

Φαρμακευτική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

Ιωάννης Γ. Χαμπαίος

Λέκτορας Παθολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Πολλές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα LDL-C (Low density lipoprotein-Cholesterol) αποτελούν κύριο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Μεγάλος αριθμός από ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι ελαττώνοντας την LDL-C ελαττώνεται ο κίνδυνος για στεφανιαία επεισόδια. Με βάση αποδείξεις από επιδημιολογικές μελέτες και από ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες, η NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III) πρότεινε αλγόριθμο για την αντιμετώπιση της LDL-C. Σύμφωνα με τον αλγόριθμο αυτό, τα άτομα κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες κινδύνου. 1) Εγκτεστημένη στεφανιαία νόσος ή ισοδύναμα αυτής 2) Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (2+) και 3) 0 έως 1 παράγοντας κινδύνου. Ισοδύναμα στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνουν αθηροσκλήρυνση σε άλλα αγγεία πέραν των στεφανιαίων, σακχαρώδη διαβήτη και πολλαπλούς (2+) παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο με δεκαετή κίνδυνο για στεφανιαία νόσο πάνω από 20%. Όλα τα άτομα της κατηγορίας 1 θεωρούνται υψηλού κινδύνου (high risk).

Η αυξημένη LDL-C αποτελεί τον κύριο στόχο της αντιλιπιδαιμικής θεραπείας. Η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της LDL-C και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι συνεχής αλλά όχι γραμμική. Απεναντίας όπως φαίνεται στην εικόνα 1 είναι ημιλογαριθμική (curvilinear). Αυτό σημαίνει όταν η σχέση ανάμεσα στην LDL-C και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αναπαρίσταται σε λογαριθμική κλίμακα, η σχέση αυτή καθίσταται γραμμική. Έτσι, σε κάθε επίπεδο LDL-C, για κάθε mg/dl μεταβολή στο επίπεδο της LDL-C, η μεταβολή του σχετικού κινδύνου είναι η ίδια όπως είναι και σε κάθε άλλο επίπεδο LDL-C. Αυτό σημαίνει ότι, όταν άτομα με χαμηλή LDL-C έχουν τον ίδιο απόλυτο κίνδυνο (λόγω και άλλων παραγόντων κινδύνου) με άτομα που έχουν υψηλή LDL-C, το απόλυτο όφελος που επιτυγχάνεται για μια δεδομένη πτώση σε mg/dl της LDL-C είναι το ίδιο και για τις δύο ομάδες ατόμων.

Η ATP III εισήγαγε ένα νέο δευτερογενή στόχο θεραπείας που είναι η non-

HDL-C. Η non-HDL-C ισούται με το άθροισμα της VLDL + LDL-C. Ο στόχος για την non-HDL-C είναι 30mg/dl υψηλότερος από ό,τι ο στόχος για την LDL-C. Η non-HDL-C προστέθηκε ως δευτερογενής στόχος θεραπείας με σκοπό να ληφθεί υπόψη η δυνητικά αθηρογόνος δράση των υπολειμμάτων (remnants) λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία. Επειδή οι στατίνες μειώνουν την LDL-C και την non-HDL-C σε παρόμοιο ποσοστό, οι πρόσφατες κλινικές μελέτες δε διαφοροποιούν το σχετικό όφελος στην ελάττωση του κινδύνου αναφορικά με αυτές τις δύο παραμέτρους των λιπιδίων.

Αν και δυνητικά το όφελος από την αύξηση της HDL μπορεί να είναι σημαντικό, οι αποδείξεις μέχρι στιγμής δεν είναι αρκετές για να επιβάλλουν έναν συγκεκριμένο στόχο για την αύξηση της HDL-C. Νέα φάρμακα που αποτελεσματικά αυξάνουν την HDL-C είναι υπό ανάπτυξη και θα μελετηθούν για αυτό. Μια κατηγορία φαρμάκων που αυξάνει σε κάποιο βαθμό την HDL-C είναι οι φιβράτες. Αναλύσεις post-hoc μελετών με φιβράτες υποδεικνύουν ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL-C ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς έχουν σακχαρώδη διαβήτη ή χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Αν και η απόδειξη για χρήση φιβρατών δεν είναι τόσο ισχυρή όσο αυτή για τις στατίνες, οι φιβράτες μπορεί να έχουν επικουρικό ρόλο στη θεραπεία ασθενών με υψηλά τριγλυκερίδια- χαμηλή HDL-C ειδικά σε συνδυασμό με στατίνες. Ένα άλλο φάρμακο που αυξάνει την HDL-C είναι το νικοτινικό οξύ. Διάφορες κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είτε από μόνο του είτε σε συνδυασμό με στατίνες. Σαν αποτέλεσμα αυτών των μελετών η υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων των Η.Π.Α. ενέκρινε την κυκλοφορία του συνδυασμού στατίνης και νικοτινικού οξέος.

Πίνακας 1. ATP III LDL-C στόχοι για υγιεινοδιαιτητική και φαρμακευτική αγωγή σε διάφορες κατηγορίες κινδύνου και προτεινόμενες τροποποιήσεις με βάση τις πρόσφατες κλινικές μελέτες.

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος LDL-C	Υγιεινοδιαιτητική αγωγή	Φαρμακευτική αγωγή ⁹
Υψηλού κινδύνου: στεφανιαία νόσος ¹ ή ισοδύναμα ² (δεκαετής κίνδυνος >20%)	<100 mg/dl (προαιρετικός στόχος: <70 mg/dl) ⁶	≥100 mg/dl ⁸	≥100 mg/dl ¹⁰ (<100 mg/dl: προαιρετική) ⁹
Σχετικά υψηλός κίνδυνος: 2+ παράγοντες κινδύνου ³ (δεκαετής κίνδυνος 10-20%) ⁴	<130 mg/dl ⁷	≥130 mg/dl ⁸	≥130mg/dl (100-129 mg/dl: προαιρετική) ¹⁰
Μέσος κίνδυνος: 2+ παράγοντες κινδύνου ³ (δεκαετής κίνδυνος <10%) ⁴	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	≥160 mg/dl
Χαμηλός κίνδυνος: 0-1 παράγοντες κινδύνου ⁵	<160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160-189 mg/dl: προαιρετική)

¹ Η στεφανιαία νόσος συμπεριλαμβάνει ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, σταθερή στηθάγχη, αγγειοπλαστική ή bypass ή κλινική απόδειξη σημαντικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

² Τα ισοδύναμα της στεφανιαίας νόσου συμπεριλαμβάνουν αθηροσκληρυντική νόσο σε μη στεφανιαία αγγεία (περιφερική αρτηριοπάθεια, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, αθηρωμάτωση καρωτίδων [παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, αγγειακό εγκεφαλικό καρωτιδικής προέλευσης ή >50% απόφραξη της καρωτίδας]), σακχαρώδης διαβήτης, 2+ παράγοντες κινδύνου με δεκαετή κίνδυνο στεφανιαίας νόσου πάνω από 20%.

³ Παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν κάπνισμα, υπέρταση, χαμηλή HDL-C (λιγότερη από 40mg/dl), οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (στεφανιαία νόσος σε πρώτου βαθμού συγγενείς άρρενες <55 ετών, στεφανιαία

νόσος σε πρώτου βαθμού συγγενείς θήλεις <65 ετών), και ηλικία (άνδρες 45 ετών, γυναίκες ≥55 ετών

⁴ Για τον υπολογισμό του δεκαετούς κινδύνου απευθυνθείτε στην ιστοσελίδα www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

⁵ Σχεδόν όλα τα άτομα με 0 ως 1 παράγοντες κινδύνου έχουν δεκαετή κίνδυνο <10%.

⁶ Σε άτομα με πολύ υψηλό κίνδυνο ο προαιρετικός στόχος της LDL-C είναι <70 mg/dl και σε άτομα με υψηλά τριγλυκερίδια ο προαιρετικός στόχος της non-HDL-C είναι <100 mg/dl

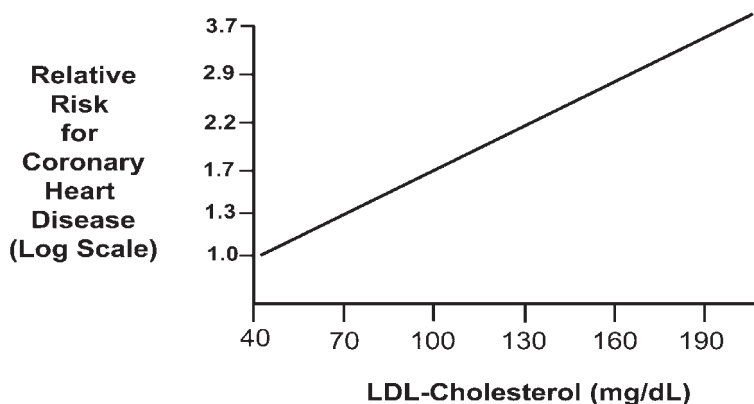
⁷ Προαιρετικός στόχος LDL-C <100 mg/dl.

⁸ Κάθε άτομο στην κατηγορία υψηλού κινδύνου ή σχετικά υψηλού κινδύνου που έχει παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τον τρόπο ζωής του (παχυσαρκία, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL ή μεταβολικό σύνδρομο) είναι υποψήφιος για υγιεινοδιατροφική αγωγή για να τροποποιήσει τους παράγοντες κινδύνου ανεξάρτητα από το επίπεδο της LDL-C.

⁹ Όταν χρησιμοποιείται φαρμακευτική αγωγή καλό είναι να προκαλεί μείωση της LDL-C τουλάχιστον 30-40%.

¹⁰ Όταν η αρχική LDL-C <100 mg/dl η έναρξη αντιλιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής είναι προαιρετική. Όταν τα τριγλυκερίδια είναι υψηλά ή η HDL-C χαμηλή, ο συνδυασμός φιβράτης ή νικοτινικού οξέος με το φάρμακο που κατεξοχήν μειώνει την LDL-C είναι αποδεκτός.

¹¹ Όταν η LDL-C είναι 100-129 mg/dl αρχικά ή μετά από υγιεινοδιατροφική θεραπεία η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με στόχο LDL-C <100 mg/dl είναι προαιρετική.



Εικόνα 1. Σχέση ανάμεσα στα επίπεδα LDL-C και το σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στατίνες

Οι στατίνες είναι η πλέον αποτελεσματική και πρακτική κατηγορία αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων για την ελάττωση της LDL-χοληστερόλης. Οι στατίνες, αναστέλλουν το ένζυμο αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμου Α (HMG CoA reductase), που αποτελεί και το καθοριστικό βήμα στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Αναστολή της βιοσύνθεσης χοληστερόλης, έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ενδοηπατοκυτταρικής συγκέντρωσης χοληστερόλης, γεγονός που ανιχνεύόμενο από το κύτταρο, οδηγεί σε ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα SREBP2. Αυτή με τη σειρά της έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης γονιδίων στόχων, όπως του υποδοχέα της LDL. Η αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της LDL (LDL-R) στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου, συνεπάγεται την ελάττωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης του ορού. Οι LDL υποδοχείς, πέραν της LDL. Φαγοκυτταρώνουν και τις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL), όπως και τα υπολείμματα (remnants) των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), και αυτό το γεγονός συνεισφέρει στην ικανότητα των στατινών να ελαττώνουν τα επίπεδα των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Οι στατίνες επίσης φαίνεται ότι ελαττώνουν την ηπατική απελευθέρωση λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία. Σε μερικά άτομα με οικογενή ομόζυγο υπερχοληστερολαιμία (έλλειψη LDL υποδοχέων), υψηλές δόσεις στατινών ελαττώνουν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης. Αυτό το τελευταίο αποτέλεσμα, οφείλεται είτε σε αύξηση της έκφρασης τυχόν LDL υποδοχέων είτε σε αναστολή σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών. Οι στατίνες γενικά χορηγούνται με το βραδινό φαγητό ή προ της νυχτερινής κατακλίσσεως. Οι περισσότερες έχουν υψηλό ρυθμό κάθαρσης από το ήπαρ και βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής. Η Ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της απεναντίας έχουν πολύ παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής. Τα περισσότερα είναι προφάρμακα υπό μορφή λακτόνης, από τα οποία προέρχεται η δραστική ουσία (οξύ) μετά τη δράση λακτονασών. Τα πλέον λιποφιλά μόρια είναι η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη, ενώ η πραβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη είναι τα πλέον υδρόφιλα. Η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφησή τους με εξαίρεση τη λοβαστατίνη που την αυξάνει. Ανάλογα με την εκάστοτε στατίνη η μείωση της LDL-χοληστερόλης κυμαίνεται από 18-55%. Η αναμενόμενη πτώση της LDL-χοληστερόλης είναι δοσοεξαρτώμενη έτσι ώστε για κάθε διπλασιασμό της δόσης τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης πέφτουν κατά 6%.

Η HDL-χοληστερόλη γενικά ανεβαίνει κατά 5-10%, με τις μεγαλύτερες αυξήσεις να παρατηρούνται στα άτομα με τη χαμηλότερη τιμή αρχικής HDL-χολη-

στερόλης. Η ελάττωση των τριγλυκεριδίων που γενικά παρατηρείται κυμαίνεται από 7-30%. Σε άτομα με τριγλυκερίδια κάτω των 150 mg/dl η δράση τους στα τριγλυκερίδια δεν είναι προβλέψιμη, αλλά σε άτομα με τριγλυκερίδια >200 mg/dl η ικανότητά τους να μειώνουν τα τριγλυκερίδια είναι ανάλογη της ικανότητάς τους να μειώνουν την LDL χοληστερόλη.

Οι στατίνες ελαττώνουν τη συγκέντρωση όλων των LDL σωματιδίων συμπεριλαμβανομένων των μικρών LDL σωματιδίων, όπως επίσης των IDL και των υπολειμμάτων VLDL. Η ικανότητα τους να ελαττώνουν τόσο την LDL χοληστερόλη, όσο και τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, καθιστά τις στατίνες φάρμακα αποτελεσματικά για την ελάττωση της χοληστερόλης σε άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία ή μεικτή δυσλιπιδαιμία.

Αύξηση τρανσαμινασών παρατηρείται σε 0.5-2.0% και είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε περίπτωση αύξησης τρανσαμινασών, τριπλάσιας του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου συνιστάται η διακοπή της χορήγησης τους. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι είναι επιβλαβείς σε ασθενείς με λιπώδες ήπαρ ή σε περιπτώσεις ηπατίτιδας. Η χρήση τους σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια είναι θέμα κλινικής εκτίμησης. Οι στατίνες μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, και η αύξηση της CPK αποτελεί τον καλύτερο δείκτη αυτής. Ο μηχανισμός παραμένει ασαφής, αν και παράγοντες κινδύνου αποτελούν η μικρή μυϊκή μάζα, η μεγάλη ηλικία (διαφορετική αναλογία υποτύπων μυϊκών ινών), υποθυρεοειδισμός, συνοδά φάρμακα και ιδιαίτερα κυκλοσπορίνη, φιμπράτη, μακρολίδες, νικοτινικό οξύ ή διάφορα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Μερικές από τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, περιλαμβάνουν μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 και ειδικότερα του ισοενζύμου 3A4. Έλεγχος ρουτίνας με CPK δεν συνιστάται. Κλινική μυοπάθεια ή αύξηση της CPK περισσότερο από 10 φορές επιβάλλει τη διακοπή του φαρμάκου.

Το ευεργετικό αποτέλεσμα της δράσης των στατινών στα κλινικά αγγειακά συμβάματα δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από τη δράση τους στα λιπίδια (πλειοτροπική δράση στατινών). Η οδός βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι ενεργός και πέραν του ηπατοκυττάρου, σε πολλά κύτταρα της περιφέρειας συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων. Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών είναι επακόλουθο της αναστολής σχηματισμού του μεβαλονικού οξέος. Η οδός βιοσύνθεσης της χοληστερόλης μετά την παραγωγή μεβαλονικού περιλαμβάνει ενδιάμεσα ισοπρενοειδών τα οποία χρησιμοποιούνται από λιπίδια για την προσκόλλησή τους σε διάφορα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μόρια. Η ενζυματική προσθήκη ισοπρενοειδών σε ενδοκυττάρια πρωτεΐνες ελέγχει τη δραστηριότητα

πολλών σηματοδοτικών μονοπατιών όπως αυτών που σχετίζονται με κυτταρική διαίρεση και παρουσίαση αντιγόνων. Ακόμα, ελαττωμένα επίπεδα χοληστερόλης στις μεμβράνες των κυττάρων που εκτίθενται σε στατίνες μπορεί να επηρεάζει την ενεργοποίηση των υποδοχέων αντιγόνων των Τ-λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης. Άλλοι στόχοι των στατινών περιλαμβάνουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο, την ινωδόλυση και τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Η αναστολή της φλεγμονής επανξάνει το ευεργετικό αποτέλεσμα των στατινών στην αθηρωμάτωση πέραν αυτού μέσω μείωσης των λιπιδίων όπως πρόσφατα καταδείχθη σε δύο κλινικές μελέτες. Σε αυτές τις μελέτες η ελάττωση της φλεγμονής (CRP) μετά από χορήγηση στατίνης βελτίωσε τα κλινικά συμβάματα ανεξάρτητα από την ελάττωση των επιπέδων χοληστερόλης του ορού. Πρέπει βεβαίως να επισημάνουμε το γεγονός ότι η ελάττωση της χοληστερόλης αφ' εαυτής έχει αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα στο αγγειακό ενδοθήλιο και το ήπαρ.

Πίνακας 2. Φαρμακοκινητική των στατινών

Φάρμακο	T1/2	Απέκκριση	Μεταβολισμός	Δόση	LDL%
Ατορβαστατίνη	14	90% ήπαρ, 2% νεφροί	CYP3A4	10-80 mg	44-59
Φλουβαστατίνη	0.5-0.7	90% ήπαρ, 5% νεφροί	CYP2C9	20-80 mg	22-38
Λοβαστατίνη	3	83% ήπαρ, 5% νεφροί	CYP3A4	20-80 mg	22-42
Πραβαστατίνη	1.3-2.7	70% ήπαρ, 20% νεφροί	αμελητέος	10-40 mg	19-34
Ροσουβαστατίνη	18-20	90% ήπαρ, 10% νεφροί	αμελητέος/ γλυκουρονίδιο	10-40 mg	51-65
Σιμβαστατίνη	1.9	60% ήπαρ, 13% νεφροί	CYP3A4	10-80 mg	38-47

(From: Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther.* 2003 Jul; 99(1):95-112)

Δεσμευτικά των χολικών οξέων (Χολεστυραμίνη, Κολεστιπόλη, Κολεσεβελάμη)

Η κύρια δράση τους είναι να ελαττώνουν την χοληστερόλη. Θεραπεία με χολεστυραμίνη ελάττωσε τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στη μελέτη Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Ευεργετικά αποτελέσματα φάνηκαν και σε άλλες μελέτες όπου συνδυαστήκαν με άλλα τροποποιητικά των λιπιδίων φάρμακα. Έχουν αθροιστική δράση στην ελάττωση της όταν προστίθενται σε στατίνες. Δεν απορροφώνται από το πεπτικό και ως εκ τούτου στερούνται συστηματικής τοξικότητας. Δεσμεύοντας τα χολικά οξέα στο έντερο ελαττώνουν την εντεροηπατική κυκλοφορία τους. Αυτό έχει σαν συνέπεια να αίρεται η ανασταλτική δράση των χολικών πάνω στο ρυθμό μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικά. Η επακολουθούσα ελάττωση της ενδοηπατοκυτταρικής συγκέντρωσης χοληστερόλης μέσω των SREBP2 αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων στη επιφάνεια του ηπατοκυττάρου, η οποία με τη σειρά της μειώνει τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης του ορού. Σε μερικά άτομα οι ρητίνες αυξάνουν την ηπατική παραγωγή VLDL με αποτέλεσμα την αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού.

Χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη χορηγούνται ως σκόνες που πρέπει να διαλυθούν με νερό ή χυμό φρούτων. Συνήθως χορηγούνται μία ή δύο φορές την ημέρα με τα γεύματα. 4 γρ χολεστυραμίνης ισοδυναμούν με 5 γρ κολεστιπόλης. 8-10 γρ χολεστυραμίνης ελαττώνουν την LDL-χοληστερόλη κατά 10-20%. Ενώ ο διπλασιασμός της δόσεως μίας στατίνης προκαλεί μόνο 6% επιπλέον ελάττωση της LDL-χοληστερόλης, προσθέτοντας στη στατίνη μία ρητίνη σε μέση δόση η LDL-χοληστερόλη μπορεί να μειωθεί 12-16% επιπλέον. Οι Ρητίνες όταν συνδυαστούν με φυτικές στανόλες επαυξάνουν την μείωση της LDL-χοληστερόλης. Έτσι είναι δυνατόν πολλές φορές να επιτευχθεί ο στόχος της LDL-χοληστερόλης χωρίς απαραίτητα τη χορήγηση συστηματικά απορροφούμενων ουσιών. Εφόσον έχουν την τάση να αυξήσουν τα τριγλυκερίδια, αντενδείκνυνται ως μονοθεραπεία σε άτομα με τριγλυκερίδια >400 και στην οικογενή δυσβηταλιπρωπρωτεϊναιμία. Σε άτομα με τριγλυκερίδια <200, γενικά μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία. Δεν αντενδείκνυνται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι ρητίνες μπορεί να προκαλέσουν ποικιλία γαστρεντερικών διαταραχών, όπως δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, αίσθημα πληρότητας, ναυτία και αέρια. Τα συμπτώματα αυτά είναι δόσοεξαρτώμενα. Οι ρητίνες ελαττώνουν την απορρόφηση πολλών φαρμάκων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα και για το λόγο αυτό συστήνεται όπως τα άλλα φάρμακα λαμβάνονται είτε μία ώρα πριν ή 4 ώρες

μετά τη χορήγηση της ρητίνης. Η Κολεσεβελάμη παρουσιάζει τις λιγότερες παρενέργειες και δεν επηρεάζει την απορρόφηση άλλων φαρμάκων.

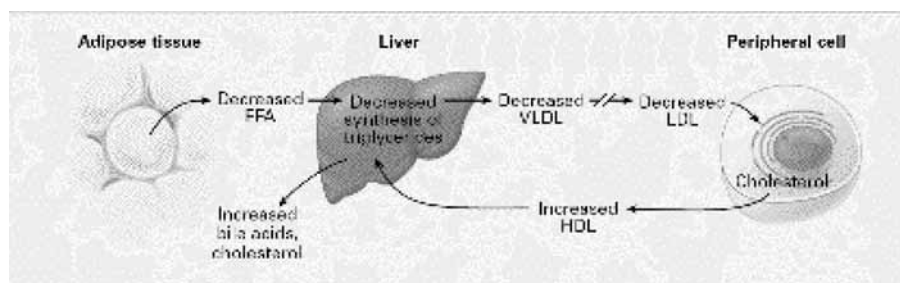
Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ η νιασίνη επηρεάζει ευνοϊκά όλα τα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες όταν χορηγείται σε φαρμακολογικές δόσεις. Μειώνει τα επίπεδα της ολικής και LDL-χοληστερόλης, και των τριγλυκεριδίων, και επίσης αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Μικρότερες δόσεις αυξάνουν τα επίπεδα της HDL, αλλά δόσεις 2-3 γρ ημερησίως απαιτούνται για ελάττωση της LDL-χοληστερόλης κατά 15% η περισσότερο. Μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα της Lp(a) μέχρι 30% σε υψηλές δόσεις. Εάν η ελάττωση αυτή της Lp(a) μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν είναι γνωστό. Στη μελέτη Coronary Drug Project εδείχθη ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ η ολική θνητότητα μειώθηκε στα άτομα που ελάμβαναν νικοτινικό οξύ σε άλλη μελέτη. Ελάττωση του ρυθμού εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας σημειώθηκε σε τρεις ποσοτικές αγγειογραφικές μελέτες (FATS, HATS, CLAS). Σε όλες αυτές το νικοτινικό οξύ συνδυάστηκε με άλλο αντιλιπιδαιμικό για την ελάττωση της LDL και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με placebo.

Το νικοτινικό οξύ επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων αναστέλλοντας τη σύνθεση λιποπρωτεϊνών και ελαττώνοντας την παραγωγή VLDL σωματιδίων από το ήπαρ. Αναστέλλει επίσης την περιφερική κινητοποίηση ελευθέρων λιπαρών οξέων που αποτελούν υπόστρωμα για την παραγωγή VLDL. Στον ορό, ελαττώνει τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων, υπολειμμάτων VLDL, IDL, και προκαλεί ποιοτική μεταβολή στη σύνθεση των LDL από μικρά και πυκνά σωματίδια σε μεγαλύτερα σωματίδια. Επίσης, το νικοτινικό οξύ είναι το πιο αποτελεσματικό αντιλιπιδαιμικό για την αύξηση της HDL. Η αύξηση της HDL χοληστερόλης γενικά κυμαίνεται από 15 ως 30%. Το νικοτινικό οξύ γενικά ελαττώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά 20 ως 35%, αλλά ελαττώσεις μέχρι και 50% έχουν παρατηρηθεί με μεγάλες δόσεις. Ανάμεσα στα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα το νικοτινικό οξύ είναι το πλέον αποτελεσματικό που τροποποιεί ευνοϊκά όλες τις λιποπρωτεϊνικές ανωμαλίες της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας. Η μείωση της LDL χοληστερόλης κυμαίνεται από 5 ως 25%. Επειδή πολλά άτομα δεν μπορούν να ανεχθούν υψηλές δόσεις, γενικά χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, ειδικά στατίνες.

Η ερυθρότητα του προσώπου (flushing) είναι συχνή με την κρυσταλλική μορφή του φαρμάκου. Στα περισσότερα άτομα υποχωρεί με την συνεχή χρήση του, όταν το φάρμακο λαμβάνεται μετά τα γεύματα ή όταν προηγείται χορήγηση ασπιρί-

νης. Άλλες παρενέργειες είναι ναυτία, δυσπεψία, έμετος, διάρροια και ενεργοποίηση πεπτικού έλκους. Σοβαρές επίσης παρενέργειες αποτελούν η ηπατοτοξικότητα, η υπερουριχαιμία και η υπεργλυκαιμία. Το νικοτινικό οξύ ελαττώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και δόσεις μεγαλύτερες από 3 γραμμάρια την ημέρα επιδεινώνουν την υπεργλυκαιμία σε διαβητικούς τύπου 2. Το νικοτινικό οξύ συνήθως χορηγείται σε δύο ή τρεις δόσεις την ημέρα. Αν και το νικοτινικό οξύ είναι αρκετά αποτελεσματικό τροποποιώντας ευεργετικά το λιποπρωτεϊνικό προφίλ ασθενών με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η μακροχρόνια χρήση του περιορίζεται από τις παρενέργειές του. Για το λόγο αυτό η χρήση του περιορίζεται σε ασθενείς με μεγάλο βραχυπρόθεσμο κίνδυνο, πχ άτομα με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμα αυτής ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και δεκαετή κίνδυνο στεφανιαίας νόσου 10-20%. Δεν είναι γνωστό αν η μακροχρόνια χορήγηση νικοτινικού οξέος σε άτομα με χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, όπως άτομα με μόνο εύρημα χαμηλή HDL χοληστερόλη, είναι ευεργετική.



Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσεως νικοτινικού οξέος (Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):498-511.)

Φιμπράτες

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως για μείωση των τριγλυκεριδίων. Ελαττώνουν την LDL-χοληστερόλη γενικά σε ποσοστό κάτω του 10% σε άτομα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία. Σε άτομα με μεικτή υπερλιπιδαιμία μόνο ελάχιστη μεταβολή στην LDL-χοληστερόλη προκαλείται ενώ σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία η LDL-χοληστερόλη γενικά αυξάνει μετά από φιμπράτες. Θεραπεία με κλοφιβράτη και γεμφιμπροζίλη ελάττωσε τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (θανατηφόρου και μη θανατηφόρου) σε δύο μεγάλες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης και η γεμφιμπροζίλη ελάττωσε το θάνατο από καρδιαγγειακά συμβάματα, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά σε μια πρόσφατη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης. Παρόλα αυτά

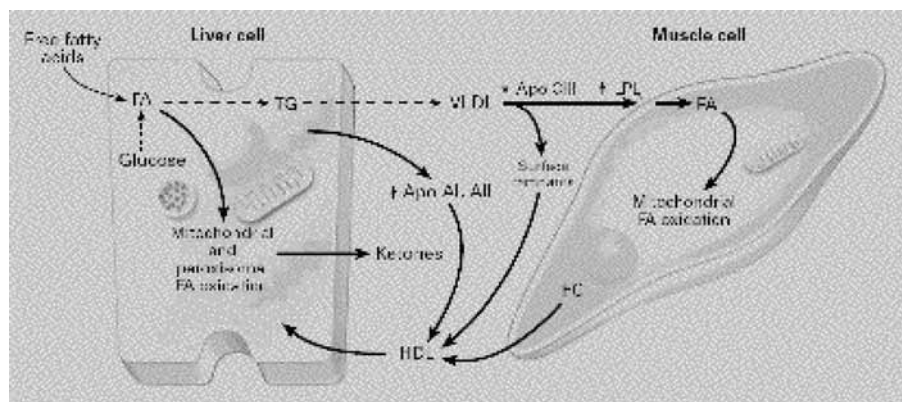
αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα στα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν παρατηρήθηκε σε όλες τις μεγάλες μελέτες. Ο αρχικός φόβος για αυξημένη θνησιμότητα από μη καρδιαγγειακά νοσήματα που παρατηρήθηκε στην πρώτη μεγάλη μελέτη με κλοφιβράτη δεν επιβεβαιώθηκε εν συνεχεία με άλλες φιμπράτες (γεφιμπροζίλη ή μπεξαφιμπράτη). Παρόλα αυτά οι φιμπράτες δυνητικά μπορούν να έχουν παρενέργειες. Από μόνες τους αυξάνουν τον κίνδυνο χολολιθίασης, και σε συνδυασμό με στατίνες αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας.

Ο μηχανισμός δράσης των φιμπρατών είναι περίπλοκος. Οι φιμπράτες είναι αγωνιστές του μεταγραφικού παράγοντα PPARα. Μέσω αυτού του μηχανισμού ελαττώνουν την έκφραση της απολιποπρωτεΐνης CIII και αυξάνουν την έκφραση της απολιποπρωτεΐνης AI, της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, πρωτεϊνών μεταφοράς λιπιδίων και ενζύμων που ευνοούν την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Δρώντας στη λιποπρωτεϊνική λιπάση και την απολιποπρωτεΐνη CIII (αναστολέας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης), αυξάνουν τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Η αυξημένη οξείδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ συνεπάγεται ελαττωμένο σχηματισμό VLDL. Αυτή η δράση εξηγεί την ικανότητά τους να μειώνουν τα τριγλυκερίδια. Ελάττωση των τριγλυκεριδίων σε συνδυασμό με την αυξημένη σύνθεση απολιποπρωτεΐνης AI και AII τείνει να αυξήσει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Η ελάττωση των τριγλυκεριδίων ευνοεί επίσης το μετασχηματισμό των μικρών και πυκνών LDL σε φυσιολογικού μεγέθους LDL.

Οι φιμπράτες τυπικά ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια κατά 25 με 50% και αυξάνουν την HDL κατά 10 ως 15%. Έτσι οι φιμπράτες όπως και το νικοτινικό οξύ κυρίως στοχεύουν την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιούνται σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων για να ελαττώσουν τον κίνδυνο της οξείας παγκρεατίτιδας. Τελικά οι φιμπράτες είναι πολύ αποτελεσματικές στην ελάττωση των β-VLDL σε άτομα με δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία.

Οι κλινικές μελέτες με φιμπράτη γενικά έδειξαν ελάττωση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου αν και τα αποτελέσματα είναι λιγότερο πειστικά από ό,τι στις στατίνες. Ελάττωση της ολικής θνησιμότητας δεν παρατηρήθηκε με φιμπράτες.

Γαστρεντερικές διαταραχές είναι η πιο συχνή παρενέργεια. Αυξάνουν επίσης τη συχνότητα χολολίθων. Οι φιμπράτες αποβάλλονται κατεξοχήν από το νεφρό με συνέπεια να παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα σε νεφρική ανεπάρκεια και να αυξάνεται ο κίνδυνος μυοπάθειας. Ο συνδυασμός φιμπράτης και στατίνης επίσης αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας.



Εικόνα 3. Μηχανισμός δράσεως φιβρατών (Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):498-511.)

H-3 (ω) Λιπαρά οξέα

Τα n-3 λιπαρά οξέα (linoleic acid, DHA, EPA) έχουν δύο δυνητικές χρήσεις. Σε υψηλότερες δόσεις οι DHA και EPA ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια του ορού μειώνοντας την ηπατική έκκριση πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί για φιμπράτες ή νικοτινικό οξύ στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Διατίθενται σε κάψουλες ιχθυελαίων και έχουν χρησιμοποιηθεί σε δόσεις από 3 ως 12 γραμμάρια την ημέρα. Πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι πρόσληψη n3-λιπαρών οξέων (1 ως 2 γραμμάρια την ημέρα) ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με γνωστή στεφανιαία νόσο.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου είναι αυξημένος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δε φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή θανάτων από στεφανιαία νόσο στη δευτερογενή πρόληψη (μελέτη HERS). Επιπλέον, αυξάνει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια και χολολιθίαση. Κατά συνέπεια δε συνιστάται με μοναδικό κριτήριο την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Η θεραπεία με οιστρογόνα επηρεάζει ευνοϊκά τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών αλλά αυτό δεν συνοδεύτηκε από ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη μελέτη HERS. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα οιστρογόνα χορηγούμενα από το στόμα (0,625 mg συζευγμένα οιστρογόνα ή 2mg οιστραδιόλης) ελαττώνουν τα επίπεδα της LDL-χολη-

στερόλης κατά 10 με 15% και αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης μέχρι 15%. Η συγχορήγηση προγεσταγόνου ελαττώνει την αναμενόμενη αύξηση της HDL-χοληστερόλης μέσω των οιστρογόνων. Στη μελέτη HERS η μέση διαφορά ανάμεσα στην ομάδα οιστρογόνου + προγεσταγόνου και στην ομάδα placebo ήταν 11% ελάττωση στην LDL-χοληστερόλη, 10% αύξηση στην HDL-χοληστερόλη και 8% αύξηση στα τριγλυκερίδια.

Εξετιμίδη

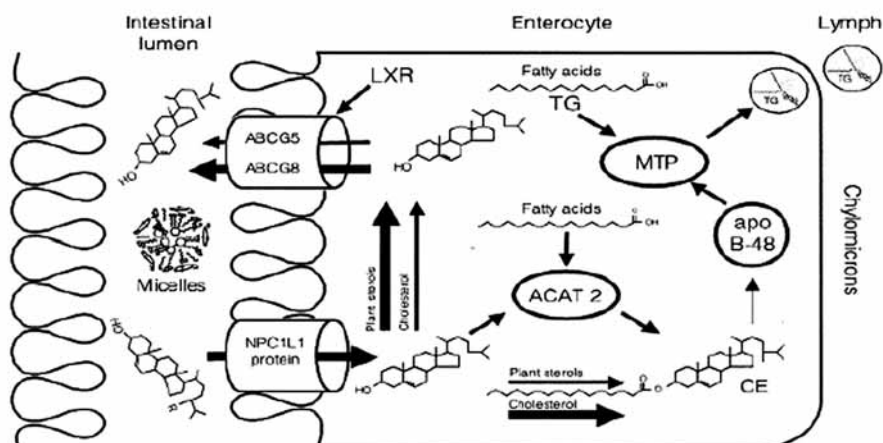
Ο άνθρωπος καταναλώνει από 50 ως 750 mg χοληστερόλης την ημέρα. Παρόλα αυτά η πλειονότητα της χοληστερόλης που φτάνει στο έντερο δεν προέρχεται από τη διατροφή αλλά από τη χοληστερόλη της χολής και υπολογίζεται σε 500 ως 2400 mg την ημέρα. Με κανονική πέψη περίπου 50% της εντερικής χοληστερόλης απορροφάται ενώ το υπόλοιπο 50% αποβάλλεται με τα κόπρανα. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο μεταφορέας NPC1L1 κατά πάσα πιθανότητα ενέχεται στη μεταφορά της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών από τον εντερικό αυλό στο εσωτερικό του εντεροκυττάρου. Μετά την απορρόφησή της η χοληστερόλη μπορεί να επανεκκριθεί στον εντερικό αυλό μέσω των μεταφορέων ABCG5 και ABCG8. Η εξετιμίδη επηρεάζει τη λειτουργία του μεταφορέα NPC1L1 και κατά αυτόν τον τρόπο ελαττώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών.

Αναστέλλοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο (προερχόμενης από τη διατροφή ή της εκκρινόμενης με τη χολή), ελαττώνει σημαντικά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και επηρεάζει ευνοϊκά τα τριγλυκερίδια και τη HDL χοληστερόλη. Με βάση το μηχανισμό δράσεως αναμένεται να ελαττώσει τα επίπεδα χοληστερόλης των χυλομικρών, και κατά συνέπεια την πρόσληψη χοληστερόλης από το ήπαρ. Λιγότερη ελεύθερη χοληστερόλη θα είναι διαθέσιμη για ενσωμάτωσή της στις VLDL, ελαττώνοντας έτσι και τα επίπεδα της LDL. Δευτερογενώς, οι ηπατικοί υποδοχείς των LDL αναμένεται να υπερεκφραστούν με αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Θεραπεία με εξετιμίδη θα ήταν πλέον αποτελεσματική σε ασθενείς με χαμηλούς ρυθμούς σύνθεσης χοληστερόλης και υψηλούς ρυθμούς απορρόφησης αυτής, όπως αναμένεται να είναι οι υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς που ανταποκρίνονται φτωχά στις στατίνες. Συνδυασμός εξετιμιδης και στατίνης έχουν συμπληρωματικές δράσεις, με τη στατίνη να ελαττώνει τη σύνθεση της χοληστερόλης και την εξετιμίδη να ελαττώνει την απορρόφησή της. Ο συνδυασμός εξετιμιδης και φιμπράτης επίσης έχει επίσης ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μεικτή δυσλιπιδαιμία, καθόσον οι μεν φιβράτες ελαττώνουν τα τριγλυκερί-

δια και αυξάνουν την αποβολή χοληστερόλης με τη χολή, η δε εξετιμίδη εμποδίζει την επαναρρόφηση της χοληστερόλης.

Η εξετιμίδη υφίσταται ταχεία γλυκουρονιδίωση στο εντερικό τοίχωμα, στη συνέχεια εισέρχεται στην πυλαία και υφίσταται επιπλέον γλυκουρονιδίωση στο ήπαρ. Τελικά αποβάλλεται με τη χολή και επαναρροφάται για να επαναληφθεί ο ίδιος κύκλος. Δεν επηρεάζει το μεταβολισμό του κυτοχρώματος P450. Η εξετιμίδη έχει μακρό χρόνο ημίσειας ζωής (22 ώρες) και η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται ουσιαστικά από την ύπαρξη τροφής.

Η μέση ελάττωση της LDL χοληστερόλης σαν μονοθεραπεία με 10 mg εξετιμίδης είναι 15-20%. Σε ασθενείς υπό στατίνη διπλασιασμός της δόσεως της στατίνης προκαλεί πρόσθετη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 6%. Απεναντίας προσθήκη 10 mg εξετιμίδης στην προϋπάρχουσα στατίνη προκαλεί πρόσθετη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 18%.



Εικόνα 4. Μηχανισμοί απορρόφησης και ενδοκυττάριας κυκλοφορίας χοληστερόλης στο εντεροκύτταρο. LXR (Liver X receptor), CE (Cholesterol Ester), ACAT2 (Acyl Coenzyme A:acyltransferase), MTP (Microsomal Transfer Protein), TG (Triglycerides)

Ορλιστάτη

Η Ορλιστάτη αποτελεί αναστολέα της παγκρεατικής λιπάσης και προκαλεί δυσαπορρόφηση περίπου του 30% του προσλαμβανομένου λίπους. Πέραν της ελάττωσης του σωματικού βάρους, μπορεί να προκαλέσει μικρή πτώση της LDL χοληστερόλης της τάξεως του 10%.

Θειαζολιδινεδιόνες (ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη)

Αποτελούν προσδέτες του πυρηνικού υποδοχέα PPAR γ . Ο PPAR γ εκφράζεται κυρίως στα λιποκύτταρα, στα μακροφάγα και στα μυϊκά κύτταρα και ρυθμίζει τη διαδικασία της ανάπτυξης και το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Οι θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη) πέραν της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αναμένεται να ελαττώνουν τα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων του ορού και να αυξάνουν τα επίπεδα της HDL. Επίσης φαίνεται ότι αυξάνουν την LDL χοληστερόλη πιθανόν αυξάνοντας τα επίπεδα των μεγάλων LDL σωματιδίων. Από προκαταρκτικές μελέτες φαίνεται ότι οι θειαζολιδινεδιόνες ευνοούν την παλίνδρομη μεταφορά χοληστερόλης από τα μακροφάγα στο ήπαρ με δυνητικά ευεργετικά αποτελέσματα στην αθηρωματική πλάκα.

Ερευνητικά φάρμακα***Αναστολείς της CETP***

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 1 mg μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 2-3%. Το ένζυμο CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) είναι ο μεσολαβητής της ανταλλαγής εστέρων χοληστερόλης με τριγλυκερίδια ανάμεσα στην HDL από τη μια μεριά και τις VLDL-LDL από την άλλη. Το φάρμακο torcetrapib αποτελεί μερικό αναστολέα της CETP και προκαλεί αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και της παλίνδρομης μεταφοράς χοληστερόλης στο ήπαρ. Σε μία πρόσφατη μελέτη θεραπεία με torcetrapib είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της HDL κατά 46%. Το φάρμακο βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης 3. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι οι αντίστοιχες αυξήσεις της HDL από τα παλαιότερα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα είναι 1. νιασίνη 20-35%, 2. φιμπράτες 10-25%, 3. στατίνες 5-15%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hansson GK, 2005 Apr 21. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* ;352(16):1685-95.
2. Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A, 2003 Jul. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther.*;99(1):95-112.
3. von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 4;96(1A):10D-14D
4. Bays H. Ezetimibe, 2002. *Expert Opin Investig Drugs.* Nov;11(11):1587-604.
5. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'Rahilly S, 2003 Jun. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation *J Clin Endocrinol Metab.*;88(6):2412-21.
6. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 Jun.;88(6):2445-61.
7. Ashen MD, Blumenthal RS, 2005 Sep 22. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med.*;353(12):1252-60.
8. Shulman AI, Mangelsdorf DJ, 2005 Aug 11. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med.*; 353(6):604-15.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, 2004 Aug; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;24(8):e149-61.
10. National Cholesterol Education Program (NCEP), 2002. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106: 3143–3421.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

1. Ποιοί παράγοντες αποτελούν παράγοντα κινδύνου για αύξηση της CRK μετά από χρήση στατίνης;
2. Πως εξηγούνται οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών;
3. Ποιές λιποπρωτεΐνες επηρεάζει η χορήγηση στατίνης;
4. Ποιά είναι η δράση του νικοτινικού οξέος στις λιποπρωτεΐνες του ορού;
5. Ποιός είναι ο μηχανισμός δράσης του νικοτινικού οξέος;
6. Παρενέργειες νικοτινικού οξέος.
7. Μηχανισμός δράσεως κολεστιπόλης. Ποιό κλάσμα λιποπρωτεϊνών του ορού, μπορεί να επηρεάσει η χορήγησή της;
8. Μηχανισμός δράσεως φιμπρατών.
9. Πως επηρεάζονται τα διάφορα κλάσματα λιποπρωτεϊνών του ορού από τη χρήση φιμπρατών;
10. Ποιές είναι οι δυνητικές χρήσεις των ω-3 λιπαρών οξέων;
11. Με ποιο μηχανισμό η εξετιμίδη επηρεάζει τις λιποπρωτεΐνες του ορού;
12. Με ποια άλλα αντιλιπιδαιμικά μπορεί να συνδυαστεί η εξετιμίδη; Εξηγήστε την από κοινού δράση τους.
13. Φυσιολογία απορρόφησης χοληστερόλης.
14. Σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη χοληστερόλης με την τροφή είναι αποτελεσματική η χορήγηση εξετιμίδης; Εξηγήστε το μηχανισμό.
15. Ποιά είναι η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της LDL-C και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων;
16. Περιγράψτε τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATP III για την ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου.

Απαντήσεις

1. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η μικρή μυϊκή μάζα, η μεγάλη ηλικία (διαφορετική αναλογία υποτύπων μυϊκών ινών), υποθυρεοειδισμός, συνοδά φάρμακα και ιδιαίτερα κυκλοσπορίνη, φιμπράτη, μακρολίδες, νικοτινικό οξύ, η διάφορα αντιμυκητιασικά φάρμακα.
2. Το ευεργετικό αποτέλεσμα της δράσης των στατινών στα κλινικά αγγειακά συμβάματα δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από τη δράση τους στα λιπίδια (πλειοτροπική δράση στατινών). Η οδός βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι ενεργός και πέραν του ηπατοκυττάρου, σε πολλά κύτταρα της περιφέρειας συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων. Οι πλειοτροπικές δράσεις των

στατινών είναι επακόλουθο της αναστολής σχηματισμού του μεβαλονικού οξέος. Η οδός βιοσύνθεσης της χοληστερόλης μετά την παραγωγή μεβαλονικού περιλαμβάνει ενδιάμεσα ισοπρενοειδών τα οποία χρησιμοποιούνται από λιπίδια για την προσκόλλησή τους σε διάφορα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μόρια. Η ενζυματική προσθήκη ισοπρενοειδών σε ενδοκυττάρια πρωτεΐνες ελέγχει τη δραστηριότητα πολλών σηματοδοτικών μονοπατιών όπως αυτών που σχετίζονται με κυτταρική διαίρεση και παρουσίαση αντιγόνων. Ακόμα, ελαττωμένα επίπεδα χοληστερόλης στις μεμβράνες των κυττάρων που εκτίθενται σε στατίνες μπορεί να επηρεάζει την ενεργοποίηση των υποδοχέων αντιγόνων των T-λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης. Άλλοι στόχοι των στατινών περιλαμβάνουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο, την ινωδόλυση και τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Η αναστολή της φλεγμονής επαυξάνει το ευεργετικό αποτέλεσμα των στατινών στην αθηρωμάτωση πέραν αυτού μέσω μείωσης των λιπιδίων όπως πρόσφατα κατεδείχθη σε δύο κλινικές μελέτες. Σε αυτές τις μελέτες η ελάττωση της φλεγμονής (CRP) μετά από χορήγηση στατίνης βελτίωσε τα κλινικά συμβάματα ανεξάρτητα από την ελάττωση των επιπέδων χοληστερόλης του ορού

3. Οι στατίνες ελαττώνουν τη συγκέντρωση όλων των LDL σωματιδίων συμπεριλαμβανομένων των μικρών LDL σωματιδίων, όπως επίσης των και των IDL και των υπολειμμάτων VLDL. Η ικανότητα τους να ελαττώνουν τόσο την LDL χοληστερόλη, όσο και τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, καθιστά τις στατίνες φάρμακα αποτελεσματικά για την ελάττωση της χοληστερόλης σε άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία ή μεικτή δυσλιπιδαιμία. Η HDL-χοληστερόλη γενικά ανεβαίνει κατά 5-10%, με τις μεγαλύτερες αυξήσεις να παρατηρούνται στα άτομα με τη χαμηλότερη τιμή αρχικής HDL-χοληστερόλης. Η ελάττωση των τριγλυκερίδιων που γενικά παρατηρείται κυμαίνεται από 7-30%. Σε άτομα με τριγλυκερίδια κάτω των 150 mg/dl η δράση τους στα τριγλυκερίδια δεν είναι προβλέψιμη, αλλά σε άτομα με τριγλυκερίδια >200 mg/dl η ικανότητά τους να μειώνουν τα τριγλυκερίδια είναι ανάλογη της ικανότητάς τους να μειώνουν την LDL χοληστερόλη.
4. Μειώνει τα επίπεδα της ολικής και LDL-χοληστερόλης, και των τριγλυκερίδιων, και επίσης αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Μικρότερες δόσεις αυξάνουν τα επίπεδα της HDL, αλλά δόσεις 2-3 γρ ημερησίως απαιτούνται για ελάττωση της LDL-χοληστερόλης κατά 15% ή περισσότερο. Μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα της Lp(a) μέχρι 30% σε υψηλές δόσεις

5. Το νικοτινικό οξύ επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων αναστέλλοντας τη σύνθεση λιποπρωτεϊνών και ελαττώνοντας την παραγωγή VLDL σωματιδίων από το ήπαρ. Αναστέλλει επίσης την περιφερική κινητοποίηση ελευθέρων λιπαρών οξέων που αποτελούν υπόστρωμα για την παραγωγή VLDL. Στον ορό, ελαττώνει τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων, υπολειμμάτων VLDL, IDL, και προκαλεί ποιοτική μεταβολή στη σύνθεση των LDL από μικρά και πυκνά σωματίδια σε μεγαλύτερα σωματίδια.
6. Η ερυθρότητα του προσώπου (flushing) είναι συχνή με την κρυσταλλική μορφή του φαρμάκου. Στα περισσότερα άτομα υποχωρεί με την συνεχή χρήση του, όταν το φάρμακο λαμβάνεται μετά τα γεύματα ή όταν προηγείται χορήγηση ασπιρίνης. Άλλες παρενέργειες είναι ναυτία, δυσπεψία, έμετος, διάρροια και ενεργοποίηση πεπτικού έλκους. Σοβαρές επίσης παρενέργειες αποτελούν η ηπατοτοξικότητα, η υπερουριχαιμία και η υπεργλυκαιμία. Το νικοτινικό οξύ ελαττώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και δόσεις μεγαλύτερες από 3 γραμμάρια την ημέρα επιδεινώνουν την υπεργλυκαιμία σε διαβητικούς τύπου 2.
7. Δεσμεύοντας τα χολικά οξέα στο έντερο ελαττώνουν την εντεροηπατική κυκλοφορία τους. Αυτό έχει σαν συνέπεια να αίρεται η ανασταλτική δράση των χολικών πάνω στο ρυθμό μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικά. Η επακολουθούσα ελάττωση της ενδοηπατοκυτταρικής συγκέντρωσης χοληστερόλης μέσω των SREBP2 αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων στη επιφάνεια του ηπατοκυττάρου, η οποία με τη σειρά της μειώνει τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης του ορού. Σε μερικά άτομα οι ρητίνες αυξάνουν την ηπατική παραγωγή VLDL με αποτέλεσμα την αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού.
8. Ο μηχανισμός δράσης των φιμπρατών είναι περίπλοκος. Οι φιμπράτες είναι αγωνιστές του μεταγραφικού παράγοντα PPARα. Μέσω αυτού του μηχανισμού ελαττώνουν την έκφραση της απολιποπρωτεΐνης CIII και αυξάνουν την έκφραση της απολιποπρωτεΐνης A1, της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, πρωτεϊνών μεταφοράς λιπιδίων και ενζύμων που ευνοούν την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Δρώντας στη λιποπρωτεϊνική λιπάση και την απολιποπρωτεΐνη CIII (αναστολέας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης), αυξάνουν τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Η αυξημένη οξείδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ συνεπάγεται ελαττωμένο σχηματισμό VLDL. Αυτή η δράση εξηγεί την ικανότητά τους να μειώνουν τα τριγλυκερίδια. Ελάττωση των τριγλυκεριδίων σε συνδυασμό με την αυξημένη σύνθεση απολιποπρωτεΐ-

νης ΑΙ και ΑΠΙ τείνει να αυξήσει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Η ελάττωση των τριγλυκεριδίων ευνοεί επίσης το μετασχηματισμό των μικρών και πυκνών LDL σε φυσιολογικού μεγέθους LDL.

9. Οι φιμπράτες τυπικά ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια κατά 25 με 50% και αυξάνουν την HDL κατά 10 ως 15%. Έτσι οι φιμπράτες όπως και το νικοτινικό οξύ κυρίως στοχεύουν την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία. Τελικά οι φιμπράτες είναι πολύ αποτελεσματικές στην ελάττωση των β-VLDL σε άτομα σε άτομα με δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία.
10. Τα n-3 λιπαρά οξέα έχουν δύο δυνητικές χρήσεις. Α) Σε υψηλότερες δόσεις ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια του ορού μειώνοντας την ηπατική έκκριση πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί για φιμπράτες ή νικοτινικό οξύ στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Β) Σε δόσεις 1 ως 2 γραμμάρια την ημέρα ελαττώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με γνωστή στεφανιαία νόσο.
11. Αναστέλλοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο (προερχόμενη από τη διατροφή ή της εκκρινόμενης με τη χολή), ελαττώνει σημαντικά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και επηρεάζει ευνοϊκά τα τριγλυκερίδια και τη HDL χοληστερόλη. Με βάση το μηχανισμό δράσεως αναμένεται να ελαττώσει τα επίπεδα χοληστερόλης των χυλομικρών, και κατά συνέπεια την πρόσληψη χοληστερόλης από το ήπαρ. Λιγότερη ελεύθερη χοληστερόλη θα είναι διαθέσιμη για ενσωμάτωσή της στις VLDL, ελαττώνοντας έτσι και τα επίπεδα της LDL. Δευτερογενώς, οι ηπατικοί υποδοχείς των LDL αναμένεται να υπερεκφραστούν με αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.
12. Συνδυασμός εξετιμίδης και στατίνης έχουν συμπληρωματικές δράσεις, με τη στατίνη να ελαττώνει τη σύνθεση της χοληστερόλης και την εξετιμίδη να ελαττώνει την απορρόφησή της. Ο συνδυασμός εξετιμίδης και φιμπράτης επίσης έχει επίσης ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μεικτή δυσλιπιδαιμία, καθόσον οι μεν φιμπράτες ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια και αυξάνουν την αποβολή χοληστερόλης με τη χολή, η δε εξετιμίδη εμποδίζει την επαναρρόφηση της χοληστερόλης.
13. Ο άνθρωπος καταναλώνει από 50 ως 750 mg χοληστερόλης την ημέρα. Παρόλα αυτά η πλειονότητα της χοληστερόλης που φτάνει στο έντερο δεν προέρχεται από τη διατροφή αλλά από τη χοληστερόλη της χολής και υπο-

λογίζεται σε 500 ως 2400 mg την ημέρα. Με κανονική πέψη περίπου 50% της εντερικής χοληστερόλης απορροφάται ενώ το υπόλοιπο 50% αποβάλλεται με τα κόπρανα. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο μεταφορέας NPC1L1 κατά πάσα πιθανότητα ενέχεται στη μεταφορά της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών από τον εντερικό αυλό στο εσωτερικό του εντεροκυττάρου. Μετά την απορρόφησή της η χοληστερόλη μπορεί να επανεκκριθεί στον εντερικό αυλό μέσω των μεταφορέων ABCG5 και ABCG8.

14. Εμποδίζει την απορρόφηση τόσο της εξωγενούς όσο και της ενδογενούς χοληστερόλης,
15. Η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της LDL-C και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι συνεχής αλλά όχι γραμμική. Απεναντίας όπως φαίνεται στην εικόνα 1 είναι ημιλογαριθμική (curvilinear). Αυτό σημαίνει όταν η σχέση ανάμεσα στην LDL-C και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αναπαρίσταται σε λογαριθμική κλίμακα, η σχέση αυτή καθίσταται γραμμική. Έτσι, σε κάθε επίπεδο LDL-C, για κάθε mg/dl μεταβολή στο επίπεδο της LDL-C, η μεταβολή του σχετικού κινδύνου είναι η ίδια όπως είναι και σε κάθε άλλο επίπεδο LDL-C. (Εικόνα 1).
16. Πίνακας 1.