

Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών-2014

Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014

Μ. Ελισάφ,¹ Χρ. Πίτσαβος,²
Εν. Λυμπερόπουλος,³ Κ. Τζιόμαλος,⁴
Β. Άθυρος⁵

¹Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα,

²Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα,

³Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα,

⁴Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,

⁵Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Μ. Elisaf,¹ Chr. Pitsavos,²
Ev. Liberopoulos,³ K. Tziomalos,⁴
V. Athyros⁵

¹Professor of Medicine, Medical School,
University of Ioannina, Ioannina,

²Professor of Cardiology, Medical School,
University of Athens, Athens,

³Assistant Professor of Medicine, Medical School,
University of Ioannina, Ioannina,

⁴Assistant Professor of Medicine, Medical School,
Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki,

⁵Associate Professor of Medicine, Medical School
Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Οι δυσλιπιδαιμίες αποτελούν μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση μειώνουν σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Σκοπός είναι η παροχή αναθεωρημένων Ελληνικών κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και τη θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών.

ABSTRACT: Dyslipidemia comprises a major risk factor for cardiovascular disease, while its early diagnosis and effective treatment reduce cardiovascular morbidity and mortality. The present article presents the 2014 updated Hellenic guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia in adults.

Λέξεις ευρετηρίου: Δυσλιπιδαιμία, υπερλιπιδαιμία, χυλομικροναιμία, οικογενής υπερχοληστερολαιμία, στατίνες, φιβράτες, εξετιμίμπη, καρδιαγγειακή νόσος.

Key words: Dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, chylomicronemia, statins, fibrates, ezetimibe, cardiovascular disease.

Καθηγητής Μ. Ελισάφ
Τμήμα Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 2651 0 97509, Fax: 2651 0 97016
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Prof. M. Elisaf
Department of Internal Medicine, University of Ioannina,
GR-451 10 Ioannina, Greece
Tel: (+30) 2651 0 97509, Fax: (+30) 2651 0 97016
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

1. Εισαγωγή

Τα λιπίδια του ανθρώπινου οργανισμού είναι η χοληστερόλη (χρησιμεύει για τη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών, των ορμονών των επινεφριδίων και των γονάδων και αποτελεί συστατικό της χολής) και τα τριγλυκερίδια (χρησιμεύουν ως καύσιμη ύλη και ως αποθήκη ενέργειας στο λιπώδη ιστό).

Οι δυσλιπιδαιμίες είναι διαταραχές (ποσοτικές ή ποιοτικές) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων [χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL), χυλομικρά, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL), πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)] που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό.

2. Κατηγορίες δυσλιπιδαιμιών

2.1. Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Οι πιο σημαντικές πρωτοπαθείς διαταραχές των λιπιδίων είναι οι παρακάτω:

1. Χυλομικροναϊμία (κληρονομική ή επίκτητη): ↑↑↑↑ τριγλυκεριδίων (>1000 mg/dL) (συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας)
2. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
 - α. Ομόζυγη (1/160.000-1/1.000.000 άτομα): ↑↑↑↑ LDL χοληστερόλης
 - β. Ετερόζυγη (1/200-500 άτομα): ↑↑↑ LDL χοληστερόλης
3. Μικτή υπερλιπιδαιμία
 - α. Οικογενής μικτή (1/300 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓↓ HDL χοληστερόλης
 - β. Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων) (1:10.000 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓ HDL χοληστερόλης
4. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (1/2.000 άτομα): ↑↑ τριγλυκεριδίων
5. Οικογενής μείωση της HDL χοληστερόλης: ↓↓ HDL χοληστερόλης

Κατά κανόνα σε ασθενείς με πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες απαιτείται φαρμακευτική αγωγή

2.2 Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Σε ασθενείς με παθολογικές τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει να αποκλεισθούν οι δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες, δηλαδή οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που οφείλονται σε άλλα νοσήματα ή φάρμακα:

1. Σακχαρώδης διαβήτης
2. Υποθυρεοειδισμός

3. Χολόσταση

4. Χρόνια νεφρική νόσος-Νεφρωσικό σύνδρομο

5. Παχυσαρκία

6. Κατάχρηση οινοπνεύματος

7. Φάρμακα που προκαλούν δυσλιπιδαιμία

α. Προγεστερινοειδή

β. Αναβολικά στεροειδή

γ. Κορτικοστεροειδή

δ. Θειαζιδικά διουρητικά σε υψηλές δόσεις

ε. Κλασικοί β-αποκλειστές

στ. Αντιρετροϊκά φάρμακα

ζ. Ιντερφερόνη-α

η. Ρετινοειδή

θ. Οιστρογόνα-ταμοξιφαίνη

ι. Κυκλοσπορίνη-everolimus-tacrolimus.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή δυσλιπιδαιμία απαιτείται αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου.

3. Καθορισμός ομάδας πληθυσμού για προληπτικό έλεγχο

Οι ομάδες που πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας (ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) φαίνονται στον πίνακα

1. Για τον υπολογισμό της LDL χοληστερόλης εφαρμόζεται ο τύπος: LDL χοληστερόλη=Ολική χοληστερόλη-HDL χοληστερόλη-Τριγλυκερίδια/5. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο τύπος αυτός δεν είναι ακριβής σε πολύ χαμηλές τιμές LDL χοληστερόλης, καθώς και σε υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων (>200 mg/dL), ενώ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε τιμές τριγλυκεριδίων >350 mg/dL.

4. Προσδιορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου

Στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα ηλικίας 40-65 ετών χωρίς γνωστή κλινική αθηρωματική νόσο και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να υπολογίζεται η πιθανότητα ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη. Για αυτό το σκοπό συνιστάται η χρήση της Ελληνικής έκδοσης του SCORE της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (Hellenic Heart SCORE). Για τον υπολογισμό του Hellenic Heart SCORE συνιστάται η χρήση του διαδικτύου (<http://www.heartscore.org/greece/Pages/Welcome.aspx> ή <http://www.hellenic-score.gr/>) ή ειδικών πινάκων (σχήμα 1).

Παρατηρήσεις:

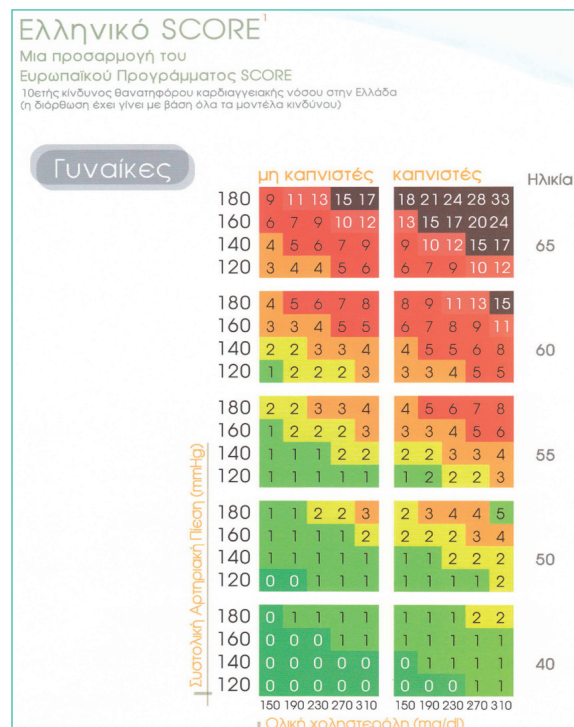
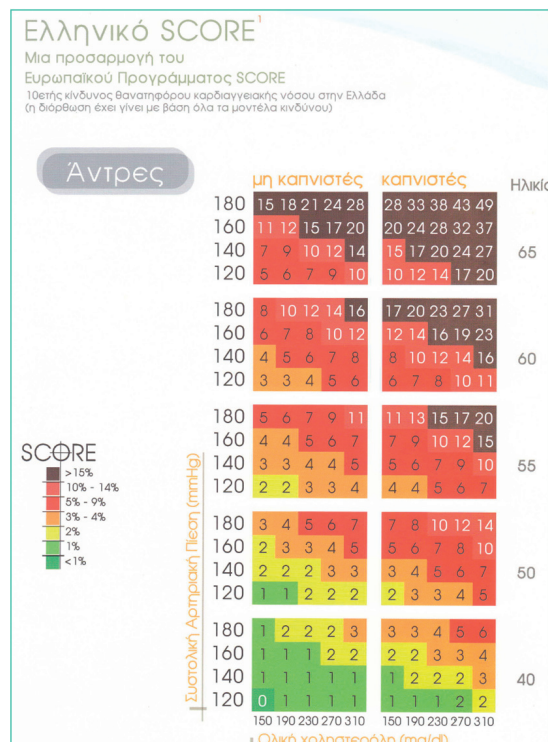
1. Σε ασθενείς με γνωστή κλινική αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νε-

Πίνακας 1. Καθορισμός ομάδας πληθυσμού για έλεγχο πλήρους λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας.

- Άνδρες άνω των 40 ετών και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Άτομα με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας
- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² ή παρουσία αλβουμινουρίας]
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου
- Άτομα με αρτηριακή υπέρταση
- Άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας)
- Ενήλικα άτομα που καπνίζουν
- Ενήλικα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία
- Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >27 kg/m²
- Συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων
- Παιδιά με κληρονομικό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες κινδύνου

φρική νόσο δεν πρέπει να υπολογίζεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με το παραπάνω SCORE γιατί είναι εξ' ορισμού πολύ υψηλός.

- Ο κίνδυνος για ένα οποιοδήποτε καρδιαγγειακό σύμβημα (θανατηφόρο ή μη) είναι περίπου τριπλάσιος του κινδύνου που δίνει το Heart SCORE, το οποίο, όπως προαναφέρθηκε, υπολογίζει τον κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος.
- Σε περίπτωση θετικού οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (πρώτου βαθμού συγγενής με μείζον καρδιαγγειακό σύμβημα σε ηλικία <65 ετών για άνδρες και <55 ετών για γυναίκες), ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος που δίνει το Heart SCORE πρέπει να πολλαπλασιάζεται επί 2 στους άνδρες και 1,7 στις γυναίκες.
- Όταν υπάρχουν επιπρόσθετες διαταραχές των λιπιδίων [αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη, υψηλή λιποπρωτεΐνη (a)] ή άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία) ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος είναι μεγαλύτερος από αυτόν που υπολογίζει το Hellenic Heart SCORE.
- Σε νέα άτομα (<40 ετών) και σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία το Hellenic Heart SCORE υποεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.



Σχήμα 1. Ελληνικό SCORE για τον υπολογισμό του κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη.

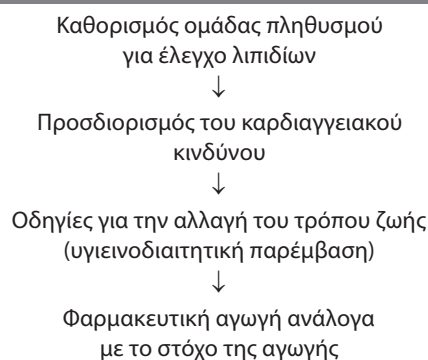
6. Δεν ενθαρρύνεται η χρήση εργαλείων υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου που δεν έχουν επικυρωθεί στη χώρα μας (π.χ. του Pooled Cohort Equation των πρόσφατων Αμερικανικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας).

5. Ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου και στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής (πίνακες 2 και 3)

5.1. Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου

- α Ασθενείς με τεκμηριωμένη αθηροσκληρωτική νόσο [στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σημαντικού βαθμού (>50%) στένωση των

Πίνακας 2. Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.



καρωτίδων, περιφερική αρτηριακή νόσος, διαλείπουσα χωλότητα, ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής].

- β. Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 και οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1>40 ετών.
γ. Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (eGFR<60 mL/min/1,73 m² ή/και παρουσία αλβουμινουρίας για τουλάχιστον 3 μήνες) και
δ. Άτομα με Hellenic Heart SCORE >10%.

Σε αυτά τα άτομα απαιτείται εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής (πίνακας 4) και άμεση χορήγηση φαρμακευτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με στόχο τη μείωση της LDL χοληστερόλης >50% από τα αρχικά επίπεδα και την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <70 mg/dL. Συνιστάται η χορήγηση υψηλής δόσης των πιο αποτελεσματικών στατινών.

5.2. Άτομα υψηλού κινδύνου

- α. Άτομα με Hellenic Heart SCORE 5–10%.
β. Όταν υπάρχει έστω ένας αλλά ιδιαίτερα επιβαρυντικός παράγοντας κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από την τιμή του Hellenic Heart SCORE.
γ. Άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.
δ. Άτομα με αυτοάνοσο νόσημα (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, οροαρνητικές αρθρίτιδες).

Πίνακας 3. Θεραπευτικοί στόχοι της υπολιπιδαιμικής θεραπείας.

Επίπεδο κινδύνου και έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής	Πρωτογενής στόχος της αγωγής: Η μείωση της LDL χοληστερόλης
Πολύ υψηλός - Στεφανιαία νόσος - Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - Περιφερική αρτηριακή νόσος [σημαντικού βαθμού (>50%) στένωση των καρωτίδων, διαλείπουσα χωλότητα, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής] - Τύπου 2 σακχαρώδης διαβήτης ή τύπου 1>40 ετών - Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR <60 mL/min/1,73 m² ή αλβουμινουρία για ≥3 μήνες) - Hellenic Heart SCORE >10%	Άμεση έναρξη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και αγωγής με στατίνη με στόχο μείωση της LDL χοληστερόλης κατά >50% και επίτευξη στόχου <70 mg/dL. Συνιστάται η χορήγηση υψηλής δόσης των πιο αποτελεσματικών στατινών.
Υψηλός - Hellenic Heart SCORE 5–10% - Παρουσία έστω ενός αλλά ιδιαίτερα επιβαρυντικού παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από την τιμή του Hellenic Heart SCORE - Οικογενής υπερχοληστερολαιμία - Αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα	Έναρξη αγωγής με στατίνη αν δεν επιτευχθεί ο στόχος LDL χοληστερόλη <100 mg/dL μετά από 3 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων
Μέτριος-Χαμηλός Hellenic Heart SCORE <5% χωρίς κανένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα)	Έναρξη αγωγής με στατίνη αν δεν επιτευχθεί ο στόχος LDL χοληστερόλη <115 mg/dL μετά από 3-6 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων

Σε αυτά τα άτομα ο στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <100 mg/dL. Αν μετά από 3 μήνες εφαρμογής των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (πίνακας 4) δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος της αγωγής, τότε απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας.

5.3. Άτομα μέτριου-χαμηλού κινδύνου

Άτομα με Hellenic Heart SCORE <5% χωρίς κανένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα).

Σε αυτά τα άτομα ο στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <115 mg/dL. Αν μετά από 3–6 μήνες εφαρμογής των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (πίνακας 4) δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος της αγωγής, τότε απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας.

6. Υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή

Ο αλγόριθμος της θεραπευτικής αντιμετώπισης των δυσλιπιδαιμιών περιγράφεται στο σχήμα 2.

6.1. Στατίνες

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας των δυσλιπιδαιμιών είναι οι στατίνες (σχήμα 3 και πίνακας 5). Η χορήγηση στατινών ελαττώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και την ολική θνητότητα (οι στατίνες αποτελούν τη μόνη κατηγορία χρονίως χορηγούμενων φαρμάκων που ελαττώνουν την ολική θνητότητα και όχι μόνο τη θνητότητα που σχετίζεται με την πάθηση για την οποία χορηγούνται). Με εξαίρεση την υπερτριγλυκεριδαιμία με τιμές τριγλυκεριδίων νηστείας >500 mg/dL (αυξημένος κίνδυνος παγκρεατίτιδας που απαιτεί την άμεση χορήγηση φιμπράτης), οι στατίνες είναι το πρώτο φάρμακο που χορηγούμε σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, ανεξάρτητα από το είδος της διαταραχής του μεταβολισμού των λιπιδίων (σχήμα 2).

Πίνακας 4. Βασικές αρχές υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης.

- Διακοπή καπνίσματος
- Υπολιπιδαιμική δίαιτα (πτωχή σε ζωικά λίπη και trans λιπαρά οξέα, αυξημένη σε φυτικές ίνες)
- Κατανάλωση τροφών εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες/στανόλες (αναμένεται να μειώσουν την LDL χοληστερόλη κατά ~10%)
- Απώλεια βάρους (μείωση κατά 10% μέσα σε 6 μήνες)
- Σωματική άσκηση (για παράδειγμα γρήγορο βάδισμα 30–60 min/ημέρα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας)

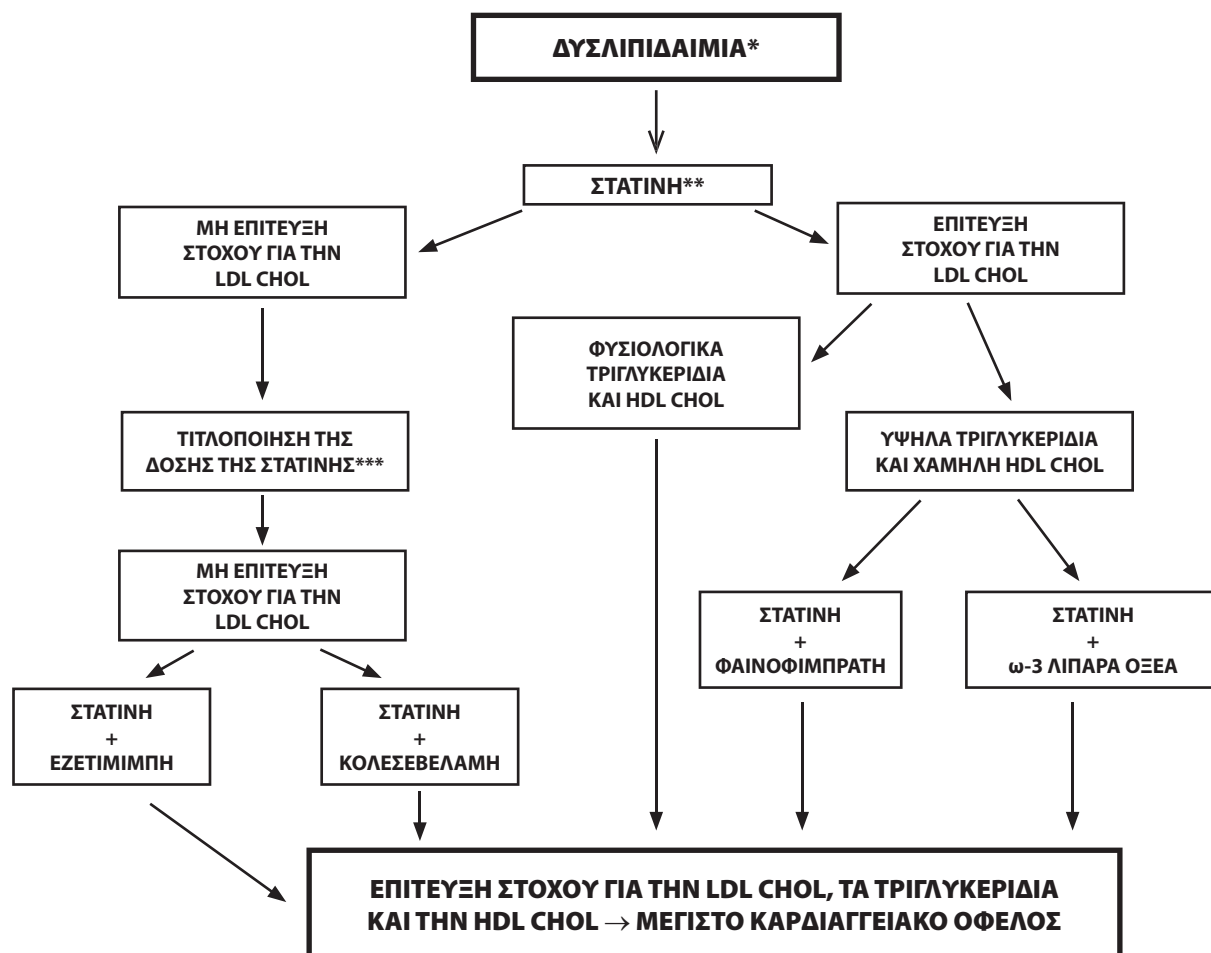
Πριν την έναρξη της χορήγησης στατινών απαιτείται ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη και ο υπολογισμός της LDL χοληστερόλης) μετά νηστεία 12–14 ωρών, παράλληλα με τον προσδιορισμό των επιπέδων της γλυκόζης, της κρεατινίνης (και τον υπολογισμό του eGFR), της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) (για τον αποκλεισμό υποκείμενου υποθυρεοειδισμού), καθώς και των τρανσαμινασών (AST/ALT) και της κρεατινινκινάσης (CK). Για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας απαιτείται επιπρόσθετα ο έλεγχος της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού (ALP) και μία γενική εξέταση ούρων (πίνακας 6). Επανάληψη του εργαστηριακού ελέγχου [λιπιδίων για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αγωγής, ηπατικών ενζύμων και CK (κυρίως επί εμφάνισης μυαλγιών) για τον έλεγχο της ασφάλειας] γίνεται μετά από 12 εβδομάδες: απαιτείται διακοπή της αγωγής εάν σε δύο μετρήσεις η ALT είναι >3 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ULN) ή η CK>5 X ULN ή σε ασθενείς με μυαλγίες. Πρέπει να επισημανθεί ότι δεν απαιτείται η διακοπή της θεραπείας με στατίνες ή η αναβολή της έναρξης της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε άτομα με μικρές αυξήσεις των τρανσαμινασών ή της CK, ενώ παράλληλα σε αυτούς τους ασθενείς επιβάλλεται η αναζήτηση άλλων υποκείμενων αιτιών αύξησης των ηπατικών και μυϊκών ενζύμων. Στη συνέχεια εργαστηριακός έλεγχος συνιστάται σε ασθενείς που πέτυχαν τους στόχους της αγωγής μία φορά τον χρόνο ή σε περιπτώσεις αλλαγής του θεραπευτικού σχήματος (πίνακας 6). Τονίζεται ότι δεν απαιτείται η μέτρηση της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT) στις εξετάσεις ρουτίνας.

Η επιλογή του φαρμάκου και η δοσολογία του εξαρτώνται από την ποσοστιαία μεταβολή της LDL χοληστερόλης που είναι απαραίτητη για την επίτευξη των στόχων της αγωγής (σχήμα 3), καθώς και από τις άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις. Οι στατίνες χορηγούνται συνήθως πριν τη νυκτερινή κατάκλιση. Η υπολιπιδαιμική αγωγή είναι θεραπεία εφόρου ζωής και έχει ιδιαίτερη σημασία η συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι ο διπλασιασμός της δόσης μιας στατίνης έχει ως αποτέλεσμα επιπρόσθετη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 6%.

α. Ο βασικός στόχος της αγωγής είναι η μείωση της LDL χοληστερόλης (πίνακας 3)

β. Δευτερεύοντες στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι:

1. Η non-HDL χοληστερόλη=Ολική χοληστερόλη – HDL χοληστερόλη προτείνεται ως δευτερεύον στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής, κυρίως



*Αν τριγλυκερίδια νηστείας >500 mg/dL συνιστάται η άμεση χορήγηση μίας φμπράτης ή/και ω-3 λιπαρών οξέων

**Για την επίτευξη του στόχου της αγωγής συνιστάται η χορήγηση μιας στατίνης σε δόση που αναμένεται να επιτύχει το στόχο της θεραπείας

***Κάθε διπλασιασμός της δόσης μίας στατίνης οδηγεί σε 6% περαιτέρω ελάττωση της LDL CHOL
 LDL CHOL=LDL χοληστερόλη, HDL CHOL=HDL χοληστερόλη, TRG = τριγλυκερίδια

Σχήμα 2. Αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με δυσλιπιδαιμία.

σε άτομα με υψηλά τριγλυκερίδια (>200 mg/dL). Συνήθως πρόκειται για ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο. Ο στόχος όσον αφορά την non-HDL χοληστερόλη είναι κατά 30 mg/dL υψηλότερος του στόχου όσον αφορά την LDL χοληστερόλη.

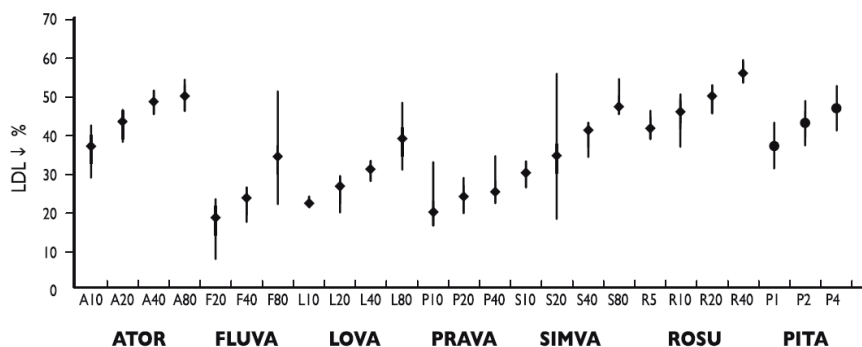
2. Η μείωση των τριγλυκεριδίων (<150 mg/dL) και η αύξηση της HDL χοληστερόλης (>40 mg/dL για άνδρες και >50 mg/dL για γυναίκες) θεωρούνται επιθυμητοί στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής.

γ. Πλειοτροπικές δράσεις: Εκτός των υπολιπιδαιμικών δράσεων οι στατίνες έχουν και πλειοτροπικές δράσεις. Αυτές είναι ευεργετικές δράσεις (αντιφλεγμονώ-

δεις, αντιθρομβωτικές και αντιοξειδωτικές δράσεις και βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου) που ως ένα βαθμό είναι ανεξάρτητες από τις δράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων και συμβάλουν σημαντικά στην επίτευξη του ευεργετικού κλινικού αποτελέσματος των στατινών.

δ. Στατίνες σε ειδικές ομάδες ασθενών

1. Χρόνια νεφρική νόσος. Μερικές από τις στατίνες έχουν σημαντικό βαθμό νεφρικής απέκκρισης και έτσι σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να τροποποιηθεί η δόση τους ή να μην χορηγούνται καθόλου. Εξαιρέση αποτελούν η ατορβαστατίνη, η πιταβαστατίνη και η φλουβα-



Σχήμα 3. Ισοδύναμες δόσεις στατινών όσον αφορά την ελάττωση της LDL χοληστερόλης.

Πίνακας 5. Οι στατίνες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

Στατίνη	Δοσολογικό εύρος
Ατορβαστατίνη	10–80 mg
Λοβαστατίνη	20–80 mg
Πιταβαστατίνη	1–4 mg
Πραβαστατίνη	10–40 mg
Ροσουβαστατίνη	5–40 mg
Σιμβαστατίνη	5–40 mg
Φλουβαστατίνη	20–80 mg

Επιπρόσθετα κυκλοφορούν οι σταθεροί συνδυασμοί σιμβαστατίνης με εξετιμίπη (10/10, 10/20 και 10/40 mg), πραβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (40/145 mg), καθώς και σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (20/145 και 40/145 mg).

στατίνη που απεκκρίνονται ελάχιστα από τους νεφρούς και μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς μεταβολή της δόσης τους.

2. Διαταραχή της ηπατικής βιολογίας. Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των τρανσαμινασών (>3 φορές×ULN) σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης έχει συνήθως ως αποτέλεσμα την επαναφορά στο φυσιολογικό των τιμών των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση στατινών σε ασθενείς που έχουν υψηλές τρανσαμινάσες εξαιτίας μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος μπορεί να ελαττώσει τις τιμές των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας.
3. Μεγάλη ηλικία. Οι στατίνες μπορεί να χορηγούνται σε άτομα >75 ετών αλλά με προσοχή στην ενδεχόμενη αλληλεπίδραση τους με άλλα φάρμακα, στη νεφρική λειτουργία και στη συνύπαρξη άλλων παθήσεων.

Πίνακας 6. Αλγόριθμος συνιστώμενων εργαστηριακών εξετάσεων για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών με δυσλιπιδαιμία.

Διάγνωση: Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, αλκαλική φωσφατάση, AST, ALT, CK, TSH, Γενική ούρων

↓
4–8 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας: Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ALT, CK (κυρίως όταν υπάρχουν μυαλγίες)

↓
6–12 μήνες μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας: Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ALT, CK (κυρίως όταν υπάρχουν μυαλγίες)

↓
Κάθε 12 μήνες σε ασθενείς που έχουν πετύχει τους θεραπευτικούς στόχους: Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ALT, CK (κυρίως όταν υπάρχουν μυαλγίες), TSH

4. Παιδική ηλικία. Η χορήγηση στατινών (από την ηλικία 8–10 ετών) αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία μείωσης της LDL χοληστερόλης σε παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τη σωματική και πνευματική τους ανάπτυξη. Για τους παραπάνω λόγους καλό θα ήταν η χορήγηση στατινών σε παιδιά να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα.
5. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας: Η χορήγηση στατινών αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία εξαιτίας του ενδεχόμενου κινδύνου τοξι-

κότητας στο έμβρυο και το νεογνό. Για αυτόν τον λόγο συνιστάται οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που βρίσκονται σε αγωγή με στατίνη να λαμβάνουν αντισυλληπτικά μέτρα. Σε περίπτωση που αυτές οι γυναίκες επιθυμούν να κυοφορήσουν συνιστάται η διακοπή της στατίνης 3 μήνες πριν την έναρξη της προσπάθειας για επίτευξη σύλληψης. Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει μετά την ολοκλήρωση της γαλουχίας.

ε. Ανεπιθύμητες ενέργειες στατινών

1. Αύξηση των τρανσαμινασών $>3 \times \text{ULN}$. Είναι σπάνια. Συνιστάται η διακοπή της στατίνης ή η ελάττωση της δόσης και η λήψη των μέτρων που αναφέρονται στον πίνακα 7.
2. Αύξηση CK $>5 \times \text{ULN}$, μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση. Είναι σπάνιες έως πολύ σπάνιες. Παράγοντες, όπως η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η νεφρική ή η ηπατική δυσλειτουργία, ο υποθυρεοειδισμός και η κατάχρηση αλκοόλ, καθώς και η συγχορήγηση μερικών άλλων φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τις στατίνες (πίνακας 8) αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τις στατίνες. Συνιστάται η διακοπή (τουλάχιστον προσωρινή) της στατίνης, η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και ο προσδιορισμός των επιπέδων του K⁺ του ορού και η λήψη των μέτρων που αναφέρονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Θεραπευτικές δυνατότητες σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες.

1. Επιθετική υγιεινοδιαιτητική αγωγή.
2. Χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg/ημέρα).
3. Χορήγηση συνδυασμού εξετιμίμπης (10 mg/ ημέρα) με κολεσεβελάμη (3,8 g/ ημέρα). Η αναμενόμενη μείωση της LDL χοληστερόλης είναι $\approx 30\%$. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός εξετιμίμπης με φαινοφιμπράτη.
4. Ενδεχόμενη προσεκτική χορήγηση πραβαστατίνης 20 mg/ημέρα ή φλουβαστατίνης 40 mg/ημέρα.
5. Χορήγηση ροσουβαστατίνης 5 mg ή ατορβαστατίνης 10 mg ανά δεύτερη ημέρα ή δύο φορές την εβδομάδα ή μια φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με εξετιμίμπη.
6. Προσδιορισμός των επιπέδων της βιταμίνης 25(OH)D3 και υποκατάστασή της σε περιπτώσεις μειωμένων επιπέδων.
7. Χορήγηση τροφοφαρμάκων (ARMOLIPID®, 1 δισκίο ημερησίως) σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες (ή δεν επιθυμούν να πάρουν αγωγή με στατίνη). Τα δισκία αυτά περιέχουν μεταξύ των άλλων κυρίως αντιοξειδωτικών ουσιών, μαγιά του κόκκινου ρυζιού (red yeast rice) που περιέχει μονακολίνες, ουσίες οι οποίες συσχετίζονται με τις στατίνες. Τα τροφοφάρμακα πρέπει να χορηγούνται με ιατρική συνταγή και υπό ιατρική παρακολούθηση.

Πίνακας 8. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των στατινών.

1. Φιμπράτες (κυρίως η γεμφιπροζίλη-όχι η φαινοφιμπράτη)
2. Κουμαρινικά αντιπηκτικά
3. Κυκλοσπορίνη
4. Ερυθρομυκίνη και άλλα μακρολίδια (κλαριθρομυκίνη)
5. Ιτρακοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα
6. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα (nefazodone)
7. Αναστολείς της πρωτεάσης
8. Διϋδροπυριδίνες, καθώς και διλτιαζέμη/βεραπαμίλη (κυρίως με σιμβαστατίνη)
9. Αμιωδαρόνη (κυρίως με σιμβαστατίνη/λοβαστατίνη)
10. Χυμός grapefruit
11. Φάρμακα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 (φαινυντοΐνη, ριφαμπικίνη)

3. Μυαλγίες χωρίς αύξηση της CK. Μπορεί να αφορούν ένα ποσοστό 5–10% των ασθενών που λαμβάνουν στατίνες. Εφόσον οι μυαλγίες επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών συνιστάται η διακοπή της στατίνης και η λήψη των μέτρων που αναφέρονται στον πίνακα 7.

4. Διαβητογόνος δράση των στατινών (αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη). Η χορήγηση των στατινών συσχετίζεται με μία μικρή κατά 9% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη. Η αύξηση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη, είναι πιο συχνή σε γυναίκες και σε ασθενείς με προδιαβήτη ή σε ασθενείς με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Ενδεχόμενα υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων στατινών όσον αφορά τη διαβητογόνο δράση τους, με την πραβαστατίνη και την πιταβαστατίνη να έχουν πιο ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη δεν αποτρέπει τη χορήγηση στατίνης εάν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός και η σχέση «κόστους»/«οφέλους» ευνοεί τη χορήγηση τους.

5. Πρώιμη εμφάνιση καταρράκτη. Είναι σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα.

6. Διαταραχές της πρόσφατης μνήμης και της νοητικής λειτουργίας. Παρατηρούνται πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα.

6.2. Άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα

6.2.1. Εξετιμίμπη. Η εξετιμίμπη μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης από το γαστρεντερικό σωλήνα και κυκλοφορεί σε δισκία των 10 mg και ως έτοιμος συνδυασμός με σιμβαστατίνη (10, 20, 40 mg). Ως μονο-

θεραπεία (10 mg μια φορά την ημέρα) μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ~20% και χορηγείται μόνο σε άτομα που δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνες εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Η εξετιμίμπη, η οποία δεν εμφανίζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όταν συγχωρηγείται με στατίνες έχει ως αποτέλεσμα σημαντική (>20%) επιπρόσθετη μείωση της LDL χοληστερόλης που μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην επίτευξη των στόχων της αγωγής (σχήμα 1).

6.2.2. Κολεσεβελάμη. Η κολεσεβελάμη είναι μια ρητίνη δέσμευσης των χολικών οξέων στο γαστρεντερικό σωλήνα και κυκλοφορεί σε δισκία των 625 mg. Ως μονοθεραπεία (3,8 g/ημέρα, δηλαδή 6 δισκία σε 1–2 δόσεις) μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ~20% και χορηγείται σε άτομα που δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνες (και σε συνδυασμό με εξετιμίμπη). Η κολεσεβελάμη αυξάνει την αποτελεσματικότητα των στατινών και μπορεί να συγχωρηγηθεί με στατίνες για την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής (σχήμα 1) (ή και ως τριπλή θεραπεία με στατίνη+εξετιμίμπη σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία). Η κολεσεβελάμη σε αντίθεση με παλαιότερα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας (π.χ. χολεστυραμίνη) εμφανίζει ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, μπορεί ωστόσο να μειώσει την απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων, όπως της θυροξίνης, των κουμαρινικών αντιπηκτικών και των σουλφονουριδίων. Πρέπει να τονισθεί ότι η κολεσεβελάμη βελτιώνει σημαντικά το γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών και μπορεί να χορηγηθεί μαζί με διγουανίδια για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς ασθενείς.

6.2.3. ω-3 λιπαρά οξέα. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να χορηγηθούν: (α) σε μικρές δόσεις (1 g/ημέρα) σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και (β) σε υψηλότερες δόσεις 2–4 g/ημέρα σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια (σχήμα 2). Η συγχωρήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες έχει ως αποτέλεσμα μείωση των τριγλυκεριδίων περίπου κατά 30% σε συνδυασμό με μια πολύ μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά ~3%. Συνιστάται η χορήγηση υψηλής καθαρότητας και συγκέντρωσης σκευασμάτων ω-3 λιπαρών οξέων. Τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν έχουν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με οποιοδήποτε στάδιο χρονίας νεφρικής νόσου.

6.2.4. Φιμπράτες. Οι φιμπράτες μειώνουν τα τριγλυκερίδια και αυξάνουν την HDL χοληστερόλη.

Χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>500 mg/dL), ίσως και σε συνδυασμό με ω-3 λιπαρά οξέα, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Επίσης χορηγούνται σε συνδυασμό με στατίνες σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία ή και αμιγή υπερτριγλυκεριδαιμία αλλά και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανέχονται τις στατίνες (συνήθως σε συνδυασμό με εξετιμίμπη). Η χορήγηση φαινοφιμπράτης αντενδείκνυται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR<60 mL/min/1,73 m²).

6.2.5. Συνδυασμός στατίνης-φιμπράτης (μόνο με φαινοφιμπράτη) (σχήμα 2). Παρά την επίτευξη των στόχων για την LDL χοληστερόλη και τη ρύθμιση των άλλων αναστρέψιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, έλλειψη άσκησης) σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, οι ασθενείς εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό υπολειπόμενο κίνδυνο εμφάνισης εμφραγμάτων ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία [υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, αυξημένα επίπεδα αποπρωτεΐνης Β (apoB), μικρά πυκνά αθηρογόνα LDL σωματίδια και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης]. Ρυθμίζοντας αποτελεσματικά και τους υπόλοιπους (πλην της LDL χοληστερόλης) λιπιδαιμικούς παράγοντες κινδύνου (δηλαδή τα αυξημένα τριγλυκερίδια και τη μειωμένη HDL χοληστερόλη) πιθανά μπορούμε να ελαττώσουμε περαιτέρω τον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Εκτός από την πιστή εφαρμογή των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων ο συνδυασμός στατίνης-φιμπράτης είναι ένα όπλο που έχουμε στη διάθεσή μας για την αντιμετώπιση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη ACCORD δοκιμάστηκε ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με στατίνη (σιμβαστατίνη) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη σε διαβητικούς ασθενείς. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα στο σύνολο του πληθυσμού με την επιπρόσθετη χορήγηση φαινοφιμπράτης. Ωστόσο, η ομάδα των ασθενών με μικτή (αθηρογόνο) δυσλιπιδαιμία είχε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 70% σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς άλλη διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό αγωγή με σιμβαστατίνη μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 31% σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η χορήγηση φαινοφιμπράτης είχε ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της ε-

ξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (που αποτελεί την πιο συχνή αιτία τύφλωσης σε παγκόσμια κλίμακα) και της νεφροπάθειας, καθώς και τη μείωση της επίπτωσης των μη τραυματικών ακρωτηριασμών των κάτω άκρων που συσχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη (πρώτη αιτία μη τραυματικών ακρωτηριασμών σε παγκόσμια κλίμακα). Επομένως, η προσθήκη φαινοφιμπράτης στη θεραπεία με στατίνη είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση και του υπολειπόμενου μικρο-αγγειακού κινδύνου των διαβητικών ασθενών. Σημειώνεται ότι η φαινοφιμπράτη έχει λάβει ήδη ένδειξη για την επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στην Αυστραλία και τη Ν. Ζηλανδία.

7. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα των LDL σωματιδίων, ενώ λιγότερο συχνά οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την apoB ή την PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9). Η συχνότητα της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι 1:160.000–1:1.000.000, ενώ της ετερόζυγης 1:200–1:500. Η ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία θεωρείται η πιο συχνή γενετική νόσος. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι υπάρχουν τουλάχιστον 40.000 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν πολύ υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης από τη γέννησή τους (συνήθως >500 mg/dL) με αποτέλεσμα ιδιαίτερα αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν στεφανιαία νόσο συνήθως πριν τη 2η δεκαετία της ζωής τους. Οι ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν επίσης υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης από τη γέννησή τους (συνήθως >190 mg/dL) και εμφανίζουν πρώιμη στεφανιαία νόσο την 3η ή 4η δεκαετία της ζωής τους.

Η διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας βασίζεται σε κλινικά και βιοχημικά κριτήρια: (α) ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (όσον αφορά τον ίδιο τον ασθενή ή τους 1ου βαθμού συγγενείς του) και (β) επίπεδα LDL χοληστερόλης υψηλότερα από το 95^ο εκατοστημόριο για το αντίστοιχο φύλο και ηλικία. Τα τεκμήρια ξανθώματα, τα οποία συχνά εντοπίζονται στον αχίλλειο τένοντα, τους αγκώνες ή/και τους εκτατικούς τένοντες των άνω άκρων, είναι σχεδόν παθογνωμικά για την οικογενή υπερχοληστερολαιμία αλλά η παρουσία τους δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της

νόσου. Η παρουσία πρώιμου γεροντότοξου και ξανθολασμάτων είναι συχνή σε αυτά τα άτομα και συχνά υποδεικνύουν μία κληρονομική διαταραχή των λιπιδίων. Τα Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια ταξινομούν τους ασθενείς σύμφωνα με το εάν η διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι «βέβαιη», «πολύ πιθανή» ή «πιθανή» (πίνακας 9).

Ο στόχος όσον αφορά την LDL χοληστερόλη στα παιδιά και στους ενήλικες ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι <135 και <100 mg/dL αντίστοιχα. Σε περιπτώσεις που συνυπάρχει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή χρόνια νεφρική νόσος, ο στόχος είναι <70 mg/dL. Τα φάρμακα πρώτης επιλογής για την επίτευξη του στόχου όσον αφορά την LDL χοληστερόλη είναι οι στατίνες και συνήθως απαιτείται η χορήγηση της μέγιστης δόσης που γίνεται ανεκτή των πιο αποτελεσματικών στατινών (ατορβαστατίνη 40–80 mg ή ροσουβαστατίνη 40 mg ή πιταβαστατίνη 4 mg). Ωστόσο, οι στατίνες έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ενώ στους ασθενείς με ετερόζυγη μορφή η μονοθεραπεία με στατίνη συχνά δεν επαρκεί για επίτευξη των στόχων της αγωγής. Επομένως, και στις δύο μορφές της νόσου συχνά απαιτείται συνδυασμός στατίνης με εξετιμίμπη και/ή κολεσεβελάμη. Παράλληλα, έχει μεγάλη σημασία η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (υπολιπιδαιμική διαίτα, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η κατανάλωση τροφών εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες/στανόλες και η σωματική άσκηση).

Στους ενήλικες ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία πρόσφατα εγκρίθηκε ένα νέο φάρμακο, η λομιταπίδη, η οποία αναστέλλει τη μικροσωματική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP) με αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής των VLDL σωματιδίων από το ήπαρ και των χυλομικρών από τον εντερικό βλεννογόνο, οδηγώντας έτσι σε μειωμένη σύνθεση LDL σωματιδίων. Στη μοναδική μελέτη φάσης III, η χορήγηση λομιταπίδης σε 29 ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία για 26 εβδομάδες ελάττωσε την LDL χοληστερόλη κατά 50%. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της λομιταπίδης είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ επίσης παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών που οφείλεται σε εναπόθεση λίπους (τριγλυκεριδίων) στο ήπαρ. Σε όλους τους ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα εφαρμογής LDL αφαίρεσης και μάλιστα όσο το δυνατό νωρίτερα (ιδανικά πριν την ηλικία των 5 ετών και όχι αργότερα από τα 8 έτη). Ωστόσο, η LDL αφαίρεση διενεργείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα. Στην

Πίνακας 9. Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια για τη διάγνωση της ετερόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

Κριτήρια		Score
Οικογενειακό ιστορικό	1ου βαθμού συγγενείς με:	
	• Πρώιμη στεφανιαία ή αγγειακή νόσος (άνδρες <55 ετών; γυναίκες <60 ετών)	1
	• LDL χοληστερόλη > 95 ^ο εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	1
	• Τενόντια ξανθώματα ή/και γεροντότοξο	2
	1 ^ο βαθμού συγγενείς <18 ετών με LDL χοληστερόλη >95 ^ο εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	2
Ατομικό ιστορικό	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	2
	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης περιφερικής αγγειακής νόσου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	1
Φυσική εξέταση	Τενόντια ξανθώματα	6
	Γεροντότοξο σε ηλικία κάτω των 45 ετών	4
Εργαστηριακός έλεγχος	LDL χοληστερόλη, mg/dL (mmol/L)	
	• 330 (≥8,5)	8
	• 250–330 (6,5–8,4)	5
	• 190–250 (5,0–6,4)	3
	• 159–190 (4,0–4,9)	1
DNA ανάλυση	Αποτελέσματα γενετικού ελέγχου που επιβεβαιώνουν λειτουργική μετάλλαξη στα γονίδια του LDL υποδοχέα, της απολιποπρωτεΐνης Β ή της PCSK9	8
Συνολικό score	Διάγνωση	
≥8	Βέβαιη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
6–7	Πολύ πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
3–5	Πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	

LDL χοληστερόλη=χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών; PCSK9=proprotein convertase subtilisin/kexin9

Αμερική έχει επίσης εγκριθεί η χορήγηση της μιμοπερσένης σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η μιμοπερσένη χορηγείται με υποδόρια ένεση και αναστέλλει την παραγωγή της apoB-100 στο ήπαρ με αποτέλεσμα σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης.

Συμπερασματικά, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, δεδομένου ότι είναι συχνή στο πληθυσμό και η παρουσία της εγκυμονεί εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή ακόμη και θανάτων σε νέα άτομα. Είναι επομένως φανερό ότι έχει τεράστια σημασία η έγκαιρη ανίχνευση των ατόμων του πληθυσμού που έχουν οικογενή υπερχοληστερολαιμία προκειμένου να εφαρμοσθούν κατάλληλα προληπτικά μέτρα και μάλιστα από μικρή ηλικία. Η εφαρμογή μίας τέτοιας προληπτικής στρατηγικής αναμένεται να μειώσει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών. Επιπρόσθετα, η γνώση ότι ένα άτομο πάσχει από οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι σημαντική και σε επίπεδο προγεννητικής συμβουλής και οικογενειακού προγραμματισμού. Ένας από τους στό-

χους της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης είναι η δημιουργία ενός ελληνικού διαδικτυακού μητρώου καταγραφής των ατόμων που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία με δυο πρωταρχικούς σκοπούς: πρώτον να διαγνωσθούν, εκπαιδευθούν και θεραπευθούν τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και δεύτερον, η διάδοση της γνώσης σχετικά με αυτό το νόσημα στους ιατρούς, στους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας και στο ευρύ κοινό. Η διασύνδεση αυτού του μητρώου με την ηλεκτρονική συνταγογράφηση και η ενεργός συμμετοχή των ιατρών θα συμβάλλουν στην επιτυχία αυτής της προσπάθειας.

8. Θεραπευτικές εξελίξεις

Αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο κλινικών δοκιμών φάρμακα που αναστέλλουν μία πρωτεΐνη του ήπατος, η οποία επιταχύνει την αποδόμηση των LDL υποδοχέων με αποτέλεσμα αύξηση της LDL χοληστερόλης. Η πρωτεΐνη αυτή ονομάζεται PCSK9 και τα φάρμακα που την αναστέλλουν είναι μονο-

κλωνικά αντισώματα που χορηγούνται μία φορά κάθε 2 ή 4 εβδομάδες με υποδόρια ένεση. Σε πιο προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης βρίσκονται δύο φάρμακα: το evolocumab και το alirocumab. Η χορήγηση αυτών των μονοκλωνικών αντισωμάτων συσχετίζεται με μία επιπρόσθετη κατά 50–60% μείωση της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αγωγή με στατίνη με ή χωρίς εξετιμίμπη, ενώ το προφίλ ασφάλειας τους φαίνεται ότι είναι πολύ καλό. Αυτά τα φάρμακα αναμένεται ότι θα είναι πολύ χρήσιμα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε ασθενείς που δεν ανέχονται την αγωγή με στατίνες και σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου που δεν έχουν επιτύχει τους στόχους όσον αφορά την LDL χοληστερόλη.

Βιβλιογραφία

- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007, 370:1829–1839
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 22:3143–3421
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011, 32:1769–1818
- Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013, 29:151–167
- Elisaf M, Pitsavos C, Liberopoulos E, Athyros VG. Guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. *Hellen J Atheroscler* 2011, 2:163–168
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013, Nov 7. pii: S0735-1097(13)06028-2. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002 (Epub ahead of print)
- Lloyd-Jones DM, Goff D, Stone NJ. Statins, risk assessment, and the new American prevention guidelines. *Lancet* 2013, Dec 3. pii: S0140-6736(13)62348-X. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62348-X. (Epub ahead of print)
- Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013, 382:1762–1765
- Ioannidis JP. More Than a Billion People Taking Statins? Potential Implications of the New Cardiovascular Guidelines. *JAMA* 2013, Dec 2. doi: 10.1001/jama.2013.284657 (Epub ahead of print)
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006, 92:1752–1759
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007, 115:450–458
- Panagiotakos DB, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Pipilis A, Graham I, Stefanadis C. Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project). *Hellen J Cardiol* 2007, 48:55–63
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339:229–234
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005, 28:2901–2907
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010, 375:735–742
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007, 298:2038–2047
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004, 351:1296–1305
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010, 375:2073–2081
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012, 380:807–814
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al; TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:1448–1454
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004, 57:728–734
- Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins

- in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1266–1273
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376:1670–1681
24. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010, 376:1916–1922
25. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun CC, Laskey R, Kastelein JJ, Holme I, Pedersen TR; IDEAL Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013, 168:3846–3852
26. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007, 369:1090–1098
27. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362:1563–1574
28. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377:2181–2192
29. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statin Potency, LDL Receptors and New Onset Diabetes. *Curr Vasc Pharmacol* 2014 Aug 19 (Epub ahead of print)
30. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013, 34:3478–3490a
31. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014, 35:2146–2157
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012, 380:581–590
33. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007, 356:148–156
34. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013, 381:40–46

Ημερομηνία Υποβολής 01/08/2014
Ημερομηνία Έγκρισης 09/09/2014