**Axit bempedoic để giảm cholesterol LDL**

Michael C. Honigberg, MD, MPP; Pradeep Natarajan, MD, MMSc

Kể từ báo cáo của hội đồng chuyên gia đầu tiên của Chương trình Giáo dục Cholesterol Quốc gia năm 1988, thực tế ra hướng dẫn điều trị cholesterol chuyên nghiệp đương đại đầu tiên ở Hoa Kỳ, việc giảm nồng độ cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) là nền tảng của bệnh tim mạch xơ vữa động mạch (ASCVD) phòng ngừa. Phù hợp với các nghiên cứu dịch tễ học cổ điển và di truyền ngụ ý mối quan hệ nhân quả giữa LDL-C và ASCVD, nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã quan sát thấy mối quan hệ tỷ lệ giữa giảm LDL-C và giảm nguy cơ ASCVD từ statin. Gần đây, những phát hiện này đã mở rộng sang các loại thuốc hạ LDL-C, nonzatin, ezetimibe và proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9), kháng thể đơn dòng

 Cho các kết quả đáng khích lệ từ các thử nghiệm lâm sàng. Thuốc hạ LDL-C nonstatin hiện nay được khuyến cáo theo hướng dẫn khi mức độ hạ LDL-C đạt được bằng statin dung nạp tối đa được coi là không đủ. Statin thường được dung nạp tốt với nồng độ tối đa khác biệt so với giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Tuy nhiên, các triệu chứng cơ bắp được báo cáo trong 5% đến 20% bệnh nhân được kê đơn statin trong thực hành lâm sàng và có thể dẫn đến tình trạng tuân thủ điều trị kém. Các nghiên cứu mù về kiểm tra lại statin chéo giữa các bệnh nhân có triệu chứng cơ liên quan đến statin trước đó (SAMS) đã cho thấy vượt quá các triệu chứng cơ với statin rechallenge so với giả dược .Đánh giá SAMS vẫn còn thách thức lâm sàng vì các xét nghiệm chẩn đoán là không chính xác, nhưng các triệu chứng đôi khi có thể bị suy nhược.

Axit bempedoic, một chất ức chế phân tử nhỏ hạng nhất của ATP-citrate lyase, có thể cung cấp một sự thay thế phù hợp cho những bệnh nhân được kê đơn statin và kinh nghiệm SAMS. Axit bempedoic là một thuốc uống hàng ngày ở dạng tiền chất được chuyển hóa ở gan thành một chất ức chế hoạt động của ATP-citrate lyase, ngăn chặn sự tổng hợp cholesterol ngược dòng của 3-hydroxy3-methylglutaryl-coenzyme A reductase và do đó làm tăng biểu hiện gan của LDL receptor và giảm lưu hành mức nồng độ LDL-C. Trong 2 thử nghiệm lâm sàng riêng biệt (CLEAR Tranquility and CLEAR Serenity), có khoảng 300 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu và SAMS, axit bempedoic, so với giả dược, giảm mức LDL-C xuống 21% đến 29% mà không làm tăng nguy cơ về các triệu chứng trên cơ bắp so với giả dược trong vòng 6 tháng. Trong thử nghiệm lâm sàng lớn hơn của CLEAR Harmony với 2230 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử hoặc ASCVD nhận statin dung nạp tối đa và với mức LDL-C ít nhất 70 mg / dL, LDL-C đã giảm 18% (giảm tuyệt đối 19,2 mg / dL với axit bempedoic và tăng 0,1 mg / dL với giả dược), và tương tự không có triệu chứng cơ bắp đáng kể so với giả dược trong vòng 12 tháng. Mặc dù không được thiết kế để đánh giá kết quả tim mạch, nhưng CLEAR Harmony cho thấy các sự kiện bất lợi chính không đáng kể với axit bempedoic (4,6%) so với giả dược (5,7%) trong suốt thời gian này.

Trong bối cảnh này, Goldberg và cộng sự đã báo cáo về vấn đề này của JAMA về hiệu quả hạ thấp LDL-C, và tác dụng phụ của axit bempedoic (180 mg mỗi ngày) trong thử nghiệm thiết kê tương tự CLEAR Wissdom bao gồm 779 bệnh nhân. Những người đủ điều kiện thử nghiệm có tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (5,5%) hoặc ASCVD (94,5%), đang dùng liệu pháp hạ lipid dung nạp tối đa và có mức LDL-C ít nhất 100 mg / dL. Do sự khác biệt trong sàng lọc cắt LDL-C, giá trị LDL-C ban đầu trung bình là 120,4 mg / dL trong CLEAR Wisdom (so với 103,2 mg / dL trong CLEAR Harmony). Vào tuần thứ 12, mức giảm LDL-C lớn hơn đáng kể so với axit bempedoic so với giả dược (lần lượt là 15,1% so với + 2,4%; mức chênh lệch trung bình bình phương nhỏ nhất, 17,4%). Vào tuần thứ 12, mức LDL-C trung bình là 97,6 mg / dL trong nhóm axit bempedoic so với 122,8 mg / dL trong nhóm giả dược.

Mặc dù mức giảm LDL-C theo tỷ lệ là tương tự giữa 2 thử nghiệm, nhưng mức giảm LDL-C tuyệt đối cao hơn ở CLEAR Wisdom so với mức LDL-C cơ bản. CLEAR Wisdom tương tự không được thiết kế để đánh giá kết quả tim mạch, nhưng những khác biệt về giảm LDL-C tuyệt đối này cũng phù hợp với mức độ tương đối lớn của bệnh nhân mặc dù không có ý nghĩa đối với các biến cố tim mạch chủ yếu từ axit bempedoic (2,7% so với 4,7%) so với nhìn thấy trong CLEAR Harmony.

Tương tự như CLEAR Harmony và CLEAR Serquil nhưng không phải là CLEAR Tranquility, có quá ít sự ngưng sử dụng thuốc nghiên cứu với axit bempedoic so với giả dược (10,9% so với 8,6%), nhưng không lý do rõ ràng ngừng thuốc khác biệt. Không có quá nhiều triệu chứng liên quan đến cơ bắp. Phù hợp với các thử nghiệm trước đây về axit bempedoic, nồng độ axit uric tăng và gút phổ biến hơn ở những bệnh nhân sử dụng axit bempedoic (4.2% với axit bempedoic so với 1.9% với giả dược). Axit bempedoic được cho là góp phần làm tăng nồng độ axit uric do sự can thiệp của một chất chuyển hóa thuốc với bài tiết axit uric ở thận. Các phân tích sâu hơn về điều này và các thử nghiệm trước đó cho thấy rằng tăng acid uric máu hoặc tiền sử bệnh gút có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ mắc bệnh gút cấp tính ở những bệnh nhân sử dụng axit bempedoic.

Xem xét rằng các loại thuốc hạ thấp LDL-C nonstatin có sẵn và đã được đưa vào hướng dẫn chuyên môn, vai trò lâm sàng của axit bempedoic vẫn còn được xác định. Thử nghiệm kết quả CLEAR Outcomes (NCT02993406), được thiết kế để đánh giá hiệu quả của axit bempedoic trong việc giảm nguy cơ tim mạch ở 12 600 bệnh nhân, dự kiến ​​sẽ báo cáo vào năm 2022. Tuy nhiên, giảm LDL-C là một thay thế lâu dài được công nhận bởi Thực phẩm Hoa Kỳ và Cục quản lý dược phẩm (FDA) và là cơ sở phê duyệt cho statin, ezetimibe, alirocumab và evolocumab. Cho kết quả từ tất cả 4 thử nghiệm CLEAR về hiệu quả và độ an toàn của LDL-C hạ, liệu axit bempedoic có nên được sử dụng tương tự trong thực hành lâm sàng trước khi kết quả từ kết quả của CLEAR Outcomes được báo cáo? Nếu vậy, với sự có sẵn của một số thuốc hạ LDL-C, khi nào bệnh nhân và bác sĩ của họ nên cân nhắc sử dụng axit bempedoic?

Một động lực chính cho việc sử dụng axit bempedoic có thể là nỗ lực nhằm giảm LDL-C ngày càng nghiêm ngặt. Hướng dẫn năm 2013 của American College of Cardiology/ Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (ACC / AHA) đã chứng thực liệu pháp statin có hiệu lực cao trong phòng ngừa ASCVD thứ cấp với mục tiêu giảm mức LDL-C hơn 50% so với ban đầu. Hướng dẫn ACC / AHA 2018 đã mở rộng các khuyến nghị trước đó bằng cách thiết lập mục tiêu LDL-C dưới 70 mg / dL để phòng ngừa thứ cấp cho các cá nhân có nguy cơ rất cao trong các sự kiện ASCVD trong tương lai. Các hướng dẫn năm 2018 hiện hỗ trợ việc sử dụng các loại thuốc hạ thấp LDL-C, không phải là ezetimibe, alirocumab, và evolocumab, để giảm thêm mức LDL-C khi cần thiết cho những người có nguy cơ rất cao như vậy. Các phân tích hiện đại cho thấy một phần lớn bệnh nhân mắc ASCVD có nguy cơ rất cao vẫn không đủ nồng độ LDL-C. Hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu hiện nay khuyến nghị thêm các mục tiêu LDL-C dưới 55mg / dL cho bệnh nhân có ASCVD có nguy cơ rất cao và ít hơn hơn 40 mg / dL ở những người có biến cố tái phát trong vòng 2 năm. Việc bổ sung axit bempedoic có thể cần thiết ở nhiều bệnh nhân để đạt được các mục tiêu LDL-C mới được đề xuất như vậy.

Trước khi có sẵn dữ liệu về kết quả tim mạch đối với axit bempedoic, nó có thể có vai trò tiềm năng trong môi trường phòng ngừa ban đầu, trong đó các thuốc ức chế PCSK9 chỉ được khuyến cáo hẹp đối với tăng cholesterol máu gia đình vì cân nhắc chi phí. Trong bối cảnh không dung nạp statin và nguy cơ ASCVD trung bình đến 10 năm cao Liệu pháp ezetimibemono có thể không đủ để đạt được LDL-C phù hợp. Axit bempedoic có thể là một lựa chọn trong kịch bản này.

Đối với những bệnh nhân không dung nạp statin trong cả phòng ngừa tiên phát và thứ phát, sự kết hợp liều cố định của ezetimibe với axit bempedoic có thể là một chiến lược uống hiệu quả để đạt được hiệu quả hạ thấp LDL-C của hiệu lực trung bình (giảm 30% - 50% ) chế độ statin.

Trong thực tế, bệnh nhân và người trả tiền có khả năng xác định thứ tự của các đơn thuốc hạ LDL-C nonstatin. Các lựa chọn thuốc nonstatin hiện tại được cân bằng theo đường uống và tần suất dùng thuốc giảm khoảng cách với tiêm dưới da; mối quan tâm và mục tiêu khác nhau có thể ảnh hưởng đến sở thích của bệnh nhân này so với người khác. Các hướng dẫn năm 2018 hiện nhấn mạnh hơn nữa quan điểm của người trả tiền bằng cách đưa hiệu quả chi phí vào các hướng dẫn. Sử dụng giá trước các hướng dẫn đó, các tác giả cho rằng các kháng thể đơn dòng PCSK9 không có hiệu quả. Do đó, các hướng dẫn đã hỗ trợ việc sử dụng ezetimibe, hiện chỉ được FDA phê chuẩn cho việc hạ LDL-C, trước khi sử dụng kháng thể đơn dòng PCSK9, hiện đã được FDA phê chuẩn cho cả giảm LDL-C và giảm rủi ro ASCVD . Giá của axit bempedoic có thể ảnh hưởng đến nơi nó nằm trong hệ thống phân cấp này và trước khi đưa vào hướng dẫn, điều này có thể bị ảnh hưởng mạnh mẽ nhất bởi người trả tiền.

Các hướng dẫn hiện hành về quản lý và phòng ngừa ASCVD nên phát triển thành các thực thể năng động hơn để phù hợp với tính chất động của các bằng chứng khoa học y sinh. Ví dụ, cùng ngày hướng dẫn năm 2018 đã được công bố, một thử nghiệm kết quả tim mạch lớn về ethyl icosapent đã được trình bày, với ý nghĩa thay đổi thực hành tiềm năng. Trước khi kết hợp vào năm 2018, đơn thuốc kháng thể đơn dòng PCSK9 thường được xác định bởi người trả tiền chi phí xuất túi. Trong khi ngăn chặn chi phí vẫn là một mục tiêu quan trọng của hệ thống chăm sóc sức khỏe, các xã hội chuyên nghiệp sẽ lý tưởng dẫn đầu khoản phí thông qua các hướng dẫn thực hành thích ứng.

Mức LDL-C tăng cao vẫn là một yếu tố rủi ro có thể thay đổi quan trọng đối với các sự kiện ASCVD đầu tiên và tái phát. Vài năm tới sẽ thấy kết quả từ các thử nghiệm thêm vào LDL-C nonstatin giảm. Sau khi tập trung 3 thập kỷ qua độc quyền vào statin, các lựa chọn ngày càng đa dạng để đạt được mức giảm LDL-C được dung nạp tối đa là những bổ sung đáng hoan nghênh để quản lý bệnh nhân có nguy cơ cao.

REFERENCES

 1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-2397. doi:10. 1056/NEJMoa1410489

2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18): 1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664

3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379 (22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174

4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-3209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11. 002

5. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016;388(10059): 2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5

6. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects.J Am Coll Cardiol. 2016;67(20):2395-2410. doi:10.1016/j.jacc.2016.02. 071

7. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial.JAMA. 2016;315(15):1580- 1590. doi:10.1001/jama.2016.3608

8. Curfman G. Statin-associated myopathy—an elusive clinical problem.JAMA Intern Med. 2018;178 (9):1230. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3128 9. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun. 2016;7:13457. doi:10. 1038/ncomms13457