

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

LDL χοληστερόλη

Σύσταση 16: Ο πρωτεύων θεραπευτικός στόχος στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι η μείωση της LDL χοληστερόλης ανάλογα με το επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου του κάθε ατόμου.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: I

Βαθμός Σύστασης: A

nonHDL χοληστερόλη

Σύσταση 17: Συστήνεται η χρήση της non-HDL-C [TC-(HDL-C)] ως δευτερεύων θεραπευτικός στόχος (30 mg/dL υψηλότερος από τον στόχο για την LDL χοληστερόλη) σε ασθενείς με TG>200 mg/dL (υπερτριγλυκεριδαιμία, μικτή δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο ή σακχαρώδη διαβήτη).

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: II

Βαθμός Σύστασης: A

Πολύ υψηλός κίνδυνος και στόχος LDL χοληστερόλης

Σύσταση 18: Στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία **πολύ υψηλού** καρδιαγγειακού κινδύνου (τεκμηριωμένη αθηρωματική νόσος ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 με ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου, ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 με βλάβη οργάνου στόχου ή μικρολευκωματινουρία, ή με ΧΝΝ με GFR < 60 mL/min/1.73 m², ή με επίπεδο μοντέλου Score >10%) τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης πρέπει να είναι <70 mg/dL ή αν αυτό δεν είναι εφικτό τότε να υπάρχει μια μείωση >50% από τα αρχικά επίπεδα της LDL χοληστερόλης.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: II

Βαθμός Σύστασης: A

Υψηλός κίνδυνος και στόχος LDL χοληστερόλης

Σύσταση 19: Συστήνεται, για τους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία (με επίπεδο μοντέλου Score >5% και <10%, ή με Σακχαρώδη Διαβήτη χωρίς άλλο παράγοντα κινδύνου ή με πάνω από 2 παράγοντες κινδύνου επιπλέον της ηλικίας, ή με ένα πολύ εκσεσημασμένο παράγοντα κινδύνου, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης να είναι <100 mg/dL.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: II

Βαθμός Σύστασης: A

Ασθενείς με διαβήτη και στόχος LDL χοληστερόλης

Σύσταση 20: Συστήνεται για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και τύπου 1 άνω των 40 ετών, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης να είναι <100 mg/dL, αν όμως συνυπάρχει ένας ή παραπάνω παράγοντες κινδύνου ή τεκμηριωμένη αθηρωματική νόσος τότε ο βέλτιστος



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.ygeia-pronoia.gr

στόχος είναι <70 mg/dL.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: III

Βαθμός Σύστασης: B

Ηλικιωμένοι ασθενείς και στόχος LDL χοληστερόλης

Σύσταση 21: Στους ασθενείς άνω των 75 ετών με δυσλιπιδαιμία αφού ληφθεί υπόψη η συννοσηρότητα, η γενική κατάσταση και το προσδόκιμο επιβίωσης, συστήνεται στους γενικούς ιατρούς και τους άλλους ιατρούς της Π.Φ.Υ. η επιδίωξη των ίδιων θεραπευτικών στόχων με τους νεότερους, με τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης στατινών για την αποφυγή παρενεργειών.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: III

Βαθμός Σύστασης: B

Μέτριος κίνδυνος και στόχος LDL χοληστερόλης

Σύσταση 22: Συστήνεται στα άτομα με δυσλιπιδαιμία μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου (επίπεδο μοντέλου Score >1% και <5%) και χωρίς τη παρουσία ενός αλλά πολύ επιβαρυντικού παράγοντα κινδύνου, τα επίπεδα της LDL-C να είναι <130 mg/dL.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: III

Βαθμός Σύστασης: B

Χαμηλός κίνδυνος και στόχος LDL χοληστερόλης

Σύσταση 23: Συστήνεται στα άτομα χαμηλού κινδύνου (επίπεδο μοντέλου Score <1%) τα επίπεδα της LDL να είναι <160 mg/dL, παρεμβαίνοντας κυρίως με υγιεινοδιαιτητική αγωγή ή με φάρμακα αν αυτά επιμένουν να είναι >190 mg/dL.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: III

Βαθμός Σύστασης: B

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σύσταση 24: Οι γενικοί ιατροί και οι άλλοι ιατροί στην Π.Φ.Υ. συστήνεται να χορηγούν σε άτομα με (ετερόζυγη) οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, φαρμακευτική αγωγή με μέγιστες ανεκτές δόσεις στατινών ή/και σε συνδυασμό με εζετιμίμπη, ή/και κολεσεβελάμη με στόχο τη μείωση της LDL-C <100 mg/dL.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: IV

Βαθμός Σύστασης: B



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.espa.gr

www.ygeia-pronoia.gr

Ο πρωτεύων θεραπευτικός στόχος στον υπερλιπιδαιμικό ασθενή είναι η μείωση της LDL χοληστερόλης. Για κάθε μείωση 40 mg/dL της LDL χοληστερόλης, η ολική θνησιμότητα μειώνεται αναλογικά κατά 10% και η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα μειώνεται περισσότερο από 20%.^{39,40} Η διαστρωμάτωση των επιμέρους θεραπευτικών ορίων για την LDL χοληστερόλη ανάλογα με το επίπεδο ΚΑΚ αναφέρονται στον *πίνακα III*.

Πίνακας III: Θεραπευτικοί στόχοι επιπέδων LDL χοληστερόλης ανάλογα με τον κίνδυνο

1. Στους ασθενείς **πολύ υψηλού** κινδύνου (δευτερογενής πρόληψη) ή με Score level >10% τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης πρέπει να είναι <70 mg/dl ή αν αυτό δεν είναι εφικτό τότε να υπάρχει μια μείωση >50% από τα αρχικά επίπεδα της LDL.
2. Στους ασθενείς **υψηλού** κινδύνου ή με Score level >5% και <10%, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης πρέπει να είναι <100 mg/dL.
3. Στους ασθενείς **μέτριου** κινδύνου ή με Score level >1% και <5%, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης πρέπει να είναι <130 mg/dL χωρίς όμως να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση.
4. Στους ασθενείς **χαμηλού** κινδύνου με Score level <1%, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης πρέπει να είναι <160 mg/dL.

Στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 και στους διαβητικούς τύπου 1 άνω των 40 ετών, χωρίς αθηρωματική νόσο, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης πρέπει να είναι <100 mg/dL. Αν όμως συνυπάρχει ένας ή παραπάνω παράγοντες κινδύνου τότε ο στόχος είναι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης να είναι <70 mg/dL. Στα επίπεδα αυτά έχει φανεί μια μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο κατά 37%^{16,41}

Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου η κύρια παρέμβαση είναι υγιεινή διατροφή και αλλαγή τρόπου ζωής. Από μελέτες έχει καταδειχθεί ότι προκύπτει σημαντικό όφελος στη καρδιαγγειακή νοσηρότητα στα άτομα αυτά με τη χορήγηση στατίνης, εφόσον τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης παραμένουν >190 mg/dL.¹⁶

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για τη χρήση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων σε **ηλικιωμένα** άτομα. Αυτή η διαπίστωση σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και του ποσοστού των ατόμων της τρίτης ηλικίας που χρήζουν πρόληψης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, καθιστούν δύσκολη την όποια ιατρική παρέμβαση. Από τις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης έχει δείχτει ότι στα ηλικιωμένα άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο οι στατίνες δεν μειώνουν την ολική θνησιμότητα αλλά μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα (λιγότερα εμφράγματα και εγκεφαλικά επεισόδια). Στη δευτερογενή πρόληψη η χρήση στατινών μειώνει τόσο την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα όσο και την συνολική θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο. Ο θεραπευτικός στόχος πρέπει να επιτυγχάνεται με τη χαμηλότερη δυνατή φαρμακευτική δόση για την αποφυγή των παρενεργειών, οι οποίες στους ηλικιωμένους είναι συχνότερες και με σοβαρότερες επιπτώσεις.^{15,39,42}



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.espa.gr

www.ygeia-pronoia.gr

Στους ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 70 ετών, συστήνεται η επιδίωξη των ίδιων θεραπευτικών στόχων με τους νεότερους, με τη χορήγηση όσο το δυνατό χαμηλών δόσεων στατινών για την αποφυγή παρενεργειών.^{15,22}

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο θεωρούνται ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και έχουν τον αντίστοιχο θεραπευτικό στόχο για την LDL χοληστερόλη (<70mg/dL). Η μείωση της *nonHDL* χοληστερόλης είναι δευτερεύων στόχος στους νεφροπαθείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Σε αυτούς τους ασθενείς προτιμούνται οι στατίνες που έχουν πολύ μικρή απέκκριση από τους νεφρούς (φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη και πιταβαστατίνη) καθώς και η εζετιμίμη. Οι φμπράτες (και η φαινοφιμπράτη) πρέπει να αποφεύγονται όταν η GFR<50 mL/min/1.73 m², ενώ η αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας μπορεί να γίνει με τη χρήση των ω3 λιπαρών οξέων.^{15,40}

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση φάνηκε ότι η θεραπεία με στατίνες μειώνει τον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς και την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο συμπεριλαμβανομένων και αυτών που κάνουν αιμοκάθαρση. Σε αυτούς τους ασθενείς υπολογίστηκε ότι μειώνονται κατά 18% τα καρδιαγγειακά συμβάματα για κάθε 5 mg/dL μείωση της LDL χοληστερόλης. Στους αιμοκαθαίρομενους ασθενείς το όφελος από τη θεραπεία με στατίνες δεν είναι τόσο έκδηλο παρότι υπάρχει μείωση του απόλυτου κινδύνου. Αυτό ίσως να συμβαίνει επειδή πολλά από τα καρδιαγγειακά επεισόδια που συμβαίνουν στους ασθενείς με πολύ σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν αποδίδονται στην αθηροσκλήρωση αλλά σε άλλους λόγους (π.χ. αιμοδυναμική αστάθεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές κλπ).⁴³

Δευτερεύοντες θεραπευτικοί στόχοι:

Ο θεραπευτικός στόχος για τη *non HDL* χοληστερόλη (Ολική χοληστερόλη - HDL χοληστερόλη) είναι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης + 30 mg/dL και προτείνεται ως δευτερεύων στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής, κυρίως σε άτομα με υψηλά τριγλυκερίδια, όπως είναι οι διαβητικοί.^{16,41}

Ο θεραπευτικός στόχος για την απολιποπρωτεΐνη Β-100 είναι να είναι <80 mg/dL και <100 mg/dL για ασθενείς πολύ υψηλού και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα. Η απολιποπρωτεΐνη Β-100 είναι η κύρια απολιποπρωτεΐνη των αθηρογόνων σωματιδίων IDL, VLDL και LDL. Είναι ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου με την LDL και δεν υστερεί ως θεραπευτικός στόχος από αυτή. Δεν έχει χρησιμοποιηθεί, όμως, ούτε σε μοντέλα κατηγοριοποίησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, ούτε ως προκαθορισμένος θεραπευτικός στόχος στις μεγάλες μελέτες.^{15,16,41}

Η χαμηλή HDL χοληστερόλη (< 40 mg/dL στους άνδρες και < 50 mg/dL στις γυναίκες) συνδέεται με επιπλέον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ακόμα και σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου με επίπεδα LDL χοληστερόλης εντός του θεραπευτικού



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.espa.gr

www.ygeia-pronoia.gr

στόχου (LDL <70 mg/dL). Όμως, δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα που να αποδεικνύουν το όφελος από τη χρησιμοποίηση της HDL χοληστερόλης ως πρωτεύοντα θεραπευτικό στόχο.¹⁵⁻¹⁷ Επιπρόσθετα, υπάρχουν άτομα που έχουν χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης εξαιτίας γονιδιακής παραλλαγής χωρίς να εμφανίζουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αρκετά από αυτά τα άτομα έχουν φυσιολογικά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης *apo AI* η οποία συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο και υποδεικνύει την ύπαρξη ικανού αριθμού σωματιδίων πλούσιων σε HDL-χοληστερόλη.¹⁶

Η χρήση μη-λιπιδαιμικών δευτερογενών παραγόντων κινδύνου (όπως η hs-CRP) ως θεραπευτικό στόχο στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας παραμένει εκτός συνήθους κλινικής πρακτικής στην Π.Φ.Υ. Η hs-CRP επειδή είναι ένας δείκτης του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ασθενών χαμηλού ή μετρίου κινδύνου, οι οποίοι θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την εντατικοποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής.^{15,44}

Φαρμακευτική αγωγή

Πριν τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, πρέπει να έχει προηγηθεί αιματολογικός έλεγχος νηστείας (τουλάχιστον 12ωρη) που να περιλαμβάνει απαραίτητα την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και την HDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τη γλυκόζη, τις τρανσαμινάσες, την ουρία, την κρεατινίνη και την κάθαρση της κρεατινίνης.^{17,20} Στην πρωτογενή πρόληψη, αλλά ακόμα και στη δευτερογενή πρόληψη όπου η υπολιπιδαιμική αγωγή είναι ιδιαίτερως ωφέλιμη, η επιθυμία ή μη του ασθενούς να ακολουθήσει φαρμακευτική αγωγή για την δυσλιπιδαιμία πρέπει πάντα να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη.^{17,20}

Οι **στατίνες** είναι τα φάρμακα εκλογής για τη μείωση της LDL χοληστερόλης και κατ' επέκταση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως προκύπτει από τις μεγάλες μελέτες. Οι στατίνες στην πρωτογενή πρόληψη μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και πιθανά την ολική θνησιμότητα σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (score level >5% και <10% ή Framingham score >20% 10-year risk) με ευνοϊκότερη επίδραση στους άνδρες.^{15,42,44,45} Σε ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου δεν είναι ξεκάθαρο το όφελος από τη χρήση στατινών, ενώ και το οικονομικό κόστος είναι μεγάλο, καθώς απαιτείται η θεραπεία πολύ περισσότερων ασθενών χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου για την αποτροπή εμφάνισης ενός καρδιαγγειακού συμβάντος.^{17,20,45,46}

Στη δευτερογενή πρόληψη, το όφελος από τη λήψη στατινών είναι ξεκάθαρο και διευρύνεται ανάλογα με το χρόνο χορήγησης.^{39,42} Το όφελος είναι ανεξάρτητο από το είδος της στατίνης, αλλά αναφέρεται αποκλειστικά στο βαθμό μείωσης της LDL χοληστερόλης και γι' αυτό το λόγο, οι στατίνες πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με την ικανότητα του κάθε μορίου να μειώνει την LDL χοληστερόλη στον εξατομικευμένο στόχο.^{15,16,39} Η αρχική θεραπευτική δόση στατίνης πρέπει να έχει την ιδανική δραστηριότητα στον εξατομικευμένο



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.espa.gr

www.ygeia-pronoia.gr

στόχο μείωσης της LDL χοληστερόλης σε συνδυασμό με το χαμηλότερο κόστος.^{17,20} Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας με τη χρήση στατινών πολλαπλασιάζεται όταν συμβαδίζει με τη ρύθμιση και των άλλων μειζόνων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση.⁴⁷ Οι πιθανές πλειοτρόπες δράσεις των στατινών δεν πρέπει να αποτελούν θεραπευτικό οδηγό.⁴⁶ Οι στατίνες δεν συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασιών.^{20,39,40,45}

Επί δυσανεξίας ή αντένδειξης χορήγησης στατινών τότε μπορεί να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές λύσεις, όπως η εξετιμίμπη και οι φιμπράτες.^{15-17,39} Η αποτυχία της αρχικής δόσης στατίνης να μειώσει την LDL χοληστερόλη στα επιθυμητά όρια πρέπει να οδηγήσει, είτε σε αύξηση της δόσης (με αυξημένο κίνδυνο για περισσότερες παρενέργειες, ιδιαίτερα από το μυοσκελετικό), είτε σε χρήση διαφορετικής στατίνης με μεγαλύτερη δραστηριότητα (με τον ίδιο κίνδυνο), είτε σε προσθήκη εξετιμίμπης.⁴⁸

Συνδυασμοί υπολιπιδαιμικών παραγόντων είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στην Π.Φ.Υ. και σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι δόκιμοι συνδυασμοί υπολιπιδαιμικών φαρμάκων για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης είναι οι συνδυασμοί στατινών με εξετιμίμπη και κολεσεβελάμη. Σε περιπτώσεις μικτών δυσλιπιδαιμιών, δόκιμοι συνδυασμοί θεωρούνται οι συνδυασμοί στατινών με φιβράτη και ω-3 λιπαρά οξέα, καθώς και ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με εξετιμίμπη.^{15,17}

Εξετιμίμπη

Σύσταση 25: Οι γενικοί ιατροί και οι άλλοι ιατροί στην Π.Φ.Υ. συστήνεται να χορηγούν εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία επί δυσανεξίας θεραπείας με στατίνες ή σε συνδυασμό με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης όταν δεν έχει επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος της LDL χοληστερόλης.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: II

Βαθμός Σύστασης: B

Η εξετιμίμπη σε μονοθεραπεία μειώνει την LDL χοληστερόλη ως και 22% και σε συγχορήγηση με στατίνη προσθέτει επιπλέον μείωση της LDL χοληστερόλης ως και 20%, ενώ ο διπλασιασμός της δόσης της στατίνης προσφέρει πολύ μικρότερο όφελος (περίπου 6%).⁴⁸ Ο συνδυασμός εξετιμίμπης 10mg με σιμβαστατίνη 20 mg φαίνεται να μειώνει χωρίς αύξηση των παρενεργειών (ιδιαίτερα των μυοπαθειών) τα καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 17% σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο χωρίς προηγούμενο ιστορικό αγγειακής νόσου.^{15,16,40} Η εξετιμίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής επί δυσανεξίας ή αντένδειξης στις στατίνες.¹⁵⁻¹⁷

Υπερτριγλυκεριδαιμία



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.espa.gr

www.ygeia-pronoia.gr

Τα τριγλυκερίδια (TRG) αν και θεωρούνται παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι δευτερεύων θεραπευτικός στόχος στην δυσλιπιδαιμία μετά την LDL χοληστερόλη. Σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με $TRG > 200 \text{ mg/dL}$ υπό στατίνη ενδείκνυται να προστεθεί φιμπράτη ή $\omega 3$ λιπαρά οξέα, αν δεν υπάρχει αντένδειξη.^{15,16,49}

Οι πιο δραστικές στατίνες (ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη και πιταβαστατίνη) συνήθως μειώνουν πιο δραστικά τα επίπεδα των TRG από τις άλλες στατίνες.¹ Η προτεραιότητα της θεραπευτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής αλλάζει όταν τα τριγλυκερίδια είναι πολύ αυξημένα (πάνω από 450 mg/dL) γιατί αυξάνει αναλογικά ο κίνδυνος της οξείας παγκρεατίτιδας.^{15,49}

Η μη φαρμακευτική αγωγή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πολύ υψηλά τριγλυκερίδια περιλαμβάνει την υποθερμιδική άλιπη διαίτα, την αποχή από το αλκοόλ και τη ρύθμιση της γλυκαιμίας, αν ο ασθενής είναι διαβητικός. Η ενδεικνυόμενη υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας είναι η χορήγηση φιβπρατών (κυρίως φαινοφιβράτης). Αν τα τριγλυκερίδια είναι πολύ υψηλά προστίθενται και $\omega 3$ λιπαρά οξέα υψηλής καθαρότητας σε δόση $2-4 \text{ mg/dL}$.¹⁵

Φιμπράτες

Σύσταση 26: Οι γενικοί ιατροί και οι άλλοι ιατροί στην Π.Φ.Υ. συστήνεται να χορηγούν σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία φαινοφιβράτη ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας ($> 500 \text{ mg/dL}$) και επιπρόσθετα της θεραπείας με στατίνη σε άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία {τριγλυκερίδια $> 200 \text{ mg/dL}$ και $\text{HDL-C} < 35 \text{ mg/dL}$ }.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: IV

Βαθμός Σύστασης: B

Συστήνεται η χρήση φαινοφιβράτης λόγω αποτελεσματικότητας και κυρίως ασφάλειας και όχι η χρήση γεμφιβροζιλής. Η άνοδος των ηπατικών ενζύμων, η χολολιθίαση και η μυοπάθεια (ιδιαίτερα σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία) είναι οι πιο συχνές παρενέργειες.¹⁶

Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη των (μη θανατηφόρων) καρδιακών συμβάντων φαίνεται να επιτυγχάνεται με τη χορήγηση φιβπρατών σε μικρότερο βαθμό από τις στατίνες. Το μεγαλύτερο όφελος φαίνεται να το έχουν άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, δηλαδή με αυξημένα τριγλυκερίδια ($> 200 \text{ mg/dL}$) και χαμηλή HDL χοληστερόλη ($< 35 \text{ mg/dL}$).^{15,16} Οι φιβράτες φαίνεται να είναι ωφέλιμες, κυρίως στη δευτερογενή πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων και όχι τόσο στην πρωτογενή.³⁶ Η συγχορήγηση στατίνης με φαινοφιβράτη φαίνεται να μειώνει περισσότερο από τη μονοθεραπεία το αθηρωματικό φορτίο στο σύνολο του, ενώ είναι εξαιρετικά ασφαλής όσον



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.ygeia-pronoia.gr

αφορά τις παρενέργειες.^{16,51} Η αύξηση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα που παρατηρείται με τη χορήγηση φιμπρατών θεωρείται ότι δεν επιδρά ιδιαίτερος στο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά μπορεί να συμβάλλει στην ελαφρά αυξημένη συχνότητα θρομβώσεων σε ορισμένους ασθενείς που παίρνουν φιμπράτες.¹⁶

Ω3 λιπαρά οξέα

Σύσταση 27: Οι γενικοί ιατροί και οι άλλοι ιατροί στην Π.Φ.Υ. συστήνεται να χορηγούν καθημερινά 2-4 gr ω3 λιπαρών οξέων υψηλής καθαρότητας [eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)] σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια (>200 mg/dL), επιπρόσθετα στην θεραπεία με στατίνη ή ακόμα και με φαινοφιμπράτη αν τα τριγλυκερίδια νηστείας εξακολουθούν να παραμένουν >500 mg/dL.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: II

Βαθμός Σύστασης: B

Η χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων ενδείκνυται σε ασθενείς με πολύ υψηλά τριγλυκερίδια. Η μείωση που επιτυγχάνουν είναι δοσοεξαρτώμενη και μπορεί να φτάσει έως και το 45%.^{15,52} Η χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων υψηλής καθαρότητας (κυρίως EPA-eicosapentaenoic acid) σε δόση 2-4 gr. σε άτομα με μεικτή δυσλιπιδαιμία (χαμηλή HDL χοληστερόλη και αυξημένα τριγλυκερίδια) που βρίσκονται σε αγωγή με στατίνη, φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά και δοσοεξαρτώμενα τις λιπιδαιμικές παραμέτρους (LDL, HDL, apo-B, TRG).⁵³ Επιδρώντας, κυρίως, στο μέγεθος των λιποσωματιδίων που περιέχει η LDL χοληστερόλη, μειώνουν το συνολικό αθηρογόνο φορτίο, όπως αυτό εκφράζεται από τη μείωση της non-HDL χοληστερόλης, ενώ φαίνεται να αυξάνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σε αυτούς που εξαιτίας της χρήσης στατίνης έχουν ήδη χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης.^{16,52} Δεν υπάρχουν επιπλέον παρενέργειες από τη συγχορήγηση, είτε με στατίνη, είτε με φιμπράτη, ενώ το όποιο όφελος στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα παραμένει ασαφές.^{15-17,53}

Ρητίνες- Κολεσεβελάμη

Σύσταση 28: Οι γενικοί ιατροί και οι άλλοι ιατροί στην Π.Φ.Υ. συστήνεται να συγχορηγούν κολεσεβελάμη με στατίνη σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, για την επιπλέον μείωση της LDL χοληστερόλης.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: IV

Βαθμός Σύστασης: B

Οι ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων (χρησιμοποιείται κυρίως η κολεσεβελάμη)



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.espa.gr

www.ygeia-pronoia.gr

μειώνουν την LDL χοληστερόλη ως και 25%, δεν επηρεάζουν την HDL χοληστερόλη, ενώ μπορεί να αυξήσουν τα τριγλυκερίδια σε ορισμένους ασθενείς. Όταν συγχρηματοδοτούνται με στατίνες, η επιπλέον μείωση της LDL χοληστερόλης φτάνει το 10-20%, ενώ υπάρχουν και ενδείξεις υποστρόφης της αθηρωματικής πλάκας.^{15,16} Η κολεσεβελάμη μειώνει και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε διαβητικούς ασθενείς και παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό (ναυτία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία) από τις παλιότερες ρητίνες. Μπορεί να συγχρηματοδοτηθεί με στατίνες, αλλά πρέπει να χορηγείται 4 ώρες πριν ή μία ώρα μετά από άλλα φάρμακα (κουμαρινικά, σουλφονουλορίες) λόγω των αλληλεπιδράσεων με αυτά, εξαιτίας του μηχανισμού δράσης της.^{16,54} Η κολεσεβελάμη μπορεί να συγχρηματοδοτηθεί με εξετιμίμπη σε ασθενείς που δεν ανέχονται στατίνες, με επιπλέον μείωση της LDL χοληστερόλης και χωρίς αύξηση των παρενεργειών. Τριπλός συνδυασμός με στατίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ με οικογενή υπερχοληστερολαιμία) μειώνει ακόμα περισσότερο την LDL χοληστερόλη, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα μείωσης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.¹⁵

Νεώτεροι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες που στοχεύουν στον υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο αναμένονται στην κλινική πρακτική τα επόμενα χρόνια, αν και οι προσδοκίες δεν επιβεβαιώνονται πάντα.⁵⁵ Η mipromersen είναι ένας αναστολέας της σύνθεσης της απολιποπρωτεΐνης Β-100 που προσθέτει επιπλέον όφελος στην αγωγή με στατίνες και έχει ήδη πάρει ένδειξη στις ΗΠΑ για να χορηγηθεί σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.^{15,56}

Πρώτος έλεγχος (Follow up)

Σύσταση 29: Συστήνεται στους γενικούς ιατρούς και τους άλλους ιατρούς στην Π.Φ.Υ., ο πρώτος αιματολογικός έλεγχος για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής (αφορά κυρίως στατίνες και φιβράτες), να περιλαμβάνει τα λιπίδια (TC, TG, LDL-C, HDL-C), το σάκχαρο νηστείας, τις τρανσαμινάσες (ALT, AST) και την κρεατινική κινάση (CK) και να γίνεται 8-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, σε άτομα με δυσλιπιδαιμία.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: IV

Βαθμός Σύστασης: B

Συχνότητα παρακολούθησης

Σύσταση 30: Οι γενικοί ιατροί και οι άλλοι ιατροί στην Π.Φ.Υ. συστήνεται να παρακολουθούν (follow up) την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής άπαξ ετησίως, σε άτομα με δυσλιπιδαιμία υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου (με τεκμηριωμένη αθηρωματική νόσο ή ισοδύναμο αυτής ή με επίπεδο μοντέλου Score >5%). Η



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.ygeia-pronoia.gr

επιδείνωση της αθηρωματικής νόσου, η πρόσληψη βάρους και η χορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι μπορεί να επηρεάσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, είναι παράγοντες που επισπεύδουν τον έλεγχο των λιπιδίων.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: IV

Βαθμός Σύστασης: B

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να αποδεικνύουν πότε είναι η καταλληλότερη χρονική στιγμή για τον πρώτο αιματολογικό έλεγχο για την παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. Συστήνεται ο πρώτος έλεγχος να γίνεται 8-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, καθότι σε αυτό το χρονικό διάστημα είναι δυνατό να φανεί ξεκάθαρα η επίδραση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (στατινών και φιμπρατών) στην ηπατική βιολογία.^{15,16,20}

Η παρακολούθηση εξατομικεύεται και έχει να κάνει με το επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου και τη συμμόρφωση του ασθενούς. Στην πρωτογενή πρόληψη και σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (που παίρνουν στατίνη λόγω πολύ υψηλής LDL χοληστερόλης), οι εξετάσεις παρακολούθησης δεν είναι απαραίτητο να επαναληφθούν μετά τον πρώτο έλεγχο.¹⁷ Η χρήση του συχνού ελέγχου ως εργαλείο συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται.¹⁵

Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου και στη δευτερογενή πρόληψη, η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται 1 με 2 φορές ετησίως λόγω συνοσηρότητας, πιθανής πολυφαρμακίας και για έλεγχο επίτευξης δύσκολων θεραπευτικών στόχων. Η μη επαρκής ρύθμιση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου, η εμφάνιση ενδείξεων νέων αθηρωματικών βλαβών, η πρόσληψη βάρους και η χρήση νέων φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν το λιπιδαιμικό προφίλ, μπορεί να επισπεύσει τον καθιερωμένο έλεγχο των λιπιδίων.¹⁶

Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται μετά από 12ωρη νηστεία και να περιλαμβάνει την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και την HDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τις τρανσαμινάσες (ALT, AST) και την CPK. Παρόμοια παρακολούθηση πρέπει να ακολουθούν οι ασθενείς που παίρνουν εξετιμίμπη, φιμπράτες, ω3 λιπαρά οξέα και ρητίνες με ή χωρίς τη ταυτόχρονη λήψη στατίνης.

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η χρήση άλλων δεικτών, όπως η non-HDL χοληστερόλη και η apoB-100 ίσως είναι καλύτεροι δείκτες αποτελεσματικότητας όσον αφορά τις εκβάσεις απ' ότι η LDL χοληστερόλη, αλλά κάτι τέτοιο δεν προτείνεται στη συνήθη κλινική πρακτική εκτός από επιλεγμένους ασθενείς.^{16,31}

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, οι στατίνες σχετίζονται με αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και αυξημένη γλυκόζη νηστείας. Ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και με αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας, αλλά το κέρδος από τη χρήση στατίνης είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση 135 μελετών, στις οποίες ελάμβανε χώρα χορήγηση στατίνης, και περιελάμβανε 246.955 συμμετέχοντες, ο σχετικός



Με την συγχρηματοδότηση
της Ελλάδας και της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.ygeia-pronoia.gr

κίνδυνος για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη ήταν κατά 9% αυξημένος σε αυτούς που πήραν στατίνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Στην ίδια μελέτη η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη φάνηκαν να είναι πιο καλά ανεκτές από τους συμμετέχοντες σε σχέση με την ροσουβαστατίνη και την ατορβαστατίνη. Οι μυαλγίες και η άνοδος της κρεατινικής κινάσης δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και εμφανιζόταν συχνότερα στις υψηλές δόσεις στατινών. Στατιστικά σημαντική ήταν η άνοδος στις τρανσαμινάσες (ALT, AST) με όλες τις στατίνες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ιδιαίτερα στις υψηλές δόσεις (π.χ ατορβαστατίνη > 40mg). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο στους λαμβάνοντες στατίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.⁵⁷

Ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας πρέπει να προστεθεί στην παρακολούθηση επιλεγμένων υπερλιπιδαιμικών ασθενών με εξέταση του σακχάρου νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.^{16,44}

Αλληλεπιδράσεις

Σύσταση 31: Οι γενικοί ιατροί και οι άλλοι ιατροί στην Π.Φ.Υ. συστήνεται να αποφεύγουν τη συγχορήγηση στατινών με φάρμακα που μεταβολίζονται στο ίδιο κυτόχρωμα σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. Όταν είναι επιβεβλημένη η συγχορήγηση των παραπάνω φαρμάκων ή/και όταν υπάρχει σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, οι στατίνες πρέπει να επιλέγονται ανάλογα με την κύρια οδό μεταβολισμού τους (ηπατική ή νεφρική) για μεγαλύτερη ασφάλεια.

Επίπεδο Τεκμηρίωσης: IV

Βαθμός Σύστασης: B

Οι στατίνες μεταβολίζονται στο ήπαρ μέσω των ισοενζύμων (κυρίως του CYP3A) του κυτοχρώματος P450, εκτός από την πραβαστατίνη, τη ροσουβαστατίνη και την πιταβαστατίνη. Η συγχορήγηση στατινών με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ίδιο σύστημα (κυρίως το CYP3A) πρέπει να αποφεύγεται.¹⁵⁻¹⁷ Τέτοια φάρμακα είναι: η κυκλοσπορίνη, η νεφαζοδόνη, οι φιμπράτες (κυρίως η γεμφιβροζίλη), τα αντιμυκητιασικά φάρμακα (ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και μικοναζόλη), οι μακρολίδες (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), η βεραπαμίλη, η αμιοδαρόνη, η αμλοδιπίνη, οι αναστολείς της πρωτεάσης και το grape-fruit. Αντίθετα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια προτιμάται η χορήγηση στατινών που μεταβολίζονται από το ήπαρ με ελάχιστη αποβολή από τους νεφρούς (φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πιταβαστατίνη, εξετιμίμπη) με τη προϋπόθεση να μην συγχορηγούνται με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ίδιο κυτόχρωμα.^{15,16}