

Β. Γέρμαν¹
Ε. Σβερώνη¹
Μ. Καθλίστρατος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας οδηγεί στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, στη μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (δευτερογενής πρόληψη), καθώς και στην πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. Σε αυτήν την ανασκόπηση παρουσιάζεται ένας αλγόριθμος αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας βάσει των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών.

Λέξεις-κλειδιά: Δυσλιπιδαιμία, στατίνες, πρόληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αυτά παραμένουν η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να οδηγήσει στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, στη μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (δευτερογενής πρόληψη), καθώς και στην πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (πρωτογενής πρόληψη).

Ενώ τα οφέλη από την εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης είναι κοινά αποδεκτά, ασαφές παραμένει το ποιοι θα λάβουν θεραπεία, τι θεραπεία θα πρέπει να λάβουν, πότε θα ξεκινήσουν και ως πότε θα λάβουν θεραπεία. Διάφορες επιστημονικές εταιρείες έχουν προσπαθήσει να αποτυπώσουν σε κατευθυντήριες οδηγίες τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, βιβλιογραφικά δεδομένα και τη γνώμη ειδικών προκειμένου να στηρίξουν τη λήψη εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων και να βοηθήσουν στην προσέγγιση του ασθενούς με στόχο την τροποποίηση παραγόντων κινδύνου δίνοντας έμφαση στην υιο-

θέτηση υγιεινού τρόπου ζωής.

Η ανασκόπηση των διάφορων κατευθυντήριων οδηγιών που είναι διαθέσιμες δείχνει σημαντικές ομοιότητες στην πρακτική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας. Οι στατίνες είναι η θεραπεία εκλογής, με βάση ενδείξεις από πολλές και μεγάλες κλινικές μελέτες, ενώ η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, μολονότι υπάρχουν σαφώς λιγότερα δεδομένα από μελέτες, παραμένει ιδιαίτερα σημαντική για τη βελτίωση του αποτελέσματος, πράγμα που προϋποθέτει ότι ο ασθενής είναι επαρκώς ενημερωμένος και βρίσκεται υπό τακτική παρακολούθηση με στόχο την τροποποίηση παραγόντων κινδύνου δίνοντας έμφαση στην υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Μολονότι η LDL χοληστερόλη είναι η κύρια αθηρογόνος λιποπρωτεΐνη, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία και η ηλικία.

Δευτερευόντως τον κίνδυνο αυξάνουν, μεταξύ άλλων, η κοινωνική απομόνωση, η παχυσαρκία και

¹ Α' Παθολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ, ² Καρδιολογική Κλινική, Ασκληπιείο Βούλας

✉ **Αλληλογραφία:** Εμμανουήλ Καθλίστρατος, Επιμελητής Καρδιολογίας, Καρδιολογική Κλινική Ασκληπιείο Βούλας, Βασιλέως Παύλου 1, Βούλα, Αθήνα, 166 73 • E-mail: kallistrat1972@gmail.com

η έλλειψη σωματικής άσκησης, το ψυχοκοινωνικό στρες, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (άνδρες <55 έτη, γυναίκες <60 έτη), η συνύπαρξη αυτοάνοσων και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων και η συνύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου.

WHO TO TEST?

Προκειμένου να διαγνωστεί έγκαιρα η ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας προτείνεται η εξέταση λιπιδαιμικού προφίλ σε άνδρες και γυναίκες (ιδιαίτερα τις μετεμμηνοπαυσιακές) άνω των 40 ετών, σε όλα τα άτομα ανεξαρτήτου ηλικίας με εγκατεστημένη κλινικά αθηρωματική νόσο (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια, στένωση καρωτίδων, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής), σε άτομα με συννοσηρότητες (χρόνια νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης) καθώς και σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου ή κληρονομικής υπερλιπιδαιμίας προκειμένου να αξιολογηθεί συνολικά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος¹⁻⁵.

Σε νέους ενήλικες κάτω των 40 ετών, χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου η μέτρηση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά 5 έτη. Σε ασθενείς που διαγιγνώσκεται δυσλιπιδαιμία, επανελέγχεται τακτικά το λιπιδαιμικό προφίλ ανάλογα με την επίτευξη των στόχων (**treat to target**)^{1,2}.

Προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που τελικά θα εξεταστούν, όπως προβλέπεται, συνιστάται η λήψη αίματος χωρίς να είναι απαραίτητο να έχει προηγηθεί νηστεία, ενώ λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας θα πρέπει να εξετάζεται όταν τα τριγλυκερίδια ανευρίσκονται σε τιμές άνω των 400 mg/dL. Ως παθολογικές αναφέρονται συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων άνω των 175 mg/dL, ολικής χοληστερόλης άνω των 190 mg/dL, LDL χοληστερόλης άνω των 115 mg/dL, υπολογιζόμενη non-HDL χοληστερόλη άνω των 150 mg/dL, HDL χοληστερόλης κάτω από 40 mg/dL, apo-lipoprotein B ≥ 100 mg/dL και λιποπρωτεΐνη Lp(a) ≥ 50 mg/dL, ενώ σε δείγμα νηστείας παθολογικές θεωρούνται συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων πάνω από 150 mg/dL^{5,6}.

Τα σωματίδια LDL που βρίσκονται στην κυκλοφορία είναι εξαιρετικά αθηρογόνα, ιδιαίτερα αν οξειδωθούν. Τα οξειδωμένα σωματίδια LDL προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα στο αρτηριακό τοίχωμα, πράγμα που αποτελεί κρίσιμο βήμα στο

σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την ανάπτυξη δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, φλεγμονής και σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας.

Στα περισσότερα εργαστήρια, η LDL χοληστερόλη υπολογίζεται με τον τύπο του Friedewald (υπολογιζόμενη LDLC = ολική χοληστερόλη – HDL – VLDL, όπου η VLDL χοληστερόλη υπολογίζεται ως πηλίκο του TG/5 σε mg/dl), υποθέτοντας σταθερή σχέση τριγλυκεριδίων προς χοληστερόλη στα σωματίδια. Όπως και η απευθείας μέτρηση της LDL, ο υπολογισμός με τον τύπο του Friedewald έχει περιορισμούς, διότι περιλαμβάνει τη χοληστερόλη των IDL και Lp(a) και προϋποθέτει την απουσία χυλομικρών, που είναι πιο πλούσια σε τριγλυκερίδια από τη VLDL. Επειδή η αναλογία τριγλυκεριδίων - χοληστερόλης προοδευτικά αυξάνεται στις λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια, όσο πιο σοβαρή είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία, η εξίσωση υπερεκτιμά τη VLDL και επομένως υποεκτιμά την LDL σε υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων. Η εξίσωση θεωρείται αναξιόπιστη, όταν τα τριγλυκερίδια είναι άνω των 400 mg/dl και τότε θα πρέπει να γίνεται μέτρηση ύστερα από 12ωρη νηστεία ή να γίνεται απευθείας μέτρηση της LDL. Σε επίπεδα τριγλυκεριδίων κάτω του 400 mg/dl, ο υπολογισμός της LDL μπορεί να γίνει τόσο με δείγμα νηστείας, όσο και με μεταγευματικό⁶.

Η **non-HDL χοληστερόλη**, όπως υπολογίζεται αφαιρώντας τη HDL από τη συνολική χοληστερόλη, αντιπροσωπεύει τη χοληστερόλη σε όλα τα αθηρογόνα σωματίδια, δηλαδή τις LDL, VLDL, IDL, τα υπόλοιπα χυλομικρών και την Lp(a). Σε αντίθεση με την LDL, η non-HDL λαμβάνει υπόψη και την αθηρογόνο δυνατότητα των λιποπρωτεϊνικών υπολειμμάτων. Δεδομένα από μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι ο υπολογισμός της non-HDL είναι τουλάχιστον εφάμιλλος στην πρόβλεψη για στεφανιαία νόσο, συγκρινόμενος με την LDL στο γενικό πληθυσμό, και μπορεί να υπερέχει της LDL σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, γιατί προσθέτει τη VLDL στην LDL. Η non-HDL μπορεί να προσδιοριστεί χωρίς προηγούμενη νηστεία και δεν απαιτεί τιμές τριγλυκεριδίων κάτω του 400 mg/dl. Αποτελεί χρήσιμη εναλλακτική στην υπολογιζόμενη LDL, καθώς ο υπολογισμός της δεν κοστίζει και αποδίδει πιο αξιόπιστα στη διαστρωμάτωση κινδύνου από την LDL σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία⁶.

Η μέτρηση της **Lp(a)** θα πρέπει να γίνεται σε

ασθενείς με πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο, οικογενή υπερχοληστερολαιμία, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου ή/και αυξημένης Lp(a), και σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η τιμή της Lp(a) είναι σταθερή σε διαδοχικές μετρήσεις και ως εκ τούτου δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται. Υψηλές τιμές Lp(a) μπορεί να επηρεάσουν την απόφαση για έναρξη θεραπευτικής αγωγής με στατίνη^{5,6}.

Η ανεύρεση υψηλών τιμών ολικής και LDL χοληστερόλης θα πρέπει να ακολουθείται από λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση και υπολογισμού του εκτιμώμενου καρδιαγγειακού κινδύνου προκειμένου ο ασθενής να ενταχθεί σε κάποια από τις ομάδες κινδύνου όπως αυτές ορίζονται στις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα πρέπει να γίνεται συμπληρωματικός έλεγχος στην κατεύθυνση διάγνωσης δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας (υποκείμενη θυρεοειδοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, υπνική άπνοια).

WHO TO TREAT?

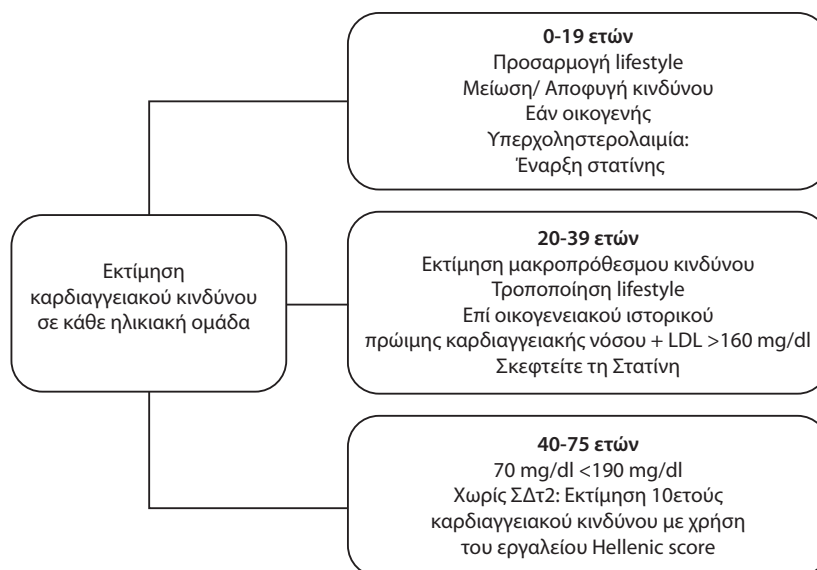
Στην πρωτογενή πρόληψη, η στρατηγική που θα ακολουθήσουμε εξαρτάται από την ηλικία και τη διαστρωμάτωση κινδύνου (Σχήμα 1).

Στις *ευρωπαϊκές οδηγίες* οι ασθενείς άνω των 40 ετών, χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, κατατάσσονται σε χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου, με τη χρήση του εργαλείου Heart

SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Υπολιπιδαιμική αγωγή προτείνεται για ασθενείς με υψηλού και κατά περίπτωση στους μετρίου κινδύνου². Αντίθετα, στις *αμερικανικές οδηγίες* ήδη από το 2013 και ακόμα περισσότερο στις πρόσφατες εισάγεται η έννοια της συζήτησης του κινδύνου μεταξύ ιατρού και ασθενή προκειμένου να ληφθούν από κοινού αποφάσεις για την έναρξη αγωγής με στατίνη, με υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου με εργαλεία όπως το ASCVD Risk Assessment Tool, το Framingham model και άλλα, ενώ σε περιπτώσεις που υπάρχει αμφιβολία (τιμές SCORE κοντά στο 5) προτείνεται η μέτρηση ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων (Coronary Artery Calcium, CAC) με αξονική στεφανιογραφία^{5,7}. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ύπαρξη ενός από τους κύριους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, υπέρταση, υπεργλυκαιμία) αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μακροπρόθεσμα. Θα μπορούσε να εξεταστεί ο υπολογισμός του 30ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς νεαρής ηλικίας (που βραχυπρόθεσμα δεν παρουσιάζουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο) σε συνδυασμό με την αξιολόγηση ύπαρξης παραγόντων που ενισχύουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (οι λεγόμενοι risk-enhancing factors, δηλαδή, παράγοντες που ενισχύουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, Πίνακας 1)⁵.

Προτείνουμε την αλγοριθμική προσέγγιση, με χρήση του CAC, όπως στο Σχήμα 2.

Το πρόβλημα στην εφαρμογή των *ευρωπαϊκών* οδηγιών βρίσκεται στο ότι το SCORE δεν εφαρμό-



Σχήμα 1. Αλγόριθμος πρωτογενούς πρόληξης στη δυσλιπιδαιμία.

Πίνακας 1. Παράγοντες που ενισχύουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

- **Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου** (άνδρες <55 ετών, γυναίκες <65 ετών)
- **Εμμένουσα υπερχοληστερολαιμία** (LDL, 160-189 mg/dL, non-HDL 190-219 mg/dL)
- **Μεταβολικό σύνδρομο** (αυξημένη περιφέρεια μέσης, αυξημένα τριγλυκερίδια [>150 mg/dL, μεταγευματικά], υπέρταση, υπεργλυκαιμία και χαμηλή HDL [<40 mg/dL στους άνδρες, <50 mg/dL σε γυναίκες], απαιτούνται 3 από τα ανωτέρω για τη διάγνωση)
- **Χρόνια νεφρική νόσος** (eGFR 15-59 mL/min/1,73 m² με ή χωρίς λευκοματουρία, μη σχετιζόμενη με διάλυση ή μεταμόσχευση νεφρού)
- **Χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις**, όπως ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΕΛ ή HIV/AIDS
- Ιστορικό **πρώιμης εμμηνοπαύσης** (πριν τα 40 έτη) και ιστορικό σχετιζόμενων με την κήση καταστάσεων όπως προεκλαμψία
- **Φυλή/εθνότητα** υψηλού κινδύνου (π.χ. ΝΑ Ασία)
- **Λιπίδια/βιοδείκτες που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο:**
 - εμμένουσα αύξηση τριγλυκεριδίων πρωτοπαθώς (≥ 175 mg/dL, μεταγευματικά)
 - Αν είναι διαθέσιμα σε επιλεγμένους ασθενείς:
 - Αυξημένη **CRP** υψηλής ευαισθησίας
 - Αυξημένη **Lp(a)** ≥ 50 mg/dL, ιδιαίτερα σε υψηλότερες τιμές Lp(a).
 - Αυξημένη **apoB** (≥ 130 mg/dL). Τιμές ≥ 130 mg/dL αντιστοιχούν σε LDL-C >160 mg/dL
- Σφυροβραχιόνιος δείκτης **ABI** ($<0,9$)

SCORE <1% Χαμηλού κινδύνου

Τροποποίηση τρόπου ζωής
Ελάττωση παραγόντων κινδύνου

SCORE <1-5% Μέτριου κινδύνου

Επί παρουσίας παραγόντων
Σκεφτείτε την έναρξη μέσης έντασης στατίνης

Εάν ο κίνδυνος είναι ασαφής, υπολογίστε CAC:
CAC=0, Όχι στατίνη, εκτός εάν υπάρχει ΣΔτ2,
Οικογενειακό ιστορικό,
Κάπνισμα

ΑΣΘΕΝΕΙΣ 40-75 ΕΤΩΝ**SCORE 5-10% Χαμηλού κινδύνου**

Επί συνύπαρξης επιβαρυντικών παραγόντων: Μέσης έντασης στατίνη

Εάν ο κίνδυνος είναι ασαφής, υπολογίστε CAC:
CAC=0, Όχι στατίνη, εκτός εάν υπάρχει ΣΔτ2,
Οικογενειακό ιστορικό,
Κάπνισμα
CAC=1-99 Προτιμήστε έναρξη αγωγής
CAC=100 + Έναρξη αγωγής

SCORE >10% Πολύ υψηλού κινδύνου

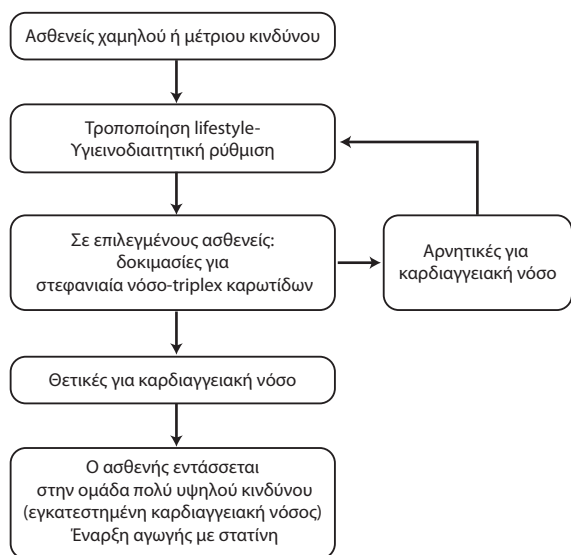
Άμεση έναρξη στατίνης με στόχο μείωση LDL κατά 50%

Σχήμα 2. Αλγοριθμική προσέγγιση ασθενών 40-75 ετών με δυσλιπιδαιμία.

ζεται σε ασθενείς κάτω από 40 και άνω των 65, ενώ σε ηλικιωμένους ασθενείς ο υπολογιζόμενος κίνδυνος προέρχεται κυρίως από την ηλικία, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, οπότε η αγωγή με στατίνη δεν αναμένεται να έχει κάποιο όφελος. Αντίστοιχα, σε νέους ασθενείς η χρήση του SCORE υποεκτιμά συχνά τον κίνδυνο. Τονίζεται ότι η χρήση αλγορίθμων είναι μέρος της κλινικής αξιολόγησης που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει επιπλέον την αναζήτηση των δευτερευόντων

παραγόντων κινδύνου και προσεκτική αξιολόγηση του ασθενή στην κατεύθυνση τεκμηρίωσης υποκλινικής βλάβης οργάνων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αρχικά υπολογιζόμενο χαμηλό ή μέτριο κίνδυνο (Σχήμα 3)^{8,9,10}.

Πολλοί ειδικοί προτείνουν τη δοκιμασία κόπωσης ή stress echo ως δοκιμασία ανίχνευσης σιωπηλής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με οριακά μέτριο προς υψηλό υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο (αντιστοιχεί σε SCORE 4-5%). Η θετική



Σχήμα 3. Αλγοριθμική προσέγγιση ασθενών με υποψία για σιωπηλή καρδιαγγειακή νόσο.

για ισχαιμία δοκιμασία μπορεί να οδηγήσει με τη σειρά της σε έλεγχο με στεφανιογραφία, που όπως και η ανεύρεση αθηρωματικής πλάκας σε triplex καρωτίδων θα κατατάξει τον ασθενή σε ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου.

Με δεδομένο την πτωχή προγνωστική αξία των εργαλείων υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύ-

νου, κλίνουμε υπέρ της εξατομίκευσης της θεραπείας, αφού προηγουμένως γίνει ενδεδειγμένος έλεγχος στους ύποπτους για αθηρωματική νόσο ασθενείς και εξασφαλιστεί η μελλοντική συμμόρφωση στη λήψη θεραπείας, έπειτα από ενημέρωση και λεπτομερή συζήτηση με τον ασθενή για τα οφέλη από την αλλαγή τρόπου ζωής αλλά και από την έναρξη αγωγής με στατίνες. Ο ιατρός θα πρέπει να συνυπολογίσει όχι μόνο την παρουσία παραγόντων κινδύνου αλλά και τη βαρύτητα αυτών (για παράδειγμα ο βαρύς καπνιστής είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτόν που καπνίζει λιγότερο και ο ασθενής με ιστορικό διαβήτη από 10ετίας σε μεγαλύτερο κίνδυνο από τον ασθενή που διαγνώστηκε πρόσφατα κλπ.).

Οι στόχοι της θεραπείας παραμένουν η μείωση της LDL κατά πρώτο λόγο και, δευτερευόντως, η μείωση των τριγλυκεριδίων με αύξηση της HDL. Οι στόχοι ορίζονται ως προς την LDL (Πίνακας 2).

Η επιλογή στατίνης γίνεται με βάση την ισχύ των στατινών και την αναμενόμενη πτώση στην LDL (Πίνακας 3). Η τιτλοποίηση της δόσης γίνεται ανάλογα με την επίτευξη του στόχου στην LDL ύστερα από 4-8 εβδομάδες αγωγής και με δεδομένο ότι ο διπλασιασμός της δόσης θα επιφέρει περαιτέρω μείωση έως και 7% στην LDL.

Πίνακας 2. Θεραπευτικοί στόχοι υπολιπιδαιμικής αγωγής (εξατομίκευση της θεραπείας με βάση την LDL-C).

Πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς	LDL-C <70 mg/dL ή μείωση τουλάχιστον 50%, εάν η αρχική τιμή LDL είναι 70-135 mg/dL
Υψηλού κινδύνου ασθενείς	LDL-C <100 mg/dL ή μείωση τουλάχιστον 50%, εάν η αρχική τιμή LDL είναι 100-200 mg/dL
Μέτριου προς χαμηλού κινδύνου ασθενείς	LDL-C <115 mg/dL

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Δεν υπάρχει θεραπευτικός στόχος για την HDL, ωστόσο τιμές >40 mg/dL (άντρες) και >48 mg/dL (γυναίκες) φαίνεται να σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο.

Δεν υπάρχει θεραπευτικός στόχος για τα τριγλυκερίδια, ωστόσο τιμές <150 mg/dL σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο, ενώ σε υψηλότερες τιμές συνιστάται περαιτέρω έλεγχος για δευτεροπαθή υπερτριγλυκεριδαμία.

Πίνακας 3. Συγκριτική ισχύς των στατινών.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΗ LDL	ΜΕΤΑΒΟΛΗ HDL	ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ
Λοβαστατίνη, Πραβαστατίνη, Φλουβαστατίνη	-21% έως -42%	+2% έως +12%	-6% έως -27%
Πιταβαστατίνη	-34% έως -47%	+7% έως +18%	-10% έως -35%
Ατορβαστατίνη, Σιμβαστατίνη	-26% έως -60%	+5% έως +16%	-12% έως -53%
Ροσουβαστατίνη	-45% έως -64%	+8% έως +14%	-10% έως -35%

Εάν ο ασθενής εμπίπτει στην ομάδα του πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (στεφανιαία νόσος και ισοδύναμα) (Πίνακας 4) απαιτείται άμεσα εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής και έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνη. Ο στόχος της θεραπείας στην περίπτωση αυτή είναι η μείωση της LDL σε επίπεδα μικρότερα του 50% από τα αρχικά και σε τιμές κάτω του 70 mg/dl.

Η ύπαρξη τεκμηριωμένων κλινικών μελετών σε αυτούς τους ασθενείς υποστηρίζει την προσθήκη **εξετιμίμπης**, εφόσον δεν επιτευχθεί ο στόχος της LDL με αγωγή με στατίνη. Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες και ειδικότερα η κολεσιπόλη, χολεστυραμίνη και η κολεσεβελάμη έχουν τις ίδιες κλινικές ενδείξεις με την εξετιμίμπη και μπορούν να μειώσουν την LDL έως 30%. Η προσθήκη αναστολέων της PCSK9 αποτελεί μια επιλογή σύμφωνα με τις τελευταίες αμερικανικές οδηγίες⁵, ωστόσο στη χώρα μας η χρήση τους περιορίζεται (Πίνακας 5) σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μεικτή δυσλιπιδαιμία, ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα, σε συνδυασμό με μία στατίνη ή στατίνη και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς που δεν μπορούν να επιτύχουν το στόχο για την LDL χοληστερόλη υπό θεραπεία με τη μέγιστα ανεκτή δόση στατίνης, ή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσανεξία στις στατίνες ή στους

Πίνακας 4. Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος και ισοδύναμα.

1. Τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσος, κλινικά ή/και απεικονιστικά
 - α. Στεφανιαία νόσος (οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, σταθερή ή ασταθής στηθάγχη, επαναιμάτωση στεφανιαίας ή άλλου αγγείου)
 - β. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο)
 - γ. Περιφερική αγγειοπάθεια
 - δ. Σοβαρού βαθμού στένωση καρωτίδων
 - ε. Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής
2. Σακχαρώδης διαβήτης t2 με βλάβη οργάνων-στόχων (π.χ. πρωτεϊνουρία) ή με συνύπαρξη μείζονων παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση)
3. Σοβαρή χρόνια νεφρική νόσος (GFR <30 ml/min/1,73 m²)
4. SCORE >10% για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου

Πίνακας 5. Ενδείξεις χορήγησης PCSK9 αναστολέων.

1. Ενήλικες ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή/και ΣΔt2 με LDL >100 mg/dl υπό αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης
2. Ενήλικες ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς γνωστή αθηρωματική νόσο και LDL >130 mg/dl
3. Ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου με δυσανεξία στις στατίνες και LDL >130 ή >100 mg/dl αντίστοιχα
4. Έφηβοι ασθενείς άνω των 12 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία (evolocumab)

οποίους η χορήγηση στατίνης δεν θεωρείται κατάλληλη¹¹.

Η μείωση της LDL αποτελεί τον κυριότερο (πρωτεύων) θεραπευτικό στόχο. Πράγματι, μείωση κατά 40 mg/dL στην LDL σχετίζεται με 20-25% μείωση στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα από έμφραγμα μυοκαρδίου. Από την άλλη, η μείωση των τριγλυκεριδίων και η αύξηση της HDL πιθανότατα βοηθούν περαιτέρω στη μείωση της θνησιμότητας, ελαττώνοντας τον λεγόμενο υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδιώκεται περαιτέρω μείωση των τριγλυκεριδίων, με προσθήκη φμπράτης, ω-3 λιπαρών οξέων ή νικοτινικού οξέος, μετά την επίτευξη του στόχου στην LDL, ως δευτερεύων στόχος της αγωγής¹².

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και οι νεότεροι. Οι ηλικιωμένοι είναι ωστόσο πιθανότερο να έχουν διάφορες συννοσηρότητες και να εμφανίζουν κάποιου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, γι' αυτό και συστήνεται η έναρξη αγωγής με στατίνες σε χαμηλότερες δόσεις και τιτλοποίηση με προσοχή. Είναι λογικό να υποστηρίζει κανείς ότι δεν ξεκινάμε στατίνη σε ασθενή άνω των 80-85 ετών και ιδιαίτερα όταν υπάρχει κακό performance status με πολλαπλές συννοσηρότητες, όπως λογικό είναι να μη σταματάμε αγωγή που ήδη λαμβάνεται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται να τεθεί το θέμα στην κρίση του θεράποντος ιατρού^{2,5}.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου σταδίου 3-5 κα-

Πίνακας 6. Συνιστώμενες δόσεις στατίνης σε χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3α-5.

Στατίνη	Ημερήσια δόση
Ατορβαστατίνη	20 mg
Σιμβαστατίνη	40 mg
Σιμβαστατίνη/Εξετιμίμπη	20/10 mg
Ροσουβαστατίνη	10 mg
Πραβαστατίνη	40 mg
Πιταβαστατίνη	2 mg
Λοβαστατίνη	(Δεν έχει μελετηθεί)

τατάσσει τον ασθενή στην ομάδα υψηλού έως πολύ υψηλού κινδύνου, και η αγωγή με στατίνη ή με συνδυασμό στατίνης/εξετιμίμπης ενδείκνυται, εφόσον δεν υποβάλλεται σε κάθαρση ο ασθενής. Η επιλογή στατίνης στους ασθενείς αυτούς γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τις δοσολογικές συστάσεις του πίνακα 6. Σε αιμοκαθαριζόμενους ασθενείς δεν χορηγείται στατίνη εφόσον δεν υπάρχει αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος^{13,14}.

ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΙΣ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Η μυοπάθεια σχετιζόμενη με στατίνες (statin-associated muscle symptoms –SAMS) είναι η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια των στατινών και αποτελεί τον κυριότερο λόγο διακοπής της στατίνης ή της μη συμμόρφωσης στην αγωγή. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται σε ποσοστό 10-29% των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή με στατίνη, σε μελέτες παρατήρησης, αν και τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών δείχνουν μικρή διαφορά στα μυϊκά συμπτώματα μεταξύ ασθενών που έλαβαν στατίνη και εκείνων που έλαβαν θεραπεία με placebo. Μεταξύ των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται μυαλγίες, κράμπες και αδυναμία, που συνήθως εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα και αφορούν μεγάλες μυϊκές ομάδες. Τα συμπτώματα εμφανίζονται σύντομα μετά την έναρξη της αγωγής με στατίνη ή της αύξησης της δόσης και υποχωρούν γρήγορα μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Παρόλο που η επίπτωση της μυοπάθειας από στατίνη είναι συχνή, η αύξηση της CPK σε επίπεδα δεκαπλάσια του ανώτερου φυσιολογικού και ραβδομυόλυση παρατηρούνται σπάνια.

Η διάγνωση του SAMS βασίζεται περισσότερο σε κλινικές ενδείξεις, όπως η εντόπιση και κατανομή των συμπτωμάτων, η εμφάνιση με την έναρξη

της αγωγής και η αποδρομή της συμπτωματολογίας μετά την απόσυρση από το φάρμακο και λιγότερο στην ανεύρεση αυξημένων τιμών κρεατινικής κινάσης (CPK).

Η αιτιολογία της μυοπάθειας δεν είναι μέχρι στιγμής ξεκάθαρη, όμως έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις, όπως η διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας και της χρήσης της κυτταρικής ενέργειας με την εξάντληση του συνενζύμου Q10, που οδηγεί στην ελάττωση της ATP και κατ'επέκταση στην ενίσχυση του οξειδωτικού stress. Έχει τεθεί ακόμη η υπόνοια γενετικού υπόβαθρου στη μυοπάθεια από στατίνες. Πολλοί παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο για SAMS: οι υψηλές χορηγούμενες δόσεις, η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με στατίνες, ο υποθυρεοειδισμός, η μειωμένη μυϊκή μάζα και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα, όπως επίσης η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η χρήση αλκοόλ και η επιβαρυνόμενη γενική κατάσταση.

Αναφορικά με τη δυσανεξία στις στατίνες, η διαχείριση των ασθενών παραμένει μια μεγάλη πρόκληση στην κλινική πράξη. Ως δυσανεξία ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία ανοχής τουλάχιστον δύο στατινών, με τη μία από τις δύο να έχει δοκιμαστεί στη χαμηλότερη χορηγούμενη δόση και την άλλη σε οποιοδήποτε δοσολογικό σχήμα, με ή χωρίς εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα, καθώς επίσης από την αποδρομή των συμπτωμάτων με την απόσυρση από το φάρμακο και την επανεμφάνισή τους με την επανέναρξη του φαρμάκου. Τα περισσότερα συμπτώματα υποχωρούν με τη διακοπή του φαρμάκου, με εξαίρεση την πολύ σπάνια εκδήλωση της αυτοάνοσης νεκρωτικής μυοπάθειας σχετιζόμενης με στατίνη (SINAM).

Οι ασθενείς υπό υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ώστε αν εμφανιστούν συμπτώματα η αγωγή να συνεχίζεται είτε σε μικρότερη δόση ή ένταση, είτε ακόμη και με παρ' ημέρα χορήγηση. Έχει παρατηρηθεί ότι το 70-80% ασθενών που φαίνονταν να έχουν δυσανεξία στη στατίνη κατάφεραν με σωστή καθοδήγηση να ανεχτούν συγκεκριμένες δόσεις σε καθημερινό ή πιο αραιό δοσολογικό σχήμα. Χρήσιμες μπορεί να είναι η αλλαγή του χορηγούμενου σκευάσματος σε άλλη στατίνη, η ελάττωση της δόσης ή η χορήγηση σε πιο αραιά διαστήματα και οπωσδήποτε η επικοινωνία ιατρού-ασθενή σχετικά

με τα οφέλη και τους κινδύνους από τη θεραπεία. Σε περίπτωση που οι ασθενείς εξακολουθούν να έχουν δυσανεξία στις στατίνες, συνιστάται η χορήγηση άλλης υπολιπιδαιμικής αγωγής. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί ανέχονται καλύτερα την εξετιμίμπη. Τέλος, φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολέων PCSK9, όπως το evolocumab και το alirocumab μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες (μελέτες GAUSS-3 και ODDYSEY ALTERNATIVE)¹⁵.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Αρκετές νέες θεραπείες βρίσκονται σε εξέλιξη και υπόσχονται να δώσουν βοήθεια στη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας, ιδιαίτερα στην κατεύθυνση της μείωσης της LDL, μετά τις αποτυχημένες προσπάθειες του παρελθόντος να βρεθούν φάρμακα που θα ανεβάζουν τα επίπεδα της HDL. Η **μιπομερσέμη** είναι ένα συμπληρωματικό ολιγονουκλεοτίδιο (anti-sense oligonucleotide) που ενώνεται στο mRNA που ευθύνεται για τη σύνθεση της apo B100 εμποδίζοντας την παραγωγή της. Προς το παρόν κυκλοφορεί μόνο στις ΗΠΑ για ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Το **bempedoic acid**, αναστολέας της ATP κεντρικής λύσης, εξετάζεται στη μελέτη φάσης III, CLEAR OUTCOMES, που αναμένεται να τελειώσει το 2022. Το **volanesorsen** είναι ένα συμπληρωματικό ολιγονουκλεοτίδιο (anti-sense oligonucleotide) που εμποδίζει την παραγωγή της apo C3 και μειώνει τα τριγλυκερίδια. Συμπληρωματικά ολιγονουκλεοτίδια (anti-sense oligonucleotide) δεύτερης γενιάς, που στοχεύουν στην απολιποπρωτεΐνη (a) για τη μείωση των επιπέδων της Lp(a), αναστολείς της CETP για την αύξηση των επιπέδων της HDL και γονδιακές θεραπείες βρίσκονται υπό μελέτη, προσδοκώντας θετικά αποτελέσματα στην κατεύθυνση μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου⁸.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΩΓΗ

Γνωρίζοντας ότι ένα από τα βασικότερα προβλήματα στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι η πωχή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία με στατίνες, αποτελεί πλέον βασικό στόχο η ανάπτυξη στρατηγικών για τη βελτίωσή της και την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η εφαρμογή τεχνικών για την υπενθύμιση στη λήψη της αγωγής, μέσω e-mail και υπενθυμίσεων,

αλλά και την ενίσχυση των ασθενών με ενημέρωση και εκπαίδευση, ως προς τα οφέλη και τους κινδύνους από τη θεραπεία. Επίσης σημαντική είναι η ευκολία στην πρόσβαση στη συνταγογράφηση και τη φαρμακευτική αγωγή. Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να απλοποιείται και αν γίνεται να χρησιμοποιούνται χάπια με συνδυασμό φαρμάκων για την εξάλειψη του φαινομένου της «πολυφαρμακίας». Υπάρχουν πλέον σημαντικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η καλή επικοινωνία ιατρού-ασθενή βελτιώνει τη συμμόρφωση στην αγωγή. Ο ιατρός θα πρέπει σε κάθε ευκαιρία να ελέγχει τη συμμόρφωση του ασθενή στη θεραπεία με στατίνη, αλλά θα πρέπει επίσης να έχει υπόψη ότι κάποιοι ασθενείς έχουν πράγματι δυσανεξία στις στατίνες^{16,17}.

SUMMARY

German V, Sveroni I, Kallistratos M

Treatment of dyslipidemia, algorithmic approach
Arterial Hypertension 2019; 28: 282-290.

Treatment of dyslipidaemia decrease cardiovascular events leading into a reduction of morbidity and mortality in patients with established cardiovascular disease (secondary prevention), and prevention of cardiovascular disease in asymptomatic patients with risk factors. This review presents an algorithm for treating dyslipidaemia based on current guidelines.

Key-words: Dyslipidaemia, statins, prevention.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Elisaf M, Pitsavos Chr, Liberopoulos Ev, et al. Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. *Hell J Atherosclerosis* 2014; 5(3): 151-163.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37: 2999-3058.
3. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. AACE Clinical practice guidelines for managing dyslipidemia and prevention of CVD. *Endocr Pract* 2017; 23(4): 479-497.
4. Volpe M, Volpe R, Gallo G, et al. 2017 Position Paper of the Italian Society for Cardiovascular Prevention (SIPREC) for an Updated Clinical Management of Hypercholesterolemia and Cardiovascular Risk: Executive Document. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017; 24(3): 313-329.
5. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; S0735-1097(18): 39033-8.
6. Langlois MR, Nordestgaard BG. Which lipids should be analyzed for diagnostic workup and follow-up of patients with hyperlipidemias? *Curr Cardiol Rep* 2018; 20(10): 88.
 7. Clark D, Virani SS. 2018 Cholesterol Guidelines: Key Topics in Primary Prevention. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21(5): 17.
 8. Castro Cabezas M, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemias in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2018; 487: 117-125.
 9. Tibrewala A, Jivan A, Oetgen WJ, et al. A Comparative Analysis of current lipid treatment guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(7): 794-799.
 10. Bartłomiejczyk MA, Penson P, Banach M. Worldwide Dyslipidemia Guidelines. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2019; 13: 2.
 11. Achimastos A, Alexandrides T, Alexopoulos D, et al. Expert consensus on the rational clinical use of PCSK9 inhibitors. *Hormones (Athens)* 2016; 15(1): 8-14.
 12. Okopien B, Bułdak L, Bołdys A. Benefits and risks of the treatment with fibrates - a comprehensive summary. *Expert review of clinical pharmacology* 2018; 11: 1099-1112.
 13. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. The Role of Statins in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2011; 34: 195-202.
 14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl.* 2013; 3: 259-305.
 15. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15: 757-769.
 16. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44(9): 1410-1421.
 17. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15(1): 291.