

## Οδηγίες Δυσλιπιδαιμίας AHA/ACC vs IMPROVE-IT.

### Ο Θρίαμβος του “The Lower The Better”

ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΡΙΧΤΕΡ

Β' Καρδιολογική Κλινική Ευρωκλινικής Αθηνών

#### Λέξεις Ευρετηρίου:

The lower the better  
Improve-it  
Εζετιμίμπη



#### Δημήτρης Ρίχτερ

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής

#### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Αθανασιάδου 9, Αθήνα 11521  
Τηλ: +30210 6416690  
Fax: +30 210 6416530  
E-mail: richterdimitri@me.com

**Η** δυσλιπιδαιμία και ειδικότερα η υπερκολληστεριναιμία, θεωρείται μια από τις κυριότερες αιτίες εμφάνισης αρτηριοσκλήρυνσης και καρδιαγγειακής νόσου.

Σήμερα η σχέση υπερκολληστεριναιμίας - αρτηριοσκλήρυνσης στηρίζεται σε ένα σύνολο πειραματικών, γενετικών, επιδημιολογικών, βιοχημικών και παρεμβατικών παρατηρήσεων που ενισχύουν την αιτιολογική τους συσχέτιση.

Σχεδόν όλες οι μελέτες των στατινών έδειξαν μία γραμμική συσχέτιση μείωσης LDL με χορήγηση στατίνης και μείωσης καρδιαγγειακών συμβάντων τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη. Η ίδια γραμμική συσχέτιση ίσχυε και επιβεβαιωνόταν όταν έγινε σύγκριση υψηλής έναντι χαμηλής δόσης στατίνης.<sup>1</sup> Αυτή η άμεση συσχέτιση μείωσης LDL με στατίνη και μείωσης καρδιαγγειακών συμβάντων οδήγησε τις AHA/ ACC στην εκπόνηση νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της υπερκολληστερολαιμίας.<sup>2</sup>

Το χαρακτηριστικό αυτών των οδηγιών είναι πως αλλάζει όλη η φιλοσοφία τους.

Καταρχήν θεωρούν πως η έννοια της τιμής στόχος για την LDL καταργείται πλήρως μη στηριζόμενη αρκετά σε επιστημονικά δεδομένα. Λαμβάνονται υπόψη μόνο οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT), και επιδημιολογικά δεδομένα και παθοφυσιολογία περνούν σε δεύτερη μοίρα.

Μόνο οι στατίνες ουσιαστικά λαμβάνονται υπόψη κατηγοριοποιώντας τις ανάλογα με την ισχύ τους και διαλέγοντας ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου στατίνες υψηλής, μέτριας ή χαμηλής ισχύος.

Ο κίνδυνος υπολογίζεται από ένα νέο σκορ, το οποίο φαίνεται να υπερεκτιμά τον κίνδυνο. Ο 10ετής κίνδυνος βάση του σκορ αυτού για AEE ή OEM αν είναι πάνω από 7,5% θεωρείται υψηλού κινδύνου και χρήζει θεραπείας με στατίνη, και αν είναι μεταξύ 5 και 7,5% λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση στατίνης (κατά προσέγγιση αυτό θα αντιστοιχούσε σε όριο Ευρωπαϊκού σκορ το 2,5% και όχι το 5% που ισχύει σήμερα ως όριο υψηλού κινδύνου). Με βάση το σκορ αυτό ένας στους τρεις ενήλικους Αμερικανούς θα πρέπει να λαμβάνει στατίνη.

Σύμφωνα με τα μέλη της επιτροπής οι μελέτες δεν δίνουν αρκετές ενδείξεις για τη χρήση τιμής-στόχο στην LDL. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ανάλογης ισχύος στατίνη για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν.

Οι υπολιπιδαιμικές θεραπείες πέραν των στατινών δεν είχαν δείξει πως μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου μέχρι τα αποτελέσματα της IMPROVE-IT.

Το μεγάλο πρόβλημα με τις οδηγίες αυτές έγκειται στο ότι ένας ασθενής με πρόσφατο έμφραγμα και αρχική LDL 180 mg/dl θα έχει μετά τη θεραπεία με στατίνη

σε υψηλή δόση LDL από 80-100 mg/dl συνήθως, αν έχει κανονική ανταπόκριση. Δηλαδή θα βρίσκεται εκτός του παλαιού στόχου. Ενώ οι οδηγίες αναγνωρίζουν πως το να πέσει πιο χαμηλά θα είναι ωφέλιμο διαφωνούν στο ότι η προσθήκη οποιουδήποτε άλλου υπολιπιδαιμικού θα βοηθήσει, θεωρώντας πως εζετιμίμπη και φιβράτες δεν έχουν κλινικές μελέτες που να δείχνουν πραγματικό όφελος στα καρδιαγγειακά.

Τη μελέτη SHARP ενώ την αναγνωρίζουν ως καλά εκτελεσθείσα και πως έχει την αναμενόμενη μείωση LDL και καρδιαγγειακών συμβάντων που θα αναμέναμε τη βάζουν σε δεύτερη μοίρα λόγω του ότι η σύγκριση έγινε με εικονικό φάρμακο και όχι με σιμβαστατίνη.

Ταυτόχρονα τονίζουν πως αν ο ασθενής έχει μικρότερη μείωση της LDL από την αναμενόμενη ή δυσανεξία στις στατίνες σε υψηλή δόση τότε αξίζει να ληφθεί υπόψη η χορήγηση εζετιμίμπης για την μείωση της LDL. Και εδώ έχουμε μία σημαντική αντίφαση. Ή θεωρούμε πως πράγματι η εζετιμίμπη βοηθά και αναμένουμε την IMPROVE-IT για περαιτέρω επιβεβαίωση αλλά τη χρησιμοποιούμε σαν προσθήκη στη στατίνη όταν ο ασθενής δεν ρυθμίζεται ή αν όχι, δεν έχει νόημα η προσθήκη της σε όσους έχουν χαμηλότερη ανταπόκριση στη στατίνη.

Η άποψη πως οι μελέτες έχουν σχεδιαστεί με σταθερές δοσολογίες στατίνης και όχι με τιμές στόχο και γι αυτό τις καταργούμε είναι εξαιρετικά επικίνδυνα για το μέλλον της ιατρικής. Αν λάβουμε υπόψη πως το 90% τουλάχιστον των μεγάλων μελετών ήταν χρηματοδοτούμενες από τη βιομηχανία θα έχουμε μία ιατρική που δεν θα βασίζεται πια ούτε στη παθοφυσιολογία ούτε στις επιδημιολογικές ενδείξεις αλλά μόνο στο τι θα διαλέξει η βιομηχανία να χρηματοδοτήσει ως κλινική μελέτη. Και αν κάποιος δεν εντάσσεται στις κατηγορίες αυτές που χρηματοδότησε η βιομηχανία θα βρίσκεται εκτός ένδειξης. Μην ξεχνάμε πως δεν υπάρχει καμία διπλή τυφλή κλινική μελέτη πως το κάπνισμα σκοτώνει αλλά δεν υπάρχουν αμφιβολίες επ αυτού επιδημιολογικά.

Μεγάλες μελέτες όπως η TNT και η μεν σχεδιάστηκαν με σταθερές δόσεις atorvastatίνης 10 έναντι 80 αλλά είχε υπολογιστεί η μία ομάδα να φτάσει στο 70 και η άλλη στο 100. Η GREACE του Άθουρου είχε σχεδιαστεί με τη μία ομάδα να πάρει atorvastatίνη 80 για να φτάσει το στόχο και η άλλη να μείνει στη συνήθη θεραπεία. Το να βλέπεις τις μελέτες αυτές μόνο ως φαρμακευτικές δόσεις - και όχι ως μια προσπάθεια με την ισχυρότερη τότε στατίνη στη μέγιστη δόση να φτάσει το στόχο - είναι μία φιλοσοφική αλλαγή οπτικής γωνίας που μπορεί να αποβεί εξαιρετικά επικίνδυνα για τους ασθενείς μέχρι να

καταλάβουμε το λάθος μας.

Οι περισσότερες κριτικές που έγιναν στις οδηγίες αυτές εντός Αμερικής στηρίζονται στον τρόπο υπολογισμού του κινδύνου ενώ αντίθετα οι ESC-EAS θεωρούν πέρα από το σκορ πως η εγκατάλειψη των τιμών στόχο θα συμβάλει στην απορύθμιση των ασθενών.<sup>3</sup>

Στο πλαίσιο αυτό αναμένονταν με μεγάλη αγωνία τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT. Μελέτη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, όπου ελέγχεται η υπόθεση “the lower the better” ανεξάρτητα από τη χρήση στατίνης. Μετά τις αποτυχίες φιβρατών, νιασίνης και αναστολέων CETP να μειώσουν περαιτέρω τα καρδιαγγειακά σε συνδυασμό με στατίνη έναντι στατίνης σε μονοθεραπεία, η εζετιμίμπη δοκιμάζει την τύχη της στο πεδίο αυτό στη συγκεκριμένη μελέτη.

## Η προσθήκη εζετιμίμπης φαίνεται να έχει εξίσου σημαντικό κλινικό όφελος με τις στατίνες. Επιβεβαιώνεται η θεωρία όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα.

Η εζετιμίμπη αναστέλλει την NPC<sub>1</sub>L<sub>1</sub> πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, οδηγώντας σε μείωση απορρόφησης της χοληστερόλης. Στο AHA 2014, ανακοινώθηκε επίσης με ταυτόχρονη δημοσίευση στο NEJM μία γενετική ανάλυση που δείχνει πως πολυμορφισμοί στην NPC<sub>1</sub>L<sub>1</sub> πρωτεΐνη που οδηγούν σε χαμηλότερα επίπεδα LDL από τη γέννηση σχετίζονται με χαμηλότερα συμβάντα στεφανιαίας νόσου δίνοντας ένα επιδημιολογικό-γενετικό υπόβαθρο συσχέτισης της NPC<sub>1</sub>L<sub>1</sub> πρωτεΐνης, του σημείου δράσης της εζετιμίμπης δηλαδή, και της αθηρωμάτωσης<sup>4</sup>.

Στη μελέτη αυτή, 18.144 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (STEMI, NSTEMI, ασταθή στηθάγχη) και αρχική LDL μεταξύ 50-125 mg/dl τυχαίοποήθηκαν εντός 10ημέρου από το συμβάν είτε σε σιμβαστατίνη 40 mg ( με τη δυνατότητα αύξησης μέχρι 80 mg αν LDL > 79 mg/dl) είτε σε συνδυασμό εζετιμίμπης/σιμβαστατίνης 10/40 mg για τουλάχιστον 2,5 έτη παρακολούθησης και μέχρι να εμφανιστούν 5.250 τελικά συμβάντα (Καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, ασταθής στηθάγχη, επαναγγείωση (> 30 ημέρες από την τυχαίοποίηση) ή ΑΕΕ).

Μολονότι το 42% των ασθενών απέσυρε τη συμμετοχή του από τη μελέτη ( ήταν η εποχή που δημο-

σιεύθηκε η μελέτη SEAS και υπήρξε η προσωρινή ανησυχία για κακοήθειες), η μέση παρακολούθηση των ασθενών για 6 έτη, βοήθησε να συμπληρωθούν τα απαιτούμενα συμβάντα. Η LDL όσων ήταν στην ομάδα της σιμβαστατίνης ήταν 69,5 mg/dl έναντι 53,7 mg/dl όσων ήταν στην ομάδα της εζετιμίμης/σιμβαστατίνης.

Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του τελικού σημείου στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας ( $p=0.016$ ), με 32,7% έναντι 34,7% των ασθενών να εμφανίζουν συμβάντα και το NNT αν είναι 50 για το τελικό σημείο. Η διαφορά στο τελικό σημείο προερχόταν από τα εμφράγματα και τα ισχαιμικά ΑΕΕ που μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στην ομάδα που είχε χαμηλότερη LDL.

Η έκβαση της μελέτης αυτής έχει πραγματικά μεγάλη κλινική σημασία στο χρονικό σημείο στο οποίο έγινε. Καταρχήν αλλάζει η κατεύθυνση υπολιπιδαιμικής αγωγής που ξεκίνησαν οι οδηγίες των ΑΗΑ/ACC, δηλαδή πως μόνο η μείωση της χοληστερόλης με στατίνες έχει κλινικό όφελος. Η προσθήκη εζετιμίμης φαίνεται να έχει εξίσου σημαντικό κλινικό όφελος με τις στατίνες.

Δεύτερον επιβεβαιώνει τη θεωρία όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα, για κάθε 50 ασθενείς που θα μειώσουν την LDL τους από 69 mg/dl σε 53 mg/dl θα έχουμε ένα λιγότερο τελικό συμβάν.

Τρίτον επιβεβαιώνει την ασφάλεια τόσο της εζετιμίμης όσο και των τόσο χαμηλών επιπέδων LDL (50mg/dl) μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Τέταρτον ανοίγει το δρόμο για τους PCSK9 και τη χρήση τους στην κλινική πρακτική

Πέμπτον, δείχνει πως δεν έχει νόημα να αλλάζει κανείς τις κατευθυντήριες οδηγίες μετά από μία δεκαετία χρήσης ενός φαρμάκου 6 μήνες πριν δημοσιευθεί η σημαντικότερη μελέτη του. Οι οδηγίες των ΗΠΑ κατάφεραν να αυτοξεπεραστούν και να είναι ήδη παρελθόν μέσα σε λιγότερο από χρόνο από τη δημοσίευση τους προτού προλάβουν να γίνουν παρόν.

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Nov 12.

3. Ray KS, Kastelein J., Boekholdt SM et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. European Heart Journal (2014) 35, 960–968
4. The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating Mutations in NPC1L1 and Protection from Coronary Heart Disease . November 12, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1405386

## Βιβλιογραφία

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. Nov 13, 2010; 376(9753): 1670–1681.
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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