

*Η σημασία της Υπολιπιδαιμικής Αγωγής στη
Μείωση του Καρδιαγγειακού Κινδύνου*

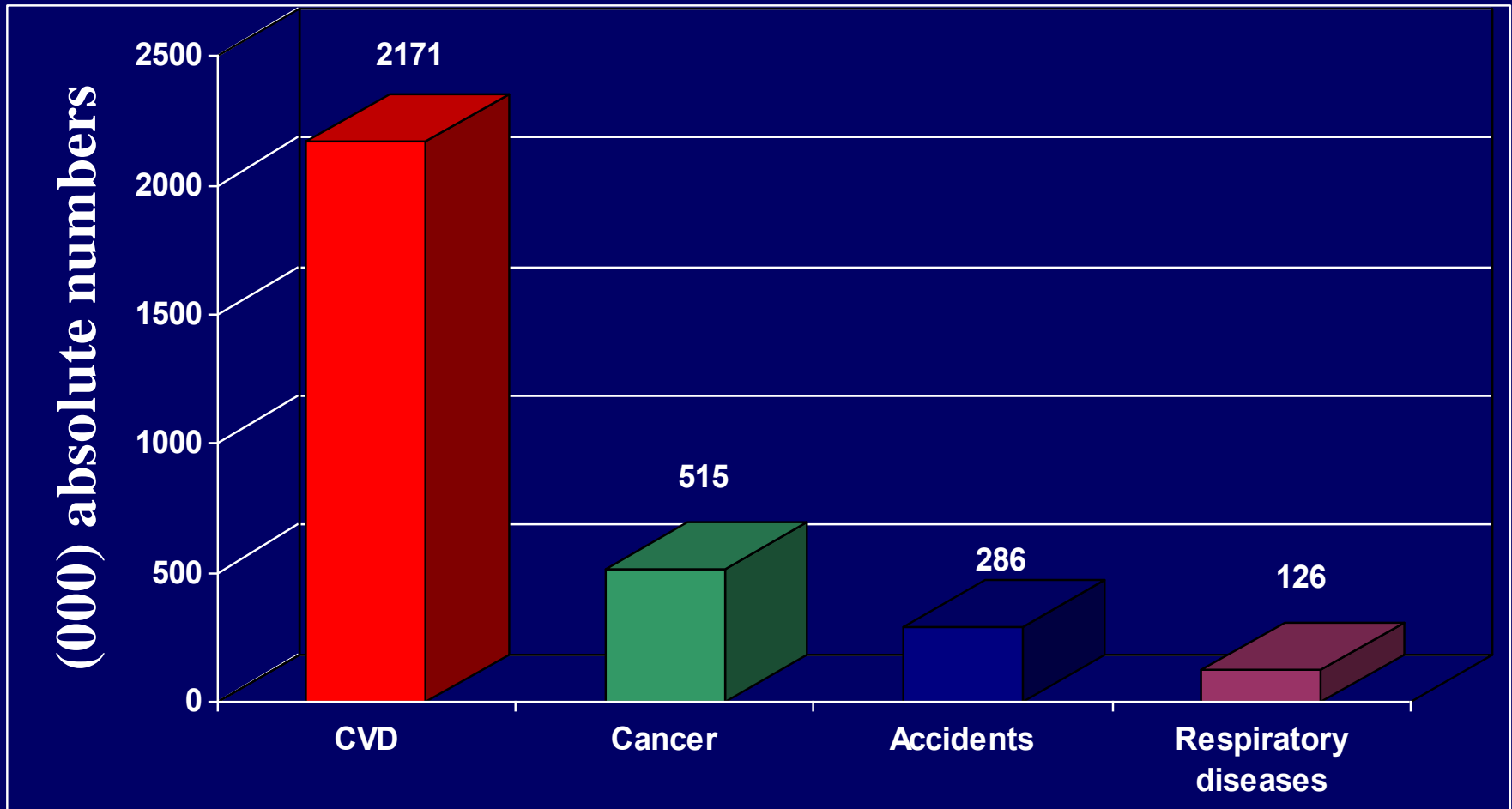
*Μπορούμε να κάνουμε κάτι καλύτερο για τον
έλεγχο της υπερχοληστερολαιμίας;*

*Δρ Ψυρρόπουλος Ζ. Δημήτριος
Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής
Γ. Ν. Θ. «Γ. Γεννηματάς»*

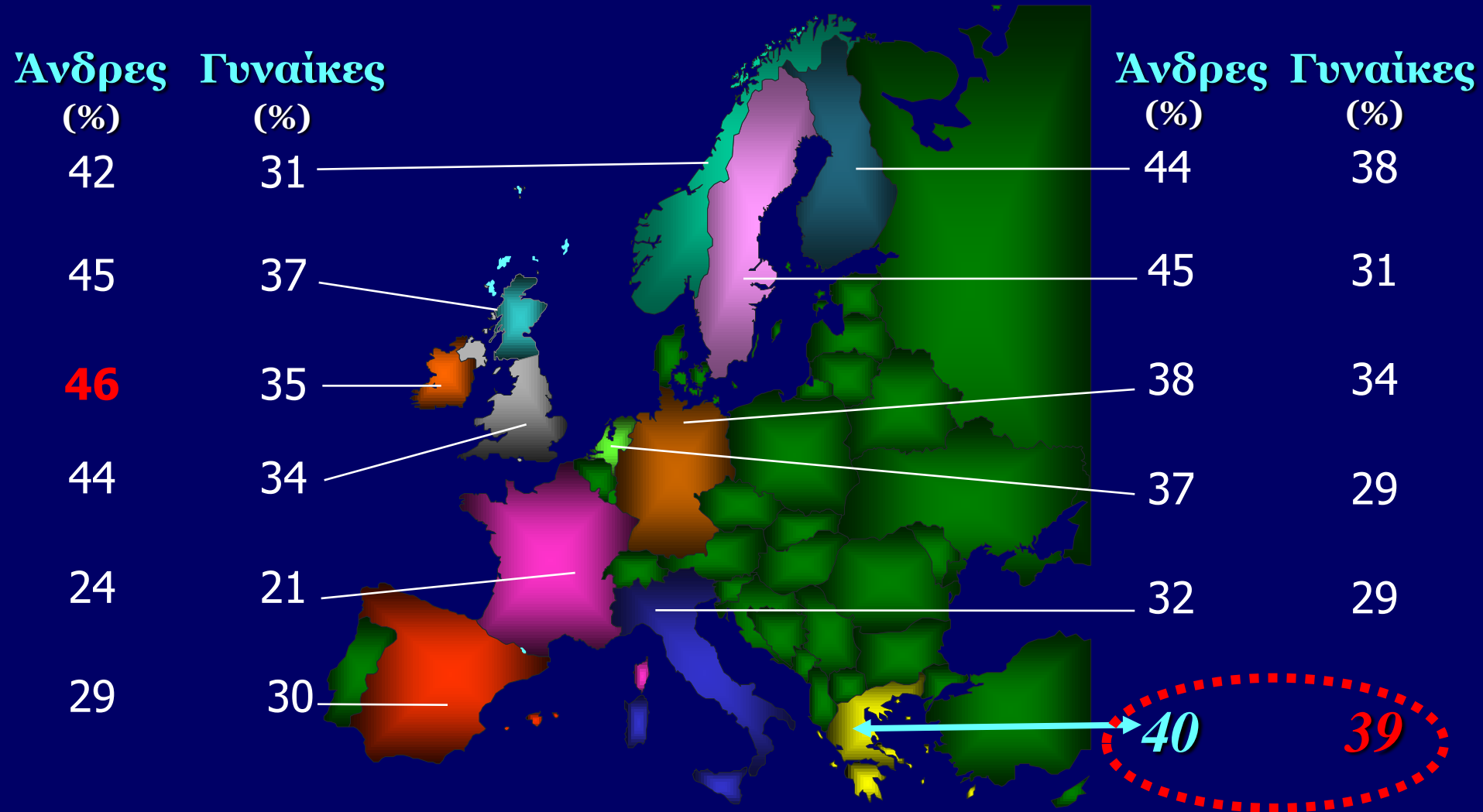
Θεσσαλονίκη, 3-06-2009

Cardiovascular Disease is the Leading Cause of Death in USA

The World Health Report 2002, WHO

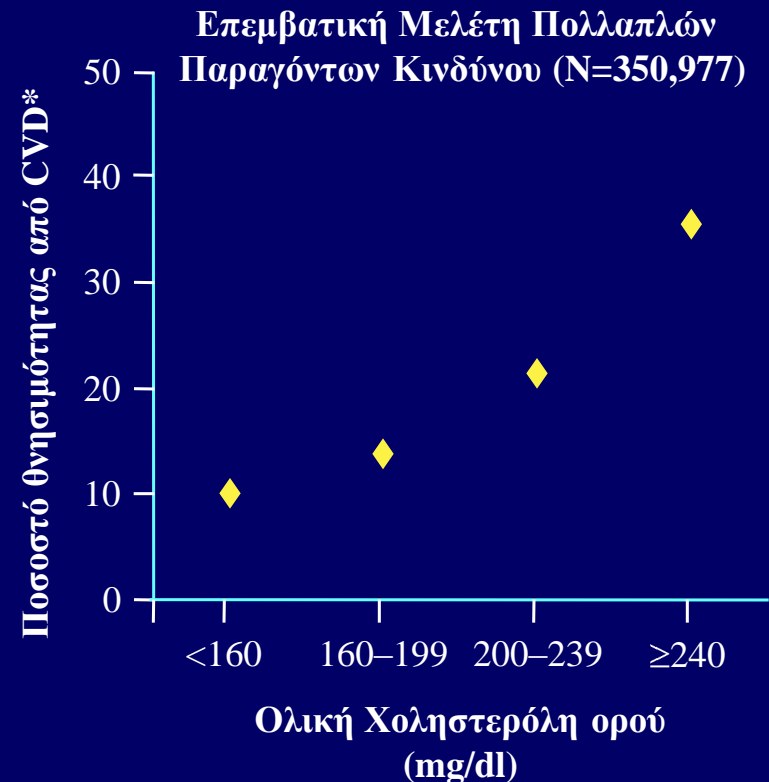


Συχνότητα θανάτων από Καρδιαγγειακή Νόσο στην Ευρώπη (12 χώρες)



Η αυξημένη χοληστερόλη είναι παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

- Η αυξημένη χοληστερόλη στον ορό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για
 - Σ.Ν.
 - Επανεμφραξη
 - Θνησιμότητα από CVD
 - ✓ Όλες οι αιτίες
 - ✓ Σ.Ν.
 - ✓ Εγκεφαλικό επεισόδιο



*Ακαθάριστο ποσοστό θανάτων (ανά 10.000 έτη-ατόμων)

CHD=στεφανιαία νόσος, CVD=καρδιαγγειακή νόσος

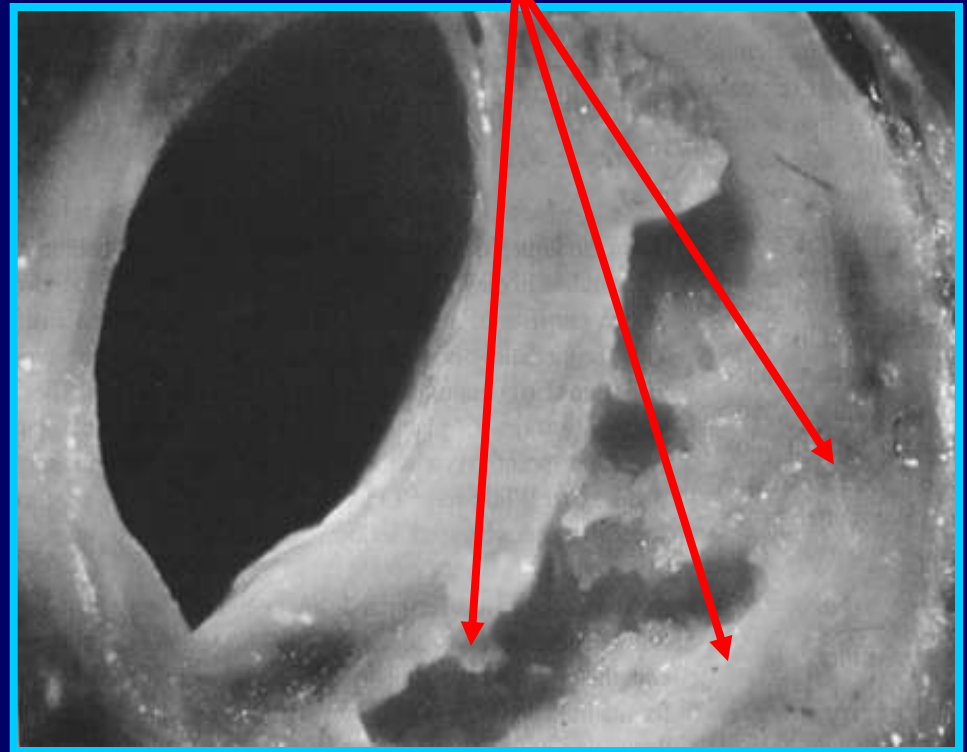
Τροποποιημένο από Kannel WB Am J Cardiol 1995;76:69C-77C; Anderson KM et al JAMA 1987;257:2176-2180; Kannel WB et al

Ann Intern Med 1971;74:1-12; Neaton JD et al Arch Intern Med 1992;152:1490-1500.

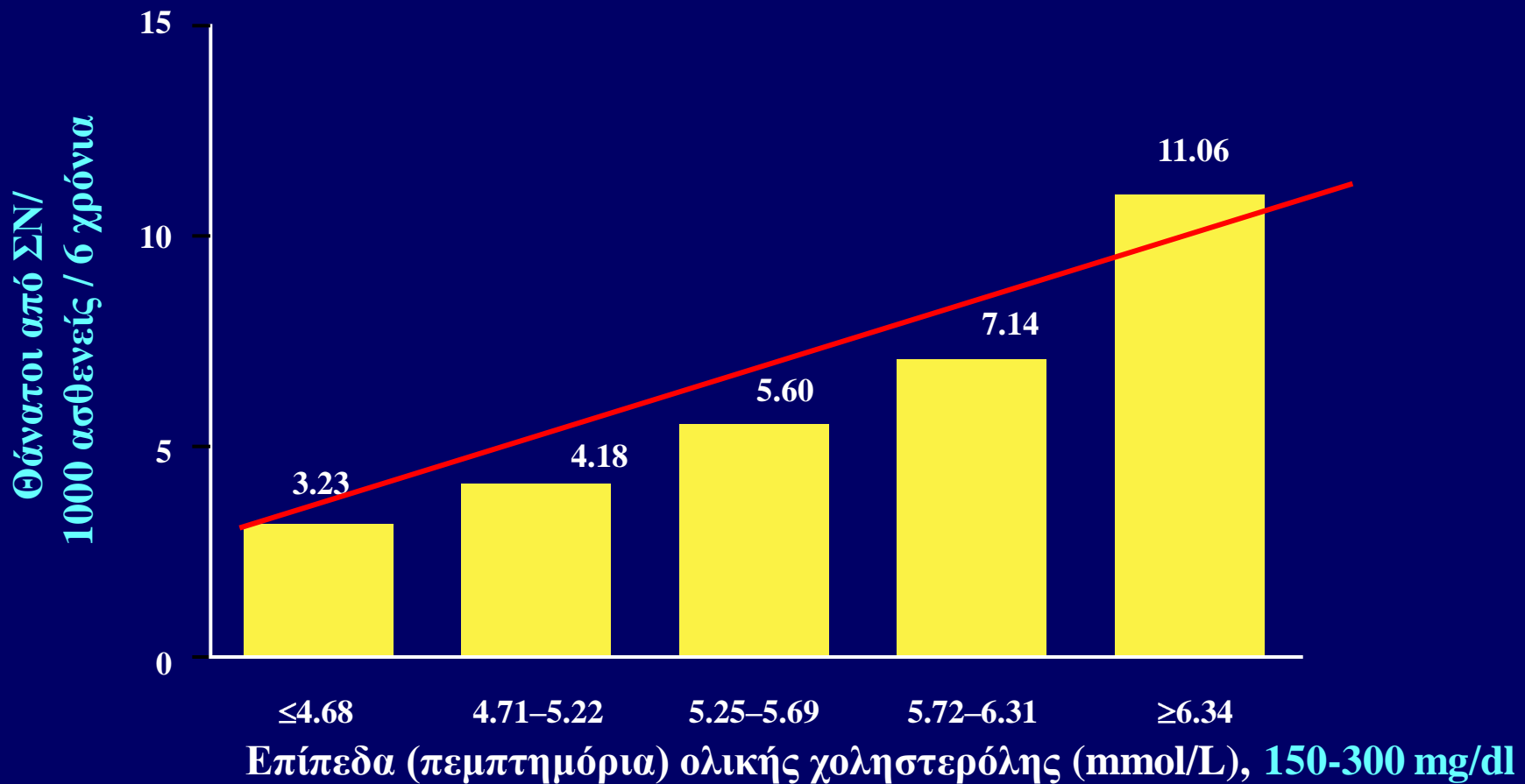
Παθολογικές συνέπειες της υψηλής χοληστερόλης

- Αθηροσκλήρυνση
 - Η αυξημένη LDL-C στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα
 - Τα υψηλά επίπεδα LDL-C προάγουν την εξέλιξη της βλάβης του ενδοθηλίου
 - Η βλάβη των κυττάρων του ενδοθηλίου οδηγεί σε σχηματισμό πλάκας, η οποία μειώνει το μέγεθος του αυλού και περιορίζει τη ροή αίματος
 - Η ρήξη της πλάκας οδηγεί σε θρόμβωση

Ανθρώπινη στεφανιαία αρτηρία στην οποία υπάρχει ευμεγέθους, πλούσια σε λιπίδια πλάκα



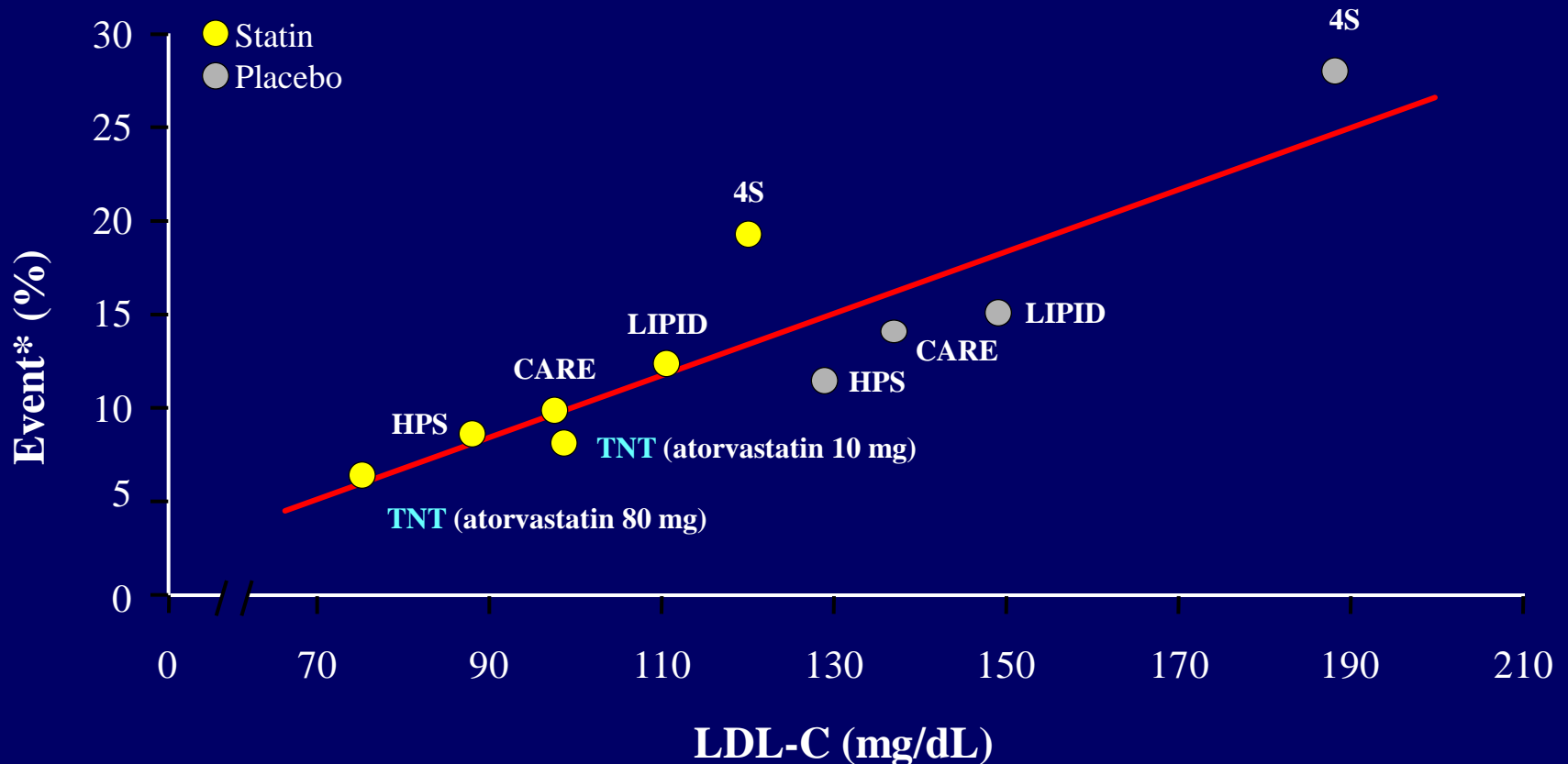
Οι θάνατοι από ΣΝ αυξάνονται με την αύξηση της ολικής χοληστερόλης



ΣΝ = Στεφανιαία νόσος

Adapted from Stamler J et al JAMA 1986;256:2823-2828.

Συσχέτιση της αυξημένης LDL-C και του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε κλινικές μελέτες

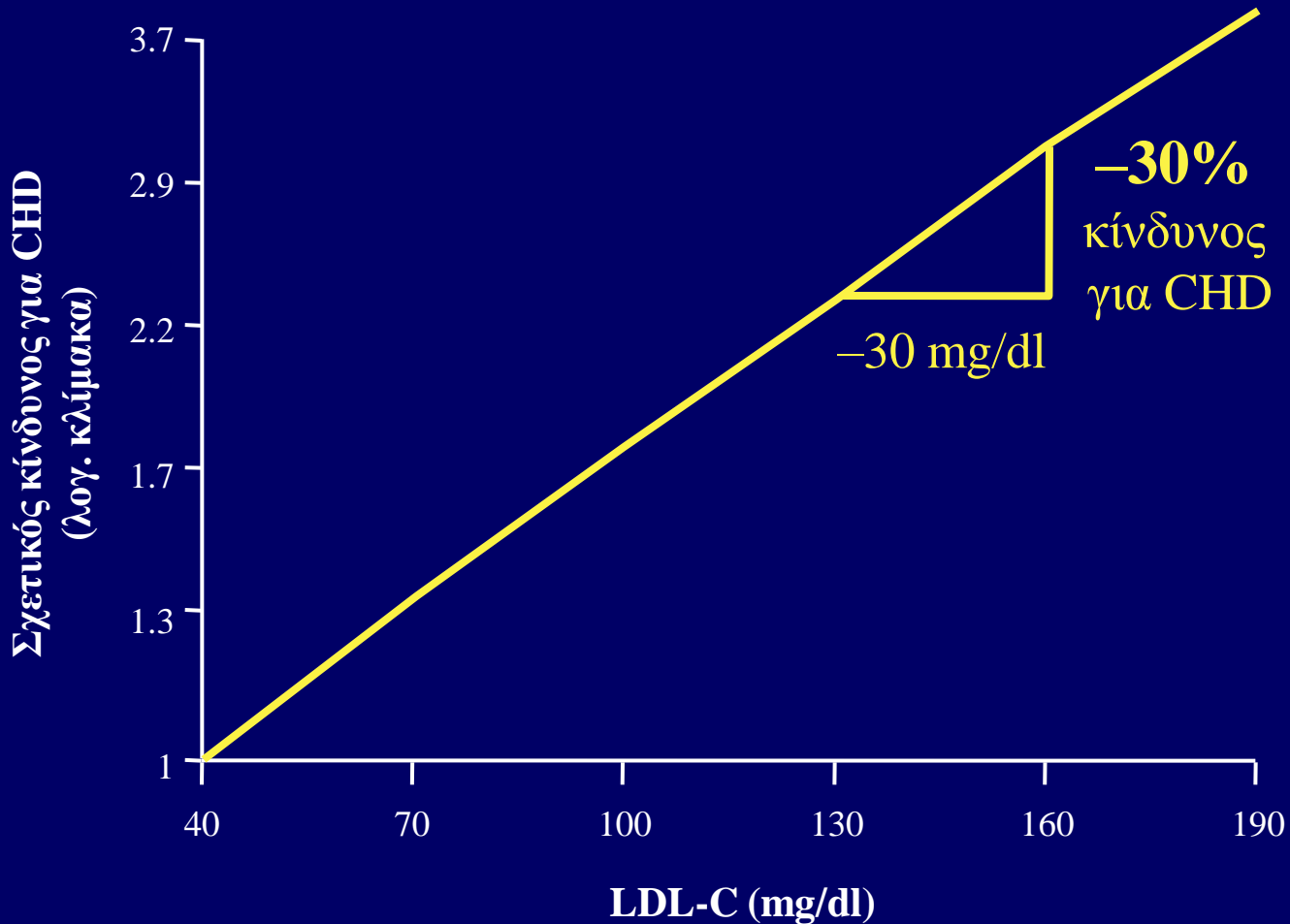


CHD=coronary heart disease; HPS=Heart Protection Study; CARE=Cholesterol And Recurrent Events Trial; LIPID=Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; 4S=Scandinavian Simvastatin Survival Study; TNT=Treating to New Targets

*Event rates for HPS, CARE, and LIPID are for death from CHD and nonfatal myocardial infarction (MI). Event rates for 4S and the TNT study also include resuscitation after cardiac arrest.

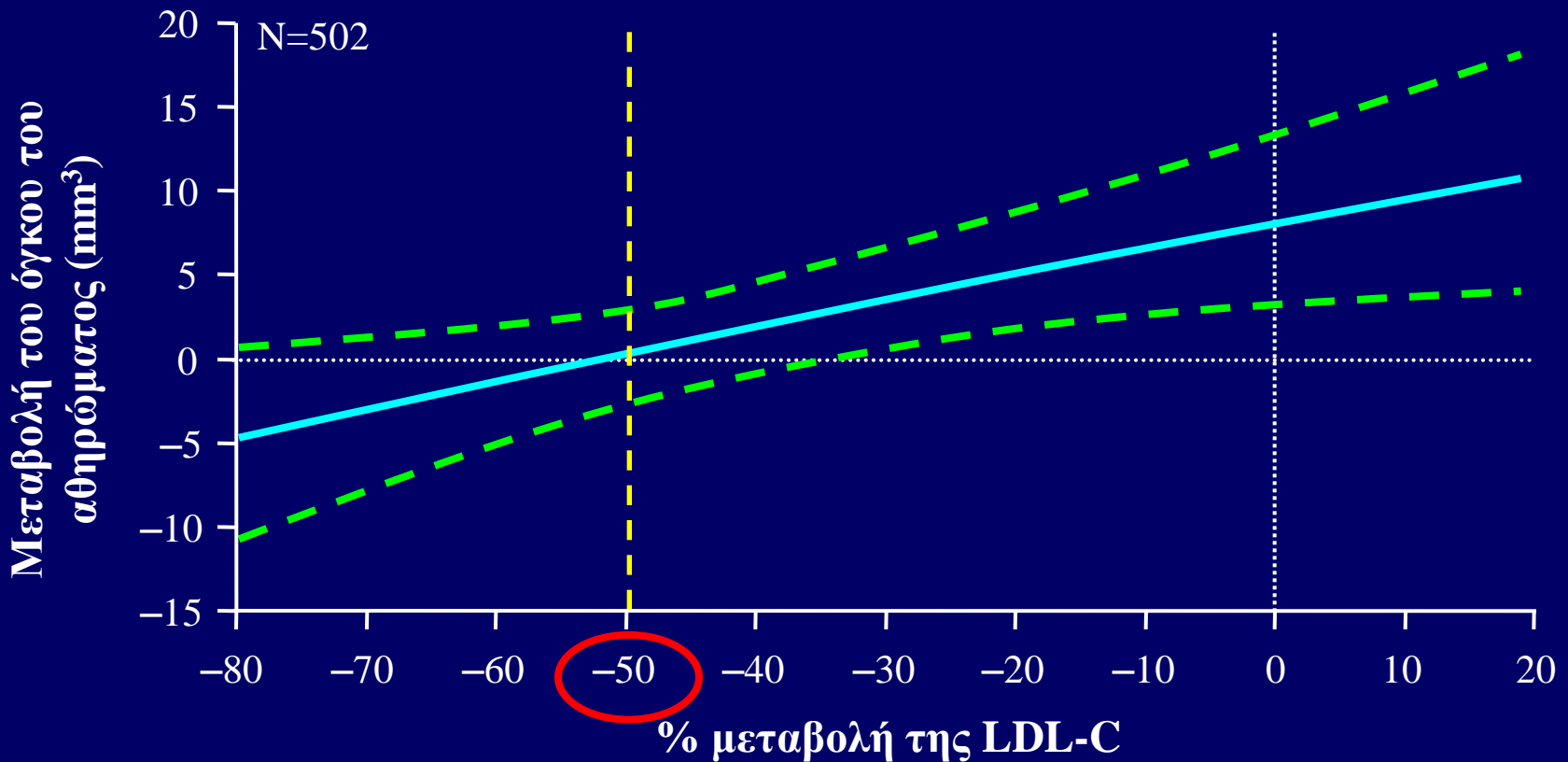
Adapted from LaRosa JC et al *N Engl J Med.* 2005;352:1425-1435.

Η μείωση της LDL-C μειώνει τον κίνδυνο για Σ.Ν.



REVERSAL

Η ανάγκη για εντατική μείωση της LDL-C: Σχέση μεταξύ του βαθμού μείωσης της LDL-C και της μεταβολής του όγκου του αθηρώματος



Η συνεχής μπλε γραμμή δείχνει τη σχέση μεταξύ της μέσης μεταβολής της LDL-C και της μεταβολής του όγκου του αθηρώματος από ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Η διακεκομμένες πράσινες γραμμές δείχνουν το άνω και κάτω 95% όριο εμπιστοσύνης για τις μέσες τιμές.

Τροποποιημένο από *Nissen S et al JAMA 2004;291:1071-1080.*

Αναθεωρημένοι στόχοι LDL,

κλινικά θεραπευτικά όρια - *National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel - ATP III Guidelines*

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος LDL	Εναρξη TLC	Φαρμακευτική θεραπεία
High risk: CHD or CHD risk equivalents* (10-year risk >20%)	<100 mg/dL (optional: <70 mg/dL)	≥100 mg/dL [‡]	≥100 mg/dL (<100 mg/dL: consider drug options)
Moderately high risk: ≥2 risk factors (10-year risk 10%–20%)	<130 mg/dL (optional: <100 mg/dL)	≥130 mg/dL [‡]	≥130 mg/dL (100–129 mg/dL: consider drug options)

*CHD risk equivalents: clinical manifestations of noncoronary forms of atherosclerotic disease (transient ischemic attacks or stroke of carotid origin >50% obstruction of a carotid artery), diabetes, and ≥2 risk factors with 10-year risk >20% for hard CHD.

†The optional LDL-C goal of <70 mg/dL is favored in those at very high risk (eg, people with diabetes, smokers) as well as those with metabolic syndrome, acute coronary syndrome, high TG, and/or non-HDL-C <100 mg/dL.

[‡]Any person at high or moderately high risk with lifestyle-related risk factors is a candidate for TLC to modify these risk factors regardless of LDL-C level.

Ευρωπαϊκές Οδηγίες για την Πρόληψη της Καρδιαγγειακής Νόσου: Αντιμετώπιση Λιπιδίων

Θεραπευτικοί Στόχοι

Ομάδα ασθενών	LDL-C	Ολική-C
Γενικός πληθυσμός	<3 mmol/L (115 mg/dl)	<5 mmol/L (190 mg/dl)
Κλινική Καρδιαγγειακή Νόσος	<2.5 mmol/L (100 mg/dl) <i>if feasible <2.0 mmol/L</i> (80 mg/dl)	<4.5 mmol/L (175 mg/dl) <i>if feasible < 4.0 mmol/L</i> (155 mg/dl)
Διαβήτης	<2.5 mmol/L (100 mg/dl) <i>if feasible <2.0 mmol/L</i> (80 mg/dl)	<4.5 mmol/L (175 mg/dl) <i>if feasible < 4.0 mmol/L</i> (155 mg/dl)

Goals for Management of Hyperlipidemia in Patients with Diabetes

Guidelines	LDL-C Goal	
	Diabetes With CVD ^a	Diabetes Without CVD
ESC/EASD 2007	<70 mg/dL (<1.8 mmol/L)	<97 mg/dL (<2.5 mmol/L)
ADA/AHA/ACC 2007	<70 mg/dL (<1.8 mmol/L)	<100 mg/dL (<2.6 mmol/L)
JBS2 2005	<77 mg/dL ^b (<2.0 mmol/L)	<77 mg/dL ^b (<2.0 mmol/L)
NCEP ATP III 2004	<70 mg/dL (<1.8 mmol/L)	<100 mg/dL (<2.6 mmol/L)

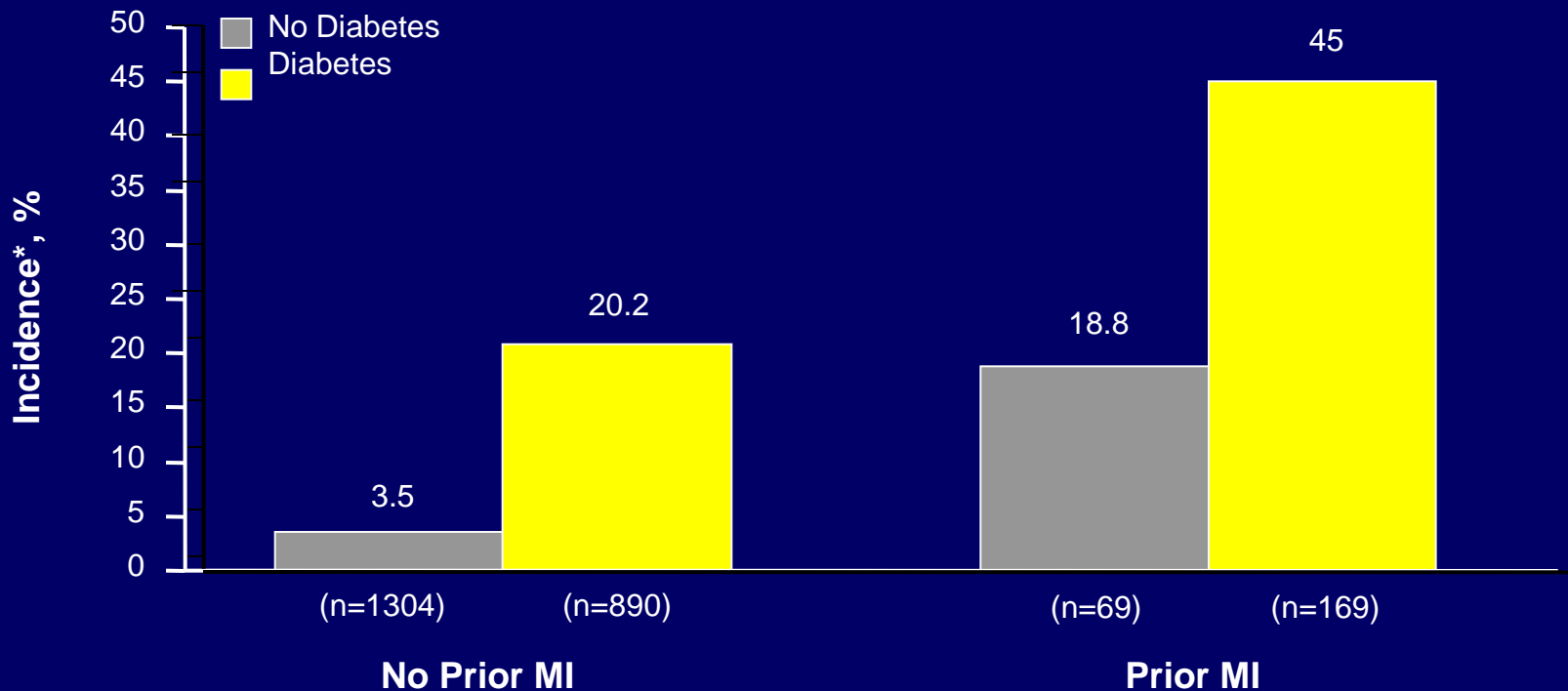
LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; CVD = cardiovascular disease; ESC = European Society of Cardiology; EASD = European Association for the Study of Diabetes; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; ACC = American College of Cardiology; **JBS2 = Second Joint British Societies**; NCEP ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

^aOptional/reasonable goals; ^bOr LDL-C reduction of 30% from baseline

Rydén L, et al. *Eur Heart J*. 2007 doi:10.1093/eurheartj/ehl261; American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30(suppl 1):S4–S41; Smith SC, et al. *Circulation*. 2006;113:2363–2372; Buse JB, et al. *Circulation*. 2007;115:114–126; Joint British Societies 2. *Heart*. 2005; 91(suppl V):v1–v52; Grundy SM, et al. *Circulation*. 2004;110:227–239.

Diabetes Established as “CHD Risk Equivalent”

Fatal and nonfatal MI in subjects with and without type 2 diabetes mellitus

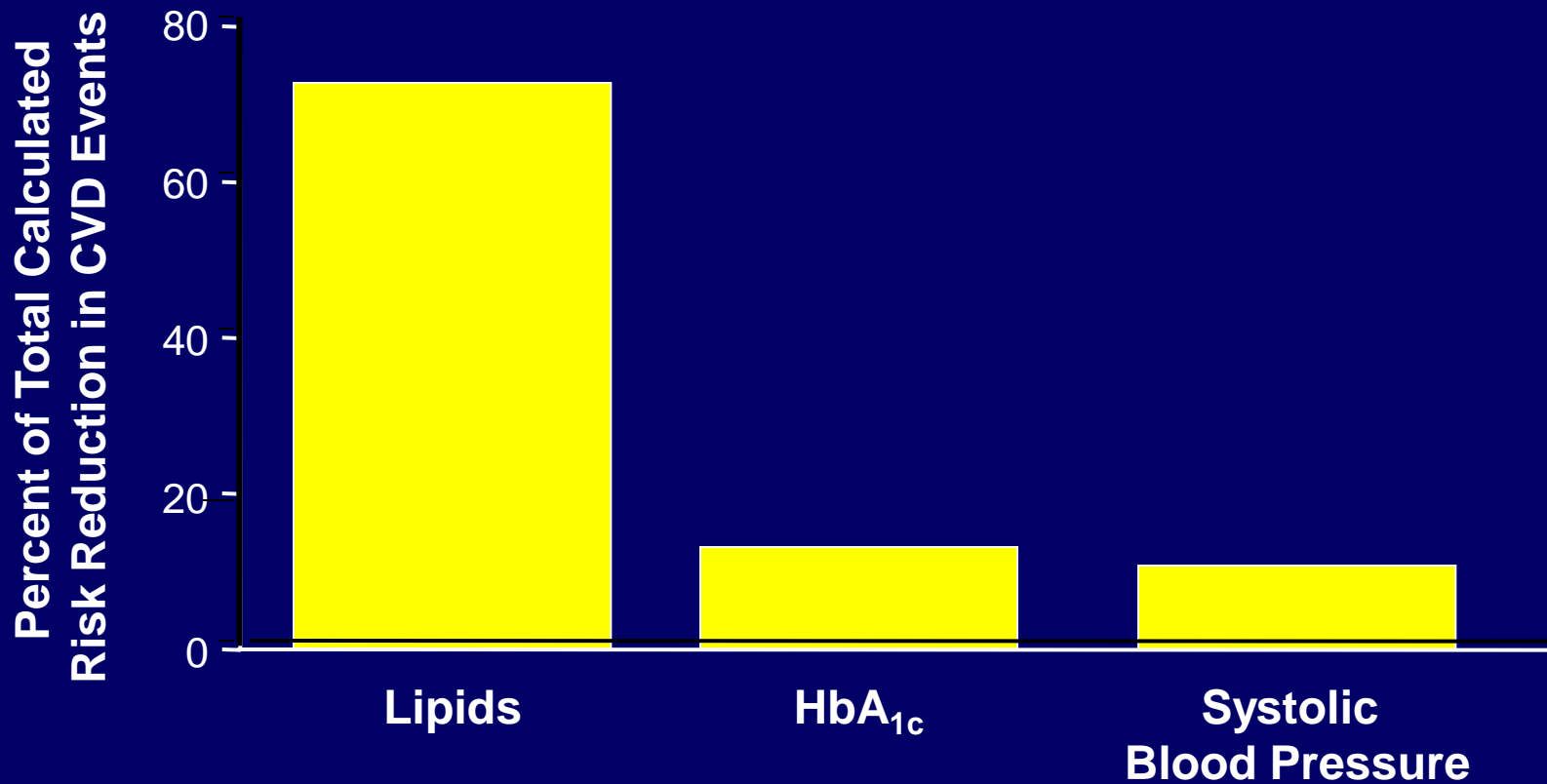


CHD = coronary heart disease; MI = myocardial infarction

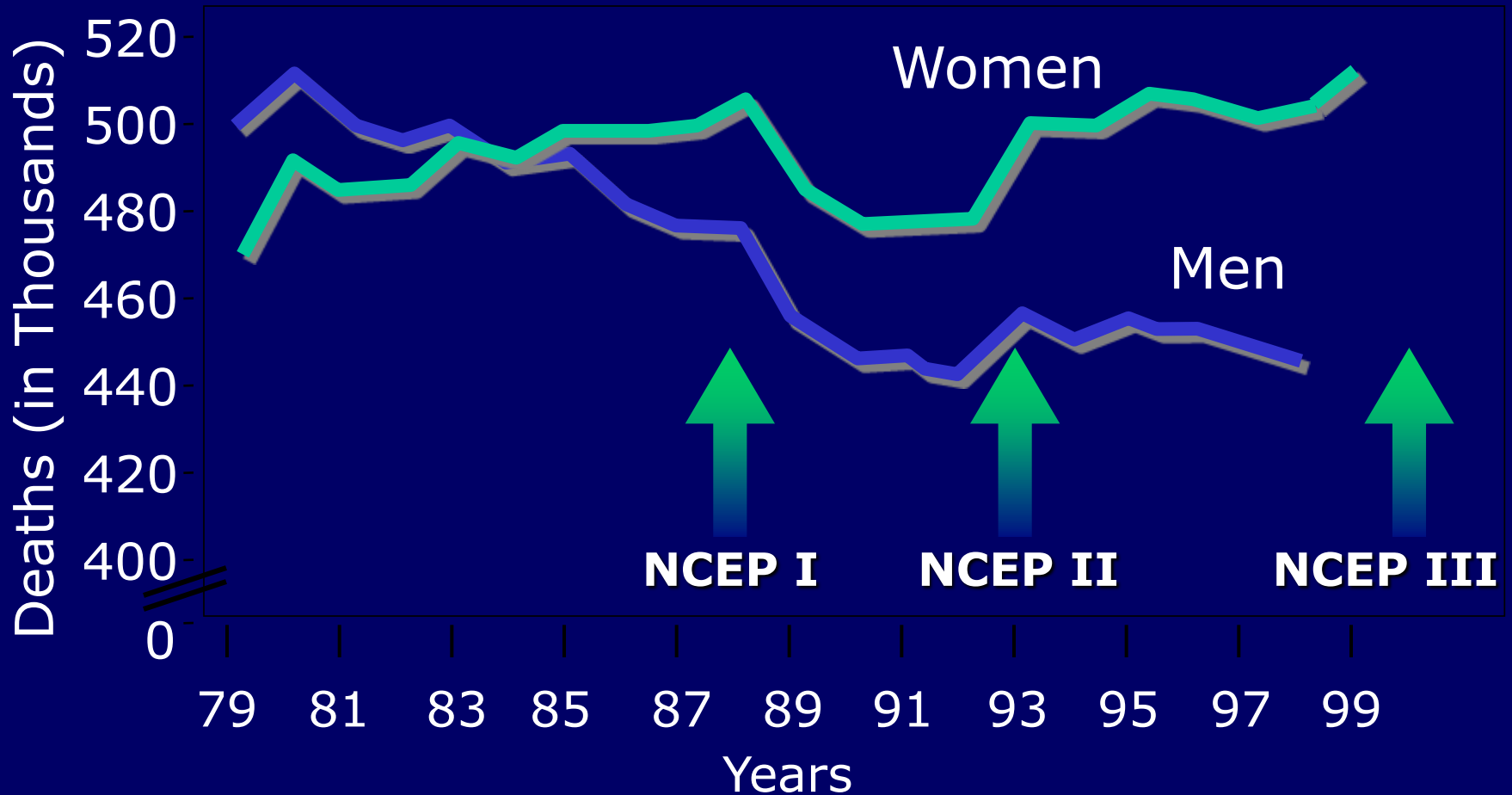
*7-year incidence of fatal and nonfatal MI in 1373 nondiabetic and 1059 diabetic subjects

Adapted from Haffner SM, et al. *N Engl J Med.* 1998;339:229–234.

Η Υπολιπιδαιμική Θεραπεία μειώνει περισσότερο από 70% τον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο σε Διαβητικούς ασθενείς



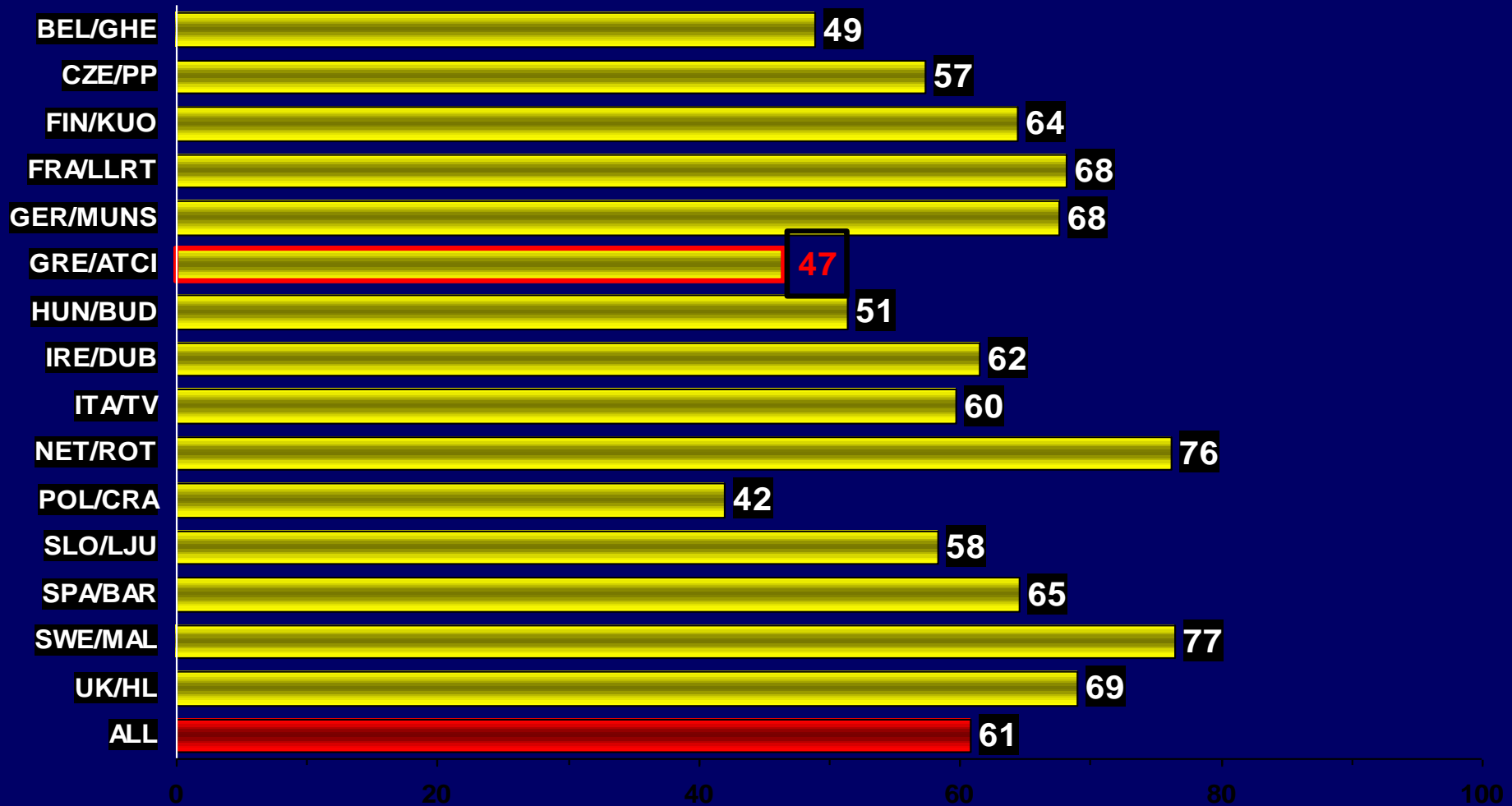
Cardiovascular Disease Deaths: *United States 1979–1999*



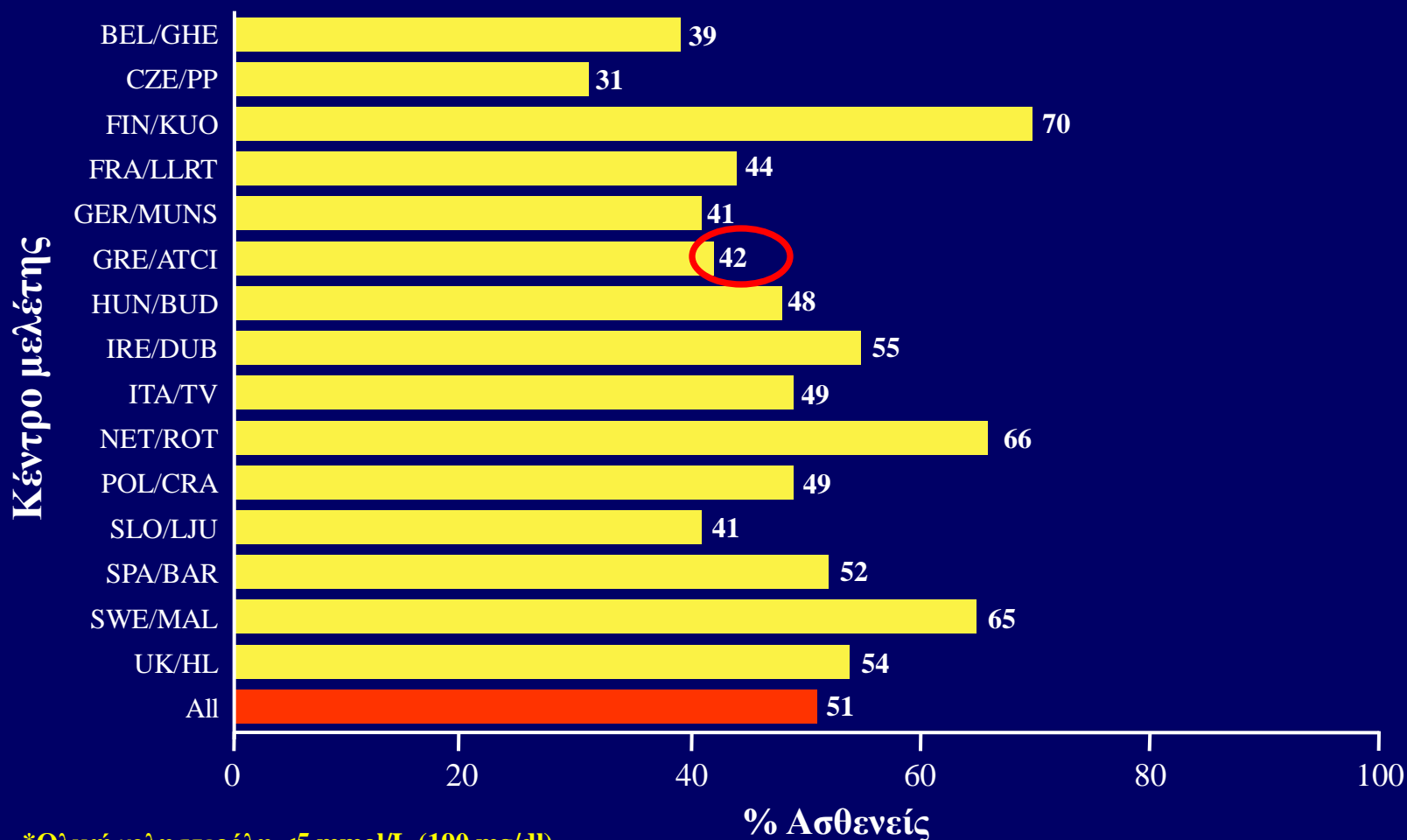
Η νέα προσέγγιση “Lower is Better” απαιτεί περισσότερο εντατική θεραπεία

- LDL-C 2.5 mmol/L (100 mg/dl) ήταν ο ελάχιστος στόχος της θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου στο NCEP ATP III
- Οι συνήθεις δόσεις στατινών πέτυχαν LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dl) σε λίγο περισσότερο από το ήμισυ των ασθενών υψηλού κινδύνου
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου οι οποίοι απαιτούν περισσότερη μείωση της LDL-C σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται με τη συνήθη δόση στατίνης, οι πιθανές επιλογές περιλαμβάνουν
 - Αύξηση σε υψηλή δόση στατίνης
 - Συγχορήγηση άλλου φαρμάκου μείωσης των λιπιδίων, όπως εζετιμίμη

EUROASPIRE II: 61% των ασθενών λαμβάνουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα



EUROASPIRE II: Μόνο 51% των ασθενών σε θεραπεία μείωσης των λιπιδίων επιτυγχάνουν τον στόχο*

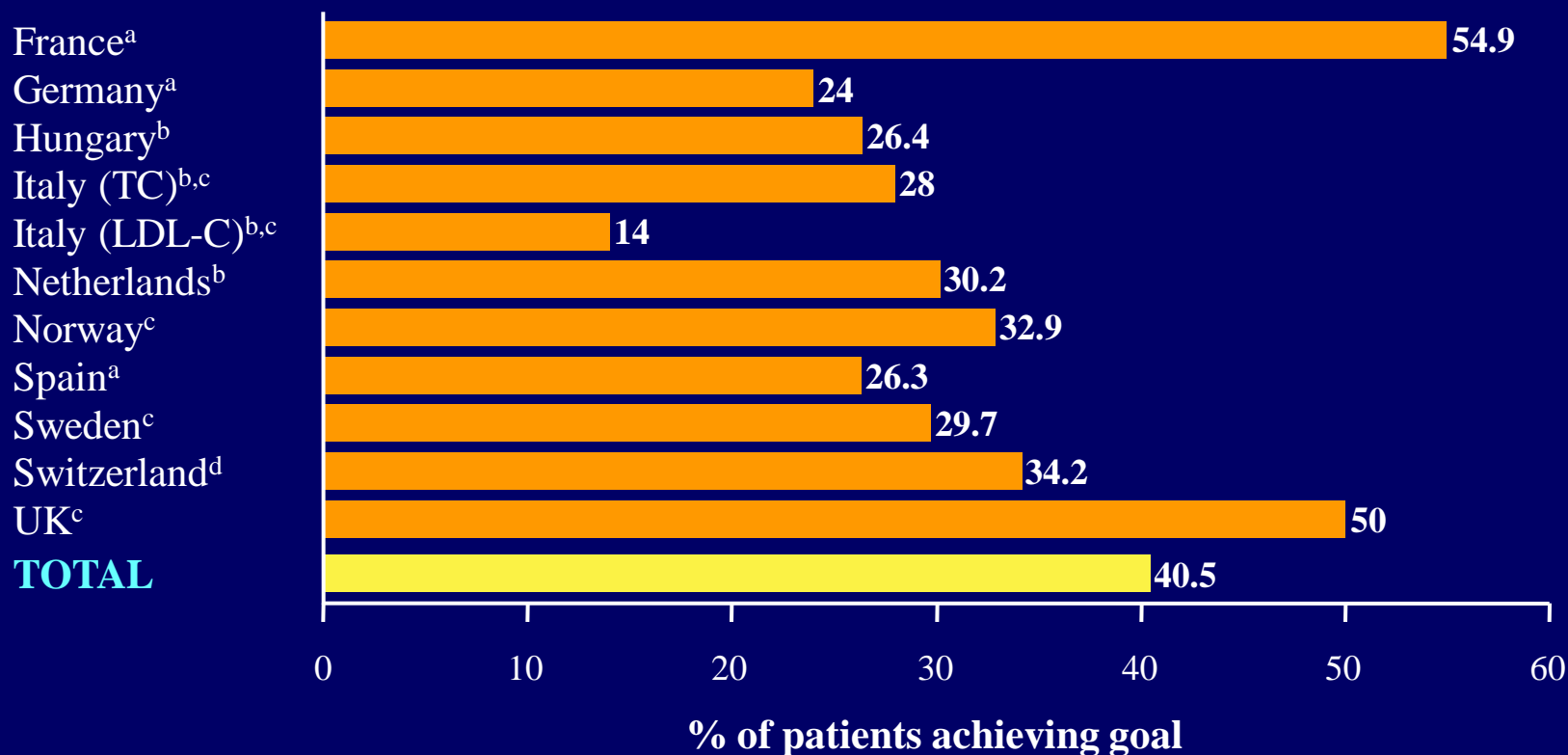


*Ολική χοληστερόλη <5 mmol/L (190 mg/dl)

EUROASPIRE=Ευρωπαϊκή Δράση για τη Δευτερογενή Πρόληψη μέσω Παρέμβασης για τη Μείωση των Συμβαμάτων

Τροποποιημένο από EUROASPIRE II Study Group *Eur Heart J* 2001;22:554–572.

Λιγότερο από 50% των ασθενών σε θεραπεία μείωσης των λιπιδίων επιτυγχάνουν τον στόχο LDL-C



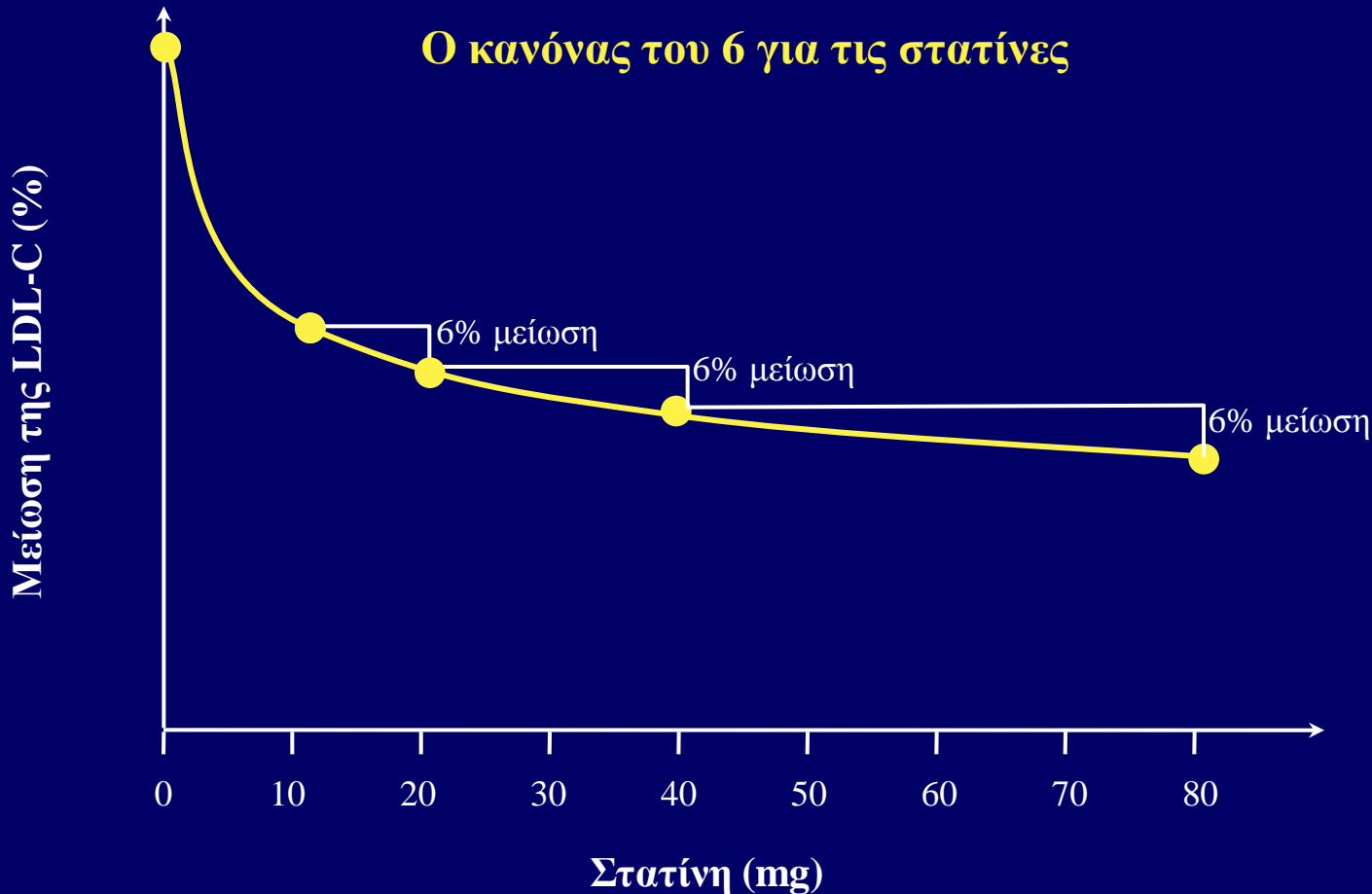
^aNational Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (LDL-C <2.6 mmol/L with coronary heart disease [CHD]/CHD risk equivalent); ^bTotal cholesterol (TC) <5.2 mmol/L; ^cLDL-C <3.0 mmol/L, TC <5.0 mmol/L; ^dDetermined by treating physician or according to NCEP ATP III

Adapted from Van Ganse E et al. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1389–1399.

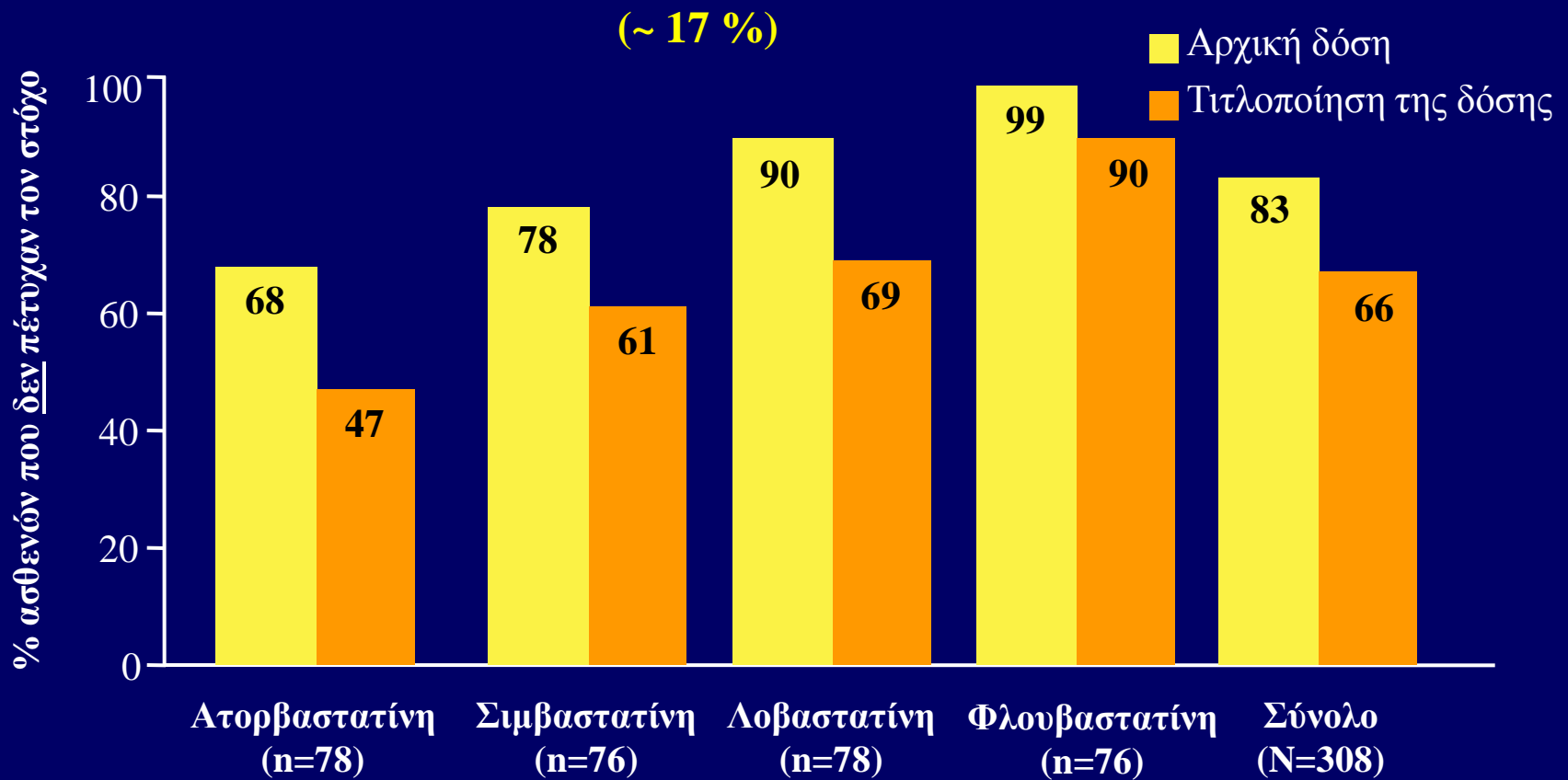
ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ ΤΩΝ ΣΤΟΧΩΝ ΤΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

- ♦ Μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών
- ♦ Ανεπιθύμητες ενέργειες (δοσοεξαρτώμενες)
- ♦ Περιορισμένη αποτελεσματικότητα της υπολιπιδαιμικής αγωγής

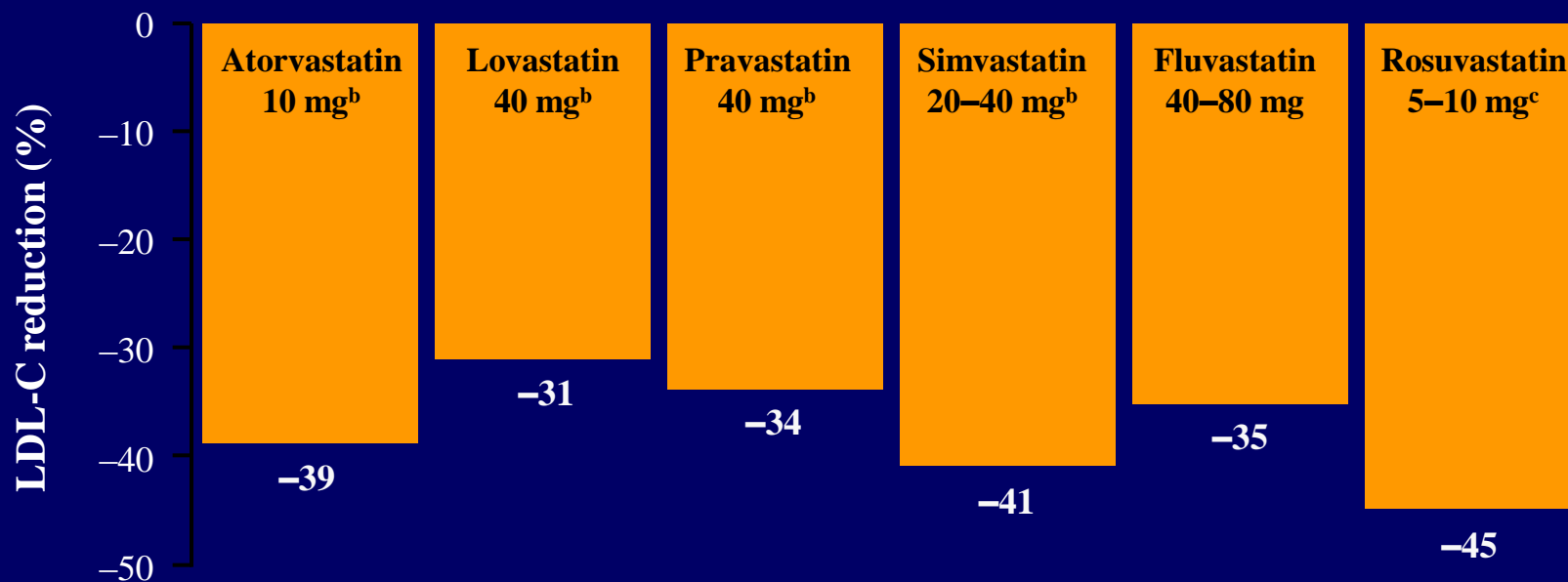
Ο διπλασιασμός της δόσης της στατίνης αποφέρει μόνο 6% επιπλέον μείωση της LDL-C



Ποσοστό ασθενών οι οποίοι δεν πέτυχαν τον στόχο με την αρχική δόση και μετά την πρώτη τιτλοποίηση της δόσης



Η αναστολή μόνο της παραγωγής της χοληστερόλης παρέχει περιορισμένη μείωση της **LDL-C^a**



LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol


^aEstimated LDL-C reductions based on US Food and Drug Administration (FDA) package inserts

^bAvailable at doses up to 80 mg. Doubling the dose of a statin generally yields only a 6% incremental drop in LDL-C

^cDoses available up to 40 mg; the efficacy for 5 mg is estimated by subtracting 6% from the FDA-reported efficacy at 10 mg


Adapted from Grundy SM et al. Circulation. 2004;110:227-239.

Το παράδειγμα των “οδηγιών” στην Υπέρταση

JNC I 1977	JNC II 1980	JNC III 1984	JNC IV 1988	JNC V 1993	JNC VI 1997	JNC VII mid-2001
High Dose Diuretic	High Dose Diuretic	Lower Dose Diuretic or β -Blocker	Diuretic or β -Blocker or ACEi or CCB	Diuretic or β -Blocker or ACEi or CCB or α -Blocker or (α/β -Blocker) Single-agent titration preferred	<ul style="list-style-type: none"> • Individualized therapy • Single agent titration preferred • Low dose combo therapy as a secondary option 	<ul style="list-style-type: none"> • Focus on systolic control • HOT – 70% pts need combo therapy • Emphasis on combination therapy
<p>High Dose Monotherapy</p> 				<p>Low Dose Combination</p>		

Εξέλιξη Κατευθυντήριων Οδηγιών για τα Λιπίδια

NCEP ATP I 1988	NCEP ATP II 1993	NCEP ATP III 2001
<ul style="list-style-type: none">• Exclusive focus on LDL-C reduction• Strong support for resins, niacin• Statins, fibrates not first line	<ul style="list-style-type: none">• Risk assessment guides therapy• Goal LDL-C reduced for CHD (≤ 100 mg/dL)• Statins included in "major drugs," fibrates for mixed HPL	<ul style="list-style-type: none">• Lower LDL-C threshold for therapy initiation in high-risk patients• LDL-C goal reduction to <100 mg/dL in patients with CHD equivalent• Non-HDL-C as a target
<p>Low to Moderate Dose Monotherapy</p>	<p>Moderate to High-Dose Statin</p>	<p>High-Dose Statin, Increased Combination Therapy</p>



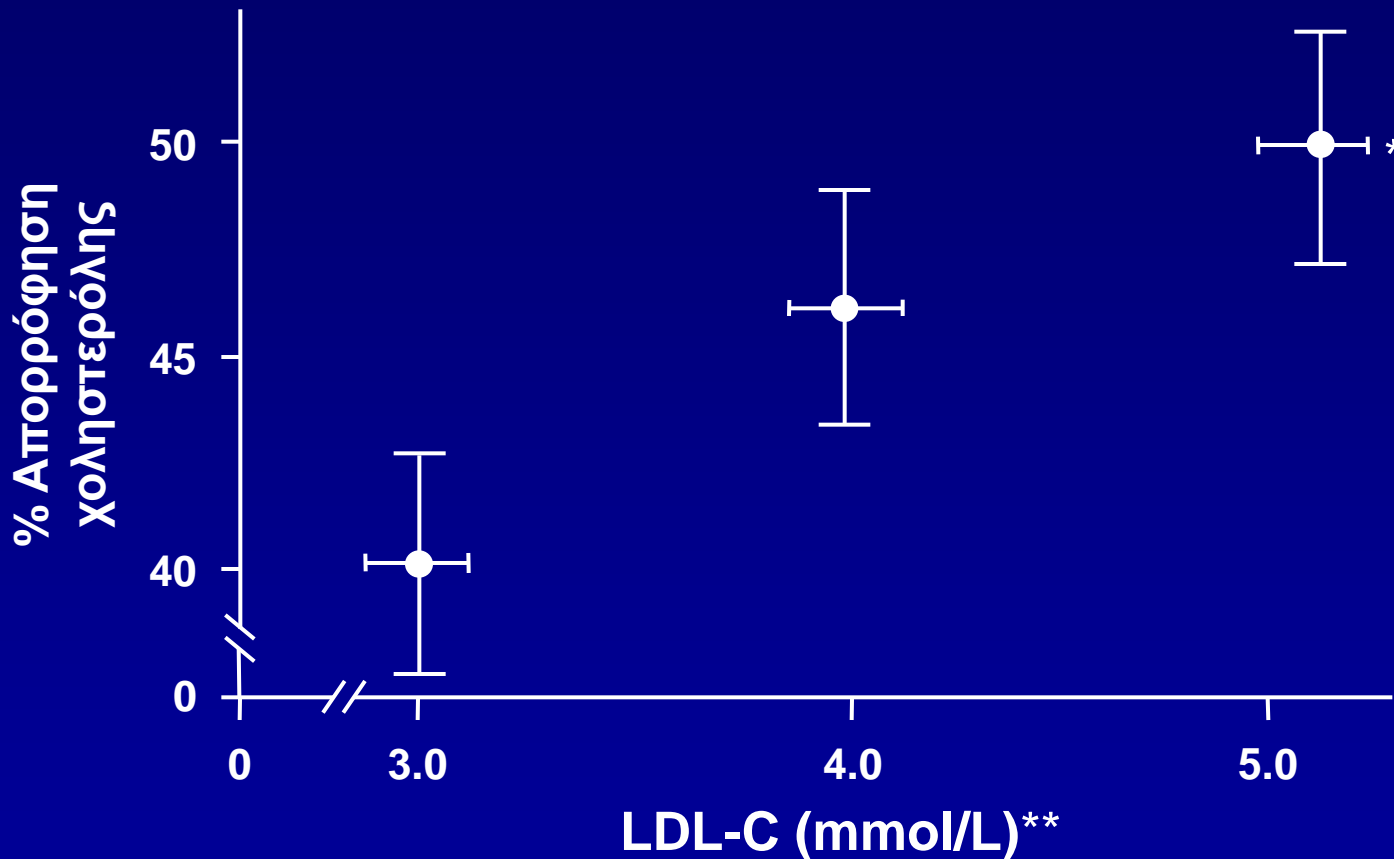
Συνδυασμένη Θεραπεία

- Μεγαλύτερη επίδραση στο προφίλ λιπιδίων, με περισσότερα του ενός φάρμακα
 - Statin + Resin \downarrow LDL-C
 - Statin + Niacin \downarrow LDL-C, \uparrow HDL-C, \downarrow TG
 - Statin + Fibrate \downarrow LDL-C, \uparrow HDL-C, \downarrow TG
- Αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών
 - Statin + Niacin
 - Statin + Fibrate
- Μη διαθέσιμα κλινικά δεδομένα έκβασης
- Αύξηση προβλημάτων συμμόρφωσης

Διαθέσιμοι Συνδυασμοί

- statin + fibrate
- statin + nicotinic acid
- statin + resin
- statin + fish oils (*OMACOR*) ✓
- fibrate + resin
- fibrate + fish oils (*OMACOR*) ✓
- fibrate + nicotinic acid
- **Statins + Ezetimibe**

Η απορρόφηση της χοληστερόλης συσχετίζεται με την LDL-C στο πλάσμα

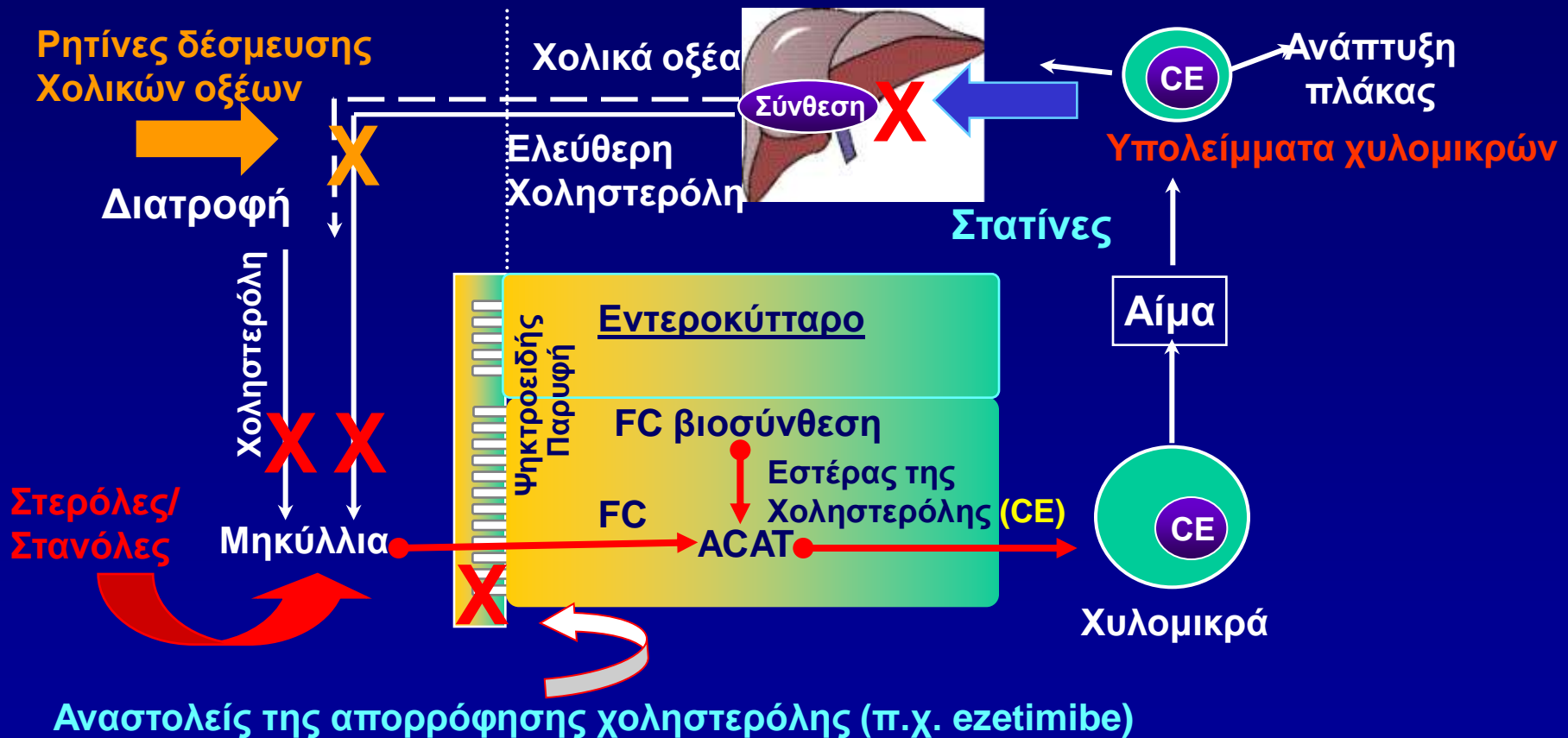


LDL-C = λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας

* $p < 0.02$ vs. lowest decile; **ο αριθμός των ατόμων σε κάθε ομάδα είναι 14

Adapted from Kesäniemi YA, Miettinen TA Eur J Clin Invest 1987;17:391-395.

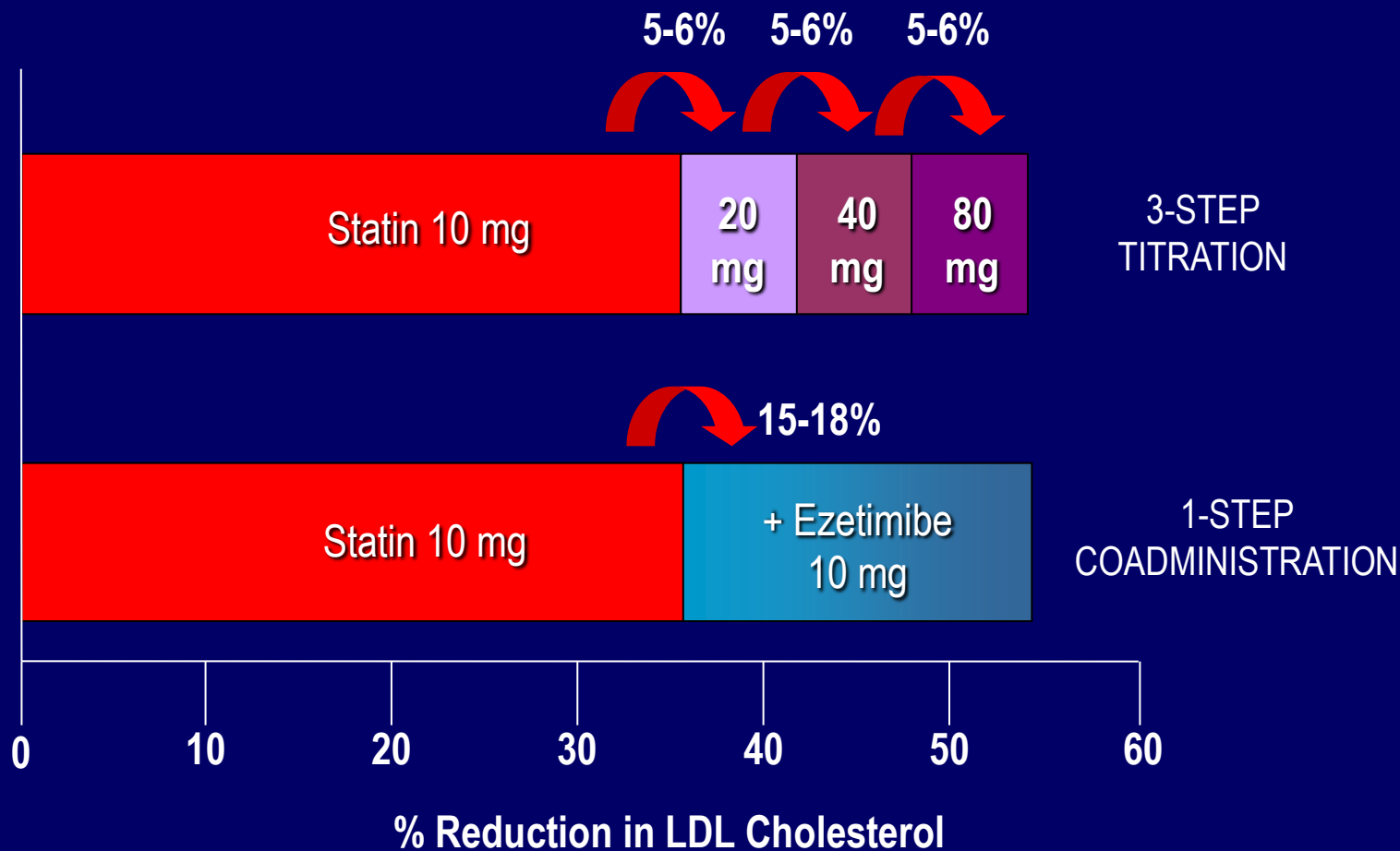
Η Ezetimibe Αναστέλλει την Απορρόφηση της Χοληστερόλης σε μία Νέα Θέση



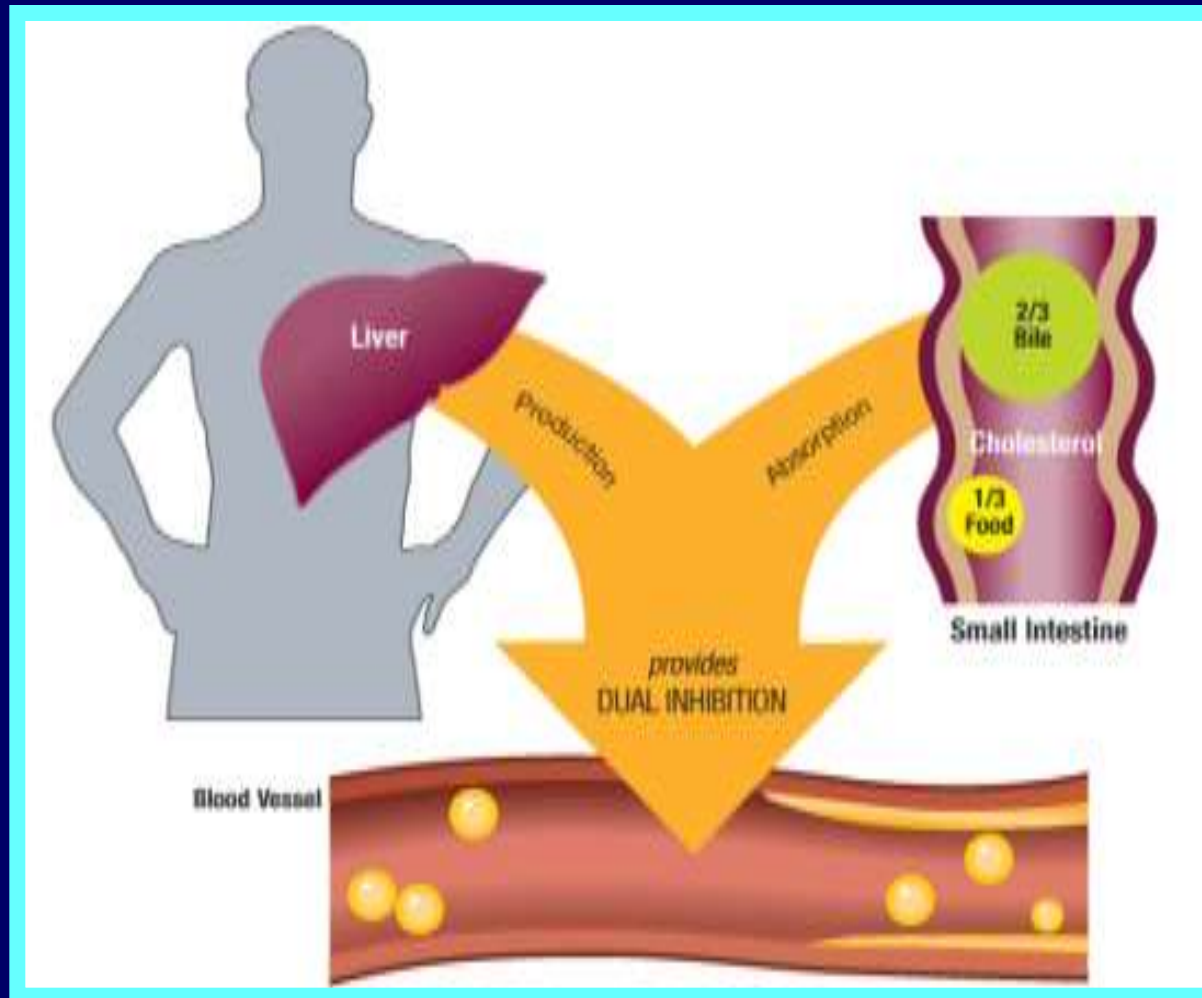
FC = ελεύθερη χοληστερόλη

Adapted from Mahley RW, Bersot TP. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001:971-1001; van Heek M et al *Br J Pharmacol* 2001;134:409-417; Miettinen TA *Int J Clin Pract* 2001;55:710-716.

When 2 Drugs are better than one



Αντιμετώπιση των δύο οδών της χοληστερόλης μέσω Διπλής Αναστολής



- *Σας ευχαριστώ*