

**25^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»
Αθήνα, 17 – 21 Φεβρουαρίου 2019**

**«Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο – Νεότερα δεδομένα.
Υπάρχει κάτι νέο στην υπολιπιδαιμική αγωγή; »**

**Ευγενία Μαυροκεφάλου
Επιμελήτρια Α΄
Δ΄ Παθολογικού Τμήματος
Ιατρείο Δυσλιπιδαιμιών
Γ.Ν.Α. « Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ »**



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

25^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

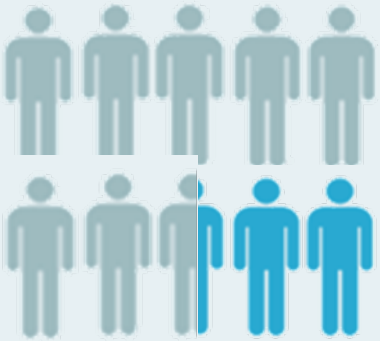
Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



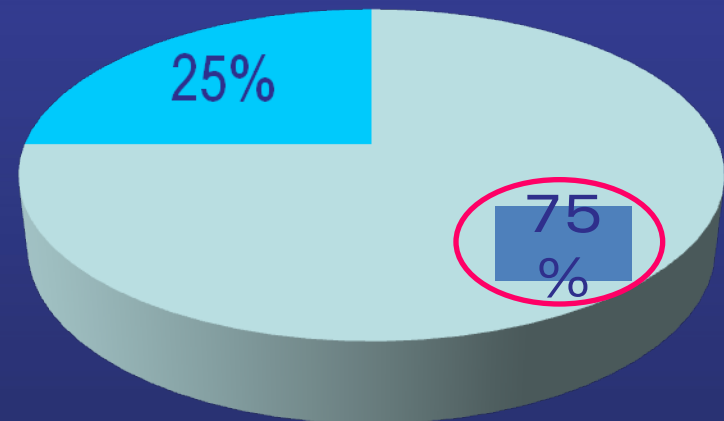
Η Υπερχοληστερολαιμία ως ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ Παράγοντας Καρδιαγγειακού Κινδύνου

15,9 Εκατ.

Θάνατοι ετησίως από
εμφράγματα,
εγκεφαλικά επεισόδια,
υπέρταση και άλλες
παθήσεις



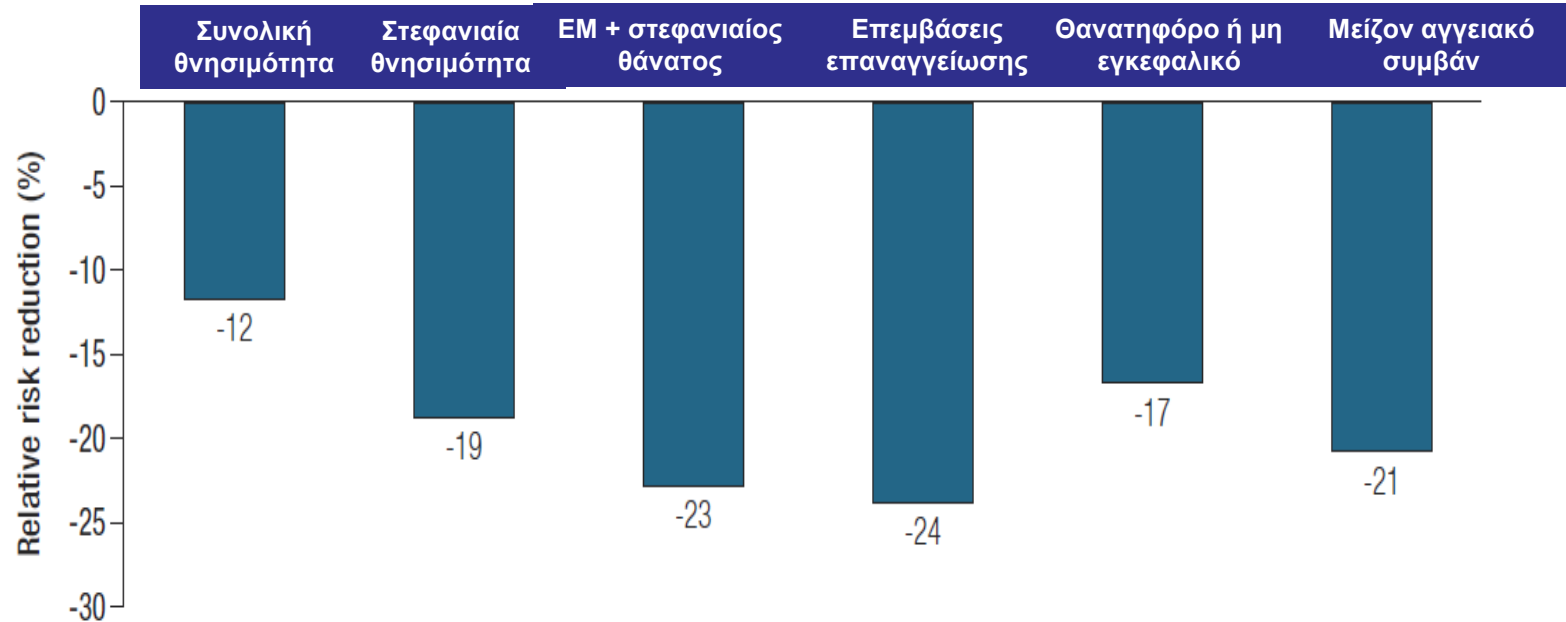
Κύριες αιτίες



- ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ** υπέρταση, ανεπαρκής κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, κάπνισμα, έλλειψη σωματικής άσκησης
- Άλλες αιτίες

Η μείωση της LDL-c συσχετίζεται με μείωση της ολικής & καρδιαγγειακής θνησιμότητας & νοσηρότητας

Η μείωση του κινδύνου συσχετίζεται με μείωση της LDL-c κατά 39 mg/dL: CTTC



Παρουσίαση Περιστατικού

- Γυναίκα, 65 ετών με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου προ διμήνου.
- Αρτηριακή υπέρταση από 4ετίας υπό αγωγή.
- ΑΠ: 130/80 mmHg, BMI 23,5 kg/m², περίμετρος μέσης 88cm.
- LDL: 90 mg/dl, HDL-C: 39 mg/dl, τριγλυκερίδια: 141 mg / dL.
- Creat 1.2 mg/dL
- Φαρμακευτική αγωγή:
ασπιρίνη 100mg 1*1, αμλοδιπίνη 10mg 1*1, ραμιπρίλη 5mg με
υδροχλωροθειαζίδη 25mg 1*1, ατορβαστατίνη 40mg 1*1

NEES κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

NEW
2019



European Heart Journal (2019) 00, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES



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)

Authors/Task Force Members: François Mach* (Chairperson) (Switzerland), Colin Baigent* (Chairperson) (United Kingdom), Alberico L. Catapano¹* (Chairperson) (Italy), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Manuela Casula¹ (Italy), Lina Badimon (Spain), M. John Chapman¹ (France), Guy G. De Backer (Belgium), Victoria Delgado (Netherlands), Brian A. Ference (United Kingdom), Ian M. Graham (Ireland), Alison Halliday (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Terje R. Pedersen (Norway), Gabriele Riccardi¹ (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marc S. Sabatine (United States of America), Marja-Riitta Taskinen¹ (Finland), Lale Tokgozoglu¹ (Turkey), Olov Wiklund¹ (Sweden)

The three chairpersons contributed equally to the document.

*Corresponding authors: François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospitals, 4 Gabrielle Perret-Gentil, 1211 Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 372 192, Fax: +41 22 372 727, Email: francois.mach@hcuge.ch; Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom. Tel: +44 1865 343 741, Fax: +44 1865 343 585, Email: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk; Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomedical Sciences, University of Milan, Via Balzani, 5, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS, Milan, Italy. Tel: +39 02 5031 9401, Fax: +39 02 5031 8306, Email: alberico.catapano@unimi.it

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), National Cardiac Societies document reviewers and Author/Task Force Member affiliations listed in the Appendix.

¹Representing the EAS.

ESC societies having participated in the development of this document:

Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Councils: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Working Groups: Aorta and Peripheral Vascular Disease, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC (journals.permissions@oup.com).

Disclaimer: The ESC/EAS Guidelines represent the views of the ESC and EAS, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The ESC and EAS is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the ESC/EAS Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the ESC/EAS Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the ESC/EAS Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with the patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the ESC/EAS Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically supported data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

© The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Association. 2019. All rights reserved.
For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

Downloaded from https://academic.oup.com/ehj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5505033 by guest on 13 August 2019

Κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου

Πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς

- 1) Τεκμηριωμένη ΚΑΝ
- 2) ΣΔ
 - α) + βλάβη οργάνου-στόχου
 - ή
 - β) ≥ 3 παράγοντες κινδύνου
 - ή
 - ΣΔ1 διάρκειας >20 ετών
- 3) Σοβαρή ΧΝΝ
($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- 4) SCORE $\geq 10\%$
- 5) FH + παράγοντα κινδύνου

Very-high-risk

People with any of the following:

Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having $>50\%$ stenosis), or on carotid ultrasound.

DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).

Severe CKD ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

A calculated SCORE $\geq 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.

FH with ASCVD or with another major risk factor.

Κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου

Υψηλού κινδύνου ασθενείς

- 1) Εκσεσημασμένα επίπεδα ενός παράγοντα 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) FH χωρίς παράγοντα κινδύνου
- 5) SCORE ≥ 5 & $< 10\%$

High-risk

People with:

Markedly elevated single risk factors, in particular TC > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), LDL-C > 4.9 mmol/L (> 190 mg/dL), or BP $\geq 180/110$ mmHg.

Patients with FH without other major risk factors.

Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration ≥ 10 years or another additional risk factor.

Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).

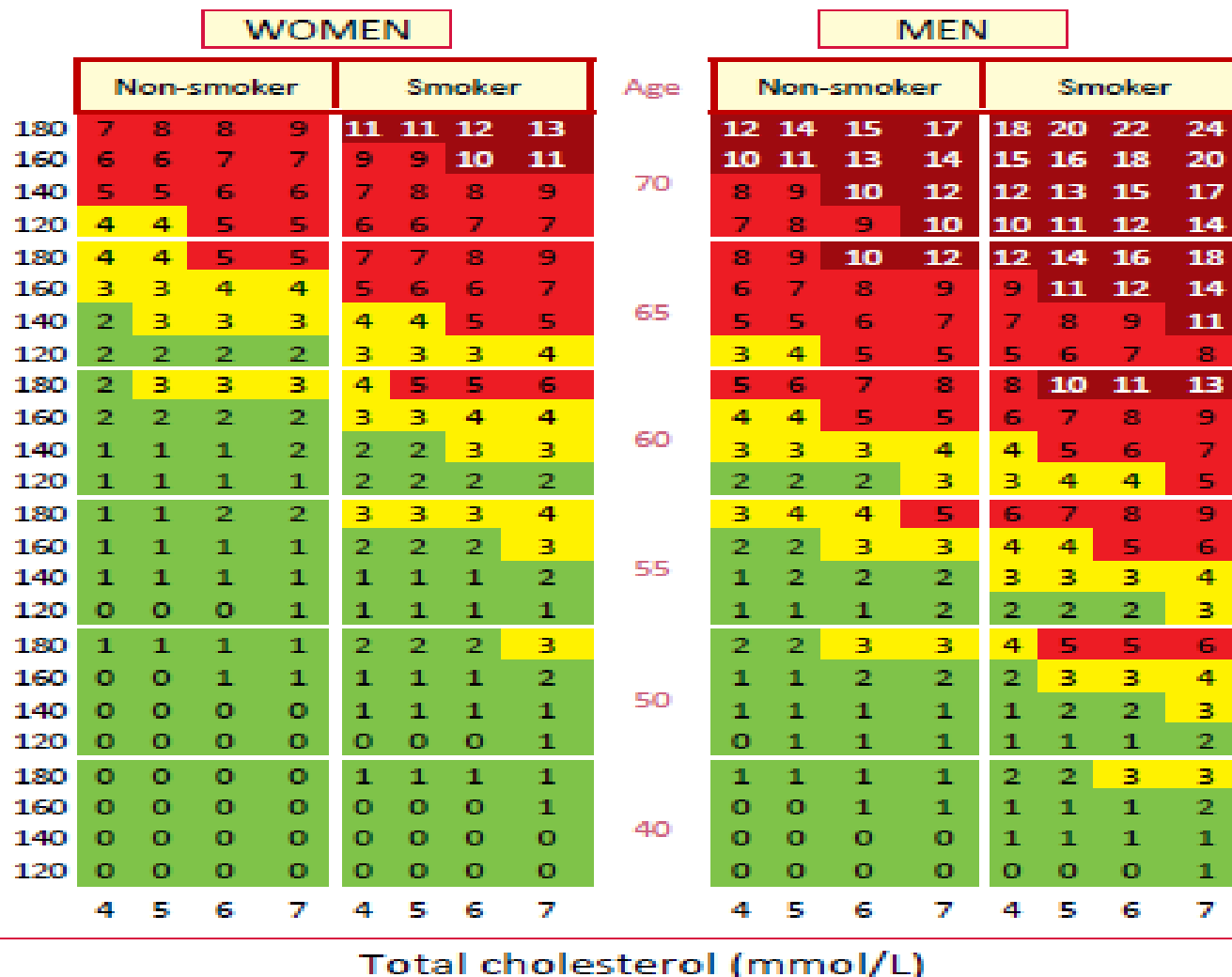
A calculated SCORE $\geq 5\%$ and $< 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.

SCORE Cardiovascular Risk Chart

10-year risk of fatal CVD

Low-risk regions of Europe

Systolic blood pressure (mmHg)



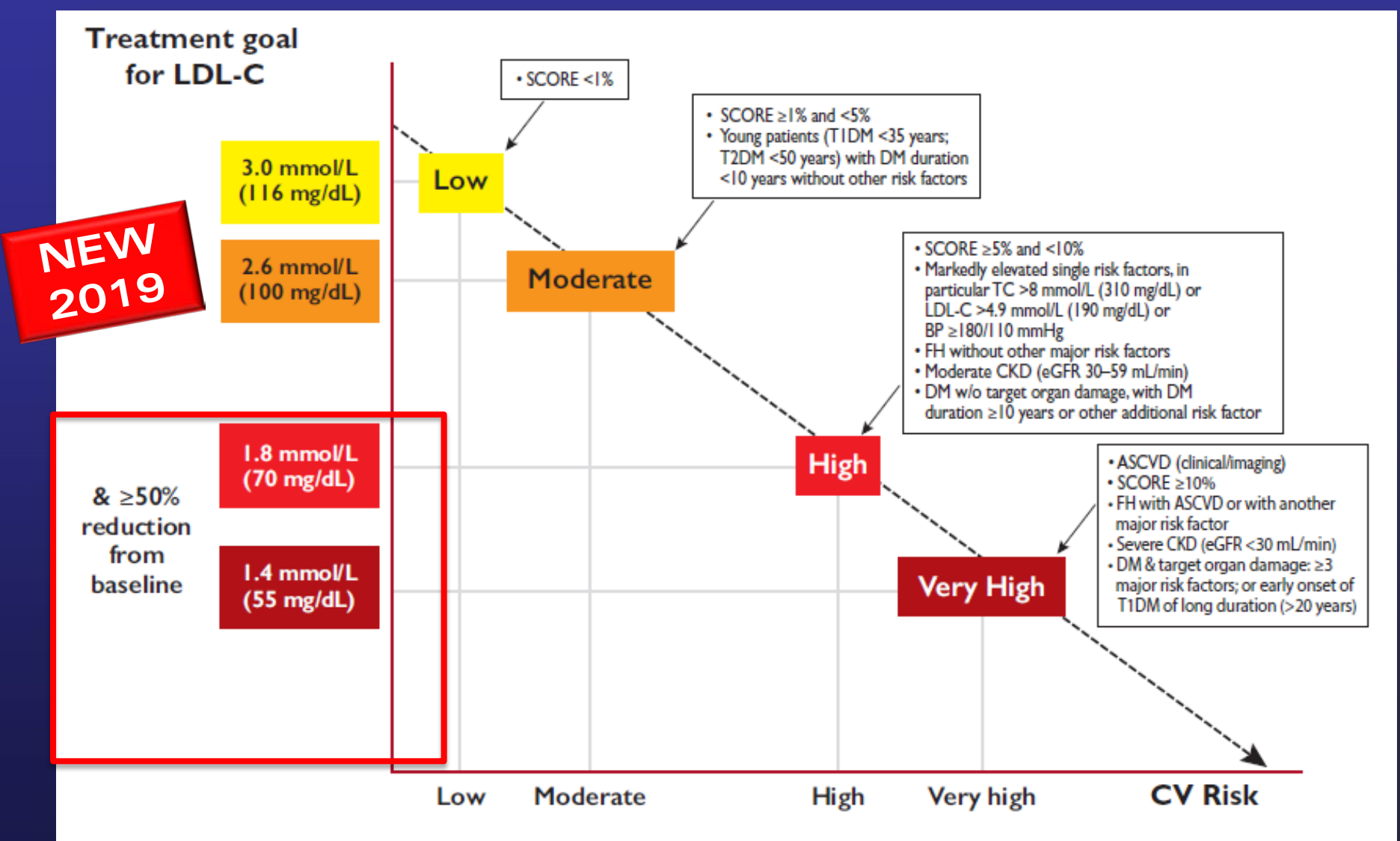
Recommendations for cardiovascular disease risk estimation

Recommendations	Class	Level
Total risk estimation using a risk estimation system such as SCORE is recommended for asymptomatic adults >40 years of age without evidence of CVD, DM, CKD, familial hypercholesterolaemia, or LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL).	I	C
It is recommended that high- and very-high-risk individuals are identified on the basis of documented CVD, DM, moderate-to-severe renal disease, very high levels of individual risk factors, FH, or a high SCORE risk. It is recommended that such patients are considered as a priority for advice and management of all risk factors.	I	C
Risk scores developed for the general population are not recommended for CV risk assessment in patients with DM or FH.	III	C

Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

Total CV risk (SCORE) %		Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥ 190 mg/dL)
Primary Prevention	<1 low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Secondary Prevention	Very-high risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Θεραπευτικοί στόχοι για την LDL-C ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο



Εμφάνιση για πρώτη φορά του στόχου: LDL-C <40 mg/dL

**NEW
2019**

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In secondary prevention for patients at very-high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended. ^{33–35,119,120}	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended. ^{34–36}	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered. ^{119,120}	IIb	B
In patients at high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) are recommended. ^{34,35}	I	A
In individuals at moderate risk, ^c an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) should be considered. ³⁴	IIa	A
In individuals at low risk, ^c an LDL-C goal <3.0 mmol/L (<116 mg/dL) may be considered. ³⁶	IIb	A

*European Heart Journal (2019) 00,
178doi:10.1093/eurheartj/ehz455*

Βασικές αρχές υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης

1

- Διακοπή καπνίσματος

2

- Υπολιπιδαιμική δίαιτα (πτωχή σε ζωικά λίπη και trans λιπαρά οξέα, αυξημένη σε φυτικές ίνες)

3

- Κατανάλωση τροφών εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες/στανόλες (αναμένεται να μειώσουν την LDL χοληστερόλη κατά ~10%)

4

- Απώλεια βάρους (μείωση κατά 10% μέσα σε 6 μήνες)

5

- Σωματική άσκηση (για παράδειγμα γρήγορο βάδισμα 30'-60'/ημέρα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας)

Οι στατίνες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα

Στατίνη	Δοσολογικό εύρος
Ατορβαστατίνη	10-80 mg
Λοβαστατίνη	20-80 mg
Πιταβαστατίνη	1-4 mg
Πραβαστατίνη	10-40 mg
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg
Σιμβαστατίνη	5-40 mg
Φλουβαστατίνη	20-80 mg

Επιπρόσθετα κυκλοφορούν οι σταθεροί συνδυασμοί σιμβαστατίνης με εξετιμίπη (10/10, 10/20 και 10/40 mg), ατορβαστατίνη με εξετιμίπη (10/10, 10/20, 10/40 mg), πραβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (40/160 mg), καθώς και σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (20/145 και 40/145 mg).

Μείωση της LDL-C ανάλογα με τη δόση των Στατινών

Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)*

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$
Atorvastatin (40[†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg[‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> Fluvastatin 40 mg bid <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΕ ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΠΟΥ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΚΑΛΑ ΑΝΕΚΤΕΣ:

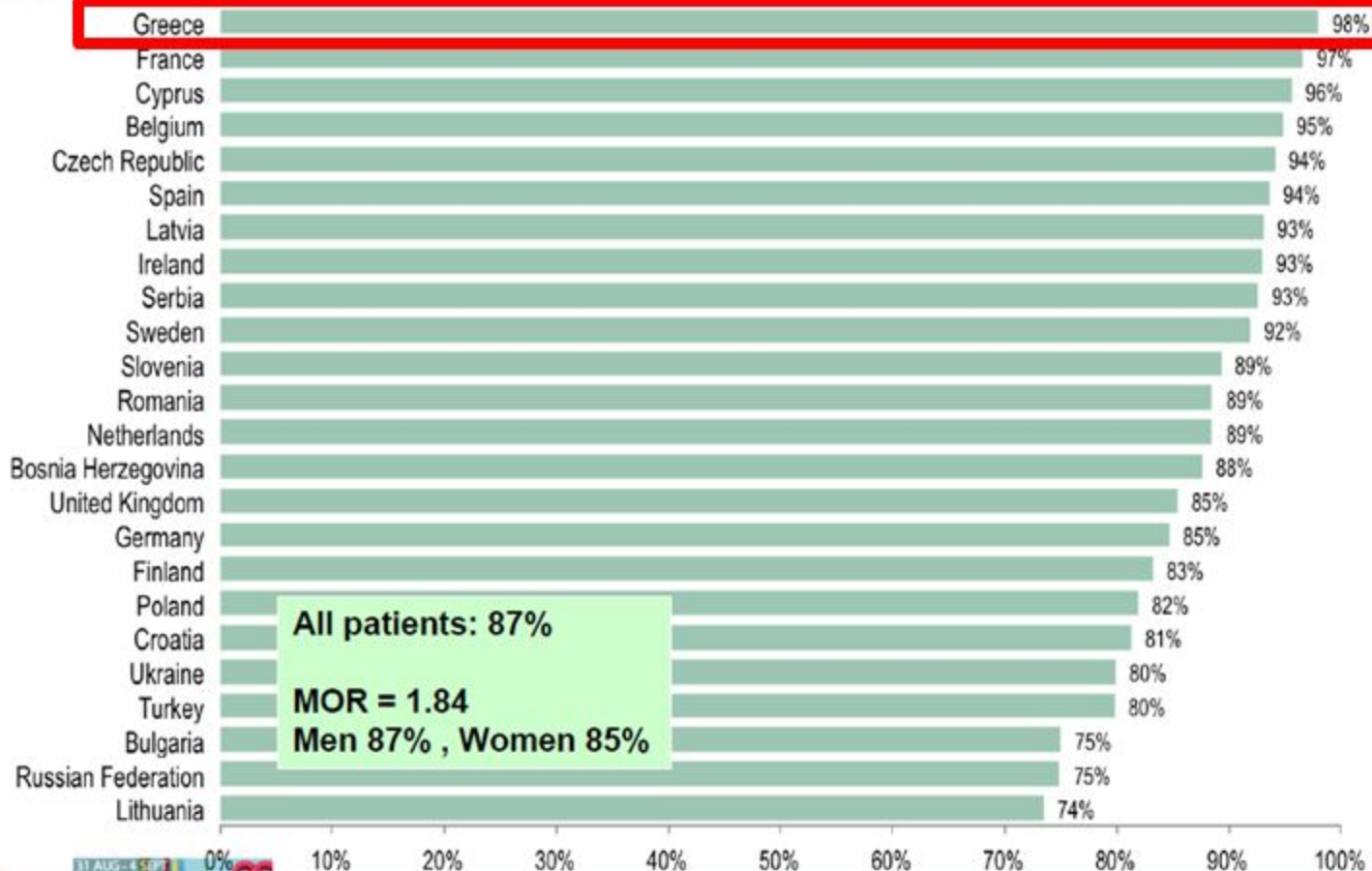
- ATORVA 40-80mg/d
- ROSUVA 20-40mg/d

ΜΕΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΤΟΥ 50%

EUROASPIRE IV – Ασθενείς σε υπολιπιδαιμική θεραπεία



Use of lipid-lowering medication 98%

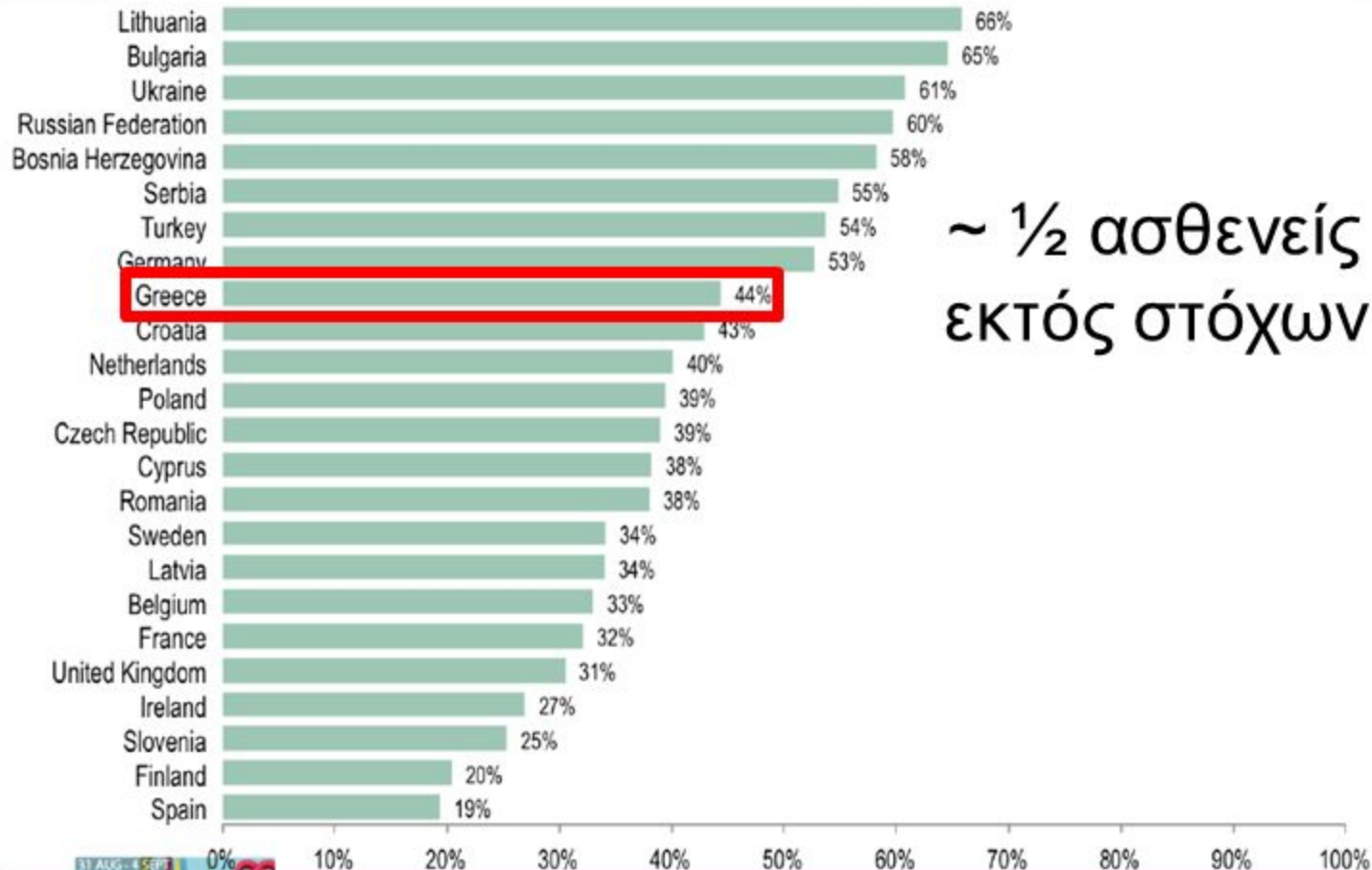


EUROASPIRE IV

Ασθενείς με LDL-c > 100 mg/dL



LDL cholesterol $\geq$ 100 mg/dl



~ 1/2 ασθενείς
εκτός στόχων

Παρουσίαση Περιστατικού

- Γυναίκα, 65 ετών με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου προ διμήνου.
- Αρτηριακή υπέρταση από 4ετίας υπό αγωγή.
- ΑΠ: 130/80 mmHg, BMI 23,5 kg/m², περίμετρος μέσης 88cm.
- LDL: 90 mg/dl, HDL-C: 39 mg/dl, τριγλυκερίδια: 141 mg / dL.
- Creat 1.2 mg/dL
- Φαρμακευτική αγωγή:
ασπιρίνη 100mg 1*1, αμλοδιπίνη 10mg 1*1, ραμιπρίλη 5mg με
υδροχλωροθειαζίδη 25mg 1*1, ατορβαστατίνη 40mg 1*1

Ποια είναι τα ιδανικά όρια-στόχοι για την τιμή της LDL στη συγκεκριμένη ασθενή;

- a) <55 mg/dL**
- b) <70 mg/dL**
- c) <100 mg/dL**
- d) <116 mg/dL**

Κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου

Πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς

- 1) Τεκμηριωμένη ΚΑΝ
- 2) ΣΔ
 - α) + βλάβη οργάνου-στόχου
 - ή
 - β) ≥ 3 παράγοντες κινδύνου
 - ή
 - ΣΔ1 διάρκειας >20 ετών
- 3) Σοβαρή ΧΝΝ
($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- 4) SCORE $\geq 10\%$
- 5) FH + παράγοντα κινδύνου

Very-high-risk

People with any of the following:

Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having $>50\%$ stenosis), or on carotid ultrasound.

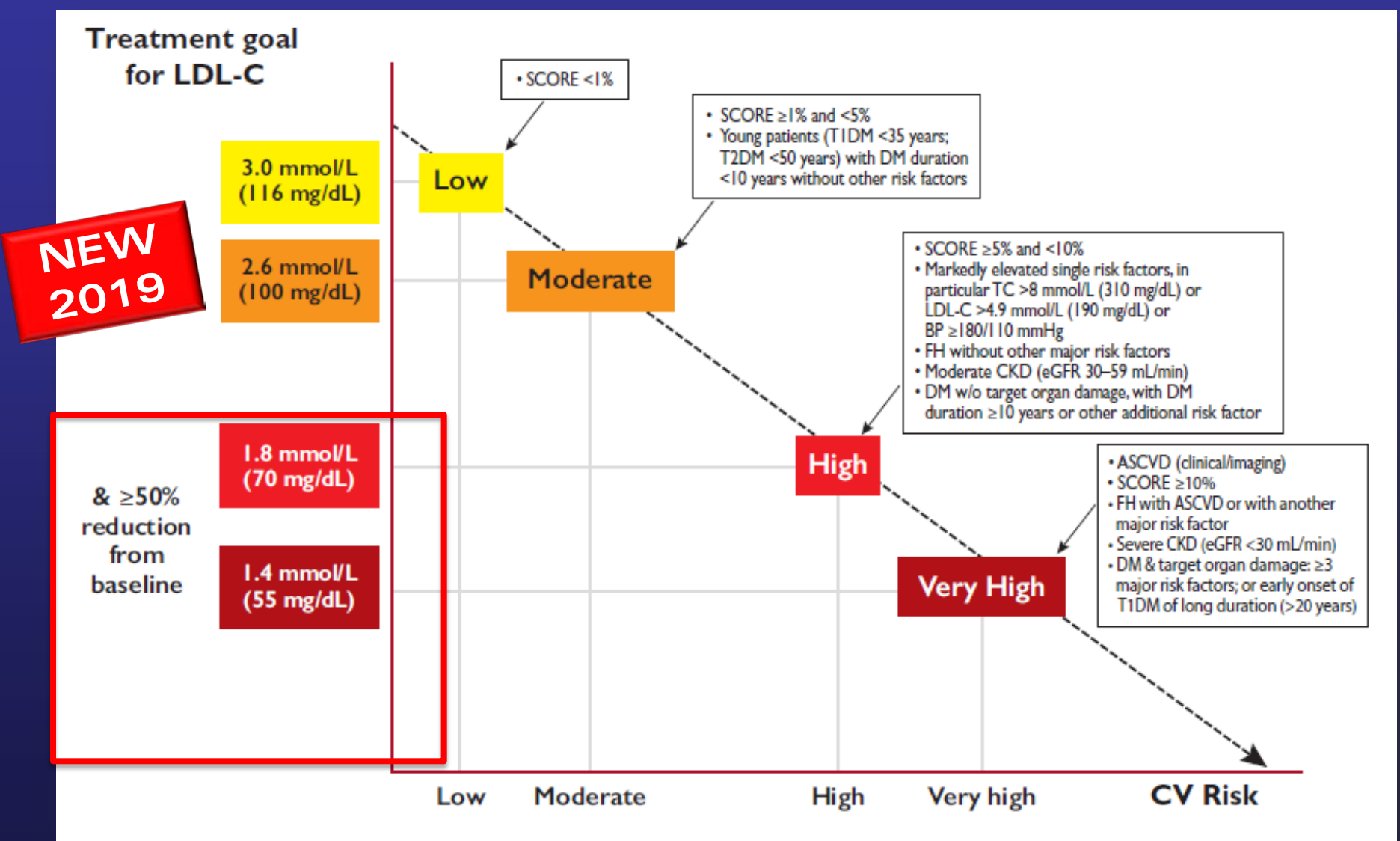
DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).

Severe CKD ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

A calculated SCORE $\geq 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.

FH with ASCVD or with another major risk factor.

Θεραπευτικοί στόχοι για την LDL-C ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο



Πόσο εφικτή ή εύκολη είναι η επίτευξη των στόχων;

DYSIS II - INTERNATIONAL

Atherosclerosis 266 (2017) 158–166



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II



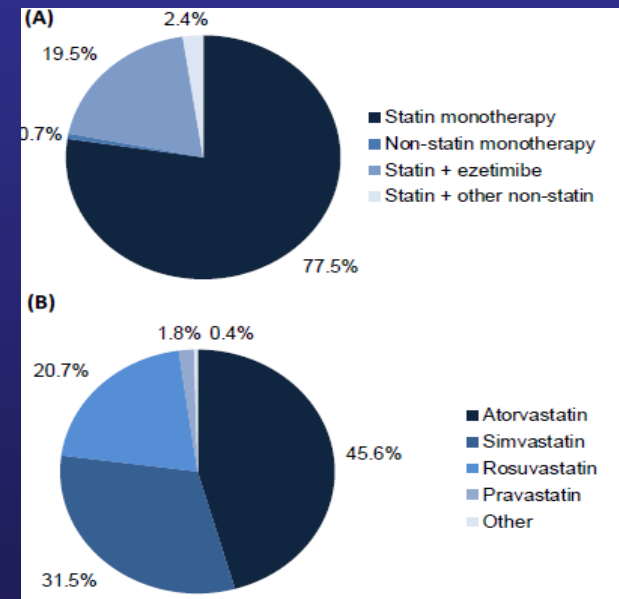
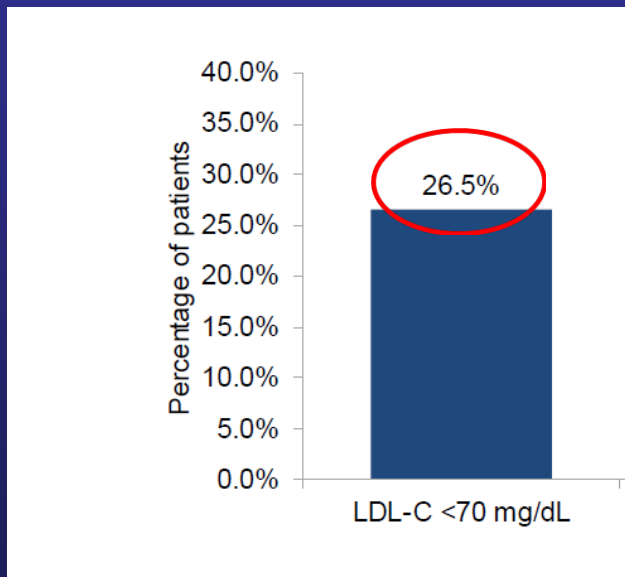
Anselm K. Gitt ^{a,b,*}, Dominik Lautsch ^c, Jean Ferrières ^d, Gaetano M. De Ferrari ^e,
Ami Vyas ^f, Carl A. Baxter ^g, Lori D. Bash ^c, Veronica Ashton ^h, Martin Horack ^b,
Wael Almahmeed ^{i,j}, Fu-Tien Chiang ^k, Kian Keong Poh ^{l,m}, Philippe Brudi ^c,
Baishali Ambegaonkar ^c

Ελληνικά αποτελέσματα DYSIS II:

Μόνο το 26, 5 % των ασθενών με ΣΝ
βρίσκεται εντός θεραπευτικού στόχου για την LDL-C

Attainment of Cholesterol Target Values in Greece: Results from the Dyslipidemia International Study II

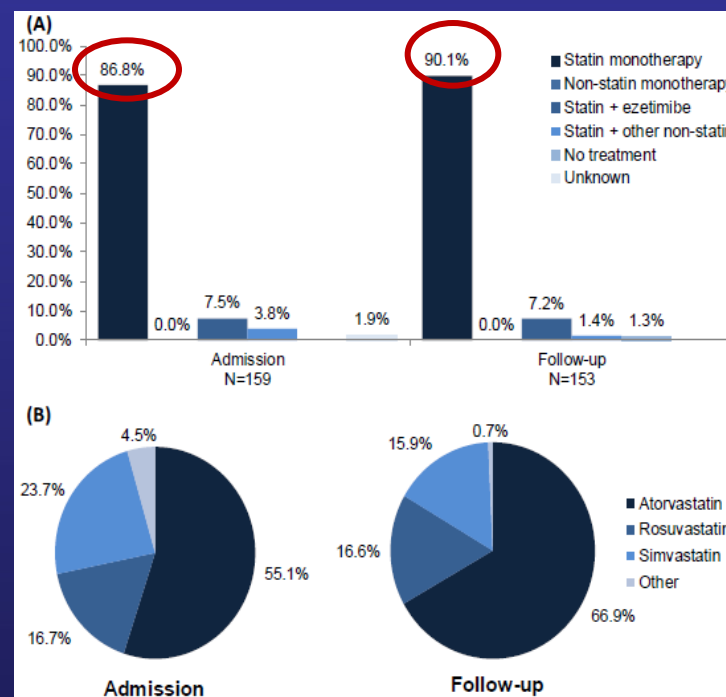
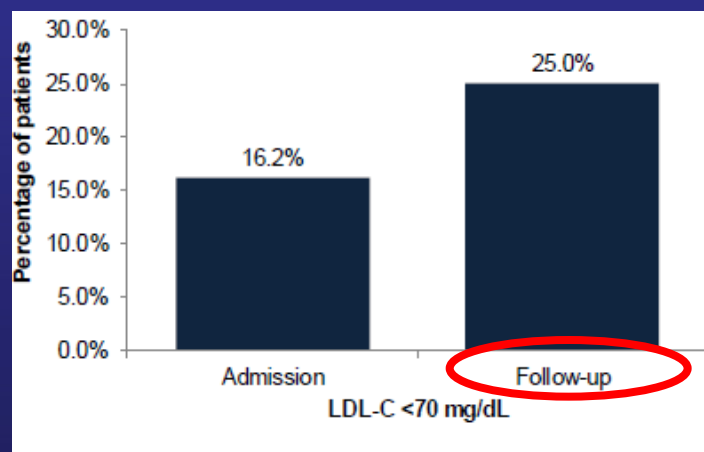
Evangelos Liberopoulos^{1*}, Loukianos Rallidis², Filio Spanoudis³, Elena Xixi⁴, Anselm Gitt⁵, Martin Horack⁶, Veronica Ashton⁷, Philippe Brudi⁸, Dominik Lautsch⁹, Baishali Ambegaonkar⁵, Moses Elisafi¹



Παρόλο που το 77,5 % των ασθενών
λαμβάνει μονοθεραπεία με στατίνη.

Ελληνικά αποτελέσματα DYSIS II:

Μόνο το 25% των ασθενών με ΟΣΣ, βρίσκεται εντός
θεραπευτικού στόχου για την LDL-C

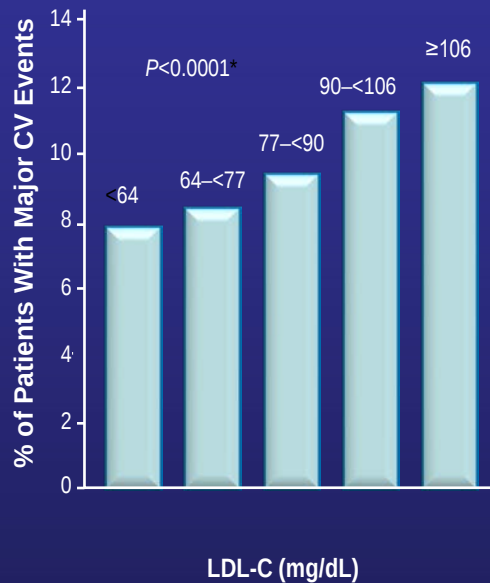


Παρόλο που περίπου το 90% των ασθενών
λαμβάνει μονοθεραπεία με στατίνη.

The lower the LDL-C achieved, the lower the risk of CV events

TNT^{1,a}

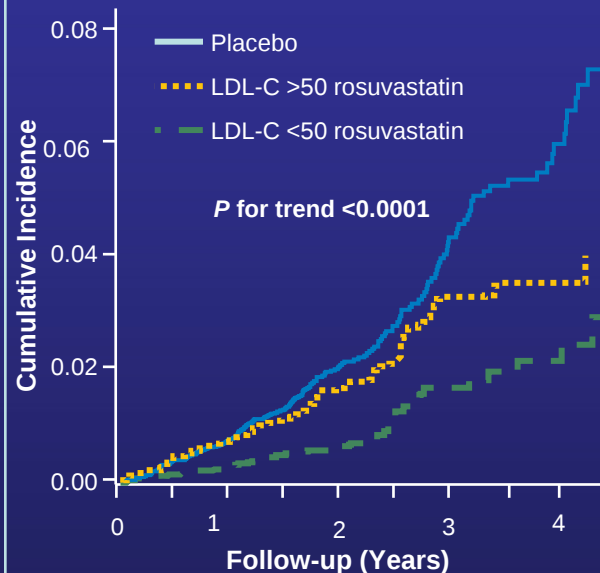
Rate of major CV events



^aP value for trend across LDL-C

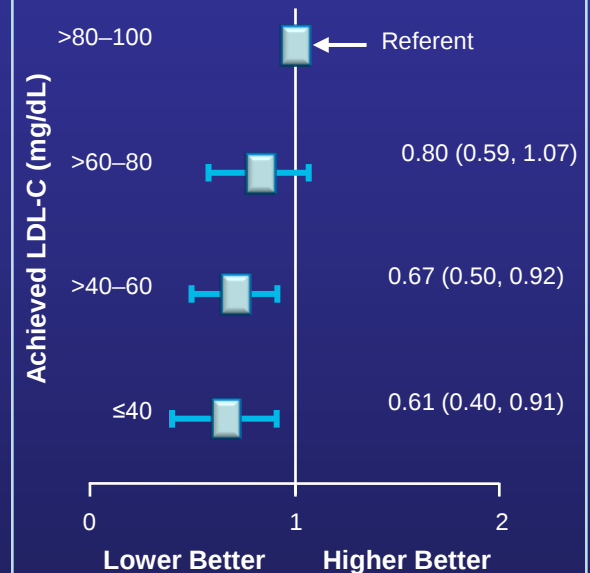
JUPITER^{2,b}

Time to occurrence of major CV events



PROVE-IT^{3,c}

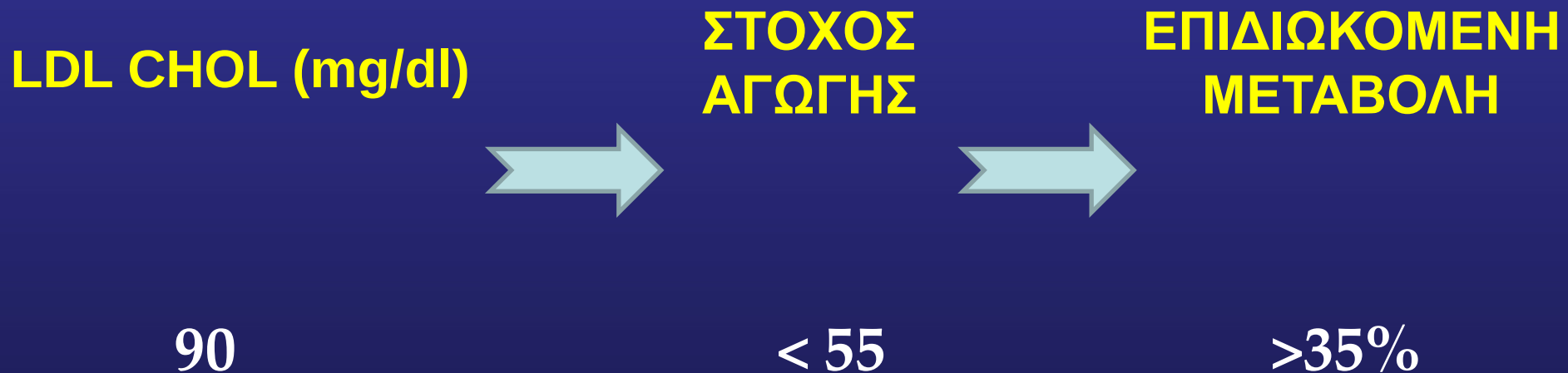
Hazard ratio of primary endpoint



- ^aRCT in patients with stable coronary disease. Major CV Events = death from CHD, nonfatal non-procedure-related MI, resuscitation after cardiac arrest, or fatal or nonfatal stroke. ^bRCT of patients with LDL-C <130 mg/dL, high-sensitivity C-reactive protein ≥2.0 mg/L, and no history of CVD or diabetes mellitus. Major CV events = CV death, MI, stroke, arterial revascularization, or hospitalized UA. ^cpost randomization LDL-C. ^dRCT in patients with stabilized ACS. Primary composite endpoint of death, MI, stroke, revascularization, and UA requiring hospitalization.
- ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction; RCT, randomized controlled trial; UA, unstable angina.

- LaRosa JC, et al. J Am Coll Cardiol 2007;100:747-52.
- Hsia J, et al. J Am Coll Cardiol 2011;57:1666-75.
- Wiviott SD, et al. J Am Coll Cardiol 2005;46:1411-6.

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

1. Συνέχιση αγωγής
 2. Αλλαγή σε ατορβαστατίνη 80 mg
 3. Αλλαγή σε ροσουβαστατίνη 40 mg
 4. Προσθήκη εζετιμίμπης
 5. Προσθήκη PCSK-9 αναστολέων
-

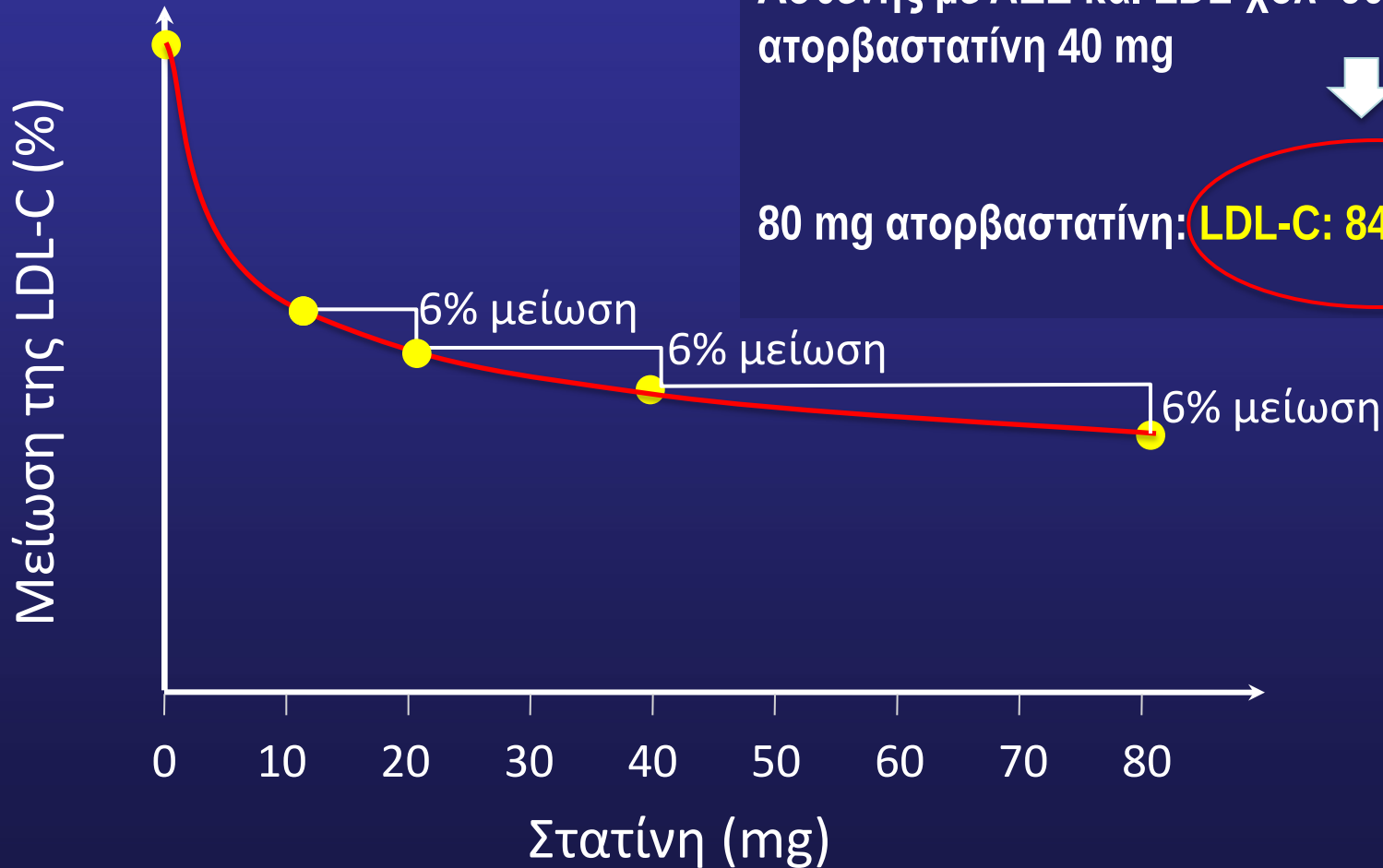
ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ 80mg

Ο κανόνας του 6% για τις στατίνες: διπλασιασμός της δόσης της στατίνης αποφέρει μόνο 6% επιπλέον μείωση της LDL-C

Ασθενής με ΑΕΕ και LDL-χολ=90 mg/dL υπό
ατορβαστατίνη 40 mg



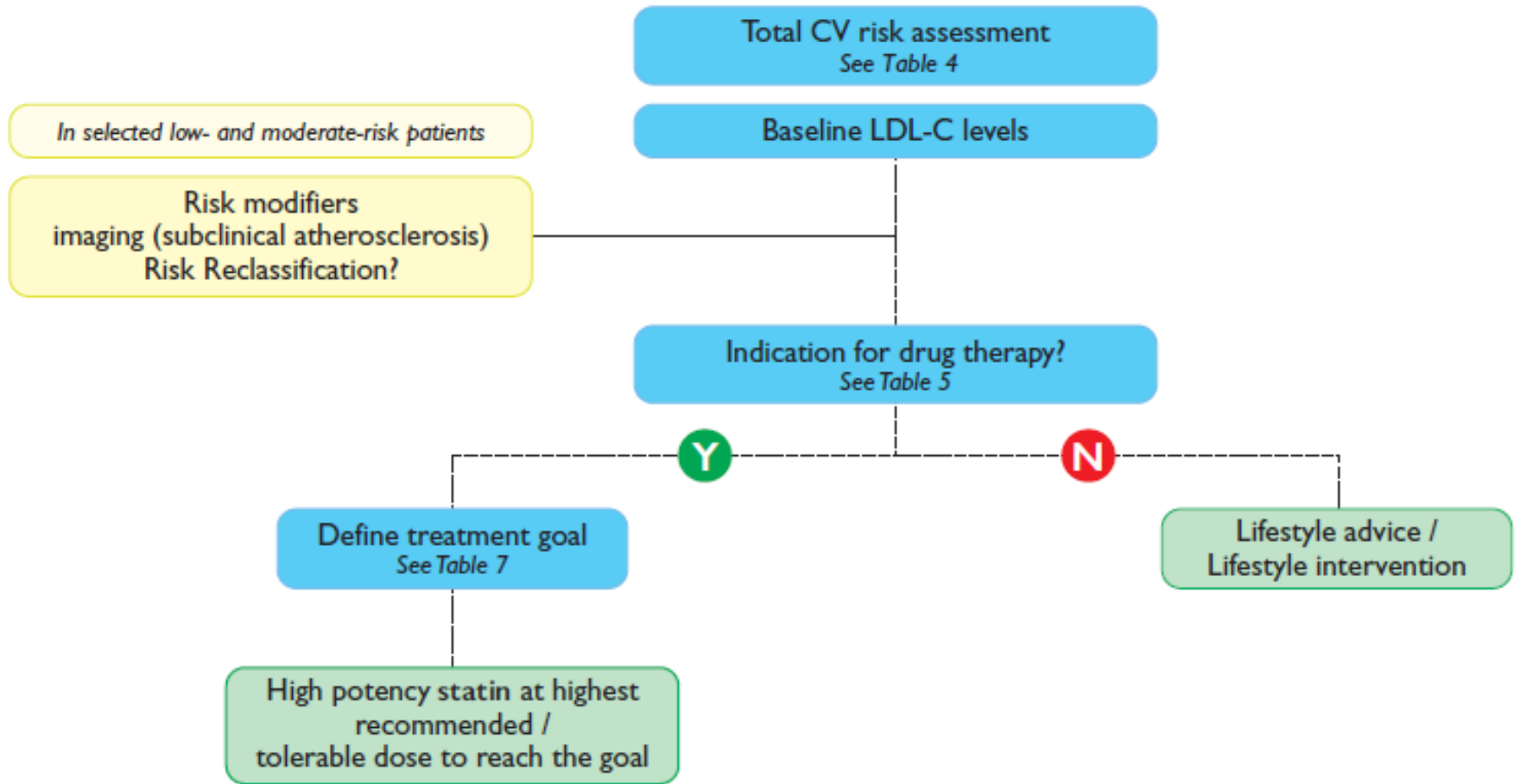
80 mg ατορβαστατίνη: **LDL-C: 84 mg/dL**



Hypothetical clinical case

Θεραπευτική στρατηγική 1^{ης} γραμμής

**NEW
2019**



ΑΛΛΑΓΗ ΣΕ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ

Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoproteins, and Lipid Ratios in Patients with Hypercholesterolemia: Additional Results from the STELLAR Trial

Peter H. Jones, MD,¹ Donald B. Hunninghake, MD,^{2*} Keith C. Ferdinand, MD,³ Evan A. Stein, MD,⁴ Alex Gold, MD,⁵ Richard J. Caplan, PhD,⁵ and James W. Blasetto, MD,⁵ for the Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin (STELLAR) Study Group[†]

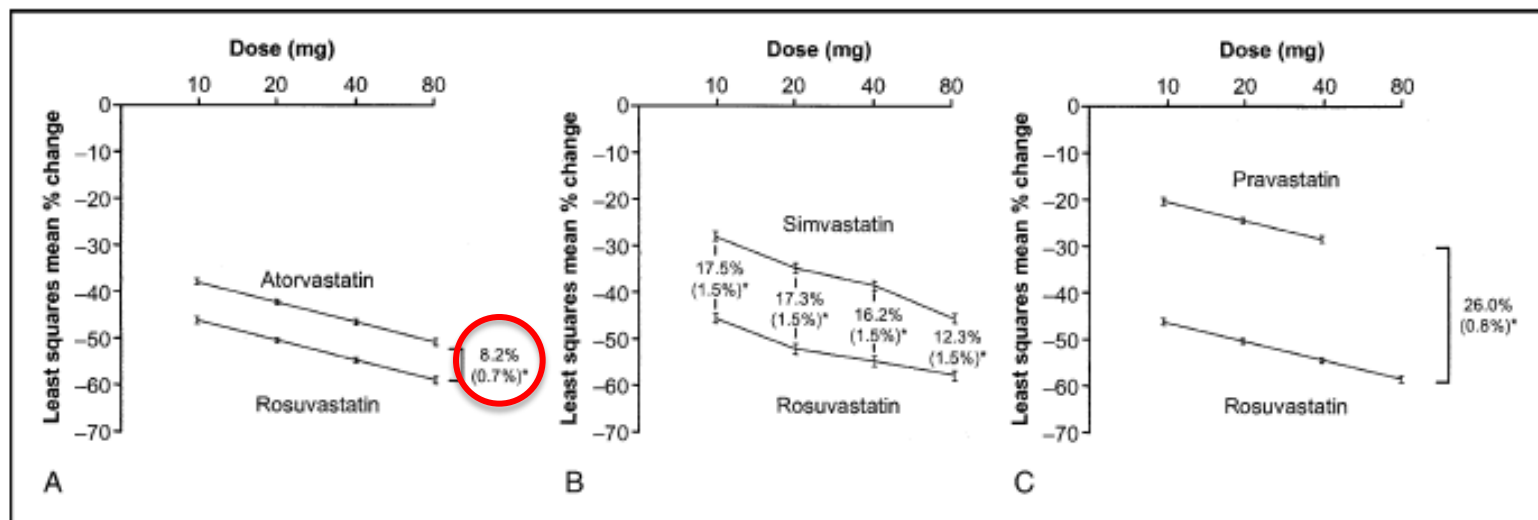


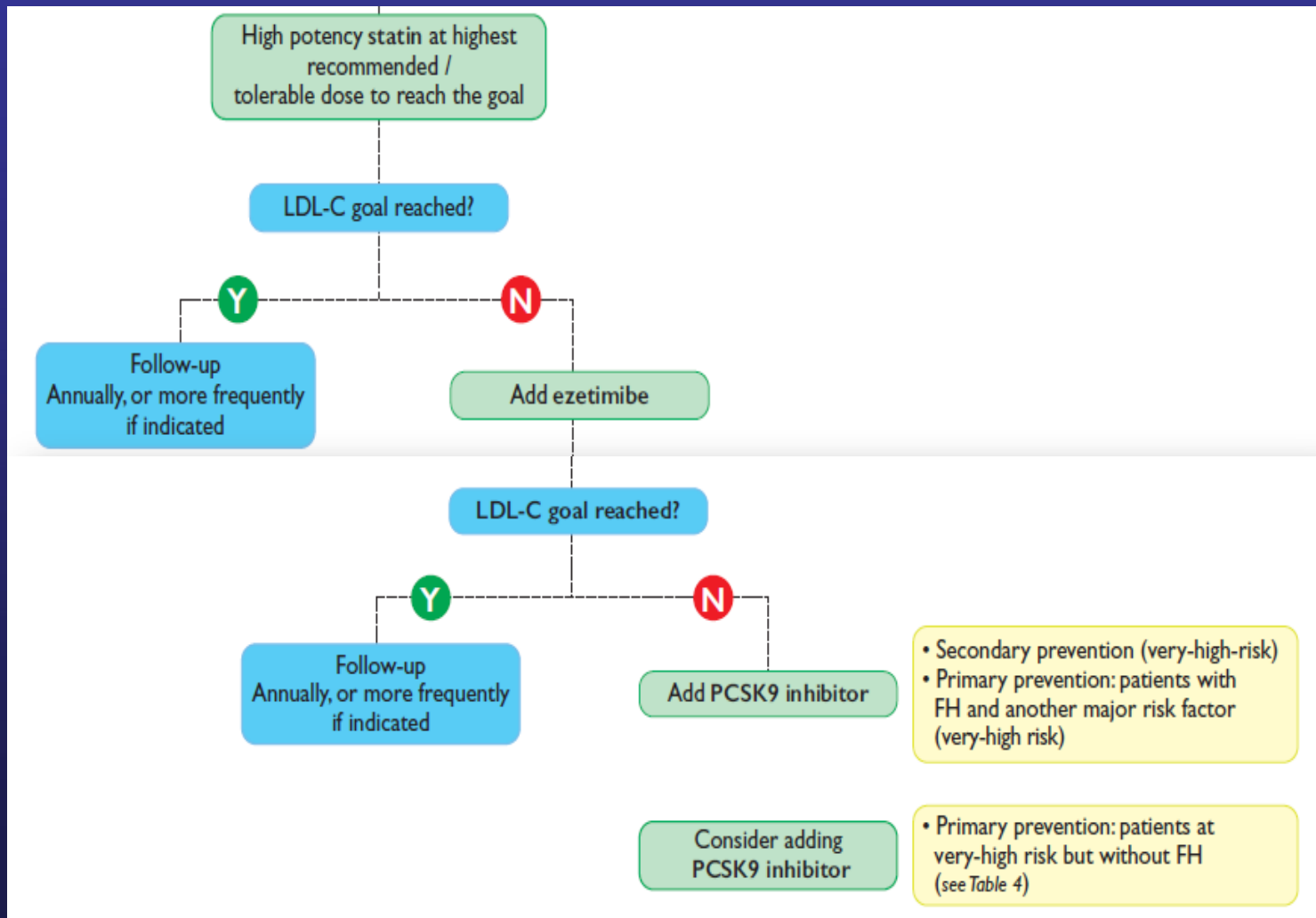
FIGURE 2. Least-squares mean (SE) percentage changes from baseline in LDL cholesterol at week 6, and mean differences (SE) across the dose ranges from the analysis of covariance (versus atorvastatin and pravastatin) and analysis of variance (versus simvastatin) for (A) rosuvastatin versus atorvastatin (95% confidence interval 6.8% to 9.7%), (B) rosuvastatin versus simvastatin, and (C) rosuvastatin versus pravastatin (95% confidence interval 24.4% to 27.5%). * $p < 0.001$. (The difference across the dose ranges for the rosuvastatin vs simvastatin comparison could not be calculated, because the slopes were nonparallel.)

Ασθενής με ΑΕΕ και **LDL-χολ=90 mg/dL** υπό ατορβαστατίνη 40 mg

Αλλαγή σε 40 mg ροσουβαστατίνη: **LDL-C: 82 mg/dL**

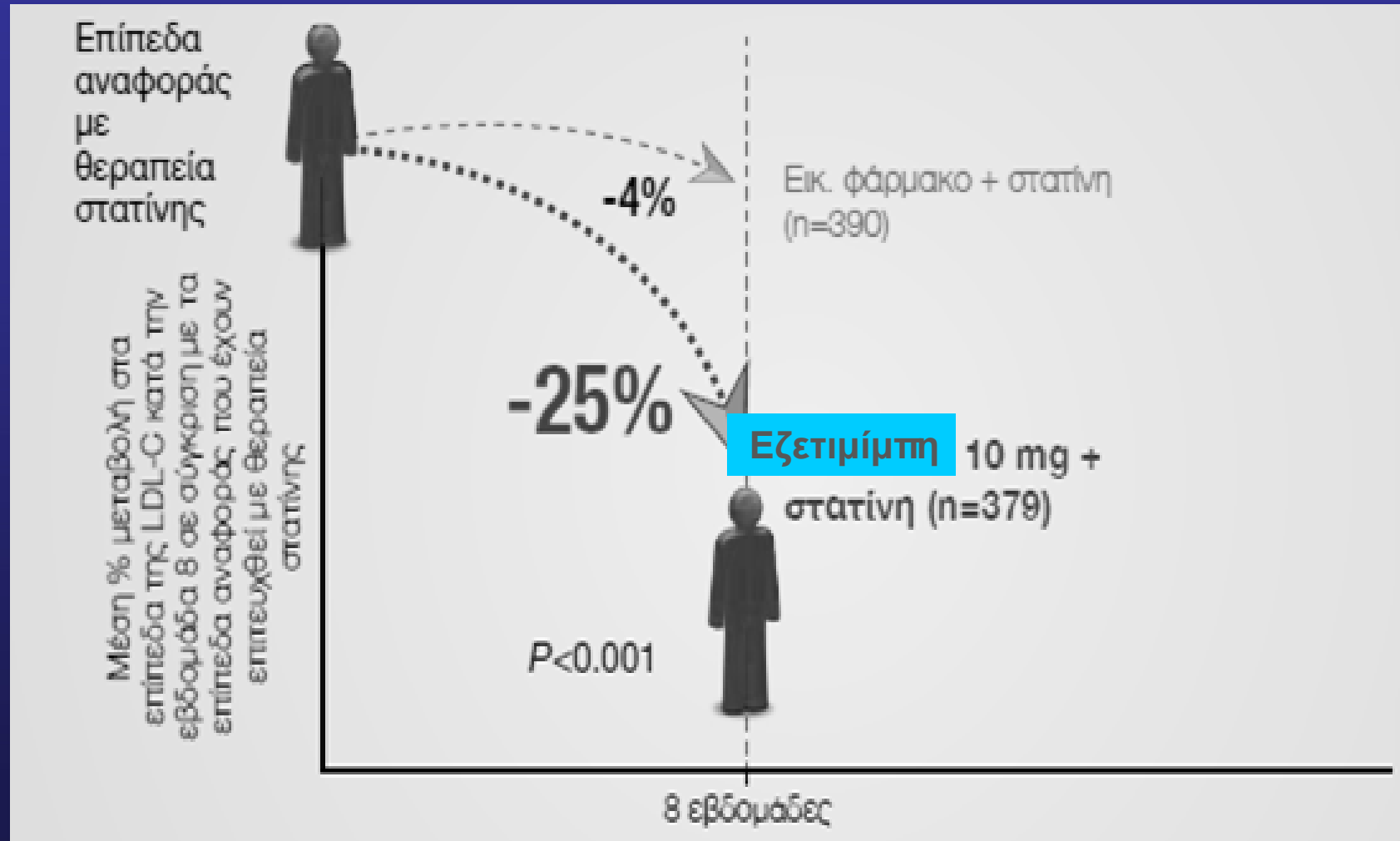
NEW
2019

Θεραπευτική στρατηγική 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής



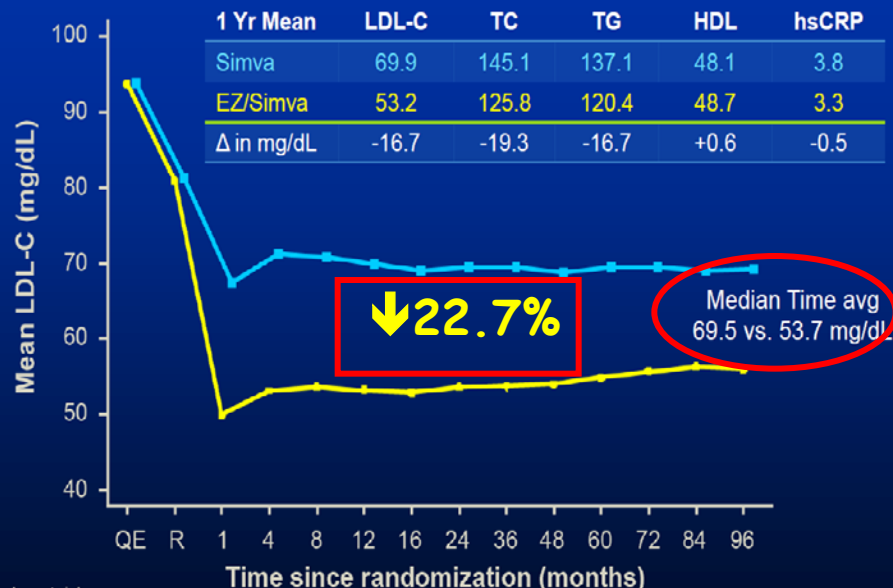
ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗΣ

Η προσθήκη εξετιμίμπης σε στατίνη μειώνει κατά 20-25% τα επίπεδα της LDL-c έναντι μονοθεραπείας με στατίνη.



IMPROVE-IT: Η ελάττωση της LDL-C με την προσθήκη εξετιμίμπης σε στατίνη συνοδεύεται από κλινικό όφελος

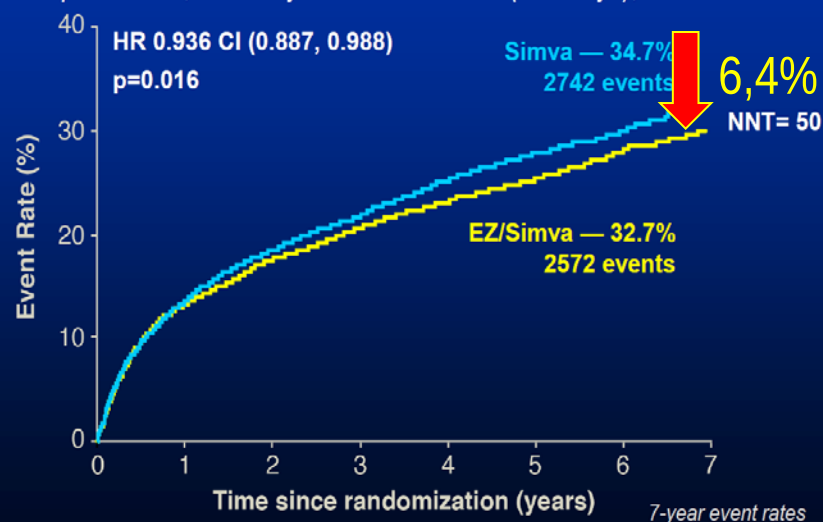
LDL-C and Lipid Changes



Primary Endpoint — ITT



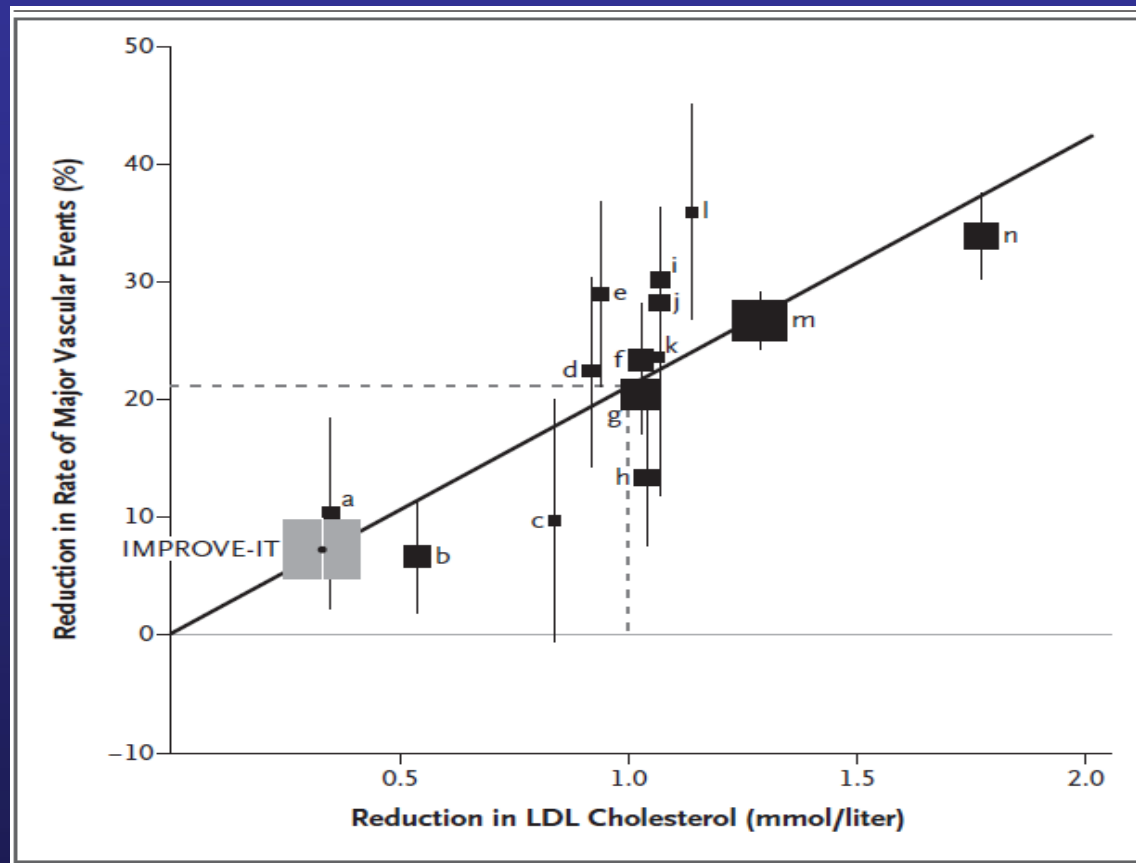
Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥30 days), or stroke



Ελάττωση LDL-C κατά **16 mg/dL** ➡ Ελάττωση **6,4%** του σχετ. κινδύνου

Απόλυτη ελάττωση LDL-C κατά **40 mg/dL** ελαττώνει τα ΚΔΑ **~20%**

Σύγκριση Μελέτης IMPROVE-IT vs. CTT μετα-ανάλυσης: Όφελος Εξετιμίμησης



Μείζονα Αγγεακά Επεισόδια: ΚΑ θάνατος, Μείζον καρδιακό συμβάν (μη θανατηφόρο ΕΜ, στεφανιαία επαναγγείωση τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση), μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) δηλ. δε περιλαμβάνεται η νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη. Το μέγεθος του πλαισίου που αντιστοιχεί στη μελέτη IMPROVE-IT είναι ανάλογο του αριθμού των εκβάσεων της μελέτης. Στην IMPROVE-IT, η διαφορά στην LDL μεταξύ των ομάδων υπολογίστηκε ως η διαφορά των επιπέδων της LDL-C στο 1 έτος στους ασθενείς που υπήρχε δείγμα με την τιμή της LDL-C κατά την τυχαιοποίηση. Στους ασθενείς που δεν υπήρχε δείγμα, είχε χαθεί ή είχαν αποβιώσει.

Ποιά θα ήταν η κατάλληλη τροποποίηση στην υπολιπιδαιμική αγωγή της ασθενούς έτσι ώστε να πετύχουμε τις επιθυμητές τιμές-στόχους;

- a) χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg
- b) Αλλαγή σε ροσουβαστατίνη 40 mg
- c) προσθήκη εξετιμίμπης**
- d) *PCSK-9 inhibitors*

Επιτυγχάνοντας τους στόχους

1. ATORVA 80 mg: ↓ LDL CHOL κατά 6% (84 mg/dL)
 2. ROSOUVA 40 mg: ↓ LDL CHOL κατά 8% (82 mg/dL)
 3. EZE/ROSOUBA 10/40 mg: ↓ LDL CHOL κατά 26% (69 mg/dL)
-

Πως θα συνεχίσετε την υπολιπιδαιμική αγωγή;

Υπολιπιδαιμική αγωγή

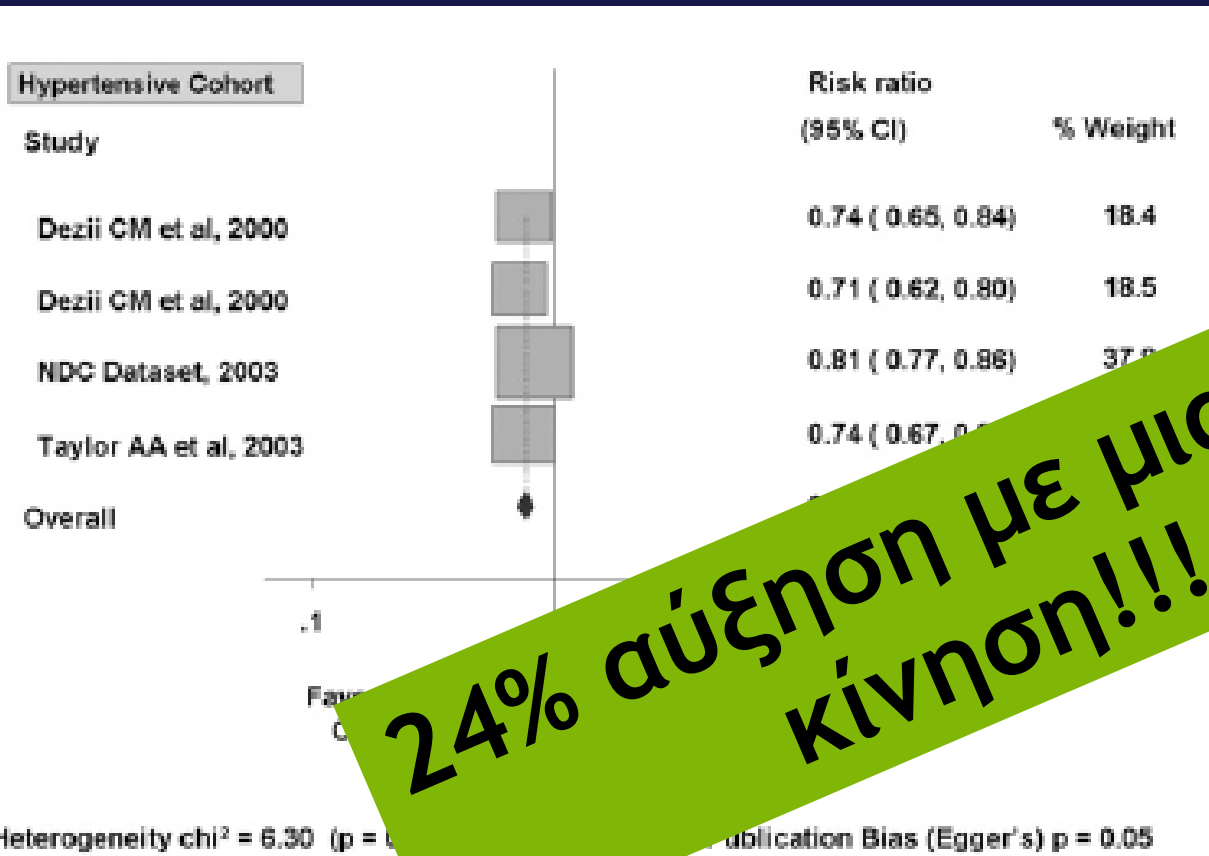
Ελεύθερος Συνδυασμός

Ροσουβαστατίνη 40 mg
+
Εζετιμίπη 10 mg

Σταθερός συνδυασμός

Ροσουβαστατίνη/εζετιμίπη 40/10 mg

Fixed-vs free-drug combination on the risk of medication non-compliance



Expert Consensus

Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors

Apostolos Achimastos,¹ Theodoros Alexandrides,² Dimitrios Alexopoulos,³ Vasilios Athyros,⁴ Alexandra Bargiota,⁵ Eleni Bilianou,⁶ Christina Chrysochoou,⁷ Evridiki Drogari,⁸ Moses Elisaf*,⁹ Emanouel Ganotakis,¹⁰ Ioannis Goudevenos,¹¹ Ioannis Ioannidis,¹² Genovefa Kolovou,¹³ Vasilios Kotsis,¹⁴ Ioannis Lekakis,¹⁵ Evangelos Liberopoulos,¹⁶ Andreas Melidonis,¹⁷ Vasilios Nikolaou,¹⁸ George Ntaios,¹⁹ Nikolaos Papanas,²⁰ Stavros Pappas,²¹ Christos Pitsavos,²² Loukianos Rallidis,²³ Dimitrios Richter,²⁴ Ioannis Skoumas,²⁵ Nicolaos Tentolouris,²⁶ Dimitrios Tousoulis,²⁷ Alexandros Tselepis,²⁸ Konstantinos Tsioufis,²⁹ Dimitrios Tziakas,³⁰ Konstantinos Tziomalos,³¹ Panagiotis Vardas,³² Charalabos Vlachopoulos,³³ Dimitrios Vlahakos³⁴

Συμφωνία (Consensus) ειδικών για την ορθολογική χορήγηση των αναστολέων της PCSK9

CANDIDATE PATIENTS

1. ESTABLISHED CVD + LDL -C $\geq$ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)

2. DIABETICS WITH ESTABLISHED CVD OR CKD OR
TARGET ORGAN DAMAGE + LDL-C $\geq$ 100 mg/dL
(2.6 mmol/L)

3. FH PATIENTS + LDL-C $\geq$ 130 mg/dL (3.4 mmol/L)

4. HIGH OR VERY HIGH RISK PATIENTS (HELLENIC
SCORE > 5%
OR >10%, RESPECTIVELY) WITH DOCUMENTED STATIN
INTOLERANCE + LDL-C $\geq$ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) OR $\geq$
100mg/dL (2.6 mmol/L), RESPECTIVELY

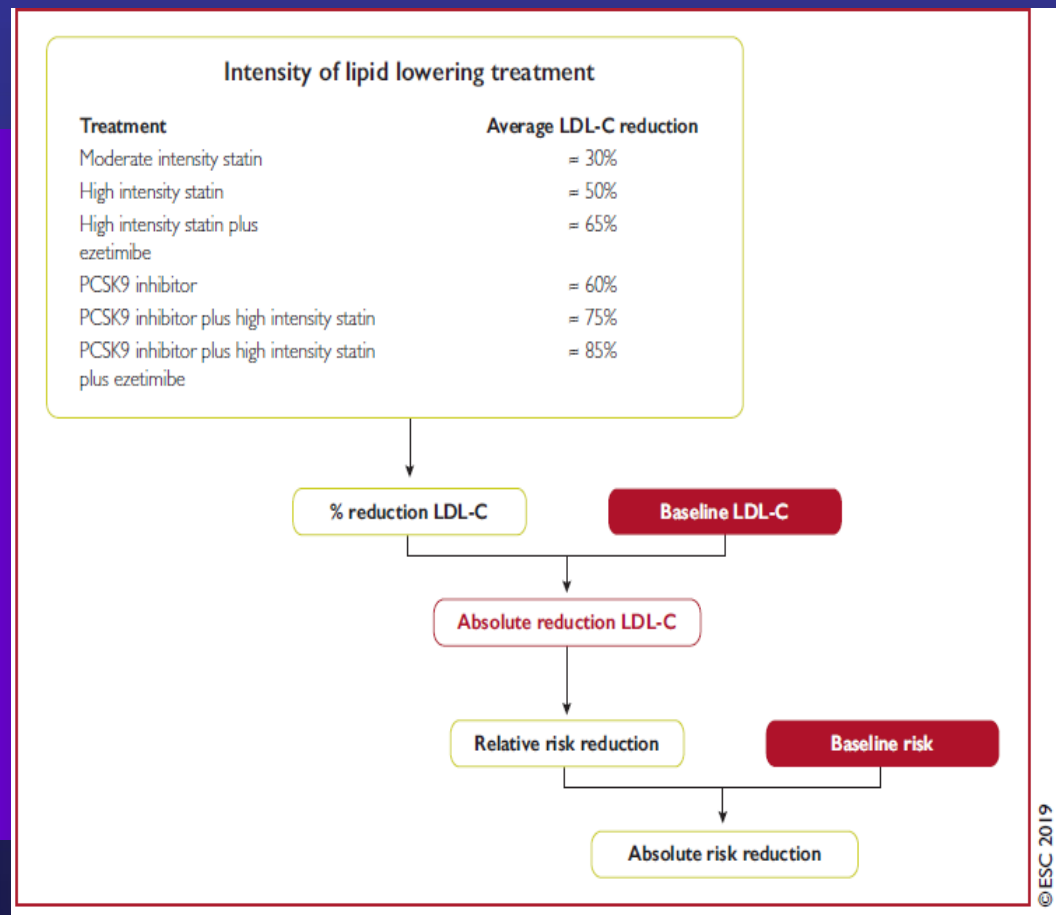
ON MAXIMUM TOLERATED
HIGHINTENSITY STATIN
(ATORVASTATIN 40/80 mg
ROSUVASTATIN 20-40 mg) +
EZETIMIBE 10 mg

ON MAXIMUM
TOLERATED
HYPOLIPIDEMIC
TREATMENT

Αναμενόμενα κλινικά οφέλη από τη θεραπεία με υπολιπιδαιμικές θεραπείες

■ Τα αναμενόμενα κλινικά οφέλη εξαρτώνται από:

- Την ισχύ της θεραπείας
- Το επίπεδο της LDL-C κατά την έναρξη
- Την αναμενόμενη απόλυτη μείωση της LDL-C
- Τον εκτιμώμενο κίνδυνο της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου



Συμμόρφωση στην αγωγή

Σημεία κλειδιά για τη συμμόρφωση ασθενών υπό πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή

“Συμφωνία” με τον ασθενή παρά “υπαγόρευση” ενός θεραπευτικού σχήματος ανάλογα με τον τρόπο ζωής του και τις συνήθειές του.

Υποστήριξη των προφορικών οδηγιών από σαφείς γραπτές οδηγίες.

Απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος και χρήση “πολυχαπιού” εάν είναι διαθέσιμο.

Τακτική ανασκόπηση της φαρμακευτικής αγωγής για την εξάλειψη του φαινομένου της «πολυφαρμακίας».

Ενθάρρυνση του αυτοελέγχου και χρήση σύγχρονων τεχνολογιών για την υπενθύμιση λήψης της αγωγής.

Παροχή πληροφοριών για πιθανές παρενέργειες και πιθανούς τρόπους διαχείρισης..

Εμπλοκή των υπόλοιπων μελών της οικογένειας στη διαχείριση του ασθενή.

2019 ESC/EAS Dyslipidaemias Guidelines: κύρια μηνύματα

1. Χαμηλότεροι στόχοι LDL-C

Goals for LDL-lowering: Main changes from 2016 to 2019

Risk category	LDL goals (starting with untreated LDL-C)	
	2016	2019
Very-high-risk	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 1.8-3.5 (70 - 135 mg/dL)	<1.4 mmol/L (55 mg/dL) and >50% ↓
High-risk	<2.6 mmol/L (100mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 2.6-5.2 (100 - 200 mg/dL)	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) and >50% ↓
Moderate-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	< 2.6 mmol/L (100 mg/dL)
Low-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)

<1.0 mmol/L (40 mg/dL) for patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered.

2. Αυξημένη εστίαση στη συνδυασμένη θεραπεία

2016

Pharmacological LDL-C lowering

Class IIa

If the LDL goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.

2019

Pharmacological LDL-C lowering

Class I

If the goals are not achieved with the maximum tolerated dose of statin, combination with ezetimibe is recommended.

For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal on a maximum tolerated dose of statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended.

For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended.

Συμπεράσματα

- Χαμηλά επίπεδα της LDL-C συσχετίζονται με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.
- Οι στατίνες αποτελούν την **πρώτη επιλογή** για την επίτευξη του στόχου της LDL-C .
- Αρκετοί ασθενείς **δεν** καταφέρνουν να επιτύχουν το στόχο της LDL-C παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ισχυρής στατίνης, ιδίως σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή και με οικογενή υπερχοληστερολαιμία αλλά και σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες.
- Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση της **εξετιμίμπης** και των **αναστολέων της PCSK9** επιφέρει σημαντικές μειώσεις της LDL-C και είναι ασφαλής.