

# Κριτική ανάλυση των μελετών χορήγησης υπολιπιδαιμικής αγωγής

Σπυρίδων Ν. Κουλιούρης

Καρδιολόγος, Α' Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσλιπιδαιμία, μαζί με την υπέρταση, το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη και το θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, αποτελούν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης. Η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της διαταραχής του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και της ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών στο αγγειακό τοίχωμα, διατυπώθηκε ως επιστημονική υπόθεση πριν από τουλάχιστον 5 δεκαετίες<sup>1,2</sup>. Η αρχική αυτή υπόθεση αποτελεί σήμερα σταθερή ιατρική γνώση, αφού έχει αντέξει στον επανειλημμένο έλεγχο της μέσα στον χρόνο, παρ' όλες τις μικρές ή μεγάλες τροποποιήσεις που έχει δεχθεί, ιδιαίτερα με την ανάδειξη την τελευταία δεκαετία του κεντρικού ρόλου της οξείδωσης των λιπιδίων και της φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος στην παθογένεση της αθηρωματικής νόσου<sup>3,4</sup>. Απόρροια της γνώσης αυτής είναι και η ευρύτατα εφαρμοζόμενη σήμερα θεραπευτική στρατηγική, η οποία μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών αποσκοπεί στην πρωτογενή και στην δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που οφείλονται στην αθηρωματική νόσο.

Η υπολιπιδαιμική αγωγή, ιδιαίτερα μετά την εμφάνιση των στατινών στα μέσα της δεκαετίας του '80, αποτελεί σήμερα ένα από τα βασικά όπλα της προληπτικής ιατρικής και το ερευνητικό ενδιαφέρον γι' αυτήν εξακολουθεί να παραμένει έντονο. Διάρκως αυξανόμενος είναι και ο αριθμός των μελετών που δημοσιεύονται σε σχέση με τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Μια βραχεία κριτική παρουσίαση των μελετών αυτών θα επιχειρηθεί με την παρούσα ανασκόπηση.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ<sup>5</sup>

### *Ρητίνες*

Οι ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη δεσμεύουν τα χολικά άλατα στο έντερο εμποδίζοντας έτσι την επαναρρόφηση της χοληστερόλης μέσω της εντερηπατικής κυκλοφορίας. Ο ρόλος τους είναι σήμερα συμπληρωματικός της κύριας αγωγής με τις στατίνες σε ασθενείς με υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης.

Δεν απορροφώνται στην συστηματική κυκλοφορία και η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια τους είναι η δυσκοιλιότητα, ενώ η χορήγησή τους είναι δυνατόν να προκαλέσει αύξηση των τριγλυκεριδίων.

### ***Αναστολείς του ενζύμου υδροξυμεθυλγλουταρυλ-συννεζυμο α αναγωγάσης (στατίνες)***

Οι αναστολείς του σχηματισμού του μεβαλονικού οξέος διακόπτουν τον βιοχημικό δρόμο παραγωγής της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα, τα οποία σε αντιρρόπηση αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης στην επιφάνειά τους. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του ρυθμού κάθαρσης της χοληστερόλης και η μείωση των επιπέδων της στο πλάσμα και παράλληλα η μείωση του ρυθμού σύνθεσης VLDL και LDL χοληστερόλης από τα ηπατοκύτταρα. Οι στατίνες συνιστούν σήμερα την κύρια θεραπευτική αγωγή για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Οι βασικές παρενέργειές τους είναι η αναστρέψιμη αύξηση των τρανσαμινασών και η μυοσίτιδα, που οδηγούν σε διακοπή του φαρμάκου στο 1% περίπου των ασθενών. Πέραν της υπολιπιδαιμικής τους δράσης, οι στατίνες έχουν και δράση αντιφλεγμονώδη, ενώ βελτιώνουν και την λειτουργικότητα του αγγειακού ενδοθηλίου. Το αν οι τελευταίες αυτές αντιαθηρωματικές ιδιότητες των στατινών, που συνιστούν την λεγόμενη πλειοτροπική τους δράση, είναι ανεξάρτητες της υπολιπιδαιμικής δράσης τους, δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινισθεί.

### ***Παράγωγα του φιμπρικού οξέος (Φιμπράτες)***

Οι φιμπράτες είναι αγωνιστές των πυρηνικών υποδοχέων Peroxisome Proliferator-Activated Receptors alpha (PPAR-alpha). Η ενεργοποίηση των PPAR-alpha τροποποιεί την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, απολιποπρωτεΐνης C-III, απολιποπρωτεϊνών A-I και A-II) με αποτέλεσμα την αύξηση της κάθαρσης των τριγλυκεριδίων και της σύνθεσης της HDL χοληστερόλης. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι δερματικές και γαστρεντερικές εκδηλώσεις (γαστρικός φόρτος, χολολιθίαση), η αύξηση των τρανσαμινασών και η αναστολή του μεταβολισμού των στατινών, με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων των στατινών στο αίμα.

### ***Αναστολείς απορρόφησης της χοληστερόλης***

Νέα κατηγορία υπολιπιδαιμικών φαρμάκων με μοναδικό εκπρόσωπο την εξετι-

μίμπη. Περιορίζουν την εκλεκτική απορρόφηση της χοληστερόλης από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης πλάσματος περίπου κατά 18%. Χρησιμοποιούνται σαν συνδυασμένη θεραπεία με τις στατίνες, εάν η μονοθεραπεία με αυτές δεν έχει μειώσει τα επίπεδα της χοληστερόλης κάτω από τα επιθυμητά όρια.

### ***Νικοτινικό οξύ (Νιασίνη)***

Το παλαιότερο ίσως υπολιπιδαιμικό φάρμακο, ιδιαίτερα αποτελεσματικό για την μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL χοληστερόλης. Φάρμακο δύσκολα ανεκτό με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ερύθημα προσώπου (flushing), υπερουριχαιμία, υπεργλυκαιμία, γαστρίτιδα, ηπατοτοξικότητα και μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigrans). Η σταδιακή αύξηση της δόσης μέσα σε 2-3 εβδομάδες αυξάνει την συμμόρφωση των ασθενών μαζί και με την προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης, που μειώνει την ένταση του flushing. Στη χώρα μας κυκλοφορεί το μακράς διάρκειας δράσης παράγωγο του νικοτινικού οξέος που έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά είναι ίσως και λιγότερο αποτελεσματικό.

### ***Προβονκόλη***

Αντιοξειδωτικό φάρμακο με μέτρια επίδραση στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Έχει αποσυρθεί γιατί μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και αυξάνει το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

### ***Ω-3 Λιπαρά οξέα***

Τα πολυακόρεστα αυτά λιπαρά οξέα που βρίσκονται σε αφθονία στα ιχθυέλαια μειώνουν τα τριγλυκερίδια και επιπλέον έχουν και αντιθρομβωτική δράση. Μειώνουν την σύνθεση της VLDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β της VLDL. Χορηγούνται μόνο σε σοβαρές υπερτριγλυκεριδιαμίες ανθεκτικές στην συνήθη αγωγή.

### ***Φυτοστερόλες***

Φυτικές στερόλες που παρεμποδίζουν τον σχηματισμό μικυλλίων στο έντερο εμποδίζοντας έτσι την απορρόφηση της χοληστερόλης. Προκαλούν μικρή μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης (περίπου 10%) και χορηγούνται μόνο ως συμπληρωματική αγωγή.

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΤΑ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Ο κύριος όγκος των μελετών που έχουν μέχρι σήμερα δημοσιευθεί και οι οποίες αποτελούν αυτό που ονομάζουμε «ιατρική απόδειξη» (medical evidence) επηρεάζοντας την πρακτική μας σε κλινικό επίπεδο, αφορά δύο κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, τις στατίνες και τις φιμπράτες.

***Μελέτες με τις στατίνες***

Οι στατίνες, με πρώτο εκπρόσωπο την λοβαστατίνη, μπήκαν στην κλινική πράξη στο τέλος της δεκαετίας του '80. Μετά την λοβαστατίνη κυκλοφόρησαν σταδιακά και άλλες στατίνες (σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σεριβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) και στη δεκαετία του '90 πολλές κλινικές δοκιμές έγιναν με σκοπό να διερευνήσουν τον θεραπευτικό τους ρόλο. Η αποτελεσματικότητά τους στην μείωση της χοληστερόλης έκανε τις στατίνες πολύ ελκυστικές για κλινικές μελέτες, καθώς η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων παράλληλα με την επιθετική μείωση της χοληστερόλης θα αποτελούσε και μια έμμεση επιβεβαίωση της σχέσης μεταξύ υπερλιπιδαιμίας και αθηροσκλήρωσης. Τις μελέτες των στατινών, που ο κατάλογός τους είναι ήδη μακρύς και συνεχίζει να αυξάνεται, μπορεί να τις διακρίνει κανείς σε 4 κατηγορίες ανάλογα με το είδος του πληθυσμού που συμμετείχε σ' αυτές: α) μελέτες πρωτογενούς πρόληψης (γενικός πληθυσμός χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου), β) μελέτες δευτερογενούς πρόληψης (πληθυσμός με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου), γ) μελέτες σε πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου (άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή με πολλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα) και τέλος δ) αγγειογραφικές μελέτες υποστρωφής της αθηροσκλήρωσης (Πίνακας 1).

***Πίνακας 1. Οι βασικές μελέτες των στατινών***

| <i>Μελέτη<br/>(Πρωτογενής/<br/>Δευτερογενής πρόληψη/<br/>πληθυσμός υψηλού κινδύνου)</i> | <i>Φάρμακο</i> | <i>Τελικό σημείο</i> | <i>Διαφορά<br/>σε σχέση με<br/>το placebo</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------------------------|
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------------------------|

**WOSCOPS**

|            |              |                           |        |
|------------|--------------|---------------------------|--------|
| Πρωτογενής | Πραβαστατίνη | Μη θανατηφόρο<br>Έμφραγμα | ↓<br>+ |
|------------|--------------|---------------------------|--------|

**AFCAPS/TexCAPS**

|            |             |           |   |
|------------|-------------|-----------|---|
| Πρωτογενής | Λοβαστατίνη | Έμφραγμα  | + |
|            |             | Ασταθής   |   |
|            |             | Στηθάγχη  | + |
|            |             | Αιφνίδιος |   |
|            |             | Θάνατος   | ↓ |

**HEART PROTECTION STUDY**

|                           |              |               |   |
|---------------------------|--------------|---------------|---|
| πληθυσμός υψηλού κινδύνου | Σιμβαστατίνη | Ολική         |   |
| Θνησιμότητα               |              | Θνησιμότητα   | + |
|                           |              | Καρδιαγγειακή | ↓ |

**CARDS**

|                           |               |                                                      |   |
|---------------------------|---------------|------------------------------------------------------|---|
| πληθυσμός υψηλού κινδύνου | Ατορβαστατίνη | Χρόνος μέχρι το πρώτο Μείζον Καρδιαγγειακό Επεισόδιο | ↓ |
|                           |               | Μη Θανατηφόρο                                        |   |

**ASCOT**

|                           |               |                   |   |
|---------------------------|---------------|-------------------|---|
| πληθυσμός υψηλού κινδύνου | Ατορβαστατίνη | Έμφραγμα          | + |
|                           |               | Καρδιακός Θάνατος | ↓ |

**ALLHAT**

|                           |                                    |                      |   |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------|---|
| πληθυσμός υψηλού κινδύνου | Πραβαστατίνη vs<br>συνήθους αγωγής | Ολική Θνησιμότητα    | + |
|                           |                                    | Καρδιακή Θνησιμότητα | + |
|                           |                                    | Μη Θανατηφόρο        |   |
|                           |                                    | Έμφραγμα             | ↓ |

**PROSPER**

|                           |              |                      |   |
|---------------------------|--------------|----------------------|---|
| πληθυσμός υψηλού κινδύνου | Πραβαστατίνη | Καρδιακός Θάνατος    | + |
|                           |              | Έμφραγμα             | + |
|                           |              | Εγκεφαλικό Επεισόδιο | ↓ |

**4S**

|              |              |                   |   |
|--------------|--------------|-------------------|---|
| Δευτερογενής | Σιμβαστατίνη | Ολική Θνησιμότητα | ↓ |
|--------------|--------------|-------------------|---|

**CARE**

|              |              |                   |   |
|--------------|--------------|-------------------|---|
| Δευτερογενής | Πραβαστατίνη | Θανατηφόρο και μη |   |
|              |              | Έμφραγμα          | + |
|              |              | Καρδιακός Θάνατος | ↓ |

**LIPID**

|              |              |                              |   |
|--------------|--------------|------------------------------|---|
| Δευτερογενής | Πραβαστατίνη | Καρδιαγγειακή<br>Θνησιμότητα | ↓ |
|--------------|--------------|------------------------------|---|

**MIRACL**

|              |               |                     |   |
|--------------|---------------|---------------------|---|
| Δευτερογενής | Ατορβαστατίνη | Θάνατος             | + |
|              |               | Έμφραγμα            | + |
|              |               | Καρδιακή Ανακοπή    | + |
|              |               | Μυοκαρδιακή Ισχαμία | ↓ |

**PROVE – IT**

|              |                                  |                            |   |
|--------------|----------------------------------|----------------------------|---|
| Δευτερογενής | Ατορβαστατίνη vs<br>Πραβαστατίνη | Καρδιαγγειακά<br>Συμβάματα | ↓ |
|--------------|----------------------------------|----------------------------|---|

**A - to - Z**

|  |              |                      |   |
|--|--------------|----------------------|---|
|  | Σιμβαστατίνη | Καρδιαγγειακός       |   |
|  | 40→80 mg     | Θάνατος              | + |
|  | vs Placebo→  | Μη Θανατηφόρο        |   |
|  | Σιμβαστατίνη | Έμφραγμα + Οξύ       | ∅ |
|  | 20 mg        | Στεφανιαίο Σύνδρομο  | + |
|  |              | Εγκεφαλικό Επεισόδιο | ↓ |

*1. Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης*

Οι πιο μεγάλες και σημαντικές μελέτες πρωτογενούς πρόληψης που έγιναν με στατίνες ήταν οι μελέτες WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)<sup>6</sup> και AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)<sup>7</sup> που περιέλαβαν από 6500 άτομα η κάθε μία και τα παρακολούθησαν για 5 περίπου έτη. Στην πρώτη χρησιμοποιήθηκε πραβαστατίνη 40 mg/ημέρα και στην δεύτερη λοβαστατίνη 20-40 mg/ημέρα. Στη μελέτη WOSCOPS οι συμμετέχοντες είχαν πολύ υψηλές τιμές χοληστερόλης (μέση τιμή 272 mg/dl) και στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας του τελικού σημείου της μελέτης (μη θανατηφόρο έμφραγμα και καρδιαγγειακός θάνατος) κατά 31%, ενώ και η συνολική θνησιμότητα μειώθηκε επίσης κατά 22% σε σύγκριση με την ομάδα του placebo.

Αντίθετα, η μελέτη AFCAPS/TexCAPS περιέλαβε άτομα με ήπια μόνο αυξημένη χοληστερόλη (μέση τιμή 221 mg/dl) αλλά και αυτή έδειξε σημαντική μείωση της συχνότητας του τελικού σημείου (οξύ αγγειακό επεισόδιο) κατά 37%. Η συνολική όμως θνησιμότητα στην μελέτη αυτή δεν μειώθηκε, ίσως γιατί ο πληθυσμός της μελέτης δεν ήταν τόσο υψηλού κινδύνου, όσο αυτός της μελέτης

WOSCOPS. Ως μειονέκτημα και των δύο αυτών μελετών θα πρέπει να θεωρηθεί η πενιχρή εκπροσώπηση των γυναικών σε αυτές (0% στη WOSCOPS και 15% στην AFCAPS/TextCAPS).

## 2. Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης

Στον τομέα της δευτερογενούς πρόληψης, 3 μελέτες (με διάρκεια παρακολούθησης 5,0-6,1 έτη) έδειξαν σαφώς πως η χορήγηση στατινών μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η σημαντικότερη από αυτές ήταν η μελέτη 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>8</sup> που έγινε σε 4444 ασθενείς με την χορήγηση σιμβαστατίνης 10-40 mg/ ημερησίως. Τα άτομα της μελέτης αυτής είχαν υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης (μέσος όρος 261 mg/dl) και στην ομάδα της σιμβαστατίνης μειώθηκαν τόσο η ολική όσο και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα κατά 30% και 42% αντίστοιχα.

Η μελέτη CARE (Cholesterol and Recurrent Events)<sup>9</sup> περιέλαβε αριθμό ατόμων παρόμοιο με την 4S, όμως η μέση τιμή χοληστερόλης στην ομάδα αυτή ήταν σημαντικά χαμηλότερη (209 mg/dl). Στην μελέτη αυτή, η χορήγηση πραβαστατίνης 40 mg/ ημερησίως μείωσε τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου κατά 24%, χωρίς όμως να μειώσει σημαντικά την ολική θνησιμότητα (μείωση κατά 9%).

Τέλος, η μελέτη LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)<sup>10</sup> συμπεριέλαβε τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων (9014) και είχε τον μακρύτερο χρόνο παρακολούθησης (6,1 έτη) σε σχέση με τις άλλες δύο. Η μέση τιμή της χοληστερόλης ήταν στη μελέτη αυτή ελαφρά μόνο αυξημένη (218 mg/dl) και τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι και η πραβαστατίνη μειώνει σε άτομα με στεφανιαία νόσο και ήπια δυσλιπιδαιμία, τόσο την συνολική, όσο και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (22% και 24% αντίστοιχα).

Στις μελέτες όμως δευτερογενούς πρόληψης θα πρέπει να συμπεριληφθούν και 3 ακόμα πρόσφατες μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και είχαν σαν στόχο να εκτιμήσουν τόσο την υπολιπιδαιμική όσο και την αντιφλεγμονώδη και αντισπασμική (πλειοτροπική) δράση των στατινών.

Στη μελέτη MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)<sup>11</sup> 3086 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα ή placebo μέσα σε ένα μέσο χρονικό διάστημα 63 ωρών από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στη διάρκεια των 16 εβδομάδων παρακολούθησης ο κίνδυνος για θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή και υποτροπή της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, μειώθηκε στην ομάδα της ατορβαστατίνης κατά 16% ( $p=0.04$ ). Η οριακή στατιστική σημαντι-

κότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης αποδόθηκε από τους ερευνητές στο μικρό σχετικά μέγεθος του δείγματος.

Με την μελέτη PROVE-IT<sup>12</sup> εξάλλου, άρχισε μια νέα εποχή για τις μελέτες των στατινών, με την σύγκριση μεταξύ δύο φαρμάκων της κατηγορίας αυτής ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην μελέτη αυτή, 4162 ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τυχαιοποιήθηκαν σε 80 mg ατορβαστατίνης ή 40 mg πραβαστατίνης ημερησίως και παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι η υψηλή δόση ατορβαστατίνης μείωσε κατά 16% περισσότερο από την κανονική δόση σιμβαστατίνης την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η επωφελής αυτή δράση συνοδεύτηκε και από μια παράλληλη σημαντική αύξηση της συχνότητας αύξησης των ηπατικών ενζύμων στην ομάδα της ατορβαστατίνης σε σχέση με αυτήν της σιμβαστατίνης.

Τέλος, η μελέτη A-to-Z (Aggrastat-to-Zocor trial)<sup>13</sup> συνέκρινε την έντονη υπολιπιδαιμική αγωγή (σιμβαστατίνη 40mg/ημέρα για 30 ημέρες και 80mg/ημέρα στην συνέχεια) με την ήπια υπολιπιδαιμική αγωγή (placebo για 4 μήνες και σιμβαστατίνη 20 mg/ημέρα στη συνέχεια) σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Μέχρι το τέλος των 24 μηνών παρακολούθησης, στην ομάδα της έντονης αγωγής παρατηρήθηκαν 309 συμβάματα (14.4%) ενώ στην ομάδα της ήπιας αγωγής παρατηρήθηκαν 343 συμβάματα (16.7%). Η μεταξύ των δύο επιπτώσεων διαφορά (11%) δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στον μικρότερο του αναμενόμενου αριθμό των συμβαμάτων και στην μικρή σχετικά διαφορά των επιπέδων χοληστερόλης μεταξύ των δύο ομάδων αποδόθηκε η μη ανεύρεση διαφοράς στο κλινικό όφελος μεταξύ υψηλής και χαμηλής δόσης σιμβαστατίνης στην μελέτη αυτή.

### *3. Μελέτες σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου*

Οι μελέτες σε άτομα αυξημένου κινδύνου επιβεβαίωσαν κι αυτές στην πλειοψηφία τους, τον θετικό ρόλο των στατινών στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η Heart Protection Study (HPS)<sup>14</sup> μπορεί να χαρακτηριστεί η πιο σημαντική από αυτές και ίσως και μια από τις πιο σημαντικές μελέτες στον τομέα της πρόληψης, αφού συμπεριέλαβε έναν πολύ μεγάλο αριθμό ατόμων (20.536 άτομα). Πρέπει να σημειωθεί ότι ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από άτομα τόσο με γνωστή στεφανιαία νόσο, όσο και χωρίς στεφανιαία νόσο, αλλά με υψηλό προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην τελευταία αυτή κατηγορία η σιμβαστατίνη μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 22%, ενώ σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης που έλαβε σιμβαστατίνη παρατηρήθηκε στατιστικά

σημαντική μείωση, τόσο της συνολικής, όσο και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (13% και 18% αντίστοιχα). Η μελέτη Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)<sup>15</sup> εξάλλου, έδειξε πως η χορήγηση 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως σε διαβητικούς ασθενείς μείωσε τον κίνδυνο ενός τουλάχιστον καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 37%.

Η ίδια δόση ατορβαστατίνης χορηγήθηκε και στους ασθενείς της μελέτης ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)<sup>16</sup> τα άτομα της οποίας είχαν τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Και στη μελέτη αυτή οι καρδιακοί θάνατοι αλλά και τα μη-θανατηφόρα εμφράγματα μειώθηκαν κατά 36%.

Υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν επίσης και οι ασθενείς της μελέτης PROSPER (Prospective Evaluation of Pravastatin in the Elderly)<sup>17</sup> που σχεδιάστηκε για να απαντήσει στο ερώτημα εάν και τα άτομα μεγάλης ηλικίας ωφελούνται από την χορήγηση στατινών. Η μελέτη αυτή έγινε σε 5804 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 70-82 ετών με ή χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Η χορήγηση πραβαστατίνης μείωσε εν προκειμένω τον κίνδυνο στεφανιαίου θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος και εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 15%.

Μόνο η μελέτη ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack)<sup>18</sup>, στην οποία 20-40 mg πραβαστατίνης ημερησίως ή η συνήθης αγωγή δόθηκαν επιπλέον της αντιϋπερτασικής αγωγής σε 10355 άτομα, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής και της στεφανιαίας θνησιμότητας. Η μελέτη πάντως αυτή δέχθηκε κριτική γιατί δεν ήταν τυφλή στο σχεδιασμό της και ο πληθυσμός διέφερε σημαντικά από αυτό των άλλων μελετών, αφού συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό ηλικιωμένων, γυναικών, μαύρων και Ισπανόφωνων, πράγμα που μπορεί να συνέβαλε στην μείωση της στατιστικής ισχύος της για την ανίχνευση διαφοράς ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τέλος, η διαφορά στα επίπεδα της LDL μεταξύ των δύο ομάδων ήταν μόλις 9.6%, δηλαδή σημαντικά χαμηλότερη από αυτήν των άλλων μελετών με στατίνες, πράγμα που μπορεί να συνέβαλε επίσης στην μη ανάδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς.

#### *4. Αγγειογραφικές μελέτες υποστρόφης της αθηροσκλήρωσης*

Δύο είναι οι σημαντικότερες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης στατινών απευθείας στο αθηρωματικό «φορτίο» των στεφανιαίων αρτηριών. Στην μελέτη LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study)<sup>19</sup> 429 άνδρες και γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε 20 mg/ημερησίως φλουβαστατίνης ή σε placebo. Το τελικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή στην ελάχιστη διάμετρο των αθηρωματικών βλαβών στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης (2,5

έτη). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν μείωση της ελάχιστης διαμέτρου κατά 0,100 mm στην ομάδα του placebo και κατά μόλις 0,028 mm στην ομάδα της φλουβαστατίνης ( $p < 0.01$ ), σημαντική δηλαδή μείωση στην πρόοδο της νόσου με την χορήγηση της στατίνης.

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της άλλης πρόσφατα δημοσιευθείσας μελέτης REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trial)<sup>20</sup>. Στην μελέτη αυτή συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης 80 mg/ημερησίως ατορβαστατίνης, σε σύγκριση με 40 mg / ημερησίως πραβαστατίνης σε 600 ασθενείς των οποίων οι στεφανιαίες αρτηρίες μελετήθηκαν με ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS). Μετά από 18 μήνες παρακολούθησης στην ομάδα της ατορβαστατίνης παρατηρήθηκε ελάχιστη μείωση του όγκου των αθηρωματικών βλαβών (-0,4%), πράγμα που υποδηλώνει ουσιαστικά μείωση του ρυθμού πρόοδου της νόσου, ενώ στην ομάδα της πραβαστατίνης παρατηρήθηκε αύξηση των βλαβών κατά 2,7% ( $p = 0.02$ ).

#### *5. Συμπεράσματα από τις μελέτες των στατινών*

Συνολικά, οι ενδείξεις που παρέχουν τα αποτελέσματα των μελετών με τις στατίνες είναι ισχυρές και υποστηρίζουν σαφώς την χρήση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, ακόμα και εάν πάσχουν από ήπια μόνο υπερχοληστερολαιμία. Αυτό επιβεβαιώνουν και τα αποτελέσματα μιάς πολύ πρόσφατα δημοσιευμένης μετα-ανάλυσης των 14 σημαντικότερων μελετών με στατίνες, που έδειξαν σαφώς ότι η χορήγηση στατινών συνδέεται με μείωση της ολικής θνησιμότητας, αλλά και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, τόσο σε επίπεδο πρωτογενούς όσο και επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης<sup>21</sup>. Συγκεκριμένα ανά mmol/L μείωσης της LDL χοληστερόλης, η μείωση της συνολικής θνητότητας ήταν 12%, ενώ της καρδιαγγειακής θνητότητας ήταν 19%. Αντίστοιχη ήταν η μείωση και στην επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (23%), της ανάγκης για επέμβαση επαναγγείωσης των στεφανιαίων αρτηριών (24%) και του θανατηφόρου ή μη εγκεφαλικού επεισοδίου (17%). Αυτή η κατά το 1/5 περίπου μείωση συνολικά των μειζόνων αγγειακών επεισοδίων ανά mmol/L μείωσης της LDL χοληστερόλης στη διάρκεια της πενταετούς κατά μέσο όρο παρακολούθησης, μεταφράζεται σε 48 λιγότερα συμβάματα στον πληθυσμό με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και σε 25 λιγότερα συμβάματα στον πληθυσμό χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών για τις οποίες υπάρχει έντονος σκεπτικισμός στην ιατρική κοινότητα, από την ίδια αυτή μετα-ανάλυση φάνηκε καθαρά πως η λήψη στατινών δεν σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση

οποιασδήποτε μορφής καρκίνου (RR=1), ενώ ο πενταετής κίνδυνος ραβδομυόλυσης ήταν μικρός και στατιστικά μη-σημαντικός (περίσσεια κινδύνου 0.01%).

### *Κλινικές μελέτες με φιμπράτες*

Ως παλαιότερα φάρμακα από τις στατίνες, οι φιμπράτες τέθηκαν πρώτες στο ερευνητικό «μικροσκόπιο» των κλινικών μελετών (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Οι βασικές μελέτες των φιμπρατών

| <i>Μελέτη<br/>(Πρωτογενής/<br/>Δευτερογενής πρόληψη)</i> | <i>Φάρμακο</i> | <i>Τελικό σημείο</i>        | <i>Διαφορά<br/>σε σχέση<br/>με το placebo</i> |
|----------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>World Health Organization</b>                         |                |                             |                                               |
| Πρωτογενής                                               | Κλοφιμπράτη    | Μη-θανατηφόρο<br>Έμφραγμα   | ↓                                             |
| <b>Helsinki Heart Study</b>                              |                |                             |                                               |
| Πρωτογενής                                               | Γεμφιπροζίλη   | Αιφνίδιος<br>Θάνατος        | +                                             |
|                                                          |                | Θατηφόρο και μη<br>Έμφραγμα | ↓                                             |
| <b>BIP</b>                                               |                |                             |                                               |
| Δευτερογενής                                             | Μπεξαφιμπράτη  | Αιφνίδιος Θάνατος           | +                                             |
|                                                          |                | Θατηφόρο και μη<br>Έμφραγμα | Ø                                             |
| <b>VA-HIT</b>                                            |                |                             |                                               |
| Δευτερογενής                                             | Γεμφιπροζίλη   | Μη Θανατηφόρο<br>Έμφραγμα   | +                                             |
|                                                          |                | Καρδιακός Θάνατος           | ↓                                             |
| <b>Newcastle</b>                                         |                |                             |                                               |
| Δευτερογενής                                             | Κλοφιμπράτη    | Αιφνίδιος Θάνατος           | +                                             |
|                                                          |                | Θατηφόρο Έμφραγμα           | ↓                                             |
| <b>Scottish</b>                                          |                |                             |                                               |
| Δευτερογενής                                             | Κλοφιμπράτη    | Αιφνίδιος Θάνατος           | +                                             |
|                                                          |                | Θατηφόρο Έμφραγμα           | ↓                                             |
| <b>Stockholm</b>                                         |                |                             |                                               |

|              |                          |                                              |
|--------------|--------------------------|----------------------------------------------|
| Δευτερογενής | Κλοφιμπράτη +<br>Νιασίνη | Ολική Θνησιμότητα,<br>Καρδιακή Θνησιμότητα ↓ |
|--------------|--------------------------|----------------------------------------------|

**Coronary Drug Project**

|              |             |                               |   |
|--------------|-------------|-------------------------------|---|
| Δευτερογενής | Κλοφιμπράτη | Θανατηφόρο και μη<br>Έμφραγμα | Ø |
|--------------|-------------|-------------------------------|---|

**BECAIT**

|              |               |                           |   |
|--------------|---------------|---------------------------|---|
| Δευτερογενής | Μπεζαφιμπράτη | Μη Θανατηφόρο<br>Έμφραγμα | + |
|              |               | Καρδιακός Θάνατος         | ↓ |

Δυο μεγάλες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης και αρκετές μικρότερες δευτερογενούς πρόληψης έχουν μέχρι σήμερα ανακοινωθεί.

*1. Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης*

Η πρώτη από τις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ήταν αυτή που διεξήγαγε η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization Clofibrate Study)<sup>22</sup> και στην οποία συμμετείχαν 15745 άνδρες. Τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατανομής των επιπέδων της χοληστερόλης πλάσματος έλαβαν κλοφιμπράτη. Η 7ετής παρακολούθηση έδειξε ότι η κλοφιμπράτη μείωσε κατά 20% την επίπτωση μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων και κατά 25% την επίπτωση μη-θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου. Όμως στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε και μια παράλληλη αύξηση των θανάτων μη-καρδιακής αιτιολογίας, ιδιαίτερα από καρκίνο.

Η άλλη μεγάλη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης με φιβράτες, η Helsinki Heart Study<sup>23</sup> αντί για κλοφιμπράτη χρησιμοποίησε γεμιφιπροζίλη. Η μελέτη αυτή έχει χαρακτηριστεί ως ορόσημο, δεδομένου ότι τα αποτελέσματά της έδωσαν το έναυσμα για την εφαρμογή της υπολιπιδιαμικής αγωγής με φάρμακα, ως μέθοδο πρωτογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 4081 Φινλανδοί άνδρες. Σε αυτούς που χορηγήθηκε γεμιφιπροζίλη παρατηρήθηκε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 10%, μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 11%, μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 35% και αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 11%. Η ομάδα αυτή παρουσίασε μείωση της συχνότητας των στεφανιαίων επεισοδίων κατά 34% και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων κατά 37%. Όμως και εδώ μείωση της συνολικής θνητότητας δεν παρατηρήθηκε.

## 2. Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης

Οι δυο μεγαλύτερες μελέτες δευτερογενούς πρόληψης που έγιναν με φιμπράτες ήταν η Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP)<sup>24</sup> και η Veterans' Administration HDL Prevention Trial (VA-HIT)<sup>25</sup>.

Η μελέτη BIP συμπεριέλαβε 3090 ασθενείς με συμμετοχή ανδρών σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%. Στην μελέτη αυτή η μπεζαφιμπράτη απέτυχε να δείξει διαφορά στην επίπτωση των συμβαμάτων (αιφνιδίου θανάτου, θανατηφόρου και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου). Πάντως, το αρνητικό αποτέλεσμα της μελέτης αυτής θα μπορούσε ίσως να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι, ένας μεγάλος αριθμός των συμμετεχόντων ελάμβανε παράλληλα και στατίνη, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα της μελέτης 4S ήταν ήδη τότε γνωστά. Η λήψη στατίνης και από τις δύο ομάδες είναι ενδεχόμενο να απέκρυψε μια πραγματική μεταξύ τους διαφορά, οφειλόμενη στην δράση της μπεζαφιμπράτης.

Αντίθετα από την BIP, στην μελέτη VA-HIT, η χορήγηση γεμφιπροξίλης μείωσε την συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 22%, αλλά και του συνδυασμού καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 24%. Θα πρέπει να σημειωθεί πως στην μελέτη αυτή συμμετείχαν μόνον άνδρες με χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, χωρίς όμως να έχουν παράλληλα και αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης.

Αλλά και τα αποτελέσματα των μικρότερων μελετών δευτερογενούς πρόληψης, θα μπορούσαν στην πλειοψηφία τους να χαρακτηριστούν ως θετικά, αν και στην πρώτη από όλες τις μελέτες που έγινε με φιμπράτες και που ήταν μέρος του Coronary Drug Project<sup>26</sup>, η ομάδα των 1103 ανδρών που έλαβαν κλοφιμπράτη δεν παρουσίασε διαφορά στην 5-ετή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε σχέση με την ομάδα των 2789 ανδρών που έλαβαν placebo.

Αντίθετα, οι μελέτες Scottish<sup>27</sup> και Newcastle Studies<sup>28</sup> που συμπεριέλαβαν και γυναίκες, έδειξαν μείωση τόσο των αιφνιδίων θανάτων όσο και των θανατηφόρων εμφραγμάτων μόνο στους ασθενείς με στηθάγχη, αλλά όχι σ' αυτούς με ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ η δευτερογενούς επίσης πρόληψης Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study<sup>29</sup> ήταν η μόνη που έδειξε μείωση τόσο της συνολικής όσο και της καρδιακής θνησιμότητας (κατά 26% και 36% αντίστοιχα).

Αλλά και η Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)<sup>30</sup> αν και σχεδιάστηκε βασικά για να εκτιμήσει το αγγειογραφικό αποτέλεσμα της χορήγησης μπεζαφιμπράτης σε 92 νέους εμφραγματίες, έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση των καρδιακών συμβαμάτων (3 στην ομάδα του φαρμάκου και 11 στην ομάδα του placebo).

Τέλος, και στην πολύ πρόσφατη μελέτη Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER)<sup>31</sup> δεν διαπιστώθηκε μεν διαφορά στην συχνότητα των εμφραγμάτων και των εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά τα μη θανατηφόρα καρδιακά συμβάματα μειώθηκαν σημαντικά, ιδιαίτερα στους νεώτερους των 65 ετών άνδρες.

### *3. Αγγειογραφικές μελέτες με φιμπράτες*

Τρεις αγγειογραφικές μελέτες εξέτασαν την επίδραση των φιμπρατών στην εξέλιξη των αθηρωματικών αλλοιώσεων. Η μελέτη BECAIT30 που προαναφέρθηκε, έδειξε ότι η μπεζαφιμπράτη μείωσε σε βαθμό οριακά στατιστικά σημαντικό ( $p=0.049$ ) τον ρυθμό αύξησης του μεγέθους των βλαβών. Αλλά και η μελέτη Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT)<sup>32</sup>, που συμπεριέλαβε 395 άνδρες με ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, έδειξε μείωση της εξέλιξης των αθηρωματικών βλαβών στα γηγενή αγγεία, στην ομάδα που χορηγήθηκε γεμφιμπροζίλη. Τέλος, παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)<sup>33</sup>, μιας αγγειογραφικής μελέτης που συμπεριέλαβε και γυναίκες και αφορούσε πληθυσμό ασθενών με διαβήτη τύπου 2, στον οποίο χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη ή placebo. Τέλος, στις αγγειογραφικές μελέτες θα μπορούσε να συμπεριληφθεί και η St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention Study (SENDCAP)<sup>34</sup>, η οποία μελέτησε την επίδραση της μπεζαφιμπράτης στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας σε πληθυσμό διαβητικών επίσης ασθενών. Η μελέτη αυτή, αν και δεν βρήκε διαφορά στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα, διαπίστωσε μείωση της συχνότητας της ισχαιμίας σ'αυτούς που έλαβαν την μπεζαφιμπράτη. Ο ορισμός πάντως της ισχαιμίας στην μελέτη αυτή ήταν μάλλον ευρύς και όχι αυστηρά συγκεκριμένος, δεδομένου ότι περιέλαβε τόσο τα κλινικά συμβάματα, όσο και τις ισχαιμικού τύπου μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

### *4. Συμπεράσματα από τις μελέτες των φιμπρατών*

Γενικά, οι μελέτες των φιμπρατών αφορούν κατά κύριο λόγο άνδρες, γι' αυτό η προέκταση των συμπερασμάτων τους και στο γυναικείο πληθυσμό θα πρέπει να θεωρηθεί επισφαλής. Εξάλλου, μείωση της συνολικής θνητότητας μόνο σε μια μελέτη παρατηρήθηκε, στην Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study. Όμως στη μελέτη αυτή η κλοφιμπράτη δεν δόθηκε μόνη της αλλά σε συνδυασμό με νικοτινικό οξύ<sup>29</sup>. Πάντως ο κίνδυνος στεφανιαίων συμβαμάτων αναμφίβολα μειώνεται με την χορήγηση φιμπρατών, λιγότερο όμως από

την μείωση που επιτυγχάνεται με τις στατίνες. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι, το όφελος από τις φιμπράτες αφορά περισσότερο μια συγκεκριμένη ομάδα ατόμων υψηλού κινδύνου, εκείνη των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πράγματι, στην μελέτη της WHO το μεγαλύτερο όφελος είχαν τα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI)  $>29\text{kg/m}^2$ <sup>22</sup> και στην Helsinki Heart Study τα άτομα με BMI  $>30\text{kg/m}^2$ <sup>23</sup>. Στις περισσότερες εξάλλου μελέτες το μεγαλύτερο όφελος αφορούσε την ομάδα με τα υψηλότερα τριγλυκερίδια και την χαμηλότερη HDL-χοληστερόλη, ενώ στην μελέτη VA-HIT, ο βαθμός μείωσης της συχνότητας των στεφανιαίων επεισοδίων έδειξε πολύ καλή συσχέτιση και με τα επίπεδα της ινσουλίνης πλάσματος<sup>25</sup>. Όσον αφορά στο σακχαρώδη διαβήτη, η επωφελής δράση των φιμπρατών παρατηρήθηκε τόσο στις μελέτες που σχεδιάστηκαν ειδικά για την ομάδα των ασθενών αυτών (DAIS, SENDCAP)<sup>33,34</sup>, όσο και στις μεγαλύτερες μελέτες που συμπεριέλαβαν μικρότερο ή μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ατόμων. Τα ευρήματα αυτά έδωσαν το έναυσμα για τον σχεδιασμό μιας μεγαλύτερης μελέτης, της μελέτης FIELD (Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes)<sup>35</sup> η οποία έχει ως στόχο να εξετάσει την επίδραση της χορήγησης φενοφιμπράτης στην συχνότητα των κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής σύντομα θα δημοσιευθούν και αναμένεται να δώσουν οριστική απάντηση στο ερώτημα εάν και πόσο κλινικό όφελος προσφέρει η χορήγηση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων της κατηγορίας αυτής στους διαβητικούς ασθενείς.

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Μετά από δύο δεκαετίες μελετών με υπολιπιδαιμικά φάρμακα, έχει γίνει σαφές ότι η υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, περισσότερο στα άτομα με γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, πολλούς παράγοντες κινδύνου ή υψηλές τιμές χοληστερόλης και λιγότερο, αλλά σε βαθμό επίσης σημαντικό, στον γενικό πληθυσμό. Από όλες τις κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων αυτό ισχύει κατά μείζονα λόγο για τις στατίνες, οι οποίες έχουν ήδη περάσει στην κλινική πράξη και οι ενδείξεις χορήγησης τους συνεχώς διευρύνονται. Μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου επιτυγχάνουν επίσης και οι φιμπράτες, αλλά η μείωση αυτή ίσως αφορά κυρίως ορισμένες κατηγορίες ασθενών, όπως αυτοί με μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη.

Πολλά εντούτοις αναπάντητα ερωτήματα παραμένουν και μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη αναμένεται να δώσουν απαντήσεις σε ορισμένα από αυτά.

Υπάρχει κατώτατο όριο πέραν του οποίου η μείωση της χοληστερόλης δεν είναι επωφελής και ποιο είναι αυτό;

Η αντιαθηρωματική δράση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων θα πρέπει να αποδοθεί μόνο στην υπολιπιδαιμική ή και στις υπόλοιπες πλειοτροπικές δράσεις τους;

Δεδομένου ότι αθηρωματικές αλλοιώσεις έχουν βρεθεί ακόμα και σε νεαρούς ενήλικες σε ποια ηλικία θα πρέπει να αρχίζει η υπολιπιδαιμική αγωγή με φάρμακα;

Δεδομένου ότι η εμπειρία με τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα έχει ηλικία μόλις δύο δεκαετιών, ποιές είναι οι πιθανές παρενέργειες από την διάρκειας πολλών δεκαετιών χρήση τους;

Ποια τα επιπλέον οφέλη και ποιοι οι κίνδυνοι από την συνδυασμένη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και ιδιαίτερα από τον συνδυασμό των στατινών με τις φιβινάτες;

Τέλος, κατά πόσον θα πρέπει να αποτελούν τελικά, στόχους της υπολιπιδαιμικής αγωγής, εκτός της ολικής και της LDL χοληστερόλης, οι υπόλοιπες λιποπρωτεΐνες και ιδιαίτερα η HDL χοληστερόλη;

Γύρω από τα ανοιχτά αυτά θέματα αναμένεται να αναπτυχθεί έντονη ερευνητική δραστηριότητα στο άμεσο μέλλον, που αναμφίβολα θα αυξήσει τις γνώσεις μας σχετικά με τα λιπίδια και τον ρόλο τους στην αθηρογένεση, και ενδεχόμενα θα βοηθήσει στην περαιτέρω μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keys A. 1970 Coronary heart disease in the seven countries. American Heart Association Monograph 29. Circulation 41:1-211
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six years follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med 55:33-50
3. Ross R. 1993 The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 362:81-809
4. Libby P. 2001 Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes. Circulation 104:365-372
5. Gotto A. 2004 Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. Handbooks in Health Care Co, Newton. PA
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. 1995 Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia [West of Scotland Coronary Prevention Study Group]. New Engl J Med 333:1301-1307

7. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. 1998 Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS [Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study]. *J Am Med Assoc* 279:1615-1622
8. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994 *Lancet* 344:1382-1389
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA et al. 1996 The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New Engl J Med* 335:1001-1009
10. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary artery disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. 1998 *New Engl J Med* 339:1349-1357
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. 2001 Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1711-1718
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe Ch et al. 2004 Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495-1504
13. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. 2004 Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 292:1307-1316
14. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. 2002 *Lancet* 360:7-22
15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PM et al. 2004 Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696
16. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. 2003 Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 361:2005-2016
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. 2002 Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 363:1623-1630
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 2002 Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 288:2998-3007
19. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA et al. 1997 Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 80:278-286
20. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. 2004 Effect of the intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 291:1071-1080
21. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. 2005 Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of ata from 90 056 participants in 14 randomized

trials of statins. *Lancet* 366:1267-1278

22. Committee of Principal Investigators. W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol:final mortality follow-up. 1984 *Lancet* ii:600-604

23. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. 1987 The Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil on middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *New Engl J Med* 317:1237-1245

24. The BIP Study Group. 2000 Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The bezafibrate infarction prevention (BIP) study. *Circulation* 102:21-27

25. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. 1999 Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *New Engl J Med* 341:410-418

26. The Coronary Drug Project Research Group. 1975 Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231:360-381

27. Research committee of the Scottish Society of Physicians. 1971 Ischemic Heart Disease: a secondary prevention trial using clofibrate. *Br Med J* 4:775-884

28. Group of the physicians of the Newcastle upon Tyne region. 1971 Trial of clofibrate in the treatment of ischemic heart disease. *Br Med J* 4:767-775

29. Carlson LA, Rosenhamer G. 1988 Reduction of mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 223:405-418

30. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. 1996 Angiographic assessment of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 347:849-853

31. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J, on behalf of MRC General Practice Research Framework. 2002 Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomized controlled trial. *Br Med J* 325:1-5

32. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS et al. 1997 Prevention of angiographic progression of coronary vein-graft by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 96:2137-2143

33. Steiner G. 1996 The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. The DAIS Project Group. *Diabetologia* 39:1655-1661

34. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C et al. 1998 Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP) Study. *Diabetes Care* 21:641-648

35. Steiner G. 2005 Fibrates and coronary risk reduction. *Atherosclerosis* 182:199-207

## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

1. *Μείωση της συνολικής θνησιμότητας με τη χορήγηση στατινών για πρωτογενή πρόληψη παρατηρήθηκε στη μελέτη:*
  - α) 4S
  - β) WOSCOPS
  - γ) AFCAPS/TextCAPS
  - δ) LIPID
2. *Από τις μεγάλες μελέτες δευτερογενούς πρόληψης με στατίνες μείωση της συνολικής θνησιμότητας δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη:*
  - α) 4S
  - β) LIPID
  - γ) AFCAPS/TextCAPS
  - δ) CARE
3. *Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιάς μετα-ανάλυσης 14 μελετών με στατίνες η χορήγηση των φαρμάκων αυτών σχετίζεται με:*
  - α) Σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση βίαιων θανάτων
  - β) Σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ραβδομυόλυσης
  - γ) Σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας
  - δ) Δεν σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση οποιασδήποτε μορφής καρκίνου
4. *Από τις μελέτες των φιμπρατών:*
  - α) Καμία δεν έδειξε μείωση της ολικής θνησιμότητας
  - β) Μόνο η Helsinki Heart Study έδειξε μείωση της ολικής θνησιμότητας
  - γ) Μόνο η μικρή μελέτη Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study έδειξε μείωση της ολικής θνησιμότητας
  - δ) Όλες οι μελέτες δευτερογενούς πρόληψης έδειξαν μείωση της συνολικής θνησιμότητας
5. *Από τις μελέτες των φιμπρατών φάνηκε ότι το μεγαλύτερο όφελος από τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών αφορά:*
  - α) Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο
  - β) Τους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου
  - γ) Τα άτομα με πολύ υψηλές τιμές χοληστερόλης
  - δ) Τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη

*Σωστές απαντήσεις κατά σειρά*

**β, δ, δ, γ, α**