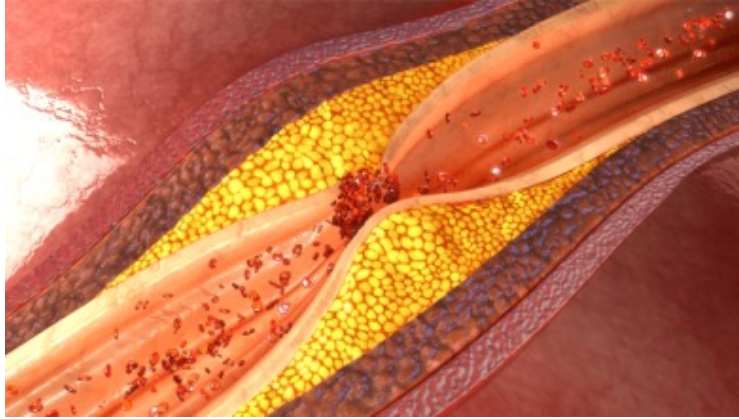


Αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμιών βάσει κατευθυντήριων οδηγιών

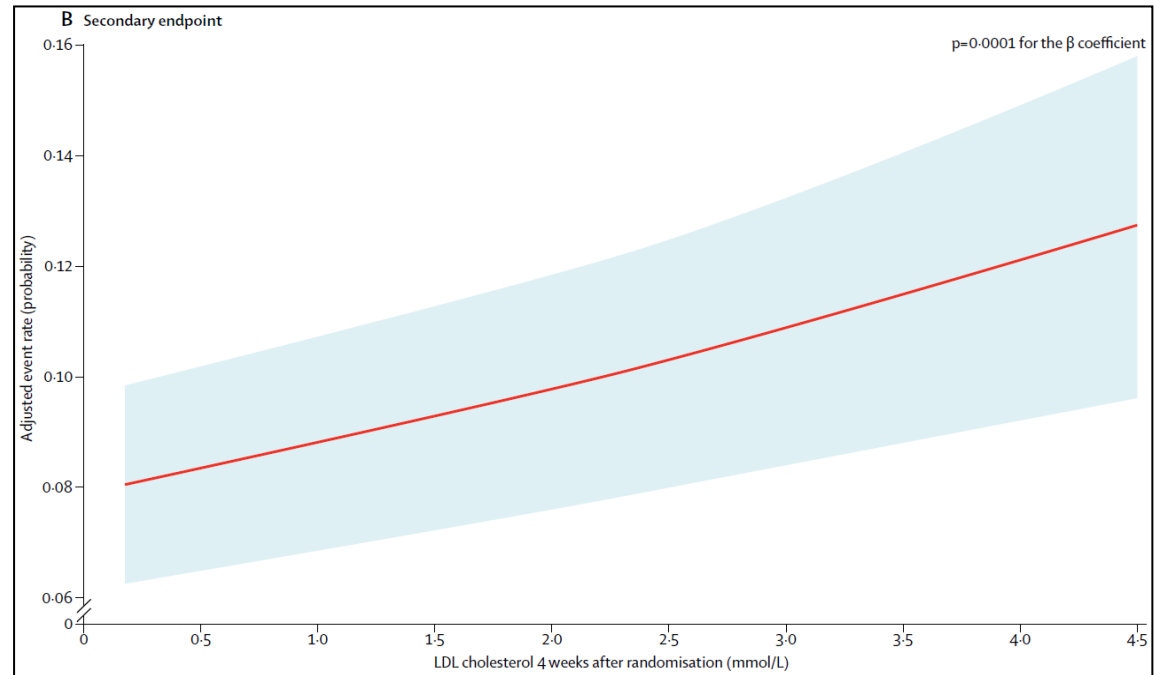
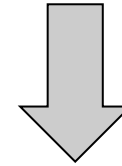


ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ ΡΑΛΛΙΔΗΣ, FESC
Καθηγητής Καρδιολογίας
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
«ΑΤΤΙΚΟΝ»

Η LDL-χ ως αιτιολογικός παράγοντας ΚΑΝ



Μέχρι 300 mg% χοληστερίνης αίματος
δέον να θεωρηθεί φυσιολογικόν
(Εσωτερική Παθολογία Δανόπουλου 1966)



1) Διαχείριση δυσλιπιδαιμίας σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες

2) Πρακτικές οδηγίες αντιμετώπισης υπερχοληστερολαιμίας

3) Πρακτικές οδηγίες αντιμετώπισης υπερτριγλυκεριδαιμίας

4) Νέες υπολιπιδαιμικές θεραπείες

5) Ανεπιθύμητες ενέργειες στατινών

Φάρμακα για την υπερχοληστερολαιμία

1) Στατίνες →

♥ LDL χολ: ↓ 35-55%
♥ τριγλυκερίδια: ↓ 10-30%
♥ HDL χολ: ↑ 5-10%

2) Εζετιμίμπη →

♥ LDL χολ: ↓ 15-20%

3) Μπεμπεδοικό οξύ →

♥ LDL χολ: ↓ 15-20%

4) Αναστολείς PCSK9 →

♥ LDL χολ: ↓ 60%

5) Ιοντοανταλλακτικές
ρητίνες →

♥ LDL χολ: ↓ 20-25%
♥ τριγλυκερίδια: ενίοτε αύξηση

1) Διαχείριση δυσλιπιδαιμίας σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες



Ποιες αλλαγές έχουμε στους στόχους της LDL-χ?



Υπάρχει κάτι νεότερο για τα τριγλυκερίδια και την Lp(a)?

**α) Ποιες αλλαγές έχουμε στους
στόχους της LDL-χ?**

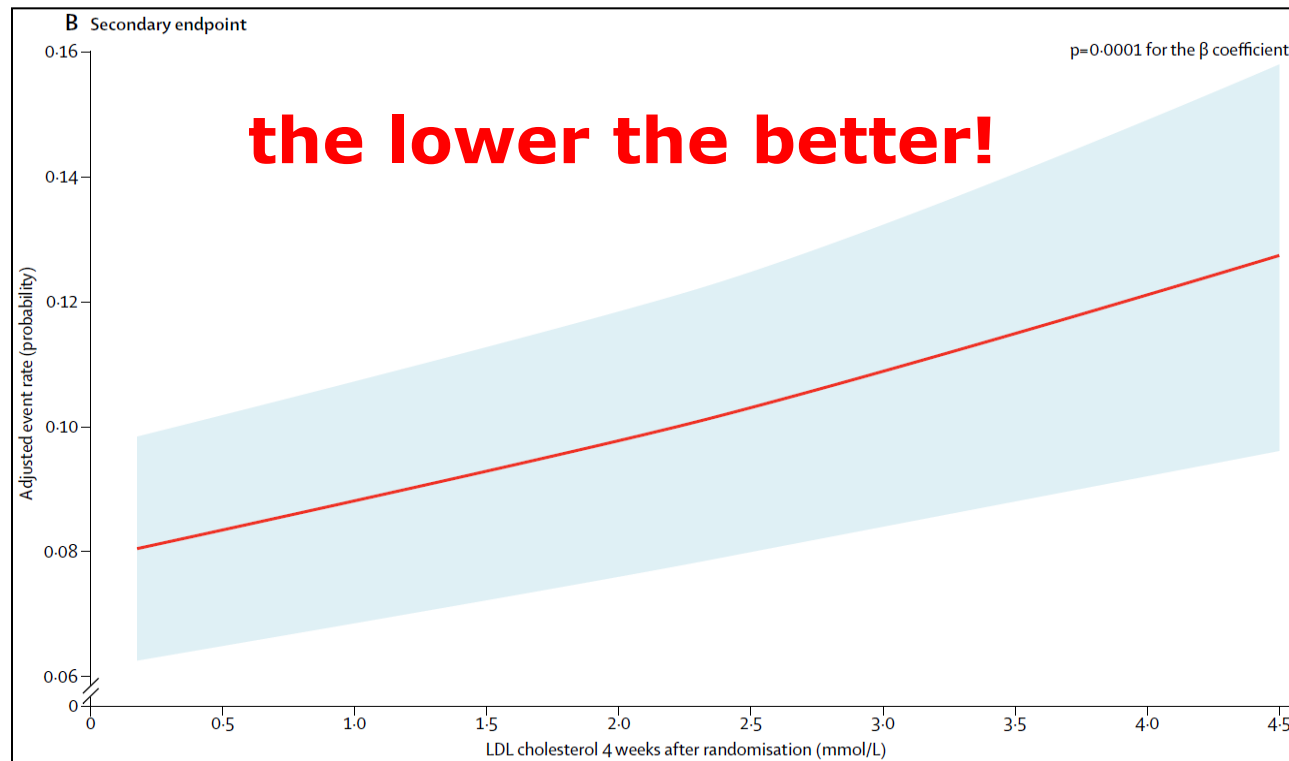


**Ελάττωση των στόχων της LDL-χ στους
υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου
ασθενείς**

Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial

- 10% είχαν LDL-χολ <20 mg/dL
- **Όφελος και για επίπεδα LDL-χολ <10 mg/dL**
- Απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών σε πολύ χαμηλά επίπεδα LDL-χολ

Όσο χαμηλότερα η LDL-χολ τόσο μεγαλύτερο το όφελος για τα ΚΑΝ



Στόχοι LDL-χολ βάσει 10ετούς κινδύνου για ΚΔΑ θάνατο

ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ

ΥΨΗΛΟΥ

ΜΕΤΡΙΟΥ

ΧΑΜΗΛΟΥ

- 1) ΚΑΝ
- 2) ΣΔ + βλάβη οργάνου-στόχ
ή
≥3 παρ. κινδύνου
ή
ΣΔ1 διάρκειας >20 ετών
- 3) σοβαρή ΧΝΝ
(GFR <30 mL/min/1,73 m²)
- 4) FH + παρ. κινδύνου
- 5) SCORE ≥10%

↓ **LDL-χ 50% και <55 mg/dL**

- 1) FH χωρίς άλλο παρ. κινδύνου
- 2) ΣΔ χωρίς βλάβη οργ. στόχου αλλά με διάρκεια ≥10 έτη ή με 1 παρ. κινδύνου
- 3) μέτρια ΧΝΝ
(GFR 30-59 mL/min/1,73 m²)
- 4) SCORE ≥5 & <10%

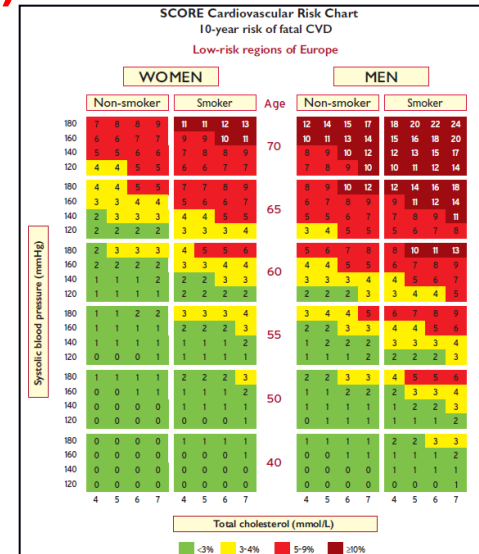
↓ **LDL-χ 50% και <70 mg/dL**

- 1) SCORE ≥1 & <5%
- 2) Νέοι ασθενείς με ΣΔ (ΣΔ1 <35 ετών, ΣΔ2 <50 ετών) διάρκειας <10 ετών και χωρίς άλλο παρ. κινδ.

↓ **<100 mg/dL (IIa)**

SCORE <1%

↓ **<116 mg/dL (IIa)**



Οι διαβητικοί υπάγονται σε 3 κατηγορίες κινδ.

**ΠΟΛΥ
ΥΨΗΛΟΥ**

βλάβη οργάνου-στόχου
ή
≥3 παράγοντες κινδύνου
ή
ΣΔ1 διάρκειας >20 ετών

<55 mg/dL

ΥΨΗΛΟΥ

(-) βλάβη οργ. στόχου
+
διάρκεια ≥10 έτη
ή
1 παρ. κινδύνου

<70 mg/dL

ΜΕΤΡΙΟΥ

νέοι ασθενείς
(ΣΔ1 <35 ετών, ΣΔ2 <50 ετών)
+
διάρκεια <10 ετών
+
(-) άλλο παρ. κινδύνου

<100 mg/dL

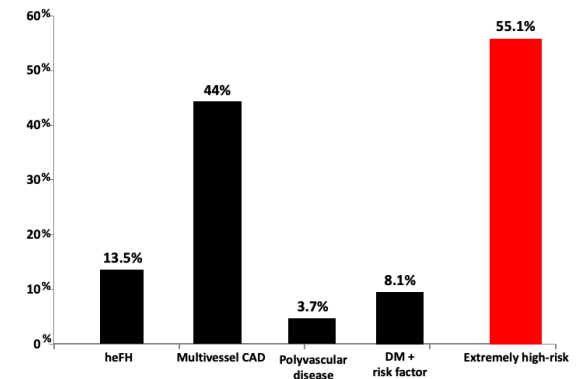
Το θεραπευτικό έλλειμμα στην LDL-χ αναμένεται να γίνει ακόμη μεγαλύτερο



CALLINICUS
Hellas Registry



**55% με ΟΣΣ είναι ακραία
υψηλού κινδύνου**



Patients fulfilling any of the following criteria (not being on the LDL-C target despite intensive/maximally tolerated statin therapy and ezetimibe) should be considered to be at 'extremely-high' risk:

- *Recurrent MI + previous vascular event in the last 2 years*
- *ACS + multivessel disease (MVD)*
- *ACS + polyvascular disease*
- *ACS + familial hypercholesterolaemia (FH)*
- *ACS + diabetes mellitus (DM) + at least one additional risk factor (including hsCRP ≥ 3 mg/L and/or chronic kidney disease with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² and/or lipoprotein(a) > 50 mg/dl).*

The extremely high-risk nature of this group demands a lower target for LDL-C (< 40 mg/dl [1 mmol/l]). In order to minimise delay to

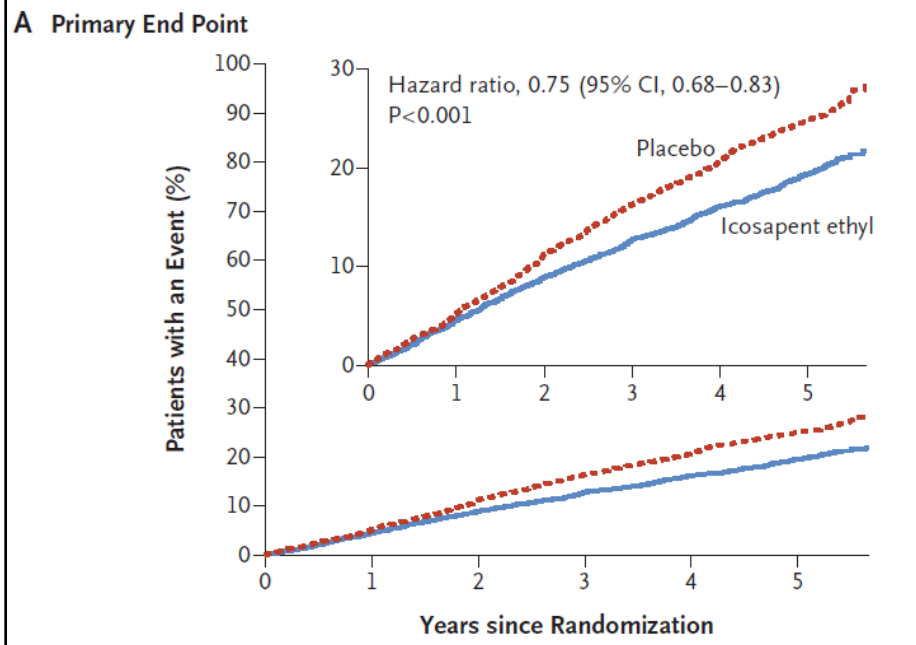


β) Τι νεότερο υπάρχει για τα τριγλυκερίδια

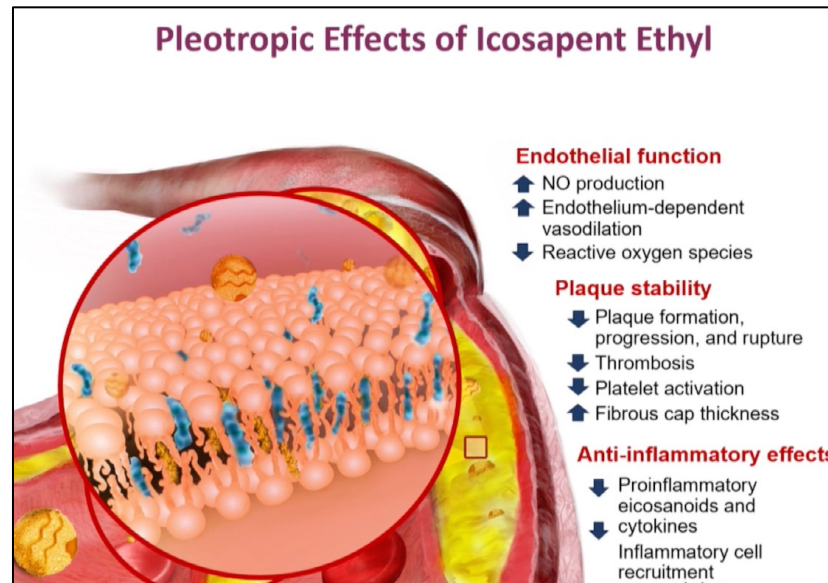
Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixia Jiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the REDUCE-IT Investigators*

- 8179 ασθ. με ΚΑΝ (70%) ή ΣΔ (60%) υπό στατίνη, με τριγλ/δια 135-499 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε 4 g icosapent ethyl vs placebo x 5 έτη



Bhatt DL. *N Engl J Med* 2019;380:11-22



Recommendations for drug treatment of patients with hypertriglyceridaemia

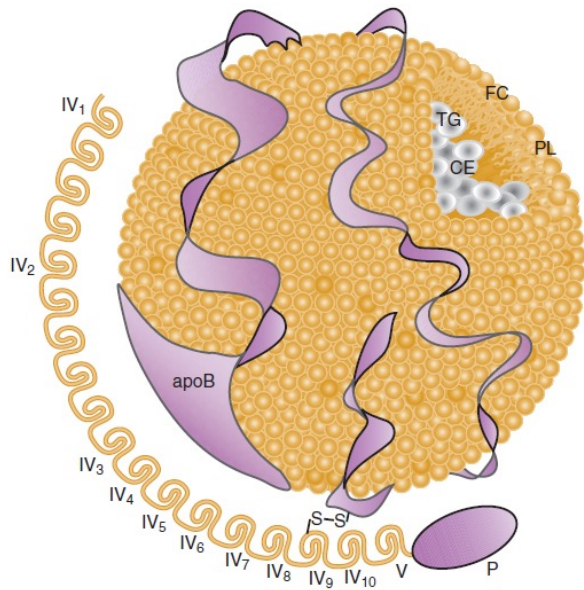
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Statin treatment is recommended as the first drug of choice to reduce CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia [TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)]. ³⁵⁵	I	B
In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2×2 g/day) should be considered in combination with a statin. ¹⁹⁴	IIa	B

Πόσο εφαρμόσιμη είναι αυτή η σύσταση στην κλινική πράξη?



- Δεν υπάρχει σκεύασμα στην Ελλάδα (αναμένεται σε 4-6 μήνες)
- Κόστος μηνιαίας αγωγής (Vascepa) 400 δολ

γ) Τι νεότερο υπάρχει για την Lp(a)



- Η Lp(a) = LDL + apo(a)
- “παθολογικά επίπεδα” **>50 mg/dL** ή **125 nmol/L**

- 1) Επίπεδα Lp(a) θα πρέπει να προσδιορίζονται τουλάχιστον μία φορά σε όλους του ενήλικες (IIa)
- 2) Επίπεδα **>180 mg/dL** (>430 nmol/L) σηματοδοτούν κίνδυνο παρόμοιο με την οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Lp(a) \longrightarrow x6 φορές πιο αθηρογόνος της LDL

CENTRAL ILLUSTRATION Relative Atherogenicity of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Particles

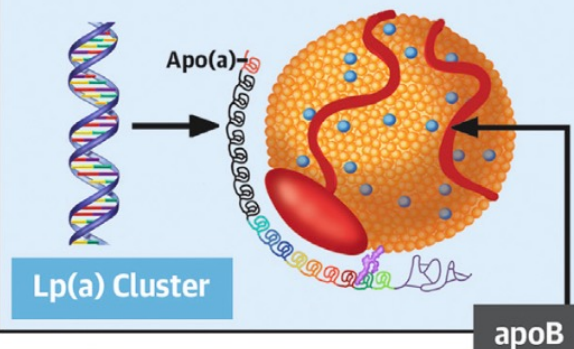
Key Question

How atherogenic is 1 particle of Lp(a) compared to 1 particle of LDL?

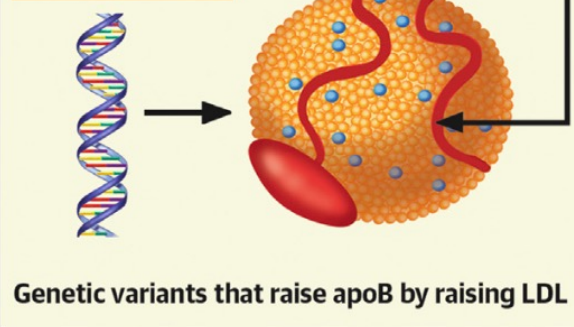
Key Methodology

Both Lp(a) and LDL contain 1 apoB per-particle. Here, we identified genetic variants (SNPs) that affected plasma levels of either LDL particles or Lp(a) particles. For these 2 genetic SNP "clusters," we related the change in apoB to the respective change in CHD risk. This way, we directly compared the atherogenicity of LDL and Lp(a), particle for particle.

Genetic variants that raise apoB by raising Lp(a)

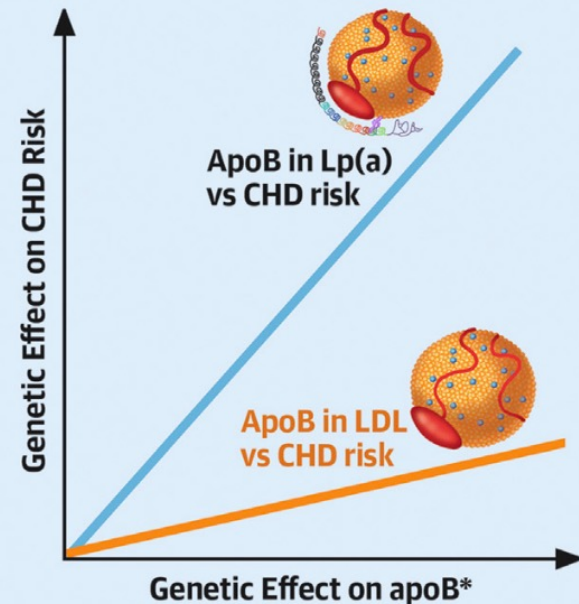


LDL Cluster



Genetic variants that raise apoB by raising LDL

Mendelian Randomization



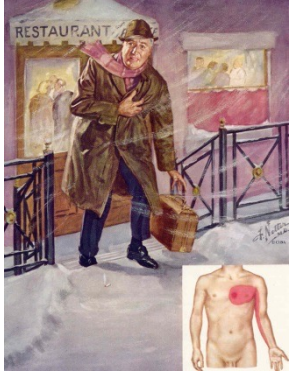
* apoB attached to either an LDL or Lp(a) particle

Take-Home Message: In most people, LDL particles are much more abundant than Lp(a) and carry the greatest proportion of overall CVD risk; however, on a per-particle basis, Lp(a) is about 6 times more atherogenic than LDL.

2) Πρακτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας



Ασθ. πολύ υψηλού κινδύνου



↓ LDL-χ 50% και
<55 mg/dL

- 1) Όλοι οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο
 - ΣΝ
 - ΑΕΕ
 - καρωτιδική νόσο
 - περιφερική αρτηριοπάθεια
 - ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής
- 2) Ποσοστό ασθενών με ΣΔ (βλάβη οργάνου-στόχ, ≥ 3 παρ. κινδύνου ή ΣΔ1 διάρκειας >20 ετών)
- 3) Σοβαρή ΧΝΝ ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- 4) FH + παρ. κινδύνου

Ασθ. υψηλού κινδύνου



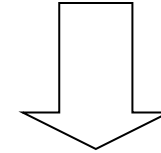
↓ LDL-χ 50% και
<70 mg/dL

- 1) FH χωρίς άλλο παρ. κινδύνου
- 2) Οι περισσότεροι διαβητικοί (ΣΔ χωρίς βλάβη οργ. στόχου αλλά με 1 παρ. κινδύνου)
- 3) Μέτρια ΧΝΝ ($GFR 30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- 4) SCORE ≥ 5 & $< 10\%$

Δοσολογία και υποχοληστερολαιμική δράση στατινών

λοβαστατίνη 10-80 mg
πραβαστατίνη 20-80 mg
σιμβαστατίνη 10-40 mg
φλουβαστατίνη 20-80 mg
ατορβαστατίνη 10-80 mg
ροσουβαστατίνη 5-40 mg
πιταβαστατίνη 1-4 mg

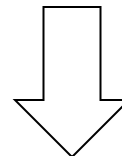
Διπλασιασμός δόσης στατινών



**επιπλέον ελάττωση LDL χολ
κατά 6%**

Ισοδυναμία

**5 mg ροσου=10 mg ατορβα=20 mg σιμβα=40 mg
πραβα/λοβα=80 mg φλουβα=2 mg πιταβα**



40% ελάττωση της LDL χολ

Τι υπολιπιδαιμική αγωγή θα δοθεί σε άτομα πολύ υψηλού ή υψηλού κινδύνου?

Ισχυρή στατίνη στη μέγιστη ανεκτή δόση



Ατορβαστατίνη 40-80 mg

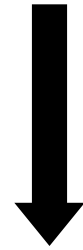


Ροσουβαστατίνη 20-40 mg

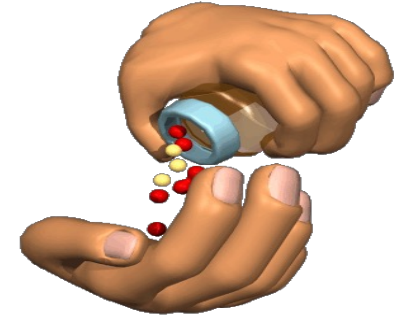
ελάττωση LDL-χ $\geq 50\%$

Προσοχή! Αποφυγή υψηλών δόσεων σε άτομα ηλικίας >85 ετών

Αν δεν επιτευχθεί ο στόχος της LDL-χ με υψηλή δόση ισχυρής στατίνης?



εξετιμίμπη 10 mg



Επιπλέον ελάττωση της LDL-χ **15-20%**



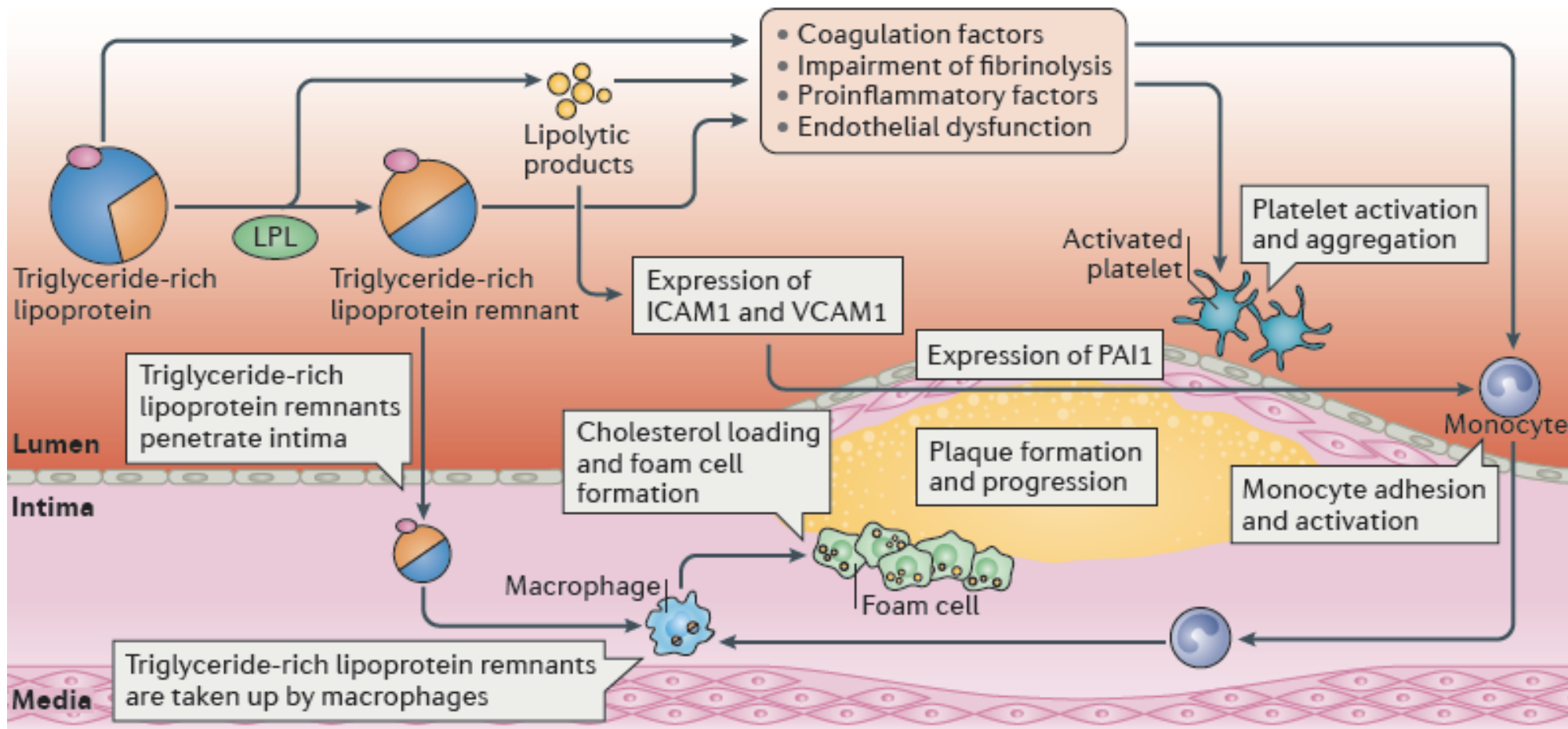
μη επίτευξη στόχου
(LDL-χ >100 mg/dL + KAN)

αναστολέα PCSK9



Επιπλέον ελάττωση της LDL-χ **60%**

3) Πρακτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας

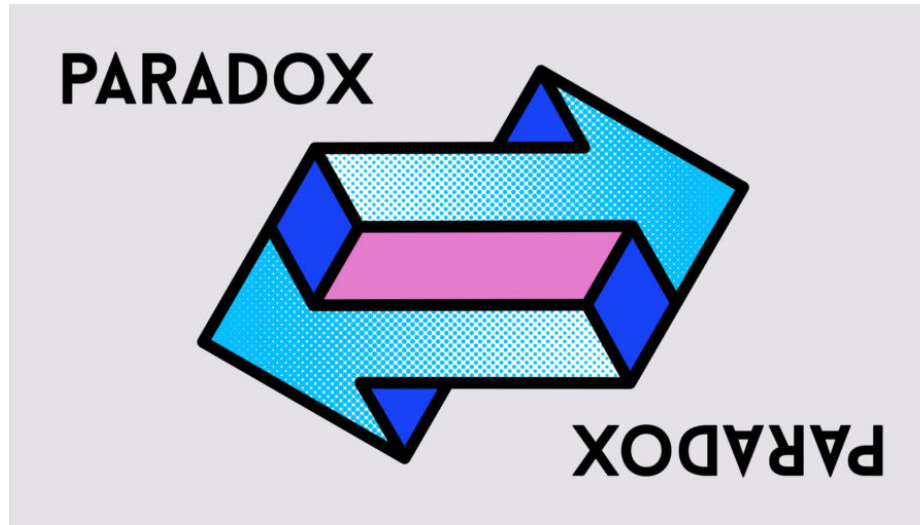


Παράδοξο τριγλυκεριδίων

<500 mg/dL



Συνδέονται με ΣΝ



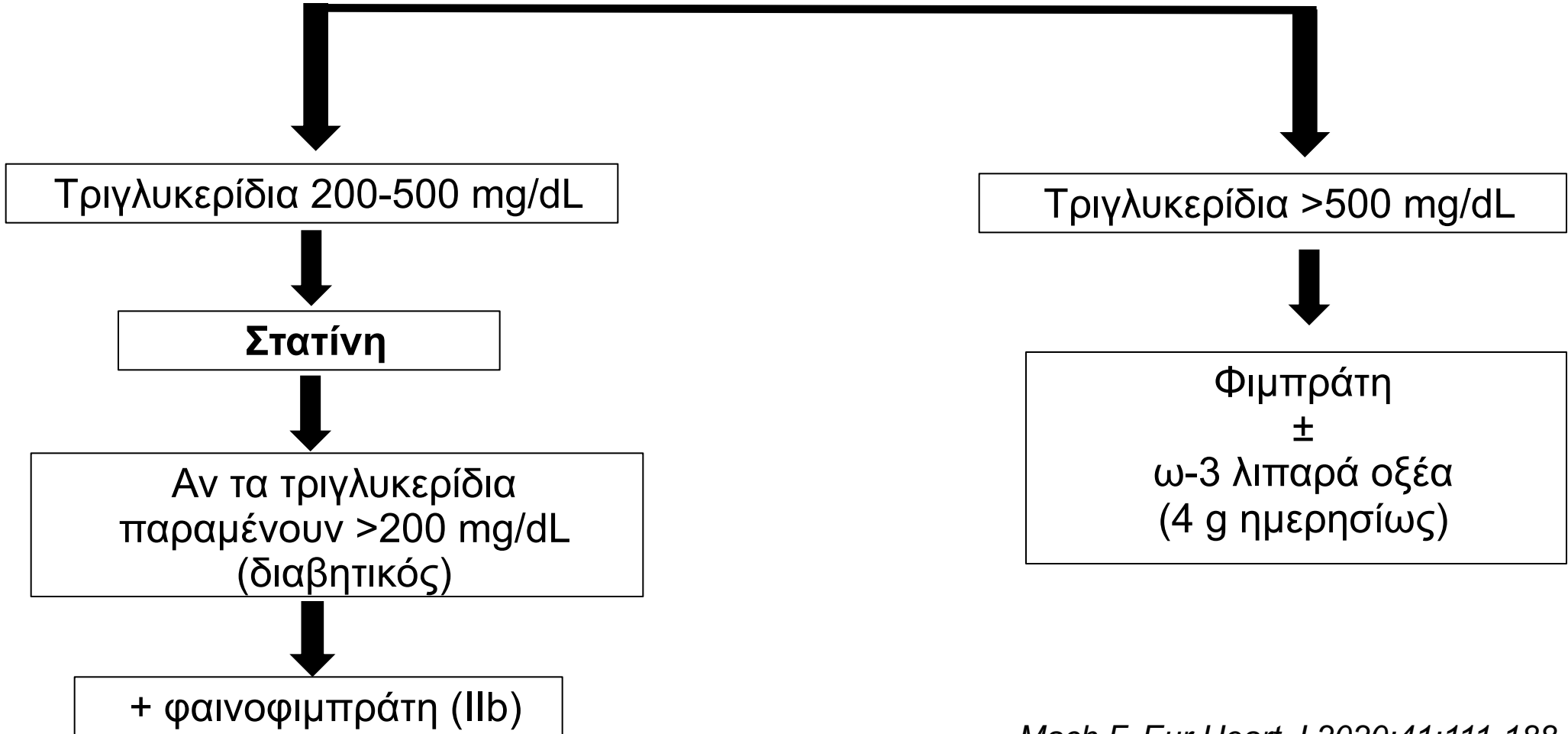
>500 mg/dL



Συνδέονται με
παγκρεατίτιδα

Ασθενής με αυξημένα τριγλυκερίδια (>200 mg/dL)

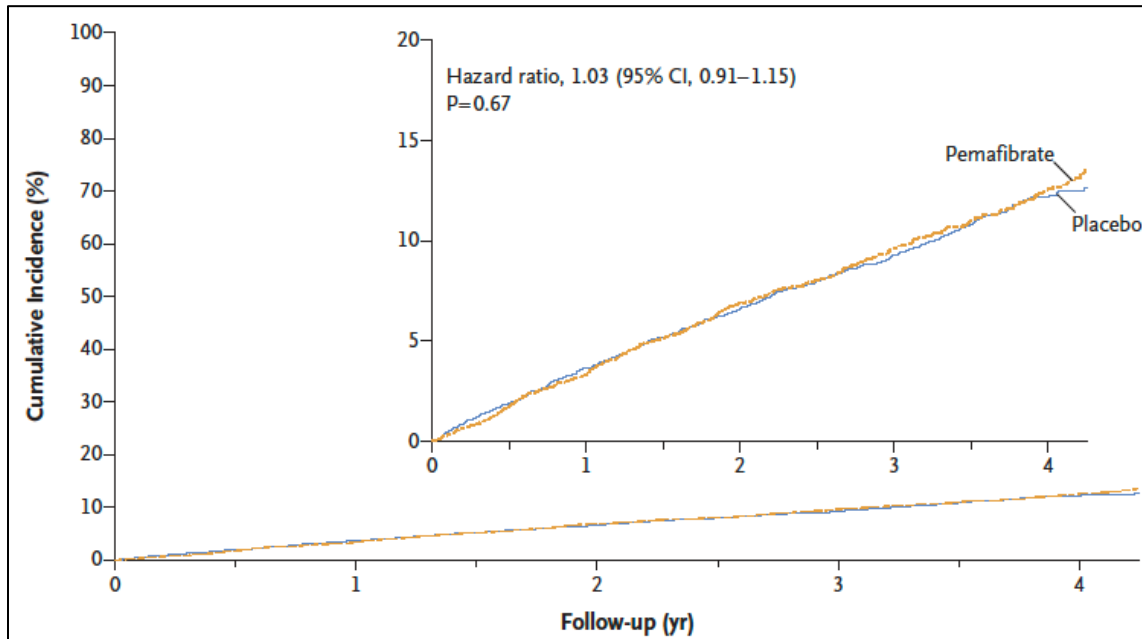
Αποκλεισμός Ηπαθών αίτιών
Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση



Κανένα κλινικό όφελος στη μελέτη PROMINENT!

- 10497 άτομα με ΣΔ (67% με ΚΑΝ) υπό στατίνη με:
 - αυξημένα τριγλυκερίδια (200-400, διάμεση τιμή 270 mg/dL)
 - χαμηλή HDL-χολ (≤40 mg/dL, διάμεση τιμή=33 mg/dL και
 - LDL-χολ=78 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν σε πεμαφιμπράτη 0,2 g x 2/ημ vs placebo x 3,4 έτη

↓τριγλ κατά 26%, ↑HDL-χ κατά 5%



EDITORIAL



The Fibrates Story — A Trepid End to a PROMINENT Drug

Salim S. Virani, M.D., Ph.D.

What do these findings mean for the future of fibrates and other therapies that primarily target triglycerides? First, fibrates should not be used to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease among statin-treated patients,

4) Νέες υπολιπιδαιμικές θεραπείες

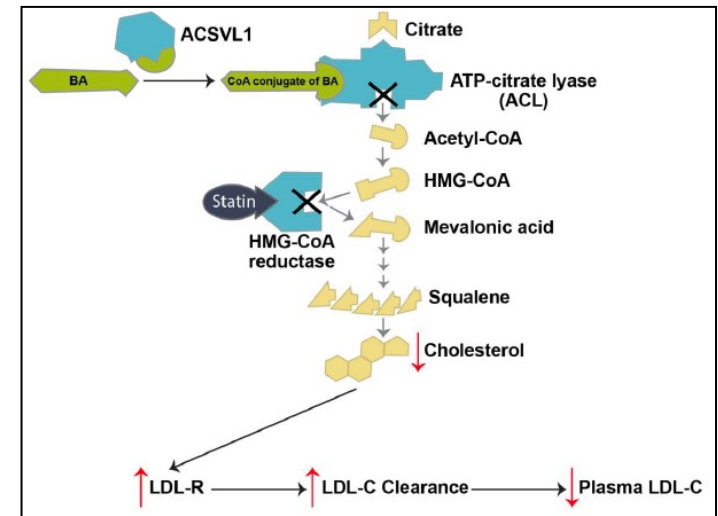
Θεραπείες βασιζόμενες σε RNA



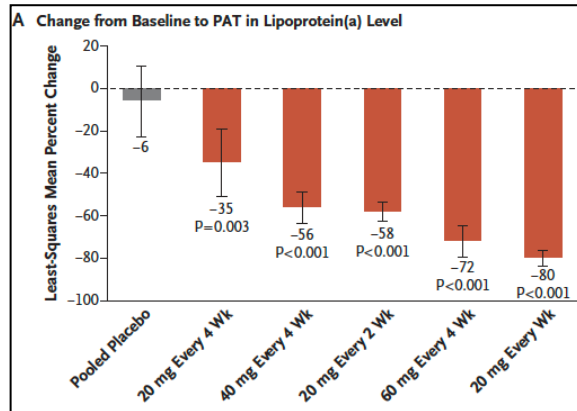
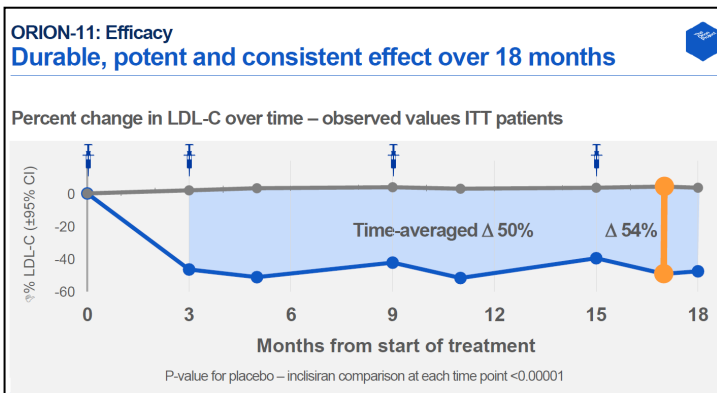
Inclisiran
(↓ LDL-χ 55%)
↓ σύνθεση PCSK9

Pelacarsen
(↓ Lp(a) 90%)

Μπεμπεδοϊκό οξύ
(↓ LDL-χ 15-20%)

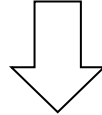


Ray KK. *N Engl J Med* 2019; 380:1022-32



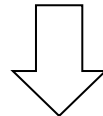
5) Ανεπιθύμητες ενέργειες στατινών

1) Μυοπάθεια (5%)



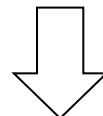
Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια

2) Αύξηση εμφάνισης ΣΔ (κατά 10%)



Ποτέ διακοπή στατίνης επί εμφάνισης ΣΔ

3) Ασυμπτωματική αύξηση τρανσαμινασών (1-3%)

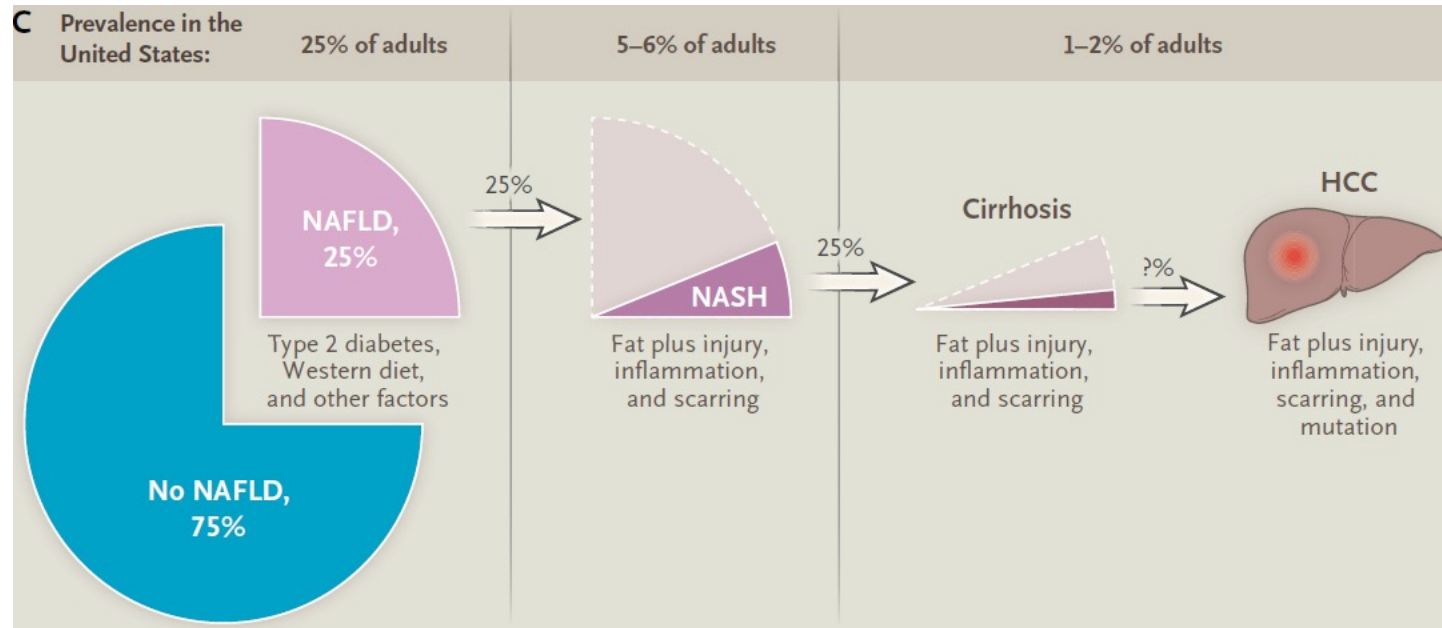


Σπάνιο αίτιο διακοπής αγωγής
(διακοπή εάν τρανσαμινάσες >x3 ΑΦ)

Επιπολασμός ήπιας τρανσαμινασαιμίας (5-10%)

Αίτια ήπιας ασυμπτωματικής αύξησης τρανσαμινασών

Νόσος	Ιστορικό / Εργαστηριακές εξετάσεις
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος	Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας
Κατανάλωση αλκοόλ	Τρανσαμινάσες (SGOT/SGPT>2), γGT
Φάρμακα	NSAIDs, αμιωδαρόνη, αλλοπουρινόλη, SSRIs
Ηπατίτιδα Β / C	HbsAg / Έλεγχος αντισωμάτων
Αιμοχρωμάτωση (1:250)	Φερριτίνη (>200 μg/ml), κορεσμός τρανσφερρίνης (>50%)



Οι στατίνες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για ΣΔ (ΜΣ, ΔΜΣ ≥ 30 kg/m², gHb $> 6\%$, παθ. γι νηστείας)

Risk for developing T2DM with rosuvastatin treatment according to the number of diabetes risk factors in JUPITER

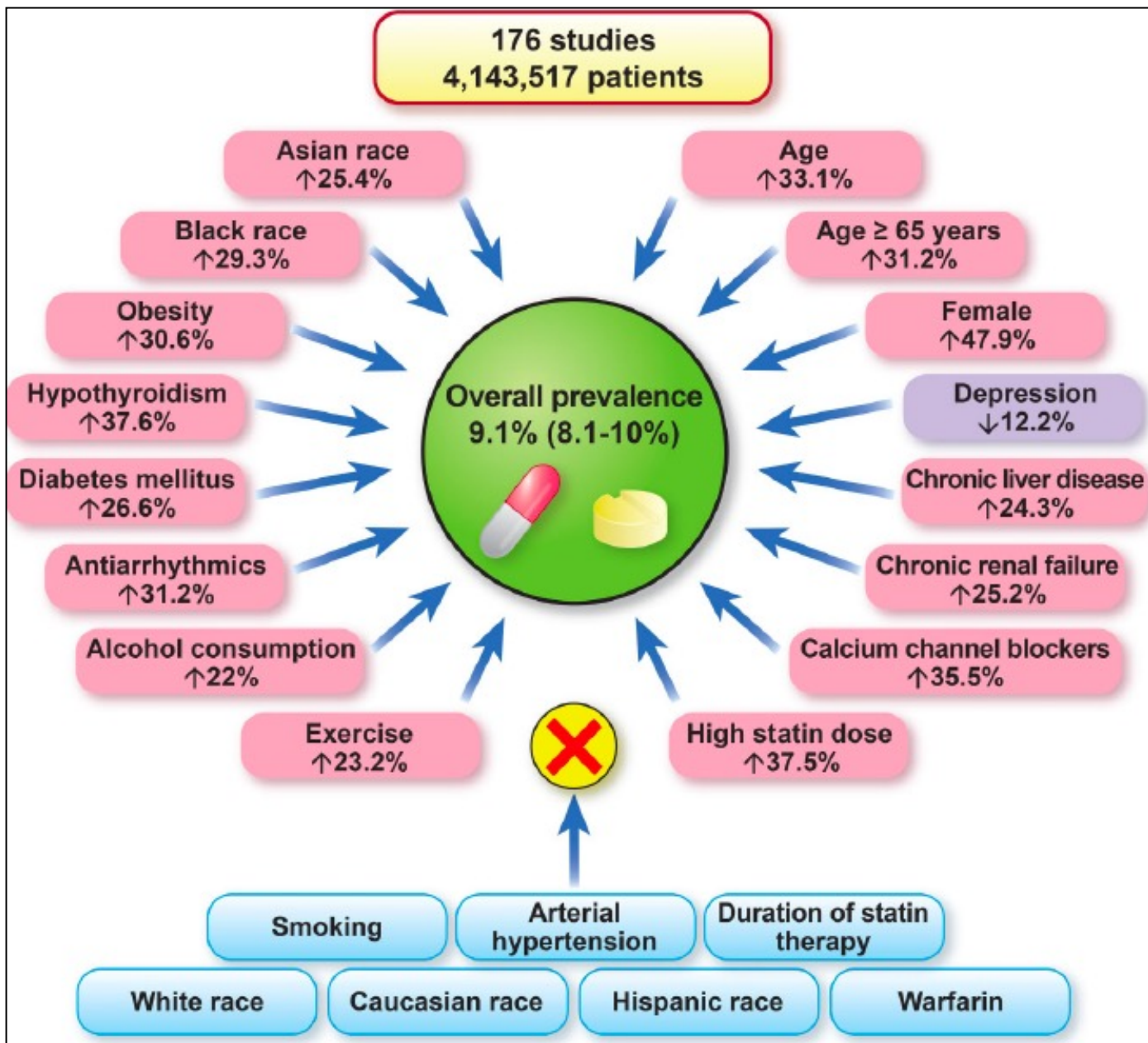
Event and Hazard Ratio	Placebo (n = 8901)	Rosuvastatin (n = 8901)	Difference	P-Value
New T2DM (All)	216 (2.4%)	270 (3.0%)	+54	.01
New T2DM (0 DM RF)	12 (0.2%)	12 (0.2%)	0	.99
New T2DM (≥ 1 DM RF)	204 (1.7%)	258 (2.1%)	+54	.01
HR (95% CI) 0 DM RF	—	0.99 (0.45, 2.21)	-1%	—
HR (95% CI) ≥ 1 DM RF	—	1.28 (1.07, 1.54)	+28%	—



Is Myopathy the Achilles' Heel of Statins?

Differences Between the New Cholesterol Treatment Guidelines and Everyday Clinical Practice

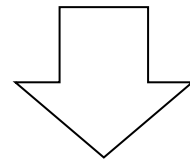
Rallidis L. *JACC* 2014;63:2300-1



Bytyci I. *Eur Heart J* 2022;00:1-16

Η **μυοπάθεια** εκδηλώνεται συνήθως ως:

- μυϊκά άλγη (συμμετρικά, κάτω >άνω άκρα, εγγύς)
- αδυναμία
- μυϊκές κράμπες
- συνήθως φυσιολογικά επίπεδα CPK



Διακοπή επί

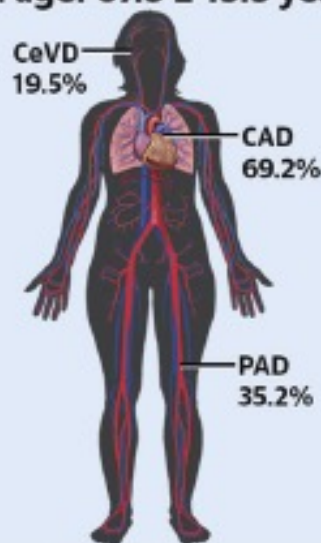
- 1) εμφάνισης «σοβαρών» μυαλγιών ανεξάρτητα από επίπεδα CPK**
- 2) αύξησης της CPK >4πλάσιο ΑΦ**

50% των ασθενών με ΚΑΝ δεν ελάμβαναν στατίνες!!

CENTRAL ILLUSTRATION Statin Use in 601,934 Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease on January 31, 2019

Study Population

601,934 patients with ASCVD
Mean age: 67.5 ± 13.3 years



Outcomes

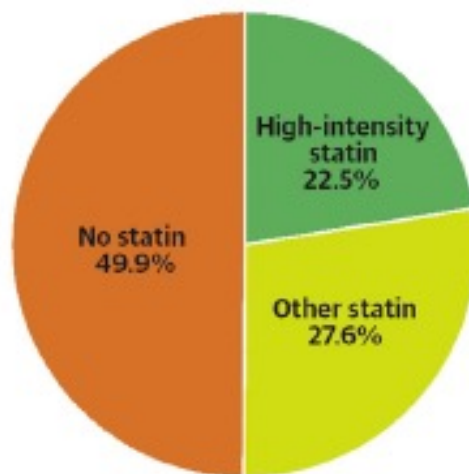
Statin usage on January 31, 2019
± 30 days

Proportion of days covered

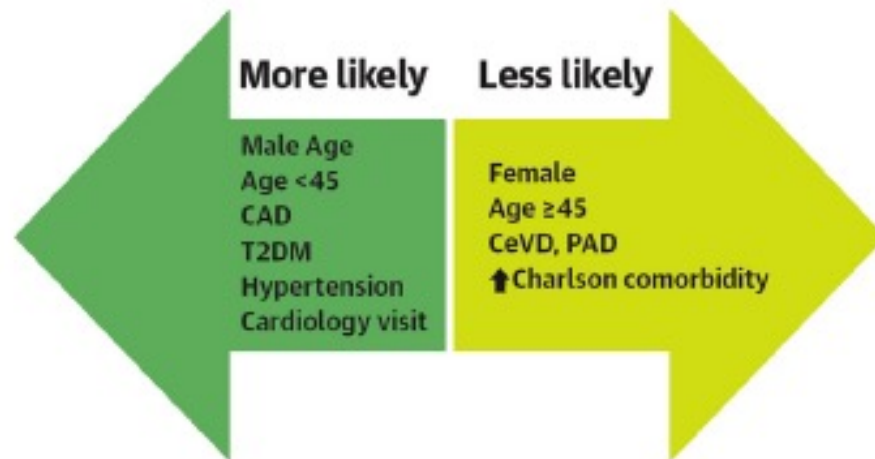
Nelson AJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(18):1802-1813.

Results

Proportion on high-intensity statin vs other statin vs no statin



Odds of high (vs other) intensity statin use



Proportion of days covered



Supplementary Box 2 Tips to aid adherence to multiple drug therapies

'Agree on' rather than 'dictate' a drug regimen with your patient, and tailor it to his/her personal lifestyle and needs.

Back up verbal instructions with clear written instructions.

Simplify the dosing regimen and consider a fixed-dose combination pill where available.

Perform a regular review of medicines to minimize polypharmacy (or ask the pharmacist to assist).

Encourage self-monitoring, and use cues and technologies to act as reminders.

Provide information on common side effects and discuss management strategies.

Involve the partner, other family members, or the caregiver in the patient's treatment.



Συμπεράσματα

- 1) Υιοθετείται η προσέγγιση “όσο χαμηλότερα επίπεδα LDL-C τόσο και μεγαλύτερα κλινικά οφέλη”
- 2) Όλοι οι υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ισχυρή στατίνη
- 3) Από τα νεότερα υπολιπιδαιμικά σύντομα έχουμε στη διάθεσή μας το ενέσιμο inclisiran και περιμένουμε το EPA και μπεμπεδοϊκό οξύ (po)

