



# Η διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας στον υπερτασικό ασθενή και ο θεμέλιος ρόλος της στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

**Γ. Αναστασίου<sup>1</sup>  
Ε. Λυμπερόπουλος<sup>2</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα καρδιαγγειακά επεισόδια αποτελούν την πρωταρχική αιτία θανάτου ανά τον κόσμο. Η παγκόσμια ιατρική και ερευνητική κοινότητα έχει προσηλωθεί στη βελτιστοποίηση της πρωτογενούς πρόληψης και στην ελαχιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της αντιμετώπισης των μειζόνων παραγόντων κινδύνου, δηλαδή της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης που συχνά συνυπάρχουν. Υπό το πρίσμα αυτό, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης με την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών επιδιώκουν την πληρέστερη αντιμετώπιση των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Η προσέγγιση κλινικών περιστατικών συνιστά έναν πρακτικό τρόπο για την εφαρμογή των οδηγιών διαχείρισης της δυσλιπιδαιμίας στον ασθενή με αρτηριακή υπέρταση.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, καρδιαγγειακός κίνδυνος, στατίνες, PCSK9I

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος συνιστά την πρωταρχική αιτία θνησιμότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Ένας από τους κυριότερους προδιαθεσικούς παράγοντες είναι η υπερχοληστερολαιμία, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C). Επιδημιολογικές μελέτες και τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές συσχετίζουν τη μείωση της LDL-C με μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και διαπιστώνουν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της LDL-C τόσο μεγαλύτερη είναι και η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στο πλαίσιο αυτό, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία εκδίδει κατευθυντήριες οδηγίες για την εξατομικευ-

μένη διαχείριση της υπερχοληστερολαιμίας με στόχο την πληρέστερη προσέγγιση του ασθενούς και την ελαχιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ειδικότερα, κατά την αρχική προσέγγιση του ασθενούς πρέπει να υπολογίζεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με τη χρήση του Heart SCORE και να κατατάσσεται σε χαμηλού/μετρίου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου με αντίστοιχες τιμές-στόχους για την LDL-C <115 mg/dL, <100 mg/dL (και 50% μείωση της LDL-C από τα αρχικά της επίπεδα) και <70 mg/dL (και 50% μείωση της LDL-C από τα αρχικά της επίπεδα). Η θεραπεία με στατίνες κατέχει πρωταρχικό ρόλο στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω μείωσης της LDL-C, και σε περίπτωση μη επίτευξης του στόχου συνιστάται η προσθήκη στην υπολιπιδαιμική

<sup>1</sup> Ιατρός - Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρείου Λιπιδίων Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

<sup>2</sup> Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

✉ **Αλληλογραφία:** Ευάγγελος Λυμπερόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιωάννινα 45 110 • Τηλ: 26510 07502

• Fax: 26510 07516 • E-mail: elibero@uoi.gr

αγωγή εξετιμίμπης και των νεότερων μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναστέλλουν την PCSK9.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

**Περιστατικό 1:** Ένας άνδρας 60 ετών προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία με στόχο την καλύτερη δυνατή ρύθμιση του λιπιδαιμικού του προφίλ. Από τη λήψη ιστορικού προκύπτει ότι είναι καπνιστής με αρνητικό κληρονομικό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και υπερχοληστερολαιμίας. Έχει δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) 27 kg/m<sup>2</sup>, περίμετρο μέσης 98 εκ. και αρτηριακή πίεση 145/90 mmHg. Στον εργαστηριακό έλεγχο η γλυκόζη είναι 98 mg/dL, η κρεατινίνη 1 mg/dL και η υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση με τη χρήση του CKD-EPI eGFR 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, η ολική χοληστερόλη 190 mg/dL, τα τριγλυκερίδια 195 mg/dL, η χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) 42 mg/dL και LDL-C 109 mg/dL, ενώ η TSH και η γενική ούρων είναι εντός φυσιολογικών ορίων.

Το ερώτημα που ανακύπτει είναι εάν πρέπει να προστεθεί στατίνη σε έναν ασθενή του οποίου τα επίπεδα LDL-C βρίσκονται εντός «φυσιολογικών» ορίων. Μελέτες έδειξαν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύτηκαν για κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο είχαν επίπεδα LDL-C 104,0±39,8 mg/dL, δηλαδή εντός των «φυσιολογικών» τιμών<sup>1</sup>. Η μελέτη ASCOT συμπεριέλαβε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου με αρχικά επίπεδα LDL-C 133 mg/dL και έδειξε ότι η χορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg προκάλεσε σημαντική μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο) κατά 36% και του θανατηφόρου ή μη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 27%<sup>2</sup>. Παράλληλα, η μελέτη HOPE-3 συμπεριέλαβε μετρίου κινδύνου ασθενείς με αρχικά επίπεδα LDL-C 127,8 mg/dL και έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανακοπή, επεμβάσεις επαναγγείωσης, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακός θάνατος) κατά 25%. Συνεπώς, δεν υπάρχουν «φυσιολογικές» τιμές για την LDL-C, αλλά η τιμή-στόχος για την LDL-C καθορίζεται από τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του κάθε ασθενούς.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρ-

διολογικής Εταιρείας το πρώτο βήμα στην πρωτογενή πρόληψη ατόμων 40-65 ετών που δεν έχουν διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο ή κάποιο εκσεσημασμένο παράγοντα κινδύνου είναι να υπολογιστεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος<sup>3</sup>. Στην Ελλάδα προτείνεται η χρήση του ελληνικού SCORE (Hellenic Heart Score), που λαμβάνει υπόψη το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και τη συστολική αρτηριακή πίεση και υπολογίζει τον κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου τα επόμενα 10 χρόνια (Εικόνα 1)<sup>4</sup>. Όταν ο υπολογιζόμενος κίνδυνος κυμαίνεται μεταξύ 5-10% ο ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου, ενώ όταν υπολογίζεται ≥10% είναι πολύ υψηλού κινδύνου. Στο ανωτέρω περιστατικό, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος υπολογίζεται στο 10% και επομένως ο ασθενής είναι πολύ υψηλού κινδύνου. Στην κατηγορία πολύ υψηλού κινδύνου συγκαταλέγονται επιπρόσθετα οι ασθενείς με κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη με βλάβη οργάνου-στόχου ή επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπως κάπνισμα, σοβαρή υπέρταση ή υπερχοληστερολαιμία, καθώς και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με ρυθμό υπολογιζόμενης σπειραματικής διήθησης eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ο στόχος της LDL-C που συστήνεται για αυτή την κατηγορία ασθενών είναι <70 mg/dL και μείωση της αρχικής τιμής της LDL-C κατά τουλάχιστον 50%.

Ο αρχικός έλεγχος του ασθενούς περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, HDL-C, LDL-C, τριγλυκερίδια), της γλυκόζης, της κρεατινίνης και της υπολογιζόμενης σπειραματικής διήθησης (eGFR), της αλκαλικής φωσφατάσης, των τρανσαμινασών (AST/ALT), της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και μιας γενικής εξέτασης ούρων.

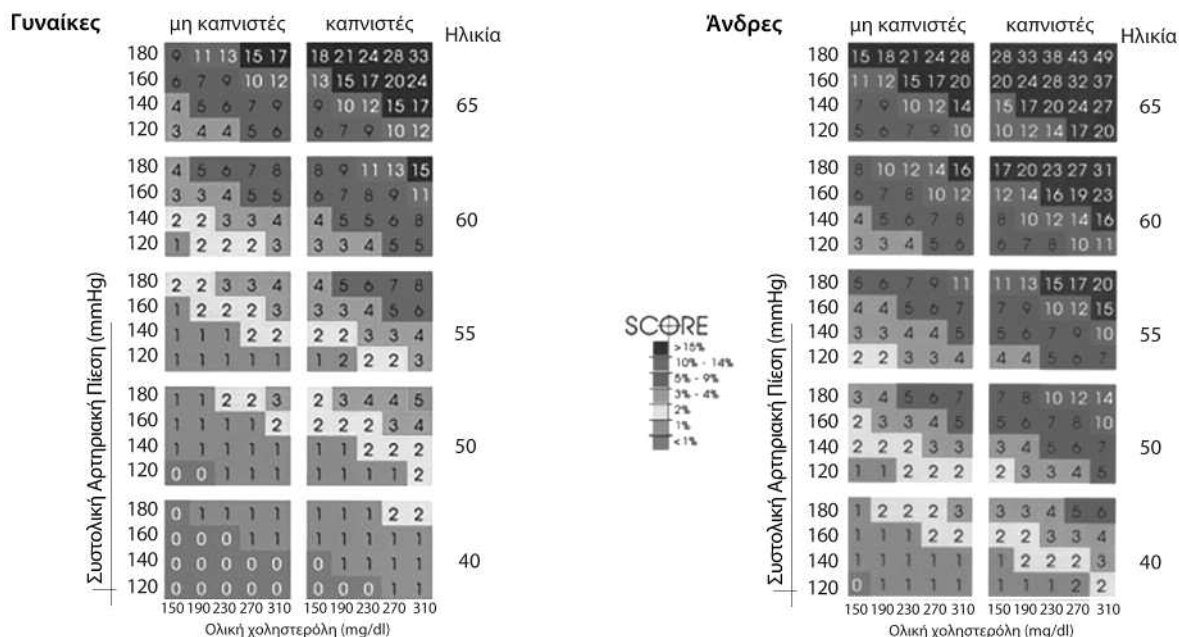
Ακολούθως, 8 (±4) εβδομάδες μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής συστήνεται επανέλεγχος των λιπιδίων, της γλυκόζης, της κρεατινίνης και της eGFR, της ALT και της CK επί εμφάνισης μυαλγιών. Μόλις επιτευχθεί ο στόχος για την τιμή της LDL-C, οι ανωτέρω εργαστηριακές εξετάσεις με επιπρόσθετη την αξιολόγηση της θυρεοειδικής λειτουργίας με τη μέτρηση της TSH πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 12 μήνες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι οδηγίες για τους ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη συστήνουν τη μέτρηση της CK μόνο επί εμφάνισης συμπτωμάτων μυοπάθειας, όπως μυϊκά άλγη ή ευαισθησία,

### Ελληνικό SCORE

Μια προσαρμογή του Ευρωπαϊκού Προγράμματος SCORE  
10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα  
(η διόρθωση έχει γίνει με βάση όλα τα μοντέλα κινδύνου)

### Ελληνικό SCORE

Μια προσαρμογή του Ευρωπαϊκού Προγράμματος SCORE  
10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα  
(η διόρθωση έχει γίνει με βάση όλα τα μοντέλα κινδύνου)



Εικόνα 1. Πίνακες υπολογισμού του Hellenic Heart SCORE.

μυϊκή αδυναμία ή κράμπες, και αναφέρουν ότι αρκεί ο υπολογισμός μόνο της ALT για την αξιολόγηση της ηπατικής βιολογίας 2 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, ενώ δεν κρίνεται αναγκαία η επανάληψή της, εκτός αν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ηπατικής βλάβης.

Επιστρέφοντας στο παράδειγμά μας, πρόκειται για έναν υπερχοληστερολαιμικό ασθενή πρωτογενούς πρόκλησης πολύ υψηλού κινδύνου με αρχική τιμή LDL-C 109 mg/dL, στον οποίο δεν αρκεί η επίτευξη του στόχου <70 mg/dL, η οποία θα απαιτούσε μεταβολή 36% από τα αρχικά επίπεδα, αλλά πρέπει να επιτευχθεί και μείωση κατά 50% από την αρχική τιμή της LDL-C ώστε να μειωθεί αντίστοιχα ισχυρά ο πολύ αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που διατρέχει ο ασθενής. Επομένως, χρειάζεται χορήγηση ισχυρής στατίνης σε υψηλή δόση, όπως ατορβαστατίνη 40 mg ή ροσουβαστατίνη 20 mg την ημέρα. Στον ασθενή έγινε έναρξη 20 mg ροσουβαστατίνης την ημέρα και 2 μήνες αργότερα η LDL-C ήταν 55 mg/dL. Ταυτόχρονα πρέπει να γίνει έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς και εντατική προσέγγιση για την αλλαγή του τρόπου ζωής

(διακοπή καπνίσματος, απώλεια σωματικού βάρους, άσκηση).

**Περιστάτιο 2:** Ένας άνδρας 48 ετών προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία με ρυθμισμένη υπέρταση και προσκομίζει έλεγχο με επίπεδα LDL-C 250 mg/dL. Ο ασθενής αναφέρει θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας (πατέρας και υιός) και πρώιμης στεφανιαίας νόσου (πατέρας έμφραγμα μυοκαρδίου και αιφνίδιος θάνατος σε ηλικία 51 ετών). Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων αποκλείοντας δευτεροπαθή αίτια υπερχοληστερολαιμίας, όπως χολόσταση, νεφρωσικό σύνδρομο και υποθυρεοειδισμό.

Κατά την αρχική αξιολόγηση ασθενών με πολύ υψηλά επίπεδα LDL-C και θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας ή/και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου εγείρεται η πιθανότητα παρουσίας οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία αποτελεί την πιο συχνή γενετική νόσο του μεταβολισμού, με συχνότητα περίπου 1/250 άτομα και αριθμό ασθενών περίπου 40.000 στην Ελλάδα. Για τη διάγνωση της

**Πίνακας 1. Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια για την πιθανότητα ετερόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας**

Κριτήρια	Score	
Οικογενειακό ιστορικό	1ου βαθμού συγγενής με:	
	• Πρώιμη στεφανιαία ή αγγειακή νόσο (άνδρες <55 ετών, γυναίκες <60 ετών)	1
	• LDL χοληστερόλη >950 εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	1
	• Τενόντια ξανθώματα ή/και γεροντότοξο	2
	1ου βαθμού συγγενείς <18 ετών με LDL χοληστερόλη >950 εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	2
Ατομικό ιστορικό	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	2
	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης περιφερικής αγγειακής νόσου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	1
Φυσική εξέταση	Τενόντια ξανθώματα	6
	Γεροντότοξο σε ηλικία κάτω των 45 ετών	4
Εργαστηριακός έλεγχος	LDL χοληστερόλη, mg/dL	
	• 330	8
	• 250-330	5
	• 190-250	3
	• 159-190	1
DNA ανάλυση	Αποτελέσματα γενετικού ελέγχου που επιβεβαιώνουν λειτουργική μετάλλαξη στα γονίδια του LDL υποδοχέα, της απολιποπρωτεΐνης B ή της PCSK9	8
Συνολικό score	Διάγνωση	
≥ 8	Βέβαιη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
6-7	Πολύ πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
3-5	Πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	

νόσου χρησιμοποιούνται τα ολλανδικά κριτήρια (Dutch Lipid Clinic Network), τα οποία ενσωματώνουν στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό, ευρήματα από την κλινική εξέταση, την τιμή της LDL-C και το αποτέλεσμα του γενετικού ελέγχου, εάν είναι διαθέσιμο (Πίνακας 1). Ο συγκεκριμένος ασθενής έχει σκορ Dutch Lipid Clinic Network 6, επομένως είναι πολύ πιθανό να έχει οικογενή υπερχοληστερολαιμία με αποτέλεσμα να συγκαταλέγεται στην ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες στην ομάδα υψηλού κινδύνου κατατάσσονται επιπρόσθετα τα άτομα με έστω και έναν πολύ επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου [π.χ. ολική χοληστερόλη  $\geq 310$  mg/dL (οικογενής υπερχοληστερολαιμία) ή αρτηριακή πίεση σταδίου 3], χρόνια νεφρική νόσο με eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, σακχαρώδη διαβήτη χωρίς επιπρόσθετους μείζονες παράγοντες κινδύνου και άτομα με υπολογιζόμενο Hellenic Heart Score 5-10%. Η σύσταση είναι η επίτευξη τιμών-στόχων για την LDL-C <100 mg/dL και μείωση κατά 50% της αρχικής τιμής LDL-C. Ωστόσο, η τιμή-στό-

χος της LDL-C τροποποιείται και γίνεται πιο ελαστική για τα παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (στόχος LDL-C <135 mg/dL), ενώ για τους ενήλικες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη ο στόχος γίνεται πιο αυστηρός (<70 mg/dL).

Επιστρέφοντας στο ανωτέρω περιστατικό, ο ασθενής κατατάσσεται στην ομάδα υψηλού κινδύνου, και η LDL-C πρέπει να μεταβληθεί από 250 mg/dL σε 100 mg/dL δηλαδή να επιτευχθεί μία μείωση της τάξεως του 60%. Η χορήγηση μέγιστης δόσης υψηλής έντασης στατίνης, όπως ροσουβαστατίνης 40 mg ή ατορβαστατίνης 80 mg αναμένεται να επιφέρει μείωση της LDL-C κατά 50-55% στα επίπεδα των 112-125 mg/dL. Στον ασθενή έγινε έναρξη ροσουβαστατίνης 40 mg, και σε έναν μήνα προσκόμισε έλεγχο με LDL-C 112 mg/dL, δηλαδή μεγαλύτερη από τον επιθυμητό στόχο. Στην περίπτωση αυτή κρίνεται αναγκαία η προσθήκη της εξετιμίμπης 10 mg/ημέρα, η οποία μειώνει περαιτέρω την LDL-C κατά 20-25%. Η προσθήκη εξετιμίμπης οδήγησε την LDL-C σε επίπεδα 90 mg/dL, δηλαδή επιτεύχθηκε ο θεραπευτικός στόχος.

**Περιστατικό 3:** Ένας άνδρας 55 ετών, καπνιστής με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από 4ετίας. Από την κλινική εξέταση η αρτηριακή πίεση είναι 130/80 mmHg, και ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε LDL-C 65 mg/dL, τριγλυκερίδια 210 mg/dL, HDL-C 32 mg/dL και non HDL-C 107 mg/dL υπό αγωγή με ατορβαστατίνη 40 mg. Η HbA1c είναι 6,8% και ο eGFR 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ο ασθενής ανήκει στην κατηγορία πολύ υψηλού κινδύνου εξαιτίας της παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη και άλλων μειζόνων παραγόντων κινδύνου, όπως κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Η τιμή-στόχος για την LDL-C <70 mg/dL έχει επιτευχθεί, ενώ η non HDL-C (τιμή-στόχος για τη non-HDL-C = στόχος LDL-C + 30 mg/dL) είναι εκτός στόχου. Από τον εργαστηριακό έλεγχο είναι φανερή η παρουσία μεικτής αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας, δηλαδή αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL-C. Σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου με τριγλυκερίδια  $\geq 200$  mg/dL παρά την αγωγή με ισχυρή στατίνη και την επίτευξη του στόχου για την LDL-C συστήνεται η εντατικοποίηση των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και η προσθήκη φαινοφιβράτης. Στη μελέτη ACCORD η επιπλέον χορήγηση φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με τριγλυκερίδια  $\geq 204$  mg/dL και HDL-C <34 mg/dL μείωσε κατά 31% τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>5</sup>. Παράλληλα, η μελέτη FIELD έδειξε ότι η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συσχετίστηκε με μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών, δηλαδή της αμφιβληστροειδοπάθειας, της αλβουμινουρίας και των ακρωτηριασμών μη τραυματικής αιτιολογίας κατά 31%, 15% και 38%, αντίστοιχα<sup>6,7</sup>. Η μελέτη ACCORD επιβεβαίωσε ότι η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε διαβητικούς ασθενείς με επιβεβαιωμένη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οδήγησε σε μία κατά 41% μείωση της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>5</sup>. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η φαινοφιμπράτη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος και μείωση των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας<sup>8</sup>.

Κατά την αντιμετώπιση του ανωτέρω ασθενή έγινε προσθήκη φαινοφιμπράτης 145 mg την ημέρα, με αποτέλεσμα συνολική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ: LDL-C 59 mg/dL, τριγλυκερίδια 147 mg/dL, HDL-C 35 mg/dL και non-HDL-C 89 mg/dL.

**Περιστατικό 4:** Άνδρας 58 ετών mg/dL με αρτη-

ριακή υπέρταση και ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου λαμβάνει ατορβαστατίνη/εξετιμίμπη 40/10 mg και έχει LDL-C 110 mg/dL, τριγλυκερίδια 141 mg/dL και HDL-C 39 mg/dL.

Ο ασθενής συγκαταλέγεται στην ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου λόγω του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, και η τιμή-στόχος της LDL-C είναι <70 mg/dL και μείωση κατά 50% από την αρχική τιμή. Ωστόσο, ο ασθενής παρά τη λήψη διπλής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε μέγιστη δόση (40 mg ατορβαστατίνη και 10 mg εξετιμίμπη) δεν έχει επιτύχει τις τιμές-στόχους για την LDL-C. Στον θεραπευτικό αλγόριθμο, το επόμενο βήμα είναι η προσθήκη μονοκλωνικού αντισώματος που αναστέλλει την πρωτεΐνη PCSK9 (PCSK9i) που οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της LDL-C κατά 50-65%. Η ανάπτυξη δύο τέτοιων μονοκλωνικών αντισωμάτων (evolocumab και alirocumab) έφερε επανάσταση στην υπολιπιδαιμική θεραπεία. Στη μελέτη FOURIER η χορήγηση evolocumab οδήγησε σε σημαντική μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 15% σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα, η μελέτη ODDYSEY έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τη χορήγηση του alirocumab σε ασθενείς με πρόσφατο (<1 έτος) οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Κατά την αντιμετώπιση του ανωτέρω ασθενή χορηγήθηκε evolocumab 140 mg ανά δεκαπέντε μέρες. Έναν μήνα αργότερα, η LDL-C ήταν 55 mg/dL, δηλαδή η έναρξη του PCSK9i οδήγησε σε επιπρόσθετη μείωση της LDL-C κατά 60% και επίτευξη της τιμής-στόχου <70 mg/dL.

**Περιστατικό 5:** Άνδρας 65 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή με ιρμπεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη (300/12,5 mg) και αμιλοδιπίνη 10 mg/ημέρα, διαβήτη υπό μετφορμίνη 1.000 mg 2 φορές/ημέρα, ιστορικό στεφανιαίας νόσου υπό ασπιρίνη 100 mg/ημέρα και ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας υπό ταμσουλοσίνη. Η αρτηριακή πίεση κυμαίνεται μεταξύ 130-145/88 mmHg και από τον εργαστηριακό του έλεγχο η LDL-C κυμαίνεται 71-91 mg/dL υπό ροσουβαστατίνη 20 mg και εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα, ενώ η HbA1c είναι 7%.

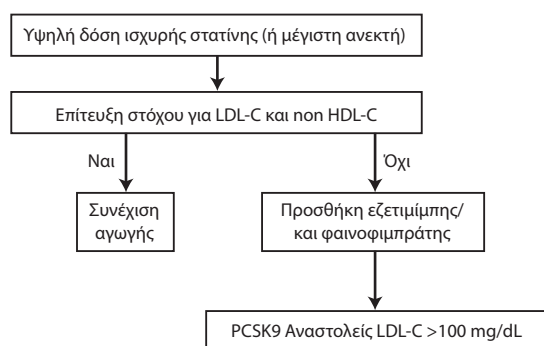
Το κύριο πρόβλημα του ασθενή αποτελεί η λήψη πολλών δισκίων φαρμάκων στη διάρκεια της ημέρας. Η πολυφαρμακία περιορίζει την καθημερινότητα του ασθενή, υπονομεύει την ποιότητα της ζωής του και οδηγεί σε μειωμένη συμμόρφωση και αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>9</sup>. Μία

μετα-ανάλυση 40 προοπτικών μελετών συμπεριέλαβε 2.000.000 ασθενείς και έδειξε ότι μόλις το 60% αυτών είχαν καλή συμμόρφωση στην υπολιπιδαιμική και αντιυπερτασική αγωγή. Οι ασθενείς με καλή συμμόρφωση είχαν μειωμένα καρδιαγγειακά επεισόδια και ολική θνησιμότητα κατά 20% και 35%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν κακή συμμόρφωση στη θεραπεία.

Οι σύγχρονες οδηγίες στην προσπάθεια περιορισμού της πολυφαρμακίας και βελτιστοποίησης της συμμόρφωσης προτείνουν την επιλογή έτοιμων συνδυασμών αντιυπερτασικών και υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Οι έτοιμοι συνδυασμοί αμιλοδιπίνη-ατορβαστατίνη, αμιλοδιπίνη-περινδοπρίλη-ατορβαστατίνη και ραμπριλίλη-ασπιρίνη-ατορβαστατίνη είναι ήδη διαθέσιμοι στη φαρμακευτική μας φαρμάκω. Επιπρόσθετα, είναι διαθέσιμοι οι έτοιμοι συνδυασμοί σιμβαστατίνης/εξετιμίμπης, ατορβαστατίνης/εξετιμίμπης και ροσουβαστατίνης/εξετιμίμπης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η προσέγγιση κλινικών περιστατικών στον τομέα της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης καθίσταται αποτελεσματικότερη με την εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών. Πρωταρχικό ρόλο στην προσέγγιση κατέχει ο προσδιορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου, και βάσει αυτού γίνεται η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, η εντατικοποίηση της υγιεινοδιαιτητικής αγωγής και η χορήγηση στατινών. Η θέσπιση τιμών-στόχων για την LDL-C και η εφαρμογή της εξατομικευμένης προσέγγισης οδηγούν στην αποτελεσματικότερη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Στο Σχήμα 1 απεικονίζεται ο αλγόριθμος αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς υψηλού/πολύ υψηλού κινδύνου.



**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης υπέρτασικών ασθενών υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία.

## SUMMARY

Anastasiou G, Liberopoulos E

### Dyslipidemia treatment in patients with hypertension and its important role at cardiovascular risk

*Arterial Hypertension* 2019; 28: 148-153.

According to the World Health Organization, cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. The global medical and research community is committed to optimizing primary prevention and minimizing cardiovascular risk through addressing the major risk factors of dyslipidaemia and hypertension that often co-exist. In this context, the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension recent guidelines impose the best possible treatment of the patient with hypertension. Discussion of clinical cases is a practical way to implement European dyslipidaemia management guidelines to the patient with arterial hypertension.

Key-words: Hypertension, dyslipidemia, cardiovascular risk, statins, PCSK9I.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sachdeva, et al. LDL-C Levels in 136,905 Patients Hospitalized With CAD: 2000- 2006. *Am Heart J* 2009; 157: 111-7.e2.
- Sever PS, et al., for the ASCOT Investigators, ASCOT. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal Advance Access* 27 August 2016.
- Liberopoulos E, Rizos Ch, Elisaf M, et al. Characteristics and management of 1093 patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in Greece: Data from the Hellenic Familial Hypercholesterolemia Registry (Hellas-FH). *Atherosclerosis* 277(2018); 308-13.
- ACCORD study group, ACCORD. Diabetic patients with elevated TG and low HDL cholesterol, *NEJM* march 14 2010.
- Keech AC, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* Nov 17 2007; 370(9600): 1687-9.
- Keech AC, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* Nov 26 2005; 366(9500): 1849-61.
- Waldman B, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Apr; 6(4): 310-8.
- Chowdhury, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta analysis of prevalence and clinical consequences, *Eur Heart J* 2013.