



dr n. med.
Renata Głowczyńska

Simwastatyna – klasyka w nowych odsłonach, czyli nowe połączenia lekowe

Renata Głowczyńska

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (9): 14-23

Wprowadzenie

Ostatnie lata dostarczyły nowych danych naukowych dotyczących simwastatyny, czyli leku o udowodnionej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Obecnie piśmiennictwo dotyczy głównie możliwości zastosowania simwastatyny w terapiach skojarzonych z innymi lekami, które pojawiły się w armamentarium leków hipolipemizujących. Wiele nadziei wiąże się nie tylko z połączeniem simwastatyny z fibratami, ale też ze stosowaniem ezetimibu oraz kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu.

Ezetimib

Ezetimib to lek hipolipemizujący, którego działanie polega na blokowaniu wchłaniania cholesterolu ze światła jelita. Zmniejsza on wchłanianie cholesterolu o połowę, wpływając w ten sposób na egzogenną podaż cholesterolu. Jednocześnie pod wpływem ezetimibu dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, a tym samym nasilenia wychwyty w wątrobie tzw. endogennego cholesterolu związanego z cząsteczkami lipoprotein LDL.

TERAPIA SKOJARZONA: SIMWASTATYNA Z EZETIMIBEM

Co wnosi dodatkowe zastosowanie ezetimibu w ramach terapii skojarzonej z simwastatyną? Wiele badań klinicznych wykazało dodatkowe korzyści płynące z takiej terapii. Poniżej kilka przykładów.

Działanie hipolipemizujące

W badaniu z udziałem chorych z cukrzycą typu 2 zastosowanie 10 mg ezetimibu i simwastatyny zmniejszyło stężenie cholesterolu LDL o 20,8%, natomiast zwiększenie dwukrotnie tylko dawki simwastatyny nie skutkowało tak istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL (jedynie o 0,3%) [1].

Zawsze pojawiają się obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków, zwłaszcza stosunkowo nowych, w szczególnych grupach pacjentów, np. z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. Wyniki badań je rozwiewają. Przykładem są wyniki brytyjskiego badania UK-HARP-II [2], w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej simwastatyną i ezetimibem właśnie u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Do badania włączono 152 chorych z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym, 18 chorych poddawanych dializie otrzewnowej i 33 chorych poddawanych hemodializie. Pacjenci byli randomizowani do grupy terapii skojarzonej simwastatyną w dawce 20 mg i ezetimibu w dawce 10 mg lub do grupy simwastatyny i placebo. Po 6 miesiącach obserwacji wykazano, że stosowanie simwastatyny w monoterapii spowodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL średnio o 31 mg/dl, a terapia skojarzona skutkowała redukcją stężenia cholesterolu LDL o kolejne 18 mg/dl ($p < 0,001$). Terapia skojarzona nie zwiększała aktywności enzymów wątrobowych i stężenia fosfokinazy kreatyninowej. Nie zaburzała również wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

W wielośrodkowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą o akronimie LEAD [3] z udziałem 93 pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą wieńcową, otrzymujących dotychczas stałą dawkę 20 mg simwastatyny, oceniano wpływ hipolipemizującej terapii zwiększoną dawką simwastatyny (40 mg) i terapii skojarzonej simwastatyną w dotychczas stosowanej dawce (20 mg) i ezetimibem (10 mg). Dodanie do terapii ezetimibu przyczyniło się do większej redukcji cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego. Dzięki terapii skojarzonej ezetimibem w dawce 10 mg i simwastatyną w dawce 20 mg udało się obniżyć stężenie cholesterolu LDL o 32,2% w porównaniu z 20,8% redukcją za pomocą simwastatyny w większej dawce ($p < 0,01$). Również większy odsetek pacjentów osiągnął docelowe stężenie cholesterolu LDL $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) w grupie pacjentów, w której stosowano terapię skojarzoną, w porównaniu z grupą, w której stosowano simwastatynę w dawce 40 mg, ale nie była to różnica istotna statycznie (78,4 vs 60%, iloraz szans [OR] 2,81, $p = 0,052$). Inne parametry lipidowe nie różniły się w obu grupach. Warto podkreślić, że obie terapie były jednakowo dobrze tolerowane. Nie odnotowano żadnych przypadków rhabdmiolizy, miopatii ani wzrostu aktywności enzymów wątrobowych 3-krotnie powyżej górnej granicy normy.

Działanie plejotropowe

Znany jest plejotropowy wpływ simwastatyny na funkcję śródbłonna oraz efekt przeciwzapalny. Dotychczas nie było jasne, czy to działanie jest całkowicie niezależne od właściwości hipolipemizujących statyn. Dzięki pojawieniu się ezetimibu możliwe było oddzielenie wpływu hipolipemizującego od innych czynników w kontekście działania plejotropowego. Pacjentów z wywiadem choroby wieńcowej i zaburzeniami gospodarki węglowo-

danowej zrandomizowano do grupy, w której stosowano simwastatynę w dawce 80 mg na dobę, lub do grupy terapii skojarzonej simwastatyną w dawce 10 mg i ezetimibem w dawce 10 mg. Funkcja śródbłonna była oceniana na podstawie ultrasonograficznego pomiaru rozszerzalności tętnicy ramiennej związanej ze wzrostem przerkwienia reaktywnego (flow-mediated dilation, FMD). Po 6 tygodniach stężenie cholesterolu LDL uległo obniżeniu z 3,1 do 1,5 mmol/l w grupie, w której stosowano dużą dawkę simwastatyny, i z 3 do 1,3 mmol/l w grupie terapii skojarzonej. FMD wzrosło z 4,3 do 5,5%, podczas gdy stężenie CRP zmniejszyło się z 3,1 do 2,3 mg/dl, bez istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami. W tym badaniu porównano dwie możliwe opcje intensywnej terapii hipolipemizującej, uzyskując jednakowy wpływ na stężenie cholesterolu i poprawę funkcji śródbłonna. Oznacza to, że w przeciwieństwie do wstępnej hipotezy wpływ hipolipemizujący *per se* ma istotny wpływ na poprawę funkcji śródbłonna, bardziej niż inne właściwości plejotropowe [4].

Ta praca wydaje się tym ważniejsza, że dotychczas na podstawie piśmiennictwa wykazano jedynie działanie plejotropowe statyn, ale nie ezetimibu. W kilku pracach oceniano wpływ plejotropowy simwastatyny i ezetimibu na funkcję śródbłonna, stres oksydacyjny, a także aktywność komórek progenitorowych śródbłonna. Wykazano, że zastosowanie 10 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu skutkowało podobnym działaniem hipolipemizującym w odniesieniu do stężenia cholesterolu LDL (obniżenie stężenia odpowiednio o 15,6 i 15,4%), natomiast terapia simwastatyną wykazała korzystny wpływ na przepływ zależny od śródbłonna naczyniowego rejestrowany w tętnicy ramiennej. Ezetimib nie wykazywał takiego działania. Co ciekawe, aktywność pozakomórkowej dysmutazy nadtlenkowej o istotnych właściwościach antyoksydacyjnych wzrosła o około 100% w przypadku terapii dawką 10 mg simwastatyny, a nie zmieniła się pod wpływem dawki 10 mg ezetimibu. Pod wpływem simwastatyny uzyskano ponadto znaczący wzrost liczby komórek progenitorowych śródbłonna, podczas gdy ezetimib nie wykazywał takiego wpływu [5].

PORÓWNANIE TERAPII SKOJARZONEJ Z MONOTERAPIĄ INNYMI STATYNAMI

Zastanawiać może również siła działania hipolipemizującego terapii skojarzonej simwastatyny i ezetimibu w porównaniu z innymi statynami, przede wszystkim atorwastatyną. W ubiegłym roku w *American Journal of Cardiology* ukazały się wyniki badania VYMET [6]. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i 6-tygodniowym okresem obserwacji oceniano skuteczność różnych schematów leczenia hipolipemizującego, tzn. połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (20 mg) vs atorwastatyna (10 lub 20 mg) oraz połączenia ezetimibu (10 mg) i simwastatyny (40 mg) vs atorwastatyna (40 mg) u 1128 pacjentów z hipercholesterolemią i zespołem metabolicznym.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był określony jako zmiana stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z war-

tością wyjściową. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały m.in. zmiany stężeń innych parametrów lipidowych czy stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu non-HDL, apolipoproteiny B oraz stosunków stężenia lipidów do lipoproteiny uzyskano w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną ezetimibem i simwastatyną w porównaniu z grupą pacjentów zrandomizowanych do ramienia atorwastatyny ($p < 0,001$), we wszystkich porównywanych dawkach. Dzięki terapii skojarzonej ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (20 mg) obniżono stężenie cholesterolu LDL o 49,6%, a dzięki atorwastatynie o 36,5% w dawce 10 mg i o 39,4% w dawce 20 mg, co stanowi różnicę odpowiednio o 13,1 i 10,2% między tymi opcjami terapeutycznymi. Ponadto w wyniku terapii ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (40 mg) stężenie cholesterolu LDL uległo zmniejszeniu o 53,9%, a w wyniku terapii atorwastatyną (40 mg) o 46%. Terapia skojarzona ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (20 mg) w porównaniu z atorwastatyną 10 mg ($p < 0,05$) oraz ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (40 mg) w porównaniu z atorwastatyną 40 mg ($p < 0,01$) wydaje się również skuteczniejsza w odniesieniu do stężenia cholesterolu HDL. Zmiany stężeń triglicerydów czy CRP nie różniły się istotnie między analizowanymi schematami terapeutycznymi. Również nie obserwowano różnic w zakresie działań niepożądanych ze strony wątroby, mięśni czy układu pokarmowego, i – co warto podkreślić – objawy niepożądane występowały rzadko w poszczególnych grupach pacjentów.

Ostatnio szeroko dyskutuje się o zaletach nowej statyny – rosuwastatyny. W badaniu IN-CROSS [7] porównywano terapię skojarzoną ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (20 mg) z rosuwastatyną w dawce 10 mg u osób z hipercholesterolemią dotychczas niewystarczająco kontrolowaną monoterapią statyną. Po 6 tygodniach obserwacji stwierdzono większą redukcję stężenia cholesterolu LDL (-27,7 vs -16,9%, $p \leq 0,001$), cholesterolu całkowitego (-17,5 vs -10,3%, $p \leq 0,001$), cholesterolu innego niż HDL (-23,4 vs -14,0%, $p \leq 0,001$) oraz apolipoproteiny B (-17,9 vs -9,8%, $p \leq 0,001$) w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z terapią rosuwastatyną, podczas gdy obie opcje terapeutyczne były jednakowo skuteczne w zwiększaniu stężenia cholesterolu HDL (2,1 vs 3,0%, $p = 0,433$). Większy odsetek pacjentów uzyskał stężenie cholesterolu LDL w zakresie $< 2,59$ mmol/l (73 vs 56%), $< 2,00$ mmol/l (38 vs 19%) i $< 1,81$ mmol/l (25 vs 11%) w grupie terapii simwastatyną i ezetimibem w porównaniu z monoterapią rosuwastatyną ($p \leq 0,001$). Granicznie większa redukcja stężenia triglicerydów ($p = 0,056$) była obserwowana w terapii skojarzonej (-11,0 vs -5,3% w grupie rosuwastatyny). Nie stwierdzono różnic w zakresie występowania działań niepożądanych czy wzrostu aktywności enzymów wątrobowych i fosfokinazy kreatyninowej. Wyniki badania IN-CROSS sugerują lepszą poprawę parametrów lipidowych w wyniku stosowaniu terapii skojarzonej simwastatyną i ezetimibem w porównaniu z terapią rosuwastatyną w dawce 10 mg przy jednakowym profilu bezpieczeństwa.

Porównanie trzech opcji terapeutycznych, tzn. terapii skojarzonej simwastatyną i ezetimibem, monoterapii atorwastatyną i monoterapii rosuwastatyną, w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii podsumowuje badanie IN-PRACTICE [8], którego wyniki ukazały się w maju 2010. W tym prospektywnym badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem 34 ośrodków selekcji poddano 1748 pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą lub dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, otrzymujących przez 6 tygodni simwastatynę w dawce 40 mg. Następnie do badania włączono 786 (45%) pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia cholesterolu LDL (< 2 mmol/l) i zrandomizowano ich do grupy terapii skojarzonej ezetimibem 10 mg i simwastatyną 40 mg ($n = 261$), grupy atorwastatyny 40 mg ($n = 263$) i rosuwastatyny w dawce 5 mg ($n = 73$) lub 10 mg ($n = 189$) przez kolejnych 6 tygodni. Pierwotny punkt końcowy, czyli osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL < 2 mmol/l, stwierdzono u 69,4% pacjentów w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z 33,5% w grupie atorwastatyny 40 mg (OR 4,5, 95% PU 3,0-6,8, $p < 0,001$) i 14,3% w grupie rosuwastatyny 5 lub 10 mg (OR 13,6, 95% PU 8,6-21,6, $p < 0,001$). Analogiczne wyniki uzyskano dla stężenia docelowego cholesterolu całkowitego $< 4,0$ mmol/l.

Terapia skojarzona: simwastatyna z kwasem nikotynowym

Jak wspomniano na wstępie, różne są oblicza terapii skojarzonej z simwastatyną. Każda ma swoje zalety. Alternatywą dla ezetimibu wydaje się kwas nikotynowy, m.in. dzięki wynikom badania o akronimie ARBITER 6-HALTS [9], które odbiły się szerokim echem w środowisku kardiologów. W badaniu ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) oceniano wpływ kwasu nikotynowego i ezetimibu na grubość kompleksu intima-media w ścianie tętnicy szyjnej (carotid intima-media thickness, CIMT). Do badania włączono 315 pacjentów z wywiadem choroby niedokrwiennej serca lub jej ekwiwalentu, ze stężeniem cholesterolu LDL < 100 mg/dl i stężeniem cholesterolu HDL > 50 mg/dl (mężczyźni) lub < 55 mg/dl (kobiety), otrzymujących statynę. Do terapii dołączono ezetimib (10 mg na dobę) lub kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu (docelowa dawka 2000 mg na dobę). W grupie otrzymującej kwas nikotynowy wykazano regresję średniej grubości CIMT ($-0,0102 \pm 0,0026$ mm, $p < 0,001$) i maksymalnej grubości CIMT ($-0,0124 \pm 0,0036$ mm, $p < 0,001$), podczas gdy w grupie ezetimibu nie stwierdzono zmniejszenia średniej grubości CIMT ($-0,0016 \pm 0,0024$ mm, $p < 0,88$) lub maksymalnej grubości CIMT ($-0,0005 \pm 0,0029$ mm, $p < 0,88$) w porównaniu z wartością wyjściową. Zaobserwowano istotną różnicę między ezetimibem a kwasem nikotynowym w zakresie zmian średniej CIMT ($p < 0,016$) i maksymalnej CIMT ($p < 0,01$) na korzyść kwasu nikotynowego.

Zainteresowanie kwasem nikotynowym przeżywa renesans, o czym świadczy praca opublikowana w ubiegłym roku w *Journal of the American College of Cardiology*. W doniesieniu autorzy analizowali wpływ dużej dawki kwasu nikotynowego (2 g na dobę) dodanej do statyny na grubość blaszki miażdżycowej ocenianej w rezonansie magnetycznym po roku obserwacji. Do badania włączono 71 pacjentów ze stężeniem cholesterolu HDL <40 mg/dl oraz z cukrzycą typu 2 i chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic szyjnych lub obwodowych. Dodanie kwasu nikotynowego do terapii statynami skutkowało korzystnymi zmianami parametrów lipidowych po 6 i 12 miesiącach. Kwas nikotynowy zwiększał stężenie cholesterolu HDL o 23% i zmniejszał stężenie cholesterolu LDL o 19%. Po 12 miesiącach obserwacji zanotowano istotną redukcję grubości ściany tętnicy szyjnej w wyniku stosowania kwasu nikotynowego w porównaniu z placebo (różnica między kwasem nikotynowym a placebo – 1,64 mm² [95% PU -3,12 do -0,16, $p=0,03$]). Średnia zmiana powierzchni ściany tętnicy szyjnej wyniosła $-1,1 \pm 2,6$ mm² dla kwasu nikotynowego *vs* $+1,2 \pm 3,0$ mm² dla placebo. W obu grupach bardziej wyrażone zmiany zanotowano w większych blaszkach miażdżycowych ($r=0,4$, $p=0,04$ dla placebo i $r=-0,5$, $p=0,02$ dla kwasu nikotynowego). Podsumowując to badanie, autorzy wnioskują, że zastosowanie terapii skojarzonej statyny i kwasu nikotynowego powoduje korzystną redukcję zmian miażdżycowych [10].

Podobny wydźwięk ma inna praca, w której porównywano działanie hipolipemizujące i przeciwmiażdżycowe terapii skojarzonej simwastatyną (20 mg) i kwasem nikotynowym (2 g) z monoterapią różnymi dawkami simwastatyny (20 i 80 mg). Średnie stężenie wyjściowe cholesterolu LDL wynosiło 111 mg/dl. Po 12 miesiącach w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią simwastatyną 80 mg stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia apolipoproteiny B ($-36,6$ *vs* $-11,9\%$, $p=0,05$) i lipoproteiny(a) (-18 *vs* $+3,5\%$, $p=0,001$) przy podobnym wpływie na stężenie cholesterolu LDL ($-39,3$ *vs* $-24,3\%$, $p=0,24$). W porównaniu z terapią simwastatyną, mimo wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych ($+62,4\%$, $F=5,65$, $p=0,005$), stężenie triglicerydów ($-29,4\%$, $F=6,88$, $p=0,002$) i stężenie lipoprotein o bardzo małej gęstości ($-44,2\%$, $F=7,94$, $p < 0,001$) zmniejszyło się podczas terapii skojarzonej. Ponadto terapia skojarzona spowodowała wzrost stężenia cholesterolu HDL o 18,1% w przeciwieństwie do terapii simwastatyną w dawce 20 mg (0%) i w porównaniu z 5,9% wzrostem w wyniku terapii simwastatyną w dawce 80 mg ($p < 0,001$ *vs* w porównaniu do obu ramion monoterapii) [11].

Uwagi

BEZPIECZEŃSTWO STATYN

Musimy wspomnieć o drugiej stronie medalu. W marcu 2010 roku US Food and Drug Administration (FDA) [12] wydało ostrzeżenie dotyczące stosowania dużych dawek simwastatyny (tzn. 80 mg). Zostało ono sformuło-

wane na podstawie wyników badania SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), w którym simwastatyna w dawce 80 mg częściej powodowała uszkodzenie mięśni, w tym rhabdomyolizę, niż simwastatyna w dawce 20 mg.

W trwającym ponad 6,7 roku badaniu SEARCH oceniano liczbę istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u 6031 pacjentów przyjmujących simwastatynę w dawce 80 mg i u 6033 pacjentów przyjmujących 20 mg simwastatyny. Bóle mięśniowe występowały u 52 (0,9%) pacjentów w grupie simwastatyny 80 mg w porównaniu z 1 osobą (0,02%) w grupie simwastatyny 20 mg. Wstępne analizy FDA sugerują, że u 11 (0,2%) pacjentów przyjmujących simwastatynę w dawce 80 mg rozwinęła się rhabdomyoliza, czego nie stwierdzono u żadnego pacjenta przyjmującego simwastatynę w dawce 20 mg. Wyniki badania SEARCH przemawiają paradoksalnie za korzyściami terapii skojarzonej simwastatyny w mniejszej dawce i ezetimibu lub kwasu nikotynowego.

Ponadto na podstawie wyników badania ENHANCE (Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin *vs* Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) FDA wydało oświadczenie, że grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych nie różniła się u osób, u których stosowano terapię skojarzoną simwastyną (80 mg) i ezetimibem (10 mg), w porównaniu z osobami przyjmującymi simwastatynę w dawce 80 mg w monoterapii (pogrubienie odpowiednio o 0,011 i 0,006 mm). W grupie terapii skojarzonej uzyskano natomiast 56% redukcję stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z 39% redukcją w grupie wyłącznie simwastatyny [13].

BEZPIECZEŃSTWO EZETIMIBU

Z drugiej strony przed dwoma laty przetoczyła się burzliwa dyskusja nad bezpieczeństwem ezetimibu i zwiększonym ryzykiem chorób nowotworowych. Wszystko zaczęło się od opublikowania wyników badania SEAS [14]. W tym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem 1873 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną bezobjawową stenozą zastawki aortalnej postawiono za cel ocenę wpływu terapii hipolipemizującej na przebieg wady. Pacjentów randomizowano do monoterapii simwastatyną w dawce 40 mg lub terapii skojarzonej simwastatyną (40 mg) i ezetimibem (10 mg).

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, operacja wymiany zastawki aortalnej, zawał serca nieprowadzący do zgonu, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolność serca, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, zabieg angioplastyki wieńcowej, udar niedokrwieny mózgu).

Podczas obserwacji trwającej ponad 52 miesiące pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 333 pacjentów (35,3%) w grupie terapii skojarzonej simwastatyną i ezetimibem oraz u 355 pacjentów (38,2%) w grupie samej simwastatyny (HR 0,96, 95% przedział ufności [PU]

0,83-1,12, $p=0,59$). Wymiana zastawki aortalnej wykonywana była jednakowo często w obu grupach pacjentów (28,3 vs 29,9%, HR 1,00, 95% PU 0,84-1,18, $p=0,97$). Natomiast odnotowano mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych na tle niedokrwiennym w grupie terapii skojarzonej (HR 0,78, 95% PU 0,63-0,97, $p=0,02$). Dyskusję spowodowała obserwacja dotycząca większej częstości występowania chorób nowotworowych w grupie terapii skojarzonej (105 [11,1%] vs 70 [7,5%] pacjentów, $p=0,01$). Ryzyko wystąpienia nowotworu nie było związane ze stopniem obniżenia stężenia cholesterolu LDL.

Ostatecznie przeważały dane potwierdzające brak wpływu ezetimibu na procesy kancerogenezy. Zdecydował raport [15] wyjaśniający powstałe kontrowersje na podstawie łącznej analizy przypadków chorób nowotworowych i ich ekstrapolacji z trzech badań SEAS, SHARP [16] i IMPROVE-IT [17], w których stosowano ezetimib. Również FDA zabrało głos w tej sprawie, początkowo ostrzegając o potencjalnym ryzyku, a następnie informując o niewielkim prawdopodobieństwie zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu lub zgonu z powodu choroby nowotworowej [18].

Na drugiej szali wagi znajdują się doniesienia o przeciwnowotworowym działaniu simwastatyny [19], co stoi w opozycji do początkowych obaw o ryzyko nowotworowym związanym ze stosowaniem statyn. Wykazano, że długotrwałe stosowanie statyn zmniejsza ryzyko raka trzustki o 59%, raka prostaty o 50% i raka jelita grubego o 49%.

Z uwagi na te doniesienia i dyskusje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ezetimibu czekamy na wyniki trwającego badania IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [16], ponieważ mają one określić wpływ terapii skojarzonej simwastatyną w dawce 40 mg i ezetimibem w dawce 10 mg w porównaniu z terapią wyłącznie simwastatyną w dawce 40 mg na częstość występowania istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób po ostrym zespole wieńcowym.

Terapia skojarzona: simwastatyna z fenofibratem

Należy podkreślić, że również możliwości terapii skojarzonej simwastatyną i fenofibratem były ostatnio szeroko dyskutowane w kontekście prezentowanych na kongresie American College of Cardiology w Atlancie wyników ramienia lipidowego badania ACCORD [20]. W ramieniu lipidowym badania uczestniczyło 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2 i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, których randomizowano do terapii skojarzonej simwastatyną i fenofibratem lub do monoterapii simwastatyną. Wśród kryteriów lipidowych znalazły się: stężenie cholesterolu LDL w zakresie 60-180 mg/dl (1,55-4,65 mmol/l), stężenie cholesterolu HDL poniżej 55 mg/dl (1,42 mmol/l) dla kobiet i osób rasy czarnej lub poniżej 50 mg/dl (1,29 mmol/l) dla pozostałych oraz stężenie triglicerydów poniżej 750 mg/dl (8,5 mmol/l) dla osób nieotrzymujących dotychczas terapii hipolipemizującej lub poniżej 400 mg/dl (4,5 mmol/l) dla osób stosujących wcześniej terapię hipolipemizującą.

jącej lub poniżej 400 mg/dl (4,5 mmol/l) dla osób stosujących wcześniej terapię hipolipemizującą.

Roczna częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zawał nieprzewodzący do zgonu, udar mózgu nieprzewodzący do zgonu oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wyniosła 2,2% w grupie simwastatyny i fenofibratu w porównaniu z 2,4% w grupie simwastatyny i placebo (HR w grupie fenofibratu 0,92, 95% PU 0,79-1,08, $p=0,32$). Co ciekawe, zaobserwowano różnice w odniesieniu do płci, tzn. pierwszorzędowy punkt końcowy dla mężczyzn wyniósł 11,2% w grupie terapii skojarzonej vs 13,3% w grupie monoterapii simwastatyną, podczas gdy dla kobiet -9,1% w grupie otrzymującej również fenofibrat vs 6,6% w grupie samej simwastatyny ($p=0,01$). Wykazano również, że u osób z cukrzycą typu 2, u których stwierdza się duże stężenia triglicerydów (≥ 204 mg/dl) i jednocześnie małe stężenia cholesterolu HDL (≤ 34 mg/dl), ryzyko sercowo-naczyniowe można zmniejszyć o kolejne 31% dzięki skojarzonej terapii simwastatyną i fenofibratem. Jednak uczestnicy dyskusji nad tym badaniem podkreślają, że u większości osób z cukrzycą typu 2 i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie wykazano przewagi terapii skojarzonej simwastatyną i fenofibratem nad monoterapią simwastatyną w zmniejszaniu tego ryzyka.

Natomiast w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii skojarzonej simwastatyną i fenofibratem warto przypomnieć o badaniu SAFARI [21] jako jednym z pierwszych randomizowanych wieloośrodkowych badań z podwójnie ślepą próbą oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej. Badanie prowadzono u osób z dyslipidemią mieszaną zdefiniowaną jako stężenie triglicerydów w zakresie 150-500 mg/dl i stężenie cholesterolu LDL powyżej 130 mg/dl. W badaniu 619 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch opcji terapeutycznych: grupy terapii skojarzonej (simwastatyna w dawce 20 mg i fenofibrat w dawce 160 mg) oraz grupy monoterapii simwastatyną w dawce 20 mg. Wpływ terapii na profil lipidowy oceniono po 12 tygodniach. W badaniu wykazano, że terapia skojarzona simwastatyną i fenofibratem była istotnie skuteczniejsza w porównaniu z monoterapią simwastatyną w obniżaniu stężenia triglicerydów (różnica 23,6% obserwowana już po 6 tygodniach terapii), stężenia cholesterolu LDL (różnica 5,4%), apolipoproteiny B (różnica 9,8%) oraz w zwiększaniu stężenia cholesterolu HDL (różnica 8,8%), uzyskując istotność statystyczną dla wszystkich parametrów lipidowych ($p < 0,001$). W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa należy zaznaczyć, że w trakcie badania nie występowały poważne kliniczne działania niepożądane w żadnej z badanych grup pacjentów, a grupy nie różniły się pod względem częstości ich występowania (1,5% dla terapii skojarzonej vs 1,4% dla monoterapii simwastatyną). Tylko u jednego pacjenta z grupy terapii skojarzonej odnotowano ponad 10-krotny wzrost stężenia fosfokinazy kreatyninowej powyżej górnej granicy normy, ale bez towarzyszących objawów klinicznych. Nie stwierdzono żadnego przypadku rhabdomiolizy czy miopatii. Jednak u 4% pacjentów (wszyscy otrzymujący terapię

skojarzoną) odnotowano 3-krotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych powyżej normy, ale u żadnego pacjenta nie stwierdzono wzrostu stężenia bilirubiny.

Potrójna terapia hipolipemizująca

Jak dowodzi badanie Farniera i wsp., potrójna terapia hipolipemizująca jest możliwa. W badaniu przeprowadzonym przez autorów uczestniczyło 611 pacjentów z hiperlipidemią mieszaną, bez choroby wieńcowej i jej ekwiwalentu (z wyjątkiem cukrzycy typu 2), bez ryzyka choroby wieńcowej >20% w ciągu 10 lat zgodnie z klasyfikacją NCEP ATP III, u których stwierdzono następujące parametry lipidowe: stężenie cholesterolu LDL w zakresie 130-220 mg/dl (100-180 mg/dl u pacjentów z cukrzycą typu 2) i stężenie triglicerydów w zakresie 150-500 mg/dl. Pacjentów zrandomizowano do czterech ramion: terapii skojarzonej ezetimibem (10 mg) i simwastatyną (20 mg), monoterapii fenofibratem (160 mg), terapii potrójnej ezetimibem (10 mg), simwastatyną (20 mg) i fenofibratem (160 mg) lub placebo.

W wyniku potrójnej terapii skojarzonej uzyskano istotnie większą redukcję średniego stężenia LDL niż w wyniku stosowania monoterapii fenofibratem czy placebo. Nie zanotowano natomiast istotnie większej redukcji stężenia LDL w grupie potrójnej terapii skojarzonej w porównaniu z grupą podwójnej terapii skojarzonej. Analogiczne wyniki uzyskano w odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli cel terapeutyczny stężenia cholesterolu LDL, był istotnie większy w grupie potrójnej terapii skojarzonej (88,5%) niż w grupie monoterapii fenofibratem (39,7%) czy w grupie placebo (16,7%), ale nie było różnicy w porównaniu z grupą podwójnej terapii skojarzonej (92,9%). Ponadto potrójna i podwójna terapia skojarzona powodowały znaczne zmniejszenie średniego stężenia hs-CRP ($p < 0,05$) w porównaniu z monoterapią fenofibratem czy placebo. Niezwykle ważna była obserwacja, że częstość przerywania terapii z powodu działań niepożądanych była podobna między leczonymi grupami. Działania niepożądane związane z lekiem odnotowano nieznacznie częściej w grupie fenofibratu niż w innych grupach. Wzrost stężenia aktywności wątrobowych 3-krotnie powyżej górnej granicy normy obserwowano u 6 pacjentów w grupie fenofibratu i u 5 pacjentów w grupie potrójnej terapii skojarzonej. Takiego działania niepożądanego nie stwierdzono u żadnego pacjenta w grupie podwójnej terapii skojarzonej i w grupie placebo. Działanie niepożądane ze strony układu mięśniowo-szkieletowego było porównywalne we wszystkich grupach pacjentów, przy czym nie zaobserwowano żadnych przypadków miopatii czy rabdomiolizy w całym badaniu [22].

Podsumowanie

Na podstawie zaprezentowanych doniesień z ostatnich lat kształtuje się ciekawy obraz możliwości zastosowania terapii hipolipemizującej, zwłaszcza różnych opcji terapii

skojarzonych. Burzliwe dyskusje na kongresach świadczą o zainteresowaniu tematem w środowisku klinicznym i naukowym oraz o bogactwie wyzwań związanych z terapią zaburzeń lipidowych. Istnieje również potrzeba rozważenia wszelkich wątpliwości i wyjaśnienia wszystkich niejednoznaczności dotyczących profilu bezpieczeństwa tych farmaceutyków.

Piśmiennictwo

1. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 88-97.
2. Landray M, Baigent C, Leaper C, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 385-395.
3. Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, et al. Ezetimibe+simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 20.
4. Settergren M, Boehm F, Ryden L, Pernow J. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 1753-1760.
5. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356-2363.
6. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM, et al. 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: 1694-1702.
7. Farnier M, Averna M, Missault L, 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: 547-559.
8. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, 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 target. *Int J Clin Pract* 2010; [ogłoszone on-line przed publikacją] doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02429.x
9. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis). Final Results and the Impact of Medication Adherence, Dose, and Treatment Duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (24): 2721-2726.
10. Lee JMS, Robson MD, Yu LM, et al. Effects of High-Dose Modified-Release Nicotinic Acid on Atherosclerosis and Vascular Function. A Randomized, Placebo-Controlled, Magnetic Resonance Imaging Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1787-1794.
11. Airan-Javia SL, Wolf RL, Wolfe ML, et al. Atheroprotective lipoprotein effects of a niacin-simvastatin combination compared to low- and high-dose simvastatin monotherapy. *Am Heart J* 2009; 157: 687.e1-687.e8.
12. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079524.htm>
13. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443.

14. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS). *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-1356.
15. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357-1366.
16. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): S207-S210.
17. 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 syndrome. *Am Heart J* 2008; 156: 826-832.
18. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm194964.htm>
19. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. S. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 352: 2184-2192.
20. The ACCORD investigators. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; doi: 10.1056/NEJMoa1001282 (<http://www.nejm.org>).
21. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and Tolerability of Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462-468.
22. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007; 153: 335.e1-8.



Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*

SIMWASTATYNA – POTENCJALNA ROLA LEKU W FARMAKOTERAPII SKOJARZONEJ I ZŁOŻONYCH PREPARATACH HIPOLIPEMIZUJĄCYCH

Dr med. Renata Głowczyńska w napisanym specjalnie dla Czytelników *Kardiologii po Dyplomie* artykule poglądowym stawia tezę, że simwastatyna to „klasyka”, która w domyśle przetrwa erę nowych, silniejszych statyn i pokaże nam swoją odmienioną twarz w rodzinie preparatów złożonych.

Czy teza ta jest dobrze udokumentowana? Myślę, że tak, biorąc pod uwagę kilka wydarzeń na rynku leków hipolipemizujących z ostatnich lat. Przypomnijmy pokrótce, o jakie wydarzenia chodzi.

1. W 2008 roku zarejestrowano nowy preparat kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu, który zawierał substancję zapobiegającą napadom zacerwieńnięcia twarzy (laropiprant). Preparat ten, o nazwie Tredaptive®, nie jest niestety dostępny jeszcze w Polsce. Wprowadzenie preparatu zbiegło się jednak ze swoistym renesansem kwasu nikotynowego, a stąd blisko już było do ubiegania się o rejestrację preparatu złożonego kwasu nikotynowego i simwastatyny (preparat na obecnym etapie przygotowywania dokumentacji rejestracyjnej przez podmiot odpowiedzialny, firmę Merck, zwany jest MK524B) zawierającego w jednej tabletkie 40 mg simwastatyny i 2 g kwasu nikotynowego.

2. Z uwagi na niewłaściwą kontrolę stężenia cholesterolu LDL w ogólnej populacji pacjentów ze wskazaniami do leczenia hipolipemizującego, niemały odsetek pacjentów nietolerujących lub niechających przyjmować dużych dawek statyn kilka lat temu pojawił się – rów-

nież wspomniany w artykule dr Głowczyńskiej – ezetimib (Ezetrol®). Dostępne w Stanach Zjednoczonych i Europie (ale nie w Polsce) preparaty złożone ezetimibu (Vytorin®, Inegy®) zawierają połączenia ezetimibu z simwastatyną i sytuacja ta nie ulegnie w najbliższych latach zmianie z uwagi na to, że prawa patentowe do ezetimibu ma właśnie podmiot odpowiedzialny, który pierwszy na świecie wprowadził na rynki farmaceutyczne simwastatynę (Zocor®).

3. Niedługo dostępny będzie w Stanach Zjednoczonych preparat Certriade®, który zawiera fenofibrat i rosuwastatynę, ale rekomendacja FDA z grudnia 2008 roku po raz pierwszy sugerowała podobne bezpieczeństwo stosowania skojarzonego fenofibratu z jedną z trzech dowolnych statyn, wymieniając obok rosuwastatyny i atorwastatyny simwastatynę. Wydaje się zatem tylko kwestią czasu (ale i pochodną ewentualnego sukcesu marketingowego preparatu Certriade®) wprowadzenie na rynek preparatu złożonego z simwastatyny i fenofibratu.

Dr Renata Głowczyńska wspomina też o możliwościach terapii trójlejkowej. Coraz częściej jest podnoszona taka koncepcja, a leczenie potrójne można sobie wyobrazić np. jako jednoczesną terapię statyną, ezetimibem i kwasem nikotynowym o spowolnionym uwalnianiu (postać ER). Na jednym z ostatnich ważnych spotkań ekspertów lipidowych (HDL Forum Whistler, Kanada 2010) doświadczeniami w tym względzie dzielili się klinicyści z amerykańskich uniwersytetów w Nashville i Durham, współpracujący z koncernem farmaceutycznym Merck. W niezwykle interesującej pracy klinicznej z podwójnie ślepą próbą i prawidłowo randomizowanym badaniem określono po raz pierwszy

TABELA

Wpływ badanych leków: kwasu nikotynowy w postaci o spowolnionym uwalnianiu (N, 2 g na dobę) vs połączenie ezetimibu z simwastatyną (E/S, 10 mg/20 mg na dobę) vs połączenie trójlejkowe (E/S + N, 10/20 mg + 2 g na dobę) w obserwacji 6-miesięcznej. Przedstawione wartości oznaczają procentową zmianę (% mediana zmiany w porównaniu z wartością wyjściową)

Cholesterol HDL i jego frakcje	N 150 pacjentów	E/S 191 pacjentów	E/S + N 356 pacjentów	Różnica między E/S + N vs E/S
HDL całkowity	18,9	3,5	21,2	18,2*
HDL2 całkowity	30,8	Bez wpływu	36,4	30*
HDL2a	29,0	1,3	37,3	34,3*
HDL2b	26,7	10,4	50	37,7*
HDL2c	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	-0,2
HDL3 całkowity	14,3	3,1	17,6	14,6*
HDL3a	32,2	3,0	39,7	33,4*
HDL3b	9,9	4,9	7,6	6,5*
HDL3c	11,9	2,3	15	16,2*
HDL3d	2,8	2,6	-1,2	-3,0

* $p < 0,05$. Uwaga: stężenia HDL3d oraz HDL2c były wyjściowo bardzo małe, zmiany są zatem bez wpływu lub nieistotne.

Na podstawie: Fazio S, Guyton J, Polis A. Long term effect of triple combination ezetimibe/simvastatin + extended-release niacin on cholesterol content of lipoprotein subclasses in hyperlipidemic patients. HDL Workshop 2010 Abstract Book.

– według wiedzy autorów – wpływ porównywanych strategii na konkretne subfrakcje cholesterolu HDL. O ile wniosek pracy łatwy był do przewidzenia (skojarzona terapia trójlejkowa wypadła najlepiej), o tyle opis wpływu konkretnych typów terapii na poszczególne subfrakcje cholesterolu HDL jest rzeczywiście unikatowy. Pozwolę sobie zatem Czytelnikom *Kardiologii po Dyplomie* przedstawić w tabeli wpływ poszczególnych rodzajów terapii w 6-miesięcznej obserwacji.

Wnioski z prezentowanej pracy można zatem podsumować w jednym krótkim stwierdzeniu: potrójna terapia (ezetimib/simwastatyna/kwas nikotynowy) istotnie lepiej zwiększa stężenia frakcji HDL2a, HDL2b oraz HDL3a w osoczu niż terapia złożona dwuskładnikowa (ezetimib/simwastatyna), równocześnie znacząco bardziej zwiększając stężenie frakcji HDL2b niż monoterapia kwasem nikotynowym. Kłopot w tym, że nasza wiedza o poszczególnych frakcjach cholesterolu HDL jest obecnie bardzo skąpa i nie wie-

my, jakie długoterminowe znaczenie praktyczne mają obserwowane zmiany.

Ponieważ terapia trójlejkowa jest oczywiście mniej bezpieczna od terapii dwulekowej (wydaje się, że wiąże się z jeszcze większym ryzykiem rhabdmiolizy), potrzebna jest dłuższa obserwacja i doświadczenie we właściwym stosowaniu leków hipolipemizujących. Tym bardziej, że paradoksalnie w tych nowych, agresywnych lekowo czasach, nasze pierwsze eksperymenty z terapią wielolekową opierać się będą na lekach dobrze znanych i dobrze przebadanych. *Quod erat demonstrandum* – w artykule dr Renaty Głównyńskiej simwastatyna w tym kontekście pozostaje klasycznym lekiem hipolipemizującym o interesującej przyszłości.

Konflikt interesów: Autor uczestniczył w spotkaniach gremiów opiniotwórczych oraz sesjach satelitarnych kongresów oraz brał udział jako badacz w wielośrodkowych programach klinicznych sponsorowanych przez następujących producentów leków, których produkty wspominał w niniejszym komentarzu: Abbott, AstraZeneca, Egis, Krka, MSD, Polpharma.