

Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο: Πρόληψη και θεραπεία

Ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής

Χαράλαμπος Μηλιώνης
Παθολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης
Τομέα Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

A. Ο ρόλος των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) στην αθηρωγένεση.

Η υπερλιπιδαιμία και κυρίως η αύξηση της ολικής και LDL χοληστερόλης αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πρόωπης καρδιαγγειακής νόσου⁽¹⁾.

Οι LDL είναι οι κατεξοχήν αθηρωγόνες λιποπρωτεΐνες, αφού έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα όπου συνδέονται με συστατικά του αγγειακού τοιχώματος. Παραμένοντας καθηλωμένες στο αγγειακό τοίχωμα οι LDL τροποποιούνται και συγκεκριμένα υφίστανται οξειδωση από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες παράγονται τοπικά. Οι οξειδωμένες LDL στη συνέχεια προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος, τα οποία γεμίζουν με λίπος και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells) που συσσωρεύονται κάτω από το ενδοθήλιο. Έτσι, σχηματίζεται το λιπώδες στρώμα. Η οξειδωση των LDL και ο σχηματισμός των αφρωδών κυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα την έναρξη μιας περίπλοκης φλεγμονώδους διεργασίας στο αγγειακό τοίχωμα που καταλήγει στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας⁽²⁾.

Ο βασικός λοιπόν στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η μείωση της LDL χοληστερόλης, δηλαδή η μείωση των αθηρωγόνων LDL⁽²⁾. Ο στόχος αυτός πρέπει να επιτευχθεί κυρίως σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία ή περιφερική αγγειακή νόσο (οι οποίοι έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων), σε διαβητικούς ασθενείς (οι οποίοι θεωρούνται ως ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου) και σε ασθενείς με γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων (όπως π.χ. ασθενείς με ετεροζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία)⁽²⁾.

B. Θεραπευτική παρέμβαση:

Αποτελέσματα - Οδηγίες

Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν ότι η μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο^(3,4).

Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν επίσης σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας μετά τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (5-7). Ορισμένες από αυτές τις μελέτες έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης τόσο μεγαλύτερη είναι και η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων^(8,9).

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Χαράλαμπος Μηλιώνης

Ιατρική Σχολή

Τομέας Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

45 110 Ιωάννινα

Τηλ: 0651-97509

FAX: 0651-45944

Είναι, ωστόσο, ανέφικτο να χορηγηθεί υπολιπιδαιμική αγωγή σε όλα τα άτομα του γενικού πληθυσμού που έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, καθώς το κόστος μιας τέτοιας θεραπευτικής προσέγγισης θα ήταν τεράστιο και δυσανάλογο με την ωφέλεια που θα προκύψει. Επομένως, πρέπει να χορηγηθούν υπολιπιδαιμικά φάρμακα σε εκείνα τα άτομα τα οποία αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από τη χορήγηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Προσεκτική ανάλυση των δεδομένων των μελετών πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου έδειξε ότι η μεγαλύτερη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρατηρείται σε άτομα υψηλού κινδύνου, δηλαδή σε άτομα που εκτός από την αύξηση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης εμφανίζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου (έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, υπέρταση, διαβήτη, καπνίζουν ή έχουν μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η απόφαση για τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής και οι στόχοι της αγωγής σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο εξαρτώνται από την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου, δηλαδή από τη συνεκτίμηση όλων των παραγόντων κινδύνου του κάθε συγκεκριμένου ατόμου ⁽¹⁰⁾.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου

Θετικοί παράγοντες κινδύνου

- Αύξηση ολικής και LDL χοληστερόλης
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου
- Ηλικία (άνδρας >45 έτη, γυναίκα >55 έτη)
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Υπέρταση (ΑΠ >140/90mmHg ή χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων)
- Μείωση της HDL CHOL (<35mg/dl)
- Κάπνισμα

Αρνητικοί παράγοντες κινδύνου

- Αύξηση της HDL CHOL (>60mg/dl)

Ένα άτομο θεωρείται υψηλού κινδύνου όταν εμφανίζει > 2 παράγοντες κινδύνου. Όταν όμως τα επίπεδα της HDL CHOL είναι αυξημένα (>60mg/dl), τότε αφαιρούμε ένα παράγοντα κινδύνου.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής για τη χοληστερόλη των Η.Π.Α., ένα άτομο θεωρείται ότι είναι υψηλού κινδύνου όταν εμφανίζει τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου (πίνακας 1). Εάν όμως τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης είναι >60mg/dl, τότε αφαιρούμε ένα παράγοντα κινδύνου. Στον πίνακα 2 φαίνονται τα κριτήρια για την έναρξη και οι στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής ⁽¹¹⁾. Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες απαιτείται η επιθετική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο (με στόχο τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης <130mg/dl). Αντίθετα, συνιστάται η χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής σε άτομα χαμηλού κινδύνου μόνο ό-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κριτήρια για την έναρξη και στόχοι υπολιπιδαιμικής αγωγής

	Έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας	Στόχοι αγωγής
Άτομα με στεφανιαία νόσο - Διαβητικοί ασθενείς	>130mg/dl	<100mg/dl
Άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου	>160mg/dl	<130mg/dl
Άτομα χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου *	>190mg/dl	<160mg/dl

* Σε νεαρά άτομα και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνιστάται η χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής όταν τα επίπεδα της LDL CHOL είναι μεγαλύτερα από 220mg/dl

ταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι πολύ αυξημένα ⁽¹¹⁾.

Σύμφωνα με τις συνδυασμένες Ευρωπαϊκές οδηγίες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα, συνιστάται η επιθετική χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής σε άτομα με γνωστή αγγειακή νόσο καθώς και σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου με στόχο τη μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης <190mg/dl ⁽¹²⁾. Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες, ο χαρακτηρισμός ενός ατόμου ως ατόμου υψηλού κινδύνου στηρίζεται στην ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου τα επόμενα 10 έτη από ειδικούς αλγόριθμους που λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα της χοληστερόλης, τη συστολική αρτηριακή πίεση και την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη ⁽¹²⁾. Υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται τα άτομα εκείνα που έχουν κίνδυνο >20% τα επόμενα 10 έτη να εμφανίσουν πρώιμη στεφανιαία νόσο ⁽¹²⁾. Η αξία αυτής της εκτίμησης έχει επανειλημμένα αμφισβητηθεί, ενώ παράλληλα έχουν προταθεί και άλλοι τρόποι για την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.

Γ. Διάγνωση των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων.

Για τη διάγνωση των δυσλιπιδαιμιών απαιτείται ο επανειλημμένος προσδιορισμός των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων μετά από νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών. Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία πρέπει να αποκλεισθεί η πιθανότητα ύπαρξης δευτεροπαθών διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων με τη λήψη προσεκτικού ιστορικού και τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο ⁽¹³⁾. Οι ασθενείς με διαταραχές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης (υπερχοληστερολαιμία), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (υπερτριγλυκεριδαιμία), ή μικτές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων με αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, υπερτριγλυκεριδαιμία και μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης.

Δ. Αντιμετώπιση της Δυσλιπιδαιμίας

Τα μη φαρμακευτικά - υγιεινοδιαιτητικά μέτρα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, ακόμη και στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (πίνακας 3) ⁽¹⁴⁾.

Τα φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας είναι οι ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων και οι αναστολείς του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή (στατίνες)

Ι. Ρητίνες δέσμησης των χολικών οξέων ^(15,16)

Οι ρητίνες δέσμησης των χολικών οξέων (χολεστου-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μη φαρμακευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας
- Μείωση του σωματικού βάρους
- Μείωση της πρόσληψης λίπους (<30% του συνόλου των θερμίδων)
- Μείωση της πρόσληψης κεκορεσμένων λιπαρών οξέων (<10% του συνόλου των θερμίδων) και χοληστερόλης (<300mg/ημέρα).
- Υποκατάσταση των ζωικών λιπών με πολυακόρεστα και κυρίως με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (ελαιόλαδο)
- Μείωση της διαιτητικής πρόσληψης υδατανθράκων σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς.

ραμίνη, κολεστιπόλη) δεσμεύουν τα χολικά οξέα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Έτσι, διακόπτεται ο εντεροηπατικός κύκλος των χολικών οξέων και η επανείσοδος τους διαμέσου της πυλαίας κυκλοφορίας στα ηπατοκύτταρα. Με αυτό το μηχανισμό τα φάρμακα μειώνουν τη συγκέντρωση των χολικών οξέων στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων με αποτέλεσμα την αύξηση της μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικά οξέα και τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης. Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης χοληστερόλης είναι υπεύθυνη στη συνέχεια για την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και συνεπακόλουθα την αύξηση του καταβολισμού των αθηρωγόνων LDL και επομένως τη μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης. Αν και οι ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων είναι φθηνά και αποτελεσματικά φάρμακα, δεν γίνονται καλά ανεκτά από την πλειοψηφία των ασθενών, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν σχετικά υψηλές δόσεις, διότι προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σωλήνα (μετεωρισμό, δυσκοιλιότητα, ναυτία, αίσθημα πλήρωσης στο επιγάστριο). Επιπρόσθετα, τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και μειώνουν την απορρόφηση πολλών φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα (διουρητικά, προπρανολόλη, δακτυλίτιδα, κουμαρινικά αντιπηκτικά, θυροειδικές ορμόνες, στατίνες, κ.τ.λ.). Γι' αυτό το λόγο η χολεστουραμίνη πρέπει να χορηγείται είτε 1 ώρα μετά είτε 4 ώρες πριν τη χορήγηση άλλων φαρμάκων, έτσι ώστε να μην επηρεάζεται η απορρόφησή τους.

ΙΙ. Στατίνες

Οι στατίνες αναστέλλουν συναγωνιστικά τη δραστηριότητα του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή και έτσι μειώνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση χοληστερόλης ⁽²⁾. Η μείωση της σύνθεσης της χοληστερόλης και κατ' επέκταση η μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και επομένως την αύξηση του καταβολισμού των LDL. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν μία σημαντική μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης, μία μικρή δοσοεξαρτώμενη μείωση των τριγλυκεριδίων (10-20%) και μία μικρή αύξηση (5-10%) της HDL χοληστερόλης. Η μείωση των τριγλυκεριδίων οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των VLDL από τα ηπατοκύτταρα, καθώς και στην αύξηση του καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών εξαιτίας της αύξησης του αριθμού και της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων.

Τα φάρμακα αυτά είναι καλά ανεκτά και έχουν πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκεκριμένα, προκαλούν μια μικρή παροδική ασυμπτωματική δοσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (2-5%). Στις περισσότερες περιπτώσεις τα επίπεδα των τρανσαμινασών επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα με τη διακοπή των φαρμάκων ή τη μείωση της δόσης χωρίς να παρατηρηθεί μόνιμη βλάβη του ήπατος. Οι μικρές αυξήσεις των τρανσαμινασών φαίνεται ότι οφείλονται σε μεταβολές του ηπατικού μεταβολισμού και όχι στην τοξική επίδραση του φαρμάκου, αφού παρόμοιες μεταβολές των ηπατικών ενζύμων παρατηρούνται μετά τη χορήγηση όλων των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, ακόμα και των ρητινών δέσμησης των χολικών οξέων, φαρμάκων τα οποία δεν εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία. Εξάλλου πρέπει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία και ιδιαίτερα οι ασθενείς με αυξημένο σωματικό βάρος εμφανίζουν πολύ συχνά λιπώδη διήθηση του ήπατος και απρόβλεπτες διακυμάνσεις των ηπατικών ενζύμων. Σημαντικές αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά τη χορήγηση των στατινών (>3 φορές τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές) είναι εξαιρετικά σπάνιες και παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς που πίνουν μεγάλη ποσότητα αλκοολούχων ποτών ή έχουν υποκείμενη ηπατική νόσο. Σε αυτές τις περιπτώσεις και εφόσον η αύξηση των τρανσαμινασών επιμένει απαιτείται η διακοπή της χορήγησης των στατινών ⁽²⁾.

Οι στατίνες προκαλούν πολύ σπάνια μυοσίτιδα που χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση των μυϊκών ενζύμων ή και ραβδομυόλυση ⁽²⁾. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς αναφέρουν μυϊκά άλγη και αρθραλγίες που δεν μπορούν να αποδοθούν στη χορήγηση των στατινών, καθόσον δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και της αύξησης των μυϊκών ενζύμων. Η μυοσίτιδα φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και πιθανά με το βαθμό μείωσης των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς στους οποίους ταυτόχρονα χορηγούνται και

άλλα φάρμακα όπως φιβράτες, νικοτινικό οξύ, κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη ή άλλα μακρολίδια ⁽¹⁷⁾. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν το φάρμακο και να προσέρχονται στο γιατρό σε περιπτώσεις εμφάνισης πόνου, αδυναμίας και ευαισθησίας στους μύς. Σε περιπτώσεις αύξησης των μυϊκών ενζύμων, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακόπτεται.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι γαστρεντερικές διαταραχές, πονοκέφαλος, εξανθήματα και διαταραχές του ύπνου.

E. Η υπερτριγλυκεριδαιμία ως παράγων κινδύνου

Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί επίσης ένα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου ⁽¹⁸⁾. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου σε γυναίκες και σε ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθρακών ⁽¹⁹⁾. Πολύ πρόσφατα δεδομένα που προέρχονται από τη μελέτη της Κοπεγχάγης υπογραμμίζουν το σημαντικό ρόλο της υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και σε άνδρες μέσης ηλικίας, ακόμα και όταν ληφθούν υπόψη τα επίπεδα των άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένης και της HDL χοληστερόλης.

Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών παρέμβασης (μελέτη του Helsinki, μελέτη BECAIT και μελέτη VAHIT) έδειξαν ότι η μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων μετά τη χορήγηση φιβρατών, σε συνδυασμό με την ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων στα επίπεδα και των υπολοίπων λιπιδαιμικών παραμέτρων, είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας ⁽²¹⁻²³⁾. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η μελέτη BECAIT ⁽²²⁾. Στην αγγειογραφική αυτή μελέτη η μείωση της συγκέντρωσης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών επιβράδυνε την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων. Η ευνοϊκή επίδραση της μπεζαφιβράτης ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση των στατινών, φαρμάκων που κυρίως μειώνουν τη συγκέντρωση των πλούσιων σε χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών ⁽²²⁾.

Παράγωγα του ινικού οξέος (φιβράτες)

Οι φιβράτες αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας ⁽²⁴⁾. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (κατά 20-50%) και αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (κατά 10-30%). Οι φιβράτες μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης πριν την έναρξη της θεραπείας. Σημαντικές μειώσεις των τιμών της LDL χοληστερόλης παρατηρούνται μετά τη χορήγηση των νεωτέρων φαρμάκων αυτής της ομάδας και κυρίως μετά τη χορήγηση της φαινοφιβράτης και όχι μετά τη χορήγηση της γεμφιβροζόλης ⁽²⁴⁾. Ωστόσο, οι φιβράτες αυξάνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης. Τα φάρμακα αυτά

αυξάνουν τη διάμετρο των LDL, δηλαδή μειώνουν τις μικρές πυκνές LDL, οι οποίες έχουν μεγάλη αθηρωγόνο δυνατότητα ⁽²⁴⁾.

Η επίδραση των φιβρατών στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών οφείλεται, τουλάχιστον έως ένα βαθμό, σε μεταβολές στη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων ^(24,25). Συγκεκριμένα, οι φιβράτες ενεργοποιούν ειδικούς μεταγραφικούς παράγοντες που ανήκουν στην ομάδα των ερμονικών πυρηνικών υποδοχέων, οι οποίοι ονομάζονται PPARs (peroxisomal proliferative-activated receptors). Μεταξύ των διαφορετικών υποδοχέων, οι PPARs εκφράζονται στα ηπατοκύτταρα. Σε αυτούς τους υποδοχείς δρουν οι φιβράτες και ελαττώνουν την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την APO C III (η οποία αναστέλλει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης) και παράλληλα αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και τις απολιποπρωτεΐνες A1 και A III. Έτσι τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τα επίπεδα των HDL και τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Επιπρόσθετα, τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την οξειδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και στους μύς και μειώνουν το ρυθμό της λιπογένεσης στο ήπαρ και επομένως την ηπατική παραγωγή των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (VLDL) ^(24,25).

Οι φιβράτες αυξάνουν τη συγκέντρωση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα και την επίπτωση της χολολιθίασης. Προκαλούν επίσης μία μικρή αύξηση των ηπατικών ενζύμων σε ένα ποσοστό ασθενών. Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μυοσίτιδα, η οποία παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και όταν οι φιβράτες χορηγούνται σε συνδυασμό με στατίνες. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, διότι οι φιβράτες απεκκρίνονται από τους νεφρούς με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τους στο πλάσμα. Οι φιβράτες εκτοπίζουν την ουαρφαρίνη από τις θέσεις σύνδεσής της με αλβουμίνη. Έτσι, σε ασθενείς που ταυτόχρονα χορηγούνται φιβράτες και κουμαρινικά αντιπηκτικά συνιστάται η κατά 30% μείωση της δόσης της ουαρφαρίνης. Επίσης οι φιβράτες εκτοπίζουν τα υπογλυκαιμικά φάρμακα από τις θέσεις σύνδεσής τους με αλβουμίνη με αποτέλεσμα υπογλυκαιμία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιβρατών περιλαμβάνουν εξανθήματα, γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές της στύσης (μετά τη χορήγηση κλοφιβράτης). Οι φιβράτες δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο ^(24,25).

ΣΤ. Αντιμετώπιση ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία

Οι ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Μελέτες παρέμβασης, όπως η μελέτη του Helsinki, έδειξαν ότι η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ⁽²¹⁾. Σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία

είναι δυνατόν να χορηγηθούν φιβράτες κυρίως σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού υπερτριγλυκεριδαμία. Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε, οι φιβράτες δεν προκαλούν σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης ⁽²⁴⁾.

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ είναι ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Το φάρμακο αναστέλλει την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τους περιφερικούς ιστούς και έτσι μειώνει την ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων και επομένως την παραγωγή VLDL ⁽²⁵⁾. Επιπρόσθετα, το φάρμακο πιθανά αναστέλλει τη μετατροπή των VLDL σε LDL. Το νικοτινικό οξύ αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 30%, μία αύξηση που είναι μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται μετά τη χορήγηση των άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων ⁽²⁷⁾. Επιπρόσθετα, το νικοτινικό οξύ αυξάνει τη διάμετρο των LDL, μειώνει τη συγκέντρωση των αθηρωγόνων μικρών πυκνών LDL και μειώνει τη συγκέντρωση της Lp(a) (η οποία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου) κατά 30% ⁽²⁶⁾.

Η χορήγηση του νικοτινικού οξέος συνοδεύεται από αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες καθιστούν τη χορήγησή του προβληματική στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η πιο συχνή παρενέργειά του είναι *έξαψη*, η οποία μειώνεται σημαντικά με τη χορήγηση 325mg ασπιρίνης 30-60min πριν από κάθε δόση του φαρμάκου. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του νικοτινικού οξέος είναι η αύξηση της *γλυκόζης, του ουρικού οξέος και των τρανσαμινασών*, η επικεφυκίτιδα, η διάρροια, η μελαχρωματική ακάνθωση του δέρματος και η ιχθύαση. Υπάρχουν επίσης σκευάσματα επιβραδυνόμενης απελευθέρωσης του νικοτινικού οξέος που μειώνουν ή ελαχιστοποιούν την *έξαψη*. Ωστόσο, τα σκευάσματα αυτά προκαλούν σημαντικού βαθμού ηπατοτοξικότητα (σε υψηλές δόσεις), ενώ προκαλούν μικρότερη μείωση των τριγλυκεριδίων και μικρότερη αύξηση της HDL χοληστερόλης σε σύγκριση με τα άλλα σκευάσματα του νικοτινικού οξέος ^(26, 27).

ii. Συνδυασμοί υπολιπιδαιμικών φαρμάκων

Σε πολλούς ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία είναι απαραίτητη η χορήγηση συνδυασμού υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (π.χ. νικοτινικό οξύ + στατίνη, στατίνη + φιβράτη). Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση συνδυασμού υπολιπιδαιμικών φαρμάκων προκαλεί σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία ^(28, 29). Ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως μυοσίτιδας (μετά τη χορήγηση του συνδυασμού φιβρατών με στατίνες) ⁽²⁹⁾. Σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία είναι δυνατό να χορηγηθούν στατίνες σε *υψηλές δόσεις*, σε δόσεις δηλαδή μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας ⁽²⁾. Η χορήγηση υψηλών δόσεων στατινών έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο μία σημαντική μείωση των τιμών της ολικής και LDL χοληστερόλης αλλά και μία σημα-

ντική μείωση των τριγλυκεριδίων του ορού, η οποία συσχετίζεται με τη δόση των φαρμάκων και με τα αρχικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων ⁽²⁾. Πράγματι, πολλές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων στατινών προκαλεί σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ ασθενών με μικτή δυσλιπιδαιμία με αποτέλεσμα την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής με μονοθεραπεία και επομένως με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, με μικρότερο κόστος και με καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών ⁽²⁾.

Βιβλιογραφία

1. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl A): A24-A30.
2. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999; 341:498-511.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCARS. J Am Med Assoc 1998; 279: 1615-1622.
5. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction on patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349-1357.
8. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. Circulation 1998; 97: 1446-1452.
9. Pedersen TR, Olsson AG, Faerfeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998; 97: 1453-1460.
10. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation 1998; 97: 1446-1452.
11. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1771-1774.

12. Wood DA, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of the European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.

13. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 117-141.

14. Denke MA. Cholesterol-lowering diets: a review of the evidence. *Arch Intern Med* 1995; 155: 17-26.

15. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.

16. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-74.

17. Hanston PD, Horn JR. Drug interactions with HMG CoA reductase inhibitors. *Drug Interactions Newsletter* 1998; 103-6 (Vancouver: Applied Therapeutics).

18. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 13B-17B.

19. Durrington PN. Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. *Atherosclerosis* 1998; 1414 (Suppl.): S57-S62.

20. Jeppesen J, Hein HO, Susdiani P, Gyntelberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow up in the Copenhagen Male Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1114-1120.

21. Frick MH, Elo O, Heinonen O et al. Helsinki heart study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-1245.

22. Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, Defaire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-853.

23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.

24. Milionis HJ, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Treatment of dyslipidaemias in patients with established vascular disease: a revival of the fibrates. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 21-32.

25. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart J-C. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-2093.

26. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night vs. plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998; 47: 1097-1104.

27. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchilli VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained-vs. immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* 1994; 271: 672-677.

28. Paradakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, Winder AF, Mikhailidis DP. Statin + fibrate combination therapy. Fluvastatin with bezafibrate or ciprofibrate in high risk patients with vascular disease. *Int J Cardiol* 1999; 69: 237-244.

29. Leitersdorf E, Muratti EN, Eliav O, et al. Efficacy and safety of a combination fluvastatin-bezafibrate treatment for familial hypercholesterolemia: comparative analysis with a fluvastatin-cholestyramine combination. *Am J Med* 1994; 96: 401-407.