platí i pro jiná hypolipidemika, než jsou statiny, např. pro ezetimib (přidání ezetimibu ke statinu snižuje LDL-cholesterol více než titrace dávky statinu) [2].

Odpověď na tuto otázku dala studie IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), která byla publikována v letošním červnovém čísle The New England Journal of Medicine [3].

Studie IMPROVE-IT

Tato studie si kladla za cíl zjistit, zda přidání 10 mg ezetimibu (inhibitor Niemann-Pick C1-like proteinu), který omezuje resorpci cholesterolu ve střevě, ke 40 mg sim-

vastatinu povede nejen k aditivnímu snížení LDL-cholesterolu, ale i k poklesu výskytu kardiovaskulárních příhod. Šlo o sekundárně-preventivní studii: zařazení byli pouze pacienti starší 50 let do 10 dnů po prodělaném akutním koronárním syndromu, jejichž hladina LDL-cholesterolu byla v rozmezí 1,3–3,2 mmol/l (resp. 1,3–2,6 mmol/l pokud již byli léčeni statiny v dávce nižší, než odpovídá 40 mg simvastatinu). Primárním cílem studie byla kombinace těchto příhod: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí na kardiovaskulární příhodu, koronární revaskularizace více než 30 dní po randomizaci do studie a nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci. Design studie je podrobně uveden v publikaci [4]. Do studie bylo v 1 158 centrech ve 39 zemích zařazeno celkem 18 134 pacientů, z toho 9 077 do větve se 40 mg simvastatinu + placebo a 9 067 do větve se 40 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu. V placebové větvi (simvastatin 40 mg + placebo) byla dosažena průměrná hodnota LDL-cholesterolu 1,8 mmol/l, v aktivně léčené větvi (simvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg) to bylo 1,4 mmol/l. Ve větvi s kombinací simvastatinu a ezetimibu tedy byla dosažena výrazně nižší koncentrace LDL-cholesterolu, než je současná doporučená hodnota pro pacienty v sekundární prevenci (< 1,8 mmol/l). V této větvi se také snížil výskyt kardiovaskulárních příhod o 6,4 % (HR 0,936; CI 0,89, 0,99) ve srovnání s větvi s monoterapií 40 mg simvastatinu, rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,016$). Ze sledovaných cílů došlo především k poklesu ischemických cévních mozkových příhod a infarktů myokardu. Studie IMPROVE-IT tedy prokázala, že:

- snižování LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l dále zlepšuje prognózu nemocných po akutním koronárním syndromu (potvrzení hypotézy „čím níže, tím lépe“)
- kardiovaskulární mortalitu a morbiditu lze snížit i jiným hypolipidemikem, než jsou statiny
- léčba ezetimibem je bezpečná (počet nežádoucích příhod se významně neliší mezi oběma léčebnými skupinami)

Součástí publikovaných výsledků byla také analýza některých podskupin pacientů v této studii: ze zveřejněných výsledků vyplývá, že z léčby kombinací simvastatinu s ezetimibem profitovaly více ženy než muži, více osoby starší 65 let než ty mladší a více také osoby, které byly již dříve léčeny hypolipidemiky oproti pacientům, kteří před zařazením do studie statiny neužívali. Největší rozdíl ale byl mezi podskupinou diabetiků a osobami bez diabetu: diabetici profitovali z kombinované terapie výrazně více než nediabetici, rozdíl mezi oběma podskupinami byl signifikantní ($p = 0,023$). Očekávalo se proto, zda bude zveřejněna podrobnější subanalýza těchto 2 podskupin pacientů.

Subanalýza studie IMPROVE-IT zaměřená na nemocné s diabetes mellitus

Výsledky této subanalýzy byly prezentovány na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Londýně

na přelomu srpna a září roku 2015 (www.escardio.org/ESC2015). Mezi pacienty zařazenými do studie IMPROVE-IT bylo 27 % diabetiků (celkem 4 933 osob), u nichž diagnóza diabetu byla stanovena již před vstupem do studie (anamnéza, léčba antidiabetiky). Ostatních 13 202 zařazených pacientů bylo bez diabetu. Skupiny diabetiků a nediabetiků se od sebe lišily v celé řadě charakteristik: věk, BMI, kouření, zastoupení obou pohlaví, předchorobí z hlediska kardiovaskulárních příhod, výskyt hypertenze a lišily se také kardiovaskulární terapií před vstupem do studie (statiny, betablokátory, RAA inhibitory, kyselina acetylsalicylová). Konkrétní údaje jsou uvedeny v tab. 1. V podskupině diabetiků byl vyšší BMI, věk a krevní tlak a bylo v ní větší zastoupení žen než mužů. Více kuřáků bylo v podskupině nediabetiků. Více diabetiků mělo v anamnéze již dříve prodělanou kardiovaskulární příhodu (infarkt myokardu, angioplastika, bypass) a diabetici byli také častěji léčeni statiny, betablokátory, RAA inhibitory a kyselinou acetylsalicylovou.

Hodnoty krevních lipidů při vstupu do studie v obou podskupinách jsou uvedeny v tab. 2: pacienti s diabetes mellitus měli nižší výchozí hladinu LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu a vyšší hladinu triglyceridů. Lze se proto domnívat, že měli tzv. diabetickou dyslipidemii, která je charakterizována zvýšením triglyceridů, snížením HDL-cholesterolu a přítomností malých aterogenních částic LDL₃ (i když ty nebyly mezi měřeními laboratorními parametry). Z dalších sledovaných laboratorních parametrů byl ve skupině diabetiků signifikantně vyšší výchozí C-reaktivní protein a také hodnota kreatininové clearance (tab. 2). Změny v laboratorních parametrech v průběhu studie ve skupině diabetiků a pacientů bez diabetu jsou uvedeny v tab. 3; uvedené hodnoty se týkají pouze souboru těch, kteří byli léčeni

Tab. 1. Vybrané charakteristiky souborů ve studii IMPROVE-IT: pacienti s diabetes mellitus a pacienti bez diabetu

	pacienti s DM (n = 4 933 osob)	pacienti bez DM (n = 13 202 osob)
průměrný věk (roky)	65	64
zastoupení žen (%)	29	23
BMI (kg/m ²)	29	27
hypertenze (%)	78	55
kouření (%)	24	36
prodělaný IM v předchorobí (%)	26	19
angioplastika/bypass v předchorobí (%)	24/14	18/8
acetylsalicylová kyselina (%)	54	38
betablokátory/RAA inhibitory (%)	44/60	31/34

BMI – body mass index DM – diabetes mellitus IM – infarkt myokardu
RAA – inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému

Tab. 2. Vybrané laboratorní parametry ve studii IMPROVE-IT: pacienti s diabetes mellitus a pacienti bez diabetu před nasazením hypolipidemické terapie

	pacienti s DM (N = 4 933 osob)	pacienti bez DM (N = 13 202 osob)	p
LDL-cholesterol	2,3 mmol/l	2,5 mmol/l	< 0,001*
HDL-cholesterol	1,0 mmol/l	1,1 mmol/l	< 0,001*
triglyceridy	1,5 mmol/l	1,3 mmol/l	< 0,001*
C-reaktivní protein	5,6 mg/l	5,0 mg/l	< 0,001*
kreatininová clearance	1,43 ml/s	1,40 ml/s	0,03*

*statisticky významný rozdíl

Tab. 3. Rozdíly ve změně krevních lipidů při léčbě kombinací simvastatinu 40 mg a ezetimibu 10 mg (po adjustaci na placebo) u pacientů s diabetes mellitus a pacientů bez diabetu

	pacienti s DM (N = 4 933 osob)	pacienti bez DM (N = 13 202 osob)	p
LDL-cholesterol	-0,43 mmol/l	-0,37 mmol/l	0,03*
HDL-cholesterol	+0,01 mmol/l	+0,01 mmol/l	0,30
triglyceridy	-0,13 mmol/l	-0,09 mmol/l	0,59
C-reaktivní protein	-1,09 mg/l	-0,05 mg/l	0,03*

*statisticky významný rozdíl

Tab. 4. Výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii IMPROVE-IT: % osob s příhodou v průběhu studie v podskupinách pacientů s DM a bez DM

	přítomnost DM	HR (poměr rizik)	placebo + simvastatin	ezetimib + simvastatin	P (DM ano × DM ne)
KV úmrtí	ne	1,03	5,3 %	5,3 %	0,57
	ano	0,96	11,2 %	11,7 %	
infarkt myokardu	ne	0,93	12,7 %	12,0 %	0,028*
	ano	0,76	20,8 %	16,4 %	
ischemická CMP	ne	0,91	3,4 %	3,2 %	0,031*
	ano	0,61	6,5 %	3,8 %	
úmrtí na KV příhodu + IM + ischemická CMP	ne	0,96	17,7 %	17,0 %	0,016*
	ano	0,80	29,9 %	24,9 %	

*statisticky významný rozdíl

KV – kardiovaskulární IM – infarkt myokardu CMP – cévní mozková příhoda

kombinací simvastatinu 40 mg a ezetimibu 10 mg. Hladina LDL-cholesterolu se snížila více ve skupině diabetiků než ve skupině bez diabetu, rozdíl byl statisticky významný. Změny v hladinách HDL-cholesterolu a triglyceridů mezi oběma skupinami nenabýly statistické významnosti. Ve skupině diabetiků došlo také k většímu snížení C-reaktivního proteinu než v souboru bez diabetu, i tento rozdíl byl statisticky významný. Lze ale předpokládat, že pokles C-reaktivního proteinu byl důsledkem snížení LDL-cholesterolu, čímž došlo k utlumení aterosklerotického procesu (zánětu) v cévní stěně.

Z klinického hlediska byl ale zcela zásadní rozdíl mezi diabetiky a pacienty bez diabetu v primárním cíli studie

(součet kardiovaskulárních úmrtí, infarktů myokardu, CMP, koronárních revaskularizací a anginy pectoris vyžadující hospitalizaci): ve skupině pacientů s diabetes mellitus se snížil počet uvedených kardiovaskulárních příhod o 14 % (HR 0,86; CI 0,87, 0,94), zatímco ve skupině bez diabetu nevedla léčba kombinací simvastatin + ezetimib ke statisticky významnému snížení počtu příhod – pokles byl o pouhých 2 % (HR 0,98; CI 0,91; 1,04). Rozdíl mezi skupinami diabetiků a nediabetiků byl statisticky významný ($p = 0,023$). Pokles klinických příhod ve skupině diabetiků byl dán především snížením počtu infarktů myokardu a ischemických cévních mozkových příhod (tab. 4).

Z hlediska bezpečnosti léčby, nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl ve výskytu vedlejších příhod mezi skupinou pacientů s diabetes mellitus a skupinou bez diabetu, ať se jednalo o svalové potíže (myalgie, myopatie), laboratorní bezpečnostní parametry (vzestup CK více než 5násobný, vzestup ALT a AST více než 3násobný), nádory či onemocnění žlučníku.

Tato subanalýza studie IMPROVE-IT má tedy poněkud překvapivý závěr: z přidání 10 mg ezetimibu ke 40 mg simvastatinu profitovali prakticky pouze nemocní s diabetes mellitus; ve skupině nemocných bez diabetu nenabyla změna klinických cílů (KV příhod) statistické významnosti.

Jaké mohou být příčiny výše uvedených výsledků? Nabízí se několik možných vysvětlení či jejich kombinace:

1. Odlišné výchozí riziko kardiovaskulárních příhod v obou skupinách pacientů – nemocní s diabetes mellitus byli pravděpodobně již při zařazení do studie ve vyšším riziku kardiovaskulární příhody než pacienti bez diabetu. Jejich riziko mohlo ovlivňovat několik faktorů:

- diabetes mellitus 1. i 2. typu sám o sobě – ten znamená vždy vysoké riziko, i když pacient nemá manifestní kardiovaskulární komplikace [5]. Kombinace diabetu a ischemické choroby srdeční pak riziko dramaticky navyšuje (vstupním kritériem do studie byl akutní koronární syndrom do 10 dnů před randomizací), navíc dle anamnestických údajů prodělalo již před tímto akutním koronárním syndromem nějakou jinou kardiovaskulární příhodu více osob ve skupině diabetiků, než osob ve skupině bez diabetu.
- mezi diabetiky bylo více osob s hypertenzí a diabetici měli také vyšší BMI. Na druhé straně ale bylo mezi diabetiky méně kuřáků.
- u diabetiků bývá přítomna tzv. diabetická aterogenní dyslipidemie, která je charakterizována zvýšením hladiny triglyceridů, snížením hladiny HDL-cholesterolu a přítomností malých aterogenních částic LDL₃, na druhé straně ale měli diabetici při vstupu do studie nižší LDL-cholesterol než nediabetici: to mohlo být způsobeno tím, že více diabetiků než osob bez diabetu užívalo statiny ještě před vstupem do studie.

2. V průběhu studie došlo při léčbě kombinací statin + ezetimib **k většímu snížení hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s diabetem než u nediabetiků**: po adjustaci na vliv placebo se snížil LDL-cholesterol u diabetiků o 0,43 mmol/l, zatímco u nediabetiků jen o 0,37 mmol/l (tab. 3); rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,03$). Toto zjištění je v souladu s výsledkem jiné práce, která prokázala, že ezetimib má jak v monoterapii, tak i v kombinaci se statiny větší účinek na snížení LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu u diabetiků, než u populace bez diabetu [6].

3. Na příznivějším účinku přidání ezetimibu ke statinu u diabetiků se mohly podílet i některé **další účinky ezetimibu**, o kterých bylo referováno. U diabetiků 2. typu se zřejmě vstřebává ve střevě více cholesterolu než u osob bez diabetu [7] a bylo zjištěno, že kombi-

nace statinu s ezetimibem snižuje u diabetiků LDL-cholesterol více než u osob bez diabetu [8]. Účinek ezetimibu na snížení LDL-cholesterolu se přitom může lišit podle toho, zda se jedná o diabetes mellitus 1. nebo 2. typu [9]. Ezetimib by mohl zlepšovat také inzulinovou rezistenci: v experimentu bylo prokázáno, že inhibice transportéru NPC1L1 může bránit rozvoji metabolického syndromu, obezity, diabetu a aterosklerózy [10,12]. Dále bylo prokázáno, že ezetimib ovlivňuje příznivě diabetickou dyslipidemii a snižuje prodlouženou postprandiální hyperlipidemii, která je u diabetiků často přítomna [11,12]. Tento jeho vliv na krevní lipoproteiny nezávisí na tom, zda je výchozí hladina triglyceridů nízká nebo zvýšená [13]. U diabetiků 2. typu současně s ovlivněním diabetické dyslipidemie umožňuje ezetimib dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu až 4krát častěji než při monoterapii statinem [12]. V účinku na krevní lipidy (zkrácení postprandiální lipemie, snížení množství malých aterogenních LDL₃, snížení LDL-cholesterolu a non HDL-cholesterolu) je kombinace statinu s ezetimibem účinnější u diabetiků než u nediabetiků [14]. Navíc ezetimib (na rozdíl od statinů) zřejmě nezvyšuje glykemii, jak prokázala další subanalýza studie IMPROVE-IT: přidání ezetimibu k simvastatinu nezvyšovalo ve skupině nediabetiků incidenci nového diabetu.

Výsledky této subanalýzy studie IMPROVE-IT tedy ukazují, jaký vliv má přidání ezetimibu k simvastatinu na krevní lipidy a kardiovaskulární příhody u diabetiků. Tyto výsledky ale současně evokují další otázky. Lze vztáhnout výsledky studie IMPROVE-IT i na diabetiky, kteří nemají ischemickou chorobu srdeční? Měly by být u diabetiků nižší cílové hodnoty LDL-cholesterolu než u nediabetiků? Pokud je ezetimib účinnější u diabetiků než nediabetiků, mělo by být u diabetiků preferováno přidání ezetimibu ke statinu před zvyšováním dávky statinu? Může být u diabetiků vhodný ke snižování LDL-cholesterolu ezetimib i v monoterapii? Otázek ale bude jistě více.

Závěr

Subanalýza studie IMPROVE-IT prokázala, že:

- kombinace simvastatin + ezetimib je u diabetiků účinnější ve snížení LDL-cholesterolu než u nediabetiků
- u diabetiků starších 55 let po akutním koronárním syndromu, léčených simvastatinem, přidání ezetimibu dále snižuje jejich kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, tedy že hypotéza „čím níže, tím lépe“ platí i pro diabetiky
- u pacientů bez diabetu starších 55 let po akutním koronárním syndromu, léčených simvastatinem, nemá přidání ezetimibu k simvastatinu signifikantní vliv na počet kardiovaskulárních příhod

Literatura

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670–1681.

2. Vavrkova H. Dual inhibition of cholesterol using the drug combination ezetimibe/simvastatin? *Vnitř Lék* 2007; 53(4): 421–427.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397.
4. 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. *Am Heart J* 2008; 156(5): 826–832.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635–1701.
6. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med* 2011; 28(11): 1343–1351.
7. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996; 126(2): 325–332.
8. Okada K, Yagyu H, Kotani K et al. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2010; 57(10): 903–908.
9. Ciriacks K, Coly G, Krishnaswami S et al. Effects of simvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol in subjects with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13(2): 84–90.
10. Park SW. Intestinal and hepatic niemann-pick c1-like 1. *Diabetes Metab J* 2013; 37(4): 240–248. Erratum in *Diabetes Metab J* 2013; 37(6): 486–487.
11. Federici M. Effect of ezetimibe on cholesterol absorption and lipoprotein composition in diabetes and metabolic syndrome. *Atheroscler Suppl* 2015; 17: 17–22.
12. Ruggerenti P, Cattaneo D, Rota S et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 1954–1956.
13. Tomassini JE, Mazzone T, Goldberg RB et al. Effect of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(9): 855–864.
14. Farnier M, Guyton JR, Jensen E et al. Effects of ezetimibe, simvastatin and ezetimibe/simvastatin on correlations between apolipoprotein B, LDL cholesterol and non-HDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2013; 229(2): 415–422.

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

✉ vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 5. 10. 2015

Přijato po recenzi 11. 11. 2015