

Μία πρώτη κριτική ματιά στις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Έταιρείας για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

➡ Γεώργιος Σ. Γκουμάς

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Εύρωκλινική Αθηνών

Στὸ πρόσφατο συνέδριο τῆς Ευρωπαϊκῆς Καρδιολογικῆς Ἑταιρείας, ποὺ ὁλοκληρώθηκε πρὶν ἀπὸ λίγες ἡμέρες στὸ Παρίσι, ἀνακοινώθηκαν οἱ καινούργιες κατευθυντήριες ὁδηγίες γιὰ τὰ λιπίδια, οἱ ὁποῖες ταυτόχρονα δημοσιεύθηκαν στὸ *European Heart Journal*.

Ἐνα ἐντυπωσιακὸ σημεῖο τῶν καινούργιων ὁδηγιῶν, ποὺ υἰοθετοῦν χωρὶς ἐπιφυλάξεις τὸ σύνθημα "lower is better", εἶναι ὅτι, στοὺς ἀσθενεῖς ὑψηλότερου κινδύνου ἡ μείωση τῆς LDL χοληστερίνης συστήνεται νὰ εἶναι ἡ μεγαλύτερη δυνατὴ, χωρὶς οὐσιαστικὰ νὰ ἀναγνωρίζεται ὄριο πρὸς τὰ κάτω. Ἔτσι, ὁ στόχος στοὺς ἀσθενεῖς πολὺ ὑψηλοῦ κινδύνου εἶναι ἡ μείωση κατὰ τοὐλάχιστον 50% καὶ ταυτόχρονα κάτω ἀπὸ τὰ 55 mg/dL καὶ σὲ αὐτοὺς μὲ τὸν ὑψηλότερο κίνδυνο καὶ πολλαπλὰ πρόσφατα στεφανιαῖα συμβάματα κάτω ἀπὸ τὰ 40 mg/dL. Ἄν θυμηθοῦμε τὸν προηγούμενο στόχο, ποὺ ἦταν ἡ μείωση κάτω ἀπὸ τὰ 70 mg/dL ἢ ἡ μείωση κατὰ 50%, τότε ὀφείλουμε νὰ παρατηρήσουμε ὅτι ἡ ἀλλαγὴ εἶναι περισσότερο ἐντυπωσιακὴ ἀπὸ ὅτι δείχνει. Τὸ "καὶ" στὴ θέση τοῦ "ἢ" στὶς καινούργιες ὁδηγίες σημαίνει ὅτι, σὲ ἕναν ἀσθενὴ ὑψηλοῦ κινδύνου, μὲ LDL χοληστερίνη 60 mg/dL, ποὺ εἶναι λίγο πάνω ἀπὸ τὸ στόχο, δὲν ἀρκεῖ νὰ ρίξουμε τὴν LDL κάτω ἀπὸ τὸ 55, ἀλλὰ θὰ πρέπει ἐπιπλέον νὰ τὴν μειώσουμε καὶ πάνω ἀπὸ 50%, σὲ τιμὲς δηλαδή κάτω ἀπὸ τὰ 30 mg/

dL. Αὐτὸ ἐγίνε, γιὰτὶ ὅλες οἱ μελέτες δείχνουν, ὅτι ἡ μείωση τοῦ κινδύνου εἶναι ἀνάλογη τοῦ ποσοστοῦ μείωσης τῆς LDL χοληστερίνης, ἔτσι ἂν θέλουμε σημαντικὴ μείωση τοῦ κινδύνου, πρέπει νὰ ρίξουμε σὲ σημαντικὸ ποσοστὸ καὶ τὴν LDL. Αὐτὸ βέβαια γιὰ νὰ γίνε θὰ πρέπει νὰ χρησιμοποιηθοῦν, μὲ ἐπιθετικὸ τρόπο, στατίνες σὲ ὑψηλὲς δόσεις καί, ἂν χρειαστεῖ, νὰ προστεθοῦν καὶ ἐξειμιμίπη ἀλλὰ καὶ ἀναστολεῖς τῶν PCSK9. Ἡ σύσταση αὐτὴ τεκμηριώνεται εὐκόλα, ὅταν λάβουμε ὑπόψη μας τὶς τελευταῖες μεταanalύσεις καὶ τὶς μελέτες ποὺ χρησιμοποίησαν μεγάλες δόσεις στατινῶν καὶ ἀναστολέων PCSK9. Αὐτὴ εἶναι μίᾳ ἐπίσης σημαντικὴ διαφορὰ ἀπὸ τὶς προηγούμενες ὁδηγίες καὶ κυρίως ἀπὸ τὶς τελευταῖες ἀμερικάνικες ὁδηγίες, ποὺ υἰοθέτησαν τὸ δόγμα «πυροβόλησε καὶ ξεχασέ το» (fire and forget). Οἱ ἀσθενεῖς μας πρέπει νὰ παρακολουθοῦνται στενὰ μὲ μετρήσεις τῆς LDL χοληστερίνης, ὥστε νὰ βεβαιωθοῦμε ὅτι πετύχαμε τοὺς στόχους μας. Ἄν δὲν τὸ κάνουμε αὐτὸ καὶ τοὺς ἀφήσουμε στὸν αὐτόματο, ἔχουν τὴν τάση νὰ διακόπτουν τὴν ἀγωγή τους καὶ εἶναι πιά εὐρέως γνωστὸ, ὅτι ἀκόμη καὶ ἡ πιὸ ἀποτελεσματικὴ φαρμακευτικὴ παρέμβαση δὲν ὠφελεῖ καθόλου αὐτὸν ποὺ δὲν λαμβάνει τὰ συγκεκριμένα φάρμακα!

Ἡ ἄλλη σημαντικὴ διαφορὰ στὶς καινούργιες ὁδηγίες εἶναι ὁ μὴ διαχωρισμὸς ἀνάμεσα σὲ πρω-

τογενή και δευτερογενή πρόληψη. Αντίστοιχα επίπεδα κινδύνου αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο, ανεξάρτητα από το αν έχει προηγηθεί ή όχι κάποιο έπεισόδιο. Η λογική είναι, ότι αν και οι ασθενείς, που ήδη έχουν υποστεί κάποιο έμφραγμα, βρίσκονται σε ύψηλο ή πολύ ύψηλο κίνδυνο, αντίστοιχα ύψηλα επίπεδα κινδύνου μπορεί να χαρακτηρίζουν και ένα πρόσωπο στην πρωτογενή πρόληψη, αν αυτό έχει πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το όφελος από τις στατίνες δεν διαφέρει ουσιαστικά ανάμεσα στα πρόσωπα στη δευτερογενή και την πρωτογενή πρόληψη, αλλά καθορίζεται κυρίως από το επίπεδο του ατομικού κινδύνου. Η μοναδική εξαίρεση σε αυτή τη σύσταση αφορά στους ηλικιωμένους, όπου αν και οι οδηγίες για τη χορήγηση στατινών έχουν ενισχυθεί συνολικά, στην ομάδα άνω των 75 ετών, που δεν έχουν ιστορικό αθηρωματικής νόσου, η σύσταση είναι λιγότερο ισχυρή και έχει γίνει IIb από IIa.

Όπως ήταν φυσικό, βέβαια, και με δεδομένη τη μείωση των στόχων της LDL χοληστερίνης, έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στο θέμα της ασφάλειας. Αναφέρεται ρητά, ότι δεν έχει διαπιστωθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, που να σχετίζεται με πολύ χαμηλά επίπεδα της LDL χοληστερίνης, ενώ σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή τονίζονται τα εξής: Παρά το γεγονός ότι οι στατίνες σπάνια προκαλούν σοβαρή μυοπάθεια και ραβδομυόλυση, υπάρχει ανησυχία στο κοινό για τα συχνά μυϊκά συμπτώματα. Αυτή η δυσανεξία διαπιστώνεται συχνά από τους θεράποντες ιατρούς και μπορεί να δημιουργήσει σοβαρά προβλήματα στη συμμόρφωση. Ένω, όμως, σε μελέτες παρατήρησης, όπου, οι συμμετέχοντες γνωρίζουν ότι λαμβάνουν το φάρμακο, τα σχετιζόμενα με στατίνες μυϊκά συμπτώματα (SAMS) εμφανίζονται στο 10-15% των προσώπων που τις λαμβάνουν, χωρίς να συνοδεύονται από αύξηση της CPK ή μείζονα λειτουργικά προβλήματα, αυτό δεν συμβαίνει σε αντίστοιχες διπλές τυφλές μελέτες. Εκεί, και συγκριτικά με την ομάδα που λαμβάνει το εικονικό φάρμακο, η συχνότητα των μυϊκών συμπτωμάτων από τις στατίνες είναι ή ίδια ή μόνο λίγο μεγαλύτερη. Η αντίφαση αυτή φαίνεται να εξηγείται μερικώς από ένα φαινόμενο που έχει ονομαστεί nocebo (αντίστοιχα με το placebo) και αποδίδεται στις αρ-

νητικές προσδοκίες των προσώπων που λαμβάνουν κάποιο φάρμακο. Σε κάθε περίπτωση, με ειδικούς χειρισμούς (αλλαγή του είδους και της δόσης των στατινών, εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα με χορήγηση μέρα παρά μέρα ή μόνο δυο φορές την εβδομάδα), είναι δυνατή η συνέχιση της αγωγής στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών. Όσον αφορά στις παρενέργειες στο ήπαρ, ξεκαθαρίζεται για μία ακόμη φορά ότι η πρόκληση ήπατικής ανεπάρκειας είναι εξαιρετικά σπάνια και για το λόγο αυτό δεν συστήνεται η προληπτική μέτρηση των τρανσαμινασών, στους δε ασθενείς με λιπώδη διήθηση του ήπατος και ήπιες αυξήσεις στις τρανσαμινάσες οι στατίνες δεν προκαλούν επιδείνωση του προβλήματος. Οι στατίνες προκαλούν μικρή αύξηση στη συχνότητα της δυσγλυκαιμίας, είναι όμως σαφές, ότι η σημαντική μείωση του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου, στους ασθενείς ύψηλο κινδύνου, υπερτερεί του κινδύνου από τη μικρή αύξηση της συχνότητας του σακχαρώδη διαβήτη. Τέλος, σχετικά με το θέμα των αιμορραγικών αγγειακών έγκεφαλικών επεισοδίων, το εύρημα της αύξησής τους υπό αγωγή με στατίνες, που διαπιστώνεται σε μελέτες παρατήρησης και σε κάποιες μετα-αναλύσεις, δεν διαπιστώνεται σε κάποιες άλλες και τα εύρηματα παραμένουν αμφιλεγόμενα. Αναφέρεται ότι χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος του εύρηματος αυτού και ότι, σε κάθε περίπτωση, η μείωση του συνολικού κινδύνου για έγκεφαλικά επεισόδια υπερτερεί σαφώς του μικρού και ακόμη αβέβαιου αυτού κινδύνου.

Για πρώτη φορά, στις αντίστοιχες Ευρωπαϊκές οδηγίες συστήνεται η χρήση απεικονιστικών μελετών για την ταυτοποίηση ασθενών ύψηλο κινδύνου: ή ανίχνευση αθηρωματικών πλακών με το υπερηχογράφημα, είτε στις καρωτίδες είτε στις μηριαίες αρτηρίες, και η μέτρηση του score ασβεστίου με την άξονική τομογραφία αναφέρονται ως χρήσιμα εργαλεία για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε πρόσωπα μετρίου κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Στα πρόσωπα, δηλαδή, όπου η LDL χοληστερίνη δεν είναι στο στόχο με τις υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις μόνο, ή εύρεση για παράδειγμα χαμηλού score ασβεστίου τά τοποθετεί στην ομάδα χαμηλού κινδύνου και τά απαλλάσει από την ανάγκη για φαρμακευτική θεραπεία. Η ένσωμάτωση της

σύστασης αυτής στις τελευταίες οδηγίες έχει μεγάλη σημασία, ακόμη κι αν δεν βασίζεται σε στοιχεία από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Αυτός είναι άλλωστε και ο λόγος που οι συγγραφείς, κακώς κατά τη γνώμη μου, απέφυγαν να καθορίσουν τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά και το μέγεθος των αθηρωματικών πλακών, που θα θεωρηθεί ότι αυξάνουν το μελλοντικό κίνδυνο και τό αφησαν στην κρίση των θεραπόντων ιατρών. Έτσι, ενώ στην άξονική στεφανιογραφία ο έξεταζόμενος θα πρέπει να έχει στενώσεις τουλάχιστον 50% σε δυο μείζονες στεφανιαίες αρτηρίες, για να θεωρείται ότι ανήκει στην ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου, θα αρκεί μία αθηρωματική πλάκα 20% στο τρίπλεξ καρωτίδων για το ίδιο αποτέλεσμα; Σε κάθε περίπτωση όμως, κι επειδή πρόκειται για εξετάσεις που γίνονται πολύ συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη, ένιοτε και με πρωτοβουλία των ίδιων των εξεταζομένων, ή ένσωμάτωσή τους στις κατευθυντήριες οδηγίες είχε πολύ νόημα και αποτελεί βήμα στη σωστή κατεύθυνση.

Το κόστος, βέβαια, πάντα είναι ένα θέμα. Και στις συγκεκριμένες οδηγίες πρέπει να μάς απασχολήσει σε δυο περιπτώσεις. Η μία είναι όταν αναζητούμε περισσότερες πληροφορίες με απεικονιστικές μεθόδους, προκειμένου να αποφασίσουμε για τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής σε πρόσωπα μέτριου και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Στις οδηγίες δεν γίνεται κάποιος διαχωρισμός ανάμεσα στις μεθόδους που προτείνονται, όσον αφορά στη χρησιμότητά τους, είναι όμως παραπάνω από λογικό να δίνεται προτεραιότητα στο υπερηχογράφημα και την απλή άξονική τομογραφία, μόνο και μόνο για το θέμα του κόστους. Η άξονική στεφανιογραφία είναι αρκετά ακριβότερη μέθοδος, και επί του παρόντος δεν καλύπτεται από τον ΕΟΠΥΥ, αντίθετα η υπερηχογραφική εξέταση των καρωτίδων είναι αρκετά πιο οικονομική και επιβαρύνει τον εξεταζόμενο μόνο με το μικρό ποσό της συμμετοχής του. Το άλλο οικονομικό θέμα, που θα πρέπει

να συζητηθεί, είναι αυτό της δυνητικά ευρύτερης χρήσης των νεότερων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, των αναστολέων PCSK9. Η υιοθέτηση χαμηλότερων τιμών LDL χοληστερίνης, ως στόχων στους άσθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, προφανώς θα αυξήσει τον αριθμό των άσθενών που θα χρειαστεί να λάβουν τους αναστολείς PCSK9 έπιπλέον των στατινών. Όμως, στο τέλος της ημέρας, νομίζω ότι η απόφαση, για το πότε και σε ποιούς άσθενείς θα έγκριθεί ή συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση, δεν μπορεί να είναι μόνο ιατρική. Θα πρέπει έδω να συμμετάσχουν και οι ρυθμιστικές αρχές και η Πολιτεία, λαμβάνοντας μία ουσιαστικά πολιτική απόφαση, για το ποσό που θα ξοδευτεί για την Ύγεια, αλλά και συγκεκριμένα για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι αναστολείς του PCSK9 δεν είναι τα μοναδικά ακριβά φάρμακα στην ιατρική και, ένδεχομένως, είναι λιγότερα ακριβά από άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε όγκολογικούς και ρευματολογικούς άσθενείς, με άποδεδειγμένα μικρότερη θεραπευτική άξια. Ο καρδιολόγος, λοιπόν, θα πρέπει να ξέρει ότι έχει στη διάθεσή του ένα πανίσχυρο όπλο, προκειμένου να πετύχει τους ακόμη χαμηλότερους καινούργιους στόχους LDL χοληστερίνης στους πολύ υψηλού κινδύνου άσθενείς του, και ότι πρέπει να τό χρησιμοποιεί με συνέπεια μέσα στα πλαίσια που έχει καθορίσει η Πολιτεία. Και, βέβαια, πάνω από όλα, θα πρέπει να συνειδητοποιήσει πόσο σημαντικά είναι και τα όπλα που τόσα χρόνια είχε στη διάθεσή του, αλλά απέφευγε να χρησιμοποιήσει σε πλήρη ισχύ! Όλες οι στατίνες πιά, αλλά και η έζετιμίμπη διατίθενται ως γενόσημα με σημαντική μείωση της τιμής τους. Η χρήση τους στις μέγιστες άνεκτές από τον άσθενή δόσεις θα έπιτρέψει την έπιτευξη ακόμη και των καινούργιων χαμηλότερων στόχων στην πλειοψηφία των άσθενών πολύ υψηλού και υψηλού κινδύνου και βέβαια με χαμηλό οικονομικό κόστος. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European

Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.