33 LIBURUKIA • 7. Zk • 2025

iNFAC
FARMAKOTERAPIA INFORMAZIOA
INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

FARMAKO HIPOLIPEMIATZAILE BERRIAK: azido benpedoikoa, etil ikosapentoa, inklisirana...

AURKIBIDEA

- SARRERA
- KOLESTEROL-MAILA: ZENBAT ETA BAXUAGO, HOBETO?
- AZIDO BENPEDOIKOA
- ETIL IKOSAPENTOA
- PCSK9ren INHIBITZAILEAK (PCSK9-i)
- INKLISIRANA
- BESTE BATZUK: LOMITAPIDA, EBINACUMABA, BOLANESORSENA

Osakidetza

EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

SARRERA

Gaixotasun kardiobaskularrak (GKB) morbilitate-kausa nagusienetako bat eta lehenengo heriotza-arrazoia dira Espainian[1]. 2023. urtean, EAEn, zirkulazio-sistemako gaixotasunak izan ziren emakumeen lehenengo heriotza-kausa (% 26,3), eta gizonezkoen bigarrena (% 24,4), minbiziaren atzetik. Arrazoiak zehatz aztertuz gero, emakumeen kasuen % 6,5 gaixotasun zerebrobaskularrak eragin zituen, eta % 4,9, berriz, bihotz-gutxiegitasunak; gizonezkoei dagokienez, kasuen % 6,9 kardiopatia iskemikoaren ondorio izan ziren, eta % 5, berriz, gaixotasun zerebrobaskularren ondorio[2].

GKB gehienen oinarri patogeniko komuna arteriosklerosia da, zeinaren genesian arrisku kardiobaskularreko (AKB) zenbait faktore aldagarrik eragiten baitute; nagusiki, hipertentsio arterialak, diabetes mellitusak, tabakismoak eta dislipemiek. Azken horien artean ohikoenak hiperlipemiak dira, eta, horien artetik, prebalentzia handiena duena hiperkolesterolemia da. Hiperlipemiak berekin dakarren arriskua zenbait AKB faktore aldi berean izatearen mendekoa izango da[3]. Hori dela eta, modu integralean heldu behar zaie GKB izateko arrisku-faktoreei; izan ere, litekeena da hiperkolesterolemia farmakoen bidez modu isolatuan tratatzeak inolako onurarik ez ekartzea eta are ondorio kaltegarriak eragitea[4]. Gainera, aintzat hartu beharra dago osasuna baldintzatzen duten alderdi sozialek inpaktu handia dutela GKB izateko arriskuan eta emaitzetan; batez ere, komunitate marjinatuetako pertsonengan[5].

Hiperkolesterolemia duten pazienteek GKBen intzidentzia murrizten ahalegintzeko estrategia nagusienetako bat bizi-estiloa aldatzea da, horrek aldi berean beste AKB faktore batzuetan eragiten baitu, eta, horrenbestez, lehen aukerako tratamendua da[3].

Tratamendu farmakologikoa jartzea beharrezkoa denean, estatinak dira aukerako farmakoak. Farmako seguruak izanagatik ere, zenbaitek ez dituzte toleratzen, eta pertsona horiei tratamendua aldatu behar izaten zaie (tratamendua eten, dosia murriztu edo estatina aldatu)[6].

Bestalde, paziente ugarik ez dute lortzen helburu gisa ezarritako LDL kolesterol-mailara iristea, nahiz eta estatinen gehieneko dosi gomendatuekin tratatuak izan[6]. Halakoetan, jardunbide klinikoaren gidek (JKG) [7-9] ezetimiba gehitzea gomendatzen dute, nahiz eta jakin onura apala dakarrela gertaera kardiobaskularrei begira (arrisku erlatiboaren % 6ko murrizketa, HR: 0,94; KT: 0,89-0,99) eta onura hori tentu handiz hautatutako populazioan atzeman dela nagusiki (sindrome koronario akutua duten pazienteen prebentzio sekundarioa, eta irizpide oso zorrotzei jarraituz hautatutako eta baztertutako pazienteak)[6,10]. Tratamendua areagotu aurretik, ezinbestekoa da berriro ebaluatzea pazientea zenbateraino atxikitzen zaien tratamendu farmakologikoari eta bizi-estiloaren aldaketei (dieta, ariketa fisikoa)[7,8].

Gainera, azken urteotan, beste medikamentu hipolipemiatzaile batzuk merkaturatu dira, hala nola PCSK9aren inhibitzaileak (PCSK9-i) (ebolokumaba eta alirokumaba), azido benpedoikoa (bakarrik edo ezetimibari loturik), etil ikosapentoa eta inklisirana. INFAC buletin honen helburua da hipolipemiatzaile berri horien eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko ebidentzia laburbiltzea, eta terapeutikan zer leku duten azaltzea. Halaber, informazio erabilgarria gehitu da ospitaleko arretan hiperkolesterolemia familiar homozigotikoa (ebinakumaba eta lomitapida) eta kilomikronemia familiarraren sindromea tratatzeko (bolanesorsena) erabiltzen diren beste medikamentu batzuei buruz.

KOLESTEROL-MAILA ZENBAT ETA BAXUAGO, HOBETO?

Jakina da aspalditik kolesterol-plakaren eraketaren fisiopatologiak eta LDL kolesterolaren maila seriko altuek lotura dutela. Aitzitik, adituak oraindik eztabaidatzen ari dira zein den kolesterol-mailaren murrizketa optimoa, onura esanguratsua izaten hasteko[11].

Europako Kardiologia Elkartearen eta Europako Arteriosklerosi Elkartearen 2019ko gidek[8] eta *American Heart Association / American College of Cardiology* (AHA/ACC) elkarteen 2018ko gidek[7] are gehiago zorroztu zituzten AKB maila bakoitzean lortu beharreko LDL kolesterolaren helburuak, "kolesterola: zenbat eta baxuago, hobeto" printzipioan oinarrituta (*lower is better*). *International Lipid Expert Panel*aren 2024ko gomendioak ere[12] ildo beretik doaz; izan ere, "lehenbailehen bada, hobe" (*the earlier the better*) leloa bultzatu dute, eta tratamendu hipolipemiatzaileak areagotu daitezen sustatu.

"Kolesterola: zenbat eta baxuago, hobeto" printzipioaren jatorria aditu-talde batek GKB aterosklerotikoan izaten den LDL kolesterolaren kausalitateari buruz landutako adostasun-dokumentu bat da –horrek berekin dakartzan mugekin–, eta *Cholesterol Treatment Trialists´ Collaboration* taldearen jarraikako metanalisietan oinarrituta dago. Metanalisi horien arabera, AKBaren murrizketa erlatiboa proportzionala da LDL kolesterol-mailaren murrizketa absolutuarekiko, eta ez dago ebidentziarik esateko LDL kolesterolaren muga baxuagoa izatea kaltegarria denik: LDL kolesterola murrizten den 1 mmol/L (38,7 mg/dL) bakoitzeko, % 21 murrizten da

gertaera KBak izateko arrisku erlatiboa ("hipotesi lineala"). Arriskuaren murrizketa hori, bestalde, antzekoa da arrisku basaleko tarte guztietan, baita arrisku gutxiko pazienteetan ere[13].

Nahiz eta aipatutako gidek "hipotesi lineala" ontzat eman eta LDL kolesterolaren helburu gero eta zorrotzagoak proposatu, LDL kolesterol-mailaren eta hilkortasun eta morbilitate kardiobaskularraren arteko korrelazioa ez dago guztiz argi.

Izan ere, 35 saiakuntza kliniko ausazkoturen (SKA) berrikusketa sistematikoa egin zen, aztertzeko ea zenbateraino gutxitzen ziren pazienteen gertaera kardiobaskularrak kontuan harturik AHA/ACC elkarteek 2018ko gidan proposatutako helburuak lortu zituzten ala ez (arrisku ertaineko pazienteen kasuan, LDL kolesterolaren % 30eko murrizketa, eta arrisku handiko pazienteen kasuan, % 50ekoa). Bada, berrikusketa horretako emaitzak ez zetozen bat. Lortu nahi zen LDL kolesterol-murrizketa lortu zuten 13 SKAetan, soilik haietako baten kasuan ikusten da murriztu zela heriotza-tasa, eta bosten kasuan, berriz, murriztu egin zirela gertaera kardiobaskularrak. Bestalde, LDL kolesterolaren xede-zifrak lortu ez zituzten 22 SKAetatik, lau kasutan ikusi zen heriotza-tasa murriztu zela, eta hamalau kasutan, berriz, gertaera kardiobaskularrak murriztu zirela. Egileek ondorioztatu zuten kolesterolaren helburuko maileta ra iristeak ez zuela onura gehigarririk ekarri morbimortalitatea murrizteari begira[14].

2023. urtean, 60 saiakuntzaren beste berrikuspen sistematiko bat eta metanalisi bat argitaratu ziren. Lan horien helburua zen zehaztea ea edozein kausak eragindako hilkortasunean edo hilkortasun kardiobaskularrean aldakuntzarik gertatzen zen kontuan harturik zenbat murriztu zen LDL kolesterola estatinak, ezetimiba edo PCSK9aren inhibitzaileak erabiliz. Emaitzen arabera, LDL kolesterolaren % 50etik gorako murrizketak ez ziren lotu edozein kausak eragindako hilkortasunaren edo hilkortasun kardiobaskularraren murrizketa handiagoekin. Hala ere, miokardio-infartuko (MI) arriskua murriztu egin zela ikusi zen, baina tratatu beharreko pertsona kopurua (TBK) oso handia izan zen, TBK = 363[15].

Ildo beretik, PCSK9aren inhibitzaileekin lortutako LDL kolesterol-mailen murrizketa handiek ez dakarte gertaera kardiobaskularren murrizketa proportzionalik. FOURIER[16] eta ODYSSEY OUTCOMES[17] azterlanetan, LDL kolesterol-mailen murrizketen tartea 46-58 mg/dl izan zen, eta AKBaren murrizketa erlatiboak, berriz, % 15 baino txikiagoak izan ziren —hau da, hipotesi linealaren arabera aurreikusitako % 30eko gutxieneko murrizketatik urrun—, eta ez zuten ondoriorik izan, edo ondorio eskasak izan zituzten, hilkortasunari zegokionez. Gainera, FOURIER saiakuntzako hilkortasun kardiobaskularraren datuak berriro aztertu ondoren, agerian geratu da ez dagoela funtsik saiakuntzatik ateratako informazioaren eta argitaratutako datuen artean. Hilkortasun-datu horiek berrikusita, ikusi da ebolokumaba erabili zuen taldean jatorri kardiobaskularreko heriotzen gehikuntza estatistikoki ez-esanguratsua egon zela, plazeboa erabili zuen taldearekin alderatuta. Hau da, badirudi onura kardiobaskularrak FOURIER azterlanean argitaratutakoak baino are txikiagoak direla[18].

Era berean, inklisiranak[19], ebinakumabak[20] eta lomitapidak[21] LDL kolesterola % 40-50 inguru murrizten dute, baina oraingoz ez dute saiakuntzen bidez frogatu morbimortalitate kardiobaskularra murrizten dutenik. Bestalde, azido benpedoikoaren gaineko CLEAR OUTCOMES[22] saiakuntzan, LDL kolesterol-mailen murrizketa txikiagoak atzeman ziren, eta morbimortalitatearen aldagaietan desberdintasun estatistikoki esanguratsuak ikusi ziren; hala ere, onura kliniko apala du.

Tratamendu hipolipemiatzailearen helburu nagusia hilkortasun eta morbilitate kardiobaskularra prebenitzea da. Gaurdaino, saiakuntza klinikoetan ez da frogatu morbimortalitatearen murrizketa handirik, ezta LDL kolesterol-maila asko jaistea lortzen duten farmakoak erabili direnean ere. Une honetan abian dira zenbait medikamenturen (adibidez, inklisiranaren) morbimortalitate-saiakuntzak, eta, beraz, horiek guztiak amaitu arte itxaron beharko da, medikamentu horien onurak ezagutzeko.

AZIDO BENPEDOIKOA (Nilemdo®, Nustendi® ezetimibarekin)[23]

Azido benpedoikoa ahotik ematen den profarmako bat da, adenosina trifosfato-zitrato liasaren inhibitzailea, LDL kolesterola murrizten duena kolesterolaren gibeleko sintesia inhibituz.

Bi modutara ageri da merkatuan: monofarmako gisara edo ezetimibarekin konbinatuta. Batera zein bestera, hauentzat dago finantzatuta, bisatuarekin: hiperkolesterolemia familiar heterozigotikoa duten pazienteentzat (HFHe) (*) edo gaixotasun baskular aterosklerotikoa (GBA) (**) duten pazienteentzat, baldin eta gaixotasuna ez bada kontrolatzen gehieneko estatina-dosia + ezetimibarekin, edo ezetimibarekin bakarrik, estatinekiko intolerantzia edo kontraindikazioa duten pazienteen kasuan.

(*) Endokrinologiako eta barne-medikuntzako espezialistaren preskripzio- eta diagnostiko-txostena.

(**) Patologia hori tratatzen duen espezialistaren preskripzio- eta diagnostiko-txostena.

ERAGINKORTASUNA

Azido benpedoikoa baimentzeko, plazeboarekin kontrolatutako lau saiakuntza kliniko aurkeztu ziren; horietan ikusi zen LDL kolesterola % 20 inguru murriztu zela 12 asteren ondoren (murrizketa hori estatistikoki esanguratsua da).

Gero, beste azterlan bat egin zen (CLEAR OUTCOMES)[22] estatinekiko intolerantzia zuten pazienteekin (pazienteen % 22k estatina-dosi oso baxuak hartzen zituzten), baloratzeko azido benpedoikoak zenbateraino murrizten zituen gertaera kardiobaskularrak, plazeboarekin alderatuta (bai azido benpedoikoa eta bai plazeboa oinarrizko tratamenduari gehitu zitzaizkion). Azterlan horretan, azido benpedoikoak MACE-4 aldagai nagusi konposatuaren % 1,57ko arrisku-murrizte absolutua (AMA) izan zuen (% 95eko KT: % 0,47tik % 2,07ra), plazeboarekin alderatuta (MACE-4: heriotza kardiobaskularra, MI ez-hilgarria, iktus ez-hilgarria edo birbaskularizazio koronarioa). Tratamenduari azido benpedoikoa gehituta gertaera kardiobaskular handiago bat saihesteko TBK 64 izan zen (% 95eko KT: 38tik 211ra), 3,5 urteko epean. Ez zuen murriztu ez hilkortasun kardiobaskularra, ez guztizko hilkortasuna, ezta iktus hilgarriaren eta ez-hilgarriaren intzidentzia ere. (ikusi SKAen 1. taula)

Prebentzio primarioko eta sekundarioko pazienteek parte hartu zuten, eta beste hipolipemiatzaile batzuk hartzen utzi zitzaien; azterlana bertan behera utzi zutenen ehunekoa altua izan zen. Horrek guztiak asko zailtzen du emaitzak interpretatzea. Gainera, azpitaldeak aztertuta, prebentzio primarioan bakarrik atzeman ziren ondorioak (sekundarioan ez) eta estatinarik edo ezetimibarik hartzen ez zuten pazienteetan, halakoak hartzen zituztenen aldean.

SEGURTASUNA

Hauek izan ziren azido benpedoikoarekin egindako saiakuntzetan ondorio kaltegarri ohikoenak: hiperurizemia (% 3,8), gorputz-adarretako mina (% 3,1) eta anemia (% 2,5). Interakzioa du estatinekin, eta haien maila plasmatikoak handitzen ditu. Tratamendu konbinatuetan, sinbastatinaren gehieneko dosia mugatu behar da. Kontraindikatuta dago aldi berean sinbastatina >40 mg/egun hartzea[24].

Tratamendua hasterakoan, gibelaren funtzioa ebaluatzeko probak egin behar dira, eta tratamendua utzi egin beharko da baldin eta transaminasak normaltasunaren goiko muga (NGM) baino 3 aldiz handiagoak badira eta horrela segitzen badute. Orobat eten beharko da tratamendua (eta pazientea aldi berean hartzen ari den beste edozein estatina ere utzi) baldin eta pazienteak miopatia badu CPK >10*NGM gainditzeagatik, edo hiperurizemia badu hezueri-sintomekin batera[24].

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Azterlan baten bidez[22] frogatu da azido benpedoikoak efektu apala duela LDL kolesterola jaisteko eta hilkortasun kardiobaskularra murrizteko, AKB handia duten pazienteen artean, baldin eta estatina tratamendurik ez badute edo oso dosi txikiak hartzen badituzte. Ez da frogatu efekturik duenik ez hilkortasun kardiobaskularrean, ez guztizko hilkortasunean, ez eta iktusen murrizketan ere. Horrez gain, azpitaldeen emaitza jakin batzuek zalantzan jarri dute azterlanaren barne-baliozkotasuna.

Ez da ikertu zer-nolako onura klinikoa duen estatina-dosi estandarreko tratamenduetan azido benpedoikoa gehitzeak. Beste hipolipemiatzaile batzuekin alderatzeko azterlanik ez dagoenez, eta eskuratutako datuek sorrarazten duten ziurgabetasuna handia denez, nekez txerta daiteke farmako hau praktika klinikoan.

Arrazoizkoa izan liteke estatinekiko intoleranteak diren pazienteekin erabiltzea, ezetimibarekin tratatu ondoren, PCSK9aren inhibitzaileak preskribatu aurretik[25].

ETIL IKOSAPENTOA (Vazkepa®)[26]

Etil ikosapentoa omega-3 gantz-azidoa da, azido eikosapentaenoikoa, ahotik administratzen dena; triglizeridoen (TG) sintesi eta/edo jariatze hepatikoa murrizten du, eta haien argitzea areagotzen, oso dentsitate txikiko lipoproteinaren (VLDL) partikula zirkulatzaileen bidez.

Baldintza hauek betetzen dituzten paziente helduentzat bakarrik dago finantzatuta, bisatuarekin: gaixotasun arteriosklerotikoa diagnostikatua izatea, gertaera kardiobaskularretarako arrisku handia izatea, tratamendu optimizatua hartzea eta LDL kolesterol balioak >40 mg/dl eta ≤100 mg/dl artekoak izatea, TG balioek altu jarraitzen badute (>150 mg/dl), nahiz eta tratamendua izan estatinekin, beste hipolipemiatzaile batzuekin batera ala halakorik gabe, gehieneko dosi onargarrian.

ERAGINKORTASUNA

Etil ikosapentoaren eraginkortasuna REDUCE-IT saiakuntzan[27] ebaluatu zen (ikusi SKAen 1. taula). Saiakuntza horren aldagai nagusia MACE-5 aldagai konbinatua izan zen (heriotza kardiobaskularra, MI ez-hilgarria, iktus ez-hilgarria, birbaskularizazio koronarioa edo angina ezegonkorra).

Etil ikosapentoak modu esanguratsuan murriztu zuen aldagai nagusiaren intzidentzia, kontrol-taldeari dagokionez (% 17,2 vs % 22; AMA = % 4,8; TBK = 21; 4,9 urteko epean).

Onura txikiagoa izan zuen 65 urte edo gehiagoko pazienteengan, 65 urtetik beherakoengan baino (AMA % 2,5 ≥ 65 urteko pazienteetan vs AMA % 6,7 < 65 urtekoetan).

Plazebo taldean, etil ikosapentoari dagokionez, okerrera egin zuten triglizeridoen, ez-HDL kolesterolaren, LDL kolesterolaren eta sentsibilitate-maila altuko C proteina erreaktiboaren zifrek. Horrek adierazten du plazebo gisa aukeratutako olio mineralak efektu negatiboa izan zezakeela, estatinen xurgapena gutxituz, eta botikaren eragina, agian, gehiegi balioetsi dela. Informazio gehiago behar da gertaera horrek REDUCE-IT saiakuntzaren emaitzen interpretazioan izan ditzakeen ondorioak argitzeko.

SEGURTASUNA[26]

Hauek izan ziren etil ikosapentoaren ondorio kaltegarri ohikoenak: hemorragia (% 11,8), edema periferikoa (% 6,5), fibrilazio aurikularra (% 5,8), idorreria (% 5,4) min muskuloeskeletikoa (% 4,3), hezueria (% 4,2) eta exantema (% 3,0).

Odoljario larriak gehiago gertatu ziren etil ikosapentoa antiagregatzaileekin edo antikoagulatzaileekin batera administratu zenean (tratamendu ohikoa GKBa ezarria duten pazienteen kasuan). Beraz, paziente horiek monitorizatu egin behar dira.

Etil ikosapentoarekin tratatutako fibrilazio edo *flutter* aurrekariak zituzten pazienteetan fibrilazio edo *flutter* aurikularra ohikoagoa izan zen plazeboarekin tratatutakoetan baino (% 12,5 vs % 6,3). Pazientea aldian-aldian monitorizatu behar da elektrokardiogramaren bidez.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Etil ikosapentoa da efektu kardiobaskular positiboa erakutsi duen lehenengo omega-3 azidoa; izan ere, beste formulazio eta omega-3 dosi batzuekin egindako saiakuntzen emaitzak ez ziren aldekoak izan[28-30].

Terapeutikan bigarren tratamendu-maila batean koka liteke, fibratoen maila berean (fenofibratoa edo bezafibratoa), estatinekin elkartuta.

Dena dela, ez dagoenez azterlanik gaur egun erabiltzen diren beste estrategia batzuekin alderatzeko eta litekeena denez onurak gehiegi balioetsi izatea –plazeboaren ondorio negatiboengatik eta identifikatutako segurtasun-arriskuengatik–, zaila da etil ikosapentoa praktika klinikoan kokatzea, saiakuntza kliniko gehiago izan arte.

PCSK9AREN INHIBITZAILEAK (PCSK9-i): EBOLOKUMABA ETA ALIROKUMABA

PCSK9aren inhibitzaile diren alirokumaba eta ebolokumaba ekintza hipolipemiatzaile bizia duten bi antigorputz monoklonal dira (LDL kolesterolaren murrizketa: % 55 eta % 59, hurrenez hurren), eta prebentzio sekundarioan konplikazio kardiobaskularrak apur bat murrizten dituzte (murrizketa erlatiboak: % 15 ingurukoak) (ikusi SKAen 1. taula).

Medikamentuok ospitalean preskribatu eta dispentsatzen dira; haiei buruzko informazioa 2021eko INFAC buletin batean bilduta dago (INFAC, 2021eko 8. zk., Medikamentu biologikoa, migraina, hiperlipemia eta asma tratatzeko), eta han kontsulta daitezke halako medikamentuen ezaugarriak, eraginkortasuna, segurtasuna eta terapeutikan duten lekua.

INKLISIRANA (Leqvio®)[19]

Interferentziako azido erribonukleiko txikia da (siRNA), kate bikoitzekoa, LDL kolesterolaren birkaptazioa areagotu eta inguruko mailak murrizten dituena, hepatozito-zelulen gainazalean LDL kolesterolaren hartzaileak

ugarituz. Hiperkolesterolemia primarioa (hiperkolesterolemia heterozigotiko familiarra –HFHe– eta ez-familiarra) edo dislipidemia mistoa duten helduentzat baimendua dago, dietaren adjubante gisa:

- estatina batekin konbinatuta edo estatina batekin eta beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin batera, gehieneko estatina-dosiarekin LDL kolesterolaren helburuak lortzen ez dituzten pazienteen kasuan; edo
- hura bakarrik edo beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuekin batera, estatinak toleratzen ez dituzten edo kontraindikatuta dituzten pazienteen kasuan.

Ospitalean preskribatu eta dispentsatzen den medikamentua da. Profesional sanitario batek administratu behar du.

ERAGINKORTASUNA

Inklisirana 3. faseko hiru saiakuntza kliniko ausazkotutan ebaluatu zen; itsu bikoitzekoak izan ziren saiakuntzak, eta terapia gehigarri gisa plazeboa erabilita kontrolatu ziren. Parte-hartzaileak estatinen gehieneko dosi onargarriarekin tratatuta egon arren LDL kolesterolaren maila ≥ 70 mg/dl edo ≥ 100 mg/dl zuten pazienteak izan ziren (ikusi SKAen 1. taula).

Hauek izan ziren eraginkortasuneko aldagai osagarri primarioak: 510. egunean LDL kolesterolak balio basalarekiko izandako aldaketaren ehunekoa, eta LDL kolesterolak izandako aldaketaren ehunekoa, denboraren arabera doitua, 90. egunetik 540. egunera. Aldagai osagarri bietan LDL kolesterol-kontzentrazioen % 40-50 inguruko murrizketa esanguratsuak egon ziren, plazeboarekin alderatuta.

Esplorazio-aldagai gisa, gertaera kardiobaskularrak aztertu ziren (arrazoi kardiobaskularrak eragindako heriotza, bihotz-geldialdia, MIa eta iktusa), eta hiru azterlanetako bakar batean ere ez zen aurkitu estatistikoki esanguratsua zen alderik inklisiranaren eta plazeboaren artean. Orobat ez zen estatistikoki esanguratsua zen alderik egon ez edozein kausak eragindako hilkortasunean, ez arrazoi kardiobaskularrak eragindako hilkortasunean. Hala ere, gogoan izan behar da esplorazio-analisiak direla.

Duela gutxi, VICTORION-MONO[31] saiakuntza argitaratu da, zeinaren helburua baitzen alderatzea zer-nolako eraginkortasuna zuen inklisiranak LDL kolesterol basala murrizteko, ezetimiba eta plazeboarekin alderatuta. Azterlaneko parte-hartzaileak hiperkolesterolemia primarioa zuten pazienteak izan ziren; hain zuzen ere, tratamendu hipolipemiatzailerik ez zutenak eta kalkuluen arabera 10 urtera begira AKB <% 7,5 izango dutenak. Sei hilabete iraun zuen azterlanak.

Ezetimibak % 11,2 murriztu zuen LDL kolesterola, eta inklisiranak, berriz, % 46,5; plazeboaren taldean, ostera, % 1,4 handitu zen LDL kolesterola. Aurrez aipatutako beste hiru saiakuntzetan bezala, kasu honetan ere ez dago morbimortalitateari buruzko daturik.

SEGURTASUNA

Oro har, 3. faseko azterlanetan jakinarazitako gertaera kaltegarrien motak eta intzidentzia antzekoak izan ziren bi tratamendu-taldeetan, baina aldeak egon ziren injekzio-puntuko erreakzio lokaletan: % 8,2 inklisiranaren kasuan, % 1,8 plazeboarenean; nolanahi ere, erreakzio horiek, orokorki, arinak eta automugatuak izan ziren.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Inklisirana ez da beste aukera batzuekin zuzenean alderatu —hala nola ebolokumabarekin, alirokumabarekin edo azido benpedoikoarekin—, eta ez dago esperientziarik haren epe luzeko erabileran, 18 hilabeteko tratamenduaz harago[19].

Alirokumabaren eta ebolokumabaren kasuetan ez bezala, ez dago inklisiranaren morbimortalitate kardiobaskularrari buruzko daturik. Une honetan abian dira ORION-4 eta VICTORION-2P azterlanak, eta horiei esker gertaera edo hilkortasun kardiobaskularraren murrizketari buruzko eraginkortasun-datuak eskuratuko dira. Emaitzak 2026. eta 2027. urteetarako heltzea espero da, hurrenez hurren[19].

Inklisirana tratamendu-aukera bat izan daiteke AKB handia edo oso handia duten pazienteentzat (gaixotasun baskular aterosklerotiko ezarria, hiperkolesterolemia familiar heterozigotikoa), estatinekin —ezetimibarekin edo beste hipolipemiatzaile batzuekin batera edo halakorik gabe– tratamendu intentsiboa jaso arren ez badute lortzen LDL kolesterolaren helburu terapeutikoetara heltzea, eta ezin badira erabili morbimortalitate kardiobaskularra modu apalean murrizten dutela frogatu duten PCSK9aren inhibitzaileak (alirokumaba eta ebolokumaba).

BESTE BATZUK

Badira merkatuan beste medikamentu batzuk hain prebalenteak ez diren gaixotasunak tratatzeko, hala nola hiperkolesterolemia familiar homozigotikoa (lomitapida eta ebinakumaba) eta kilomikronemia familiarra (bolanesorsena). Informazio gehiago, 1. taulan eta SKAen 2. taulan.

1. taula. lomitapidari, ebinakumabari eta bolanesorsenari buruzko informazioa[20,21,24,32]

Printzipio aktiboa	Lomitapida (Lojuxta®)	Ebinakumaba (Evkeeza®)	Bolanesorsena (Waylivra®)
Administratzeko bidea	Ahotik (ospitaleko dispentsazioa)	Zain barnetik (ospitaleko erabilera)	Larruazalpetik (ospitaleko erabilera)
Indikazioa	Gantz gutxiko dietaren eta beste medikamentu hipolipemiatzaile batzuen osagarri gisa, dentsitate txikiko lipoproteinen aferesiarekin edo gabe, HoFH duten paziente helduentzat.	Dietaren eta LDL kolesterola murrizteko beste tratamendu hipolipemiatzaile batzuen osagarri gisa, HoFH duten paziente helduak eta 6 hilabetetik gorako haurrak tratatzeko.	Dietaren osagarri gisa, genetikoki baieztatutako kilomikronemia familiarraren sindromea izanik pankreatitisa izateko arrisku handia duten paziente helduentzat, baldin eta dietaren eta triglizeridoak gutxitzeko tratamenduaren bidez lortutako emaitza nahikoa izan ez bada.
Morbimortalitateari buruzko datuak	EZ	EZ	EZ
Ondorio kaltegarriak	Gastrointestinalak (beherakoa, goragalea, dispepsia, gorakoa, abdomeneko mina, abdomeneko distentsioa, idorreria), apetitua gutxitzea, gibeleko transaminasa-mailak igotzea	Nasofaringitisa, nekea, gripe motako gaixotasunak, errinorrea, zorabioak, goragalea, abdomeneko mina, idorreria, astenia, bizkarreko mina, perfusioarekin lotutako erreakzioak	Tronbozitopenia, injekzio-puntuko erreakzioak, nekea, abdomeneko mina, beherakoa, goragalea, buruko mina, mialgia
Kontraindikazioak / Kontuan hartzekoak	Gibeleko gutxiegitasun moderatua edo larria, eta emaitza anormal iraunkor eta esplikaezinak gibelaren funtzioa ebaluatzeko probetan Hesteetako gaixotasun larria edo kronikoa, hala nola hesteetako gaixotasun inflamatorioa edo malabsortzioa Erabilera konkomitantea hauekin: - Sinbastatina > 40 mg - Beste farmako batzuk (ikusi interakzioen atala) Haurdunak eta pediatriako populazioa (ez dago daturik)		Tronbozitopenia duten pazienteak (plaketak <140 x 10^9/l) 65 urteko eta hortik gorako pazienteen datu klinikoak mugatuak dira Medikamentu hau ez da aztertu gibeleko gutxiegitasuna duten pazienteekin, pediatriako populazioarekin eta giltzurrun-gutxiegitasun larria duten pazienteekin

Printzipio aktiboa	Lomitapida (Lojuxta®)	Ebinakumaba (Evkeeza®)	Bolanesorsena (Waylivra®)
Interakzioak	CYP3A4aren inhibitzaile moderatuekin edo potentzia handikoekin: antifungiko azolikoak, makrolidoak, GIBaren proteasaren inhibitzaileak, kaltzioaren kanalaren blokeatzaileak, hala nola diltiazema eta berapamiloa eta dronedarona antiarritmikoa Estatinen eta warfarinaren maila plasmatikoak handitzen ditu	Ez da egin interakzioei buruzko ikerketarik	Ez dago jakiterik antitrombotikoekin batera edo plaketa-kontaketa gutxitu dezaketen edo plaketen funtzioari eragin diezaioketen medikamentuekin batera erabiliz gero hemorragia-arriskua handitzen den. Plaketen maila <75 × 10^9/l bada, antiagregatzaileen, antiinflamatorio ez-esteroideen eta antikoagulatzaileen administrazioa eteteko aukerari buruz hausnartu behar da. Plaketen maila <50 × 10^9/l bada, eten egin behar da halako medikamentuen tratamendua

HoFH: hiperkolesterolemia familiar homozigotikoa.

FUNTSEZKO IDEIAK

- Tratamendu hipolipemiatzailearen helburua gertaera kardiobaskularrak gutxitzea da. Adituak oraindik eztabaidatzen ari dira zein den kolesterol-mailaren murrizketa optimoa, onura esanguratsua izaten hasteko. Ez dago argi LDL kolesterol-mailen eta hilkortasun eta morbilitate kardiobaskularra murriztearen arteko korrelazioa.
- Estatinak dira aukerako tratamendu farmakologikoa. LDL kolesterola murrizketa haundiagoa lortzea nahi denean, jardunbide klinikoaren gidek ezetimiba gehitzea gomendatzen dute, nahiz eta gertaera kardiobaskularrei begira dakarren onura txikia izan eta nagusiki tentu handiz hautatutako populazioarekin lortu den.
- Azido benpedoikoak onura apala erakutsi du hilkortasun kardiobaskularra murrizteari begira, AKB handia duten pazienteen artean, baldin eta estatina tratamendurik ez badute edo oso dosi txikiak hartzen badituzte. Ez da frogatu efekturik duenik ez hilkortasun kardiobaskularrean, ez guztizko hilkortasunean, ez eta iktusen murrizketan ere. Ez da ikertu zer-nolako onura klinikoa duen estatina-dosi estandarreko tratamenduetan azido benpedoikoa gehitzeak. Arrazoizkoa izan liteke estatinekiko intoleranteak diren pazienteekin erabiltzea, ezetimibarekin tratatu ondoren, PCSK9aren inhibitzaileak preskribatu aurretik.
- Etil ikosapentoak gertaera kardiobaskularren murrizketan ondorio onuragarria erakutsi du, zenbait muga metodologikorekin eta hautatutako pazienteekin egindako azterlan batean. Kezkagarriak dira behatutako erreakzio kaltegarriak.
- PCSK9aren inhibitzaileek (alirokumaba eta ebolokumaba) LDL kolesterolaren murrizketa handiak eragiten dituzte prebentzio sekundarioan; horrek gertaera kardiobaskularren murrizketa txiki bat dakar berekin.
- Inklisiranak PCSK9aren inhibitzaileek eragiten duten LDL kolesterolaren antzeko murrizketa-mailak erakutsi ditu, baina, PCSK9aren inhibitzaileen kasuan ez bezala, oraindik ez dago inklisiranaren morbimortalitate kardiobaskularrari buruzko daturik.

A lipoproteina (Lp(a)), beste AKB faktore bat

Arteriosklerosiaren Espainiako Elkarteak (SEA) Lp(a)-ri buruzko adostasun-agiri bat argitaratu du, Lp(a)-k AKBari nola eragiten dion sakonago ezagutu ahal izateko.

Lp(a)-ren kontzentrazioa (maila oso altuak, bereziki) zenbait konplikazio kardiobaskularrekin lotuta dago; esaterako, gaixotasun baskular aterosklerotikotik eta estenosi aortikotik eratortzen direnak. Hala ere, muga batzuk daude, bai lotura epidemiologikoak ezartzeko, bai tratamendu farmakologiko espezifiko bat emateko. Lehenik, Lp(a)-ren neurketa erabilitako testaren mende dago neurri handi batean, nagusiki molekularen ezaugarriak direla eta. Bigarrenik, Lp(a)-ren kontzentrazioan genetikak agintzen du gehien bat (% 80 baino gehiago); hortaz, arrisku kardiobaskularreko beste faktore batzuetan ez bezala, ezin da Lp(a)-ren kontzentrazioa aldatu bizi-estiloa aldatuta.

Nazioartean adostasuna dago Lp(a) mailak definitzean: <30 mg/dl (75 nmol/l) mailak arrisku txikiko atalasetzat hartzen dira; 50 mg/dl (125 nmol/l) mailatik gorakoak, arrisku areagotuko atalasetzat, eta 180 mg/dl (430 nmol/l) maila, berriz, arrisku oso handikotzat, hiperkolesterolemia familiar heterozigotikoaren pare.

Bibliografia

Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masanae L, Botet JP, Perez-Martineza P, et al. Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. Clin Investig Arterioscler. 2024;36(4):243-66.

BIBLIOGRAFIA

1. Osasun Ministerioa. Heriotzak, heriotza-kausaren arabera. 2024ko lehen seihilekoaren behin-behineko emaitzak. [linean, 2024ko abenduaren 17a]. [kontsulta-eguna: 2025eko martxoaren 3a]. Hemen eskura daiteke: https://ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm? c = Estadistica_C & cid = 1254736176780 & menu = ultiDatos & idp = 1254735573175
2. Erregistroetako eta Osasun Informazioko Zerbitzua. Plangintza, Antolamendu eta Ebaluazio Sanitarioko Zuzendaritza. Osasun Saila. Hilkortasuna Euskal Autonomia Erkidegoan, 2023. 2024ko iraila. Gasteiz. Covadonga Audícana Uriarte.
3. Nuevos fármacos hipolipemiantes. FMC. 2023;30(10):546-56).
4. Antoñanzas A, Antoñanzas A, Antoñanzas M, Arana S. Sobretratamiento de los factores de riesgo: tratemos personas no cifras. FMC. 2025:32(6):269-71.
5. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez AS, Farmer N, Mahlobo CT, Pita MA, et al. Social Determinants of Cardiovascular Desease. Circulation Research. 2022;130:782-99.
6. Zhang S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD012302.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT 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. Circulation. 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev. Esp. Cardiol. 2020;73(5):403e1-403e70.
9. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;00:1-20
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Harald Darius H, et al, for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
11. Jones JE, Tang KS, Barsghian A, Wong ND. Evolution of More Aggressive LDL-Cholesterol Targets and Therapies for Cardiovascular Disease Prevention. J. Clin. Med. 2023, 12, 7432.
12. Banach M, Reiner Z, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M et al. Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Drugs. 2024(84):1541–1577.
13. Kolesterola eta gaixotasun kardiobaskularraren prebentzio primarioa: oraindik bada eztabaida. INFAC. 2022;30(7):65-75.
14. DuBroff R, Malhotra A, de Lorgeril M. Hit or miss: the new cholesterol targets. BMJ Evid Based Med. 2021;26(6):271-278. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111413.
15. Ennezat PV, Guerbaai RA, Maréchaux S, Le Jemtel TH, François P. Extent of low-density lipoprotein cholesterol reduction and all cause and cardiovascular mortality benefit: a systematic review and meta-analisis. J Cardiovac Pharmacol. 2023;81:35-44.
16. Sabatine MS, Giugliono RP, Keech AC, Honarpour N, Wivlott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Eng J Med. 2017;376:1713-22.
17. Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt Dl, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Eng J Med. 2018;379:2097-107

18. Erviti J, Wright J, Bassett K, Ben-Eltriki M, Jauca C, Saiz LC et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. BMJ Open. 2022 Dec 30;12(12):e060172
19. Medikamentuen eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia, Informe posicionamiento terapéutico de inclisirán (Leqvio®) en hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipemia mixta [Internet]. Madril: AEMPS; 2024 [sarbidearen eguna: 2025eko ekainaren 2a]
20. Medikamentuen eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia, Informe posicionamiento terapéutico de evinacumab (Evkeeza®) en hipercolesterolemia familiar homocigótica. [Internet]. Madril: AEMPS; 2024 [sarbidearen eguna: 2025eko ekainaren 2a]
21. Medikamentuen eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia, Informe posicionamiento terapéutico de lomitapida (Lojuxta®) en hipercolesterolemia familiar homocigótica. [Internet]. Madril: AEMPS; 2018 [sarbidearen eguna: 2025eko ekainaren 2a]
22. Nissen SE, LIncoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thombson PD et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023;388:1353-64
23. Azido benpedoikoa (Nilemdo®), azido benpedoikoa ezetimibarekin (Nustendi®). Aztertuko den medikamentu berria; 2024ko fitxa, 264. zk. Osasun Saila. Gasteiz.
24. AEMPS-CIMAren Medikamentuen Onlineko Informazio Zentroaren fitxa teknikoak [Interneteko datu-basea]. Madril, Espainia: Medikamentuen eta Produktu Sanitarioen Espainiako Agentzia (AEMPS) [kontsulta-eguna: 2025/06/27].
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NG238. [Internet]. London: NICE; 2023 [Accedido 2 de junio de 2025]
26. Etil ikosapentoa (Vazkepa®). Aztertuko den medikamentu berria; 2024ko fitxa, 263. zk. Osasun Saila. Gasteiz.
27. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT et al. Cardiovascular Risk eduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11-22.
28. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. JAMA Cardiol. 2018; 3: 225-34.
29. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. JAMA. 2020; 324: 2268-80.
30. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after Myocardial Infarction: A randomized, controlled trial. Circulation. 2021; 143: 528-39.
31. Taub PR, Gutierrez A, Donavon W, García E, Cao H, Deck C, Lesogor A, et al. Safety and Lipid-Lowering Efficacy of Inclisiran Monotherapy in Patients Without ASCVD: The VICTORION-Mono Randomized Clinical Trial. JACC. 2025;86:196-208.
32. Medikamentuen eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia, Informe posicionamiento terapéutico de volanesorsén (Waylivra®) en quilomicronemia familar. [Internet]. Madril: AEMPS; 2022 [sarbidearen eguna: 2025eko ekainaren 2a]

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2025eko iraila

Buletin hau horrela aipatu behar da: Farmako hipolipemiatzaile berriak: azido benpedoikoa, etil ikosapentoa, inklisirana...INFAC. 2025;33(7):69-78

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEren bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPS-en interneteko **https://www.notificaram.es**

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure ESIko farmazialariei edo MIEZi edo infac@osakidetza.eus e-mailari.

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua[1], Iciar Alfonso[2], Ainhoa Arana[3], María Armendáriz[3], Markel Brouard[4], Laura De la Rosa[3], Saioa Domingo[3], Maitane Elola[5], Arritxu Etxebarria[3], Jesús Fernández de Mendiola[4], Julia Fernández[3], Isabel Fontán[3], Leire Gil[3], Ana Isabel Giménez[3], Juan José Iglesias[4], Josune Iribar[3], Nekane Jaio[3], Itxasne Lekue[3], Mª José López[1], Javier Martínez[3], Teresa Morera[6], Carmela Mozo[3], Elena Ruiz de Velasco[3], Amaia Sagastibelza[7], Rita Sainz de Rozas[3], Inés San José[3], Maitane Umerez[3], Elena Valverde[3], Eluska Yetano[4], Miren Zubillaga[4].

1. CEVIMEko farmazialaria; 2. Farmakologoa klinikoa; 3. Lehen mailako arretako farmazialaria; 4. Familiako medikua; 5. Barne medikuntzako medikua; 6. Farmakologiako irakaslea (EHU); 7. Lehen mailako arretako pediatra.

http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

CC BY NC ND

ISSN: 1575054-X