

# Vplyv hypolipidemickej liečby statínmi a ezetimibom na progresiu aterosklerózy

## Effect of statins and ezetimibe on the progression of atherosclerosis

Peter Olexa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika gerontológie a geriatric LF UPJŠ a Leteckej vojenskej nemocnice, a.s., Košice

<sup>2</sup>TOPCARE s.r.o. – privátna kardiologická a interná ambulancia, Košice

✉ MUDr. Peter Olexa, PhD. | olexapet@yahoo.com | www.lvn.sk

### Kľúčové slová/Klíčová slova

ateroskleróza  
ezetimib  
IMT – intimo-mediálny komplex  
intravaskulárna ultrasonografia  
LDL-cholesterol  
regresia

### Key words

atherosclerosis  
ezetimibe  
IMT – intimo-medial thickness  
intravascular ultrasonography  
LDL-cholesterol  
regression

*Doručené do redakcie/*

*Doručeno do redakce/Received*

*23. 4. 2017*

*Prijaté po recenzii/*

*Přijato po recenzii/Accepted*

*5. 5. 2017*

### Abstrakt

V posledných rokoch stále väčší počet klinických štúdií svedčí o tom, že za pozitívnymi účinkami agresívnej hypolipidemickej terapie na prognózu pacientov v primárnej i sekundárnej KV-prevencii je pravdepodobne významný vplyv takejto terapie na stabilizáciu a regresiu objemu aterosklerotických plátov v artériovom riečisku človeka. Táto prehľadová práca si dáva za úlohu predstaviť súčasné údaje o účinnosti a bezpečnosti tzv. agresívnej hypolipidemickej liečbe statínmi v monoterapii alebo v kombinácii s ezetimibom, svedčiace o tom, že takáto terapia je schopná spomaliť až zastaviť aterosklerózu a maximálne ovplyvniť prognózu pacienta. Doteraz neboli známe účinky hybridnej hypolipidemickej terapie ezetimibom v kombinácii so statínom v porovnaní s agresívnou monoterapiou statínom na aterosklerózu priamo v koronárnom riečisku. Nedávno boli publikované výsledky štúdie PRECISE-IVUS, ktorá mala priniesť nové informácie v tomto smere. Cieľom tejto práce je diskutovať výsledky tejto štúdie v porovnaní s výsledkami doteraz známych klinických štúdií s podobným dizajnom sledujúcich podobné ciele.

### Abstract

Recent years have brought a significant amount of new results in the field of atherosclerosis. It is well recognized that low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering therapy is effective for reducing the intensity of atherosclerosis process and even able to regress atherosclerosis. This review presents the current data concerning the efficacy and safety of hypolipidemic treatment with statins in monotherapy and/or in combination with ezetimibe for the depression or even regression of atherosclerotic process in human arteries. Ezetimibe, an inhibitor of the Niemann-Pick C1-Like 1 cholesterol transporter, is a relatively new drug for LDL-C-lowering therapy in addition to statins. However, comparison between an aggressive LDL-C-lowering therapy with a combination of statin and ezetimibe vs. a standard LDL-C-lowering therapy with statin alone was unclear in terms of their effects on stabilization and volume regression of coronary plaque. The PRECISE-IVUS study was aimed at comparing these two types of therapy based on indices of plaque characteristics using intravascular ultrasound. The main aim of this paper was to discuss the results of the PRECISE-IVUS study in comparison to results other similar clinical studies.

## Úvod

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality [1]. Hnacou silou nárastu výskytu KV-ochorení je ateroskleróza. Ateroskleróza je chronické

ochorenie, pri ktorom dochádza podobne ako pri fyziologickom starnutí k zhrubnutiu a stuhnutiu cievnej steny (arterioskleróza), avšak súčasne dochádza k ukladaniu na lipidy bohatej hmoty do cievnej steny. Výsledkom je

tvorba typických plátov (aterómov). Pri kombinácii oboch procesov hovoríme o ateroskleróze. Obezita, fajčenie, diabetes, ale aj nedostatočná kontrola/liečba ostatných klasických rizikových faktorov nesprávne vedenou liečbou spôsobuje zrýchlenie priebehu a intenzity aterosklerózy. Ide predovšetkým o nedosahovanie správnych cieľových hodnôt krvného tlaku a hladín LDL-cholesterolu (LDL-C). Hypercholesterolémia sa považuje za jeden z hlavných spúšťačov a urýchľovačov aterosklerózy. Vysoké hladiny LDL-C poškodzujú endotel, zvyšujú jeho permeabilitu a umožňujú prienik lipidov, najviac častíc LDL-C do steny artérie. Zápalová obranná reakcia organizmu vyvoláva dlhodobé zmeny, na konci ktorých vidíme stenotizáciu cievného lúmenu aterómom. Redukcia prietoku krvi v takto postihnutej cieve vyvoláva symptómy chronického ischemického postihnutia. Oklúzia cievného lúmenu trombom na poškodenom povrchu plátu je hlavnou príčinou vzniku akútnych koronárnych syndrómov. Preto je stabilizácia plátu daná redukciami objemu jeho lipidového jadra alebo zhrubnutím jeho väzivovej čiapočky jedným z možných mechanizmov zodpovedných za zlepšenie kardiovaskulárnej prognózy po tzv. antisklerotickej liečbe. Koncept stabilizácie plátu bol vytvorený v minulosti na vysvetlenie paradoxu medzi dokázaným pozitívnym účinkom hypolipidémik, ktoré okrem poklesu LDL-C viedli k poklesu výskytu kardio- i cerebrovaskulárnych príhod na jednej strane, no na druhej strane chýbal dôkaz významnej regresie stenózy lúmenu koronárnych a iných tepien u liečených, ktorú by sme logicky očakávali ako výsledok dlhodobého poklesu LDL (tzv. angiografický paradox). Až dnešná tzv. agresívna hypolipidemická liečba vyvrátila spomínaný paradox. Dosiahnutie a dlhodobé udržovanie hladín LDL-C pod hodnotami tzv. agresívnych cieľových hodnôt spôsobuje okrem stabilizácie plátu aj jeho zmenšenie [2,3]. Len takáto správna liečba umožňuje zastaviť aterosklerózu a u väčšiny pacientov vyvolať aj regresiu aterosklerózy [4].

### Hypolipidemiká a regresia aterosklerotických plátov

Hypercholesterolémia je dôležitým kardiovaskulárnym rizikovým faktorom a zníženie sérovej hladiny LDL-C významne redukuje KV-riziko pacienta. Dokladujú to výsledky mnohých klinických štúdií, na základe ktorých boli vytvorené dnes platné odporúčania medzinárodných odborných spoločností, napr. Európskej kardiologickej spoločnosti [5]. Dnes máme dostatok dôkazov o tom, že pláty môžu regredovať [6,7].

Pochopením podstaty vzniku patologických histoanatomických zmien v cievnej stene sa hľadali spôsoby a lokality, v ktorých by sa dal proces aterosklerózy priamo monitorovať. Monitorovať čo najjednoduchšími, najdostupnejšími, ale presnými metódami s vysokou reprodukcibilitou, aby bolo možné výsledky overiť v iných centrách. Vzhľadom na dostupnosť, finančnú nenáročnosť

a dostatočnú presnosť sa stala najviac rozšírenou metódou sonografia – ultrasonografické meranie hrúbky tzv. karotického intimo-mediálneho komplexu (CIMT – z angl. carotid intimo-medial thickness). CIMT poskytuje možnosť diagnostiky prítomnosti generalizovaného aterosklerotického postihnutia, ale aj hodnotenia zmien priebehu aterosklerózy (ATS) v čase [8]. Mnohé malé štúdie a ich metaanalýzy potvrdili signifikantný vzťah medzi CIMT a rizikom KV-príhod [8,9]. V roku 2007 bola publikovaná metaanalýza, ktorá dokázala pozitívnu koreláciu medzi závažnosťou aterosklerózy karotických tepien vyjadrenej hodnotou CIMT a závažnosťou aterosklerózy koronárneho riečiska hodnotenou klasickou selektívnou koronarografiou [9]. Významná korelácia medzi stupňom karotického a koronárneho postihnutia bola dokonca potvrdená aj pitevnými závermi [7]. Významné korelácie boli potvrdené aj medzi hodnotou CIMT a hodnotou tzv. koronárneho kalciového skóre [10,11], ale aj medzi CIMT a výsledkami koronárnej intravaskulárnej ultrasonografie (IVUS) kmeňa ľavej koronárnej tepny [12,13]. Preto sa CIMT štandardne používa ako tzv. zástupný cieľ hodnotenia účinnosti liečebných intervencií, vrátane hypolipidemickej liečby. Morbiditno-mortalitné štúdie sú spojené s rádoovo niekoľkonásobne vyššími finančnými nákladmi, farmaceutické spoločnosti ich realizujú až po potvrdení benefitu nového liečiva na tieto tzv. zástupné ciele [8].

Stále viac sa začínajú používať i ďalšie zobrazovacie postupy – predovšetkým sa rozširuje použitie koronárneho IVUS, karotickej magnetickej rezonancie (MRI), optickej koherenčnej tomografie, pozitronovej emisnej tomografie a pod. Predmetom tejto práce je prehľadná a stručná prezentácia výsledkov dostupných prác sledujúcich vplyv hypolipidemickej liečby statínmi a ezetimibom na progresiu aterosklerózy s využitím najčastejšie používaných zobrazovacích metód – sledovania CIMT a rôznych IVUS parametrov.

### Regresia karotickej aterosklerózy

Statíny významne ovplyvňujú dyslipidémiu a priaznivý účinok liečby sa prejavuje v redukcii celkového KV-rizika a mortality [5,7]. S každým poklesom sérovej LDL-C o 1 mmol/l klesne riziko kardiálnej mortality asi o 20 %, celková mortalita klesne asi o 12 % [5,6]. Statíny boli medzi prvými liekmi, u ktorých sa začalo skúmať, či za poklesom LDL-C a zlepšením prognózy chorých stojí spomalenie resp. regresia aterosklerózy. Účinok rôznych statínov na progresiu karotickej aterosklerózy sledovali viaceré menšie experimentálne, ale aj veľké randomizované štúdie. Všetky práce, v ktorých sa statín porovnával s placebom, dokázali štatisticky významný pozitívny efekt aktívnej liečby na progresiu CIMT [7]. V metaanalýze starších 7 statínových štúdií (tab) dosiahlo spomalenie progresie aterosklerózy v priemere -0,012 mm/rok vs placebo [8]. Podobná metaanalýza 11 statínových štúdií realizovaná Amarencom et al ukázala priemerné spomale-

nie progresie o  $-0,040$  mm/rok (95% CI:  $-0,052$  až  $-0,028$ ) [14]. Tu už išlo o dôkaz regresie, pretože u dospelých jedincov sa za fyziologický prírastok CIMT pokladá hodnota cca  $0,02$  mm/rok [7,8]. Najnovší systematický prehľad statínových štúdií vykonaných do konca roka 2011 publikovaný Huangom et al identifikoval 21 randomizovaných štúdií porovnávajúcich rôzne statíny s placebom, celkovo zahrnúc 6 317 jedincov. Priemerný rozdiel v CIMT dosiahol  $-0,029$  mm/rok (95% CI:  $-0,045$ ,  $-0,013$ ) v prospech aktívnej liečby [15]. Tieto statínové štúdie jednoznačne potvrdili, že redukcia LDL-C je spojená so spomalením progresie hrúbky CIMT, veľmi dôležitým zistením bol aj fakt, že agresívnejší pokles LDL-C je spojený s výraznejšou redukciami CIMT, teda s výraznejším zabrzdnením až regresiou aterosklerózy [7]. Statíny umožňujú dosiahnutie cieľových hladín hlavne u chorých s nízkym stredným KV-rizikom, u ktorých nie sú cieľové hladiny LDL-C tak prísne [6], ale u väčšiny chorých s vysokým KV-rizikom statíny ani v maximálnej dávke nedokážu zabezpečiť dosiahnutie  $LDL-C \leq 1,8$  mmol/l, resp. aspoň 50% redukcii LDL oproti hodnote pred liečbou [16,17]. A tak je záujem hľadať nové liečebné prístupy na dosiahnutie týchto LDL-cieľov a tým i ovplyvnenie aterosklerózy. Ezetimib je v kombinácii so statínom mimoriadne potentným hypolipidemicom. Klinická štúdia ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemic Enhances Atherosclerosis Regression) vniesla na určitú dobu nejasnosti do debaty o schopnostiach ezetimibu v zmysle spomalenia ATS-procesu napriek jeho známemu masívnemu efektu na redukciiu LDL. V tejto štúdii boli sledovaní pacienti s heterozygotnou formou familárnej hypercholesterolémie už v minulosti liečení statínom. ENHANCE sa nepodarilo dokázať významné zníženie hrúbky CIMT v skupine liečenej kombinovanou terapiou, a to aj napriek štatisticky významnému rozdielu v dosiahnutých hladinách LDL-C (tab) [18]. Tieto výsledky viedli k zneisteniu odborníkov a zní-

ženiu preskripcie ezetimibu [19]. Zmenu situácie priniesli až publikované výsledky ďalších dvoch klinických štúdií, ktoré situáciu zmenili.

V štúdií SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study, americkí indiáni) randomizovali autori pacientov do dvoch ramien (rameno s cieľom dosiahnuť sérovú hladinu LDL-C  $< 2,6$  mmol/l vs rameno s cieľom pre LDL-C  $< 1,8$  mmol/l, všetci chorí mali liečbu statínmi). Počas 3 rokov sledovali zmenu CIMT, zmenu hodnoty hsCRP v sére a výskyt KV-príhod. Až jedna tretina pacientov v agresívne liečenom ramene potrebovala na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C  $< 1,8$  mmol/l prídanie ezetimibu. V ramene s LDL-C  $< 1,8$  mmol/l až 62 % tých, ktorí užívali kombinovanú liečbu, a 61 % pacientov na monoterapii vysokými dávkami statínov vykazovalo buď zastavenie progresie, alebo regresiu aterosklerotického postihnutia karotického riečiska v porovnaní s len 39 % pacientov v ramene liečby s tzv. štandardným cieľom redukcie LDL-C ( $p < 0,001$ ) [20]. Ukázalo sa, že u chorých liečených na tzv. štandardné lipidové ciele ( $< 2,6$  mmol/l) došlo po 3-ročnom sledovaní progresii CIMT o  $+0,039$  mm, kým v ramene liečených na tzv. agresívne ciele vykazovala CIMT signifikantnú regresiu oproti baseline bez ohľadu na to, či k poklesu LDL viedlo prídanie ezetimibu (redukcia CIMT o  $-0,025$  mm) alebo bez neho ( $-0,012$  mm). Aj multivariantná analýza potvrdila tieto bazálne výsledky. Ukázala, že miera regresie CIMT je priamo závislá od poklesu LDL, a to bez ohľadu na to, akým spôsobom k dosiahnutiu agresívnych hladín došlo. Štúdia VYCTOR (the Vytorin on Carotid Intima-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity Study) sledovala vysoko rizikových pacientov – diabetikov s ischemickou chorobou srdca. Chorí boli rozdelení do 3 ramien podľa liečby (pravastatín 40 mg/denne, simvastatín 40 mg/denne a simvastatín 20 mg/denne plus ezetimib 10 mg/denne). Hlavné delenie súboru však bolo podľa terapeutického cieľa. Jedno

Tab. Klinické štúdie sledujúce vplyv statínov a ezetimibu na hrúbku CIMT a súčasne aj na primárne KV-ciele (ak boli sledované)

klinická štúdia (N – počet)	statín	zmena IMT (mm/rok) priemer [95% CI] (hodnota p)	relatívny vplyv liečby na výskyt sledovaných KV-príhod, sledované KV-príhody, [odds ratio]
ACAPS (N = 919)	lovastatín	$-0,015$ [ $-0,023$ , $-0,007$ ] ( $p = 0,001$ )	KV smrť, IM, CMP 0,34 [0,12, 0,69]
PLAC (N = 447)	pravastatín	$-0,014$ [ $-0,022$ , $-0,006$ ] ( $p = 0,005$ )	KV smrť, IM, CMP 0,57 [0,22, 1,47]
CAPS II (N = 151)	pravastatín	$-0,009$ [ $-0,031$ , $0,013$ ] ( $p = 0,44$ )	koronárne príhody 0,37 [0,11, 1,24]
CAIUS (N = 305)	pravastatín	$-0,014$ [ $-0,021$ , $-0,005$ ] ( $p = 0,0007$ )	KV smrť, IM 1,02 [0,14, 7,33]
REGRESS (N = 255)	pravastatín	$-0,030$ [ $-0,056$ , $-0,004$ ] ( $p = 0,002$ )	klinické príhody 0,51 [0,24, 1,07]
BCAPS (N = 794)	fluvastatín	$-0,008$ [ $-0,013$ , $-0,003$ ] ( $p = 0,002$ )	KV smrť, IM, CMP 0,64 [ $-0,24$ , 1,66]
FAST (N = 164)	pravastatín	štat. významné ( $p < 0,001$ )	KV smrť, IM 0,32 [0,10, 1,06]
METEOR (N = 984)	rosuvastatín	$-0,013$ ( $-0,008$ , $-0,017$ ) ( $p < 0,02$ )	–
ASAP (N = 325)	ato80 vs sim40	$-0,031$ [ $-0,007$ , $-0,055$ ] ( $p < 0,001$ )	–
ENHANCE (N = 720)	eze/sim vs sim	$+0,0053$ [ $+0,0052$ , $+0,0054$ ] ( $p = 0,29$ )	–

ato – atorvastatín eze – ezetimib sim – simvastatín

rameno tvorili pacienti, u ktorých bolo cieľom dosiahnuť hladiny LDL-C < 2,5 mmol/l, v druhom ramene hladinu LDL-C < 1,8 mmol/l. Sledovali zmenu intimo-mediálneho zhrubnutia karotídy, zmenu hsCRP v sére a zmenu tuhosti ciev po jednom roku liečby. Súbor bol sledovaný kratšie ako v štúdií SANDS – len 1 rok. Bazálna hrúbka CIMT predstavovala 1,23–1,33 mm, čo je takmer 2-násobok oproti jej hodnote v štúdií ENHANCE, a je pravdepodobne spolu s krátkym follow-up jednou z príčin jej negatívneho výsledku. Len v agresívnom ramene VYCTOR došlo k priaznivému ovplyvneniu spomínaných parametrov. Pridanie ezetimibu významne prispelo k vyššej redukcii LDL-C v sére a ukázalo, že už štartovacie nízke dávky statínu + ezetimibu majú vyšší potenciál redukcie sérovej hladiny LDL-C ako liečba maximálnymi dávkami statínov. Follow-up merania CIMT ukázali signifikantnú redukciiu o takmer 0,90–0,93 mm len v agresívne liečenej skupine chorých. Výsledky štúdií SANDS a VYCTOR sú v protiklade so závermi štúdie ENHANCE a ukazujú, že kombinovaná, tzv. hybridná liečba ezetimibom v kombinácii so statínom je nielen najpotentnejšou perorálnou kombináciou zabezpečujúcou najrýchlejšiu a razantnú redukciiu LDL-C, dosiahnutie cieľových, aj agresívnych hladín LDL-C u najväčšieho percenta liečených jedincov, ale výsledky týchto prác potvrdzujú predpoklady tzv. lipidovej teórie, ktorá hovorí, že zníženie LDL-C na nízke hodnoty je spojené so zastavením progresie aterosklerózy, čo v konečnom dôsledku vedie k zlepšeniu prognózy chorých. Výsledky týchto prác potvrdili, že podobne ako statíny, aj ezetimib je schopný regredovať aterosklerotický proces [2,6].

### Hodnotenie regresie koronárnej aterosklerózy pomocou IVUS

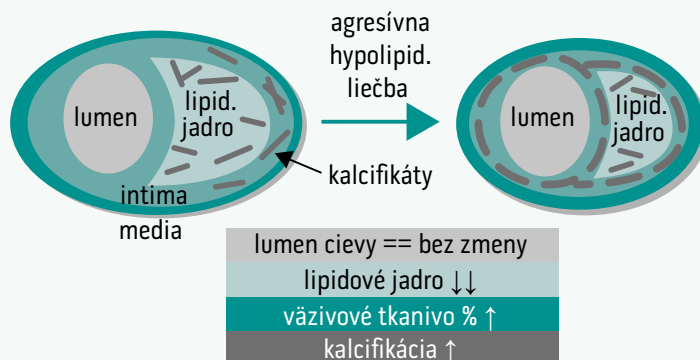
Účinok statínov na aterosklerotické postihnutie koronárneho riečiska prvýkrát dokázala skupina okolo Nissena [22]. Hibi et al porovnávali vo svojej práci vplyv pitavastatínu (4 mg/deň) a atorvastatínu (20 mg/deň) na regresiu plátu u 252 pacientov s koronárnou chorobou

srdca. V oboch skupinách došlo k regresii aterosklerotického plátu po 8–12 mesiacoch liečby. Subanalýza ukázala, že agresívna redukcia LDL-C bola spojená s výraznejšou regresiou ATS plátu [23].

Najznámejšou analýzou vplyvu statínovej liečby na progresiu ATS je metaanalýza publikovaná Nichollsom et al. V nej autori porovnávali zmeny v parametroch IVUS v skupine 1 039 pacientov so známou anamnézou koronárnej choroby srdca. Pacienti počas takmer 2-ročného sledovania užívali buď atorvastatín 80 mg/deň alebo rosuvastatín 40 mg/deň. Výsledky ukázali, že medzi oboma ramenami nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel v PAV (percent atheroma volume – percentuálny objem plátu) medzi oboma skupinami, celkový pokles objemu však TAV (total atheroma volume – celkový objem plátu) bol vyšší v skupine užívajúcej rosuvastatín:  $-6,39 \text{ mm}^3$  (95% CI,  $-7,52$  na  $-5,12$ ) vs  $-4,42 \text{ mm}^3$  (95% CI,  $-5,98$  na  $-3,26$ ), ( $p = 0,01$ ) [3].

IVUS – subštúdia známej veľkej multicentrickej štúdie SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) sledovala efekt 24-mesačnej terapie rosuvastatínom 40 mg/denno vs atorvastatín 80 mg/deň u viac ako 1 030 pacientov na charakteristiky ich plátov [22]. Obe skupiny pacientov dosiahli a počas trvania štúdie si aj udržali významne redukované hodnoty LDL-C, v priemere dosahovali obe skupiny hodnoty priemerne 1,1–1,2 mmol/l. V porovnaní s IVUS parametrami nameranými pri vstupe do štúdie došlo pri následných kontrolách k významnej redukcii objemu aterómov. Neboli však potvrdené významné rozdiely v zmene IVUS parametrov v závislosti od toho, aký statín užívali. Z liečby významne viac profitovali rizikovejší pacienti s anamnézou akútneho koronárneho syndrómu (AKS) v minulosti, ktorí mali na začiatku štúdie rozsah poškodenia koronárneho riečiska vyjadrený objemom plátov významne vyšší v porovnaní s pacientami s chronickou stabilnou koronárnou chorobou [24]. Významným poznatkom bol významný nárast kalcifikácie v sledovaných plátoch.

Schéma. Účinky intenzívnej hypolipidemickej liečby na aterosklerotickú léziu. Upravené podľa [2]



V štúdiu IBIS 4, ktorá sledovala pacientov po akútnom STEMI s následnou primárnou PCI (perkutánná koronárna intervencia – percutaneous coronary intervention) [25]. Pomocou špeciálnych IVUS algoritmov sa okrem objemových charakteristík plátov v tzv. peristentovej oblasti vytvárala aj ich virtuálna histológia. Výsledky štúdie ukázali, že liečba rosuvastatínom v dávke 20–40 mg/deň spôsobila významný pokles TAV. V zhode s výsledkami subštúdie SATURN zachytila IVUS metodika aj u chorých zaradených do štúdie IBIS 4 významný nárast množstva kalcifikovaného tkaniva v celom lúмене sledovaného plátu. Napriek očakávaniám sa nepodarilo dokázať regresiu objemu nekrotického jadra plátu ani zvýšené zhrubnutie tzv. fibrotickej čiapočky plátu [2,25]. Výsledky spomenutých štúdií z ostatnej doby teda naznačujú, že vplyvom intenzívnej statínovej liečby dochádza síce k poklesu celkového objemu plátu (TAV), no ani intenzívna statínová liečba nedokázala pozitívne ovplyvniť vnútorné zloženie ATS lézie v zmysle klasických predstáv o spôsobe stabilizácie nestabilného plátu, tak ako nás to doteraz učila patofyziológia. Nebol zachytený pokles objemu mäkkého jadra plátu ani nárast hrúbky tzv. väzivovej čiapočky. Plát sa naopak stabilizoval intenzívnou kalcifikáciou spojiva celej stenotickej lézie (schéma) [2].

**Účinky kombinovanej terapie ezetimibom plus statínom** na stabilizáciu koronárnych plátov, resp. ovplyvnenie progresie aterosklerózy neboli dlho známe. Z výsledkov štúdie IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) sme síce vedeli, že kombinovaná liečba ezetimibom so simvastatínom spôsobila v porovnaní s monoterapiou simvastatínom zlepšenie prognózy takto liečených chorých po akútnom infarkte myokardu (IM). IMPROVE-IT bola prvou veľkou štúdiou, ktorá dokázala benefit pridania ezetimibu k štandardnej intenzívnej statínovej liečbe po IM [26]. Donedávna sme nemali priame dôkazy o tom, ako terapia statín/ezetimib zlepšuje prognózu rizikových pacientov, či je to podmienené pozitívnym vplyvom kombinácie na progresiu ATS. Zodpovedať túto otázku mala štúdia PRECISE-IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound) [27]. Sledovaný súbor tvorili pacienti vo veku 30 až 85 rokov so známou anamnézou koronárnej choroby srdca (KCHS). Všetci sa v rámci diagnostiky a liečby stabilnej anginy pectoris alebo akútneho koronárneho syndrómu podrobili selektívnej koronarografii, niektorí aj PCI. Inklúznym kritériom zaradenia chorého do štúdie bola aj hladina LDL-C  $\geq$  2,59 mmol/l. Pacienti boli následne v pomere 1:1 randomizovaní do 2 skupín. V prvom ramene dostávali atorvastatín v monoterapii, v druhom ramene fixnú kombináciu atorvastatínu s ezetimibom 10 mg/deň. Dávka atorvastatínu bola postupne up-titrovaná s cieľom dosiahnutia hodnoty LDL-C  $\leq$  1,8 mmol/l. In-vazívne vyšetrenie IVUS bolo realizované na začiatku sledovania a následne 9 a 12 mesiacov po randomizácii. Po

skončení štúdie sa ukázalo, že 1-ročná liečba oboma režimami vyvoláva rôzne účinky na lipidové spektrum, no predovšetkým spôsobuje zmenu v charakteristikách koronárnych aterómov v zmysle ovplyvnenia ich progresie resp. regresie. Sledovanie oboch skupín opakovanými IVUS vyšetreniami dokázalo vyšší benefit skupiny liečenej kombinačnou terapiou. Táto skupina dosiahla významne vyššiu percentuálnu redukciu objemu plátu (PAV), pritom výskyt vedľajších účinkov bol v oboch skupinách rovnaký [27]. Logicky by sme mohli predpokladať, že rozdielnu intenzitu ovplyvnenia ATS podmienil rozdiel v dosiahnutých hodnotách LDL-C: 1,63 mmol/l vs 1,89 mmol/l v prospech ramena kombinovanej terapie. Mnohé štúdie už v minulosti dokázali, že existuje úzka závislosť medzi dosiahnutou hodnotou LDL-C a intenzitou ATS. Hraničnou hodnotou sa javilo byť dosiahnutie hladiny LDL-C  $<$  1,9 mmol/l. Približne pri týchto hodnotách LDL sa zastavuje progresia ATS cievnej steny a dochádza až k tzv. obráteniu patologického procesu, tj. vzniku regresie ATS [3]. Výsledky jednopremennej analýzy štúdie PRECISE-IVUS boli následne štatisticky spracované mnohopermennou lineárnou regresnou analýzou. Táto metodika však nepotvrdila kauzálny vzťah medzi dosiahnutými hladinami LDL-C a zmenami PAV. Ide o prekvapivý záver, ktorý je na prvý pohľad v protiklade s našimi doterajšími predstavami o stabilizácii aterosklerotického plátu. Tieto výsledky sú však v zhode s už komentovanými závermi štúdie IBIS-4 a IVUS subštúdie mohutnej štúdie SATURN [23,24]. V zhode s výsledkami PRECISE-IVUS došlo v oboch štúdiách v ramenách s intenzívnou liečbou statínom k výraznej redukcii hladín LDL-C, no napriek tomu sa nepodarilo dokázať kauzalitu medzi poklesom LDL a IVUS charakteristikami progresie/regresie plátu, tj. napriek výraznému poklesu LDL-C nedošlo k významnej zmene PAV medzi začiatkom a koncom štúdie [23,24]. Na základe týchto poznatkov môžeme predpokladať, že samotná redukcia LDL-C pravdepodobne nebude rozhodujúcim faktorom schopným ovplyvniť PAV. Ďalším dôležitým poznatkom je zistenie, že ak porovnáme absolútne namerané hodnoty PAV medzi oboma ramenami, zistíme, že v ramene kombinovanej terapie došlo k výraznejšej redukcii PAV. Príčina tohto faktu nie je známa. Môžeme predpokladať, že za výraznejším poklesom PAV by mohli byť niektoré pleiotropné účinky ezetimibu. Protizápalový účinok môžeme vylúčiť, pretože v oboch ramenách bol potvrdený rovnaký pokles hladín hsCRP. Na výraznejšom účinku kombinačnej terapie ezetrol + statín sa mohli podieľať aj iné faktory ako tie priamo spojené s redukciou LDL-C (pleiotropia). Máme k dispozícii práce, ktoré ezetimibu pripisujú pozitívny vplyv na systémový subklinický zápal a oxidačný stres v organizme [28], inhibíciu diferenciácie monocytov a ich premenu na makrofágy [29], alebo inhibíciu proliferácie hladkých svalových buniek cievnej steny [30]. Navyše sú k dispozícii experimentálne práce, ktoré potvrdili existenciu ezetimibom indukovanej

inhibície agregácie a aktivácie trombocytov [31]. Vo všeobecnosti môžeme závery štúdie PRECISE-IVUS zhrnúť do 3 oblastí. Výsledky ukázali, že použitie fixnej kombinácie ezetimibu a atorvastatínu je výhodnejšie na všetkých frontoch boja proti ateroskleróze. V porovnaní s liečbou vysokými dávkami atorvastatínu spôsobuje výraznejší pokles hladín LDL-C, masívnejšiu regresiu ATS koronárnych plátov a ich stabilizáciu kalcifikáciou lézie (tzv. negatívna vaskulárna remodelácia) – môžeme hovoriť o superiorite tejto stratégie. Pri hodnotení klasických IVUS parametrov (TAV, PAV) je tento postup minimálne noninferiorný pri porovnaní so štandardnou intenzívnou terapiou atorvastatínom. V skupine chorých s pozitívnou anamnézou prekonaného akútneho koronárneho syndrómu sú všetky spomenuté benefity fixnej kombinácie vyjadrené najvýraznejšie – kombináčn liečba je superiorna.

## Záver

Hypolipidemiká, ktorých cieľom je znižovanie hladiny LDL-C, sú základným kameňom prevencie a liečby následkov aterosklerózy, tj. KV-ochorení. Statíny potvrdili svoju klinickú efektivitu v mnohých štúdiách. Zlepšenia prognózy liečených chorých pravdepodobne vyvolaním spomalenia priebehu až regresie aterosklerotického procesu v oblasti karotických i koronárnych tepien. Potvrdili to mnohé štúdie sledujúce zmeny CIMT a IVUS. Prísna redukcia hladín LDL-C je kruciálnou podmienkou pre dosiahnutie spomalenia, zastavenia a regresie aterosklerózy cievnej steny. U väčšiny chorých s vysokým KV-rizikom však liečba statínmi nie je schopná zabezpečiť tento cieľ, preto je nevyhnutné využiť ezetimib. Kombinovaná terapia ezetimib/statín potvrdila svoju minimálne rovnakú schopnosť spomaliť, zastaviť, až regredovať ATS proces. Potvrdili to výsledky mnohých CIMT a IVUS štúdií. Najvýznamnejšou a najväčšou bola štúdia PRECISE-IVUS. Jej výsledky ukázali, že použitie fixnej kombinácie ezetimibu a atorvastatínu umožňuje výraznejšie zabrzdiť progresiu ATS. V porovnaní s vysokými dávkami atorvastatínu viedla kombináčn terapia k masívnejšiemu poklesu hladín LDL-C, ako aj významnejšej regresii koronárnych plátov v porovnaní s monoterapiou atorvastatínom.

## Literatúra

- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis 2012. ISBN 978-2-9537898-1-2. Dostupné z WWW: <[https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf)>.
- Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur Heart J* 2015;36(8): 472–474. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu510>>.
- Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(21): 2399–2407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.026>>.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–1504.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058.
- Bergehean SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J* 2017; 25(4): 231–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>>.
- Bots ML, Evans GW, Tegeler CH. Carotid IntimaMedia Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(2): 215–226. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.173500>>.
- Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG et al. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 10(6(1)):3.
- Bots ML, Baldassarre D, Simon A et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: Weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007; 28(4): 398406.
- Taylor AJ, Bindeman J, Le TP et al. Progression of calcified coronary atherosclerosis: relationship to coronary risk factors and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 339345.
- Gronewold J, Bauer M, Lehmann N et al. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors. *Stroke* 2014; 45(9): 2702–2709. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005626>>.
- Amato M, Montorsi P, Ravani A et al. Carotid intima-media thickness by Bmode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: Correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J* 2007; 28(17): 20942101.
- Oh BH, Kaligis RW, Wang Y et al. Survey of atherosclerotic disease in Asian subjects with cardiovascular disease risk factors who were not receiving lipid-lowering agents. *Int J Cardiol* 2013; 168(3): 2761–2766. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.132>>.
- Amarencu P, Labreuche J, Lavallée P et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and updated meta-analysis. *Stroke* 2004; 35(12): 2902–2909.
- Huang Y, Li W, Dong L et al. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20(1): 10821.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. [EUROASPIRE Investigators]. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 23(6): 636–648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487315569401>>.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373(9667): 929–940. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60330-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60330-5)>.
- Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2008; 358(14): 1431–1443. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800742>>. Erratum in *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1977.
- Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe? *New Engl J Med*. 2008; 358(14):1504–1507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe0801608>>.
- Fleg JL, Mete M, Howard BV et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2198–2205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.031>>.
- Meaney A, Ceballos G, Asbun J, et al. The Vytorin on Carotid Intima-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity (VYCTOR) Study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(7): 838–847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0091270009337011>>.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2014; 291(9): 1071–1080.

23. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(4): 293–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.033>>.

24. Puri R, Libby P, Nissen SE et al. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: insights from SATURN study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15(4): 380–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jet251>>.

25. Raber L, Taniwaki M, Zaugg S et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2015; 36(8): 490–500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu373>>.

26. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.07.023>>.

27. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque

regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(5): 495–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065>>.

28. Sternberg Z, Chichelli T, Sternberg D et al. Quantitative and qualitative pleiotropic differences between simvastatin single and Vytorin combination therapy in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 2013; 231(2):411–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.031>>.

29. Munoz-Pacheco P, Ortega-Hernandez A, Miana M et al. Ezetimibe inhibits PMA-induced monocyte/macrophage differentiation by altering microRNA expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism. *Pharmacol Res* 2012; 66(6): 536–543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.005>>.

30. Qin L, Yang YB, Yang YX et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation by ezetimibe via the cyclin D1-MAPK pathway. *J Pharmacol Sci* 2014; 125(3): 283–291.

31. Hussein O, Minasian L, Itzkovich Y et al. Ezetimibe's effect on platelet aggregation and LDL tendency to peroxidation in hypercholesterolaemia as monotherapy or in addition to simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(5): 637–645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03080.x>>.



Pořádá

ČSAT

Česká společnost pro aterosklerózu

# 21. kongres o ateroskleróze

NH Hotel OLOMOUC  
7. - 9. prosince 2017

[www.gsymposion.cz](http://www.gsymposion.cz)  
[www.athero.cz](http://www.athero.cz)