

Χοληστερόλη: Όσο πιο Χαμηλά Τόσο πιο Καλά; Ενδείξεις και «Αποδείξεις»

ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΤΕΛΛΟΣ

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος,
Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Είναι δυνατό μια δομική ουσία του ανθρώπινου οργανισμού, απαραίτητη για τη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών, του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος, καθώς και για τη σύνθεση των ορμονών, να μειωθεί απεριόριστα προς όφελος των ασθενών και χωρίς σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις; Η θεωρία του «the lower the better» για τις τιμές της χοληστερόλης, όπως και οι θεραπευτικοί «στόχοι» των τιμών της LDL-χοληστερόλης απεργήθησαν στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA), λόγω έλλειψης ενδείξεων (evidence) για την ορθότητά τους, ενώ υπήρξαν μέχρι σήμερα πολλές ενδείξεις για το αντίθετο.¹ Η θεωρία υποστηρίζεται και πάλι από ορισμένους συγγραφείς μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης IMPROVE-IT, φθάνοντας μάλιστα κάποιοι να θεωρούν αυτά τα αποτελέσματα απόδειξη (proof) του «όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα».^{2,3} Ταυτόχρονα, με επίκληση των αποτελεσμάτων της IMPROVE-IT, μια νέα ομάδα ισχυρών φαρμάκων για την μείωση της χοληστερόλης (PCSK9 inhibitors) εγκρίθηκε με συνοπτικές διαδικασίες (fast track), πριν την ολοκλήρωση των κλινικών τους μελετών, με μόνο κριτήριο τη δραστική μείωση των τιμών της χοληστερόλης.⁴

Χοληστερόλη και «Evidence Based Medicine»

Για να στηριχθεί μια θεραπεία, πόσο μάλλον μια τόσο ακραία θεωρία, όπως η «the lower the better» για τις τιμές της χοληστερόλης, η σύγχρονη ιατρική που βασίζεται σε ενδείξεις, «evidence based medicine», απαιτεί τη διενέργεια τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών κλινικών μελετών. Η χρηματοδότηση αυτών των μελετών γίνεται κατά κανόνα από την ιατρική βιομηχανία, με την οποία συχνά οι ερευνητές έχουν οικονομικούς δεσμούς. Οι ίδιοι ή και ισχυρότεροι οικονομικοί δεσμοί της βιομηχανίας υπάρχουν και με τα ιατρικά περιοδικά και τις συντακτικές επιτροπές των κατευθυντήριων οδηγιών (guidelines). Επομένως, θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί και επιφυλακτικοί στα αποτελέσματα κάθε νέας μελέτης και στον τρόπο που παρουσιάζονται από ομιλητές και συγγραφείς με οικονομική εξάρτηση από την βιομηχανία, οι οποίοι συχνά αναφέρονται ως διαμορφωτές της γνώμης των γιατρών (Key Opinion Leaders, KOLs).⁵ Από την άλλη βέβαια, θα πρέπει να αναζητούμε τη νέα γνώση, να είμαστε ανοικτοί στην πραγματική καινοτομία και να μη θεωρούμε εκ προοιμίου κάθε νέα μελέτη ή θεραπεία ασήμαντη ή κατευθυνόμενη. Ας δούμε λοιπόν τα μέχρι σήμερα δεδομένα σχετικά με τη θεωρία του «the lower the better» για τη χοληστερόλη:

1. Η συμβολή της υπερχοληστερολαιμίας στο «συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο» ενός ατόμου είναι μικρότερη από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η έλλειψη σωματικής άσκησης.

Λέξεις Ευρετηρίου:

The lower the better, Ezetimibe, IMPROVE-IT, PCSK9 inhibitors

Χρήστος Ντέλλος

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά,
Αφεντούλη και Ζαννή, 185 36 Πειραιάς
Τηλ: +30 210 4592965
Κιν.: 693 2427790
Email: glaz35@hotmail.com

Οι πίνακες των «scores» στις κατευθυντήριες οδηγίες δείχνουν πως τιμές ολικής χοληστερόλης μέχρι και 310mg/ml δεν αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο όταν δε συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες. Επίσης, στο γενικό πληθυσμό χωρίς καρδιοαγγειακή νόσο ή διαβήτη, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν την ίδια ή και καλύτερη επιβίωση στα άτομα με αυξημένες τιμές χοληστερόλης συγκριτικά με εκείνα με τις θεωρούμενες «φυσιολογικές τιμές», ενώ ιδιαίτερα χαμηλές τιμές LDL-χοληστερόλης συσχετίζονται μακροχρόνια με αυξημένη επίπτωση καρκίνου.^{6,7}

2. Η μείωση της χοληστερόλης με στατίνες σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και ιδιαίτερα στη δευτερογενή πρόληψη μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο συνοδεύεται από σημαντική μείωση της θνητότητας και νοσηρότητας. Οι αντιφλεγμονώδεις και «πλειοτροπικές» δράσεις των στατινών στο ενδοθήλιο των αθηρωματικών αγγείων φαίνεται να είναι σημαντικότερος μηχανισμός ευεργετικής δράσης από αυτή καθαυτή τη μείωση των τιμών της χοληστερόλης.
3. Η περαιτέρω μείωση των τιμών της LDL-χοληστερόλης με την προσθήκη στη θεραπεία με στατίνες άλλων φαρμάκων, όπως οι φιμπράτες, η νιασίνη και οι CETP inhibitors, σε μια σειρά μελετών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, απέτυχε να δείξει περαιτέρω όφελος, ενώ αύξησε τον κίνδυνο παρενεργειών.^{8,9}
4. Η εξετιμίμη επίσης, στα 12 χρόνια της κυκλοφορίας της, δεν κατάφερε να δείξει κλινικό όφελος από την περαιτέρω μείωση των τιμών της χοληστερόλης σε συγχρόνηση με στατίνες. Δύο μεγάλες μελέτες, η ENHANCE και η ARBITER-6 είχαν αρνητικά αποτελέσματα.^{10,11}
5. Η πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη IMPROVE-IT είναι η πρώτη έστω και ασθενής ένδειξη περαιτέρω θεραπευτικής δράσης με την προσθήκη άλλου φαρμάκου σε αγωγή με στατίνη. Ο συνδυασμός εξετιμίμης-σιμβαστατίνης σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έδειξε να μειώνει κατά 2% τον απόλυτο κίνδυνο ενός νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε σχέση με την αγωγή μόνο με σιμβαστατίνη, (όφελος για 2 στους 100 ασθενείς σε θεραπεία 7 ετών), δεν έδειξε όμως μείωση της θνητότητας, που αποτελεί το σκληρό καταληκτικό σημείο κάθε κλινικής μελέτης. Πρόσφατη μάλιστα μετα-ανάλυση που ανακοινώθηκε στο Πανευρωπαϊκό Καρδιολογικό Συνέδριο 2015 διαπιστώνει πως τα θετικά ευρήματα της μελέτης περιορίζονται μόνο στους διαβητικούς ασθενείς.¹²

Έχουμε λοιπόν μέχρι σήμερα μια σειρά κλινικών μελετών που δεν υποστηρίζουν τη θεωρία του «the

lower the better» για τις τιμές της LDL-χοληστερόλης, ακόμα και σε ασθενείς ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου. Η IMPROVE-IT είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει ότι σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (συνήθως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου) η προσθήκη εξετιμίμης σε σιμβαστατίνη μπορεί να προσφέρει κάποιο περαιτέρω όφελος. Αυτό όμως θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και με το συνδυασμό εξετιμίμης με τις ισχυρότερες στατίνες (ατορβαστατίνη και ροσουβαστατίνη), που ενδείκνυνται σε αυτή την κατηγορία ασθενών και έχουν δείξει ανωτερότητα σε σχέση με τη σιμβαστατίνη, αλλά και το συνδυασμό σιμβαστατίνης-εξετιμίμης. Ακόμα και τότε, αυτό θα αφορά ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και όχι τις άλλες ομάδες ασθενών που λαμβάνουν στατίνες.¹³

Η χοληστερόλη δεν είναι τοξική ουσία, ούτε κατασκευαστικό λάθος του ανθρώπινου οργανισμού για να ισχύει το «όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα». Σε μια χώρα καπνιστών, παχυσάρκων, σε κακή φυσική κατάσταση και σε δεινή οικονομική θέση πολιτών όπως είναι η δική μας, είναι παράλογο η έμφαση να δίνεται σε αυθαίρετους «στόχους» της LDL-χοληστερόλης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη. Οι μελέτες συνεκτιμώνται ως «ενδείξεις» και όχι ως «αποδείξεις» και δεν αγνοούνται οι προηγούμενες με την εμφάνιση μιας νέας.

Πόσο ασφαλής είναι η μείωση των τιμών της χοληστερόλης;

Οι παρενέργειες των στατινών είναι δοσοεξαρτώμενες και υπάρχουν προειδοποιήσεις για τους κινδύνους των υψηλών δόσεων που δίδονται για την επιτυχία των «στόχων» μείωσης των τιμών της LDL-χοληστερόλης.^{14,15} Οι κλινικές μελέτες συχνά υποτιμούν ή δεν έχουν τον απαιτούμενο σχεδιασμό για την εκτίμηση των παρενεργειών, ενώ υπάρχει σοβαρό πρόβλημα διαφάνειας και πρόσβασης στα δεδομένα των μελετών από ανεξάρτητους ερευνη-

τές.^{16,17} Αυτή καθεαυτή η μείωση της χοληστερόλης όμως με οποιοδήποτε φάρμακο προστεθεί στις στατίνες αυξάνει τον κίνδυνο παρενεργειών. Πρόσφατη μελέτη δείχνει τετραπλάσιο κίνδυνο οξείας απώλειας μνήμης στην έναρξη θεραπείας με στατίνες, αλλά και με κάθε άλλο φάρμακο μείωσης της χοληστερόλης.¹⁸ Είναι άλλωστε γνωστή η αξία της χοληστερόλης στη λειτουργία του εγκεφάλου και των κυττάρων του νευρικού συστήματος, ενώ υπάρχουν προειδοποιήσεις από το FDA για τις νοητικές διαταραχές που μπορούν να προκληθούν με τη χρήση στατινών.¹⁹ Σημαντικές μελέτες επίσης δείχνουν εκτός από τις γνωστές παρενέργειες από το μυϊκό σύστημα και σημαντική μείωση της ικανότητας για άσκηση, αλλά και μείωση του αναμενόμενου από αυτήν οφέλους των ασθενών σε αγωγή με στατίνες.^{20,21,22}

Συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος ή «τιμή στόχος» χοληστερόλης;

Δεν υπάρχει αμφιβολία πως ο ασθενής πρέπει να εξετάζεται ως σύνολο και όχι ως επί μέρους εργαστηριακές εξετάσεις. Οι τιμές «στόχοι» της LDL-χοληστερόλης είναι αυθαίρετες, ενώ αγνοείται η σημαντικότερη αξία της HDL-χοληστερόλης και του αθηρωματικού δείκτη κάθε ασθενούς. Ο περιβόητος «υπολειπόμενος κίνδυνος» πρέπει να αναζητηθεί σε άλλους παράγοντες, όπως η καθιστική ζωή και οι κοινωνικές και ψυχολογικές συνθήκες και όχι στη μέχρι εξαφανίσεως μείωση της LDL-χοληστερόλης. Στην Ολλανδία και σε άλλες χώρες της βόρειας Ευρώπης οι οδηγίες (guidelines) για τα κριτήρια χορήγησης στατινών δεν τηρούνται στις περισσότερες περιπτώσεις, καθώς γιατροί και ασθενείς είναι ιδιαίτερα φειδωλοί στη χρήση τους, δίνοντας έμφαση στην αλλαγή του τρόπου ζωής.²³ Σε μια χώρα καπνιστών, παχυσάρκων, σε κακή φυσική κατάσταση και σε δεινή οικονομική θέση πολιτών όπως είναι η δική μας, είναι παράλογο η έμφαση να δίνεται σε αυθαίρετους «στόχους» της LDL-χοληστερόλης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη.

Νέα ισχυρά φάρμακα-PCSK9 inhibitors

Η αγωνία για τη μελέτη IMPROVE-IT, που παρέτεινε επί 7ετία τη διάρκειά της μέχρι να εμφανίσει κάποιο

στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στη νοσηρότητα αλλά όχι στη θνητότητα, δεν ήταν τόσο για την εξετιμίμπη, που κατάφερε να έχει στα 12 χρόνια κυκλοφορίας της μεγάλη εμπορική επιτυχία, παρά τις προηγηθείσες δυο αρνητικές μεγάλες κλινικές μελέτες. Άλλωστε σύντομα λήγει η πατέντα της και η τιμή της θα μειωθεί δραστικά. Το ζητούμενο ήταν να βρεθεί έστω και μια μικρή ένδειξη που θα ξαναέφερνε στο προσκήνιο τη θεωρία του «the lower the better» και θα έδινε κάποια δικαιολογία για την έγκριση των νέων ισχυρών φαρμάκων για τη μείωση της χοληστερόλης (PCSK9 inhibitors), πριν την ολοκλήρωση των κλινικών τους μελετών, που υπολογίζεται στο τέλος του 2017. Ήδη με διαδικασίες «fast track» τα δυο νέα φάρμακα (evolocumab και alirocumab) εγκρίθηκαν σε Αμερική και Ευρώπη, με μόνο κριτήριο τη δραστική μείωση της LDL-χοληστερόλης, χωρίς να γνωρίζουμε ακόμα το κλινικό όφελος και τις πιθανές παρενέργειες.

Η έγκριση φαρμάκων και γενικά μιας θεραπείας με συνοπτικές διαδικασίες (fast track) δικαιολογείται μόνο όταν αφορά «τη θεραπεία μιας σοβαρής απειλητικής για τη ζωή κατάστασης και συμπληρώνει μια ακάλυπτη ιατρική ανάγκη».²⁴ Πέρα από την αμφισβήτηση του αν σε αυτή την περίπτωση συντρέχουν οι παραπάνω προϋποθέσεις, ένα τεράστιο θέμα που προέκυψε είναι το κόστος των νέων φαρμάκων, που απειλεί να τινάξει στον αέρα τα συστήματα υγείας.⁴

Συμπέρασμα

Η χοληστερόλη δεν είναι τοξική ουσία, ούτε κατασκευαστικό λάθος του ανθρώπινου οργανισμού για να ισχύει το «όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα». Η ίδια θεωρία απεδείχθη λανθασμένη και σε άλλες καταστάσεις που προτάθηκε, όπως στις τιμές του σακχάρου του αίματος, στην αρτηριακή πίεση και στη λήψη άλατος. Οι μελέτες συνεκτιμώνται ως «ενδείξεις» και όχι ως «αποδείξεις» και δεν αγνοούνται οι προηγούμενες με την εμφάνιση μιας νέας. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο η μελέτη IMPROVE-IT έχει τη θέση της, δεν πρέπει όμως να γίνει Δούρειος ίππος για να περάσουν πριν την κλινική τους δοκιμή νέες πανάκριβες και δυνητικά επικίνδυνες θεραπείες.

Βιβλιογραφία

1. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- on Practice Guidelines. *Circulation*, published online November 12, 3013
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J of Med* 2015. Published online on June 3, 2015
 3. Jarcho JA, Keaney JF. Proof that lower is better-LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Eng J Med* 2015. Published online on June 3, 2015
 4. FDA Green –lights Evolocumab (Repatha) for LDL-Cholesterol lowering. *Medscape Cardiology*. August 27, 2015
 5. Ray Moynihan. Key opinion leaders: Independent experts or drug representatives in disguise? *BMJ*, June 19, 2008
 6. Bathoum L, Depont Christensen R, Engers Pedersen L, et al. Association of lipoprotein level with mortality in subjects aged 50+ without previous diabetes or cardiovascular disease: A population-based register study. *Scand J Prim Health Care*, 2013 Sept;31(3):172-80
 7. Lavigne PM et al. Low levels of LDL cholesterol predate cancer cases by nearly two decades. Framingham Heart Study offspring cohort. American College of Cardiology (ACC) Scientific Sessions 2012
 8. Giulano RP. Niacin at 56 years of age-time for an early retirement. *N Eng J Med* 2011
 9. Merck. Merck announces HPS2-THRIVE study or Tredaptive (extended-release niacin/laropiprant) did not achieve endpoint. December 20, 2012
 10. Ross JS, Frazee SG, Garavaglia SB, et al, Trends in use of the ezetimibe after the ENHANCE trial, 2007 through 2010. *JAMA Intern Med* 2014
 11. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER-6 HALTS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010
 12. IMPROVE- IT: Diabetics benefit with ezetimibe, but is it enough? European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015. *Medscape Cardiology* August 3, 2015
 13. Pauriah M, Elder DH, Ogston S, et al. High – potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population – based study. *Heart* 2014; 100(11): 867-872
 14. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. June 8, 2011
 15. Everett BM, Mora S, Glyn RJ, et al. Safety profile of subjects treated to very Low-Density Lipoprotein levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardio* 2014; 114: 1682-9
 16. Parish E, Bloom T, Godlee F. Statins for people at low risk. Independent review of the trial data is an essential next step. *BMJ* 2015; 351: h3908
 17. Goldacre B. How medicine is broken, and how we can fix it. *BMJ* 2015; 350: h3397
 18. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J, et al. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med* 2015; 175(8): 1399-1405
 19. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication; Important safety label changes to cholesterol – lowering statin drugs. February 28, 2012
 20. Mikus CR, Boyle LJ, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol*. 2013
 21. Golomb BA, Evans MA, et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012
 22. Kokkinos PF, Faselis C, et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dislipideamia: a cohort study. *Lancet* 2012
 23. Balder JW, Scholtens S, Schie LM, et al. Adherence to national guidelines in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the Netherlands: The LifeLines cohort study. *ISA 2015*; May 24, 2015; Amsterdam the Netherlands
 24. FDA Fast-Track Programs for Drugs and Medical Devices. Last modified: September 10, 2014