

Καρδιολογικά θέματα που προκαλούν συζητήσεις & διχογνωμίες

Είναι Καλύτερα τα Χαμηλότερα Επίπεδα της LDL-Χοληστερόλης; “Ερμηνεία” των Αποτελεσμάτων της Μελέτης IMPROVE-IT



Λουκιανός Σ Ραλλίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "ΑΤΤΙΚΟ" Νοσοκομείο

Στοιχεία Επικοινωνίας: Θερμοπυλών 74, 16451 Αργυρούπολη
Τηλ.: 210 9929106 | Κιν.: 6970807185
Email: rallidis@ath.forthnet.gr

Λέξεις Ευρετηρίου: IMPROVE-IT Μελέτη, Εζετιμίμπη, Σιμβαστατίνη

Στο τελευταίο συνέδριο της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας (Νοέμβριος 2014) ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT (IMPproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να εξετάσει αν η μείωση της LDL-χοληστερόλης σε επίπεδα <70 mg/dL με την προσθήκη εζετιμίμπης σε μια στατίνη επιφέρει περαιτέρω μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{1,2} Εντάχθηκαν 18.144 ασθενείς με πρόσφατο (<10 ημερών) οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) και επίπεδα LDL-χοληστερόλης ≤125 mg/dL (≤100 mg/dL εάν είχε προηγηθεί υπολιπιδαιμική αγωγή) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 40 mg σιμβαστατίνης ή 40 mg σιμβαστατίνης + 10 mg εζετιμίμπης ημερησίως. Όσοι δεν πέτυχαν ελάττωση της LDL-χοληστερόλης <80 mg/dL έλαβαν σιμβαστατίνη στα 80 mg. Αυτό χρειάστηκε να γίνει σε 27% των ασθενών στην ομάδα της σιμβαστατίνης και 6% στην ομάδα της σιμβαστατίνης/εζετιμίμπης. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν τουλάχιστον για 2,5 έτη και μέχρι να εμφανιστούν 5.250 καρδιαγγειακά συμβάματα. Σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτέλεσε ο καρδιαγγειακός θάνατος, το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, η επανεισαγωγή για ασταθή

στηθάγχη, η στεφανιαία επαναγγείωση (≥30 ημέρες από την τυχαιοποίηση) και το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Τα μέσα επίπεδα LDL-χοληστερόλης που πέτυχε η ομάδα της σιμβαστατίνης ήταν 69,5 mg/dL έναντι 53,7 mg/dL της ομάδας της συνδυασμένης υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν ~6 έτη. Στην ομάδα της σιμβαστατίνης/εζετιμίμπης παρουσιάστηκαν 170 λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με την ομάδα της σιμβαστατίνης (32,7% έναντι 34,7%, p=0,016), δηλαδή παρουσιάστηκε μια ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 6,4%. Στον πίνακα παρουσιάζονται αναλυτικότερα τα καρδιαγγειακά συμβάματα στις 2 ομάδες που μελετήθηκαν. Δεν παρουσιάστηκε διαφοροποίηση στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στις 2 ομάδες. Ο αριθμός των ασθενών που χρειαζόταν να θεραπευτεί για να αποτραπεί ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα (NNT) υπολογίστηκε στο 50. Σημειώνουμε ότι το 42% των συμμετεχόντων και στις 2 ομάδες απέσυρε πρόωρα τη συμμετοχή από τη μελέτη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδέχτηκε με ικανοποίηση η καρδιολογική κοινότητα, αφού για πρώτη φορά η εζετιμίμπη προστιθέμενη σε στατίνη σε μια «δύσκολη» ομάδα ασθενών συνοδεύεται από ένα επι-

πλέον μέτριο κλινικό όφελος (modest benefit). Πρόκειται για ασθενείς που με την προσθήκη εξετιμίμπης ελάττωσαν κατά ~16 mg/dL τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. Σημειωτέον δε ότι η σύγκριση έγινε με ασθενείς που είχαν πετύχει, έστω και οριακά, το στόχο της LDL-χοληστερόλης <70 mg/dL με τη λήψη στατίνης.

Μολονότι κανείς δεν αμφισβητεί το γεγονός η μελέτη IMPROVE-IT αποτελεί μια θετική εξέλιξη στο χώρο της υπολιπιδαιμικής παρέμβασης που ενισχύει την υπόθεση «όσο χαμηλότερα επίπεδα LDL-χοληστερόλης επιτυγχάνουμε τόσο και περισσότερα κλινικά οφέλη έχουμε» (the lower the better), υπάρχει μια σειρά από παρατηρήσεις που πρέπει να συνεκτιμηθούν για να υπάρχει μια πιο σαφής εικόνα για τη μελέτη αυτή:

1) Τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμη σε έγκριτο ιατρικό περιοδικό. Η δημοσίευσή της θα δώσει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της μελέτης, ενώ η κριτική και η συζήτηση που θα ακολουθήσει θα αναδείξει τα δυνατά σημεία αλλά και τις αδυναμίες της μελέτης αυτής. Κατά συνέπεια είναι παρακινδυνευμένη οποιαδήποτε δογματική, απόλυτη και επιλεκτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της αν δεν μελετηθεί προσεκτικά η δημοσίευσή της.

2) Τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής αφορούσαν ασθενείς που είχαν υποστεί ΟΣΣ. Κατά συνέπεια δεν μπορεί να γενικευτούν και σε άλλους πληθυσμούς π.χ. στην πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

3) Ο σχεδιασμός της μελέτης αυτής έγινε περίπου 10 χρόνια πριν και ως εκ τούτου δεν απηχεί τη σημερινή κλινική πρακτική. Οι πρόσφατες Αμερικάνικες Οδηγίες³ για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας συνιστούν υψηλή δόση ροσουβαστατίνης (20-40 mg) ή ατορβαστατίνης (40-80 mg) [high-intensity statin therapy] σε ασθενείς με ΟΣΣ και όχι 40 mg σιμβαστατίνης που δόθηκαν στη μελέτη IMPROVE-IT. Κατά συνέπεια, μια επικαιροποιημένη μελέτη «τύπου

ΠΙΝΑΚΑΣ. Πρωτογενή καταληκτικά σημεία στα δύο σκέλη της μελέτης IMPROVE-IT

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ (n=9077)	ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ/ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ (n=9067)	P
Πρωτογενή καταληκτικά σημεία	34,7	32,7	0,016
Συνολική θνητότητα	15,3	15,4	0,782
Έμφραγμα μυοκαρδίου	14,8	13,1	0,002
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	4,8	4,2	0,052
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	4,1	3,4	0,008
Ασταθής σπθάγχη	1,9	2,1	0,618
Στεφανιαία επαναγγείωση	23,4	21,8	0,107

IMPROVE-IT» θα πρέπει να συγκρίνει την υψηλή δόση ροσουβαστατίνης ή ατορβαστατίνης με ή χωρίς την προσθήκη εξετιμίμπης για να δείξει αν η προσθήκη εξετιμίμπης στη σημερινή προτεινόμενη αγωγή οδηγεί σε επιπλέον κλινικό όφελος.

4) Τα οφέλη της μελέτης IMPROVE-IT προέκυψαν κύρια από την ελάττωση των εμφραγμάτων μυοκαρδίου και των ισχαιμικών ΑΕΕ. Η συνολική θνητότητα δεν επηρεάστηκε από την προσθήκη εξετιμίμπης.

5) Τα κλινικά οφέλη της μελέτης IMPROVE-IT θεωρούνται μέτρια (modest). Μετά από 6-7 έτη συνδυασμένης χορήγησης σιμβαστατίνης/εξετιμίμπης υπήρχε μια ελάττωση κατά 2% του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης του σύνθετου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου. Αυτό σημαίνει ότι το 98% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό δεν παρουσίασε επιπλέον όφελος σε σχέση με τη μονοθεραπεία με στατίνη. Αν ληφθεί υπόψη το κόστος του συνδυασμού σιμβαστατίνης/εξετιμίμπης, το οποίο είναι μεγαλύτερο του κόστους της μονοθεραπείας με ατορβαστατίνη (αυτό πιθανά θα συμβεί και με τη ροσουβαστατίνη που χάνει την προστασία της πατέντας σε ~2 έτη) θα χρειαστούν οικονομοτεχνικές μελέτες για να εκτιμηθεί η σχέση κόστους/οφέλους με το συνδυασμό σιμβαστατίνης/εξετιμίμπης. Κατά συνέπεια δεν μπορεί να προβλεφθεί εάν οι μελέτες αυτές θα μπορέσουν να ενισχύσουν τη θέση του συνδυασμού αυτού έναντι της μονοθεραπείας με τις νεότερες στατίνες.

6) Προτού υιοθετηθεί η υπόθεση όσο χαμηλότερα επίπεδα LDL-χοληστερόλης τόσο καλύτερα, θα πρέπει να υπάρξουν παράλληλα και στοιχεία ασφάλειας των πολύ χαμηλών επιπέδων της LDL-χοληστερόλης. Πρόσφατη post-hoc ανάλυση της μελέτης JUPITER (μελέτη πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου με χορήγηση 20 mg ροσουβαστατίνης ημερησίως) έδειξε ότι άτομα που είχαν επίπεδα LDL-χοληστερόλης <30 mg/dL παρά τα κλινικά οφέλη παρουσίασαν αύξηση στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και αυξημένη επίπτωση αιματοουρίας, μυοσκελετικών και ψυχιατρικών (κύρια τύπου αϋπνιών) επιπλοκών σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.⁴ Αυτό εγείρει τον προβληματισμό της ασφάλειας των πολύ χαμηλών επιπέδων της LDL-χοληστερόλης που μπορεί να οδηγήσει η προσθήκη εξετιμίμπης στις ισχυρότερες στατίνες. Άλλωστε και οι πρόσφατες Αμερικάνικες Οδηγίες προτείνουν (may be considered) την ελάττωση της δόσης της στατίνης σε ασθενή που σε 2 διαδοχικές μετρήσεις έχει επίπεδα LDL-χοληστερόλης <40 mg/dL.³

Οι ανωτέρω προβληματισμοί δεν θα πρέπει να σκιάσουν τη θετική απόγνωση της μελέτης IMPROVE-IT. Η μελέτη αυτή αποτελεί μια από τις σημαντικότερες μελέτες της τελευταίας δεκαετίας στο χώρο της προληπτικής καρδιολογίας. Για πρώτη φορά ανακοινώνονται πρόσθετα οφέλη, από την προσθήκη μιας μη στατίνης σε στατίνη σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ

και οι οποίοι πετυχαίνουν επίπεδα LDL-χοληστερόλης σημαντικά χαμηλότερα από το στόχο των 70 mg/dL. Αυτό το εύρημα ενισχύει αλλά όμως δεν επαρκεί από μόνο του για να αποδείξει με βεβαιότητα την υπόθεση όσο χαμηλότερα τόσο και καλύτερα. Θα χρειαστούν και τα αποτελέσματα των μελετών κλινικών εκβάσεων με τους αναστολείς της PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) [Fourier και Odyssey long-term trials] για να υπάρξει τελική επιβεβαίωση ή απόρριψη της υπόθεσης αυτής.

Περιμένουμε με ανυπομονησία τη δημοσίευση της μελέτης IMPROVE-IT. Ο γόνιμος διάλογος που θα ακολουθήσει θα επιτρέψει στην ιατρική κοινότητα να σχηματίσει μια αντικειμενική εικόνα για τα αποτελέσματα της μελέτης και θα διαφανεί κατά πόσο θα είναι ικανά να αλλάξουν την καθημερινή κλινική πρακτική στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας.

Βιβλιογραφία

1. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al; IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-32.
2. 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;168:205-12.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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* 2014;129 (25 Suppl 2):S1-45.
4. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety Profile of Subjects Treated to Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels (<30 mg/dl) With Rosuvastatin 20 mg Daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014;114:1682-9.

Συμμετοχή σε ομιλίες, honoariá, συμβουλευτικές υπηρεσίες, και κλινικές μελέτες που επιχορηγήθηκαν από φαρμακευτικές εταιρείες, συμπεριλαμβανομένων των AstraZeneca, Sanofi, WinMedica, Pfizer, Elpen και Amgen.



Θεοδόσιος Δ. Φιλιππάτος, Μωυσής Σ. Ελισάφ

Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας, Παθολογικός Τομέας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

Στοιχεία Επικοινωνίας: Μωυσής Σ. Ελισάφ, Καθηγητής Ιατρικής

Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας, Παθολογικός Τομέας
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων | 45 110 Ιωάννινα, Ελλάδα
Τηλ: +302651007509 | Fax: +30 2651007016
Email: egeri@cc.uoi.gr

Λέξεις Ευρετηρίου: Εζετιμίμπη, Καρδιαγγειακός Κίνδυνος, Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνες, Στατίνες

Η ΠΕΡΙΛΗΨΗ
Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων θέτουν ως κύριο στόχο τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) με τη χορήγηση στατινών. Ωστόσο, ακόμη και οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες έχουν κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT υποδεικνύουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη συγχορήγηση στατίνης και εζετιμίμπης, ενός υπολιπιδαιμικού φαρμάκου που μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με στατίνη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT παρέχουν ενδείξεις ότι "όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα" όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C, τουλάχιστον σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα μελετών με άτομα που έχουν μεταλλάξεις που αδρανοποιούν την πρωτεΐνη Niemann-Pick C1-Like 1 (δηλαδή την πρωτεΐνη-στόχο της εζετιμίμπης), καθώς και της μελέτης IMPROVE-IT, παρέχουν ενδείξεις ότι η μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C έχει ως αποτέλεσμα μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ ανεξάρτητα από τον τρόπο που επιτυγχάνεται η μείωση της LDL-C.

Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων εστιάζουν στη μείωση της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) με τη χορήγηση στατινών για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ, με βάση τα αποτελέσματα πολλών τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών που έχουν δείξει μια σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ με τη χορήγηση στατινών.^{1,2} Ωστόσο, φαίνεται ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δύο μεταanalύσεις έδειξαν ότι ένας στους επτά ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνη εμφάνισε κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά τη διάρκεια παρακολούθησης πέντε ετών.^{2,3} Είναι προφανές ότι ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη απαιτείται πιο επιθετική αγωγή για την περαιτέρω μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ.

Προηγούμενες μελέτες με την προσθήκη νικοτινικού οξέος ή αναστολέων της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP) σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα LDL-C που έπαιρναν στατίνη δεν έδειξαν κλινικό όφελος.^{4,6} Επιπρόσθετα, στη μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid, η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε ασθενείς υπό αγωγή με σιμβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα

μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μόνο στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών με υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C).⁷ Τα ευρήματα αυτών των μελετών αμφισβήτησαν το κλινικό όφελος των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων που δε βασίζονται στη χορήγηση στατινών. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας εστιάζουν στη χορήγηση θεραπείας με υψηλή δόση στατινής σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ.⁸

Ωστόσο, μια μεταανάλυση με 170.000 άτομα έδειξε ότι η μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C σε επίπεδα πιο χαμηλά από τα αντίστοιχα που ορίζουν οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁹ Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι η επιθετική μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C σε χαμηλότερα επίπεδα από αυτά που καθορίζονται από τους τρέχοντες στόχους της υπολιπιδαιμικής αγωγής μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν ότι η μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C οδηγεί σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από το είδος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας που έχει επιλεγεί. Ωστόσο, μέχρι τώρα δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα από μελέτες που να υποστηρίζουν αυτές τις υποθέσεις.

Η εξετιμίμπη είναι υπολιπιδαιμικό φάρμακο που αναστέλλει την πρωτεΐνη Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου και μειώνει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης. Μια πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τις αλληλουχίες των εξονίων της πρωτεΐνης NPC1L1 και εντόπισε τους φορείς μεταλλάξεων που αδρανοποιούν την πρωτε-

ΐνη NPC1L1 μεταξύ 7.364 ασθενών με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και 14.728 ατόμων χωρίς ΣΝ (ομάδα ελέγχου).¹⁰ Επιπλέον, η μελέτη διερεύνησε την ύπαρξη μιας συγκεκριμένης μεταλλάξης που οδηγεί σε αδρανοποίηση της πρωτεΐνης NPC1L1 (p.Arg406x) σε 22.590 ασθενείς με ΣΝ και σε 68.412 άτομα χωρίς ΣΝ. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ένα άτομο ανά 650 άτομα είναι ετερόζυγος φορέας κάποιας από τις 15 μεταλλάξεις που αδρανοποιούν την πρωτεΐνη NPC1L1. Οι ετερόζυγοι φορείς εμφάνιζαν μειωμένα επίπεδα LDL-C σε σύγκριση με τα άτομα που δεν ήταν φορείς κάποιας από τις μεταλλάξεις που αδρανοποιούν την πρωτεΐνη NPC1L1 (-12 mg/dl, p = 0,04). Επιπρόσθετα, οι φορείς είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ σε σύγκριση με τα άτομα που δεν ήταν φορείς κάποιας από τις αδρανοποιητικές μεταλλάξεις (σχετικός λόγος 0,47, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,25 - 0,87, p = 0,008).¹⁰ Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις που αδρανοποιούν την πρωτεΐνη NPC1L1 συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ και παρέχουν ενδείξεις ότι ένας μηχανισμός μείωσης της LDL-C που εμφανίζεται στη φύση οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο ΣΝ.

Η προσθήκη εξετιμίμπης στη θεραπεία με στατίνη έχει ως αποτέλεσμα μία περαιτέρω μείωση της LDL-C του ορού κατά 20% περίπου.¹¹ Η μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη IMPROVE-IT αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη σε 18.144 ασθενείς (μέσης ηλικίας 64 ετών) που νοσηλεύονταν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) ή χωρίς ανάσπαση του ST (non-STEMI) ή ασταθή στηθάγχη και επίπεδα LDL-C 50-125 mg/dl (50-100 mg/dl αν έπαιρναν υπολιπιδαιμική θεραπεία).¹² Κατά την έναρξη της μελέτης η μέση τιμή της LDL-C ήταν περίπου 95 mg/dl και μετά από ένα έτος η LDL-C μειώθηκε σε 69,9 mg/dl με τη χορήγηση σιμβαστατίνης 40 mg και σε 53,2 mg/dl με τη χορήγηση

του συνδυασμού εξετιμίμπης με σιμβαστατίνη. Κατά τη διάρκεια των επτά ετών παρακολούθησης η μέση συγκέντρωση της LDL-C ήταν 53,7 mg/dl στην ομάδα της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και 69,5 mg/dl στην ομάδα της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη (p < 0,05). Η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL-C είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, τεκμηριωμένη ασταθής στηθάγχη που απαιτεί νοσηλεία, αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) στην ομάδα του συνδυασμού εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Συγκεκριμένα, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο εμφανίσθηκε στο 34,7% των ασθενών που πήραν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη και στο 32,7% των ασθενών που πήραν συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (σχετικός κίνδυνος 0,936, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,887 - 0,996, p = 0,016). Επιπρόσθετα, τρία δευτερεύοντα τελικά σημεία, ανάμεσα στα οποία ήταν και το σύνολο των θανάτων, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των επεισοδίων ασταθούς στηθάγχης και των επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ήταν επίσης σημαντικά μειωμένα με το συνδυασμό της εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (p < 0,05). Όσον αφορά τις επιμέρους παραμέτρους, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 0,87), το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (σχετικός κίνδυνος 0,79), καθώς και το σύνολο των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (σχετικός κίνδυνος 0,90), επίσης μειώθηκαν σημαντικά με το συνδυασμό εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης (p < 0,05). Αξίζει να αναφερθεί ότι η περαιτέρω μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C με το συνδυασμό σιμβαστατίνης με εξετιμίμπη δε συσχετίστηκε με αύξη-

ση της επίπτωσης των νεοπλασιών ή παθήσεων που συσχετίζονται με τους μυς και τη χοληδόχο κύστη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT υποδεικνύουν ένα επιπρόσθετο κλινικό όφελος από την προσθήκη της εζετιμίμπης στη θεραπεία με στατίνη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση των επιπέδων της LDL-C. Επιπρόσθετα, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι "όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα" όσον αφορά τα επίπεδα της LDL-C, τουλάχιστον σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ. Στο σύνολό τους τα αποτελέσματα των γενετικών μελετών με μεταλλάξεις που αδρανοποιούν την πρωτεΐνη NPC1L1 και της μελέτης IMPROVE-IT επιβεβαιώνουν τη θεωρία που υποστηρίζει ότι η μείωση της συγκέντρωσης της LDL-C του ορού οδηγεί στη μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από την στρατηγική που υιοθετείται για τη μείωση της LDL-C.

Το άρθρο σύνταξης δε χρηματοδοτήθηκε από κάποια εταιρεία ή ινστιτούτο. Οι συγγραφείς έχουν δώσει ομιλίες, συμμετάσχει σε συνέδρια, μελέτες και συμβουλευτικές επιτροπές που χρηματοδοτήθηκαν από διάφορες εταιρείες, όπως η Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Lilly, Abbott, Amgen, Astrazeneca, Novartis, Vianex, Teva και η MSD.

Βιβλιογραφία

1. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011; 104:109-124.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
3. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-125.
4. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-2267.
5. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-2122.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2089-2099.
7. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-1574.
8. Stone NJ, Robinson JG, 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 Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129:S1-45.
9. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-1681.
10. Myocardial Infarction Genetics Consortium I, Stitzel NO, Won HH, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014; 371:2072-2082.
11. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2009-2026.
12. Cannon C. IMPROVE-IT Trial: A comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 17, 2014; Chicago, IL. Abstract.