

# Θεραπεία Υπερχοληστερολαιμίας

Δρ. Σωτήρης Φραντζέσκος

Βοηθός Διευθυντής

Καρδιολογική κλινική Νοσ.Λευκωσίας



# Παθογένεση των Αθηρωματικών Πλακών

Βλάβη Ενδοθηλίου



«Προστατευτική απάντηση» με παραγωγή μορίων προσέλκυσης κυττάρων



Μονοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα προσκολλούνται στις 'κολλώδεις' επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων



Μετανάστευση μέσω του αρτηριακού τοιχώματος



Τα Μακροφάγα προσλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL-C

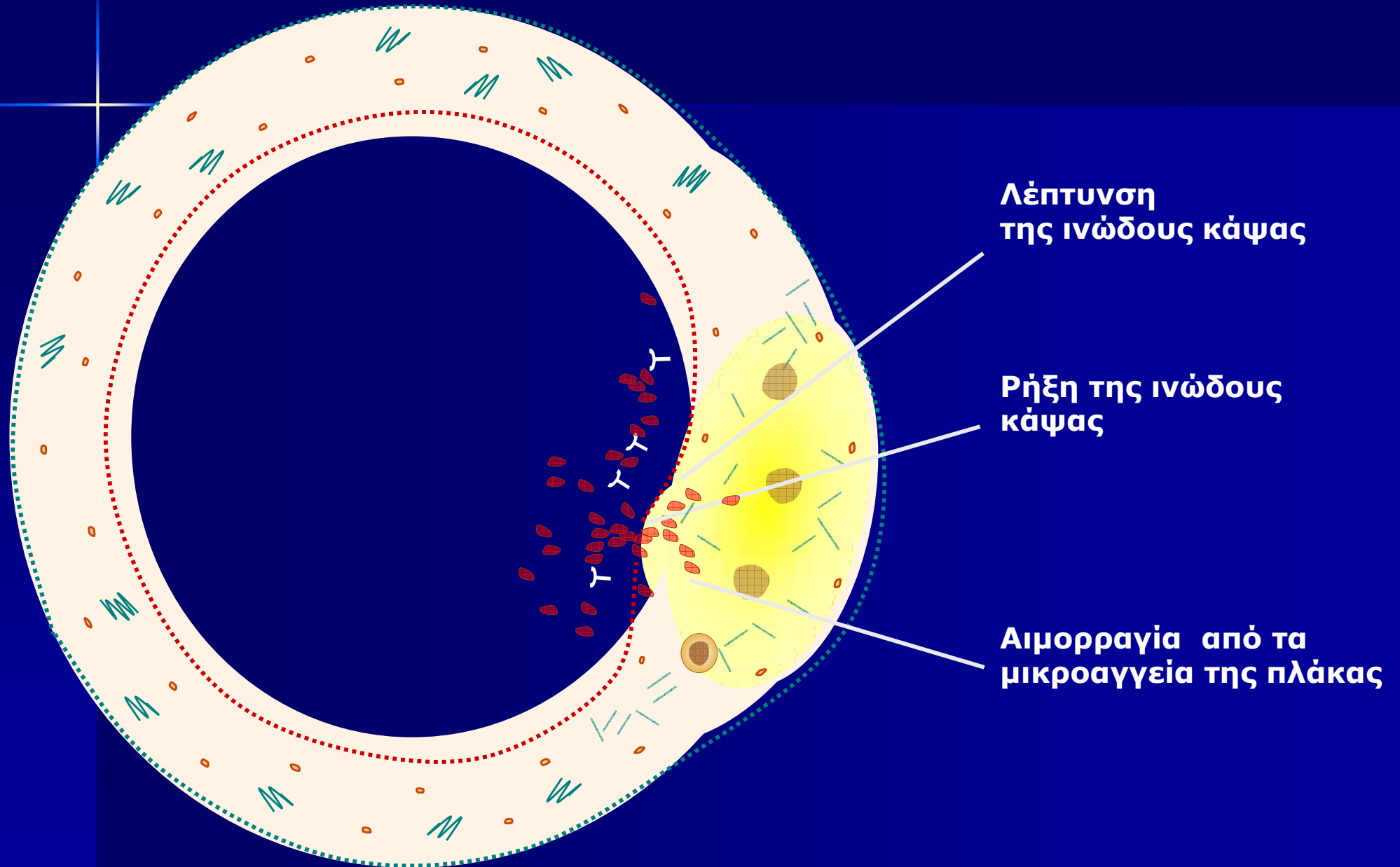


Πλούσια σε λίπος αφρώδη κύτταρα



Λιπώδεις γραμώσεις και «πλάκα»

# Ασταθής Αθηρωματική Πλάκα



# ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ : Lipid Hypothesis ή Λιπιδαιμική Υπόθεση :

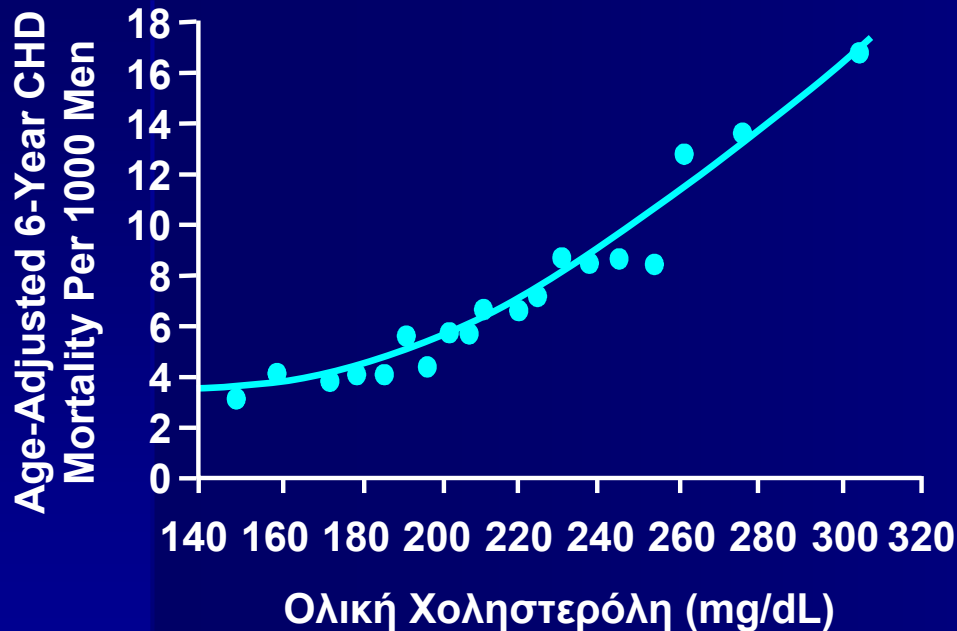
- Υπάρχει μια ΣΥΝΕΧΗΣ και ΓΡΑΜΜΙΚΗ σχέση Ολικής Χοληστερόλης - Σ..Ν
- Μελέτες: Framingham, Mrfit , 7 χωρών
- Η σχέση αυτή ισχύει και ΑΝΑΔΡΟΜΑ
- Μελέτες: 4S, Mars, Stars, Avert, Heart Protection Study, Prove IT , Reversal

# Υπερλιπιδαιμία + Φύλο

- Η **Ολική Χοληστερόλη**, και η **LDL Χοληστερόλη**, συσχετίζονται το ίδιο καλά και στα **ΔΥΟ ΦΥΛΑ**
- Η **HDL Χοληστερόλη**, είναι ισχυρότερος ππov στις **ΓΥΝΑΙΚΕΣ**. Μάλιστα η τιμή HDL 50mg/dl διαχωρίζει τις γυναίκες σε χαμηλού και Υψηλού κινδύνου [ Framingham ]
- Παρομοίως, τα **Αυξημένα Τριγλυκερίδια** είναι πολύ **ΙΣΧΥΡΟΤΕΡΟΣ** ππov στις **ΓΥΝΑΙΚΕΣ** από τους άνδρες [ Μεταανάλυση 17 Μελετών ]
- Τα Τριγ. Αυξάνουν το κίνδυνο ΣΝ κατά **76%** στις Γυναίκες και μόνο κατά **32 %** στους Άνδρες

# Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΝ

## Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)



1% Μείωση της Ολικής Χοληστερόλης οδηγεί σε 2% Μείωση του Κινδύνου για ΣΝ

## Framingham Study



1% Αύξηση της Ολικής Χοληστερόλης οδηγεί σε 2% Αύξηση του Κινδύνου για ΣΝ

# Φαρμακευτική Θεραπεία Λιπιδίων

Θεραπεία	TC	LDL	HDL	TG	Ανοχή
Στατίνες*	↓ 19-37%	↓ 25-50%	↑ 4-12%	↓ 14-29%	Καλή
Εξετιμίμπη	↓ 13%	↓ 18%	↑ 1%	↓ 9%	Καλή
Δεσμευτικά χολικών οξέων	↓ 7-10%	↓ 10-18%	↑ 3%	→ ↑	Φτωχή
Νικοτινικό οξύ	↓ 10-20%	↓ 10-20%	↑ 14-35%	↓ 30-70%	Φτωχή
Φιβράτες	↓ 19%	↓ 4-21%	↑ 11-13%	↓ 30%	Καλή

HDL-C=High-density lipoprotein cholesterol, LDL-C=Low-density lipoprotein cholesterol, TC=ολική χοληστερόλη, TG=τριγλυκερίδια

\*Ημερήσια δόση 40mg για κάθε ουσία πλην της rosuvastatin.

# ΣΤΑΤΙΝΕΣ

- Τα πιο αποτελεσματικά και καλά ανεκτά φάρμακα για την θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας.
- Αναστέλλουν την 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) αναγωγή – στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης
- Αποτελεσματικές έκτος αν υπάρχει δυσλειτουργία των LDL υποδοχέων
- Μειώνουν την σύνθεση της χοληστερόλης και των VLDL στο ήπαρ
- Ασφαλή φάρμακα
  - Ραβδομυόλυση < 0.1 %
  - Άνοδος τρανσαμινασών: 0.5-2.0 %



- Τότε κάποιοι  
αποκάλεσαν τις  
στατίνες..  
**Miracle drugs**



# ΣΤΑΤΙΝΕΣ

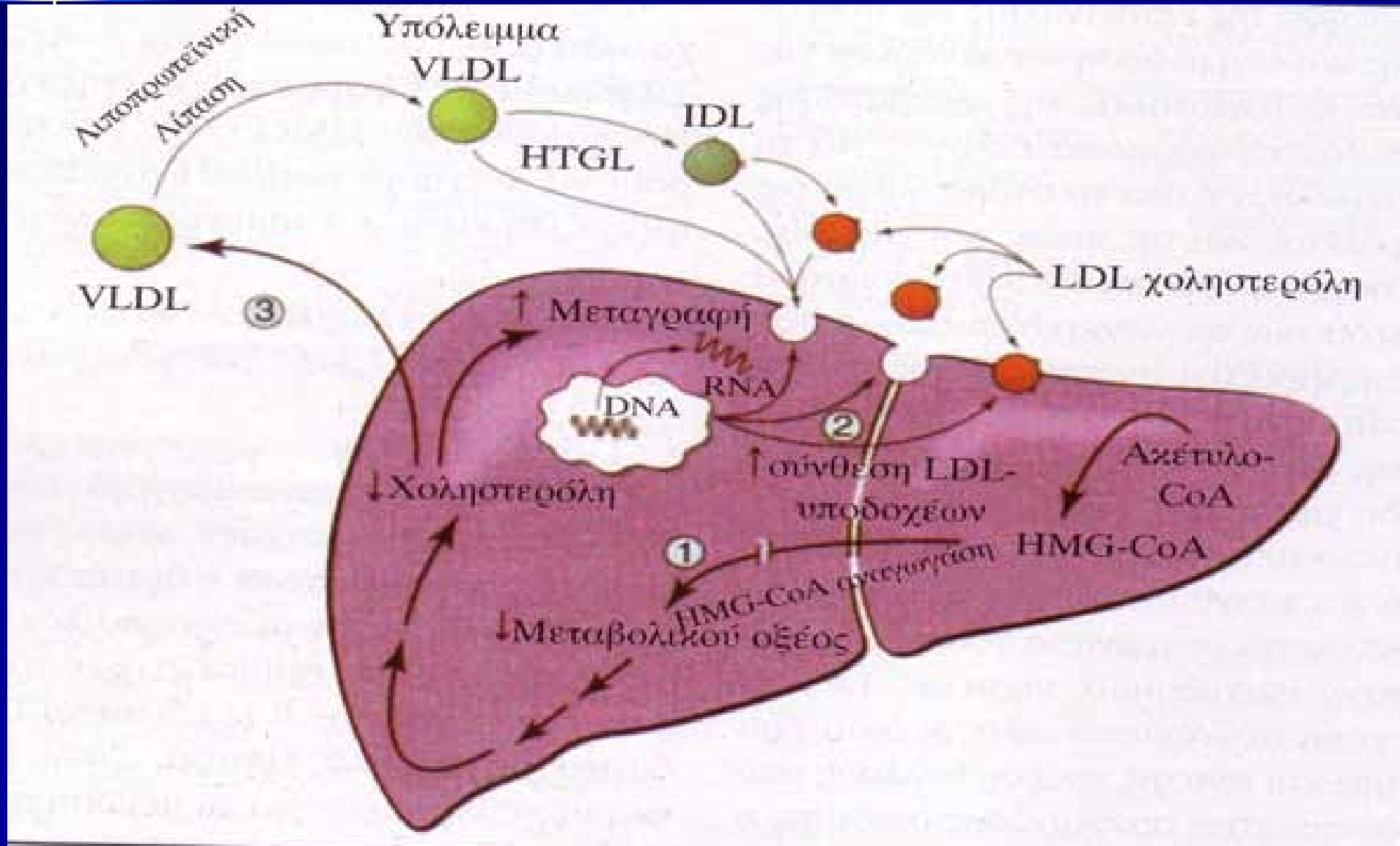
- Άριστα Υπολιπαιμικά Φάρμακα
- Καθιερώθηκαν το 1994, με τη μελέτη **4S** με Σιμβαστατίνη
- Αποτελέσματα 4S : 6 μήνες μετά  
OEM **Μείωση Ολικής Θνητότητας 30%**.

# Τρόπος δράσης Στατίνων

- 1. Μείωση Ολικής Χοληστερίνης
- 2. Μείωση LDL χοληστερίνης
- 3. Αύξηση HDL χοληστερίνης
- 4. Πλειοτροπικές δράσεις

## Μηχανισμός Δράσης :

Αναστέλλουν το ένζυμο **HMG-CoA reductase**, το οποίο είναι απαραίτητο στη σύνθεση της Χοληστερίνης στο Ήπαρ



# Πλειοτροπικές δράσεις Στατινών :

## Συνολικά 5 :

- 1. Σταθεροποίηση ευάλωτης Αθηρωμ.πλάκας
- 2. Αντι- Οξειδωτική δράση [ Μείωση Οξειδωτικού stress]
- 3. Αντι- Φλεγμονώδης δράση [ Μείωση παραγωγής crp ]
- 
- 4. Αντι- Θρομβωτική δράση
- 5. Βελτίωση λειτουργικότητας Ενδοθηλίου

# Από την 4S στην IDEAL

## 11 Χρόνια Σημαντικών Μελετών

1994 **4S**  
1995 WOSCOPS  
1996 CARE  
1998 AFCAPS/TexCAPS  
LIPID

Αρχικές Μελέτες Απέδειξαν τη Μείωση του Σχετικού Κινδύνου Νοσηρότητας και Θνητότητας έναντι του Εικονικού Φαρμάκου

2001 MIRACL  
2002 **HPS**  
PROSPER  
ALL-HAT LLT  
2003 ASCOT-LLA  
2004 PROVE IT  
ALLIANCE  
CARDS  
A to Z

- Εστίαση σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου
  - Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα, ηλικιωμένοι, ΣΔ, Υπέρταση
- Συγκρίσεις με άλλα
  - έναντι συνήθους αγωγής (ALLIANCE, ALL-HAT)
  - έναντι φαρμάκου (PROVE IT, A to Z)

2005 **TNT**  
**IDEAL**

Εντατικοποίηση της Αγωγής με Στατίνες σε Ασθενείς με Σταθερή ΣΝ που Λαμβάνουν Σύγχρονη Αγωγή

# Heart Protection Study

- Simvastatin 40mg vs placebo
- 20536 ασθενείς ηλικίας 40–80 ετών
- Αυξημένος Κίνδυνος θανάτου από ΣΝ λόγω:
  - Εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ΣΝ
  - Αρτηριακή αποφρακτική νόσο
  - Σακχαρώδη Διαβήτη ή υπέρταση υπό αγωγή
- Ολική χοληστερόλη >135 mg/dl
- Μέσος χρόνος παρακολούθησης : 5 έτη

# Heart Protection Study

- **13%** μείωση θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία
- **24%** μείωση κύριων αγγειακών συμβάντων
- **27%** μείωση κύριων στεφανιαίων συμβάντων
- **25%** μείωση ΑΕΕ
- **24%** μείωση ανάγκης επαναιμάτωσης

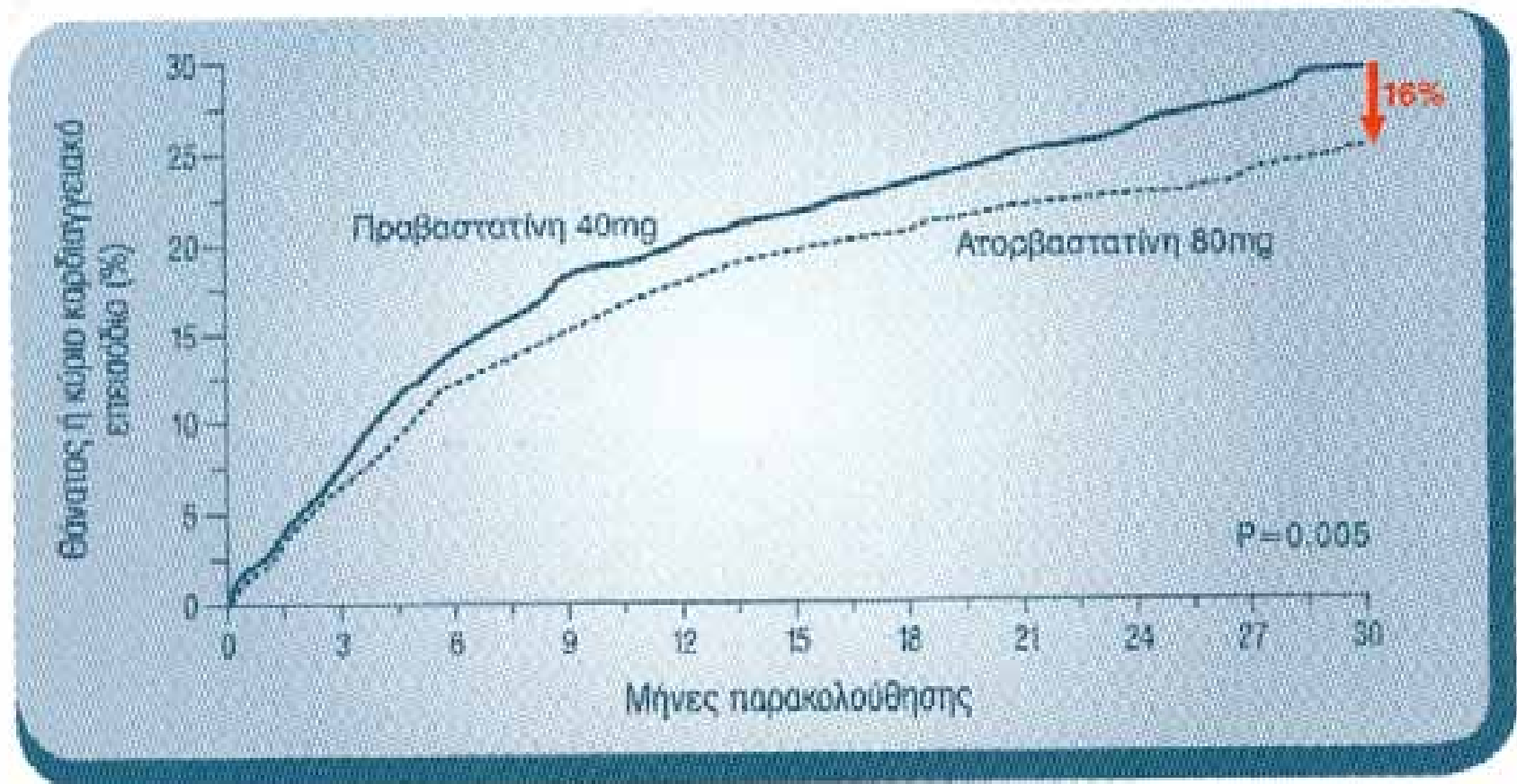


# Μελέτη PROVE-IT

- Σύγκριση **Επιθετικής** υπολιπιδαιμικής αγωγής με **Atorvastatin 80mg** VS **Ήπια** Υπολιπιδαιμική αγωγή με **Pravastatin 40 mg** σε ασθενείς με ΟΣΣ.
- Μείωση του κινδύνου για θάνατο κατά **16%** με την επιθετική αγωγή με Ατορβαστατίνη.

# Μελέτη PROVE-IT

ΠΡΩΤΕΥΟΝ ΤΕΛΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ: Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας ή καρδιαγγειακό επεισόδιο



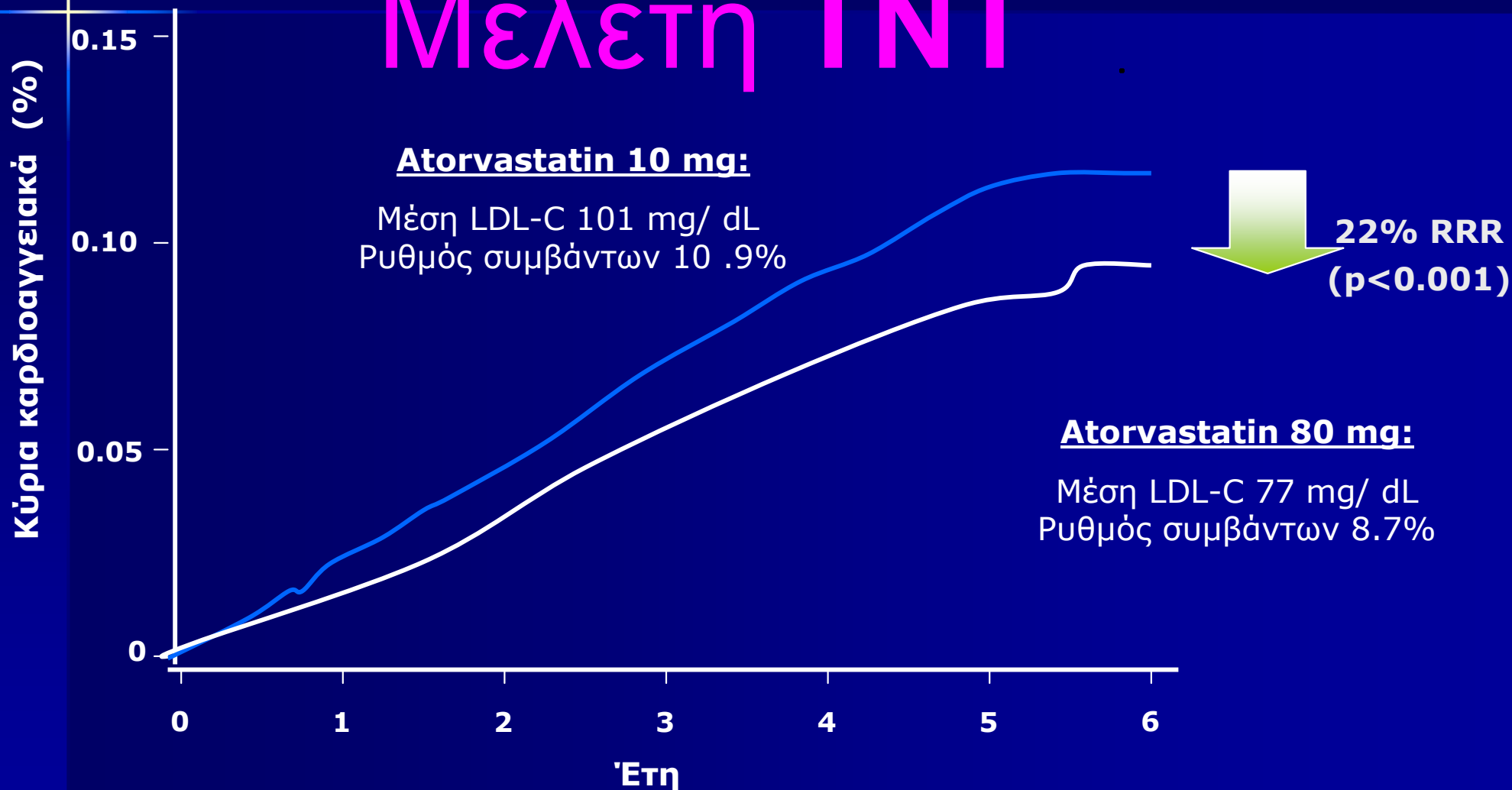
# Μελέτη TNT

## [ Treating New Targets ]

- Για Πρώτη φορά , ένα Υπολιπιδαιμικό φάρμακο συγκρίθηκε με τον εαυτό του.
- Συγκρίθηκε η χορήγηση **Atorvastatin 10 mg** VS **Atorvastatin 80mg** σε 10,000 ασθενείς με Σταθερή Στεφανιαία Νόσο και Χαμηλή LDL
- **Αποτελέσματα**: Στην Επιθετική θεραπεία με Atorvastatin 80 mg, **Μείωση 22% της Πιθανότητας Μείζονος Καρδιαγγειακού Συμβάματος**

# Η Επιθετική μείωση LDL-C , μειώνει τα κύρια καρδιαγγειακά συμβάντα:

## Μελέτη TNT



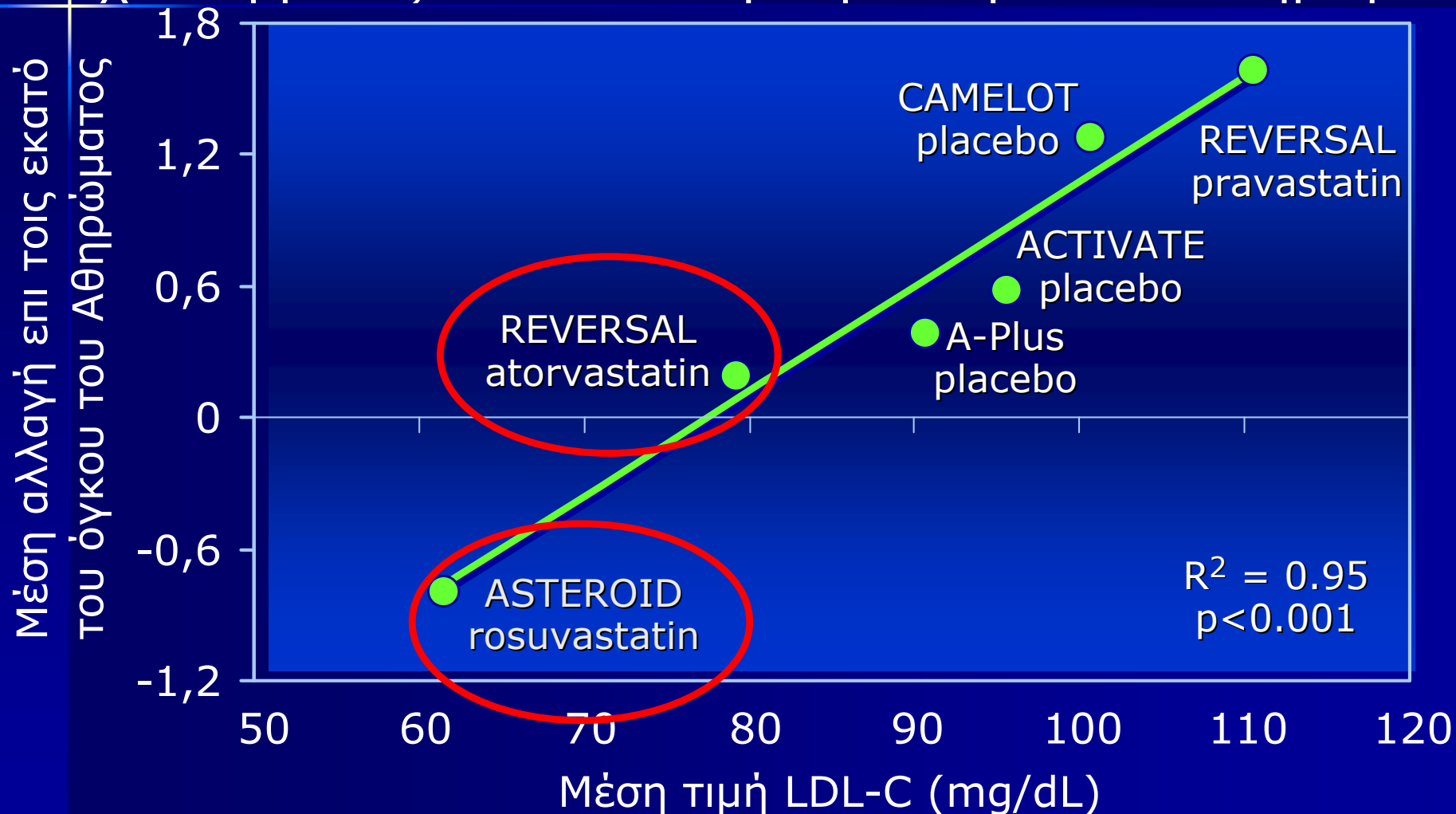
RRR μείωση σχετικού κινδύνου

# Συμπεράσματα

- Μετά ΟΕΜ, όσο χαμηλότερη είναι η Χοληστερίνη, τόσο το καλύτερο για τον ασθενή.
- Επιβάλλεται η άμεση έναρξη Υπολιπιδαιμικής αγωγής σε ΟΛΟΥΣ τους ασθενείς με ΟΕΜ, ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ της Χοληστερίνης τους.

# Πρόσφατες μελέτες αθηρώματος στα στεφανιαία αγγεία με IVUS

Συσχέτιση μεταξύ LDL-C και ρυθμού προόδου αθηρώματος



# Νέα Φάρμακα

- *Εζετιμίμπη [ Ezetrol ] :*
- Δεν είναι Στατίνη . Αναστέλλει την επαναρρόφηση της Χοληστερίνης στο Λεπτό έντερο.
- Συνδυαζόμενη με οποιαδήποτε Στατίνη  
Μειώνει την LDL Χοληστερίνη 25%

# ΣΕ ΑΤΟΜΑ

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο:

+ άλλους παράγοντες κινδύνου (κυρίως διαβήτη)

+ οξεία στεφανιαία σύνδρομα

+ μη ελεγχόμενους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα)

+ μεταβολικό σύνδρομο

(TRG > 200mg/dl, non HDL

CHOL > 130mg/dl, HDL

CHOL < 40mg/dl)

ΣΤΟΧΟΣ: LDL CHOL < 70 mg/dl



ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ  
ΤΩΝ ΣΤΟΧΩΝ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

➤ Υψηλές δόσεις στατινών  
Συνδυασμοί υπολιπιδαιμικών φαρμάκων  
Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση  
(+φυτικέςστερόλες)

Επιθετική υγιεινοδιαιτητική αγωγή:  
↓ LDL CHOL κατά 25-30%  
Σε άτομα με ↑↑ LDL CHOL (>160mg/dl):

## ➤ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΖΕΤΙΜΙΒΕ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

✓ Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η χορήγηση στατινών

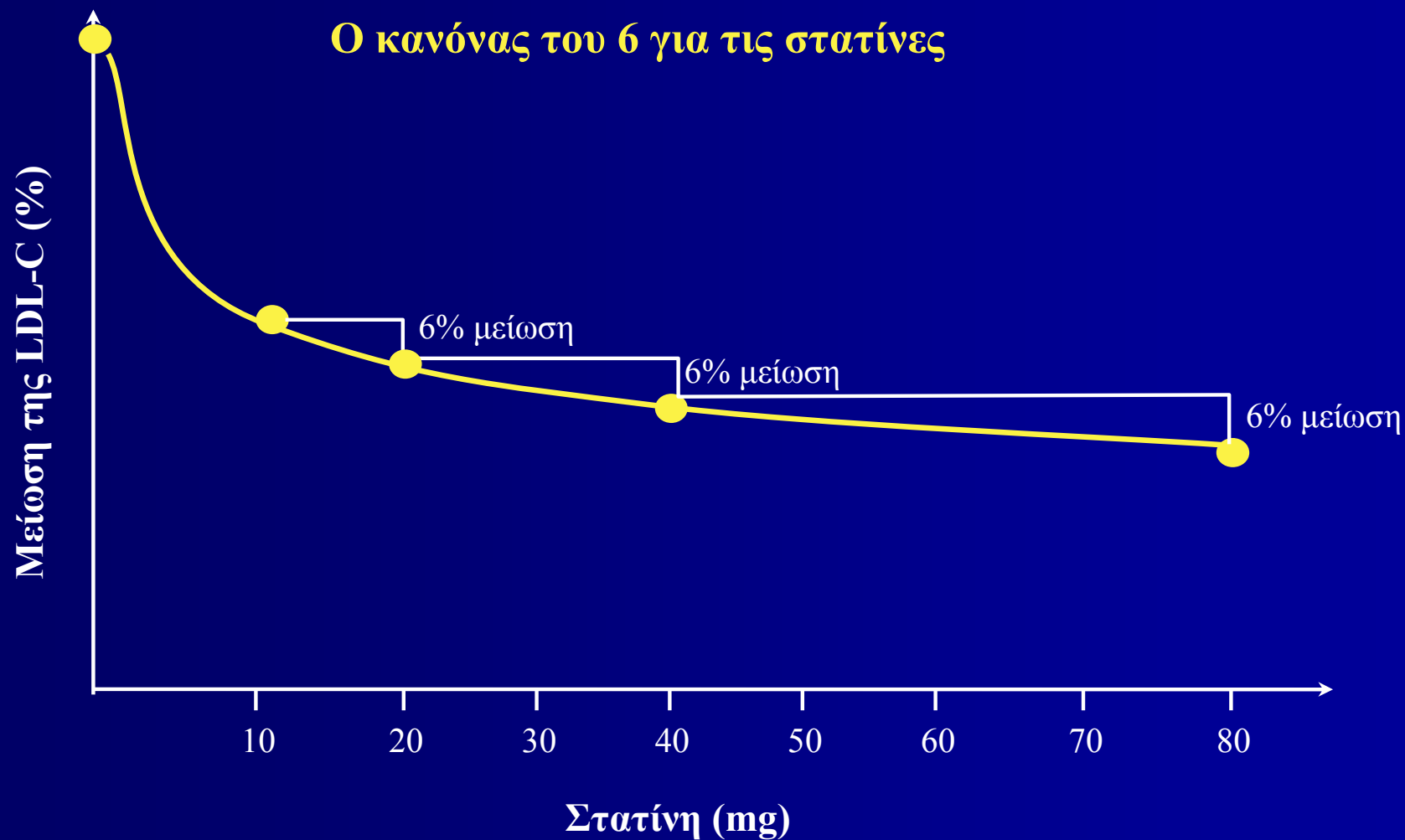
αύξηση SGPT > 3 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές

αύξηση CK > 5 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές ή εμφάνιση μυαλγιών

άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

✓ Σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και σιτοστερολαιμία

Ο διπλασιασμός της δόσης της στατίνης αποφέρει μόνο 6% επιπλέον μείωση της LDL-C



Τροποποιημένο από Knorr RH et al *N Engl J Med* 1999;341:498–509; Stein E *Am J Cardiol* 2002;89(suppl):50C–57C.

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΑΙΡΙΔΑΙΜΙΑΣ

Κυρίως σε διαβητικά άτομα

**A. ΦΙΜΠΡΑΤΕΣ**

**B. Ω3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ**

# Εκτός από τη Φαρμακευτική αγωγή ...

- Επιβάλλεται και **Υπολιπιδαιμική ΔΙΑΙΤΑ** με αποφυγή βρώσης Λιπαρών φαγητών



1

McDonald Burger™

2

Now made with real

Ronald McDonald!







# Ποία είναι η λύση στην Υπερχοληστεριναιμία?

- Επιστροφή στη λεγόμενη **ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ διαίτα**, με μπόλικά φρούτα, όσπρια, λαχανικά και Ελαιόλαδο.



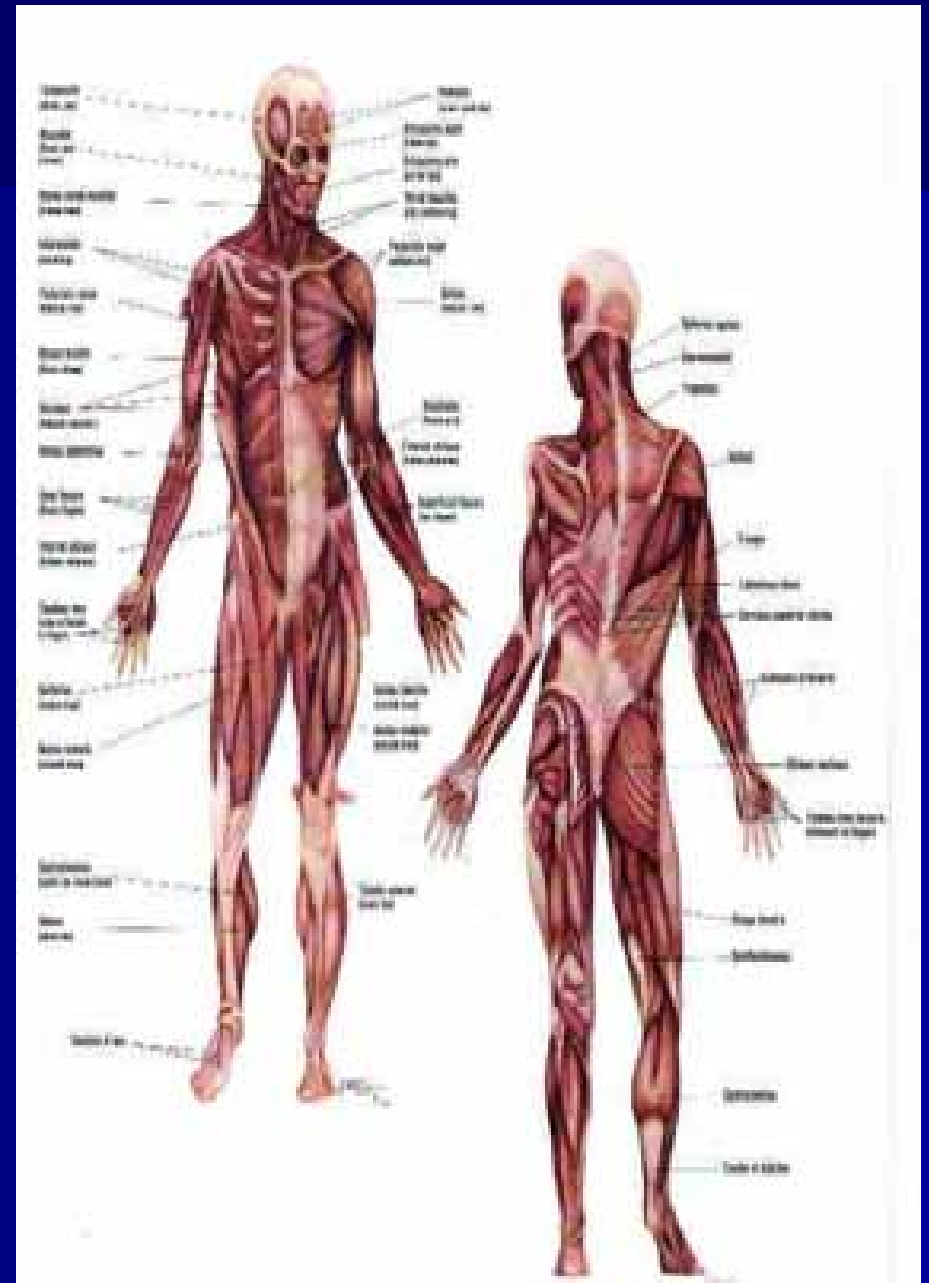




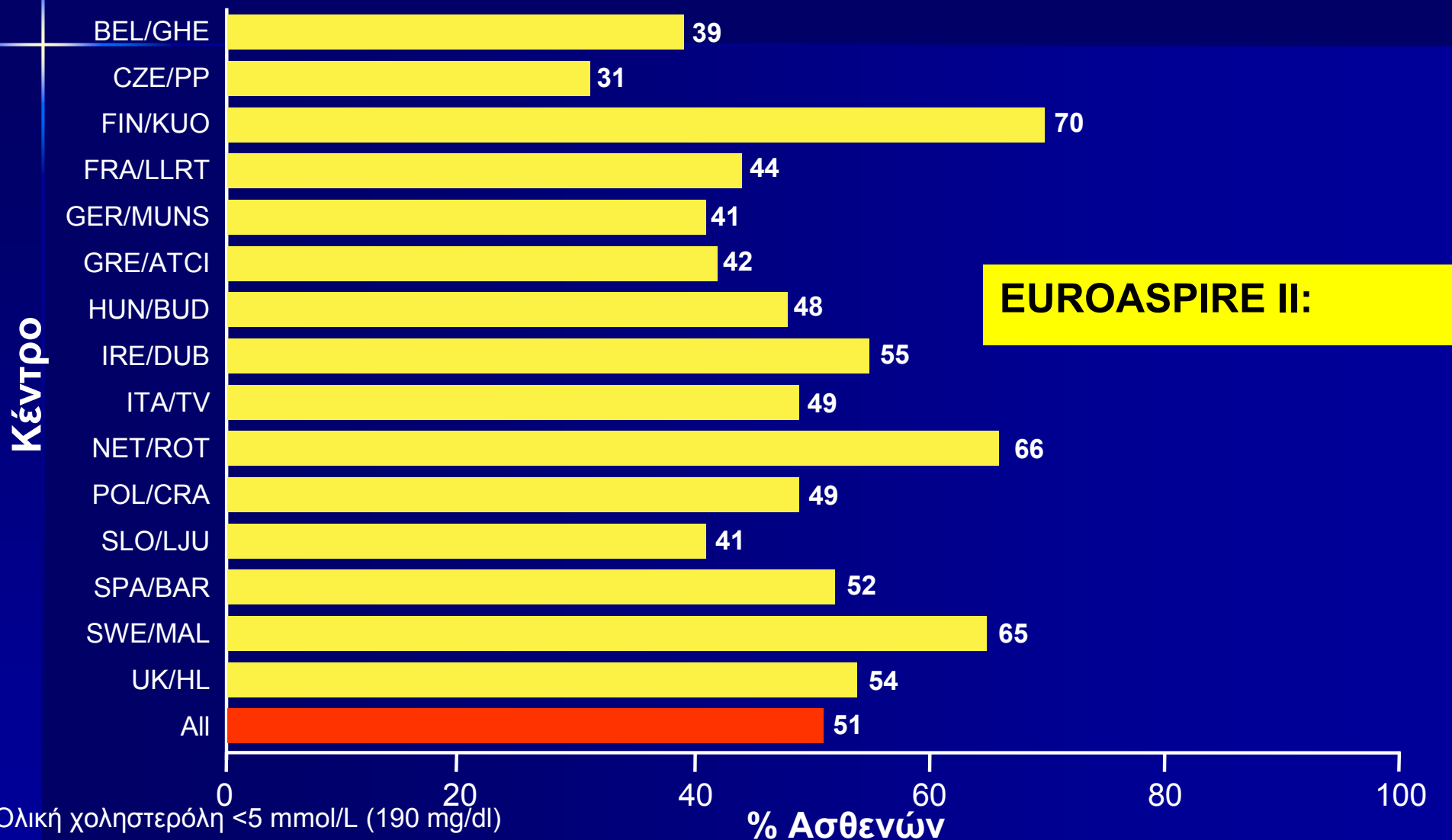
# Παρενέργειες Στατινών

- 1. Αρθραλγίες , Μυαλγίες, Μυοσίτιδα με αύξηση της cpk:  
Μικρό ποσοστό 0.1%
- 2. Αύξηση ηπατικών ενζύμων : 2 %
- 3. Γαστρεντερικές Διαταραχές

# Μυαλγίες



# Μόνο 51% ασθενών σε υπολιπιδαιμική θεραπεία πέτυχαν το στόχο Ολικής χοληστερόλης\* στη Μελέτη EUROASPIRE II



Adapted from EUROASPIRE II Study Group *Eur Heart J* 2001;22:554–572.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χαμηλότερη τιμή της LDL-C προσθέτει όφελος για την περαιτέρω μείωση των κυρίων καρδιοαγγειακών συμβάντων.
- Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να βρίσκονται σε θεραπεία με την μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης ακόμη και αν η φυσική-αρχική τιμή LDL-C είναι μικρή, με στόχο  $< 100$  mg/dl ή  $< 70$  mg/dl σε μη καλή ρύθμιση λοιπών παραγόντων κινδύνου.
- Συχνά απαιτείται συγχορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων για την επίτευξη του στόχου της LDL-C



# ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

