

Studie ENHANCE

Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs Simvastatin Alone on the Atherosclerosis Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky, Univerzita Karlova Praha – Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Plzeň, Česká republika

Rosolová H (Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky, Univerzita Karlova Praha – Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Plzeň, Česká republika). **Studie ENHANCE. Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs Simvastatin Alone on the Atherosclerosis Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.** *Cor Vasa* 2008;50(7–8):306–308.

V práci jsou uvedeny výsledky studie ENHANCE. Jednalo se o dvojité slepou randomizovanou 24měsíční studii, která sledovala 720 nemocných s familiární hypercholesterolemií. Studie porovnávala účinnost hypolipidemické léčby 80 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu ve srovnání s léčbou 80 mg simvastatinu na tloušťku intima-media (intima-media thickness, IMT) karotických a femorálních arterií, zjišťovanou pomocí opakovaného ultrasonografického vyšetření. Kombinovaná léčba nevedla k významným změnám IMT ve srovnání s monoterapií, přestože simvastatin s ezetimibem významně více snižoval koncentraci LDL-cholesterolu a C-reaktivního proteinu ve srovnání se skupinou nemocných léčených pouze simvastatinem. Zda tato kombinovaná hypolipidemická terapie povede k redukci kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti, je třeba vyčkat na výsledky dalších studií.

Klíčová slova: Ezetimib – Simvastatin – Ateroskleróza – Tloušťka intima-media

Rosolová H (Preventive Cardiology Center, Department of Internal Medicine II, Charles University Prague – School of Medicine and Pilsen University Hospital, Pilsen, Czech Republic). **ENHANCE trial. Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs Simvastatin Alone on the Atherosclerosis Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.** *Cor Vasa* 2008;50(7–8):306–308.

The paper presents the results of the ENHANCE trial, a double-blind, randomized, 24-month study assessing 720 patients with familial hypercholesterolemia. The study was designed to compare the efficacy of lipid-lowering therapy with 80 mg simvastatin + 10 mg ezetimibe versus therapy with 80 mg simvastatin on carotid and femoral intima-media thickness (IMT), as assessed by repeat ultrasound. Combination therapy did not result in significant changes in IMT over monotherapy, although simvastatin plus ezetimibe significantly reduced the levels of LDL-cholesterol and C-reactive protein compared with the group of patients treated with simvastatin alone. It remains to be seen whether future trials will show this combination lipid-lowering therapy leads to a reduction in cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: Ezetimibe – Simvastatin – Atherosclerosis – Intima-media thickness

Adresa: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky, UK Praha – LF a FN v Plzni, E. Beneše 13, 30599 Plzeň, Česká republika, e-mail: ROSOLOVA@fnplzen.cz

Prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá multicentrická studie s aktivním srovnáním probíhala v 18 centrech osmi zemí světa (v USA, Kanadě, Jižní Africe, Španělsku, Dánsku, Norsku, Švédsku a Nizozemsku) v letech 2002 až 2006. Byli do ní vybíráni muži nebo ženy ve věku 30–75 let s familiární hypercholesterolemií (potvrzenou genotypicky nebo podle diagnostických kritérií WHO), kteří před zařazením do studie mohli být i léčeni hypolipidemiky. Screeningovou fází prošlo 1 180 pacientů, placebovou fází „run-in“ prošlo 772 nemocných, z nichž 720 bylo randomizováno na léčbu 80 mg simvastatinu a 10 mg ezetimibu nebo na léčbu 80 mg simvastatinu a placebo. Léčba trvala 24 měsíců. Celkem bylo analyzováno 322 pa-

cientů ve skupině léčené kombinovanou hypolipidemickou léčbou a 320 ve skupině léčené simvastatinem. Kromě laboratorních vyšetření plazmatických lipidů bylo všem zařazeným pacientům opakovaně (celkem pětkrát) provedeno ultrasonografické vyšetření tloušťky intima-media (IMT) v karotických a femorálních arteriích. Primárním cílem studie ENHANCE bylo zjistit, zda kombinovaná léčba simvastatinem a ezetimibem povede k regresi aterosklerózy zjištěné pomocí ultrasonografické zobrazovací metody, tj. změnou průměru IMT pravé a levé společné karotidy, karotického bulbu a vnitřních karotických arterií ve srovnání s počátečním průměrem IMT. Sekundární cíle zahrnovaly hodnocení proporce nemocných s regresí

a progresí IMT, změny IMT společných femorálních tepen a jiné definované změny IMT. K sekundárním cílům patřily také laboratorní změny plazmatických lipidů, jaterních a ledvinových testů a hematologických hodnot. Na počátku studie po randomizaci nemocných do dvou léčebných skupin se obě skupiny lišily hodnotami body mass indexu, které byly významně vyšší ve skupině léčené kombinací simvastatinu a ezetimibu. V této skupině byl patrný trend k vyšší prevalenci hypertenze, ale k menšímu výskytu infarktu myokardu oproti skupině léčené simvastatinem.

Laboratorní výsledky lipidů po 24 měsících léčby byly významně zlepšeny ve skupině léčené kombinací simvastatinu a ezetimibu ve srovnání s monoterapií simvastatinem (tabulka I). Také hodnota C-reaktivního proteinu – důležitého biomarkeru systémového zánětu – významně více ($p < 0,01$) poklesla ve skupině léčené kombinací hypolipidemik (o 49,2 %) ve srovnání se skupinou léčenou monoterapií (o 23,5 %).

Tabulka I
Změna koncentrací lipidů v procentech
(tj. rozdíl mezi počáteční a konečnou koncentrací lipidů po 24měsíční léčbě)

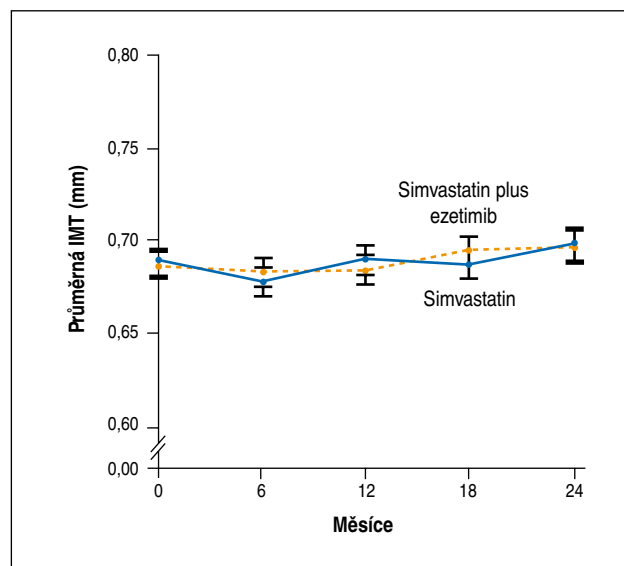
Faktor	Simvastatin (n = 363)	Simvastatin + ezetimib (n = 357)	p
Změny koncentrací v %			
Celkový cholesterol	-31,9 ± 0,8	45,3 ± 0,8	< 0,01
LDL-cholesterol	-39,1 ± 0,9	55,6 ± 0,9	< 0,01
HDL-cholesterol	7,8 ± 0,9	10,2 ± 1,0	0,05
TG (medián)	-23,2 (-37,0–1,7)	-29,8 (-43,5–11,5)	< 0,01
Apo B	-33,1 ± 0,9	46,7 ± 0,9	< 0,01
Apo A	6,9 ± 0,8	6,3 ± 0,8	0,56

TG – triglyceridy, Apo B – apolipoprotein B, Apo A – apolipoprotein A

Primární cíl, tj. změna průměrné tloušťky IMT karotických arterií měřené v šesti segmentech (tj. tloušťka na začátku studie a za 24 měsíců léčby) činila 0,0058 ± 0,0037 mm v simvastatinové větvi a 0,0111 ± 0,0038 mm ve větvi léčené kombinací; tato difference mezi skupinami byla 0,0053 mm a nebyla významně rozdílná (obrázek 1). U nemocných obou léčených skupin byl zaznamenán mírný vzestup IMT v průběhu studie o 0,0095 ± 0,0040 mm v simvastatinové větvi ($p = 0,02$) a o 0,0121 ± 0,0038 mm ve skupině léčené kombinací simvastatinu a ezetimibu ($p < 0,01$).

Ani **ostatní definované sekundární cíle**, jež se např. týkají počtu nemocných s regresí IMT nebo počtu nemocných s nově vzniklým aterosklerotickým plátem, definované jako IMT větší než 1,3 mm, nebyly výrazně odlišné v obou léčebných větvích. Žádné změny nebyly zaznamenány ani v průměrných IMT společných karotid, bulbů karotid, vnitřních karotických tepen ani femorálních tepen mezi oběma skupinami.

Nežádoucí účinky související s hypolipidemickou terapií byly podobné v obou sledovaných skupinách a vyskytovaly se zhruba u 30% nemocných léčených pouze simvastatinem a u 34% nemocných léčených kombinací hypolipidemik. Jednalo se většinou o zvý-



Obr. 1 Průměrná tloušťka intima media (IMT) ve dvou léčebných skupinách v průběhu 24 měsíců (převzato z citace 1)

šení jaterních testů AST anebo ALT. Celkem 2% nemocných v simvastatinové větvi a 1% v kombinované větvi mělo 10krát zvýšenou koncentraci kreatinikázy (CK); myopatie definovaná jako desetinásobné zvýšení CK, provázená bolestmi svalů, se vyskytovala u jednoho nemocného v simvastatinové skupině a u dvou nemocných ve skupině léčené kombinovanou léčbou. U všech nemocných bylo zvýšení AST, ALT nebo CK přechodné. Kardiovaskulární příhody byly hlášeny u sedmi nemocných v simvastatinové skupině a u 10 nemocných v kombinované skupině.

Přestože při kombinované léčbě došlo k významně větší redukci celkového a LDL-cholesterolu i koncentrace C-reaktivního proteinu, nedošlo k významné redukci IMT v karotických a ani ve femorálních arteriích; o tom autoři studie diskutují a podávají tři možná vysvětlení:

1. Přidaný ezetimib nemá dostatečný účinek na stěnu arterií, tj. nemá dostatečnou vaskulární protekci, přestože významně snižuje cholesterol v kombinaci se statiny.
2. Ultrasonografická metoda měření IMT není schopna zjistit tak malé změny aterosklerózy ve stěně arterií (řádově tisícinny mm).
3. Studovaná populace nemocných s familiární hypercholesterolemií (v 80% již řadu let léčená statiny) nebyla ve skutečnosti vysokorizikovou populací pro sledování vlivu dalšího snížení LDL-cholesterolu na aterosklerotické změny ve stěně arterií.

ZAMYŠLENÍ NAD VÝSLEDKY STUDIE ENHANCE

Je jistě pozoruhodné, že relativně malá studie ENHANCE, provedená na specifické skupině nemocných s familiární hypercholesterolemií, vyvolala tak velké diskuse a mnohdy i předčasné závěry např. o významu ezetimibu pro klinickou praxi. Přestože se jednalo o první studii sledující „pouze“ vliv kombinované terapie statinu a ezetimibu na regresí aterosklerózy, a nikoli na výskyt kardiovaskulárních příhod a jejich úmrtnost, někteří přední odborníci v lékařské vědě i odborníci ve farmaceutickém obchodě dělají podle

mého názoru předčasné závěry. Je třeba vzpomenout, že v minulosti jsme se setkali s řadou menších intervenčních farmakologických studií, jejichž výsledky (ať už kladné nebo záporné) nebyly vždy potvrzeny následnými velkými mortalitními studiemi!

Studie ENHANCE vyšla z uznávané hypotézy v současnosti, že čím nižší je koncentrace cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu, tím větší je regrese aterosklerotických plátů ve stěně arterií, tím menší je pravděpodobnost vzniku kardiovaskulárních příhod a jiných klinických projevů aterosklerózy.⁽²⁾ Proč tedy nebyla prokázána regrese aterosklerózy, když bylo dosaženo nižší koncentrace cholesterolu (a k tomu i nižší koncentrace C-reaktivního proteinu a triglyceridů) při kombinované léčbě vysokou dávkou simvastatinu (80 mg) a 10 mg ezetimibu? Je to otázka, nad kterou se zamýšlí řada odborníků, kteří se aterosklerózou a její léčbou či prevencí zabývají.⁽³⁾

Kdybychom připustili alternativu, že ezetimib v kombinaci se statiny je sice účinnější na snížení cholesterolu, avšak nemá vazoprotektivní účinek, znamenalo by to popření dosavadní teorie EBM (evidence-based medicine), že čím nižší cholesterol, tím větší regrese aterosklerózy, a zároveň by bylo nutno připustit, že statiny mají pleiotropní účinky (které řada odborníků často zpochybňuje); např. protizánětlivé účinky zlepšující endotelovou dysfunkci jsou nezávislé na jejich hypolipidemickém účinku.

Studie si sice vybrala nemocné s vysokým rizikem pro aterosklerózu, u nichž je známo, že dochází k rozvoji aterosklerotických plátů velmi brzo a rychle, avšak tento fakt byl narušen tím, že většina nemocných již byla před zařazením do studie léčena statiny, a tudíž největší regrese aterosklerózy již mohla proběhnout před zahájením studijní terapie. Dalším faktorem může být také relativně krátká doba sledování (24 měsíců), za kterou se u nemocných s již proběhlou regresí aterosklerózy vlivem statinové léčby před zařazením do studie další regrese nestačila projevit.

Dalším úskalím studie ENHANCE může být i vlastní zobrazovací metoda ke zjištění relativně malých sklerotických změn ve stěnách arterií, tj. ultrasonografické měření IMT. Ve srovnání se studií ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression), která sledovala velmi podobnou populaci nemocných a která dokázala, že intenzivnější terapie 80 mg atorvastatinu byla účinnější na redukcii koncentrací cholesterolu a na regresí aterosklerózy, zjišťované pomocí měření IMT, ve srovnání s méně intenzivní terapií 40 mg simvastatinu; avšak vstupní

tloušťka IMT byla v této studii o řád vyšší ve srovnání se studií ENHANCE.⁽⁴⁾ Otázkou jistě je i to, zda měření IMT je spolehlivý ukazatel pro zjišťování aterosklerotických změn.⁽⁵⁾

V každém případě se domnívám, že tvrdit o ezetimibu, že není indikován ke snížení kardiovaskulárního rizika na podkladě výsledků studie ENHANCE, je předčasné a navíc není založené na žádných validních důkazech. Studie ENHANCE přinesla výsledky o výborné účinnosti kombinované terapie simvastatin + ezetimib na koncentrace plazmatických lipidů (i na koncentraci důležitého biomarkeru zánětu CRP) a výsledky o výborné snášenlivosti této léčby. Pozitivním výsledkem studie je fakt, že ve skupině s kombinovanou terapií nedošlo k významně vyšší progresi než ve skupině léčené monoterapií statinem. Zda tato kombinovaná hypolipidemická terapie povede i k redukcii kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti, je třeba vyčkat na výsledky dalších studií, konkrétně např. na studii IMPROVE IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), jejíž výsledky lze očekávat v roce 2012, a na studii SHARP (The Study of Heart and Renal Protection).

LITERATURA

1. Kastelein JP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43.
2. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ, et al. Simultaneous low LDL-cholesterol lowering and HDL-cholesterol elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:631–6.
3. Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in Ezetimibe? *N Engl J Med* 2008;358:1504–7.
4. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577–81.
5. De Groot E, van Leuven S, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2008; 5:280–8.

Došlo do redakce 20. 5. 2008

Přijato k otištění 12. 6. 2008