proLékaře.cz | 31.7.2025

Studie IMPROVE-IT u pacientů s diabetes mellitus

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

Studie IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) hodnotila možný prospěch na snížení velkých kardiovaskulárních příhod při přidání ezetimibu vs. placebo k léčbě 40 mg simvastatinu (resp. 80 mg) u nemocných s akutním koronárním syndromem a nízkou hladinou LDL cholesterolu ≤ 125 mg/dl. Bylo zařazeno 18 144 nemocných s ST elevacemi IM (n = 5 192) nebo non-ST elevacemi IM či NAP (n = 12 952). 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. Pacienti léčení simvastatinem plus ezetimibem vs. pacienti léčení simvastatinem plus placebo měli o 6,4 % nižší kombinovaný cíl kardivaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po 30 dnech. Průměrně dva pacienti ze 100 předešli kardiovaskulární příhodě za sedm let (Number Needed to Treat (NNT) = 50/7 let). Na Evropském kardiologickém sjezdu v Londýně 2015 byly předneseny výsledky subanalýzy studie IMPROVE-IT u 4 933 (27 %) diabetiků, kteří byli léčeni stejným režimem. Diabetici byli mírně starší, častěji ženy, méně často kuřáci. Výchozí hladiny lipidů ani pokles lipidů se statisticky významně nelišily. Důležité ale bylo ovlivnění infarktů myokardu a ischemických cévních příhod, které se vyskytly – infarkt myokardu (hodnoty udány v %/7 let) – u nediabetiků 12,7 (S) vs. 12,0 (S/E) a u diabetiků 20,8 (S) vs. 16,4 (S/E), p = 0,002 a pro ischemickou cévní mozkovou příhodu nediabetici 3,4 (S) vs. 3,2 (S/E) a diabetici 6,5 (S) vs. 3,8 (S/E) p = 0,031. *Závěr:* Pacienti diabetici mají z přidání ezetimibu ke statinu ještě větší prospěch než nediabetici a tento prospěch není vysvětlitelný změnami lipidogramu.

Klíčová slova

akutní koronární syndrom – LDL cholesterol – kombinační léčba – ezetimib – diabetes mellitus

IMPROVE-IT studies in patients with diabetes mellitus

Abstract

The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) is evaluating the potential benefit for reduction of major cardiovascular events from the addition of ezetimibe vs. placebo to 40 mg/d of simvastatin therapy in patients who present with acute coronary syndromes and have low-density lipoprotein cholesterol ≤ 125 mg/dL. 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). 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. Compared to patients with coronary heart disease given the drug simvastatin plus a placebo, those given both simvastatin and the non-statin drug, ezetimibe, had a 6.4 percent lower combined risk of subsequent heart attack, stroke, cardiovascular death, rehospitalisation for unstable angina and procedures to restore blood flow to the heart. Heart attacks alone were reduced by 13%, and non-fatal stroke by 20%. Deaths from cardiovascular disease were statistically the same in both groups. Approximately two patients out of every 100 patients treated for seven years avoided a heart attack or stroke. (Number Needed to Treat (NNT) = 50/7 years). The results of sub analysis of the IMPROVE IT study with diabetics n = 4.933 (27%) were presented on European Cardiology Congress in London 2015 Diabetics were older, more frequently female and less frequently smoker. The baseline lipid values and the changes did not differ. The most important finding was the effect on myocardial infarction and on ischemic stroke (values in %/7years). Myocardial infarction appeared in nodiabetics in 12.7 (S) vs. 12.0 (S/E) and in u diabetics 20.8 (S) vs. 16.4 (/E), p = 0.002 and for ischemic stroke nondiabetics 3.4 (S) vs. 3.2 (S/E) and diabetics 6.5 (S) vs. 3.8 (S/E) p = 0.031. *Conclusion:* Patients with diabetes mellitus have a higher profit from adding ezetimibe to statin and this effect is not explainable by lipid changes.

Keywords

acute coronary syndrome – LDL cholesterol – combination therapy – ezetimibe – diabetes mellitus

Úvod

Na kongresu AHA (American Heart Association) v listopadu 2014 byly jedním z vrcholů dlouho očekávané výsledky studie IMPROVE-IT. Studie začala před osmi lety a ČR 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.

Design studie IMPROVE-IT byl publikován v American Heart Journal a výsledky v New England Journal of Medicine [1]. Současně s publikací vyšel hezký editorial „Potvrzeno, čím níže, tím lépe" [2].

Studie sledovala 18 144 pacientů, kteří měli vysoké riziko koronárního syndromu ve 1 158 centrech v 39 zemích. Tito pacienti jsou v současné době léčeni statiny a je třeba

proLékaře.cz | 31.7.2025

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

Parametr	Nediabetici (n = 13 202)	Diabetici (n = 4 933)
věk (roky)	64	65
ženské pohlaví (%)	23	29
BMI (kg/m²)	27	29
ASA před příhodou (%)	38	54
hypertenze (%)	55	78
kuřák (%)	36	24

Tab. 2. Lipidové a jiné biochemické parametry.

Parametr	Nediabetici (n = 13 202)	Diabetici (n = 4 933)
LDL-c (mmol/l)	2,5	2,3
HDL-c (mmol/l)	1,1	1,0
triglyceridy (mmol/l)	1,3	1,5
vysoce senzitivní CRP (mg/l)	5,0	5,6
kreatinová clearance (ml/mim)	84	86

snížit jejich hladinu LDL cholesterolu (LDL-c), protože stále trvá riziko kardiovaskulárních (KV) příhod. Nemocní byli randomizováni na léčbu 40 mg simvastatinu (S) nebo na kombinaci 40 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu (S/E). Primárním cílem byla KV úmrtnost, nefatální infarkt myokardu (IM), hospitalizace pro anginu pectoris (AP), koronární revaskularizace po více než 30 dnech a/nebo cévní mozková příhoda (CMP).

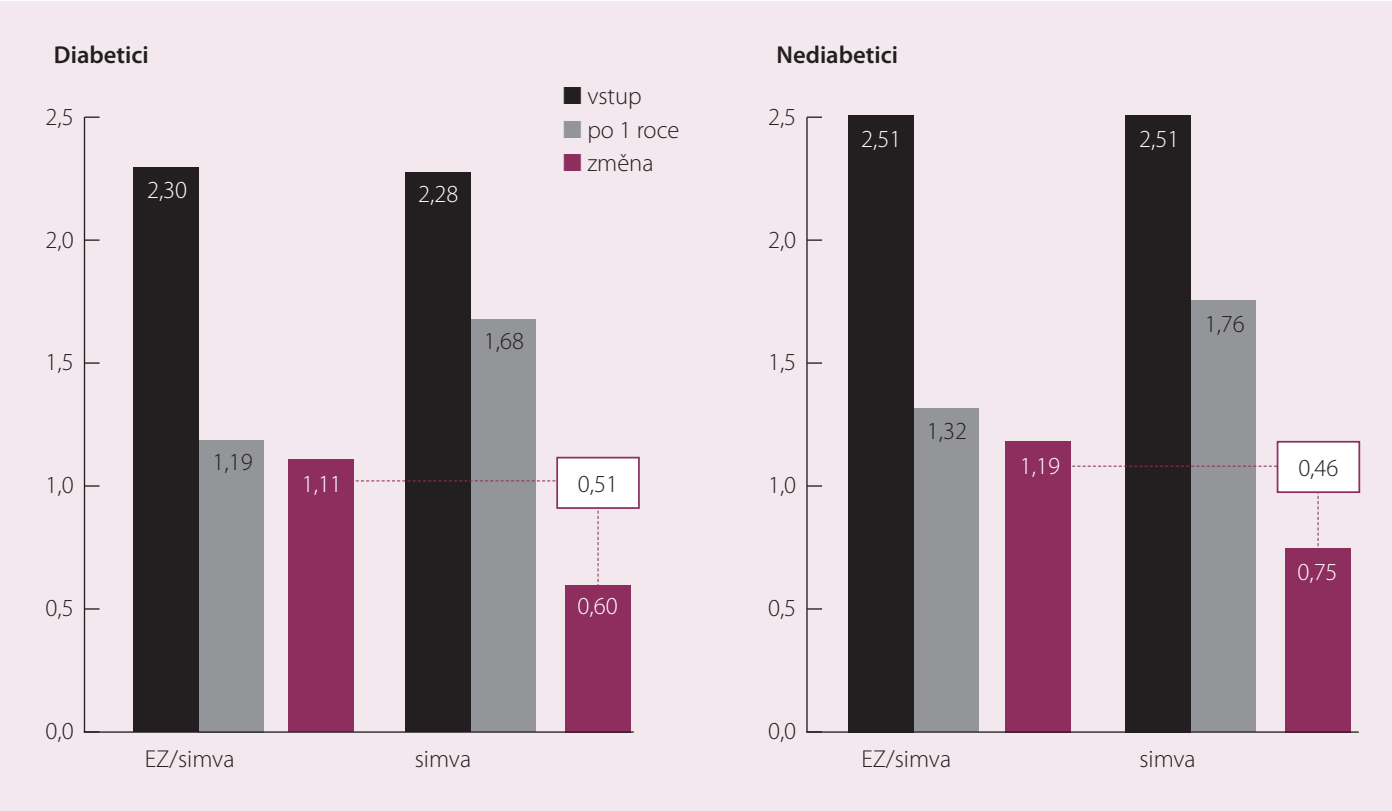
Ezetimib v kombinaci se simvastatinem ve srovnání se simvastatinem samotným snížil KV riziko primárního cíle – KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP, hospitalizace pro nestabilní AP a KV revaskularizace po 30 dnech o 6,4 %. Samotné srdeční příhody byly sníženy o 13 % a CMP o 20 %. Úmrtí z KV příčiny se nelišilo v obou skupinách. Průměrná doba sledování byla šest let, nejdelší doba sledování 8,5 roku. Průměrně dva pacienti ze 100 byli kombinovanou léčbou ochráněni před KV příhodu za 7 let (Number Needed to Treat – NNT = 50) [3].

Na Evropském kongresu v Londýně v srpnu 2015 byly předneseny výsledky subanalýzy u diabetiků [4].

Výsledky

Z celkového počtu zařazených nemocných bylo 4 933 (27 %) diabetiků, kdy diagnóza musela být stanovena před zařazením do studie a/nebo nemocní museli mít glykemii nalačno > 7,0 mmol/l. Základní charakteristiku diabetiků a nediabetiků ukazuje tab. 1. Lipidové a jiné biochemické parametry ukazuje tab. 2.

Průměrný LDL-c byl o 0,2 mmol/l nižší mezi diabetiky (2,3 vs. 2,5 mmol/l; p < 0,001). Po dvanácti měsících byla průměrná změna LDL-c –0,6 mmol/l na placebu/simvastatin a –1,0 mmol/l na ezetimib/simvastatin u diabetiků, zatímco u nediabetiků –0,7 mmol/l na placebo/simavastatin a –1,1 mmol/l na eze-



Obr. 1. Hodnoty LDL cholesterolu při přijetí a po roce.

proLékaře.cz | 31.7.2025

timib/placebo u nediabetiků (graf 1). Diabetici dostávající ezetimib/simvastatin měli 14% relativní snížení rizika (5,5 % absolutní snížení rizika; NNT = 18) oproti placebo/simvastatin pro primární cíl (HR 0,85; 95% CI 0,78–0,94) ve srovnání s 2% snížením relativního rizika u nediabetiků (HR 0,98; 95% CI 0,98–1,04; p = 0,23) (graf 2). U diabetiků byl tento výrazný efekt na primární cíl dán především snížením infarktu myokardu (24 %, NNT = 23), ischemické cévní mozkové příhody (39 %, NNT = 38) a urgentní revaskularizace (24 %, NNT = 31) (tab. 3). Nebyl nalezen rozdíl v bezpečnostních parametrech (funkce jater, hospitalizace, rabdomyolýza či malignita) (tab. 4).

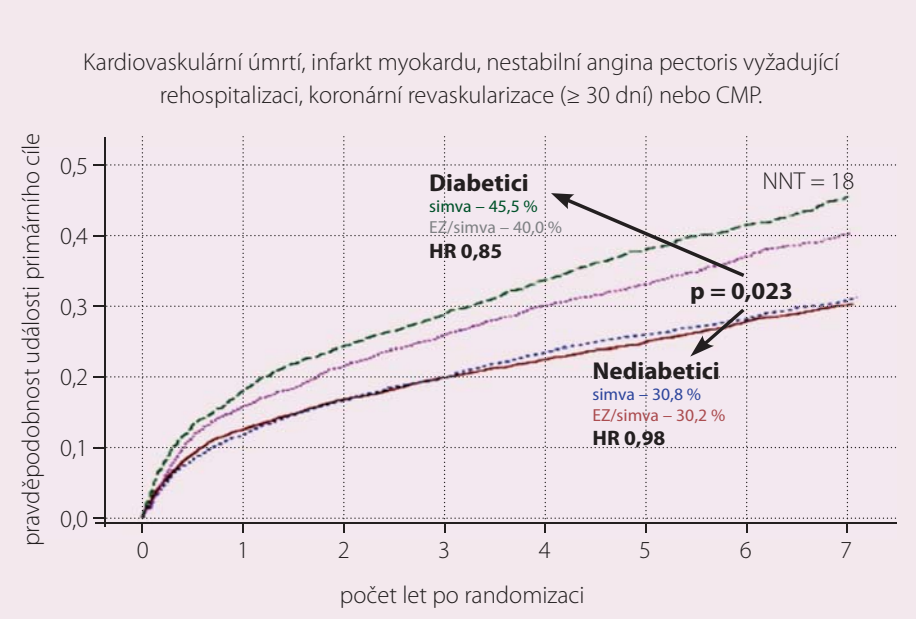
Diskuze

Subanalýza diabetiků ve studii IMPROVE-IT přinesla některé zajímavé poznatky. Především vysoký počet diabetiků (27 %) ukazuje, jak významným rizikovým faktorem je diabetes mellitus. Dalším zajímavým poznatkem je, že diabetici byli v průměru o jeden rok starší než nediabetici, což samozřejmě nemůže vést k mylnému závěru, že diabetici mají koronární příhodu později než nediabetici, ale ke správné interpretaci, že výskyt diabetes mellitus stoupá s věkem, a tedy ve vyšších věkových skupinách se budeme s diabetem setkávat častěji i u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Diabetici byli taktéž obéznější a byli častěji již po předchozí revaskularizaci. Možná lehce překvapující bylo zjištění, že lipidové spektrum diabetiků a nediabetiků nemělo výrazné odlišnosti, nediabetici měli dokonce lehce vyšší LDL-c, vysvětlení je zřejmě v tom, že před zařazením do studie bylo léčeno statinem 47 % diabetiků , ale pouze 30 % nediabetiků. Triglyceridy byly lehce vyšší u diabetiků, což odpovídá diabetické dyslipidemii, podobně jako vysoce senzitivní CRP.

Pokles LDL-c u diabetiků a nediabetiků byl velmi podobný a nebyl nalezen zásadní rozdíl, podobně ani změny HDL-c, triglyceridů či CRP nebyly příliš rozdílné.

Významný statistický rozdíl byl ale v primárním cíli, což bylo KV úmrtí, IM, hospitalizace pro nestabilní AP nebo CMP. A tento primární cíl byl především ovlivněn výrazným snížením IM a ischemických CMP, v obou případech statistická významnost byla p = 0,03.

Můžeme tedy konstatovat, že změny lipidového spektra nevysvětlují větší efekt kombinační léčby u diabetiků než u nediabetiků na KV příhody.



Graf 2. Primární cíl ve studii IMPROVE-IT u diabetiků.

Tab. 3. Jednotlivé kardiovaskulární cíle ve studii IMPROVE-IT u diabetiků.

		HR	simva*	EZ/simva*	P_{int}
celková mortalita	Ne DM	0,98	12,9	12,6	0,84
	DM	1,00	21,8	23,5	
kardiovaskulární mortalita	Ne DM	1,03	5,3	5,3	0,57
	DM	0,96	11,2	11,7	
úmrtí na ICHS	Ne DM	1,00	4,3	4,2	0,45
	DM	0,91	10,1	10,1	
infarkt myokardu	Ne DM	0,93	12,7	12,0	0,028
	DM	0,76	20,8	16,4	
CMP	Ne DM	0,93	4,0	3,8	0,15
	DM	0,73	7,1	5,3	
ischemická CMP	Ne DM	0,91	3,4	3,2	0,031
	DM	0,61	6,5	3,8	
koronární revaskularizace ≥ 30 dní	Ne DM	0,96	21,5	20,6	0,51
	DM	0,92	29,1	25,4	
nestabilní angina pectoris	Ne DM	1,07	1,6	1,8	0,94
	DM	1,04	2,7	2,8	
kardiovaskulární úmrtí/IM/CMP	Ne DM	0,96	18,0	17,2	0,016
	DM	0,80	29,9	25,3	

*7 let příhody (%)

Velmi důležitý byl bezpečnostní profil, který byl stejný u diabetiků a nediabetiků a nebyl popsán žádný významnější nežádoucí účinek léčby ezetimibem. Všechna tato fakta ještě podtrhují význam intenzivní kontroly lipidového spektra u diabetiků.

Závěr

Studie IMPROVE-IT potvrdila, že přidání ezetimibu ke statinu zlepšuje prognózu u diabetiků s vynikajícím bezpečnostním profilem a potvrzuje teorii, že intenzivní kombinační hypolipidemická léčba u diabetiků vede ke zlepšení

proLékaře.cz | 31.7.2025

Tab. 4. Bezpečnostní cíle ve studii IMPROVE-IT u diabetiků.

Nebyl rozdíl v bezpečnostním profilu ezetimibu při stratifikaci podle přítomnosti diabetes mellitus (DM).

		simva (n = 9 077)	**EZ/simva** (n = 9 067)	P_{int}
ALT a/nebo AST > 3x ULN	Ne DM	2,3	2,3	0,36
	DM	2,3	2,9	
cholecystektomie	Ne DM	1,4	1,3	0,94
	DM	1,8	1,8	
žlučníkové obtíže	Ne DM	3,3	2,8	0,76
	DM	4,3	3,9	
rabdomyolýza	Ne DM	0,1	0,1	0,69
	DM	0,4	0,3	
rabdo, myopathie, myalgie s CK > 5× ULN	Ne DM	0,6	0,6	0,64
	DM	0,8	0,7	
hemoragická CMP stroke	Ne DM	0,5	0,5	0,092
	DM	0,4	0,9	
rakovina	Ne DM	8,2	8,3	0,96
	DM	7,6	8,0	

KV prognózy. Dosažené cílové hodnoty LDL kolem 1,4 mmol/l na kombinační léčbě byly spojeny s mnohem lepší prognózou nemocných než cílové hodnoty kolem 1,8 mmol/l na samotném simvastatinu. Tyto výsledky by měly přispět k přepracování doporučení pro léčbu dyslipidemie u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční.

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).

Literatura

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. The IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 387–397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.

2. Jarcho JA, Keaney JF. Proof That Lower Is Better – LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. N Engl J Med 20015; 372: 2448–2450. doi: 10.1056/NEJMe1507041.

3. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Improve-IT změní guidelines. Kardiol Rev Int Med 2014; 16: 71–74.

4. Giugliano RP, Canon CP, Blazing MA et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in partients with vs. without diabetes: the IPMROVE-IT Trial. Eur Heart J. In press 2015.

Doručeno do redakce: 31. 8. 2015
Přijato po recenzi: 15. 9. 2015

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