



Παλαιότερα και νεότερα φάρμακα για τη θεραπεία των Υπερλιπιδαιμιών: Κριτική Θεώρηση

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Αθήνα, Φεβρουάριος 2018

Α. Γ. Γιαλούρης



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

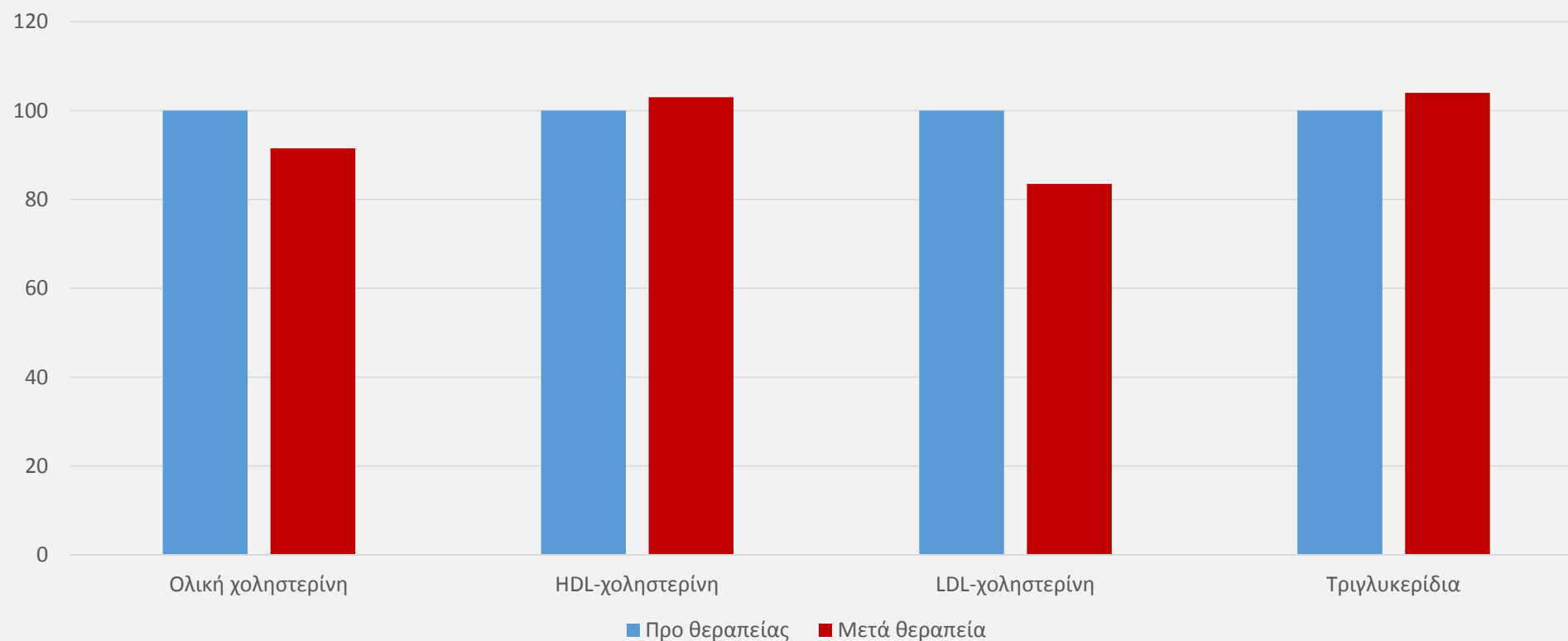
NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEX, WINMEDICA, ABBOTT, BIOSEP,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELPEN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS

ΡΗΤΙΝΕΣ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΧΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων

- Κολεσεβελάμη
 - Καλύτερη σύνδεση με χολικά οξέα
 - Καλύτερη ανοχή
 - Μικρότερη επίδραση σε άλλα φάρμακα
 - Μείωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

Η υπολιπιδαιμική δράση της κολεσεβελάμης



Κολεσεβελάμη: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

- Δεν απορροφάται από το έντερο
- Απουσία συστηματικών παρενεργειών
- Μπορεί να χορηγηθεί σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

- **Μειονεκτήματα**

- Ασθενής δράση
- Δυσπεπτικά ενοχλήματα
- Αντένδειξη όταν τριγλυκερίδια >300 mg/dl

ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Στατίνες και καρδιαγγειακό όφελος

- Θεραπεία 5 ετών με στατίνη που επιτυγχάνει μείωση της LDL-c κατά 80 mg/dl συνεπάγεται αποτροπή μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε:
 - 1000 ανά 10000 ασθενείς υψηλού κινδύνου (10%)
 - 500 ανά 10000 ασθενείς χαμηλού κινδύνου (5%)
- Ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται με τον ίδιο ρυθμό και τα επόμενα χρόνια

Ως προς τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων

- Από 100 ασθενείς χαμηλού κινδύνου

- Σε 5 χρόνια θα ωφεληθούν 5
- Σε 10 χρόνια θα ωφεληθούν 10
- Σε 15 χρόνια θα ωφεληθούν 15
- Σε 20 χρόνια θα ωφεληθούν 19
- Σε 25 χρόνια θα ωφεληθούν 23
- Σε 30 χρόνια θα ωφεληθούν 27

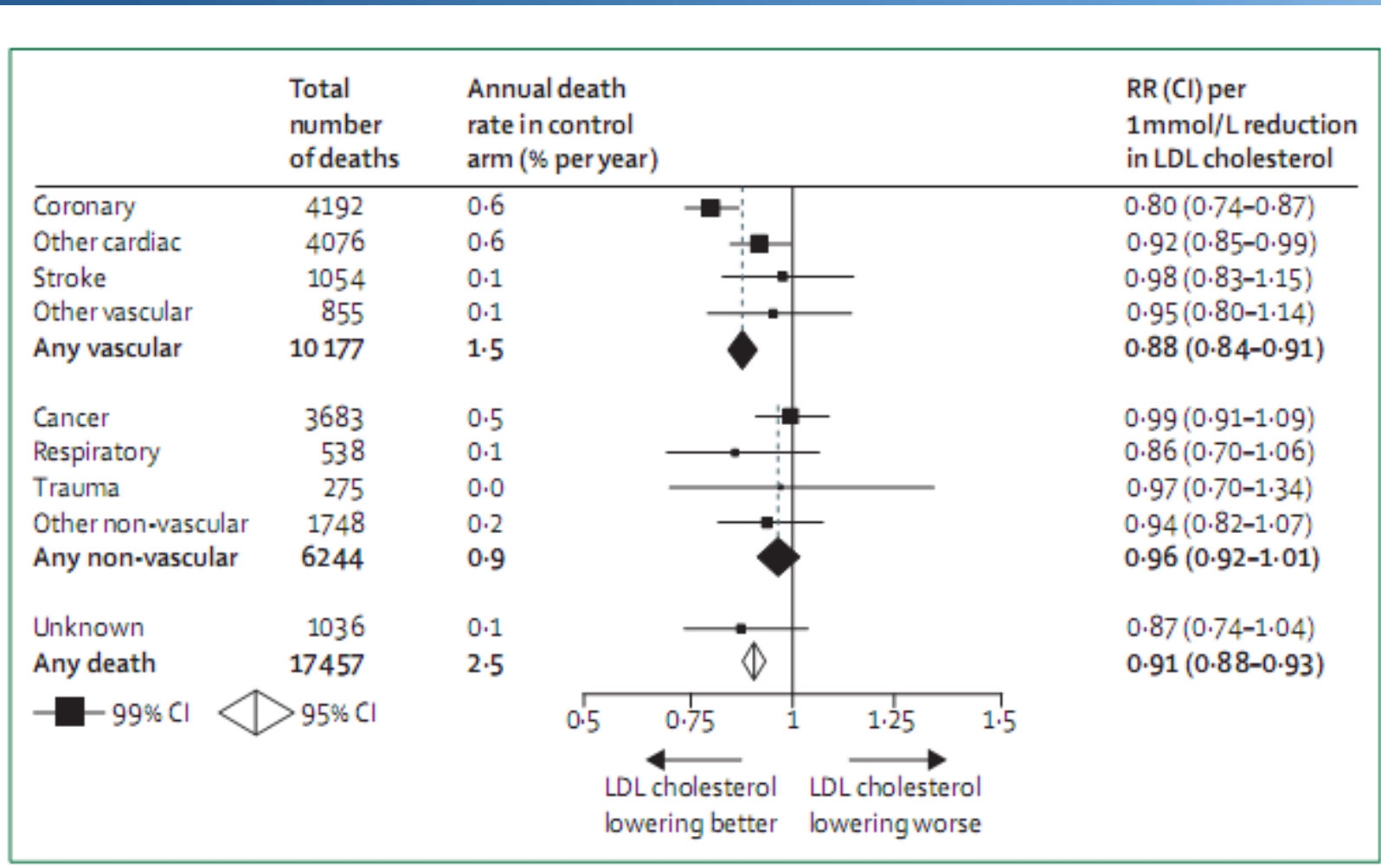
Ως προς τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων

- Από 100 ασθενείς χαμηλού κινδύνου

- Σε 5 χρόνια θα ωφεληθούν 5
- Σε 10 χρόνια θα ωφεληθούν 10
- Σε 15 χρόνια θα ωφεληθούν 15
- Σε 20 χρόνια θα ωφεληθούν 19
- Σε 25 χρόνια θα ωφεληθούν 23
- Σε 30 χρόνια θα ωφεληθούν 27

- Οι υπόλοιποι 73 γιατί πήραν στατίνη;

Στατίνες και θνητότητα από διάφορα αίτια



Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *Am J Cardiol* 1995.

Παρενέργειες στατινών

- Μυοπάθεια
- Ηπατοτοξικότητα
- Εμφάνιση διαβήτη
- Αιμορραγικό Α.Ε.Ε.
- Απώλεια μνήμης
- Καταρράκτης
- Νεφρική βλάβη
- Στυτική δυσλειτουργία

Μυοπάθεια

- Εμφανίζεται μετά τη λήψη στατίνης
- Εξαφανίζεται με τη διακοπή της
- Επανεμφανίζεται με επαναχορήγηση της
- Επιβεβαιώνεται βιοχημικά και ιστολογικά
- Οι ιστολογικές αλλοιώσεις υποστρέφουν με τη διακοπή

Μυοπάθεια

- **Απλή μυαλγία**

- Χωρίς σημαντικά βιοχημικά ευρήματα

- **Μυοσίτις**

- Αύξηση CK > 10πλάσιο

- **Ραβδομύωση**

- Αύξηση CK > 10.000 IU/ml
- ± Αύξηση κρεατινίνης

- **Φλεγμονώδης μυοπάθεια (πολυμυοσίτις-δερματομυοσίτις)**

- Σημαντική αύξηση CK
- Μυοπαθητική εικόνα στο ηλεκτρομυογράφημα
- Φλεγμονώδης διήθηση στη βιοψία μύος

Μυοπάθεια: συχνότητα

- Σε διάφορες μελέτες κυμαίνεται
 - Από 1-10 %*
 - Φλουβαστατίνη: η χαμηλότερη - Σιμβαστατίνη: η ψηλότερη

*υποεκτιμάται στις τυχαιοποιημένες μελέτες
λόγω αποκλεισμού ασθενών με ιστορικό μυοπάθειας

Μυοπάθεια

• Παράγοντες κινδύνου για μυϊκά συμπτώματα

- Μυοπάθεια με προηγούμενη υπολιπιδαιμική θεραπεία (Σ.Κ. 10,2)
- Ανεξήγητες κράμπες στο παρελθόν (Σ.Κ. 4,14)
- Ιστορικό αύξησης CK (Σ.Κ. 2,04)
- Οικογενειακό ιστορικό μυοπάθειας (Σ.Κ. 1,93)
- Μυαλγίες με προηγούμενη υπολιπιδαιμική θεραπεία (Σ.Κ. 1,89)
- Μη αντιμετωπιζόμενος υποθυρεοειδισμός (Σ.Κ. 1,71)

• Μειωμένος κίνδυνος

- Λήψη αντικαταθλιπτικών (Σ.Κ. 0,51)

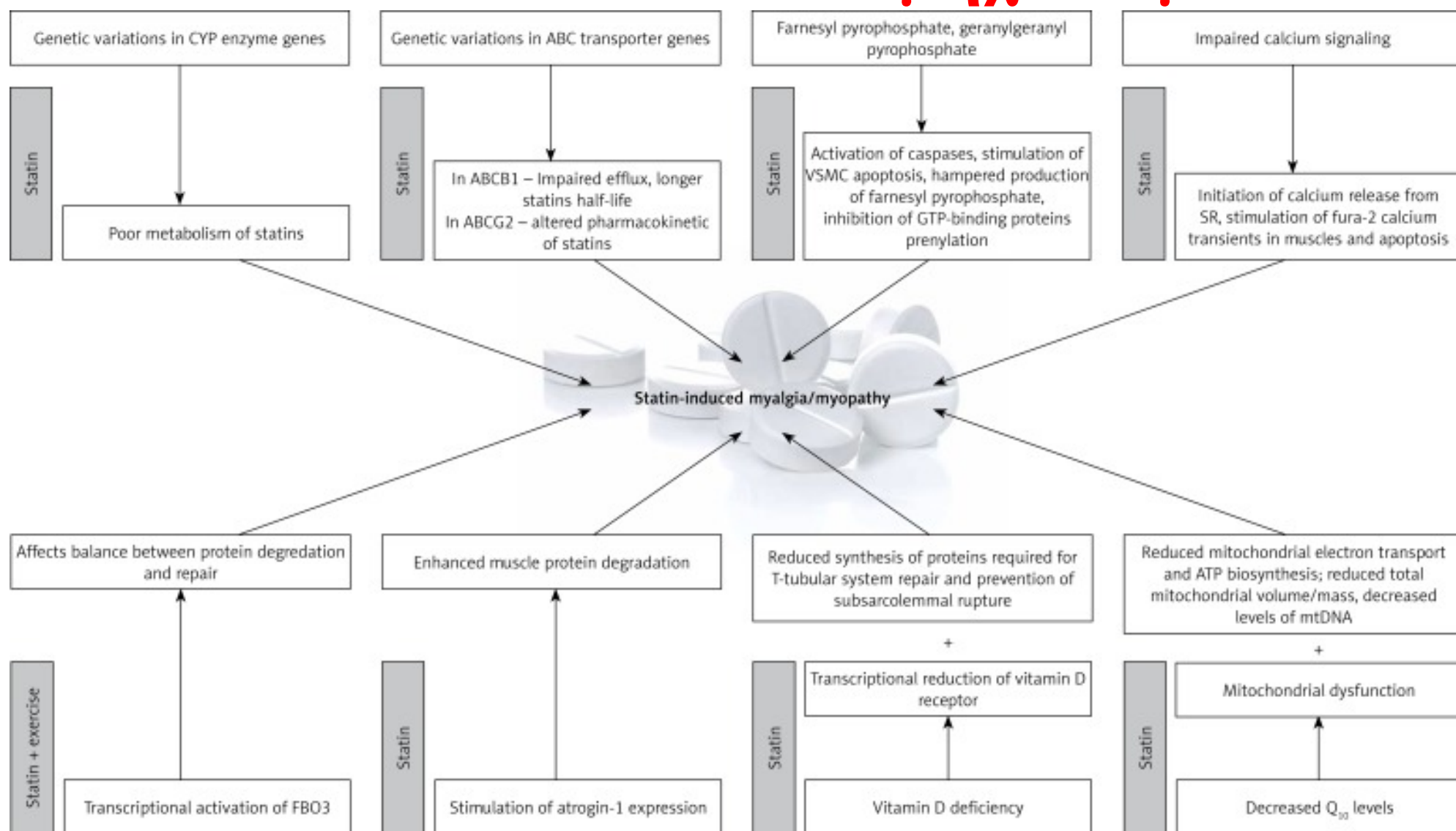
Μυοπάθεια

- Άλλοι παράγοντες κινδύνου για μυϊκά συμπτώματα

- Προχωρημένη ηλικία > 80 ετών
- Αλκολισμός
- Χαμηλό BMI
- Χαμηλή μυϊκή μάζα
- Σημαντική κατανάλωση χυμού γκρεϊπφρουτ
- Περιεγχειρητική περίοδος
- Νοσήματα ήπατος – νεφρών
- Έντονη μυϊκή άσκηση

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί



Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

- Μειωμένη παραγωγή συμπικινόνης
- Αδυναμία αναπλήρωσης κατεστραμμένων μυϊκών πρωτεϊνών
 - Ένδεια συμπικινόνης
- Μειωμένη χοληστερόλη ενδοπλασματικού δικτύου
- Αυξημένη κυτταρική πρόσληψη χοληστερόλης-φυτοστερολών
- Μειωμένη παραγωγή πρενυλιωμένων πρωτεϊνών
- Διαταραχή μεταβολισμού ασβεστίου στο μυϊκό κύτταρο
- Διαταραχές μεταβολισμού λιπιδίων
- Αναστολή σύνθεσης σεληνιοπρωτεϊνών

ακετυλ- CoA + ακετοακετυλ- CoA



μεθυλγλουταρυλ- CoA



μεβαλονικό οξύ



πυροφωσφορικό μεβαλονικό οξύ



πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο



πυροφωσφορικό γερανύλιο



πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο



σκουαλένιο



ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ

ακετυλ- CoA + ακετοακετυλ- CoA



μεθυλγλουταρυλ- CoA

ΣΤΑΤΙΝΕΣ



μεβαλονικό οξύ



πυροφωσφορικό μεβαλονικό οξύ



πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο



πυροφωσφορικό γερανύλιο



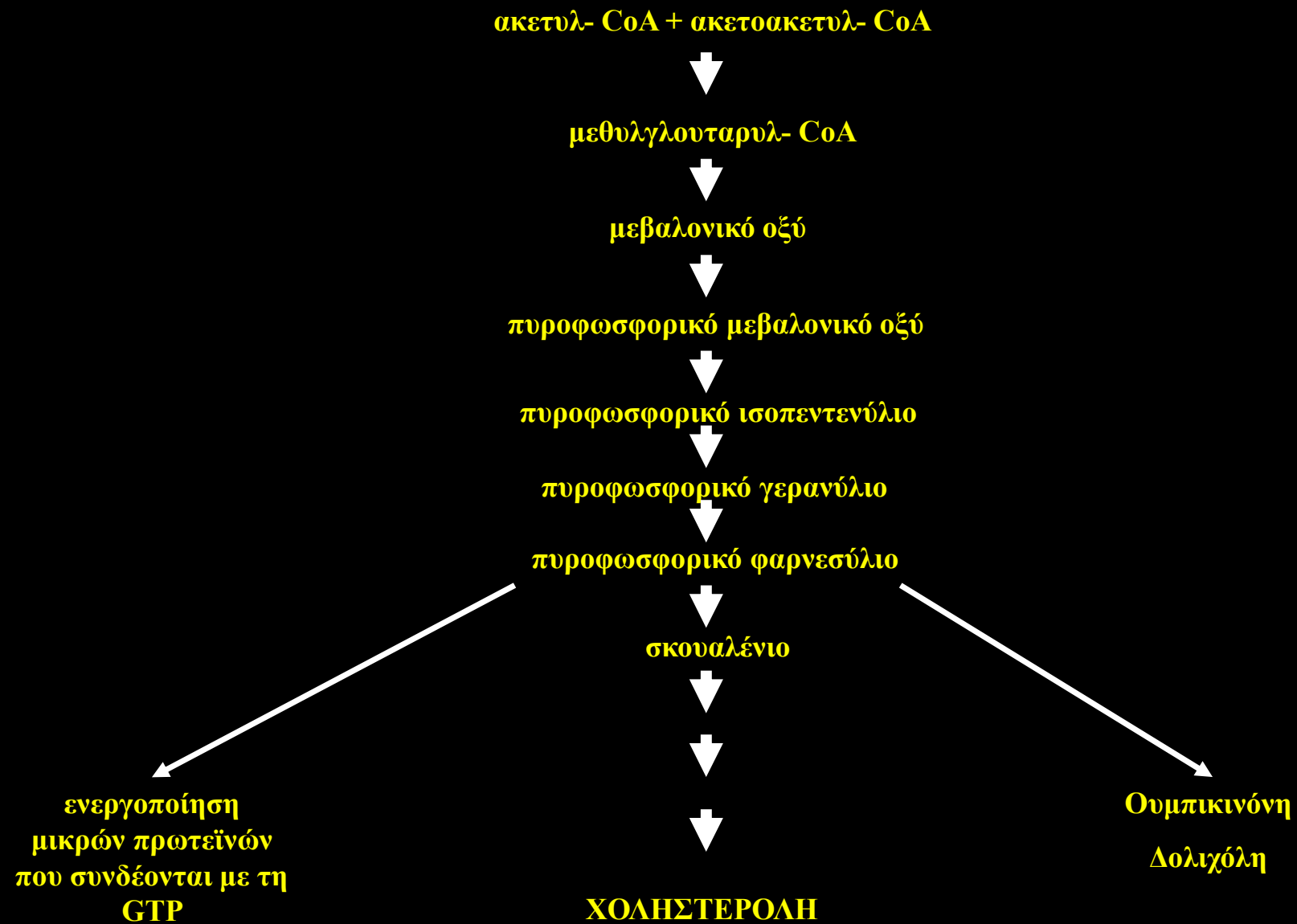
πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο

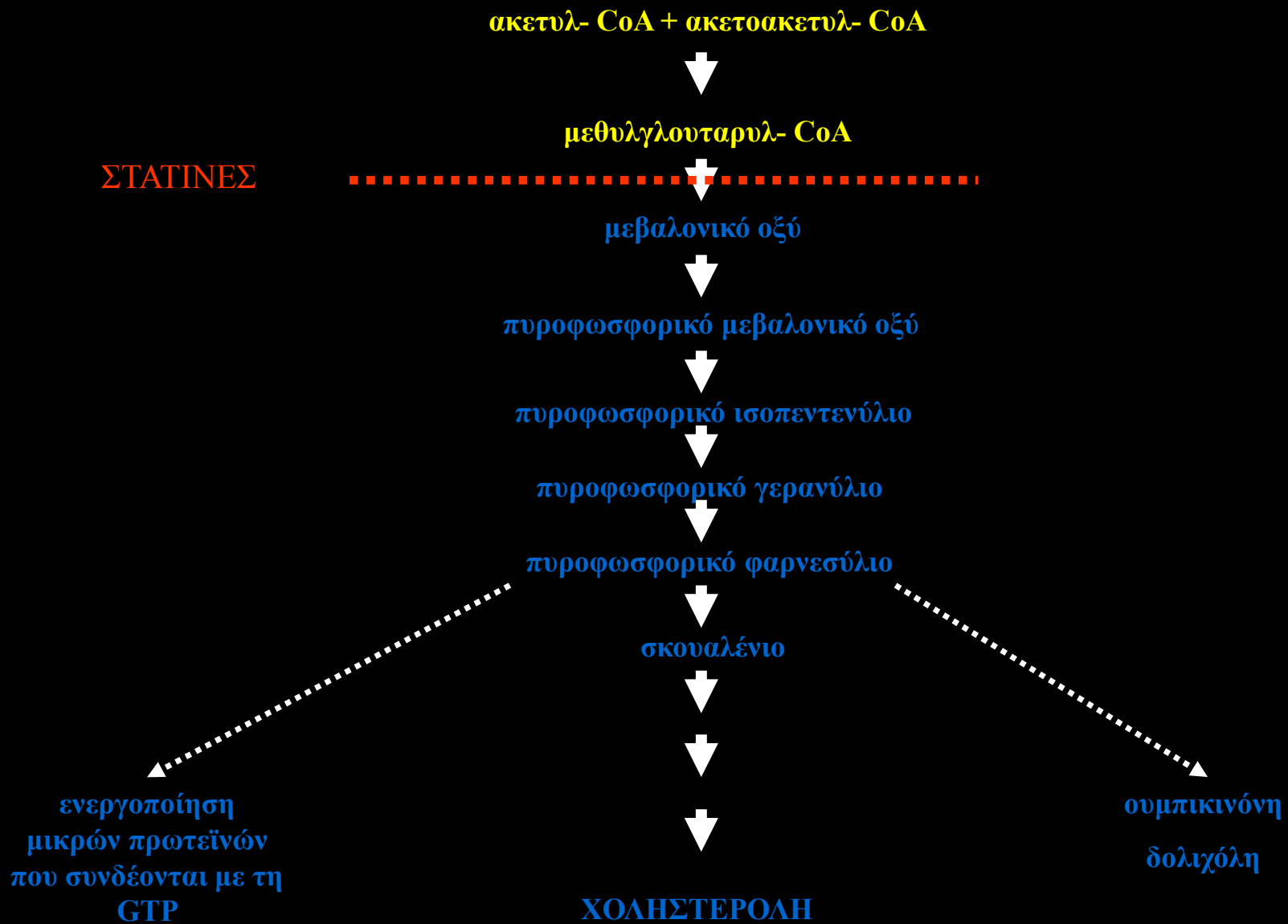


σκουαλένιο



ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ





Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

- Ευθύνεται η αναστολή της οδού του μεβαλονικού οξέος για τη μυοπάθεια των στατινών;
- Δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο
- Παρόμοια μυοπάθεια από δομικά διαφορετικά μόρια στατινών
- Σε ψάρια με αποβολή του γονιδίου της HMMG-CoA αναγωγάσης παρόμοια μυοπάθεια

Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

- Ένδεια ουμπικινόνης (συνένζυμου Q_{10})
 - Πολλές μελέτες έδειξαν μείωση CoQ_{10} σε λήψη στατινών
 - Μπορεί να οφείλεται σε:
 - Μείωση των LDL που το μεταφέρουν
 - Μειωμένη σύνθεση
 - Αυξημένη κατανάλωση
 - Μπορεί να ευθύνεται για:
 - Διαταραχές στην κυτταρική διαίρεση και απόπτωση
 - Αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών
 - Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

- Ένδεια ουμπικινόνης (συνένζυμου Q_{10})
 - Αντιφατικά ευρήματα από χορήγηση CoQ_{10} σε μυοπάθεια από λήψη στατινών:
 - Πολλές μελέτες δεν έδειξαν κανένα αποτέλεσμα
 - Ορισμένες μελέτες έδειξαν βελτίωση των εκδηλώσεων
- Ίσως παίζουν ρόλο και γενετικοί παράγοντες
 - Παραλλαγές του γονιδίου της συνθετάσης του CoQ_{10} μπορεί να προδιαθέτουν σε μυοπάθεια από στατίνη

Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

- **Πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο και γερανυλγερανύλιο**
 - Προϊόντα της οδού του μεβαλονικού οξέος
 - Ενεργοποιούν τις πρωτεΐνες GTP
 - Προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη-αποτρέπουν την απόπτωση
 - Μειωμένα επίπεδα λόγω λήψης στατινών
 - Ίσως ευθύνονται για βλάβη των μυϊκών κυττάρων

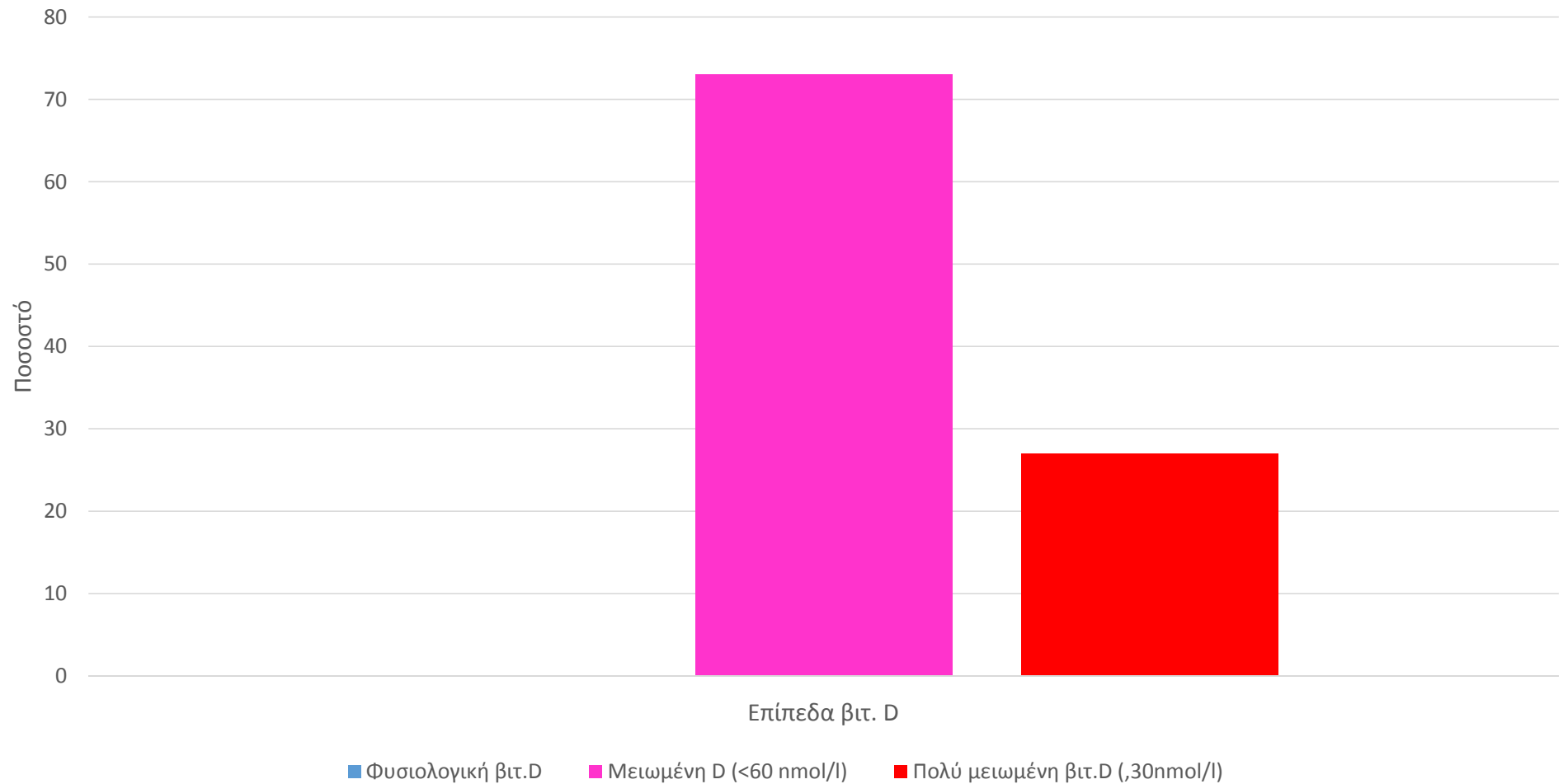
Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

- Ένδεια βιταμίνης D

- Μπορεί να προκαλεί μυαλγίες
- Lee et al: σε ασθενείς με μυαλγία από στατίνη:

Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

Επίπεδα βιτ. D σε ασθενείς με μυαλγία από στατίνη (Lee et al)



Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

• Ένδεια βιταμίνης D

- Μπορεί να προκαλεί μυαλγίες
- Lee et al: σε ασθενείς με μυαλγία από στατίνη:
 - Μείωση βιταμίνης D σε όλους
- Ahmed et al:
 - Μειωμένη βιταμίνη D σε ασθενείς με μυαλγία από στατίνη
 - Υποχώρηση μυαλγίας μετά θεραπεία με βιταμίνη D
- Μεταανάλυση 2420 ασθενών
 - Αρνητική συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D με κίνδυνο μυαλγίας
- Μεγάλη post hoc ανάλυση
 - Δεν έδειξε καμία σχέση
- Πιθανώς η ένδεια βιταμίνης D παρεμποδίζει το μεταβολισμό των στατινών

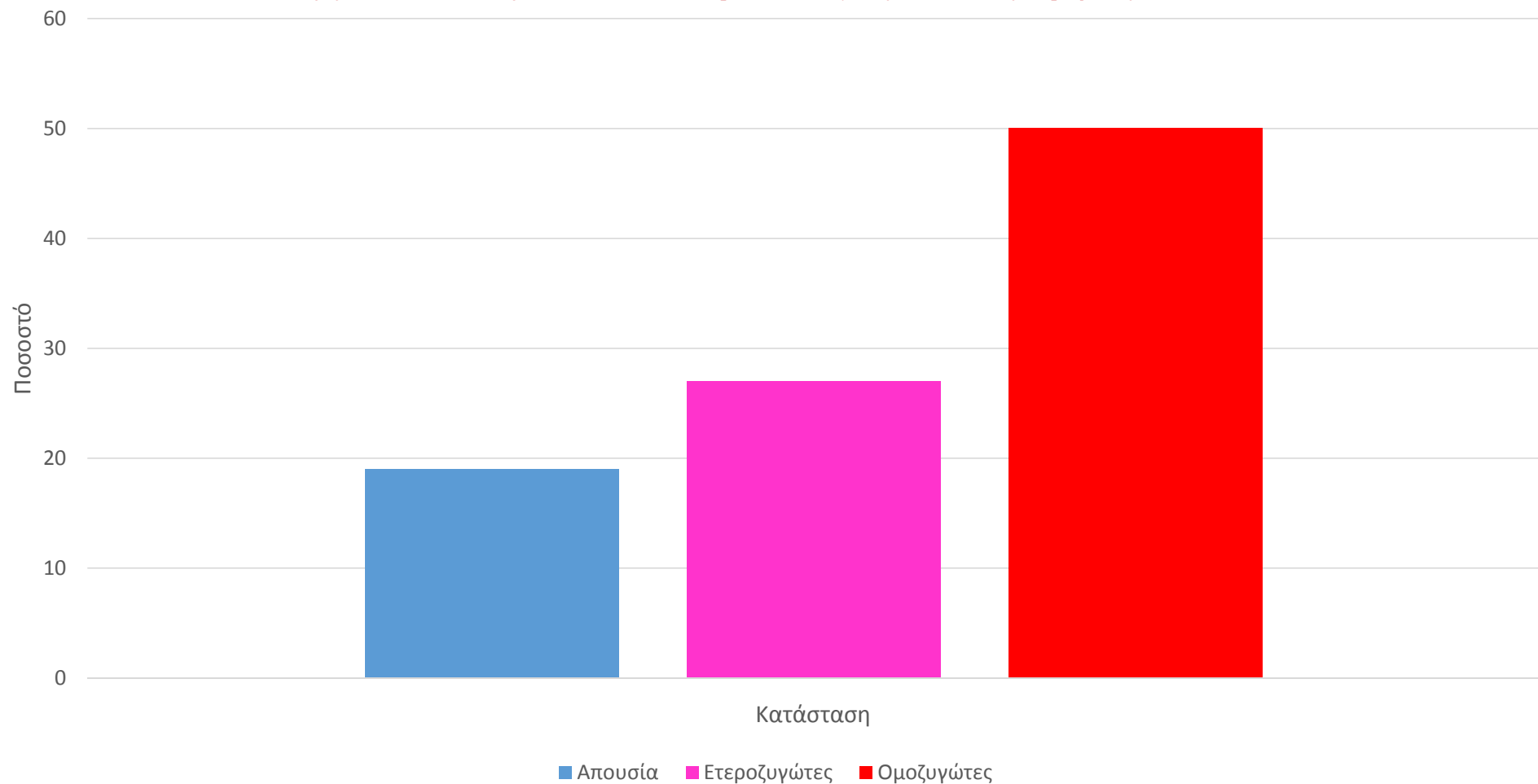
Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

• Γονίδιο SLCO1B1

- Κωδικοποιεί το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)
 - Ρυθμίζει την ηπατική πρόσληψη των στατινών
- Διαπιστώθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού SLCO1B1*5 με
 - μυοπάθεια από λήψη σιμβαστατίνης
- Σε άλλη μελέτη δε διαπιστώθηκε ανάλογη συσχέτιση με
 - μυοπάθεια από λήψη ατορβαστατίνης
- Ίσως ο πολυμορφισμός έχει σημασία μόνο
 - για τις λιπόφιλες στατίνες

Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

Κίνδυνος μυοπάθειας από στατίνη ανάλογα με πολυμορφισμό SLCO1B1*5



Μυοπάθεια: πιθανοί μηχανισμοί

- **Σύστημα ενζύμων κυτοχρώματος P**
 - Συμμετέχει στη φάση 1 μεταβολισμού διαφόρων στατινών
 - Σε σχέση με τις στατίνες υπάρχουν
 - βραδέως, ταχέως και λίαν ταχέως μεταβολίζοντα άτομα
 - Αυξημένος κίνδυνος παρενεργειών σε βραδέως μεταβολίζοντα

Ηπατοτοξικότητα

- **Αύξηση τρανσαμινασών**

- 1-3%
- Δοσοεξαρτώμενη –συνήθως παροδική
- Συνήθως 1-8 εβδομάδες από την έναρξη θεραπείας

- **Μηχανισμός**

- Άγνωστος
- Ίσως αυξημένη διαπερατότητα κυτταρικής μεμβράνης → διαφυγή ηπατικών ενζύμων

- **Επηρεάζεται από το βαθμό λιποφιλίας της στατίνης**

- Αυξημένος κίνδυνος σε λιγότερο λιπόφιλες
 - ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, ατορβαστατίνη
- Αντίθετα αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας σε περισσότερο λιπόφιλες
 - λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σεριβαστατίνη

Κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη

- **Μελέτη Jupiter** (placebo – ροσουβαστατίνη 20 mg -2 έτη)
 - Αυξημένη τιμή HbA1
 - Αυξημένο ποσοστό νεοδιαγνωσθέντος διαβήτη (25%)
- **Μεταανалύσεις**
 - Αυξημένο ποσοστό νεοδιαγνωσθέντος διαβήτη (έναντι placebo)
 - 10% σε συνήθη αγωγή
 - 20% σε εντατικοποιημένη
 - Εμφανίζεται κυρίως στην αρχική φάση της θεραπείας
 - Ιδίως σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες

Κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη

- Αυξημένος σε άτομα με γενετικά μειωμένη συγκέντρωση HMGCoA-αναγωγάσης
- Μειωμένος σε οικογενή υπερχοληστεριναιμία
- Ίσως συνδέεται με τον αριθμό των LDL-υποδοχέων
- Πάντως το καρδιαγγειακό όφελος ξεπερνά τον κίνδυνο από το διαβήτη

Κίνδυνος αιμορραγικού Α.Ε.Ε.

- Αρνητική συσχέτιση με χοληστερόλη ορού
- Αύξηση του κινδύνου κατά 21% για κάθε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 40 mg/dl με χορήγηση στατίνης
- Ο συνολικός κίνδυνος Α.Ε.Ε. μειώνεται με τις στατίνες

Διανοητικές λειτουργίες

- Έχει αναφερθεί απώλεια μνήμης αναστρέψιμη με τη διακοπή
- Επιβλήθηκε να αναγράφεται στις παρενέργειες
- Πολλές συγκριτικές μελέτες δεν έδειξαν διαφορές στατίνης-placebo σε άτομα διαφόρων ηλικιακών ομάδων

Ποιότητα ζωής

- Δεν έχουν διαπιστωθεί διαφορές μεταξύ στατίνης-placebo σε άτομα διαφόρων ηλικιακών ομάδων

Καταρράκτης- άλλες οφθαλμικές παθήσεις

- Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα καταρράκτη
 - Περίπου ίση αύξηση κινδύνου όση η μείωση στεφανιαίας νόσου σε πρωτογενή πρόληψη
- Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν διαφορές μεταξύ στατίνης-placebo
- Δεν υπήρξαν διαφορές στη πρόοδο οφθαλμικής μικροαγγειοπάθειας
- Οι στατίνες επιβραδύνουν την εξέλιξη της γεροντικής εκφύλισης ωχράς κηλίδος

Νεφρική βλάβη

- Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν διαφορές μεταξύ στατίνης-placebo ως προς
 - Την εμφάνιση νεφρικής νόσου
 - Την εξέλιξη προϋπάρχουσας νεφρικής νόσου
- Μερικές μελέτες έδειξαν επιβράδυνση εξέλιξης της μικροαγγειοπάθειας

Άλλες παρενέργειες

- Έχουν αναφερθεί
 - Διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, αυτοκτονική τάση
 - Στυτική δυσλειτουργία
 - Νευροπάθεια
- Δεν τεκμηριώνονται από μεγάλες μελέτες

Δυσανεξία στις στατίνες

- Μυοπάθεια
- Κεφαλαλγία
- Διαταραχές ύπνου
- Δυσπεπτικά ενοχλήματα –ναυτία
- Εξάνθημα - αλωπεκία
- Στυτική δυσλειτουργία
- Γυναικομαστία
- Αρθρίτις

Αναφερόμενη συχνότητα 3-20%

Δυσανεξία σε στατίνες

- Συχνό πρόβλημα που οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας
- Zhang et al
 - Σε 6579 ασθενείς που διέκοψαν στατίνη
 - Χορηγήθηκε ξανά η ίδια ή άλλη
 - Την ανέχθηκε καλά το 92%
- Οι συγγραφείς συνιστούν
 - Χορήγηση άλλης στατίνης
 - Μικρότερη δόση
 - Έστω 1-2 φορές την εβδομάδα
- Λίγη στατίνη είναι προτιμότερη από καθόλου στατίνη

Πλειοτροπικές δράσεις των στατινών

- Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας
- Αντιφλεγμονώδης δράση
- Αντιοξειδωτική δράση
- Αναστολή πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών ινών αγγείων - μακροφάγων
- Αναστολή θρομβογένεσης στο αγγειακό τοίχωμα
- Σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας

Στατίνες: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

- Ισχυρή υποχοληστεριναιμική δράση
- Αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή προστασία
- Πλειοτροπικές δράσεις
- Καλή μακροχρόνια ανοχή

- **Μειονεκτήματα**

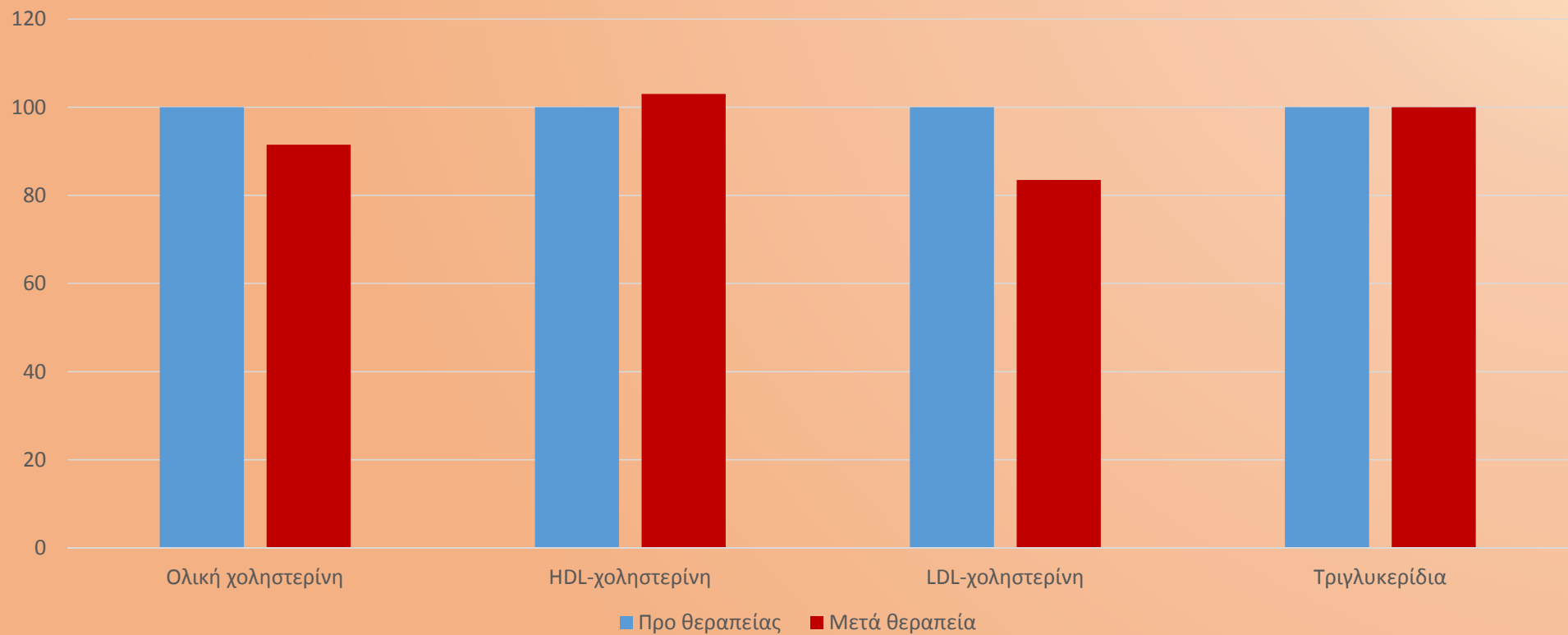
- Αξιόλογο ποσοστό παρενεργειών
 - Μυοπάθεια –κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη
- Αναστολή χρήσιμων μεταβολικών οδών
- Μειωμένη αποτελεσματικότητα σε οικογενή υπερχοληστεριναιμία

EZETIMIBH

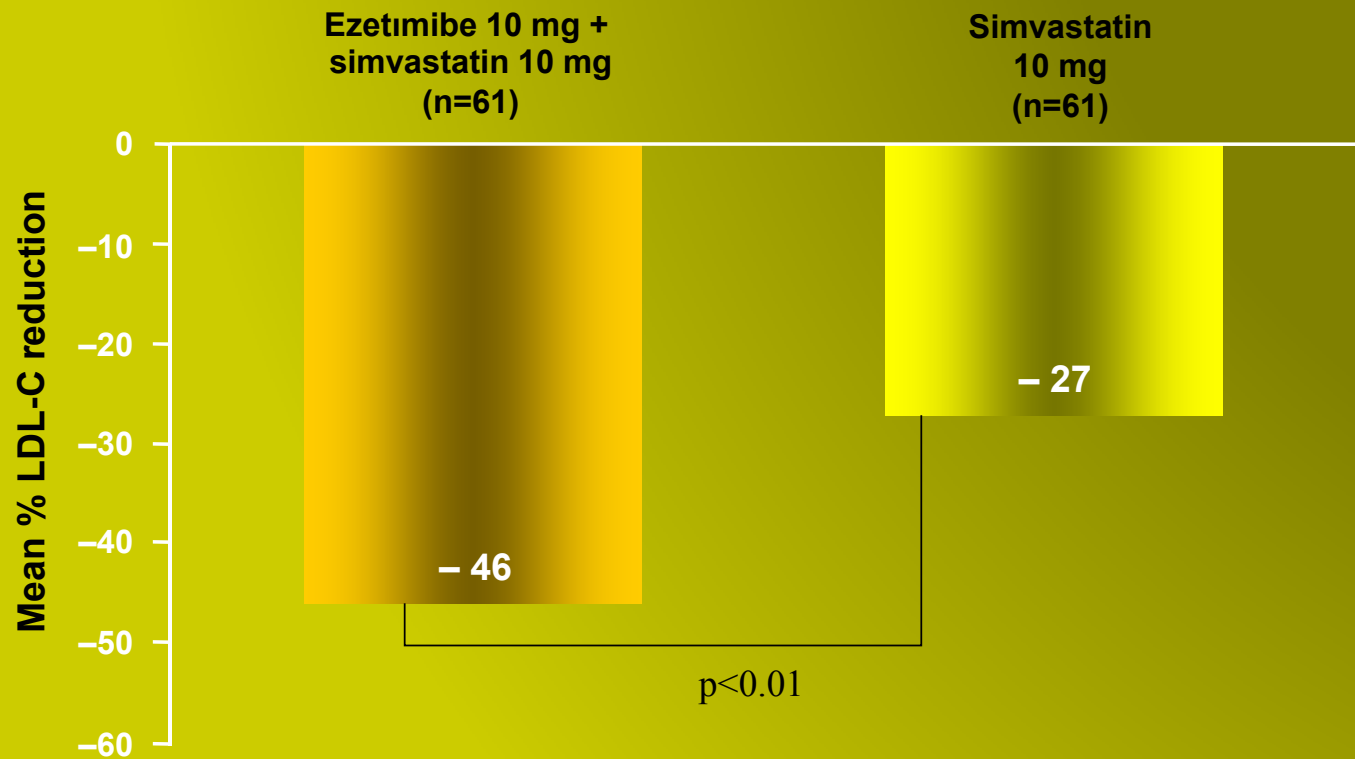
Εξετιμίβη

- Αναστολέας του NPC1L1
- Μειώνει
 - την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης
 - που προέρχεται από την τροφή
 - που προέρχεται από τη χολή
- Συγγενής υπολειτουργία του NPC1L1 συνοδεύεται από:
 - Χαμηλή LDL-χοληστερόλη
 - Μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (κατά 53%)

Η υπολιπιδαιμική δράση της εξετιμίβης



Η επίδραση του συνδυασμού σιμβαστατίνης-εξετιμίβης στην LDL-C



Modified from Davidson MH et al *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125–2134.

Εξετιμίβη

- Η μελέτη IMPROVE-IT (2015) έδειξε ότι:
 - Προσθήκη εξετιμίβης σε στατίνη μειώνει περαιτέρω τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κατά 6%)

Εξετιμίβη: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

- Απουσία σοβαρών παρενεργειών
- Αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα των στατινών
 - Ως προς την υπολιπιδαιμική δράση
 - Ως προς την καρδιαγγειακή προστασία

- **Μειονεκτήματα**

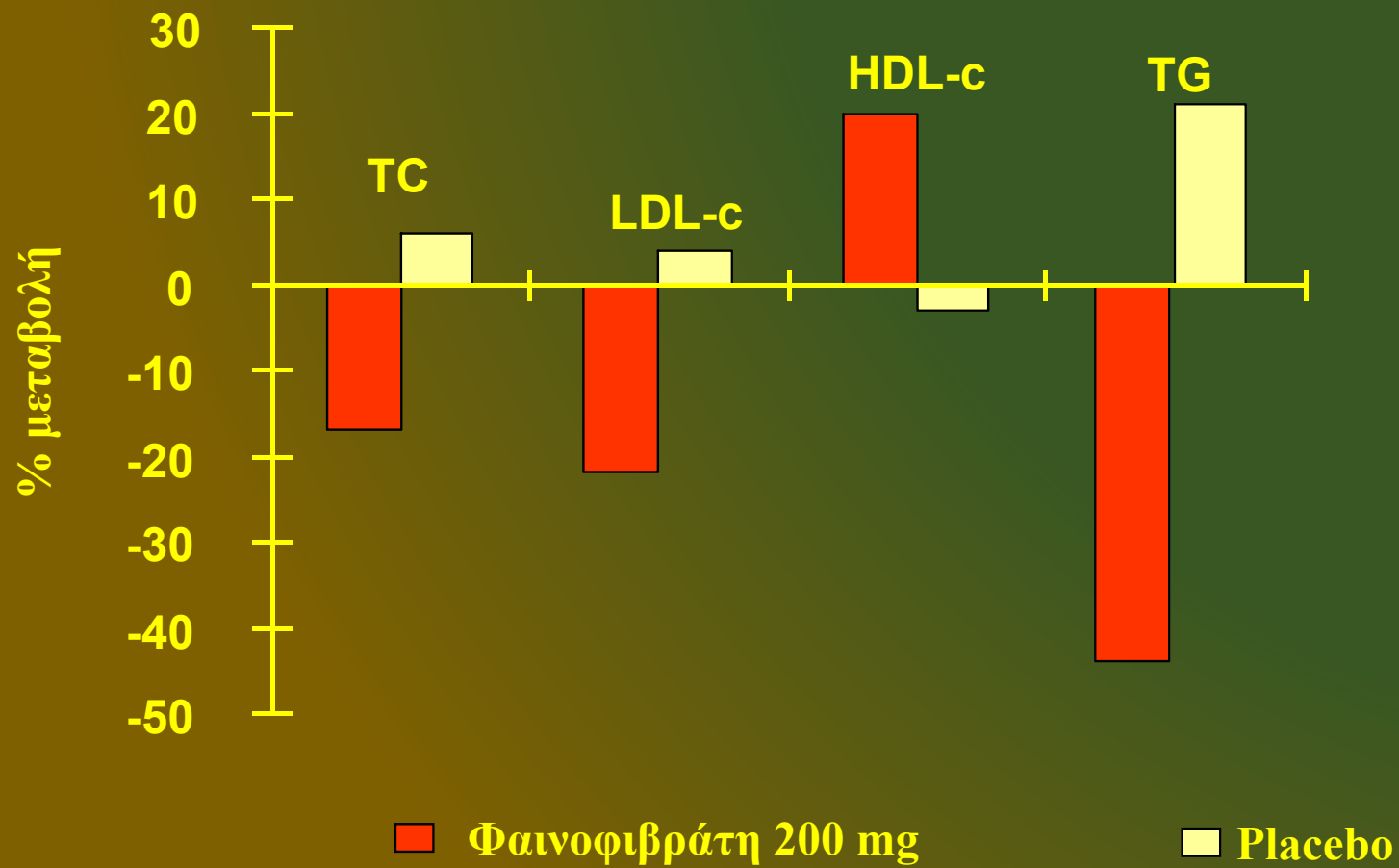
- Ασθενής δράση εάν χορηγηθεί μόνη της

ΦΙΒΡΑΤΕΣ

Φιβράτες

- Διεγέρτες PPAR-α υποδοχέων
 - Βεζαφιβράτη
 - Φαινοφιβράτη
 - Γεμφιβροζίλη

Η υπολιπιδαιμική δράση της φαινοφιβράτης



Φιβράτες: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

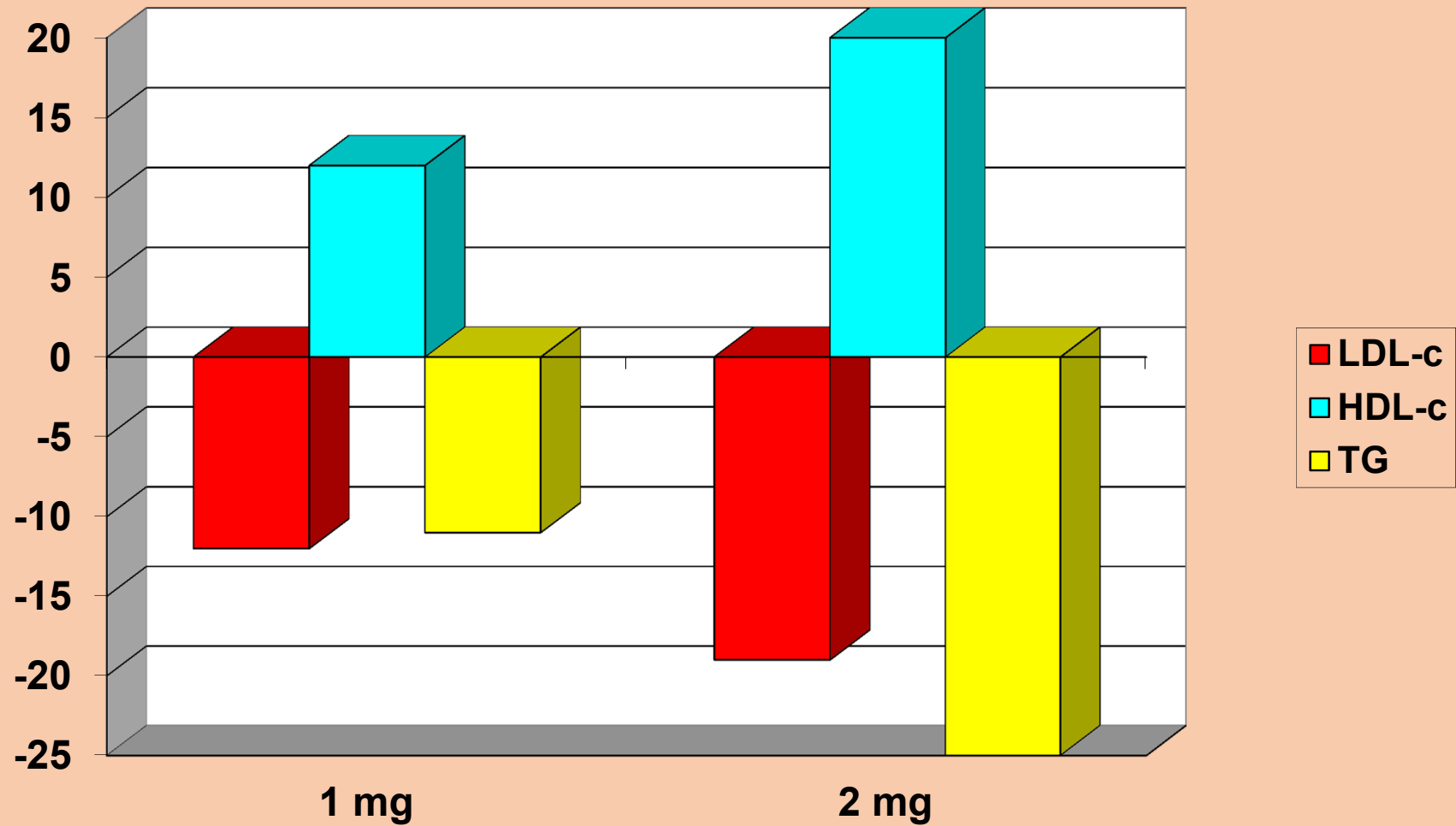
- Ισχυρή μείωση τριγλυκεριδίων
- Αξιόλογη αύξηση HDL-χοληστερίνης

- **Μειονεκτήματα**

- Ασθενής δράση ως προς τη μείωση της χοληστερίνης
- Δεν έχει επαρκώς καταδειχθεί καρδιαγγειακή προστασία
- Σε συγχορήγηση με στατίνες αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας

NIKOTINIKO OEY

Η υπολιπιδαιμική δράση του νικοτινικού οξέος



Νικοτινό οξύ: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

- Αξιόλογη μείωση τριγλυκεριδίων
- Αξιόλογη αύξηση HDL-χοληστερίνης

- **Μειονεκτήματα**

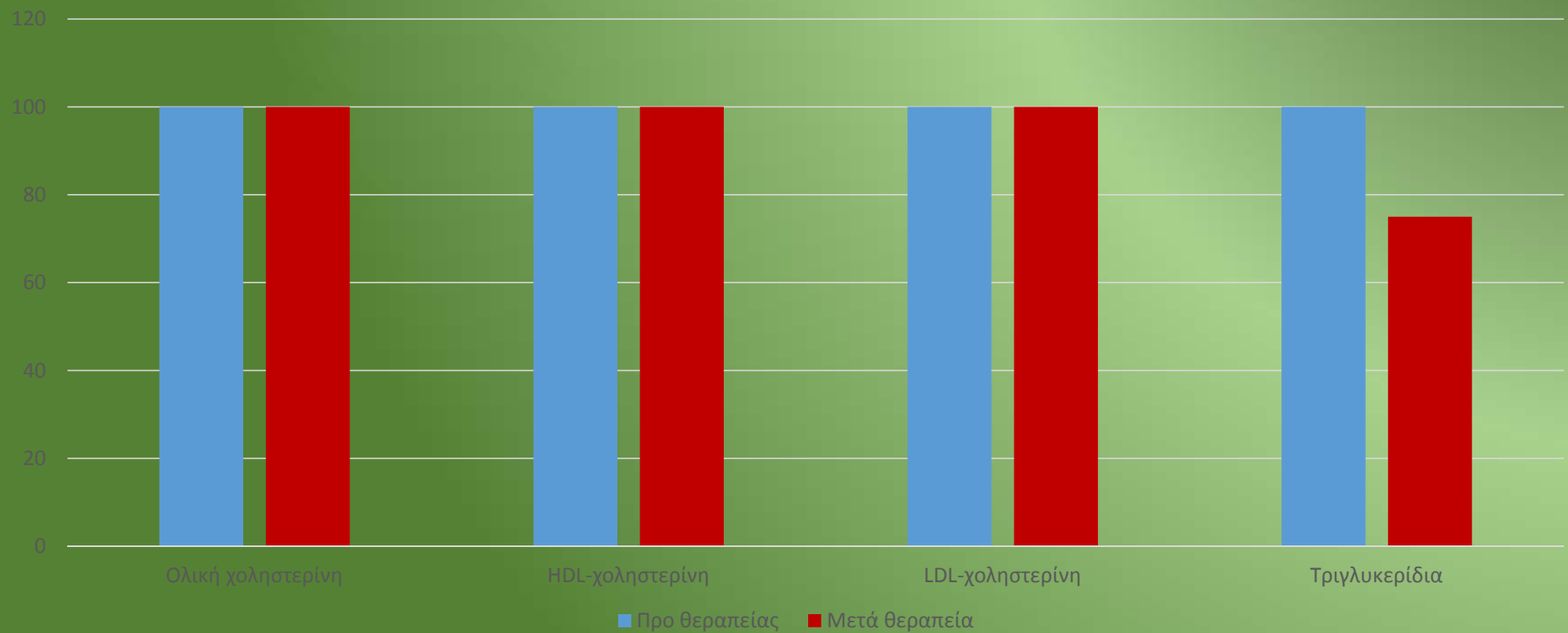
- Ασθενής δράση ως προς τη μείωση της χοληστερίνης
- Συχνές παρενέργειες
 - κυρίως υπεραιμία προσώπου

ω -3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

ω-3 λιπαρά οξέα

- Ελάττωση τριγλυκεριδίων
- Άλλες επιδράσεις
 - Πρόληψη αρρυθμιών
 - Μείωση φλεγμονής
 - Αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων
 - Μείωση αρτηριακής πίεσης

Η υπολιπιδαιμική δράση των ω -3 λιπαρών οξέων



ω-3 λιπαρά οξέα: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

- Απουσία αξιόλογων παρενεργειών
- Άλλες ευεργετικές δράσεις

- **Μειονεκτήματα**

- Ασθενής ή ασταθής δράση στη μείωση τριγλυκεριδίων
- Απουσία επίδρασης στη χοληστερίνη

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PCSK9

Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9)

- Πρωτεάση που παράγεται στο ήπαρ
 - Εκκρίνεται στο πλάσμα
- Συνδέεται με τους υποδοχείς της LDL
 - Τους παρασύρει για αποδόμηση στα λυσοσώματα
- Μειώνει τους υποδοχείς της LDL

Αναστολείς PCSK9

- **Εβολουκουμάβη (Repatha)**

- Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την PCSK9
- Χορηγείται υποδόρια
 - 140 mg ανά 15ήμερο ή
 - 420 mg ανά μήνα

Οικογενής ετερόζυγη υπερχοληστεριναιμία

- **Χορήγηση στατινών**

- Μείωση επιπέδων LDL-c
- Μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου
- Συχνά δεν επιτυγχάνονται οι επιθυμητοί στόχοι LDL-c

- **Χορήγηση αναστολέων PCSK9**

- Προσθήκη σε αγωγή με στατίνη
- Επιπλέον μείωση LDL-c (40-60%)
- Μείωση apo-B (40%)

Οικογενής ομόζυγη υπερχοληστεριναιμία

- Υπάρχουν μορφές με:
 - Πλήρη απουσία υποδοχέων LDL (<2%)
 - Σοβαρή ένδεια υποδοχέων LDL (2-25%)
- Οι κλασικές θεραπείες είναι λίγο έως καθόλου αποτελεσματικές
- Ακόμη και με θεραπεία
 - μέση ηλικία θανάτου: 33 έτη

Οικογενής ομόζυγη υπερχοληστεριναιμία

- Χορήγηση αναστολέων PCSK9
 - Επιπλέον μείωση LDL-c
 - 18-41%
- Σε ασθενείς με πλήρη απουσία υποδοχέων LDL
 - Μηδενική μείωση

Ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες

- Χορήγηση αναστολέων PCSK9
 - Μείωση LDL-c κατά 45-54%
 - Μυαλγία σε 8%
 - Διακοπή φαρμάκου σε 5%

Αναστολείς PCSK9

- Μείωση Lp (a) κατά 20-30%
- Καλή ανεκτικότητα
 - Ερεθισμός στο σημείο ένεσης
 - Μυϊκές εκδηλώσεις
 - Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό

Θα πρέπει οι ασθενείς με δυσανεξία σε στατίνες να παίρνουν αναστολείς PCSK9;*

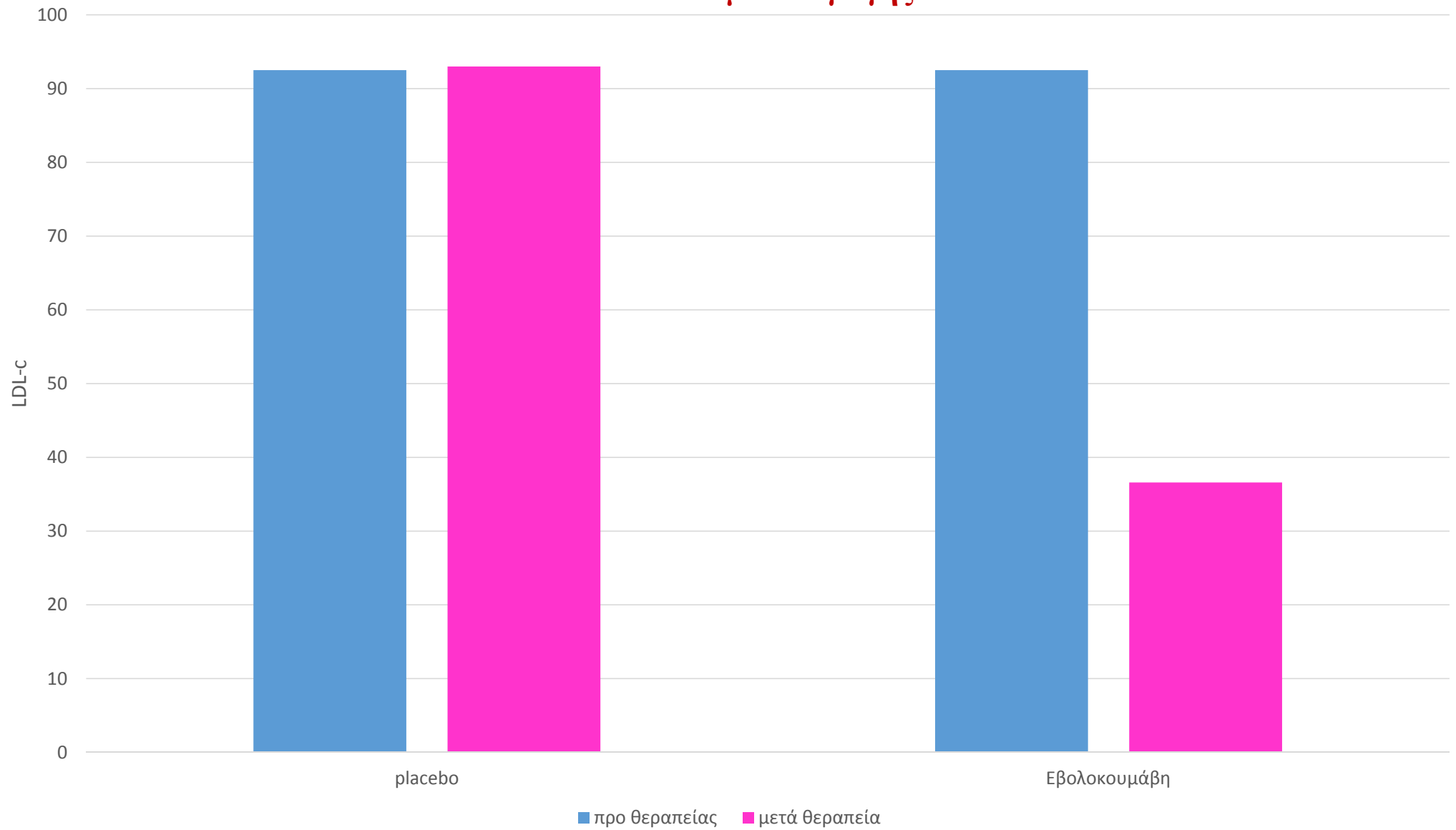
- Προκαταρκτικά αποτελέσματα θετικά
 - Το 1/5 των ασθενών υπό εβολοκουμάβη εμφάνισαν επίσης μυϊκό πρόβλημα
 - Ετήσιο κόστος θεραπείας 14.000 \$
- Οι συγγραφείς εκτιμούν ότι:
 - Λιγότερο από 1% των ασθενών με δυσανεξία στις στατίνες και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο θα χρειαστούν πραγματικά αναστολείς PCSK9

- **Nicholls S. et al, Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial, JAMA Published online April 3, 2016**

Ασθενείς -Μέθοδοι

- 968 ασθενείς
 - Απόφραξη στεφανιαίου αγγείου >20%
 - Ορατή απόφραξη άλλου αγγείου 50%
 - Λήψη στατίνης
 - Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
 - Τουλάχιστον 1 μείζων ή 3 ελάσσονες
- Τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εβολουκουμάβη ή placebo
 - Όλοι συνέχισαν να λαμβάνουν στατίνη
- Διάμεση παρακολούθηση 18 μήνες

Αποτελέσματα αγωγής



- Στους ασθενείς υπό εβολοκουμάβη
 - Μείωση LDL-c (κατά 56,3 mg/dl)
 - Μείωση apo-B (κατά 40,3 mg/dl)
 - Μείωση τριγλυκεριδίων (κατά 10,9 mg/dl)
 - Μείωση Lp(a) (κατά 7,8 mg/dl)
 - Αύξηση HDL-c (κατά 3,3 mg/dl)
 - Δεν υπήρξε αξιόλογη μεταβολή της CRP

- Στους ασθενείς υπό εβολοκουμάβη
 - Μείωση όγκου αθηρώματος
 - Μεγαλύτερο ποσοστό υποστροφής αθηρωματικής πλάκας
 - 64,3% έναντι 47,3%
 - Μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων
 - 12,2% έναντι 15,3%
 - Καλή ανοχή του φαρμάκου

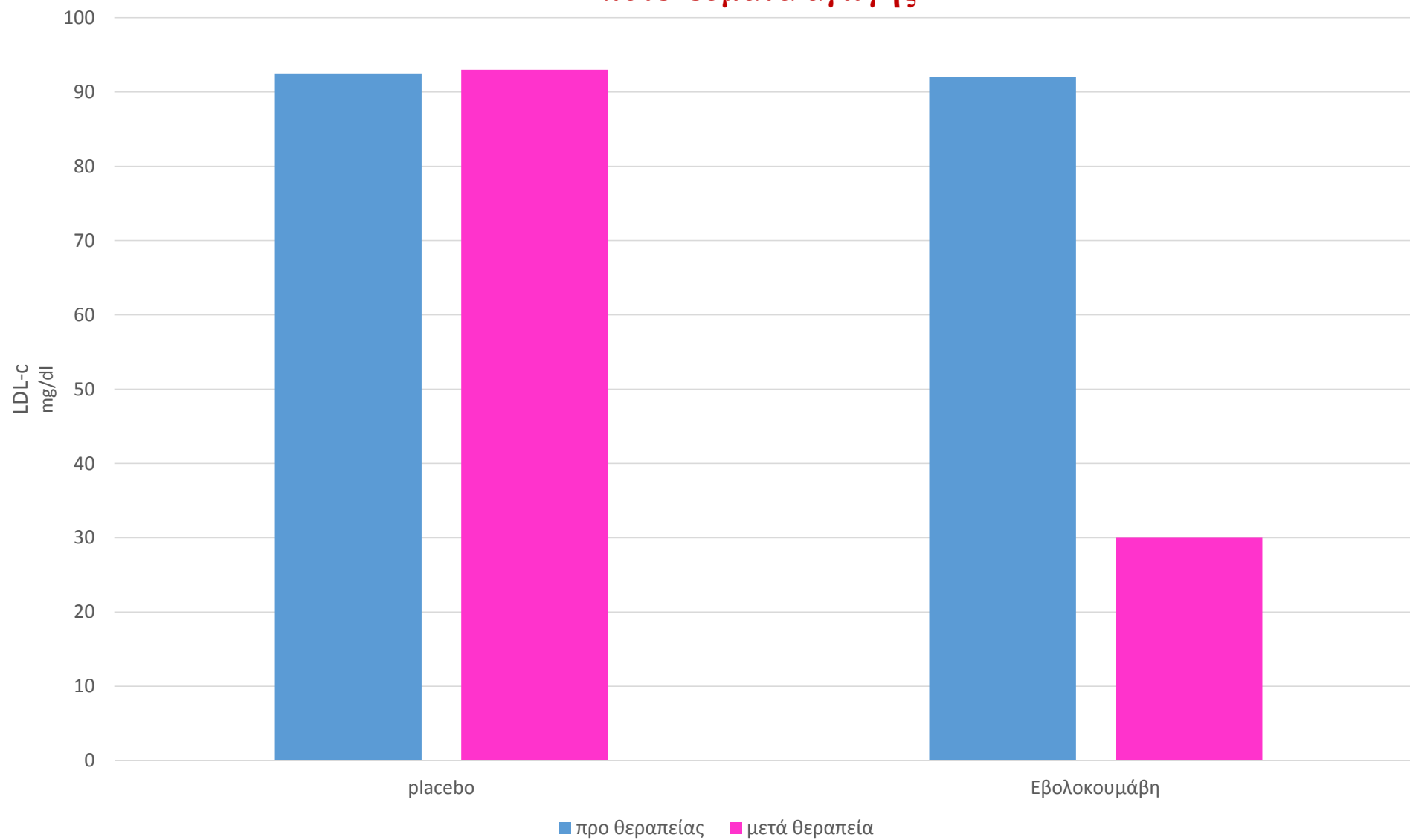
- Ήταν η πρώτη φορά που αποδείχθηκε ευνοϊκή επίδραση των αναστολέων PCSK9 στην αθηρωματική νόσο
- Κρίθηκε ότι απαιτούνται ακόμη πιο μακροχρόνιες μελέτες και σε περισσότερους ασθενείς

- Sabatine M. et al, **Evolocumab and clinical outcomes in patients with Cardiovascular disease**, N Engl J Med, 376:1718, 2017.

Ασθενείς -Μέθοδοι

- 27564 ασθενείς
 - Στεφανιαία νόσος
 - Λήψη στατίνης
- Τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εβολοκουμάβη ή placebo
 - Όλοι συνέχισαν να λαμβάνουν στατίνη
- Διάμεση παρακολούθηση 2,2 έτη

Αποτελέσματα αγωγής



- Στους ασθενείς υπό εβολοκουμάβη
 - Μείωση LDL-c (κατά 59% ή 56 mg/dl)
 - Μείωση apo-B (κατά 49 %)
 - Μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων
 - 9,8% έναντι 11,3% ($p < 0.001$)
 - Μείωση όγκου αθηρώματος
 - Μεγαλύτερο ποσοστό υποστροφής αθηρωματικής πλάκας
 - 64,3% έναντι 47,3%
 - Καλή ανοχή του φαρμάκου

- Επιβεβαιώνεται η ευνοϊκή επίδραση των αναστολέων PCSK9 στην αθηρωματική νόσο
- Καταδεικνύεται ότι ακόμη χαμηλότερες τιμές LDL-χοληστερόλης προσφέρουν επιπλέον προστασία
- Μεταξύ των ομάδων εβολοκουμάβης και placebo
 - Δεν υπήρχε διαφορά στο σύνολο των παρενεργειών
 - Δεν υπήρχε διαφορά σε παρενέργειες από τις νοητικές λειτουργίες
 - Δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό πρωτοεμφανιζόμενου διαβήτη
- Πάντως η διάρκεια παρακολούθησης ήταν μικρότερη από ότι σε άλλες μελέτες

Άλλοι αναστολείς PCSK9

- Μικρό παρεμβατικό μόριο RNA (siRNA)
 - Με χορήγηση 2 υποδόριων δόσεων
 - Μείωση PCSK9 κατά 90%
 - Μείωση LDL-c κατά 80%
 - Διατήρηση του αποτελέσματος για 6 μήνες

Αναστολείς PCSK9: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

- Πολύ ισχυρή δράση
- Εναλλακτική λύση σε:
 - ομόζυγο υπερχοληστεριναιμία
 - δυσανεξία σε στατίνες

- **Μειονεκτήματα**

- Πολύ ψηλό κόστος
- Περιορισμένη κλινική εμπειρία

Αναστολείς PCSK9: κριτική θεώρηση

- **Πλεονεκτήματα**

- Πολύ ισχυρή δράση
- Εναλλακτική λύση σε:
 - οικογενή υπερχοληστεριναιμία
 - δυσανεξία σε στατίνες

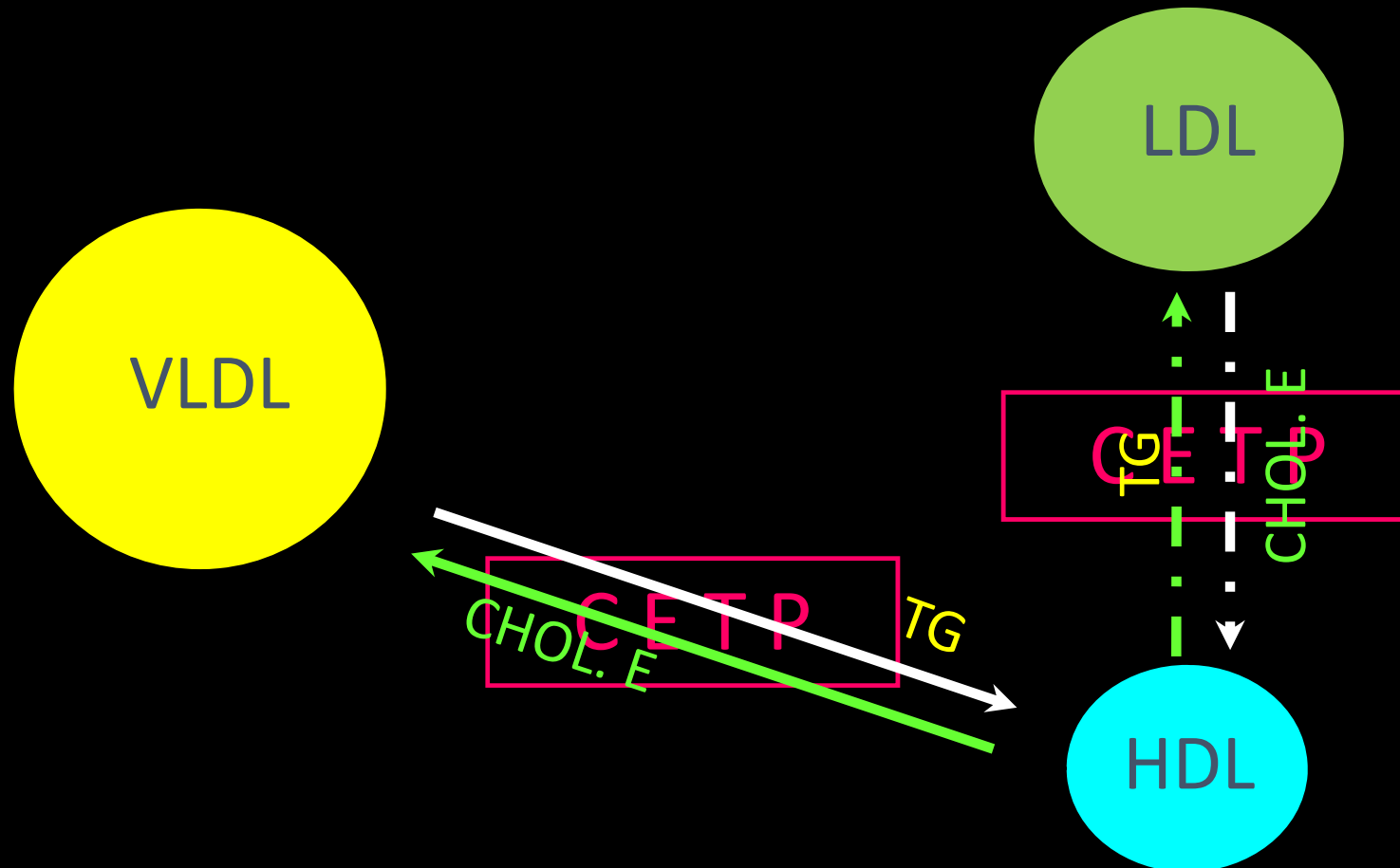
Πόσο ασφαλείς είναι τόσο μεγάλες μειώσεις της
χοληστερόλης;

- **Μειονεκτήματα**

- Πολύ ψηλό κόστος
- Περιορισμένη κλινική εμπειρία

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ CETP

CETP

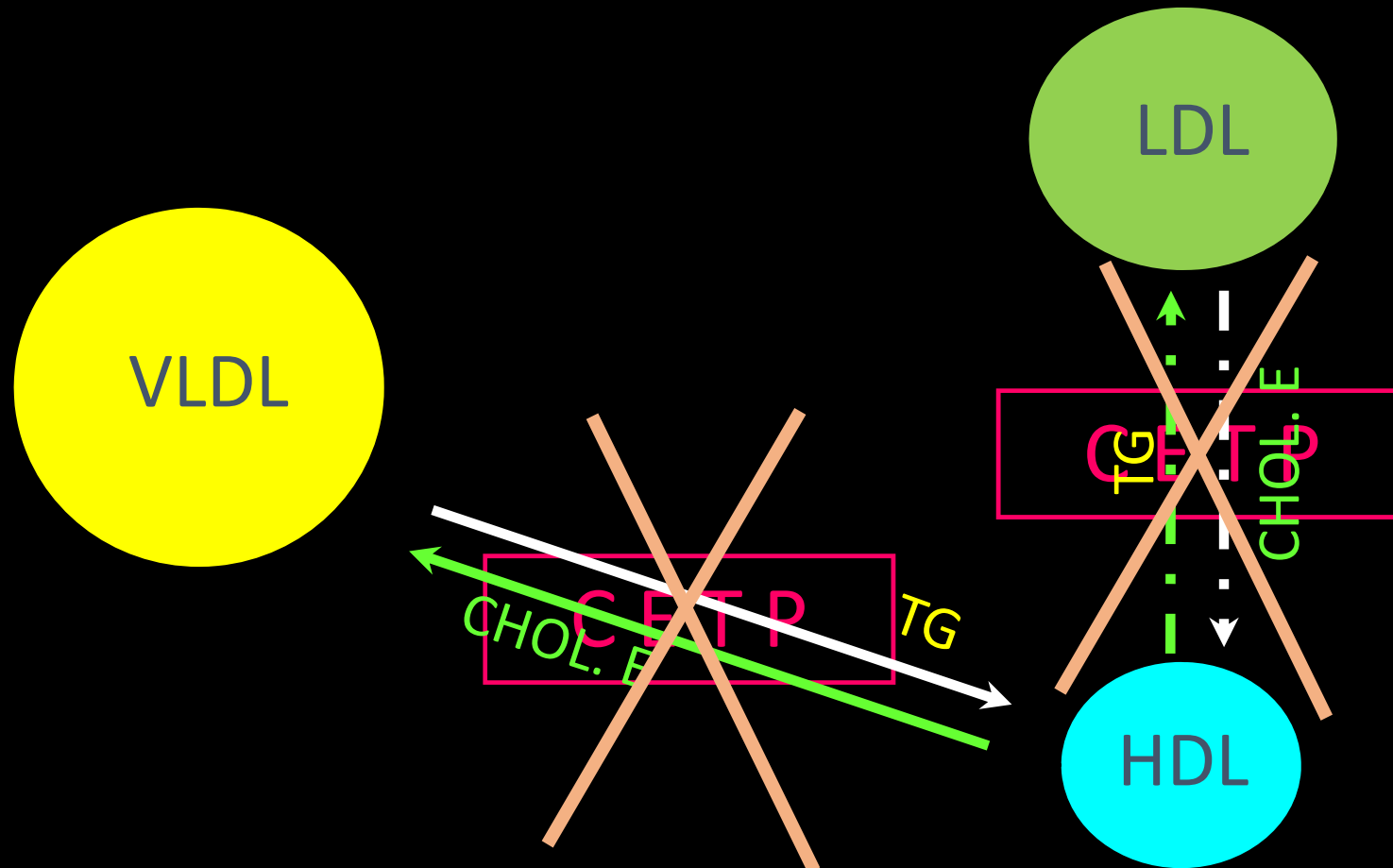


CETP

Cholesterol Ester Transfer Protein

- Γλυκοπρωτεΐνη 74 kDa με 476 αμινοξέα
- Υπερεκφράζεται σε υπερτριγλυκεριδαιμία
- Ευθύνεται για
 - την παραγωγή μικρών, πυκνών LDL, HDL
 - τη μείωση της HDL-c

Αναστολείς CETP



Αναστολείς CETP

- **Τορσετραπίβη**
 - Αποσύρθηκε διότι προκαλούσε
 - Αύξηση αρτηριακής πίεσεως
 - Αύξηση αλδοστερόνης
 - Αύξηση καρδιαγγειακών επεισοδίων

Αναστολείς CETP

- Τορσετραπίβη

- Αποσύρθηκε

- Δαλσετραπίβη

- Εβασετραπίβη

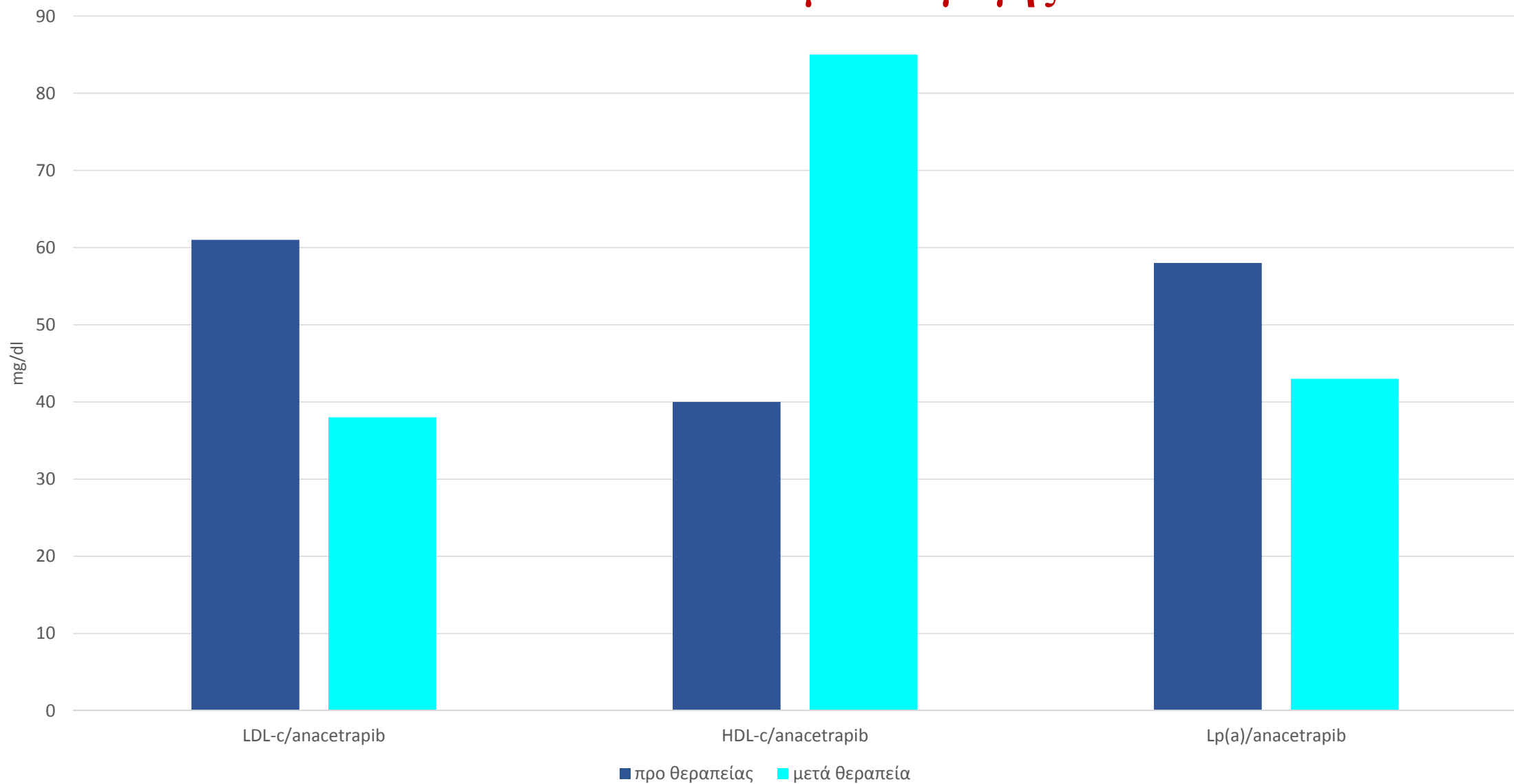
- Δεν προκαλούν ανάλογες παρενέργειες
- Δεν διαπιστώθηκε μακροχρόνιο καρδιαγγειακό όφελος
 - Ίσως λόγω βραχείας παρακολούθησης
 - Ίσως λόγω ασθενούς δράσης

- Bowman L. et al, **Effects of Anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease**, N Engl J Med, 377:1217, 2017.

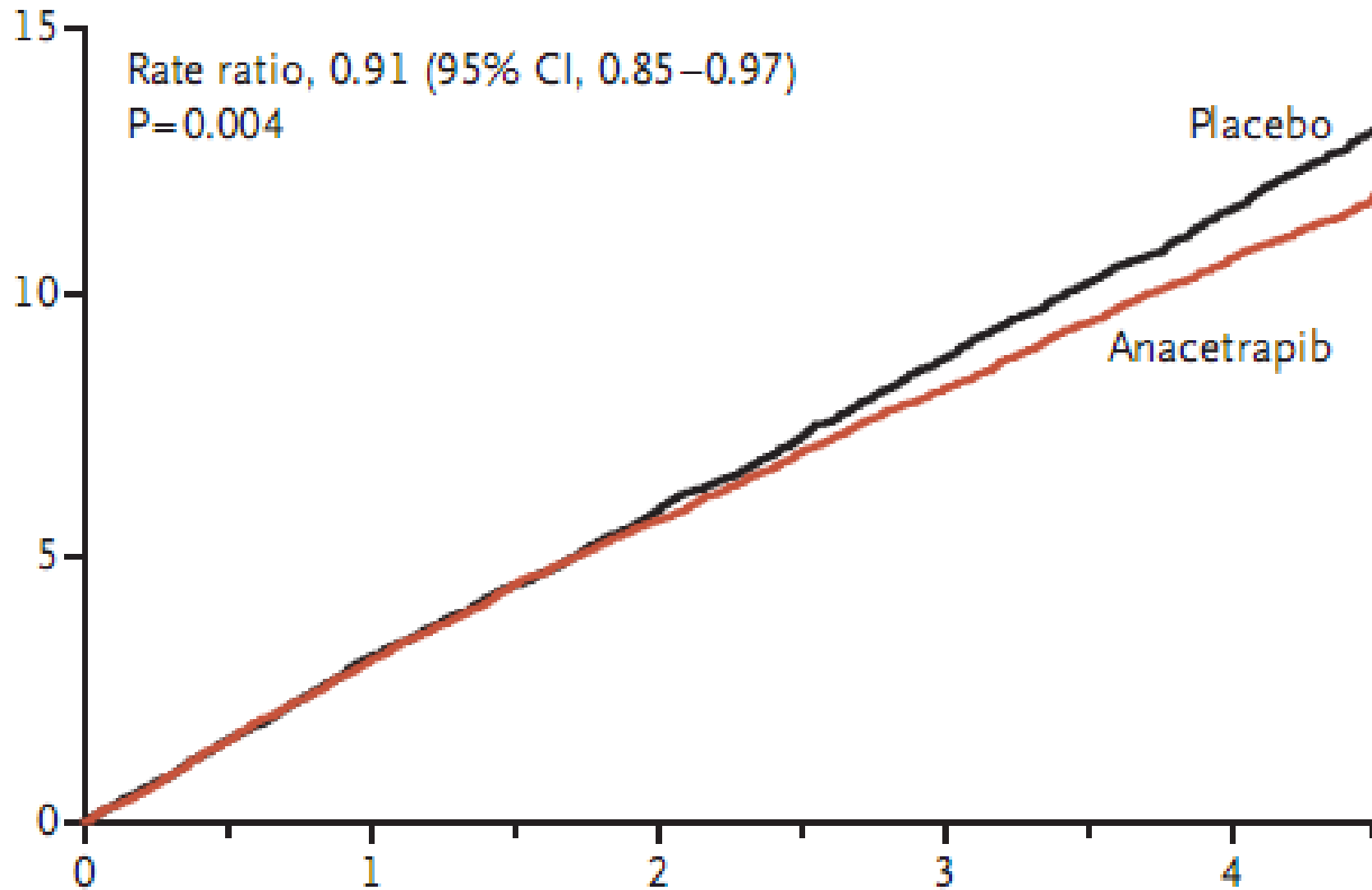
- **Ασθενείς -Μέθοδοι**

- 30449 ασθενείς
 - Αθηροσκληρυντική νόσος
 - Λήψη ατορβαστατίνης
- Τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ανασετραπίβη ή placebo
 - Όλοι συνέχισαν να λαμβάνουν ατορβαστατίνη
- Διάμεση παρακολούθηση 4,1 έτη

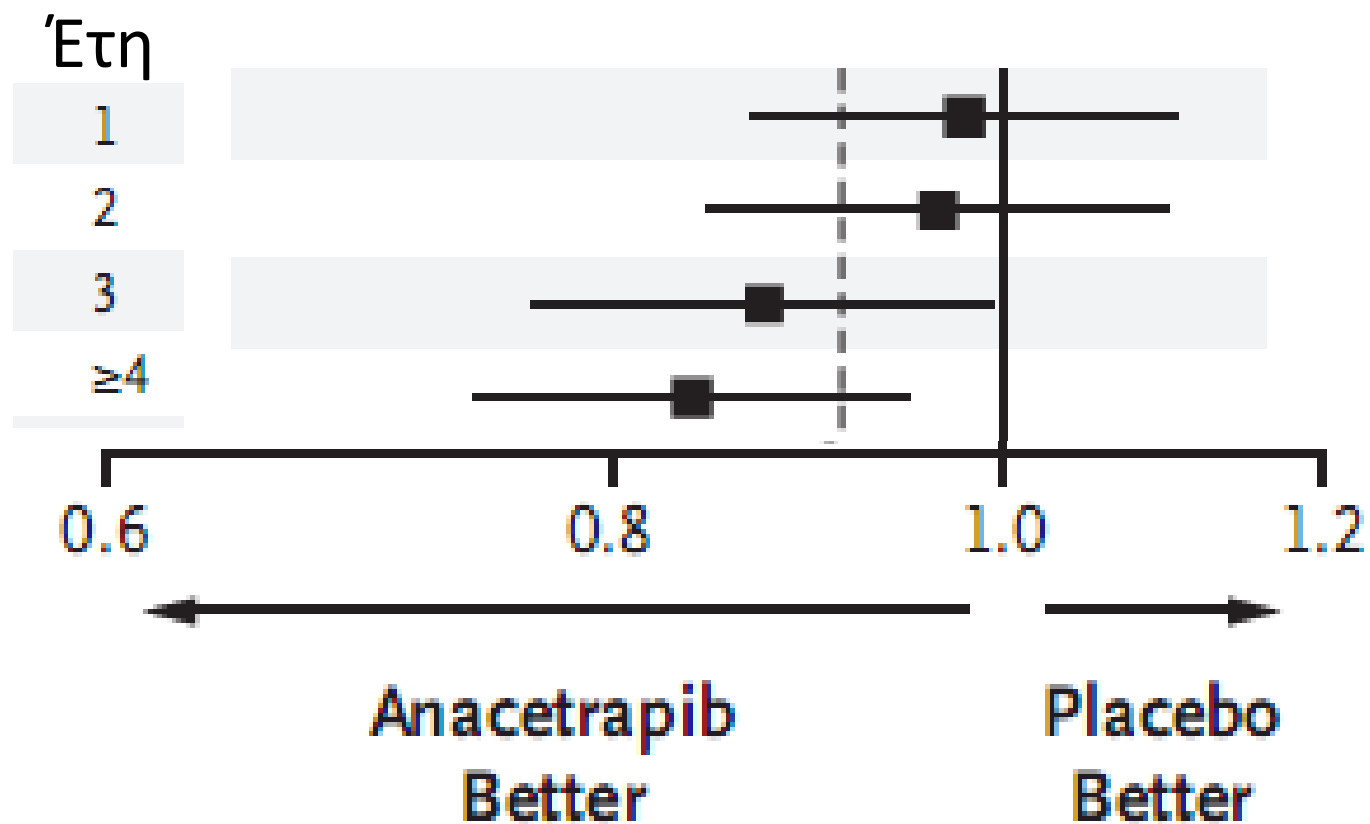
Αποτελέσματα αγωγής



Πρώτο μείζον στεφανιαίο συμβάν (%)



Πρώτο μείζον στεφανιαίο συμβάν ανάλογα με τα έτη παρακολούθησης(%)



- **Στους ασθενείς υπό ανασετραπίβη**

- **Μειωμένη επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων**

- 10,8% έναντι 11,8% ($p < 0.004$)
- Εμφανής διαφορά μετά το 1^ο έτος θεραπείας

- **Δεν υπήρχε διαφορά**

- στην καρδιαγγειακή θνητότητα
- στην ολική θνητότητα

- **Καλή ανοχή του φαρμάκου**

- Μικρή αύξηση αρτηριακής πίεσης
- Ελαφρά αυξημένη πιθανότητα επιβάρυνσης νεφρικής λειτουργίας

- Στους ασθενείς υπό ανασετραπίβη
 - Η μείωση των στεφανιαίων συμβαμάτων αποδίδεται
 - μάλλον στη μείωση της LDL-χοληστερίνης
 - παρά στην αύξηση της HDL-χοληστερίνης
- **ΠΡΟΣΟΧΗ:** Η ανασετραπίβη παραμένει στον λιπώδη ιστό επί έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας

ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Άλλα φάρμακα

- Αναζήτηση φαρμάκων που δεν εξαρτώνται από υποδοχείς LDL
 - Αναστολείς MTTP
 - Αναστολείς σύνθεσης apo-B
 - Άλλα φάρμακα

Αναστολείς MTTP

- Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP)
 - Υπάρχει στο ενδοπλασματικό δίκτυο ηπατικών-εντερικών κυττάρων
 - Προάγει τη μεταφορά τριγλυκερίδιων στην apo-B (σύνθεση VLDL)
- Άτομα με ανενεργά γονίδια MTTP
 - Μεγάλη μείωση σύνθεσης VLDL
 - Έντονη υπολιπιδαιμία
 - Απουσία LDL-c και apo-B στο πλάσμα

Αναστολείς MTTP

- **Λοπιταμίδη**

- Χορηγήθηκε σε 29 ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστεριναιμία
 - Μείωση LDL-c κατά 40%
 - Μείωση apo-B κατά 39%
- Παρενέργειες
 - Διαταραχές από το πεπτικό (90%)
 - Αύξηση του ηπατικού λίπους
 - Στεατοηπατίτιδα (1 περίπτωση)

Άλλα φάρμακα

- Αναστολέας apo-B antisense oligonucleotide (Mipomersen)
 - Αναστέλλει τη σύνθεση apo-B
 - Χορηγήθηκε σε ασθενείς με ομόζυγη ή ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστεριναιμία
 - Μείωση LDL-c κατά 21%
 - Μείωση apo-B κατά 24%
 - Μείωση Lp(a) κατά 23%
 - Παρενέργειες
 - Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης
 - Γριπώδης συνδρομή
 - Αύξηση του ηπατικού λίπους

Άλλα φάρμακα

- Υπό μελέτην
 - Αναστολείς λύασης της κιτρικής ATP
 - Αγωνιστές υποδοχέων θυροξίνης
 - Γεμκαβένη
 - Αναστολή ηπατικής σύνθεσης χοληστερόλης-τριγλυκεριδίων
 - Αγωνιστές PPAR-δ
 - Αναστολείς angiotensin-like protein 3

