

## Συμφωνία (Consensus) Ειδικών για την Αντιμετώπιση της Δυσλιπιδαιμίας σε Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ\*,  
ΡΑΛΛΙΔΗΣ ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ\*, ΑΘΥΡΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ,  
ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,  
ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ,  
ΒΑΡΔΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΓΑΝΩΤΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ,  
ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΕΛΙΣΑΦ ΜΩΥΣΗΣ,  
ΖΑΧΑΡΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΚΑΝΑΚΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,  
ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΚΟΛΟΒΟΥ ΓΕΝΟΒΕΦΑ,  
ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ,  
ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ,  
ΜΙΧΑΛΗΣ ΛΑΜΠΡΟΣ, ΠΙΤΣΑΒΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ,  
ΡΙΧΤΕΡ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,  
ΣΚΟΥΜΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΤΖΙΑΚΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,  
ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ,  
ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ,  
ΤΣΕΛΕΠΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ,  
ΤΣΙΟΥΦΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΦΟΥΣΑΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ,  
ΧΑΧΑΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΛΕΚΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,  
ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Υπό την Αιγίδα της Α' και Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης και της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου  
\* *Ισότιμη συμμετοχή*

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Δυσλιπιδαιμία, Στατίνες, Εζετιμίμπη, Αναστολείς της PCSK-9, Στεφανιαία Νόσος, Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

### Χαράλαμπος Βλαχόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ιπποκράτειο ΓΝΑ  
Προφήτη Ηλία 24  
Αθήνα 14575  
E-mail: cvlachop@otenet.gr

**Η** αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια εξελικτική διαδικασία που μπορεί να προσβάλει όλες τις αρτηρίες του ανθρώπινου οργανισμού. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αθηρωματικών πλάκων στον έσω χιτώνα των αρτηριών που οδηγούν προοδευτικά σε στένωση του αυλού του αγγείου. Η χρόνια αυτή διαδικασία μπορεί να επιπλακεί από την εμφάνιση οξέων συμβάντων με βασικό παθογενετικό μηχανισμό τη ρήξη ή τη διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας με επακόλουθο την εμφάνιση θρόμβωσης και την αιφνίδια, πλήρη ή μερική, απόφραξη του αυλού της αρτηρίας. Αυτό οδηγεί σε οξεία ισχαιμία του αντίστοιχου οργάνου και την εμφάνιση της ανάλογης κλινικής εικόνας.

Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα στην πλειονότητα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ), συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (ST Elevation Myocardial Infarction: STEMI), του εμφράγματος μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (Non-ST Elevation Myocardial Infarction: NSTEMI) και της ασταθούς στηθάγχης (Unstable Angina: UA). Η αθηροσκλήρωση είναι πολυπαραγοντική νόσος και οι προδιαθεσικοί παράγοντες που προκαλούν την εμφάνισή της (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία) είναι πολύ συχνά κοινού με αυτούς που συμβάλλουν στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η επιτυχής αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, με υγιεινοδιαιτητικά και φαρμακευτικά μέτρα, επιβραδύνει ή αναστέλλει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και προστατεύει από την εμφάνιση οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων. Σε ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο η βέλτιστη αντιμετώπιση του συνόλου των παραγόντων κινδύνου θεωρείται απαραίτητη για τη βελτίωση της πρόγνωσης των πασχόντων, και αυτό επεκτείνεται ακόμη περισσότερο στην ομάδα των ασθενών που έχουν ήδη εκδηλώσει οξύ συμβάν.

## Ο Ρόλος της Δυσλιπιδαιμίας στο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο - Η Σημασία της LDL-χοληστερόλης

Ως δυσλιπιδαιμίες χαρακτηρίζονται οι ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων [χυλομικρά, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Very Low Density Lipoproteins: VLDL), ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Intermediate Density Lipoproteins: IDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Low Density Lipoproteins: LDL), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (High Density Lipoproteins: HDL)] που μεταφέρουν στο αίμα λιπίδια (κυρίως χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια) του ανθρώπινου οργανισμού. Οι δυσλιπιδαιμίες διαχωρίζονται σε πρωτοπαθείς, που οφείλονται σε γενετικά προκαθορισμένη διαταραχή του μεταβολισμού και κατά κανόνα απαιτείται χορήγηση υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής, και σε δευτεροπαθείς διαταραχές που οφείλονται σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως

λ.χ. χρόνια νεφρική νόσος, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, υποθυρεοειδισμός, παχυσαρκία, φάρμακα, κακή διατροφή, αλκοόλ, κ.α. Στη δεύτερη περίπτωση είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αιτίας: εντούτοις, συχνά απαιτείται συμπληρωματικά η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.<sup>1</sup>

Οι διαταραχές των επιπέδων των λιπιδίων στον ορό, και ιδιαίτερα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης (LDL-χολ), έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση και την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, καθώς και με την εκδήλωση οξέων συμβάντων από ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.<sup>2</sup> Πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων υποστηρίζουν ότι η ελάττωση με φαρμακευτικά μέσα των επιπέδων της ολικής και της LDL-χολ έχει ως αποτέλεσμα αποδεδειγμένο κλινικό όφελος στην προστασία από την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της. Τα δεδομένα αυτά έχουν οδηγήσει στην ομόφωνη άποψη όλων των ανά τον κόσμο γνωμοδοτικών οργανισμών όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ. Κατ' αυτήν την έννοια η χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής κρίνεται απαραίτητη σε όλους τους πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς με πρωταρχικό στόχο την αποφυγή της υποτροπής ενός οξέος καρδιαγγειακού συμβάντος. Ως βασικός στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής προτείνεται η ελάττωση της LDL-χολ, αφενός λόγω της αποδεδειγμένης συσχέτισης των επιπέδων της με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, και αφετέρου διότι παρεμβάσεις που ελαττώνουν την LDL-χολ έχουν οδηγήσει αποδεδειγμένα σε σταθερή βελτίωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

## Στόχοι Υπολιπιδαιμικής Θεραπείας

Διπλά-τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες με χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες, τόσο σε πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης όσο και στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, έχουν καταδείξει το σαφές κλινικό όφελος από την ελάττωση της LDL-χολ.<sup>3</sup> Φαίνεται μάλιστα ότι σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου η χορήγηση υψηλής δοσολογίας ισχυρών στατινών οδηγεί σε περαιτέρω ελάττωση του κινδύνου υποτροπής.<sup>4,5</sup> Η μετα-ανάλυση των Cholesterol Treatment Trialists (CTT) με δεδομένα από συνολικά 170.000 ασθενείς που συμμετείχαν σε 26 τυχαίοποιημένες μελέτες με χορήγηση στατινών, έδειξε ότι ελάττωση της LDL-χολ κατά ~40 mg/dL οδηγεί σε

μείωση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ποσοστό ~20% ανεξάρτητα από τις αρχικές τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων.<sup>6</sup>

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση ασθενών με ΟΣΣ τοποθετούνται σαφώς υπέρ της άμεσης και επιθετικής ελάττωσης των επιπέδων της LDL-χολ στους ασθενείς αυτούς. Η σύσταση είναι να επιτευχθούν επίπεδα LDL-χολ < 70 mg/dL, όπως άλλωστε και σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται πολύ υψηλού κινδύνου) ή στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς τους οποίους η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου τους κατατάσσει στην κατηγορία πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση το μοντέλο πρόβλεψης SCORE. Ειδικότερα σε ασθενείς που εκδηλώνουν ΟΣΣ με αρχικές τιμές (χωρίς θεραπεία) LDL-χολ 70-135 mg/dL συνιστάται η ελάττωση τουλάχιστον κατά 50% από τα αρχικά επίπεδα της LDL-χολ.<sup>7,8</sup> Αυτοί οι στόχοι προτείνεται να επιτευχθούν κατά προτεραιότητα με χορήγηση υψηλής δοσολογίας ισχυρών στατινών, δεδομένου ότι υπάρχει πληθώρα αποδείξεων για την ευεργετική δράση τους στην πρόληψη υποτροπής ενός οξέος καρδιαγγειακού επεισοδίου. Στη μελέτη MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) η χορήγηση 80 mg atorβαστατίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ οδήγησε σε μία μείωση κατά 16% στον κίνδυνο του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία συμβάματα) έναντι εικονικού φαρμάκου σε χρονικό διάστημα 16 εβδομάδων (p=0,048). Αυτό αποτέλεσε ισχυρή ένδειξη ότι η πρώιμη αποτελεσματική δράση των στατινών έχει πιθανώς ιδιαίτερη κλινική σημασία μετά από οξεία στεφανιαία συμβάματα όπου ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός.<sup>9</sup>

Τα ευρήματα της μελέτης MIRACL επιβεβαίωσε και επέκτεινε η μελέτη PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22). Σε αυτή τη μελέτη έγινε σύγκριση της πραβαστατίνης με τη μεγαλύτερης ισχύος atorβαστατίνη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και φάνηκε ότι η χορήγηση 80 mg atorβαστατίνης οδήγησε σε ελάττωση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση του πρωταρχικού τελικού σημείου (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης, επέμβαση επαναγγείωσης και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά 16% συγκριτικά με 40 mg πραβαστατίνης σε χρονικό διάστημα 24 μηνών. Οι ασθενείς που έλαβαν atorβαστατίνη πέτυχαν μέση LDL-χολ = 62 mg/dL έναντι 95 mg/dL με πραβα-

στατίνη 40 mg.<sup>5</sup> Βασιζόμενες στα αποτελέσματα των μελετών MIRACL και PROVE-IT TIMI 22, που αναδεικνύουν την πρώιμη αποτελεσματικότητα της χορήγησης υψηλής δόσης ισχυρής στατίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ, στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση ασθενών με STEMI προτείνεται ως πλέον ενδεδειγμένο φάρμακο η ατορβαστατίνη σε δόση 80 mg ημερησίως.<sup>10</sup>

Μετά από τα νεότερα δεδομένα από την πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) η εξετιμίμη προστίθεται στο θεραπευτικό οπλοστάσιο για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ. Η εξετιμίμη είναι ένα υπολιπιδαιμικό φάρμακο που δρα περιορίζοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο και επάγει την αύξηση των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων. Στη μελέτη IMPROVE-IT 18.144 ασθενείς με ΟΣΣ και επίπεδα LDL-χολ μεταξύ 50-125 mg/dL (ή 50-100 mg/dL εάν ελάμβαναν προηγούμενα υπολιπιδαιμική αγωγή) τυχαιοποιήθηκαν εντός 10 ημερών από το συμβάν σε μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg ημερησίως) ή σε συνδυαστική θεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg ημερησίως) και εξετιμίμη (10 mg ημερησίως). Οι ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική υπολιπιδαιμική θεραπεία εμφάνισαν κατά ~16 mg/dL χαμηλότερα επίπεδα LDL-χολ συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη (53,7 έναντι 69,5 mg/dL). Η συγχορήγηση της εξετιμίμης με στατίνη για περίπου 7 έτη συνοδεύτηκε από μια, αναμενόμενη για τα αρχικά επίπεδα της LDL-χολ, ελάττωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του πρωταρχικού τελικού σημείου της μελέτης κατά 6,4%, ήτοι καρδιαγγειακό θάνατο, οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, επέμβαση επαναϊμάτωσης (≥30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>11</sup> Οι αναλύσεις ασφάλειας που έγιναν στη μελέτη IMPROVE-IT δεν έδειξαν αύξηση στην εμφάνιση των συχνότερων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση στατίνης με την εξετιμίμη και επιβεβαίωσαν το ουδέτερο μεταβολικό προφίλ της εξετιμίμης στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Χαμηλότερα επίπεδα LDL-χολ φαίνεται ότι είναι ασφαλή και συνοδεύονται από περαιτέρω ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου ΟΣΣ. Στις παρούσες συστάσεις αποφασίσθηκε να διατηρηθεί ο στόχος για την LDL-χολ < 70 mg/dL ως πρωταρχικό μέλημα της υπολιπιδαιμικής αγωγής και τουλάχιστον 50% ελάττωση εφόσον η αρχική προ θεραπείας τιμή της LDL-χολ βρίσκεται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα (70-135 mg/dL).<sup>7,8</sup> Τονίζεται επίσης ότι η παρουσία άλλων παθολογικών λιπιδαιμικών παραμέτρων, όπως λ.χ. τα αυ-

ξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης(a) [Lp(a)], αν και έχουν σχετισθεί επιδημιολογικά με εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, δεν αποτελούν στόχο της θεραπείας. Εντούτοις, γενικά επιβάλλουν αυστηρότερη θεραπευτική αντιμετώπιση της LDL-χολ, αν και σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ ήδη υιοθετούνται οι πλέον αυστηροί στόχοι για την LDL-χολ.<sup>12, 13</sup>

## Στατιστικά Δεδομένα από τον Πραγματικό Πληθυσμό

Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα πάνω από 4 εκατομμύρια Ευρωπαίοι καταλήγουν ετησίως λόγω καρδιαγγειακού νοσήματος. Το 42% των θανάτων στους άνδρες και το 51% στις γυναίκες αποδίδεται σε καρδιαγγειακά νοσήματα, καθιστώντας την καρδιαγγειακή νόσο το υπ' αριθμόν ένα αίτιο θανάτου. Από το συνολικό αριθμό θανάτων, ένα ποσοστό περίπου 20% αποδίδεται στη στεφανιαία νόσο. Στον ελληνικό πληθυσμό, όπως αντίστοιχα και στον Ευρωπαϊκό, οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα και από στεφανιαία νόσο εμφανίζουν πτωτική πορεία την τελευταία δεκαετία γεγονός που καταδεικνύει την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην αντιμετώπιση των ΟΣΣ και των άμεσων και θανατηφόρων επιπλοκών τους. Εντούτοις, ο αριθμός των νοσηλείων παραμένει σταθερός.<sup>14</sup>

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από τον Ελληνικό χώρο για την σημασία των διαταραχών των λιπιδίων στα ΟΣΣ. Στη μελέτη ATTICA, που έλαβε χώρα το 2001 σε 1.514 άνδρες και 1.528 γυναίκες κάτοικους του νομού Αττικής ηλικίας > 18 ετών, φάνηκε ότι ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας (οριζόμενη ως ολική χοληστερόλη > 200 mg/dL) ήταν 39,9% για τους άνδρες και 35,2% για τις γυναίκες.<sup>15</sup> Όταν όμως στη μελέτη TARGET αξιολογήθηκε η παρουσία δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν λόγω ΟΣΣ, φάνηκε ότι οι διαταραχές των λιπιδίων συγκαταλέγονται, μαζί με την αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα, ανάμεσα στους συχνότερους παράγοντες κινδύνου στον πληθυσμό αυτών των ασθενών (αρτηριακή υπέρταση 67,0%, δυσλιπιδαιμία 57,4% και κάπνισμα 46,7%).<sup>16</sup> Αντίστοιχα (και με αυξητική τάση συγκριτικά με παλαιότερες καταγραφές) ήταν τα ποσοστά δυσλιπιδαιμίας στους πάσχοντες στη μελέτη HELIOS στην οποία καταγράφηκαν δεδομένα από 1.840 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου από 31 ελληνικά νοσοκομεία.<sup>17</sup> Η μελέτη PHAETHON, η πλέον πρόσφατη μελέτη σε Έλληνες ασθενείς με ΟΣΣ, τοποθετεί την παρουσία δυσλιπιδαιμίας σε ποσοστό 52,5% των πασχόντων.<sup>18</sup>

Οι καταγραφές που αφορούν την επίτευξη των στόχων παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σε πανευρωπαϊκό επίπεδο οι ασθενείς με στεφανιαία

νόσο λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή στη συντριπτική τους πλειονότητα (ποσοστό 86,6%). Φαίνεται εντούτοις, ότι παρά τις δυνατότητες χορήγησης της σύγχρονης αποτελεσματικής και ασφαλούς υπολιπιδαιμικής αγωγής το 79% των ανδρών και το 84% των γυναικών ασθενών βρίσκονται εκτός του στόχου για την LDL-χολ < 70 mg/dL, όπως έχει τεθεί από τις αντίστοιχες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες.<sup>19</sup> Το ποσοστό αυτό είναι αντίστοιχο και στον ελληνικό πληθυσμό, όπως φαίνεται από αναλύσεις της μελέτης TARGET, όπου ποσοστό 18% των ασθενών μετά από ΟΣΣ είχαν LDL-χολ < 70 mg/dL, το πρώτο εξάμηνο μετά το ΟΣΣ.<sup>20</sup> Η ανάλυση των δεδομένων από την πλέον πρόσφατη μελέτη παρατήρησης DYSIS II (Dyslipidemia International Study II) για τον ελληνικό πληθυσμό έδειξε ότι το ποσοστό αυτό δεν έχει βελτιωθεί, με μόλις 17,6% των ασθενών που νοσηλεύθηκαν λόγω ΟΣΣ να πετυχαίνουν το στόχο της LDL-χολ < 70 mg/dL.<sup>21</sup>

## Μετρήσεις Λιπιδαιμικών Παραμέτρων σε Ασθενείς με ΟΣΣ

Οι βασικές λιπιδαιμικές παράμετροι που πρέπει να αξιολογούνται σε ασθενείς με ΟΣΣ συμπεριλαμβάνουν την ολική χοληστερόλη, την LDL-χολ, την HDL-χολ και τα τριγλυκερίδια. Οι ανωτέρω λιπιδαιμικές παράμετροι έχει φανεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης σε πληθυσμιακές - επιδημιολογικές μελέτες. Εντούτοις, θεραπευτικές παρεμβάσεις που επηρεάζουν τις παραμέτρους αυτές δεν έχουν επιδείξει όλες την ίδια αποτελεσματικότητα στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, νεώτεροι δείκτες έχουν συνδεθεί τα τελευταία χρόνια με την εμφάνιση και την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης [λ.χ. Lp(a), λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A<sub>2</sub> (LpPLA<sub>2</sub>)] και φαρμακευτικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των δεικτών αυτών βρίσκονται υπό μελέτη.<sup>22</sup> Τη στιγμή που γράφεται το παρόν κείμενο δεδομένα υπάρχουν μόνο για την ελάττωση της LDL-χολ με συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων και οι συστάσεις αφορούν φαρμακευτικές ουσίες που έχουν επιδείξει τεκμηριωμένο καρδιαγγειακό όφελος.

Η ορθή μέτρηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων έχει προκαθορισμένο χρονικό περιορισμό σε σχέση με τη λήψη τροφής. Τα περισσότερα βιοχημικά εργαστήρια προτείνουν νηστεία 8-10 ωρών πριν από τη μέτρηση προκειμένου να υπάρχει ακρίβεια στα αποτελέσματα. Αυτός ο περιορισμός ισχύει διότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού εμφανίζουν μεγάλη μεταβλητότητα ανάλογα με τη λήψη λίπους με την τροφή. Επειδή στα περισσότερα εργαστήρια η τιμή της LDL-χολ δεν μετράται με άμεση μέθοδο

αλλά υπολογίζεται με βάση την εξίσωση Friedewald, υψηλά επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού οδηγούν σε λανθασμένη εκτίμηση της LDL-χολ.<sup>23</sup>

[Εξίσωση Friedewald: LDL-χολ = Ολική χοληστερόλη - HDL-χολ - 1/5 Τριγλυκεριδίων]

Ωστόσο, σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης είναι πλέον αποδεκτό να προσδιορίζεται η LDL-χολ και σε δείγμα μη νηστείας δεδομένου ότι η διαφορά μεταξύ δείγματος νηστείας και μη νηστείας δεν ξεπερνά τα 8 mg/dL.<sup>24</sup>

Επιπλέον, τα επίπεδα της ολικής και της LDL-χολ εμφανίζουν διακύμανση σε σχέση με την εκδήλωση ΟΣΣ.<sup>25</sup> Έχει φανεί ότι μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χολ εμφανίζουν σημαντική μείωση έως και 15% κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.<sup>26</sup> Το φαινόμενο αυτό μπορεί να έχει σημαντική κλινική επίδραση, δεδομένου ότι μια ψευδώς χαμηλή τιμή LDL-χολ μπορεί να οδηγήσει στην υποεκτίμηση του κινδύνου του ασθενούς και εσφαλμένη επιλογή φαρμακευτικής αγωγής. Σημειώνεται, εντούτοις, ότι το πρώτο 24ωρο από την εκδήλωση του ΟΣΣ οι τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων αντανακλούν τις πραγματικές τιμές των ασθενών και είναι αξιόπιστες για τον καθορισμό της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

**Συστάσεις για μέτρηση λιπιδίων σε ασθενείς με ΟΣΣ:** Σε ασθενείς που νοσηλεύονται με ΟΣΣ είναι σκόπιμο να λαμβάνεται ένα πλήρες λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, LDL-χολ, HDL-χολ, τριγλυκερίδια) κατά το πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Εναλλακτικά επί αδυναμίας μέτρησης στο χρονικό αυτό παράθυρο μπορεί να αξιολογηθεί η τιμή της LDL-χολ που πραγματοποιήθηκε σε τακτικό έλεγχο εντός 6 μηνών προ της εμφάνισης του οξέος επεισοδίου. Η απόσταση της LDL-χολ από το στόχο (< 70 mg/dL ή μείωση κατά τουλάχιστον 50% κατά περίπτωση) είναι σημαντική προκειμένου να γίνει η επιλογή της μακροχρόνιας υπολιπιδαιμικής αγωγής εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή.

## Αποτελεσματικότητα Υπολιπιδαιμικής Αγωγής

Η αθηροσκλήρωση είναι πολυπαραγοντική νόσος. Με αυτό το δεδομένο, η αντιμετώπιση των ασθενών περιλαμβάνει ένα σύνολο ενεργειών για την αντιμετώπιση όλων των τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με το βέλτιστο δυνατό τρόπο. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη συμβουλευτική αγωγή για τις σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής τους που θα εξασφαλίσουν βελτίωση του προσδόκιμου και της ποιότητας ζωής. Η δι-

ακοπή του καπνίσματος, η διατήρηση ιδανικού σωματικού βάρους, η υιοθέτηση υγιεινής διατροφής και η τακτική άσκηση αποτελούν μέτρα με ευνοϊκή επίδραση στην πρόγνωση των ασθενών. Η στοχοθέτηση όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου είναι σημαντική καθώς παρέχει κίνητρα στους ασθενείς και βοηθά στον έγκαιρο εντοπισμό ελλείψεων στη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>27</sup>

Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, τα **υγιεινοδιαιτητικά μέτρα** έχουν σημαντικό ρόλο, αν και η μέγιστη ελάττωση της LDL-χολ που επιτυγχάνεται είναι περιορισμένη. Ένα ποσοστό ελάττωσης της τάξης του 10-20% μπορεί να επιτευχθεί με κατάλληλη υπολιπιδαιμική δίαιτα σε συνδυασμό με απώλεια περιττού σωματικού βάρους και τακτική άσκηση.<sup>28</sup> Εντούτοις, πρέπει να καταστεί σαφές στους ασθενείς ότι η χορήγηση στατίνης μετά από ΟΣΣ είναι απαραίτητη ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της LDL-χολ.<sup>29</sup> Τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα είναι απαραίτητα προκειμένου να βελτιστοποιηθεί το αποτέλεσμα της υπολιπιδαιμικής αγωγής στο πλαίσιο της ολοκληρωμένης αντιμετώπισης όλων των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>30</sup>

## ΚΑΝΟΝΑΣ ΤΟΥ 6% ΓΙΑ ΤΙΣ ΣΤΑΤΙΝΕΣ – ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οι στατίνες είναι τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα με τη μεγαλύτερη τεκμηρίωση όσον αφορά το καρδιαγγειακό όφελος από τη χορήγηση τους σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Σήμερα υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης πολλών διαφορετικών στατινών σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα που ταιριάζουν στο προφίλ του κάθε ασθενή. Αν και ισχυρά υπολιπιδαιμικά φάρμακα, οι στατίνες εμφανίζουν εγγενείς περιορισμούς ως προς την επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων για την LDL-χολ. Συγκεκριμένα, η κάθε στατίνη επιτυγχάνει το μέγιστο αποτέλεσμα στην αρχική της δόση και κάθε περαιτέρω διπλασιασμός της δόσης δύναται να επιφέρει μια επιπλέον ελάττωση της τιμής της LDL-χολ ορού σε ποσοστό περίπου 6% της αρχικής τιμής.<sup>31</sup> Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες μπορεί να παρουσιάζουν αύξηση των τιμών της LDL-χολ μετά από μια περίοδο καλής ρύθμισης παρά την ορθή λήψη της φαρμακευτικής αγωγής. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και τονίζει τη σημασία της διαχρονικής παρακολούθησης των επιπέδων της LDL-χολ.<sup>32</sup>

Μια παράμετρος που παίζει ρόλο στην περιορισμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με στατίνη είναι ότι όταν περιορίζεται φαρμακευτικά η βιοσύνθεση της χοληστερόλης λόγω αναστολής του ενζύμου HMGCoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-

coenzyme A) αναγωγάση ο ανθρώπινος οργανισμός αυξάνει με αντιρροπιστικό μηχανισμό την απορρόφηση χοληστερόλης από το έντερο. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να περιοριστεί με τη συχορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο (ιοντοανταλλακτικές ρητίνες, εζετιμίμπη). Πράγματι, η συχορήγηση στατίνης με εζετιμίμπη, έναν αναστολέα της πρωτεΐνης NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) που επάγει την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο, οδηγεί σε περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων της LDL-χολ σε ποσοστό 15-20% περίπου και στο αντίστοιχο κλινικό όφελος για υποτροπή καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Εκτός από την πεπερασμένη αποτελεσματικότητα των στατινών στην επίτευξη των επιπέδων στόχων για την LDL-χολ υπάρχουν και άλλες παράμετροι που περιορίζουν τη χρήση των φαρμάκων αυτών. Η ύπαρξη ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας αποτελεί σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση της μέγιστης δόσης κάποιων στατινών. Γενικά, σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια προτιμώνται στατίνες που έχουν ηπατική οδό μεταβολισμού, όπως λ.χ. ατορβαστατίνη, πιταβαστατίνη και φλουβαστατίνη. Άλλες **αντενδείξεις** για τη χορήγηση αγωγής με στατίνη είναι η ενεργός ηπατική νόσος και η υποκείμενη μυϊκή νόσος. Επιπλέον, αλληλεπιδράσεις με άλλες φαρμακευτικές ουσίες που συχνά λαμβάνουν ασθενείς με στεφανιαία νόσο (π.χ. αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αμιωδαρόνη, δακτυλίτιδα) μπορεί να περιορίσουν τη δόση και την αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης στατίνης.<sup>33,34</sup>

Παράλληλα, η εμφάνιση **ανεπιθύμητων ενεργειών** από τη χορήγηση στατινών δύναται να περιορίσει τη μακροχρόνια συμμόρφωση των ασθενών. Πολλές από τις ανεπιθύμητες επιδράσεις των στατινών είναι δόσοεξαρτώμενες και καθίστανται εμφανείς μετά από μακρύ χρονικό διάστημα θεραπείας, οπότε είναι πιθανό να διαλάβουν της προσοχής του ιατρού.<sup>35</sup> Ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη στατινών είναι σημαντικό να επισημαίνονται και να μην οδηγούν στη διακοπή της θεραπείας, δεδομένου ότι τα οφέλη της θεραπείας με στατίνη σε ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι οι ασθενείς με ΟΣΣ, συνήθως υπερβαίνουν το αντίβαρο της εμφάνισης ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών, λ.χ. ήπιων μυαλγιών. Εντούτοις, αρκετοί ασθενείς δεν δύναται να λάβουν ισχυρές στατίνες στη μέγιστη δόση, με αποτέλεσμα τη μη επίτευξη των τιμών-στόχων για την LDL-χολ σε μακροπρόθεσμο επίπεδο.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το μυϊκό ιστό αποτελεί τη συνθετέτερη επιπλοκή από χορήγηση στατινών. Η επίπτωση αυτής της κατάστασης είχε υποτιμηθεί στις αρχικές μελέτες με στατί-

νες, πλέον όμως έχει καταστεί σαφές ότι πρόκειται για ανεπιθύμητη ενέργεια που η εμφάνιση της κυμαίνεται σε ποσοστά 5-10% ανάλογα με τον ορισμό. Με εξαίρεση σοβαρές περιπτώσεις μυοπάθειας ή τη ραβδομυόλυση που είναι σχετικά σπάνιες καταστάσεις είναι σημαντικό να γίνεται απόπειρα διατήρησης της στατίνης έστω και σε χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα ιδιαίτερα σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σε περιπτώσεις δυσανεξίας στις στατίνες είναι απαραίτητο να λαμβάνεται προσεκτικό ιστορικό από τον ασθενή προκειμένου να καθοριστεί σταθερή και σαφής συσχέτιση των συμπτωμάτων, συνήθως από το μυϊκό ιστό, με τη χορήγηση της στατίνης. Άλλα αίτια μυοπάθειας είναι απαραίτητο να αποκλεισθούν (υποθυρεοειδισμός, έλλειψη βιταμίνης D, πρόσφατη σωματική καταπόνηση κ.λ.π.) καθώς και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες που ελαττώνουν τον ουδό εκδήλωσης μυοπάθειας από στατίνες.<sup>36</sup> Σε μια πρόσφατη δημοσίευσή της, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης περιγράφει έναν αλγόριθμο αντιμετώπισης ασθενών που εμφανίζουν μυοπάθεια από στατίνες. Βασικά στοιχεία στην αντιμετώπιση των ασθενών αποτελούν διάφορα δοσολογικά σχήματα διαλείπουσας χορήγησης ισχυρής στατίνης σε μικρότερη δόση ώστε να γίνει καλύτερα ανεκτό το φάρμακο και συνδυαστική θεραπεία με εξετιμίμπη που έχει ουδέτερη επίδραση στο μυϊκό ιστό και ενισχύει την αποτελεσματικότητα της χαμηλότερης δοσολογίας στατίνης.<sup>37</sup>

Η εξετιμίμπη είναι ένα υπολιπιδαιμικό φάρμακο το οποίο είναι καλά ανεκτό, καθώς δεν εμφανίζει συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν τον ασθενή σε διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, έχει φανερό ότι η συγχορήγηση εξετιμίμπης με στατίνη δεν οδηγεί σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τις στατίνες και έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων της LDL-χολ κατά ποσοστό 15-20% με αντίστοιχο κλινικό όφελος για τους ασθενείς με ιστορικό ΟΣΣ. Δεν είναι συχνά τα περιστατικά στα οποία χορηγείται ως μονοθεραπεία εξετιμίμπη (απόλυτη δυσανεξία σε οποιαδήποτε δόση στατίνης), εντούτοις, η αναγκαιότητα χορήγησης συνδυαστικής αγωγής στατίνης με εξετιμίμπη καθίσταται συχνή λόγω των περιορισμών της μονοθεραπείας με στατίνες που αναφέρθηκαν παραπάνω.

#### ΥΠΟ-ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΣΣ

Ιδιαίτερη αντιμετώπιση απαιτείται σε υπο-ομάδες ασθενών με ΟΣΣ όπως είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι πάσχοντες από χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και οι ασθενείς με διάφορες μορφές κληρονομούμενης διαταραχής του μεταβολισμού των λιπιδίων. Όσον αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς >75 ετών, αν και πρόκειται για ασθενείς αυξημένου καρδιαγ-

γειακού κινδύνου, εντούτοις, συχνά οι μεγάλες δόσεις στατίνης δεν είναι ανεκτές ή δεν προτείνονται από το θεράποντα ιατρό λόγω συννοσηροτήτων ή αλληλεπιδράσεων με τη φαρμακευτική αγωγή. Σε πολλές περιπτώσεις κρίνεται σκόπιμη η συνδυαστική θεραπεία με χαμηλότερες δόσεις στατίνης και εξετιμίμπη ώστε να προσεγγισθεί κατά το δυνατό ο στόχος για την LDL-χολ με ασφάλεια.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ η χορήγηση στατινών παρουσιάζει περιορισμούς κυρίως με στατίνες που έχουν νεφρική οδό κάθαρσης. Προτιμότερη σε αυτόν τον πληθυσμό είναι η χορήγηση στατινών που αποβάλλονται από τους νεφρούς σε μικρότερο ποσοστό, όπως η ατορβαστατίνη, η πιταβαστατίνη και η φλουβαστατίνη. Η επίτευξη του στόχου με ασφάλεια απαιτεί συχνά χορήγηση συνδυαστικής αγωγής.

Ασθενείς με κληρονομούμενες μορφές δυσλιπιδαιμίας βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και χρήζουν κατά κανόνα φαρμακευτικής παρέμβασης από μικρή ηλικία. Ιδιαίτερα οι πάσχοντες από ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, κατάσταση που απαντάται αρκετά συχνά στο γενικό πληθυσμό και αποτελεί παράγοντα κινδύνου πρώιμης εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, έχουν πολύ αυξημένα επίπεδα LDL-χολ που απαιτούν χορήγηση ισχυρής υπολιπιδαιμικής αγωγής. Η πάθηση αυτή είναι συχνή σε νέας ηλικίας άτομα που εμφανίζουν ΟΣΣ και υπάρχει εξ ορισμού δυσκολία επίτευξης του στόχου για την LDL-χολ.<sup>38</sup> Συνδυαστική θεραπεία ισχυρής στατίνης με εξετιμίμπη είναι ο κανόνας προκειμένου να προσεγγισθεί ο στόχος. Τα νεώτερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, οι αναστολείς της PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) έχουν δείξει αποτελεσματικότητα ως προσθήκη στην υπολιπιδαιμική αγωγή στους ασθενείς αυτούς και εκκρεμεί η τεκμηρίωση του κλινικού οφέλους.<sup>39</sup>

## Θεραπευτικός Αλγόριθμος Αντιμετώπισης της Δυσλιπιδαιμίας σε Ασθενείς με ΟΣΣ

Όσον αφορά τις συστάσεις για τη μέτρηση των λιπιδίων σε ασθενείς που νοσηλεύονται με ΟΣΣ βλ. ανωτέρω. Σε ασθενείς που **ήδη λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή** και εκδηλώνουν ΟΣΣ θα πρέπει να γίνεται άμεση εντατικοποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής με χορήγηση ισχυρής δυναμικότητας στατίνης σε μέγιστη δόση (λ.χ. ατορβαστατίνη 40-80 mg/ημέρα ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg/ημέρα, Πίνακας 1)<sup>40</sup> ή συνδυασμού στατίνης με εξετιμίμπη με την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Εφόσον η LDL-χολ εντός του πρώτου 24ώρου νο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ισχύς-δυναμικότητα διαθέσιμων στατινών		
ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΥΨΗΛΗΣ ΙΣΧΥΟΣ	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΙΣΧΥΟΣ	ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΙΣΧΥΟΣ
Ημερήσια δόση που ελατώνει κατά μέσο όρο την LDL-χολ κατά $\geq 50\%$ περίπου	Ημερήσια δόση που ελατώνει κατά μέσο όρο την LDL-χολ κατά 30 έως $<50\%$ περίπου	Ημερήσια δόση που ελατώνει κατά μέσο όρο την LDL-χολ κατά $<30\%$ περίπου
Ατορβαστατίνη 40-80 mg Ροσουβαστατίνη 20-40 mg	Ατορβαστατίνη 10-20 mg Λοβαστατίνη 40 mg Πιπαστατίνη 2-4 mg Πραβαστατίνη 40-80mg Ροσουβαστατίνη 5-10 mg Σιμβαστατίνη 20-40 mg Φλουβαστατίνη XL 80 mg	Λοβαστατίνη 20 mg Πιπαστατίνη 1 mg Πραβαστατίνη 10-20 mg Σιμβαστατίνη 10 mg

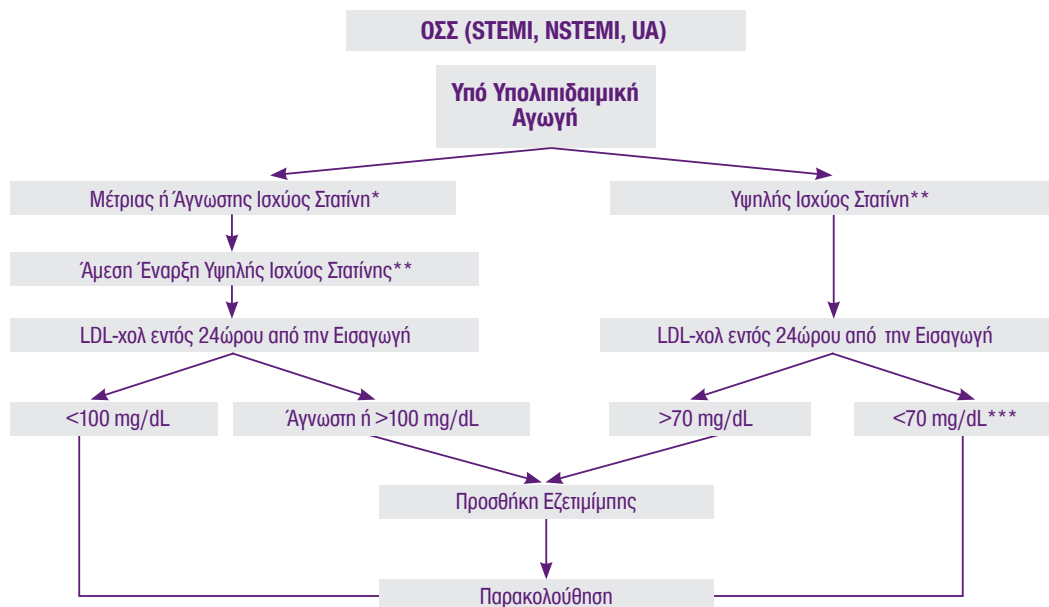
(Προσαρμογή από Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2902)<sup>40</sup>

σπλησίας βρίσκεται σε επίπεδα  $> 100$  mg/dL παρά την προηγούμενη λήψη μέτριας ή άγνωστης ισχύος υπολιπιδαιμικής αγωγής σκόπιμος είναι ο συνδυασμός υψηλής δυναμικότητας στατινής με εξετιμίμμη, δεδομένου ότι δεν προβλέπεται να επιτευχθεί ο στόχος για την LDL-χολ  $<70$  mg/dL με μεγιστοποίηση της δόσης της υψηλής δυναμικότητας στατινής μόνο, λόγω των προαναφερθέντων περιορισμών. Αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη υψηλής ισχύος αγωγή με στατίνη και η LDL-χολ είναι μεγαλύτερη από 70 mg/dL κρίνεται απαραίτητη η προσθήκη εξετιμίμμης. Σε περίπτωση που η LDL-χολ είναι  $<70$  mg/dL ο

ασθενής θα πρέπει να τεθεί σε παρακολούθηση με εντατική αντιμετώπιση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου ή μπορεί να είναι υποψήφιος για εντατικοποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής με συνδυασμό θεραπειών (Εικόνα 1).

Σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι η εκάστοτε υπολιπιδαιμική θεραπεία επιφέρει μια σχετικά προβλέψιμη ποσοστιαία ελάττωση της LDL-χολ, γεγονός που σημαίνει ότι η απόλυτη ελάττωση, και κατ'επέκταση το αναμενόμενο κλινικό όφελος, εξαρτώνται από την αρχική τιμή της LDL-χολ. Ασθενείς με χαμηλές αρχικές τιμές LDL-χολ αναμένεται να εμφανίζουν μικρότερες απόλυτες τιμές περαιτέρω μείωσής της με την τιτλοποίηση της αγωγής με αποτέλεσμα μικρότερη προστασία από την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παραδείγματος χάριν, η χορήγηση μέτριας ισχύος υπολιπιδαιμικής θεραπείας που επιφέρει ελάττωση της LDL-χολ κατά 25% σε έναν ασθενή με αρχική τιμή LDL-χολ 160 mg/dL θα οδηγήσει σε μια ελάττωση της LDL-χολ κατά 40 mg/dL, που βάσει της CTT μετα-ανάλυσης θα επιφέρει ένα αντίστοιχο κλινικό όφελος ελάττωσης του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου της τάξης του 20%. Ίδιας ισχύος υπολιπιδαιμική θεραπεία αν χορηγηθεί σε ασθενή με αρχική τιμή LDL-χολ 90 mg/dL θα επιφέρει απόλυτη ελάττωση της LDL-χολ κατά περίπου 22 mg/dL και την αντίστοιχη ελάττωση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου κατά περί-

**Εικόνα 1:** Θεραπευτικός αλγόριθμος ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή πριν το συμβάν. ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο  
\* Βλέπε Πίνακα 1, \*\*Ατορβαστατίνη 40-80 mg, Ροσουβαστατίνη 20-40 mg, \*\*\*Ασθενείς με ΟΣΣ παρά τη λήψη υψηλής ισχύος στατινής και LDL-χολ  $< 70$  mg/dL είναι υποψήφιοι για περαιτέρω ενίσχυση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας με συνδυαστική αγωγή.



που 11%, δηλαδή σχεδόν το μισό σε σύγκριση με τον προηγούμενο ασθενή.<sup>41</sup>

Εφόσον οι ασθενείς **δεν έχουν λάβει στο παρελθόν υπολιπιδαιμική αγωγή** θα πρέπει να γίνει άμεση έναρξη υψηλής ισχύος στατίνης ή συνδυασμού στατίνης με εζετιμίμη με την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Αρχική τιμή LDL-χολ >150 mg/dL επιβάλλει την έναρξη συνδυαστικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνη και εζετιμίμη

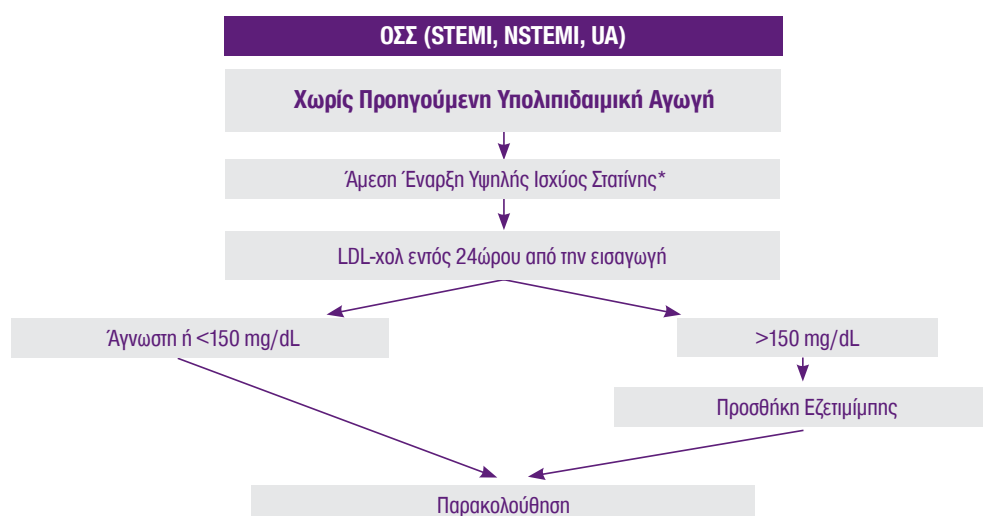
προκειμένου να προσεγγισθεί ο στόχος (**Εικόνα 2**). Η μέτρηση της LDL-χολ θα πρέπει να επαναληφθεί 4-6 εβδομάδες μετά από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι έχει επιτευχθεί ο στόχος, και αν όχι να γίνουν κατάλληλες τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή.

Σε περίπτωση που δεν καταστεί εφικτή η μέτρηση των βασικών λιπιδαιμικών παραμέτρων κατά την εισαγωγή του ασθενούς θα πρέπει αρχικά να

**Εικόνα 2:** Θεραπευτικός αλγόριθμος ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι δεν ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή πριν το συμβάν.

ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο,

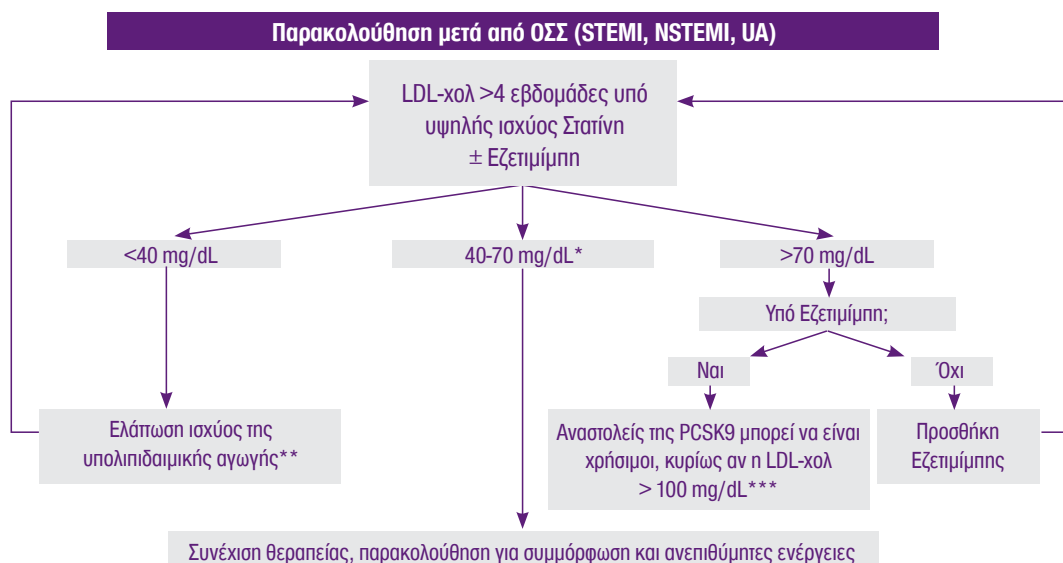
\*Αταρβαστατίνη 40-80 mg, Ροσουβαστατίνη 20-40 mg



**Εικόνα 3:** Παρακολούθηση ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, \* Εφόσον η αρχική LDL-χολ πριν από τη χορήγηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι 70-135 mg/dL συνιστάται ελάττωση από την αρχική τιμή κατά τουλάχιστον 50%, \*\* Κατά προτίμηση διατήρηση της υψηλής ισχύος στατίνης,

\*\*\* Ανάλογα με τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών FOURIER και ODYSSEY OUTCOMES





ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Ισχύς-δυναμικότητα διαθέσιμων επιλογών υπολιπιδαιμικής αγωγής σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό (συμπεριλαμβάνονται φάρμακα με αποδεδειγμένη ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο)			
Πολύ υψηλής ισχύος υπολιπιδαιμική αγωγή (ελάττωση LDL-χολ κατά >60% περίπου)	Υψηλής ισχύος υπολιπιδαιμική αγωγή (ελάττωση LDL-χολ κατά 50 - 60% περίπου)	Μέτριας ισχύος υπολιπιδαιμική αγωγή (ελάττωση LDL-χολ κατά 30 - 49% περίπου)	Χαμηλής ισχύος υπολιπιδαιμική αγωγή (ελάττωση LDL-χολ κατά <30% περίπου)
Ατορβαστατίνη 40-80 mg + Εζετιμίμη 10 mg	Ατορβαστατίνη 40-80 mg Ροσουβαστατίνη 20-40 mg	Ατορβαστατίνη 10-20 mg Λοβαστατίνη 40 mg Πιπαστατίνη 2-4 mg Πραβαστατίνη 40 mg Ροσουβαστατίνη 5-10 mg Σιμβαστατίνη 20-40 mg Φλουβαστατίνη XL 80 mg Λοβαστατίνη 20 mg + Εζετιμίμη 10 mg Πιπαστατίνη 1 mg + Εζετιμίμη 10 mg Πραβαστατίνη 20 mg + Εζετιμίμη 10 mg Σιμβαστατίνη 10 mg + Εζετιμίμη 10 mg	Λοβαστατίνη 10-20 mg Πραβαστατίνη 1 mg Πραβαστατίνη 10-20 mg Σιμβαστατίνη 10 mg Εζετιμίμη 10 mg

Προσαρμογή από Masana L, et al. *Atherosclerosis*. 2015;240:162<sup>47</sup>

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Καταστάσεις που μπορεί να προτιμηθεί συνδυαστική υπολιπιδαιμική αγωγή με εζετιμίμη και χαμηλή αρχική δοσολογία στατίνης
Υποκείμενη μυοπάθεια
Ιστορικό δυσανεξίας σε στατίνες
Ηλικιωμένοι ασθενείς
Χρόνια νεφρική νόσος (προτίμηση στατινών με καθ' υπερκοίη ηπατική οδό κάθαρσης)
Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης

χορηγείται υψηλής δυναμικότητας στατίνη στη μέγιστη δόση (λ.χ. ατορβαστατίνη 40-80 mg/ημέρα ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg/ημέρα). Αν ο ασθενής εμφανίζει γνωστή αντένδειξη για λήψη μέγιστης δόσης ισχυρής στατίνης ή έχει ατομικό ιστορικό δυσανεξίας στις στατίνες τότε κρίνεται σκόπιμο να χορηγηθεί η μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης σε συν-

δυασμό με εζετιμίμη, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή ελάττωση των επιπέδων της LDL-χολ σε σύντομο χρονικό διάστημα με ασφαλή τρόπο. Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα αυτής της «τυφλής» αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με ΟΣΣ είναι απαραίτητο να μετρηθούν τα επίπεδα της LDL-χολ περίπου 4-6 εβδομάδες μετά τη νοσηλεία για το συμβάν και να λάβουν χώρα οι κατάλληλες τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή (**Εικόνα 3**).

Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε διαδερμική επεμβατική αντιμετώπιση κατά την οξεία φάση του ΟΣΣ υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση αυξημένης αρχικής δοσολογίας στατινών (δόση φόρτισης) επιφέρει ευνοϊκά αποτελέσματα στην ενδοθηλιακή λειτουργία,<sup>42</sup> τη στεφανιαία ροή και τη μικροκυκλοφορία,<sup>43</sup> προστατεύει τη νεφρική λειτουργία από την επίδραση του χορηγούμενου σκιαγραφικού,<sup>44</sup> ελαττώνει την έκταση της εμφραγματικής περιοχής<sup>45</sup> και ενδεχομένως βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών. Εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις, προτείνεται αρχική φόρτιση με στατίνη (ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατική αντιμετώπιση είτε πρωτογενώς είτε σε δεύτερο χρόνο.<sup>46</sup>

Οι συστάσεις για χορήγηση υψηλής δυναμικότητας στατίνης σε μεγάλες δόσεις ισχύουν σε γενικές γραμμές για την πλειονότητα των ασθενών με ΟΣΣ που προβλέπεται να πετύχουν το στόχο με την προσέγγιση αυτή. Σημειώνεται, εντούτοις, ότι πολλές φορές είναι επιθυμητό να δοθεί αρχικά χαμηλότερη δόση στατίνης για την αποφυγή ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην περίπτωση αυτή προτείνεται η χορήγηση υψηλής δυναμικότητας υπολιπιδαιμικής αγωγής με τη μορφή της συνδυαστικής θεραπείας με εζετιμίμη, ώστε να αποφευχθεί η εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών από την υψη-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Παραδείγματα Περιστατικών
Ασθενής που εμφανίζει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) ενώ λαμβάνει ήδη τακτικά ατορβαστατίνη 20 mg και έχει LDL-χολ = 112 mg/dL. Ο ασθενής πρέπει να τεθεί σε συνδυαστική θεραπεία μέγιστης ανεκτής δόσης ατορβαστατίνης και εζετιμίμης διότι δεν προβλέπεται να πετύχει το στόχο για την LDL-χολ < 70 mg/dL με μονοθεραπεία με στατίνη (π.χ. ατορβαστατίνη σε δόση 40-80 mg).
Ασθενής χωρίς γνωστό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας εμφανίζει ΟΣΣ. Αρχική τιμή LDL-χολ = 145 mg/dL. Ο ασθενής προβλέπεται να πετύχει επίπεδα LDL-χολ < 70 mg/dL με υψηλή δόση στατίνης (ατορβαστατίνη 40-80 mg ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg).
Ασθενής που δεν λαμβάνει υπολιπιδαιμική αγωγή, με LDL-χολ = 120 mg/dL, εμφανίζει ΟΣΣ. Ο στόχος για την υπολιπιδαιμική θεραπεία είναι LDL-χολ ~ 60 mg/dL, δηλαδή ελάττωση από την αρχική τιμή της LDL-χολ κατά τουλάχιστον 50%, επειδή ο ασθενής κατά την εκδήλωση του ΟΣΣ έχει επίπεδα LDL-χολ μεταξύ 70 και 135 mg/dL. Ο στόχος αυτός μπορεί να επιτευχθεί με μονοθεραπεία ροσουβαστατίνης 20-40 mg ή ατορβαστατίνης 40-80 mg.
Ασθενής με ετερόζυγο οικογενή υπερκοηστερολαιμία και επίπεδα LDL-χολ = 130 mg/dL 6 εβδομάδες μετά το ΟΣΣ παρά τη λήψη συνδυασμού ατορβαστατίνης 80 mg ή ροσουβαστατίνης 40 mg (μέγιστη δόση) και εζετιμίμης 10 mg. Ο ασθενής είναι υποψήφιος για συνδυαστική θεραπεία με χορήγηση αναστολέα PCSK9.

λή δόση στατίνης χωρίς να στερηθεί ο ασθενής την επιθυμητή μέγιστη υπολιπιδαιμική δράση (**Πίνακες 2 και 3**).<sup>47</sup>

Ένα ποσοστό ασθενών δεν είναι εφικτό να πετύχουν τους στόχους για την LDL-χολ παρά την υιοθέτηση των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και τη λήψη της μέγιστης ανεκτής υπολιπιδαιμικής αγωγής με συνδυασμό στατίνης και εξετιμίμπης. Αυτό μπορεί να συμβεί σε περιπτώσεις πολύ αυξημένης αρχικής τιμής της LDL-χολ ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από την αγωγή που περιορίζουν τη χορήγηση της μέγιστης δόσης της στατίνης. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι χρήσιμη η χορήγηση μιας νέας τάξης υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, των αναστολέων της PCSK9. Η PCSK9 παίζει σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση των υποδοχέων της LDL-χολ της επιφάνειας των ηπατοκυττάρων και αυξημένα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης σχετίζονται με υπερχοληστερολαιμία και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>48</sup> Η επίδραση του ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της PCSK9 εβολουκούμαμπης (evolocumab) στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα αξιολογείται στη μελέτη FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Η μελέτη αυτή έχει ως στόχο να καταγράψει 1.630 καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύνολο 27.564 ασθενών με καρδιαγγειακή νόσου που ήδη λαμβάνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης.<sup>49</sup> Αντίστοιχα, η μελέτη ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) πρόκειται να αξιολογήσει την επίδραση του αναστολέα της PCSK9 αλιροκουμάμπης (alirocumab) στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε 18.000 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν με ΟΣΣ και παράλληλα ελάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης.<sup>50</sup> Τα αποτελέσματα των μελετών FOURIER και ODYSSEY OUTCOMES αναμένονται το 2017 και πιθανώς θα επηρεάσουν προς το θετικότερο τη δυνατότητα αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που αδυνατούν να πετύχουν τους στόχους με τη σύγχρονη υπολιπιδαιμική θεραπεία.<sup>51</sup>

Ενδεικτικά παραδείγματα βέλτιστου χειρισμού των ασθενών αναγράφονται στον **Πίνακα 4**.

## Μακροχρόνια Παρακολούθηση των Ασθενών (Follow-up)

Μέτρηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων θα πρέπει να επαναληφθεί 4-6 εβδομάδες μετά από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο προκειμένου

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Οδηγίες για ασθενείς μετά από νοσηλεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο**

<b>ΚΑΠΝΙΣΜΑ</b>	Η διακοπή του καπνίσματος είναι απαραίτητη. Είναι ευκολότερο, πλέον, να απαλλαγείτε από αυτή την επικίνδυνη συνήθεια. Ζητήστε οδηγίες από το γιατρό σας ώστε να σας βοηθήσει στη διακοπή του καπνίσματος.
<b>ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ</b>	Ο καρδιολόγος θα σας κατευθύνει για την επανένταξη σε πλήρη σωματική δραστηριότητα. Εφόσον αυτό κριθεί ασφαλές, αρκούν 30 λεπτά αερόβιας άσκησης πέντε φορές την εβδομάδα.
<b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ</b>	Η κατάλληλη διατροφή σε συνδυασμό με τη σωματική δραστηριότητα μπορούν να βοηθήσουν στο να πετύχετε φυσιολογικό σωματικό βάρος και στην αποφυγή της παχυσαρκίας. Στόχος είναι η διατήρηση του δείκτη μάζας σώματος ( <b>ΔΜΣ</b> ) < 25 kg/m <sup>2</sup> και της περιφέρειας μέσης < 102 cm στους άνδρες και < 88 cm στις γυναίκες.
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ</b>	<b>Μη διακόπτετε τα φάρμακά σας</b> (αντιαιμοπεταλιακά, υπολιπιδαιμικά, αντιυπερτασικά, αντιδιαβητικά κλπ) χωρίς τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντος γιατρού.
<b>ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ</b>	Η αρτηριακή σας πίεση πρέπει να είναι <b>κάτω από 140/90 mmHg</b> [αλλά η συστολική (η «μεγάλη») να μην πέφτει κάτω από 110 mmHg]. Αποφύγετε την κατανάλωση αλάτος, τη μεγάλη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και φροντίστε να έχετε φυσιολογικό σωματικό βάρος. Η κατάλληλη αντιυπερτασική θεραπεία (με ένα ή περισσότερα φάρμακα) θα σας βοηθήσει να πετύχετε φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Ακολουθήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.
<b>ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ</b>	Οι τιμές των λιπιδίων θα πρέπει να ελεγχθούν με εξέταση αίματος περίπου 4-6 εβδομάδες μετά από τη νοσηλεία για το οξύ καρδιακό επεισόδιο και να ακολουθήσει επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό. <b>Η LDL-(«κακή»)-χοληστερόλη σας πρέπει να είναι σταθερά κάτω από 70 mg/dL.</b> Προσαρμόστε τη διατροφή σας και φροντίστε να διατηρείτε φυσιολογικό σωματικό βάρος. Η κατάλληλη υπολιπιδαιμική θεραπεία (με ένα ή περισσότερα φάρμακα) θα σας βοηθήσει να πετύχετε την τιμή-στόχο. Μη διακόπτετε την υπολιπιδαιμική αγωγή όταν επιτευχθεί ο στόχος διότι αυτό θα οδηγήσει ξανά σε αύξηση της χοληστερόλης - Ακολουθήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.
<b>ΣΑΚΧΑΡΟ</b>	Σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) ο στόχος για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ( <b>HbA1c</b> ) είναι <b>περίπου 7%</b> χωρίς επεισόδια υπογλυκαιμίας. Η κατάλληλη διατροφή και η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα αντιδιαβητικά φάρμακα, μπορούν να βοηθήσουν στην επίτευξη αυτού του στόχου. Ακολουθήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.
<b>ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΤΗ ΓΡΙΠΗ</b>	Συνιστάται να γίνεται κάθε χρόνο αντιγριπικός εμβολιασμός

να εξασφαλισθεί ότι έχει επιτευχθεί ο στόχος για την LDL-χολ, και αν όχι να γίνουν κατάλληλες τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή. Εφόσον επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος για την LDL-χολ αρκεί αρχικά επανέλεγχος στο 6μηνο και εν συνεχεία τακτικός (συνήθως ανά 6μηνο) έλεγχος των επιπέδων της LDL-χολ προκειμένου να εξασφαλισθεί η συμμόρφωση του ασθενούς στα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και στη φαρμακευτική αγωγή και να εντοπισθούν ενδεχόμενες ανεπιθύμητες επιδράσεις της υπολιπιδαιμικής θεραπείας σε βιοχημικές παραμέ-

τρος. Βασισμένοι στα αποτελέσματα της μελέτης IMPROVE-IT, επίπεδα LDL-χολ χαμηλότερα των 70 mg/dL επιφέρουν καρδιαγγειακό όφελος για ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ΟΣΣ χωρίς να διακυβεύεται η ασφάλεια των ασθενών από αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρότι χαμηλά επίπεδα LDL-χολ δεν έδειξαν κάποιες βλαπτικές επιδράσεις, εντούτοις, *αν τα επίπεδα της LDL-χολ των ασθενών βρίσκονται σταθερά κάτω από 40 mg/dL* προτείνεται να γίνουν οι αντίστοιχες τροποποιήσεις στην υπολιπιδαιμική αγωγή προκειμένου αυτά να παραμείνουν μεταξύ 40 και 70 mg/dL.<sup>40</sup> Αυτή η σύσταση γίνεται δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία από μεγάλο πληθυσμό ασθενών με μακρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης σχετικά με την πιθανή βλαπτική επίδραση πολύ χαμηλών επιπέδων της LDL-χολ (**Εικόνα 3**).

Εκτός από την αξιολόγηση των επιπέδων της LDL-χολ, η τακτική επανεξέταση του ασθενούς έχει ως στόχο την αξιολόγηση της επίτευξης των υπόλοιπων στόχων για ρύθμιση κατά το βέλτιστο δυνατό των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και τον εντοπισμό επιπλοκών από τη νόσο καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορηγούμενη υπολιπιδαιμική αγωγή. Η μακροχρόνια συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση των ασθενών και ο έγκαιρος εντοπισμός ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να οδηγήσει σε κατάλληλες τροποποιήσεις που θα εξασφαλίσουν την ασφάλεια της αγωγής και την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών.

Για το σκοπό αυτό κρίνεται χρήσιμο να εφαρμόζονται στρατηγικές που θα εξασφαλίζουν τη συμμόρφωση των ασθενών για την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, τόσο στη λήψη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων όσο και στη σωστή λήψη της φαρμακευτικής αγωγής. Προτείνεται το σύνολο των οδηγιών που λαμβάνει ο ασθενής κατά την έξοδο από το νοσοκομείο να δίνεται σε έντυπο μορφή με απλό και εύληπτο τρόπο για τους ασθενείς. Ένα προτεινόμενο έντυπο (**Πίνακας 5**) με απλοποιημένες οδηγίες για τους ασθενείς που έχουν νοσηλευθεί λόγω ΟΣΣ επισυνάπτεται στο παρόν έγγραφο. Οι οδηγίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν ενημέρωση για την παρακολούθηση των στόχων με τακτικό χρονοδιάγραμμα, τη σημασία της χορηγούμενης αγωγής και για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες ώστε να γίνουν έγκαιρα οι απαραίτητες ρυθμίσεις. Ο ασθενής είναι σκόπιμο να συνδέεται με το θεράποντα ιατρό εντός ή εκτός του νοσοκομείου το συντομότερο δυνατό μετά το εξιτήριο ώστε να υπάρχει η κατάλληλη καθοδήγηση και μέγιστη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υποτροπών.

## Επίλογος

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ένα μελλοντικό επεισόδιο και η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας τόσο με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα όσο και με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Οι εύληπτες και πρακτικές συστάσεις για την αντιμετώπιση των διαταραχών των λιπιδίων σε αυτούς τους ασθενείς διευκολύνουν την επίτευξη των στόχων η οποία επί του παρόντος δεν είναι ικανοποιητική. Τέλος, τονίζεται η σημασία της συνολικής αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου για την πρόληψη μελλοντικών υποτροπών στεφανιαίων συμβάντων.

## Βιβλιογραφία

1. Elisaf M, Pitsavos Chr, Liberopoulos Ev, Tziomalos K, Athyros V. Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. *Hellenic Journal of Atherosclerosis*. 2014;5:151–163.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with MI in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937–52.
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. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286:533–535.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEngl J Med*. 2004;350:1495–1504.
6. 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;376:1670-81.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J PrevCardiol*. 2016.pii: 2047487316653709. [Epub ahead of print].
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016

- ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 27. pii: ehw272 [Epub ahead of print].
9. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
  10. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
  11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
  12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
  13. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92-125.
  14. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35:2950-9.
  15. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, et al. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol*. 2009;50:388-95.
  16. Andrikopoulos G, Tzeis S, Mantas I, et al. Epidemiological characteristics and in-hospital management of acute coronary syndrome patients in Greece: results from the TARGET study. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53:33-40.
  17. Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELLENIC Infarction Observation Study. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48:325-34.
  18. Andrikopoulos G, Terentes-Printzios D, Tzeis S, et al. Epidemiological characteristics, management and early outcomes of acute coronary syndromes in Greece: The PHAETHON study. *Hellenic J Cardiol*. 2016. pii: S1109-9666(16)30074-4. doi: 10.1016/j.hjc.2016.06.003. [Epub ahead of print].
  19. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-48.
  20. Andrikopoulos G, Tzeis S, Nikas N, et al. Short-term outcome and attainment of secondary prevention goals in patients with acute coronary syndrome—results from the countrywide TARGET study. *Int J Cardiol*. 2013;168:922-7.
  21. Pitsavos C, Alexopoulos D, Goudevenos J. Prevalence of lipid abnormalities among treated ACS patients in Greece: The Dyslipidemia International Study (DYSIS) II ACS results. *Atherosclerosis*. 2015;241:e130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.452>.
  22. Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role. *J Biomed Res*. 2016;31. doi: 10.7555/JBR.31.20160009. [Epub ahead of print].
  23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
  24. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37:1944-58.
  25. Sniderman AD, Teng B. Predictable changes in low density lipoprotein composition after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1977; 27: 361-8.
  26. Rott D, Klempfner R, Goldenberg I, Leibowitz D. Cholesterol Levels Decrease soon after Acute Myocardial Infarction. *Isr Med Assoc J*. 2015;17:370-3.
  27. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
  28. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 1984;40:351-9.
  29. Miura M, Yamasaki M, Uemura Y, et al. Effect of Statin Treatment and Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Short-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention - Multicenter Registry From Tokyo CCU Network Database. *Circ J*. 2016;80:461-8.
  30. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. 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;32:1769-818.
  31. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341: 498–511.
  32. Ota T, Ishii H, Suzuki S, et al. Impact of the statin escape phenomenon on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: Subgroup analysis of the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study (NAMIS). *Atherosclerosis*. 2015;242:155-60.
  33. PL Detail-Document, Clinically Significant Statin

- Drug Interactions. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. April 2012.
34. Gillett RC Jr, Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *AmFam Physician*. 2011;83:711-6.
  35. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002;106:1024-8.
  36. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am CollCardiol*. 2016;67:2395-410.
  37. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-22.
  38. Rallidis LS, Triantafyllis AS, Tsirebolos G, et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*. 2016;249:17-21.
  39. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13:123.
  40. Stone NJ, Robinson JG, 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 CollCardiol*. 2014;63:2889-934.
  41. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, et al. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J*. 2014;35:1996-2000.
  42. Yong H, Wang X, Mi L, et al. Effects of atorvastatin loading prior to primary percutaneous coronary intervention on endothelial function and inflammatory factors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2014;7:316-322.
  43. Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:332-9.
  44. Yun KH, Lim JH, Hwang KB, et al. Effect of High Dose Rosuvastatin Loading before Percutaneous Coronary Intervention on Contrast-Induced Nephropathy. *Korean Circ J*. 2014;44:301-6.
  45. Kim JW, Yun KH, Kim EK, et al. Effect of High Dose Rosuvastatin Loading before Primary Percutaneous Coronary Intervention on Infarct Size in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2014;44:76-81.
  46. Hao PP, Chen YG, Wang JL, et al. Meta-analysis of the role of high-dose statins administered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:496-500.
  47. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? *Atherosclerosis*. 2015;240:161-2.
  48. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Georgiopoulos G, et al. Prediction of cardiovascular events with levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;252:50-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.922. [Epub ahead of print].
  49. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J*. 2016;173:94-101.
  50. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168:682-9.
  51. Achimastos A, Alexandrides T, Alexopoulos D, et al. Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. *Hormones (Athens)*. 2016;15:8-14

## ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

*Ο Χ. Βλαχόπουλος έχει συμμετάσχει σε ερευνητικές μελέτες και συνέδρια που επικορηγήθηκαν, και έχει λάβει τιμητικές αμοιβές για διαλέξεις/παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών από τις εταιρίες Amgen, Angelini, Bayer, Βιανέξ, Boehringer-Ingelheim, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novartis, PharmaSwiss, Sanofi-Aventis, και Servier*

*Ο Λ. Ραλλίδης έχει συμμετάσχει σε συνέδρια, εκπαιδευτικές διαλέξεις, ομιλίες, συμβουλευτικές υπηρεσίες και σε κλινικές μελέτες που επικορηγήθηκαν από τις εταιρίες Amgen, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Angelini, Elpen και Pfizer*

*Ο Β. Άθυρος έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τις εταιρίες Mylan, Merck Sharp & Dohme, Βιανέξ, Angelini, Sanofi-Aventis και Amgen.*

*Ο Δ. Αλεξόπουλος έχει λάβει αμοιβές για ομιλίες από την AstraZeneca και για συμμετοχή σε συμβουλευτικές επιτροπές από τις εταιρίες AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, The Medicines Company.*

*Ο Γ. Ανδρικόπουλος έχει λάβει τιμητικές αμοιβές για συμμετοχή σε διαλέξεις ή συμβουλευτικά σώματα από τις εταιρίες AstraZeneca, Bard, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, ELPEN, Galenica, Lilly, Medtronic, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, St.Jude, Unifarma, Vianex.*

*Ο Π. Βάρδας έχει συμμετάσχει σε ερευνητικές μελέτες και έχει λάβει τιμητικές αμοιβές από τις εταιρίες Bayer, Servier, Menarini, Pfizer, ELPEN, Boehringer Ingelheim*

Ο Ε. Γανωτάκης έχει συμμετάσχει σε συνέδρια, ημερίδες, εκπαιδευτικές διαλέξεις, ομιλίες, συμβουλευτικές υπηρεσίες και σε κλινικές μελέτες που επιχορηγήθηκαν από τις εταιρείες Abbott, AstraZeneca, Bayer, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Βιανέξ, Unifarma

Ο Ι. Γουδέβενος δεν έχει σύγκρουση συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα συμφωνία ειδικών

Ο Μ. Ελισάφ έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια, και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τις εταιρείες Amgen, AstraZeneca, Aegerion, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Βιανέξ, Genzyme, GlaxoSmithKline, Boehringer-Ingelheim, Pfizer

Ο Ε. Ζάχαρης έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τις εταιρείες Merck Sharp & Dohme, Βιανέξ, Angelini, Sanofi-Aventis, Amgen και Mylan.

Ο Ι. Κανακάκης έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνεδρίες, συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τις εταιρείες GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim

Ο Χ. Καρβούνης έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τις εταιρείες Actelion, Amgen, Angelini, Bayer, Merck Sharp & Dohme, ELPEN, Boehringer Ingelheim, Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Servier, Novartis και Galenica

Η Γ. Κολοβού έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια, και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τις εταιρείες Amgen, Aegerion, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Βιανέξ, Genzyme, Angelini, Specifar

Ο Ε. Λυμπερόπουλος έχει λάβει ερευνητική ενίσχυση και τιμητικές αμοιβές για ομιλίες/παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών από τις εταιρείες Amgen, Angelini, Boehringer-Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Βιανέξ, Mylan, Sanofi-Aventis, Unipharm, Lilly, Bayer, ELPEN, AstraZeneca

Ο Κ. Μακρυλάκης έχει συμμετάσχει σε συνέδρια, ημερίδες, εκπαιδευτικές διαλέξεις, ομιλίες, συμβουλευτικές υπηρεσίες και σε κλινικές μελέτες που επιχορηγήθηκαν από τις εταιρείες Βιανέξ/Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Novartis Hellas, Novo Nordisk Hellas, Φαρμασέρβ-Λίλλυ AEBE, Takeda, Angelini, ELPEN, Winmedica, Servier.

Ο Λ. Μιχάλης έχει συμμετάσχει σε ερευνητικές μελέτες και έχει λάβει τιμητικές αμοιβές από τις εταιρείες Bayer, Menarini, Actelion, SJM, ELPEN, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Merck Sharp & Dohme, Medtronic.

Ο Χ. Πίτσας έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια, και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Βιανέξ, Angelini, Pfizer.

Ο Δ. Ρίττερ έχει λάβει τιμητικές αμοιβές για ομιλίες/παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών κ είχε συμμετοχή σε κλινικές μελέτες από Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Galenica, Lilly, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novartis, PharmaSwiss, Sanofi-Aventis, Specifar, Unipharm, Βιανέξ.

Ο Ι. Σκουλαρίγκης έχει συμμετάσχει σε ημερίδες, εκπαιδευτικές διαλέξεις, ομιλίες, και συμβουλευτικές υπηρεσίες που επιχορηγήθηκαν από τις AstraZeneca, Bayer, Merck Sharp & Dohme, Lilly, Pfizer, Sanofi-Aventis, Βιανέξ, Angelini, Boehringer Ingelheim, ELPEN.

Ο Ι. Σκούμας έχει συμμετάσχει σε ερευνητικές μελέτες και συνέδρια που επιχορηγήθηκαν, και έχει λάβει τιμητικές αμοιβές για διαλέξεις/παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών από τις εταιρείες Amgen, Merck Sharp & Dohme και Sanofi-Aventis

Ο Δ. Τζιακάς έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια, και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Vianex, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer-Hellas, Servier

Ο Κ. Τζιόμαλος έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, ELPEN, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis και Βιανέξ

Ο Κ. Τούτουζας έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια, και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τη Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis και Boston Scientific

Ο Α. Τσελέπης έχει λάβει ερευνητικές επιχορηγήσεις, έχει κάνει ομιλίες και παρακολούθησε συνέδρια που χρηματοδοτήθηκαν από την AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, ELPEN, Galenica, Pfizer, Merck Sharp & Dohme και Sanofi-Aventis.

Ο Κ. Τσιούφης έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια, και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Medtronic, St Jude Medical, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Novartis, Sanofi-Aventis, Merck Sharp & Dohme, Βιανέξ, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, και ELPEN

Ο Σ. Φούσας δεν έχει σύγκρουση συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα συμφωνία ειδικών

Ο Γ. Χάχαλης έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια, και συμμετείχε σε κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τη Actelion και την Pfizer

Ο Ι. Λεκάκης έχει συμμετάσχει σε ερευνητικές μελέτες και συνέδρια που επιχορηγήθηκαν και έχει λάβει τιμητικές αμοιβές για διαλέξεις ή παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών από τις εταιρείες Merck Sharp & Dohme, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier, Bayer, Boehringer Ingelheim και Menarini

Ο Δ. Τούσουλης έχει συμμετάσχει σε ερευνητικές μελέτες και συνέδρια που επιχορηγήθηκαν, και έχει λάβει τιμητικές αμοιβές για διαλέξεις/παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών από τις εταιρείες Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Novartis, AstraZeneca, Medtronic, Vianex, Galenica, Sanofi-Aventis και ELPEN