

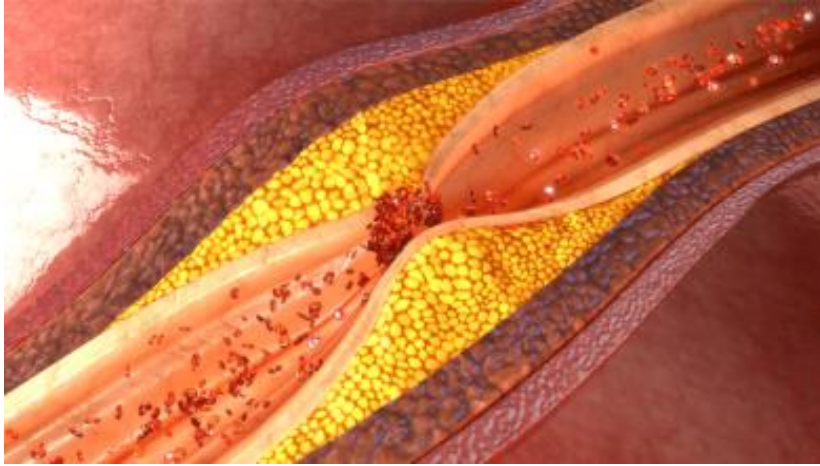
Αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμιών βάσει κατευθυντήριων οδηγιών

13 Μαρτίου 2025

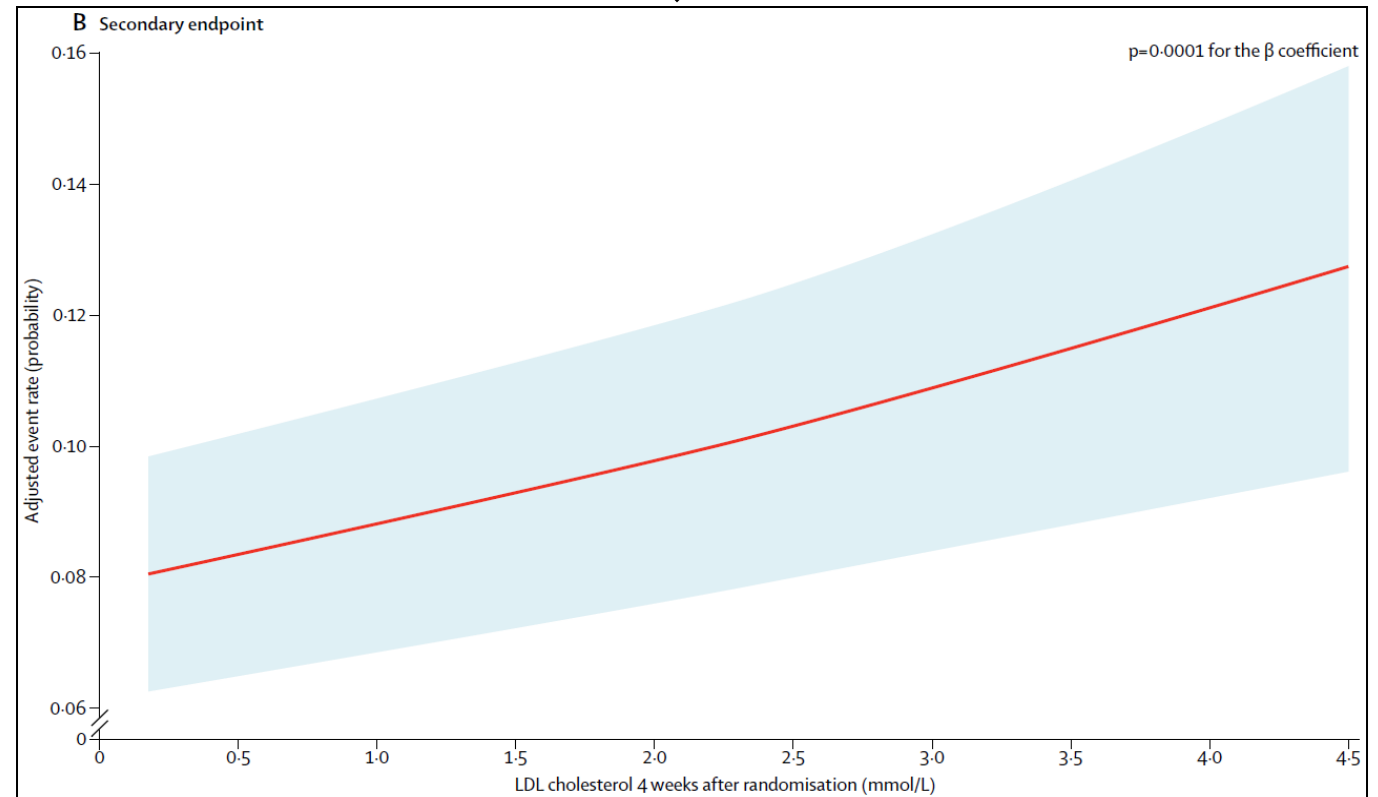
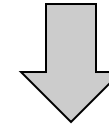


**ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ ΡΑΛΛΙΔΗΣ, FESC
Καθηγητής Καρδιολογίας
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
«ΑΤΤΙΚΟΝ»**

Η LDL-χ ως αιτιολογικός παράγοντας ΚΑΝ



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



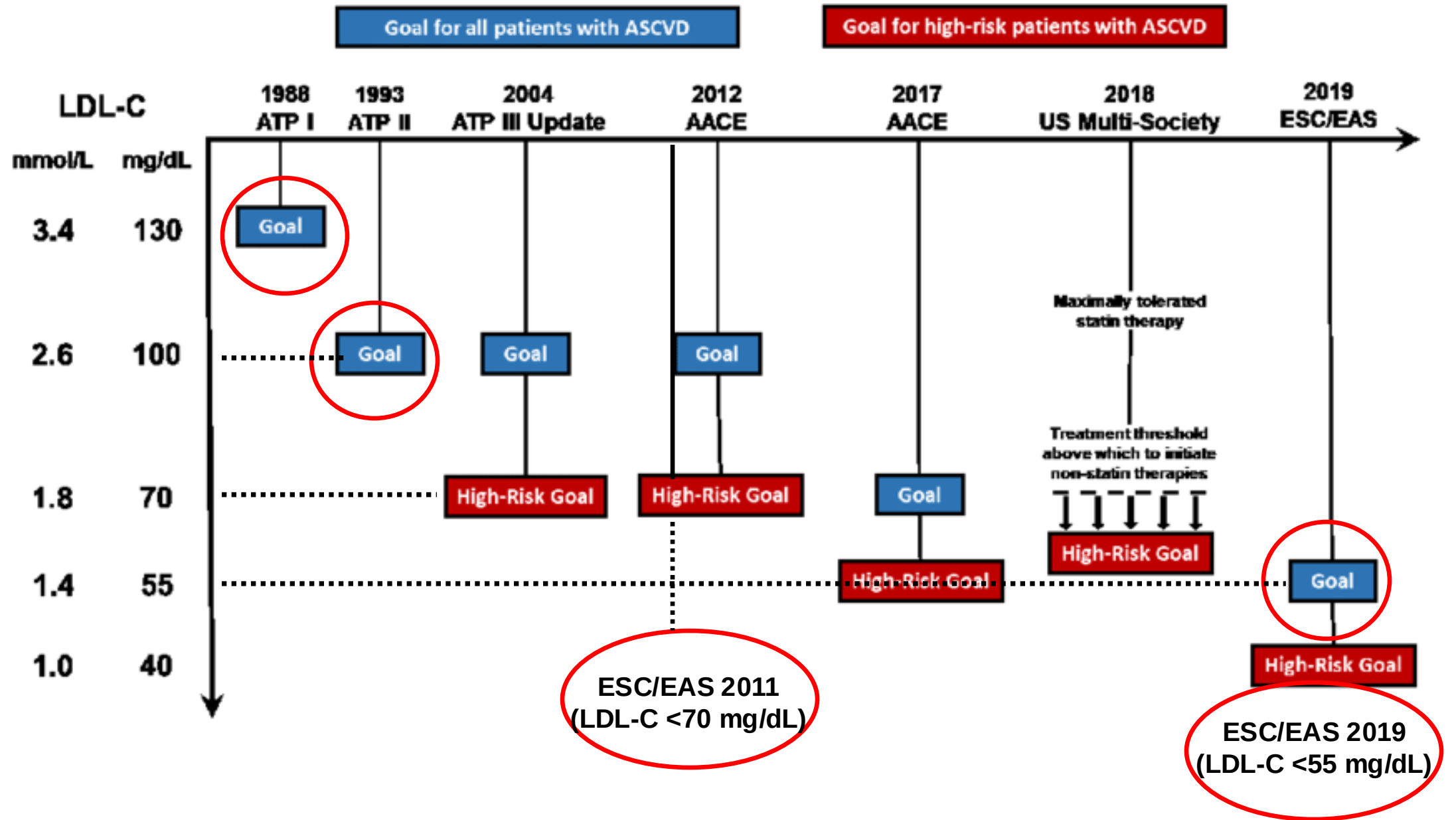
**1) Διαχείριση δυσλιπιδαιμίας σύμφωνα με τις
Κατευθυντήριες Οδηγίες**

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) Εξετιμίμπη



♥ LDL χολ: ↓ 15-20%

3) Μπεμπεδοϊκό οξύ



♥ LDL χολ: ↓ 15-20%

4) Αναστολείς PCSK9



♥ LDL χολ: ↓ 60%

5) Ρητίνες δέσμευσης
χολικών οξέων



♥ 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**

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%

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%

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

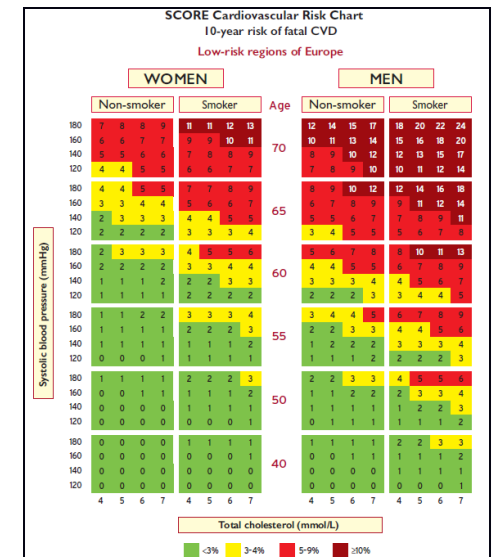
SCORE <1%

↓ **LDL-χ 50% και <55 mg/dL**

↓ **LDL-χ 50% και <70 mg/dL**

<100 mg/dL (IIa)

<116 mg/dL (IIb)



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

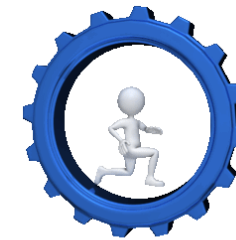
<100 mg/dL

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

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).*

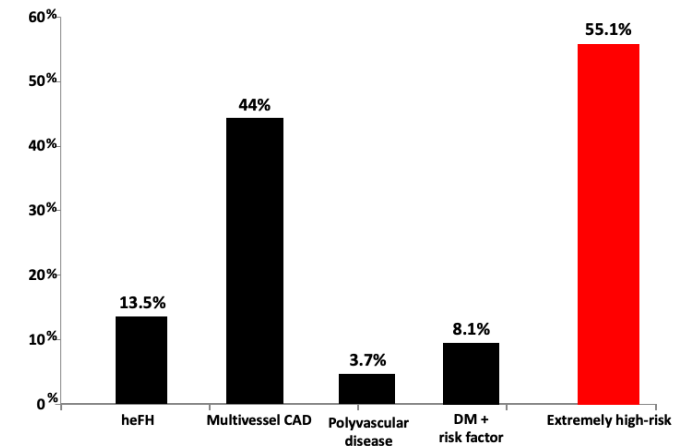
The extremely high-risk nature of this group demands a lower target for LDL-C (< 40 mg/dl [1 mmol/l]). In order to minimise delay to



CALLINICUS
Hellas Registry



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

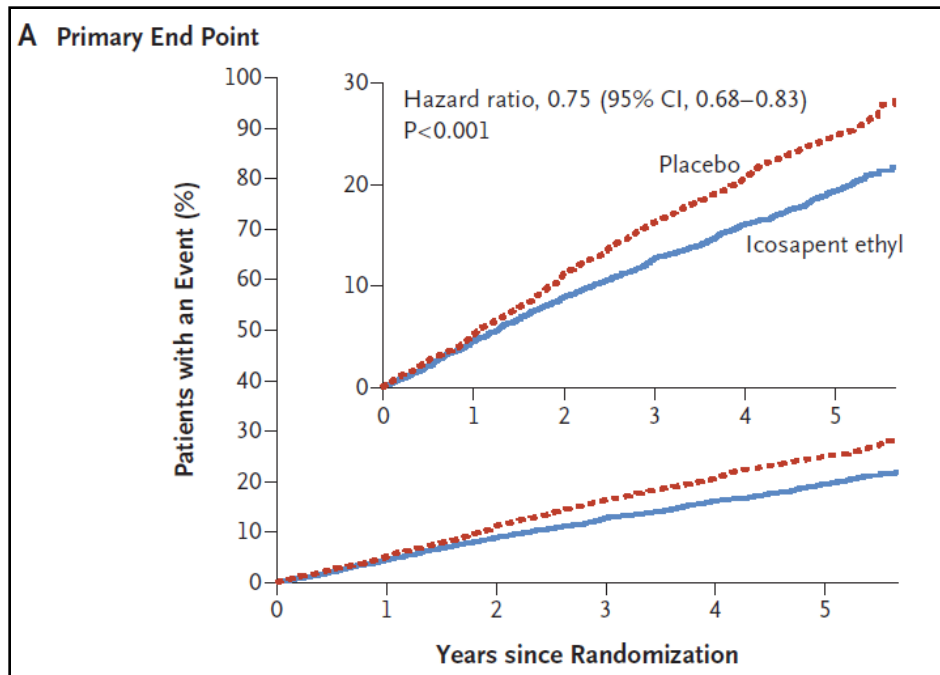


β) Τι νεότερο υπάρχει για τα τριγλυκερίδια

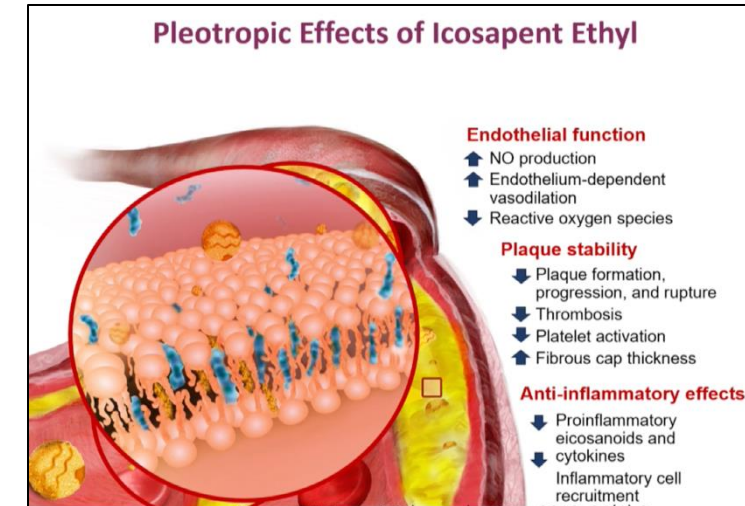
Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia

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



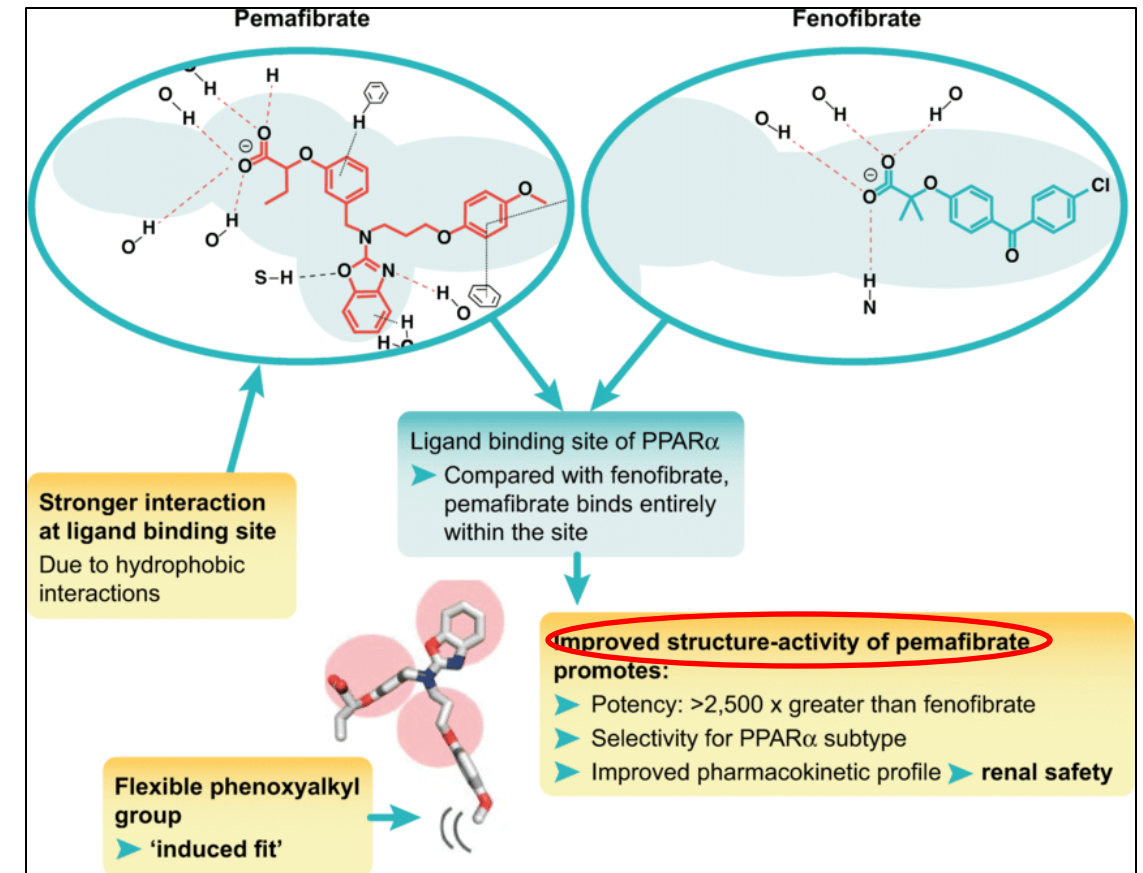
Recommendations for drug treatment of patients with hypertriglyceridaemia

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

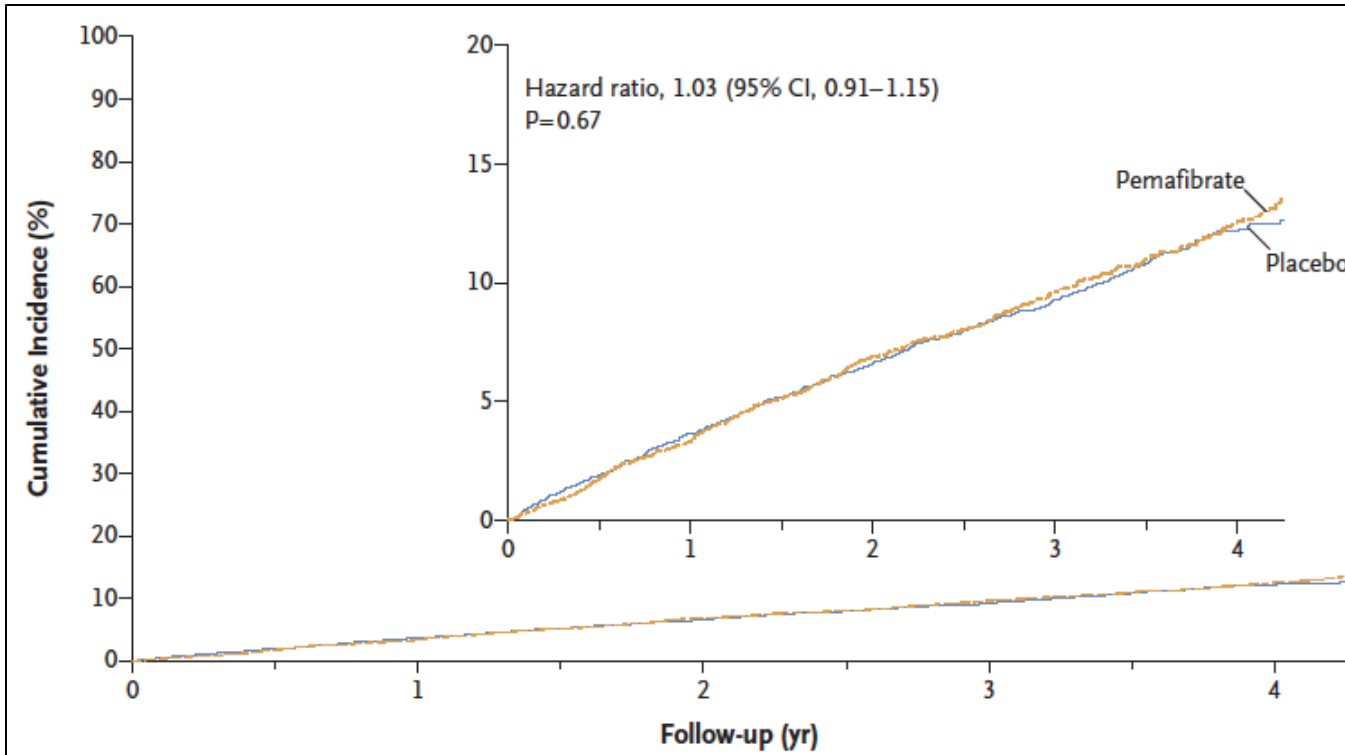
Μελέτη PROMINENT

Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk

- **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/dLτυχαιοποιήθηκαν σε **πεμαφιμπράτη** 0,2 g x 2/ημ vs placebo x 3,4 έτη
- Πρωτογενή καταληκτικά σημεία το σύνολο των θανατηφόρων και μη ΚΑ συμβαμάτων



↓ τριγλ κατά 26%, ↑ HDL-χ κατά 5%



EDITORIAL



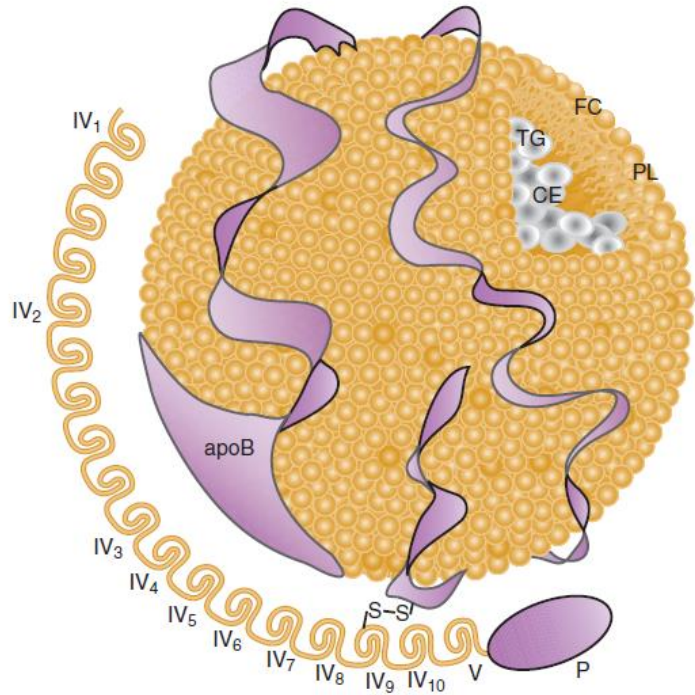
The Fibrates Story — A Tepid End to a PROMINENT Drug

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,

Αυξημένα ποσοστά νεφρικής δυσλειτουργίας και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου
Μικρότερα ποσοστά μη αλκοολικής λιπώδους νόσου ήπατος

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

Μοιάζει με πλασμινογόνο

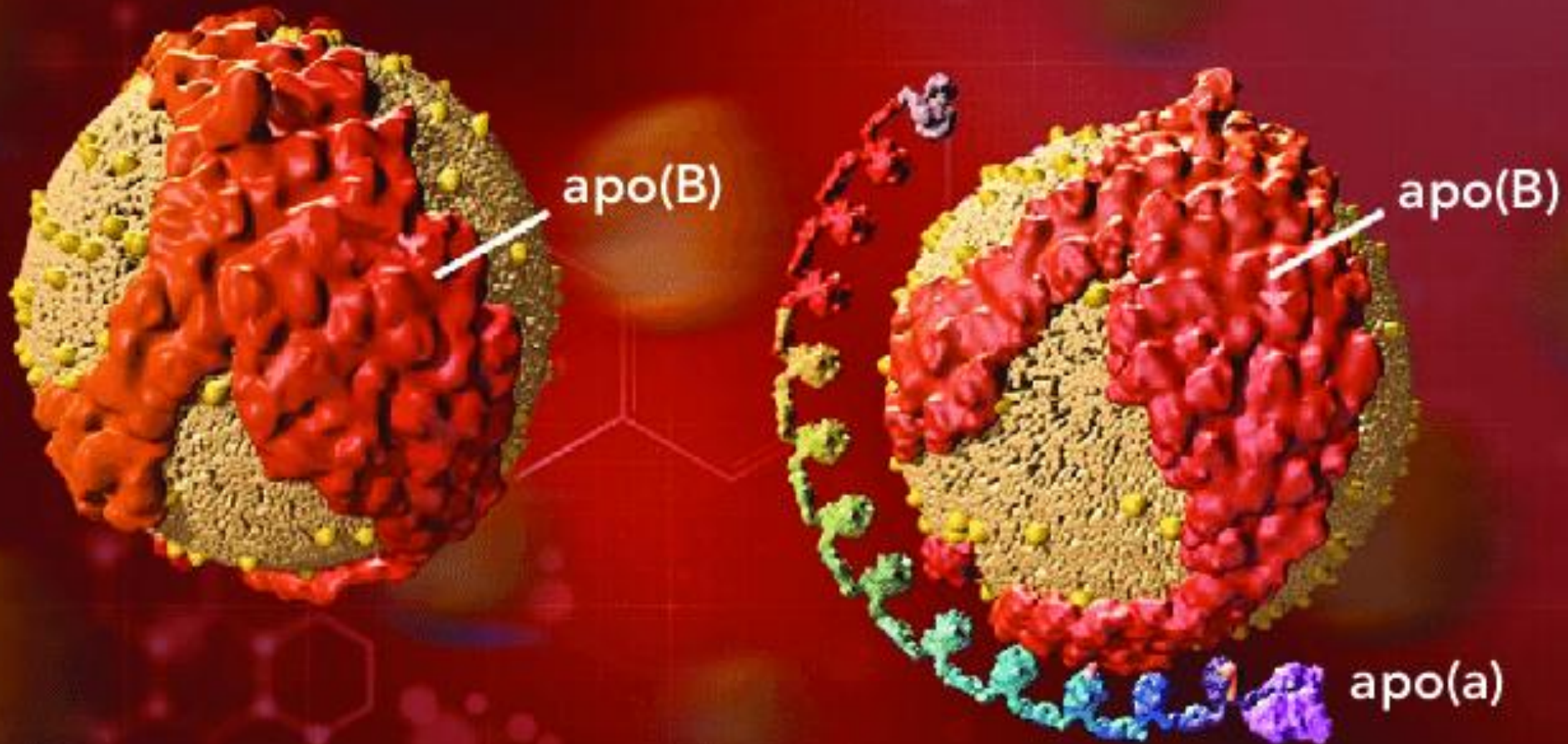


LDL + apo(a)

LDL

LDL

Lp(a)



Καθορίζεται κύρια γενετικά

Lp(a) ➡ x6 φορές πιο αθηρογόνος της LDL

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

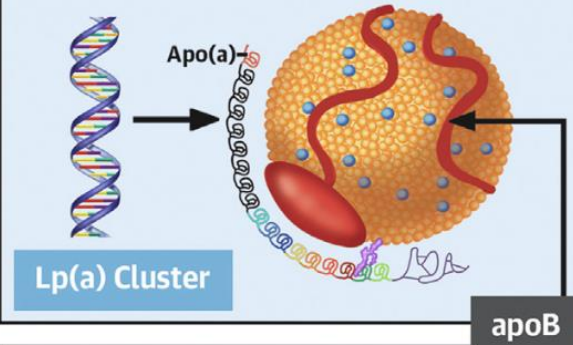
Key Question

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

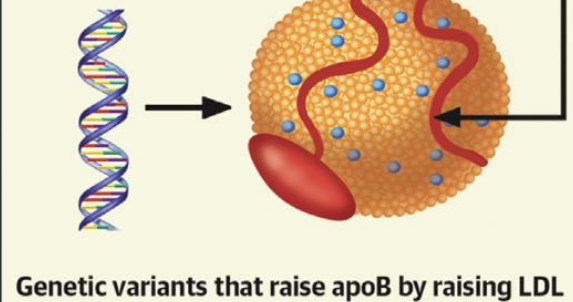
Key Methodology

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.

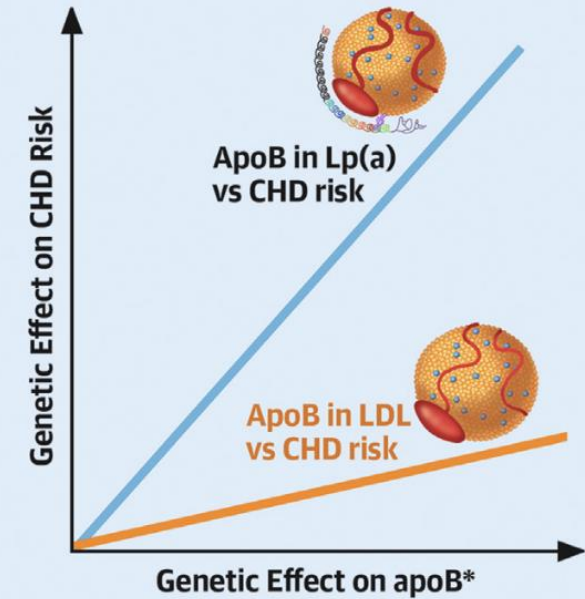
Genetic variants that raise apoB by raising Lp(a)



LDL Cluster



Mendelian Randomization

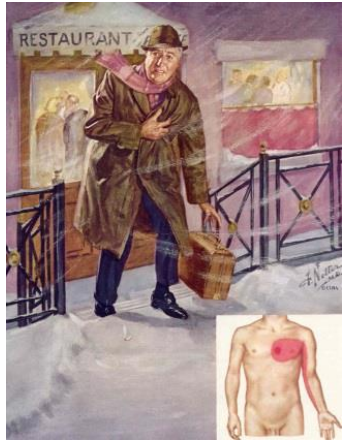


* apoB attached to either an LDL or Lp(a) particle

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.

**3) Πρακτικές
οδηγίες
αντιμετώπισης
δυσλιπιδαιμιών**

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)

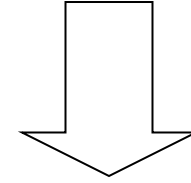
3) Μέτρια ΧΝΝ ($GFR 30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)

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

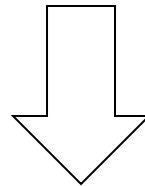
Διπλασιασμός δόσης στατινών



**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



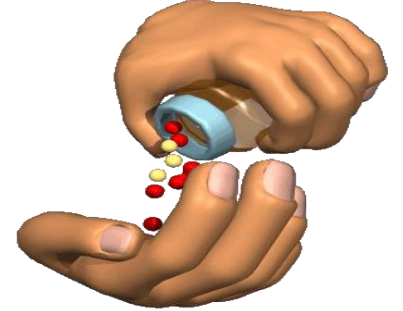
Ροσουβαστατίνη 20-40 mg

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%**

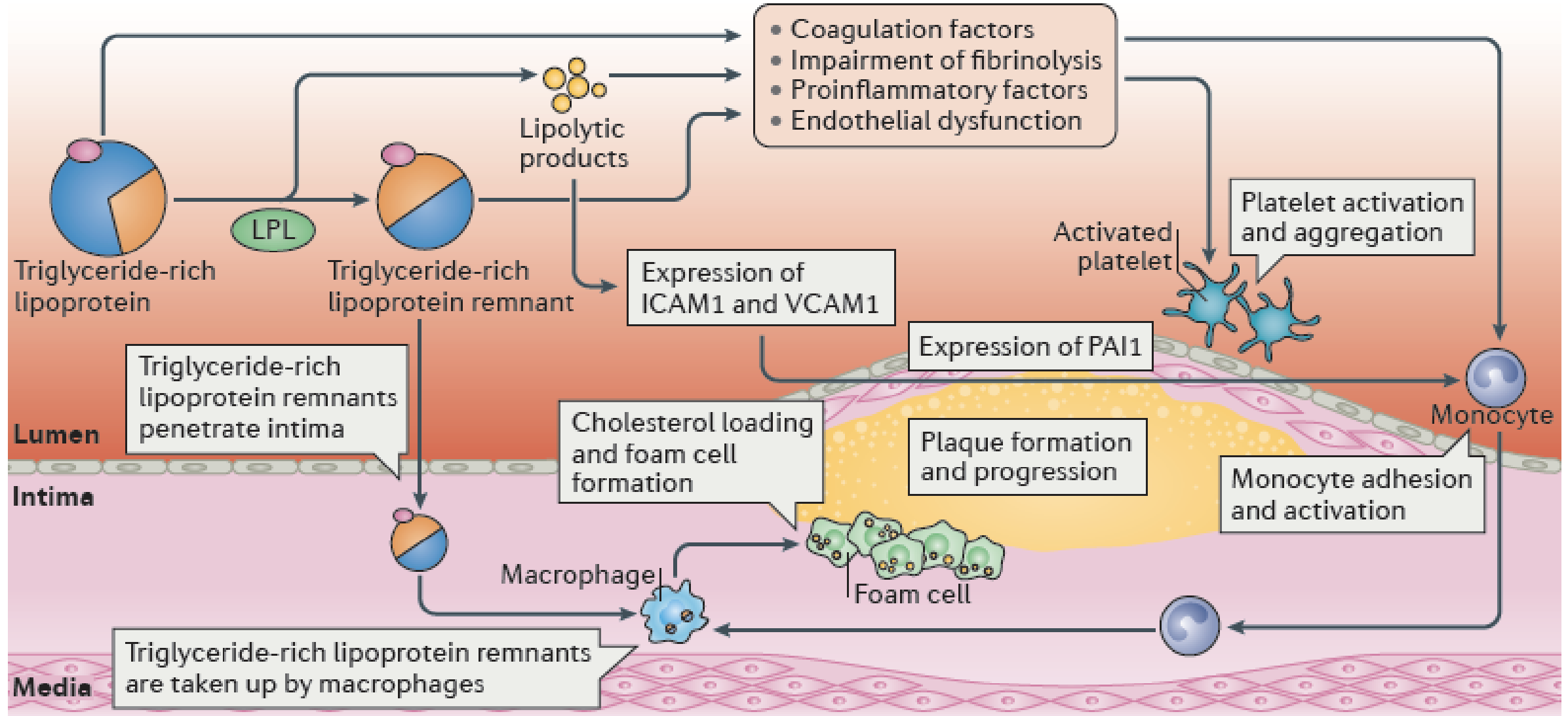
μη επίτευξη στόχου
(LDL-χ >100 mg/dL + KAN)

αναστολέα PCSK9



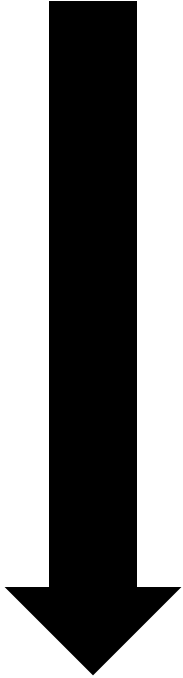
Επιπλέον ελάττωση της LDL-χ **60%**

Πρακτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας

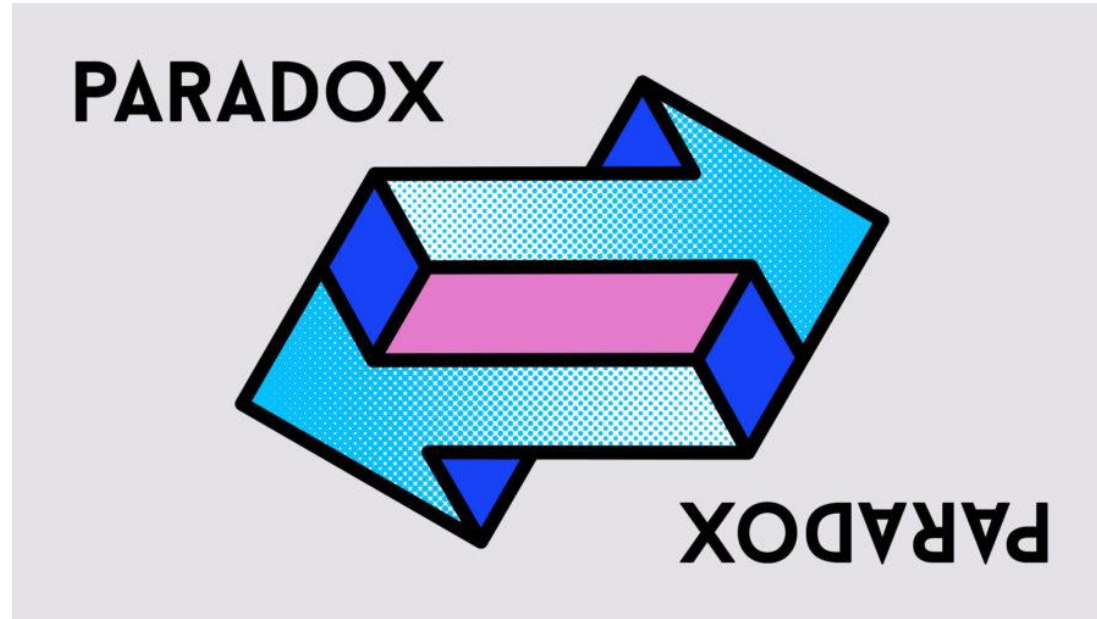


Παράδοξο τριγλυκεριδίων

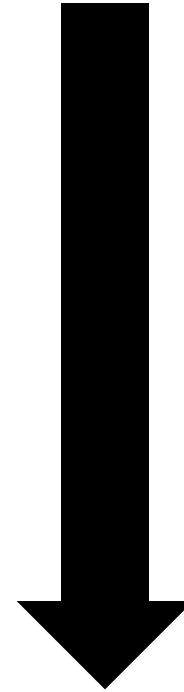
<500 mg/dL



Συνδέονται με ΣΝ



>500 mg/dL



Συνδέονται με
παγκρεατίτιδα

Ασθενής με αυξημένα τριγλυκερίδια (>200 mg/dL)

Αποκλεισμός Ιιπαθών αίτιων
Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση

Τριγλυκερίδια 200-500 mg/dL

Στατίνη

Αν τα τριγλυκερίδια παραμένουν
>200 mg/dL (διαβητικός)

+ φαινοφιμπράτη (IIb)

Τριγλυκερίδια >500 mg/dL

Φιμπράτη
±
ω-3 λιπαρά οξέα
(4 g ημερησίως)

4) Νέες υπολιπιδαιμικές θεραπείες

Θεραπείες βασιζόμενες σε RNA



LDL-χ

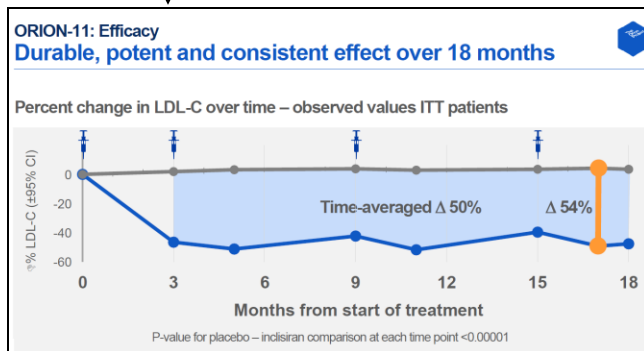
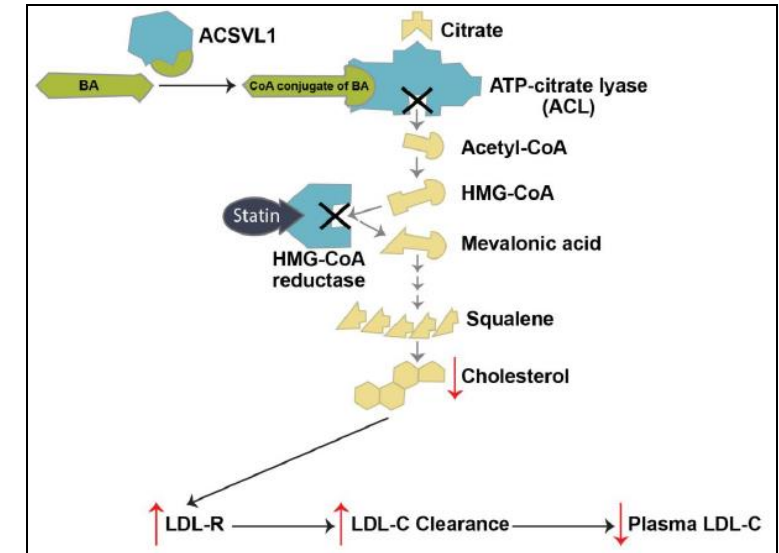
Lp(a)

Inclisiran
(↓LDL-χ 55%)

Pelacarsen
(↓Lp(a) 80%)

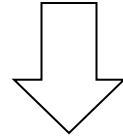
Olpasiran
(↓Lp(a) >95%)

Μπεμπεδοϊκό οξύ
(↓LDL-χολ 15-20%)



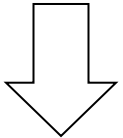
5) Ανεπιθύμητες ενέργειες στατινών

1) Μυοπάθεια (5%)



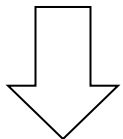
Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια

2) Αύξηση εμφάνισης ΣΔ (κατά 10%)



Ποτέ διακοπή στατίνης επί εμφάνισης ΣΔ

3) Ασυμπτωματική αύξηση τρανσαμινασών (1-3%)



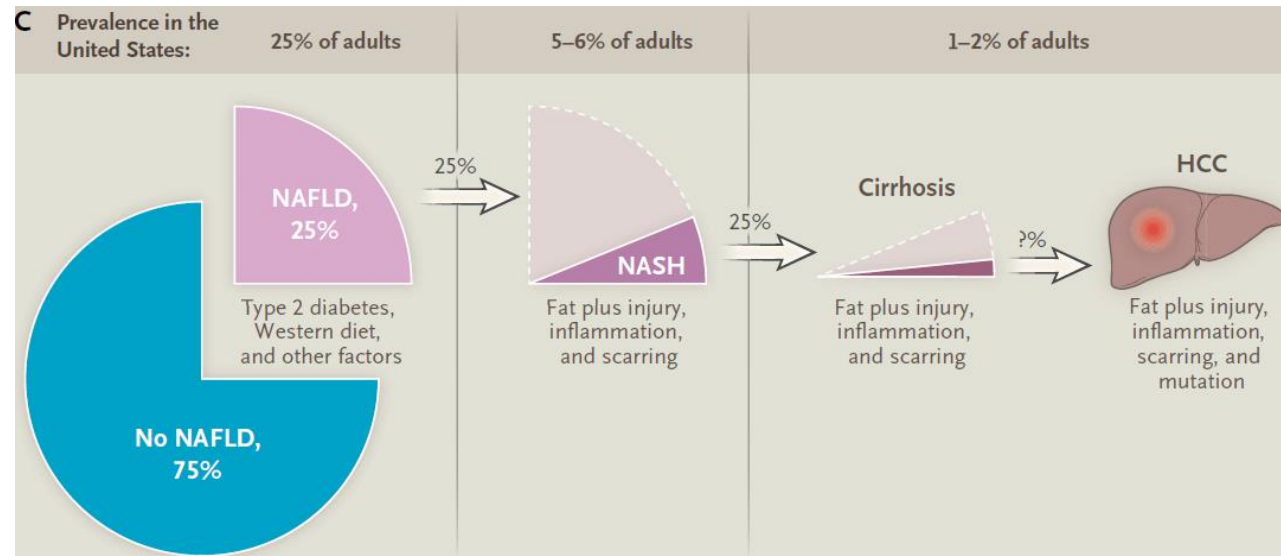
Σπάνιο αίτιο διακοπής αγωγής

(διακοπή εάν τρανσαμινάσες $> \times 3$ 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 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, gIHb $> 6\%$, παθ. gl νηστείας)**

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

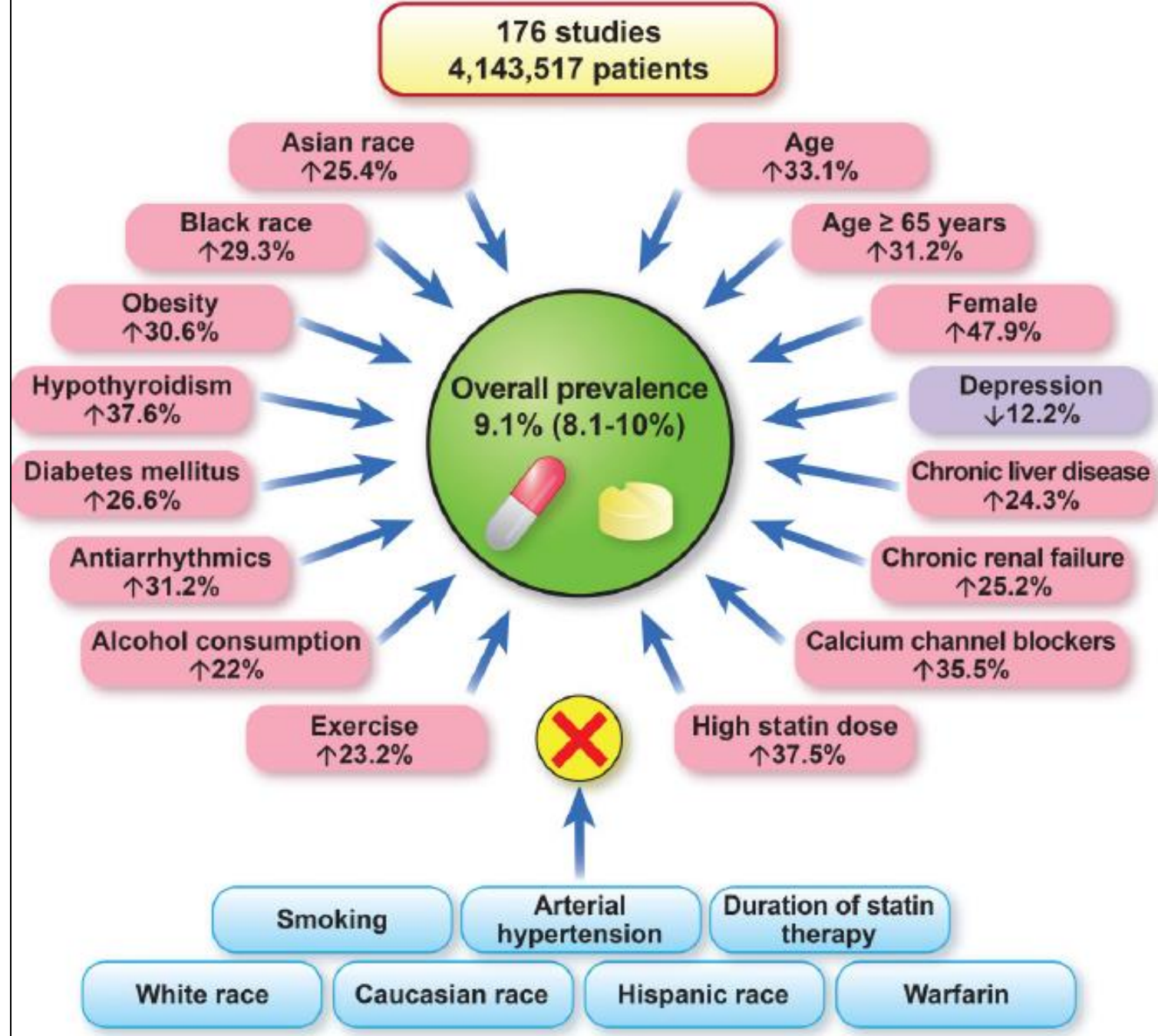
Event and Hazard Ratio	Placebo (n = 8901)	Rosuvastatin (n = 8901)	Difference	P-Value
New T2DM (All)	216 (2.4%)	270 (3.0%)	+54	.01
New T2DM (0 DM RF)	12 (0.2%)	12 (0.2%)	0	.99
New T2DM (≥ 1 DM RF)	204 (1.7%)	258 (2.1%)	+54	.01
HR (95% CI) 0 DM RF	—	0.99 (0.45, 2.21)	−1%	—
HR (95% CI) ≥ 1 DM RF	—	1.28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



Is Myopathy the Achilles' Heel of Statins?

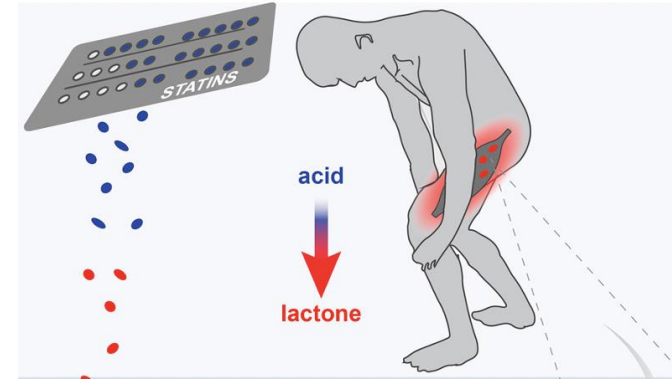
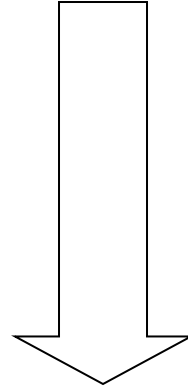
Differences Between the New Cholesterol Treatment Guidelines and Everyday Clinical Practice

Rallidis L. JACC 2014;63:2300-1



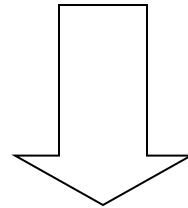
Bytici I. Eur Heart J 2022;00:1-16

Ποια η συχνότερη εκδήλωση μυοπάθειας;



Οι “μυαλγίες” με (συνήθως) φυσιολογικά επίπεδα CK

Ποια η σπανιότερη εκδήλωση μυοπάθειας;



Ραβδομύλυση

(~2/100.000 ασθενείς έτη, CK >10.000)

Πως εκδηλώνεται η μυοπάθεια (SAMS)

Table 1 Proposed statin myalgia clinical index score

Clinical symptoms—new or increased unexplained muscle symptoms	
Regional distribution/pattern	
Symmetric hip flexors/thigh aches	3
Symmetric calf aches	2
Symmetric upper proximal aches	2
Nonspecific asymmetric—intermittent	1
Temporal pattern	
Symptoms onset <4 wk	3
Symptoms onset 4–12 wk	2
Symptoms onset >12 wk	1
Dechallenge	
Improves on withdrawal—<2 wk	2
Improves on withdrawal—2–4 wk	1
Does not improve upon withdrawal—>4 wk	0
Challenge	
Same symptoms reoccur on rechallenge—<4 wk	3
Same symptoms reoccur on rechallenge—4–12 wk	1
Statin myalgia clinical index score (total points)	
Probable	9–11
Possible	7–8
Unlikely	<7

Μυϊκά άλγη

- **συμμετρικά**, κάτω άκρα, εγγύς
- **εμφάνιση <1 μήνα** από έναρξης αγωγής
- **ύφεση συμπτωμάτων <2 εβδομάδες** από διακοπή στατίνης
- σε επανέναρξη στατίνης **υποτροπή συμπτωμάτων <1 μήνα**

Προσοχή!

Ισοδύναμα «μυοπάθειας»

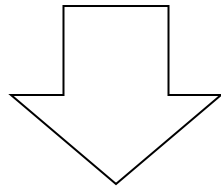
- **αδυναμία**
- **μυϊκές κράμπες** (ετερόπλευρες)

Bruckert E. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:403-14

Rallidis L. Int J Cardiol 2012;159:169-76

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**

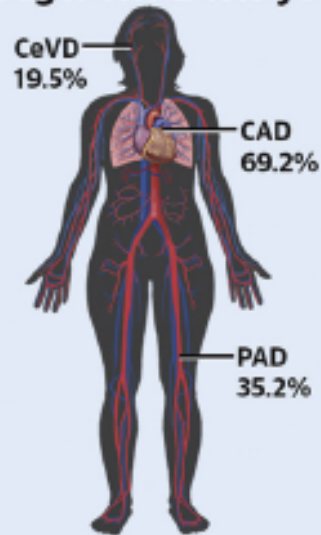


50% των ασθενών με ΚΑΝ δεν ελάμβαναν στατίνες!!

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

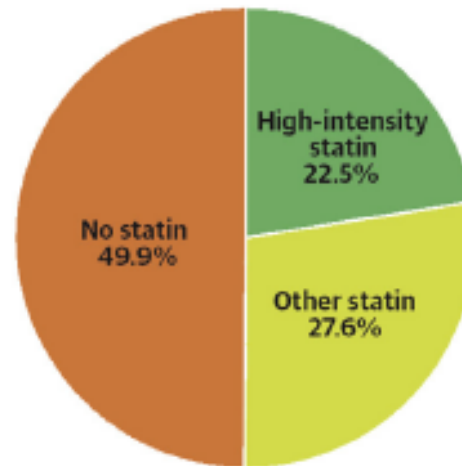
Statin usage on January 31, 2019
 ± 30 days

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

More likely

Less likely

Male Age
Age <45
CAD
T2DM
Hypertension
Cardiology visit

Female
Age ≥ 45
CeVD, PAD
 $\uparrow$ Charlson comorbidity

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 έχουμε στη διάθεσή μας το ενέσιμο inclisiran και το EPA**

