

Πότε Μεγιστοποιείται το Όφελος με τη Λήψη της Υπολιπιδαιμικής Αγωγής;

ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ Σ ΡΑΛΛΙΔΗΣ

B* Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Λέξεις Ευρητηρίου:

Στατίνες, Μεγιστοποίηση κλινικού οφέλους

Λουκιανός Ραλλίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Θερμοπυλών 74, Αργυρούπολη 16451

Τηλέφωνο οικίας: +30 210 9929106

Κινητό: +30 6970807185

Email: lrallidis@gmail.com

Η εισαγωγή των στατινών πριν από περίπου 20 έτη αποτέλεσε μια πραγματική επανάσταση στο χώρο της φαρμακευτικής προληπτικής παρέμβασης. Από τότε πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες με τη χορήγηση στατινών έδειξαν σταθερό όφελος τόσο σε άτομα υψηλού κινδύνου χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο όσο και σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Μάλιστα όσο μεγαλύτερος ο μελλοντικός κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο και μεγαλύτερα τα κλινικά οφέλη από την υπολιπιδαιμική παρέμβαση. Τα κλινικά οφέλη της υπολιπιδαιμικής αγωγής εμφανίζονται σχετικά γρήγορα, π.χ. όταν οι στατίνες δίδονται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τα οφέλη αρχίζουν να εμφανίζονται μετά από 2-4 εβδομάδες ενώ όταν δίδονται σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο αρχίζουν να γίνονται εμφανή μετά από 6-12 μήνες.¹⁻²

Το 2004 δημοσιεύτηκε μια σημαντική μετα-ανάλυση.³ Η μετα-ανάλυση αυτή περιέλαβε 14 τυχαίοποιημένες μελέτες με στατίνες και έδειξε ότι ελάττωση της LDL-χοληστερόλης κατά ~40 mg/dL για 5 έτη οδηγεί σε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 20-25%, δηλαδή έδειξε ότι το όφελος από τη λήψη στατινών είναι σε μεγάλο βαθμό προβλέψιμο μετά από 5ετή αγωγή.

Μια άλλη μετα-ανάλυση που περιέλαβε μελέτες με διάφορα υπολιπιδαιμικά (κύρια στατίνες), έδειξε ότι το όφελος από την υπολιπιδαιμική αγωγή εξαρτάται από τη διάρκεια της παρέμβασης.⁴ Έτσι, υπολογίστηκε ότι ελαττώνοντας την LDL-χοληστερόλη κατά ~40 mg/dL, η σχετική ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων το πρώτο έτος είναι ~10% και στη συνέχεια αυξάνει προοδευτικά με τη διάρκεια της αγωγής και ≥6 έτη μεγιστοποιείται η ελάττωση στο ~35% (Πίνακας).

Προς ενίσχυση αυτών των ευρημάτων ήρθε και η πρόσφατη δημοσιευθείσα μελέτη FOURIER η οποία, σε αναλύσεις που έγιναν για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα (landmark analyses), έδειξε ότι το κλινικό όφελος από την προσθήκη εβολουκουμάμπης (μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την PCSK9) σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο εξαρτάται από τη διάρκεια της παρέμβασης.⁵ Ειδικότερα, έδειξε ότι στο πρώτο έτος η ελάττωση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 16%, ενώ μετά το πρώτο έτος και μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης (διάμεση περίοδος παρέμβασης 2,2 έτη) η ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν της τάξης 25%.

Επίσης, πρέπει να επισημανθεί ότι από γενετικές μελέτες έχει φανεί ότι άτομα που γεννιούνται με πολυμορφισμούς που συνδέονται με χαμηλότερα επίπεδα LDL-χοληστερόλης, παρουσιάζουν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβαμάτα και το κλινικό αυτό όφελος είναι μεγαλύτερο από ίδιου εύρους μείωση της LDL-χοληστερόλης με υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Οι γενετικές λοιπόν αυτές μελέτες δείχνουν ότι η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης από γεννήσεως συνδέεται

Πίνακας : Ελάττωση του σχετικού κινδύνου (95% διάστημα αξιοπιστίας) όσον αφορά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν ελαττώνεται η LDL-χοληστερόλη κατά ~40 mg/dL με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής ανάλογα με τη διάρκεια της μελέτης (4).

ΕΤΗ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	% ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΟΥ ΣΧΕΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
1	11 (4-18)
2	24 (17-30)
3-5	33 (28-37)
≥6	36 (26-45)

με λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με την όψιμη, συνήθως 4-5 δεκαετίες μετά τη γέννηση, φαρμακευτική ελάττωση της LDL-χοληστερόλης.⁶

Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι ενώ τα κλινικά οφέλη μιας υπολιπιδαιμικής παρέμβασης εμφανίζονται σχετικά γρήγορα, η μεγιστοποίηση του οφέλους απαιτεί μακροχρόνια αγωγή. Κατά συνέπεια όταν δίνονται τα υποχοληστερολαιμικά φάρμακα, είναι υποχρέωση του θεράποντος ιατρού να αντιληφθεί ο ασθενής του ότι πρόκειται για μια δια βίου αγωγή. Και βέβαια τα οφέλη αυτά θα αυξηθούν έτι περαιτέρω όταν υπάρχει ολιστική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου με ιδιαίτερη έμφαση στην υιοθέτηση συστηματικής άσκησης και υγιεινής διατροφής και την αποφυγή του καπνίσματος.

JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.

6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-1272.

Βιβλιογραφία

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
4. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder