proLékaře.cz | 13.7.2025

Improve IT změní guidelines

J. Špinar[1,2], L. Špinarová[3], J. Vítovec[3]

[1] Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno
[2] Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně
[3] I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Předpoklad: Studie IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) hodnotila potenciální prospěch na snížení velkých kardiovaskulárních (KV) příhod při přidání ezetimibu vs placebo k léčbě 40 mg simvastatinu u nemocných s akutním koronárním syndromem a nízkou hladinou low-density cholesterolu (LDL-c) ≤ 125 mg/dl. *Metodika:* Primární smíšený cíl byl KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu (IM), rehospitalizace pro nestabilní anginu pectoris (NAP) a koronární revaskularizace po 30 dnech. Ve větvi se simvastatinem v monoterapii byl cílový LDL-c < 70 mg/dl. Předpokladem bylo, že ezetimib sníží LDL-c o dalších 15 mg/ml s efektem léčby kolem 8–9 %. Cílový počet příhod byl 5 250. *Výsledky:* Bylo zařazeno 18 144 nemocných s ST elevacemi IM (STEMI, n = 5 192) nebo nonST elevacemi IM či NAP (NAP/nonSTEMI, n = 12 952) od října 2005 do července 2010. Nejvíce (40 %) bylo zařazeno v západní Evropě a Severní Americe (38 %). Pacienti se STEMI byli mladší a bylo zde více nemocných bez předchozí léčby statiny. Pacienti s nonSTEMI/NAP měli častěji diabetes mellitus, hypertenzi a předchozí IM. Medián LDL-c při randomizaci byl 100 mg/dl u STEMI a 93 mg/dl u nonSTEMI/NAP. Primární cíl se vyskytl u 2 742 nemocných (34,7 %) na léčbě simvastatinem v monoterapii a u 2 572 nemocných (32,7 %) (p = 0,016) léčených kombinací. Na záchranu jednoho primárního cíle je třeba léčit 50 nemocných po dobu sedmi let. *Závěr:* Studie prokázala jasný prospěch z kombinační léčby simvastatinem a ezetimbem u nemocných po akutním koronárním syndromu a nízkým LDL-c.

Klíčová slova

simvastatin – ezetimib – cholesterol – akutní koronární syndrom

Improve IT will change guidelines

Abstract

Background: The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy Inter-national Trial (IMPROVE-IT) study is evaluating the potential benefit for reduction in major cardiovascular (CV) events of the addition of ezetimibe versus placebo to 40 mg/d of simvastatin therapy in patients who present with acute coronary syndromes and have low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≤ 125 mg/dL. *Methods:* The primary composite end point was CV death, nonfatal myocardial infarction (MI), nonfatal stroke, re-hospitalization for unstable angina (UA), and coronary revascularization (≥ 30 days postran-domization). The simvastatin monotherapy arm's LDL-C target was < 70 mg/dL. Ezetimibe was assumed to further lower LDL-C by 15 mg/dL and produce an estimated ~8% to 9% treatment effect. The targeted number of events was 5,250. *Results:* 18,144 patients were enrolled with either ST-segment elevation MI (STEMI, n = 5,192) or UA/non-ST-segment elevation MI (UA/NSTEMI, n = 12,952) from October 2005 to July 2010. Western Europe (40%) and North America (38%) were the leading enrolling regions. The STEMI cohort was younger and had a higher percentage of patients naive to lipid-lowering treatment compared to the UA/NSTEMI cohort. The UA/NSTEMI group had a higher prevalence of diabetes, hypertension, and prior MI. Median LDL-C at entry was 100 mg/dL for STEMI and 93 mg/dL for UA/NSTEMI patients. Primary endpoint occurred in 2,742 patients (34.7%) treated with simvastatin in monotherapy and in 2,572 patients (32.7%) (p = 0,016) treated with combination treatment. To avoid one primary outcome, treatment of 50 patients for seven years was necessary. *Conclusions:* The study has shown a clear benefit from combination treatment with simvas-tatin and ezetimibe in patients with acute coronary syndrome and low LDL-C.

Keywords

simvastatin – ezetimibe – cholesterol – acute coronary syndrome

Úvod

Ve dnech 15.–19. 11. 2014 se v Chicagu konal kongres Americké kardiologické společnosti (American Heart Association – AHA) a jedním z vrcholů byly dlouho očekávané výsledky studie IMPROVE-IT. Studie začala před osmi lety a Česká republika byla od začátku studie jednou z velmi aktivních zemí (371 zařazených nemocných). Studie měla potvrdit, že kombinační léčba dyslipidemie statinem (simvastatinem) a ezetimibem přináší další prospěch v sekundární prevenci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

Ještě než byla uvedena studie IMPROVE-IT, byly v International Journal of Cardiology Metabolic and Endocrine publikovány výsledky studie ZEUS: Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZEtimibe Ultrasound Study) [1].

Cílem studie ZEUS bylo prokázat, zda kombinace ezetimib a statin způsobí vetší regresi aterosklerotického plátu než statin samotný u pacientů po akutním koronárním syndromu. Jednalo se o prospektivní studii s opakovaným vyšetřením intrakoronárním ultrazvukem (IVUS) na neinfarktové tepně u 95 pacientů po akutní koronární příhodě. Padesát nemocných bylo randomizováno na kombinaci atorvastatin 20 mg/den a ezetimib 10 mg/den. Pětačtyřicet nemocných, kteří představovali kontrolní skupinu, bylo léčeno atorvastatinem 20 mg/den. Na začátku a po 24 týdnech byl hodnocen kvantitavní objem plátu pomocí IVUS. Primární cíl byla změna objemu plátu na neinfarktové tepně vyjádřená v procentech. LDL cholesterol (LDL-c) byl snížen o 49,8 %

proLékaře.cz | 13.7.2025

kombinací ezetimib/atorvastatin a o 34,6 % u nemocných léčených atorvastatinem v monoterapii. Signifikantní zmenšení objemu plátu bylo pozorováno v obou léčebných skupinách. Změna objemu plátu byla vetší na kombinaci ezetimib/atorvastatin než na samotném atorvastatinu (12,5 vs 7,6 %; p = 0,06), což ale nedosáhlo statistické významnosti. U 34 diabetiků byla regrese plátu signifikantně vyšší na kombinaci ezetimib/atorvastatin než na monoterapii statinem (13,9 vs 5,1 %; p = 0,04) a změna objemu plátu korelovala se snížením LDL-c. Studie ZEUS tedy naznačila jasný trend u všech nemocných a statistickou významnost u podskupiny diabetiků, což bylo velmi povzbudivé pro studii IMPROVE-IT.

Studie IMPROVE-IT byla prezentována v sekci HOT lines v pondělí 17. 11. 2014, přinesla vysoce pozitivní výsledky a byla současně publikována v American Heart Journal [2–5]. Protože veškeré výsledky hladin cholesterolu jsou uváděny v mg/dl, přinášíme na úvod převodní tabulku pro LDL-c (tab. 1). Převod jednotek se provádí cholesterol v mg/dl násobený 0,026 rovná se mmol/l, z mmol/l násobit 38,66 výsledek na mg/dl. Triglyceridy (TG) mg/dl násobit 0,0114 na výsledek v mmol/l a nazpět mmol/l násobit 87,5 na výsledek v mg/dl.

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

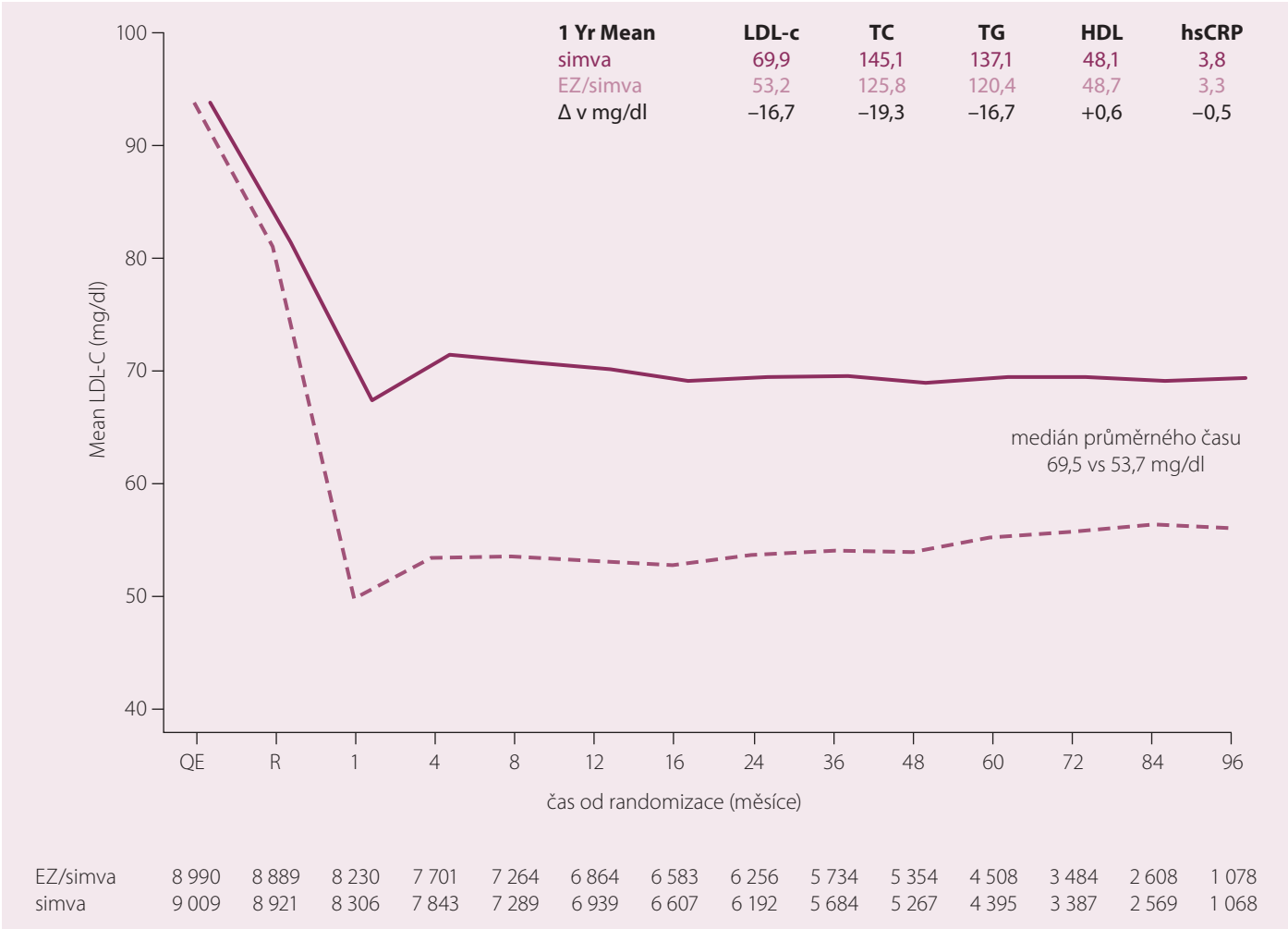
mg/dl	50	70	90	110	130	150	170	190	210	230
mmol/l	1,3	1,8	2,3	2,9	3,4	3,9	4,4	4,9	5,5	6,0

Tab. 2. Základní charakteristika souboru studie IMPROVE IT.

	Simvastatin (n = 9 077) %	EZ/Simva (n = 9 067) %
věk (roky)	64	64
ženy	24	25
diabetes mellitus	27	27
IM před vstupní příhodou	21	21
počet dní po AKS	5	5
koronarografie/PCI	88/70	88/70
LDL-c při vstupu (mg/dl)	95 (79/110)	95 (79/110)

Metodika

Studie sledovala 18 144 pacientů, kteří měli vysoké riziko koronárního syndromu, ve 1 158 centrech v 39 zemích. Tito pacienti jsou



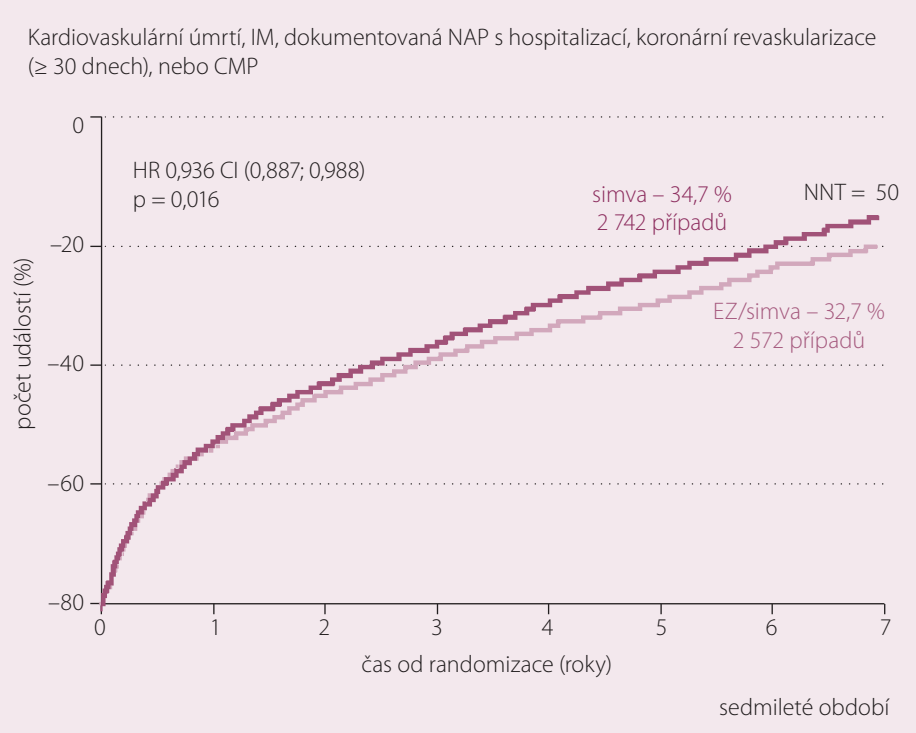
Obr. 1. Pokles LDL cholesterolu a dalších lipidových parametrů v průběhu studie IMPROVE-IT.

proLékaře.cz | 13.7.2025

v současné době léčeni statiny a je třeba snížit jejich hladinu LDL-c, protože stále trvá riziko KV příhod. Studie IMPROVE-IT byla designována tak, aby odpověděla na otázku, zda další snížení hladiny LDL-c z 70 mg/dl pomocí přidání ezetimibu k léčbě statinem dále sníží KV riziko.

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

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



Obr. 2. Pokles primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po více jak třech dnech.

Vstupní kritéria:

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

Vylučovací kritéria:

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

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

Výsledky

Základní charakteristiku souboru ukazuje tab. 2. Na obr. 1 je pokles LDL-c a dalších lipidových parametrů v průběhu studie IMPROVE-IT, obr. 2 ukazuje pokles primárního cíle – KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po více než třech dnech. Obr. 3 ukazuje rozdělení primárního cíle na jednotlivé příhody a obr. 4 nejvýznamnější podskupiny.

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

Diskuze

Ezetimib v kombinaci se simvastatinem ve srovnání se simvastatinem samotným snížil kardiovaskulární riziko primárního cíle – KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a KV revaskularizace po 30. dnu o 6,4 % u nemocných po akutním koronárním syndromu. Samotné srdeční příhody byly sníženy o 13 % a cévní mozkové příhody o 20 %. Úmrtí z KV příčiny se nelišilo v obou skupinách. Průměrná doba sledování byla šest let, nejdelší doba sledování 8,5 let. Průměrně dva pacienti ze 100 byli kombinovanou léčbou ochráněni před KV příhodou za sedm let (Number Needed to Treat (NNT) = 50).

Pokud srovnáme hladiny LDL-c v obou léčených ramenech (střední hladina LDL-c 53 mg/dl při kombinaci léčby vs 70 mg/dl u monoterapie), snížila kombinační léčba relativní riziko o 6,4 %, a tím IMPROVE-IT potvrdila léčebný efekt, který již dříve ukázaly studie se statiny. Pro LDL-c platí, „čím nižší, tím lepší".

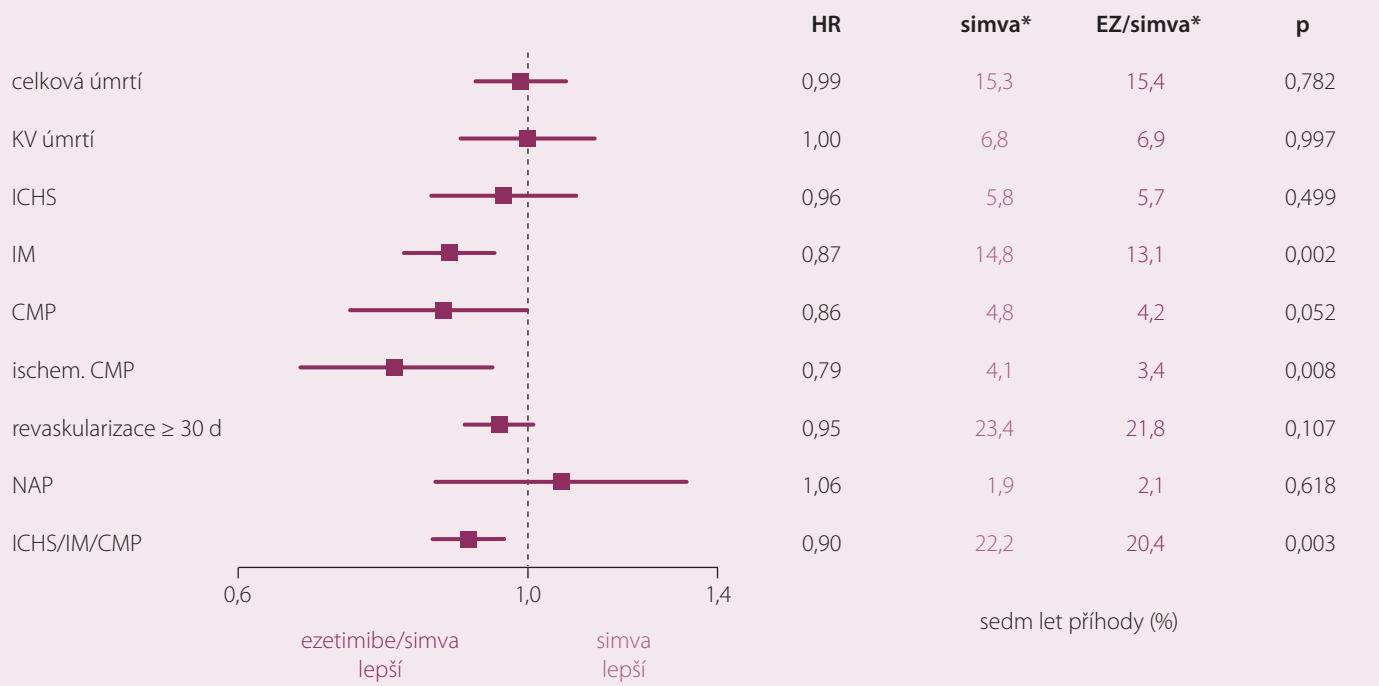
Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl výrazný rozdíl mezi léčebnými skupinami, a to včetně myopatie, rhabdomyolýzy, nežádoucích účinků týkajících se žlučníku, zvýšení jaterních transamináz na více než trojnásobek a karcinomů. Bezpečnostní údaje ze studie IMPROVE-IT potvrzují bezpečnostní data získaná z předregistračních sledování.

Závěr

Studie IMPROVE-IT prokázala, že přidání ezetimibu ke statinu:

- snižuje nadále LDL-c, a to vede ke snížení KV příhod,
- čím nižší cholesterol, tím méně KV příhod,
- podávání ezetimibu není provázeno nežádoucími účinky.

proLékaře.cz | 13.7.2025

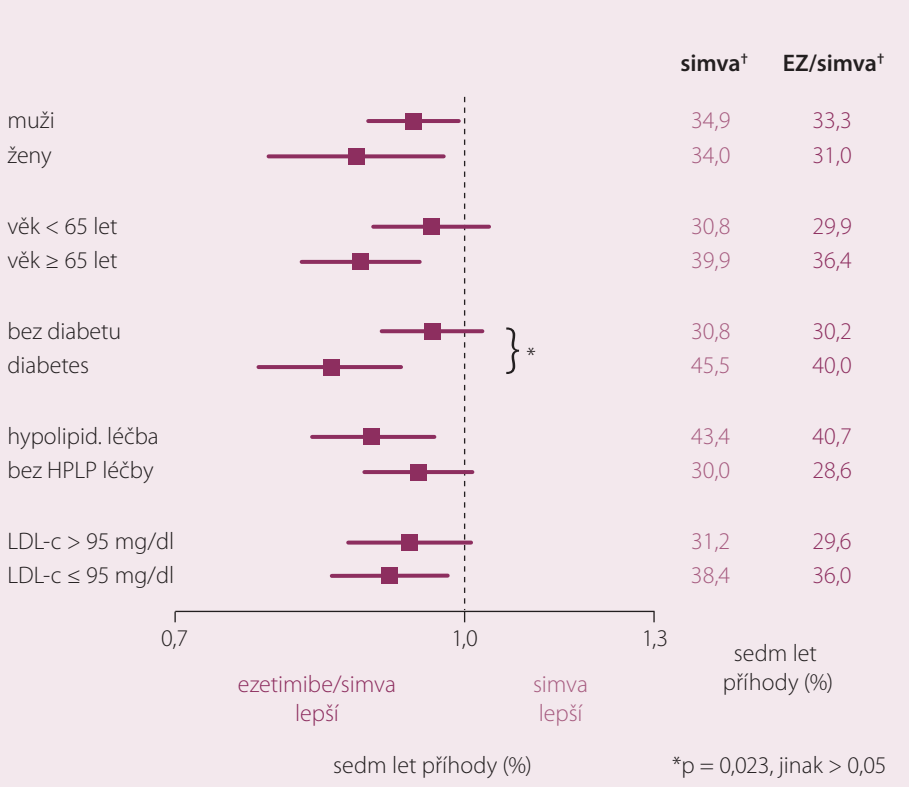


Obr. 3. Rozdělení primárního cíle na jednotlivé příhody.

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

Poděkování

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).



Obr. 4. Nejvýznamnější podskupiny.

Literatura

1. Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZEtimibe Ultrasound Study). IJC Metabolic and Endocrine 2014; 3: 8–13. doi: 10.1016/j.ijcme.2014.03.001.

2. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simva-statin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008; 156: 826–832. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.023.

3. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP et al. An update on the IMPro-ved reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am Heart J 2010; 159: 705–709. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.004.

4. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL et al. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. Eur Heart J 2014; 35: 1996–2000. doi: 10.1093/eurheartj/ehu228.

5. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. Am Heart J 2014; 168: 205–212. doi: 10.1016/j.ahj.2014.05.004.

Doručeno do redakce: 1. 12. 2014
Přijato po recenzi: 5. 12. 2014

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
jspinar@fnbrno.cz