



ΔΗΜΟΚΡΕΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»

Νεότερα δεδομένα για την ασφάλεια στην ολοένα και επεκτεινόμενη χρήση των στατινών

**Σερίφ Λεβέντ
2013**

Επιβλέπων: Γεώργιος Κολιός, MD PhD
Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας, Δ.Π.Θ.

Κλινική φαρμακολογία και θεραπευτική

- Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες (47% των θανάτων-4 εκατ. στην Ευρώπη το 2012)
- Η αθηροσκλήρωση είναι κύρια βλάβη των αγγείων που οδηγεί στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου
- Η αθηροσκλήρωση είναι μια εξελισσόμενη κατάσταση
- Πρόωρη αθηροσκλήρωση μπορεί να εμφανιστεί λόγω
 - Αυξημένης LDL χοληστερόλης
 - Υπέρτασης
 - Διαβήτη
 - Καπνίσματος

European Cardiovascular Disease Statistics 2012

ΑΣΦΑΛΕΙΑ vs ΟΦΕΛΟΣ

- Οι στατίνες αποτελούν τα αποτελεσματικότερα και ευρύτερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα κατά της δυσλιπιδαιμίας
- Ασφάλεια έναντι οφέλους χορήγησης στατινών

Μεθοδολογία

- Αναζήτηση βιβλιογραφίας σε: PubMed, Scopus, Cochrane Database.
- **Keywords:** lipoproteins ; dyslipidemia ; statins ; HMG-CoA reductase inhibitors ; drug intreractions ; drug regimens ; efficacy ; side effects ; safety ; cytochrome p-450 ; pleiotropic effect ; guidelines for the management of dyslipidaemia ; atherogenic dyslipidaemia ; cardiovascular disease ; atherosclerosis.
- Ταξινόμηση σε: case reports, original articles, trials, reviews.

Εισαγωγή

- Μηχανισμός δράσης των στατινών
- Φαρμακοκινητικές ιδιότητες
- Κλινική χρήση
- Πλειοτροπικές δράσεις
- Ενδείξεις χορήγησης

Στατίνες

Οι στατίνες είναι δομικά ανάλογα του υποστρώματος HMG (3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού οξέος) του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση (υδροξυμεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου Α αναγωγάση)

Επιφέρουν:

- ❖ Αναστολή της de novo σύνθεσης χοληστερόλης και εξάντληση των ενδοκυττάρων αποθεμάτων της
- ❖ Αύξηση του αριθμού των ειδικών υποδοχέων της LDL στην επιφάνεια του κυττάρου

Ηπατοκύτταρο **Συστηματική κυκλοφορία**

Στατίνες

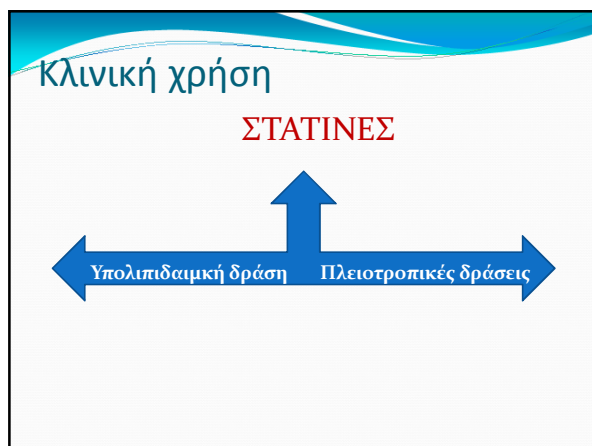
- Φυσικές στατίνες : Λοβαστατίνη
Σιμβαστατίνη
Πραβαστατίνη
- Συνθετικές στατίνες : Φλουβαστατίνη
Ατορβαστατίνη
Ροσουβαστατίνη

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες στατινών

Πίνακας 4. Φαρμακοκινητική των HMG-CoA αναστολέων της αναγωγάσης

Ιδιότητα	Ατορβαστατίνη	Σιμβαστατίνη	Λοβαστατίνη	Πραβαστατίνη	Φλουβαστατίνη	Ροσουβαστατίνη
Μείωση LDL %	38-54	28-48	29-48	19-40	17-33	52-63
Δοσολογία (mg/24ώρες)	10-80	10-80	10-40	10-40	20-80	10-40
Χρόνος ημίζωης (ώρες)	15-30	2,3	2,9	1,3-2,8	0,5-2,3	19
Βιοδιαθεσιμότητα (%)	12	5	5	18	19-29	20
Προστέικη σύνδεση (%)	80-90	94-98	>95	43-55	>99	88
Μεταβολισμός στο P450	3A4	3A4, 3A5	3A4	—	2C9	2C9
Διαλυτότητα	Λιπόφιλη	Λιπόφιλη	Λιπόφιλη	Υδροφιλή	Λιπόφιλη	Υδροφιλή
Μεταβολίτες	Ενεργής	Ενεργής	Ενεργής	Αδρανής	Αδρανής	Ενεργής
Απέκκριση δια σφαιρών	2	13	10	20	6	10
Απέκκριση δια κοπράνων	70	58	83	71	90	90

Corsini A, et al. Pharmacol Ther. 1999
White CM. J Clin Pharmacol. 2002



Πλειοτροπικές δράσεις

Η αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέως, το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο της χοληστερόλης, οδηγεί στη μείωση της σύνθεσης αρκετών μη στεροειδών ισοπρενοειδών μορίων τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες. Στο γεγονός αυτό αποδίδονται οι περισσότερες πλειοτροπικές δράσεις των στατινών.

- Λιπιδικοί μηχανισμοί
- Αναστέλλουν την ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης
↓ LDL-C ↑ LDL υποδοχέων
- Μη λιπιδικοί μηχανισμοί – Πλειοτροπικές δράσεις
- Βελτίωση λειτουργικότητας ενδοθηλίου
- Υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας
- Αντιοξειδωτική δράση
- Αντιφλεγμονώδεις δράσεις
- Αναστολή σχηματισμού θρόμβου
- Ελάττωση c- αντιδρώσας πρωτεΐνης

- Ένδειξεις χορήγησης στατινών**
- Σε όλους τους τύπους υπερλιπιδαιμιών με σκοπό την μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης (εκτός από την ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία όπου στερούνται LDL- υποδοχέων)
 - Χορηγούνται στην δευτερογενή πρόληψη (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)
 - Χορήγηση στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα υψηλού κινδύνου

Κύριο μέρος

- Συστήματα ταξινόμησης ασθενών με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Θεραπευτικοί στόχοι
- Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες
- Δεδομένα για πρόσφατα διαπιστωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Προσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος με βάση τα καινούρια δεδομένα

- Μετα-ανάλυση Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (14 μελέτες- 90,00 άτομα)
- Έδειξαν πως για κάθε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 1 mmol/L (40mg/dl) η πιθανότητα καρδιαγγειακού συμβάντος μειώνεται κατά 20%
- ? Επομένως το ερώτημα είναι: ποια είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης που θα επιδιώξουμε με τη χρήση στατινών επιτυγχάνοντας το θετικότερο αποτέλεσμα;

Baigent et al., Lancet.2005

Συστήματα αξιολόγησης

- Διαθέσιμα πολλά συστήματα αξιολόγησης του κινδύνου
 - Framingham
 - SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation - Συστηματική Εκτίμηση Στεφανιαίου Κινδύνου)
 - ASSING (Σκωτσέζικες κατευθυντήριες οδηγίες)
 - Q-Risk
 - PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study)
 - Σύστημα WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)
- Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης 2011 χρησιμοποιήθηκε το σύστημα αξιολόγησης του κινδύνου το **SCORE**
- ✓ Ο λόγος ήταν διότι περιλαμβάνει δεδομένα από μεγάλες ευρωπαϊκές ομάδες. Επίσης το σύστημα SCORE αξιολογεί τα φαινομενικά υγιή άτομα χωρίς ενδείξεις κλινικής ή προκλινικής πάθησης με βάση **“χάρτες κινδύνου”**

Conroy et al., European Heart Journal, 2003; ECS/EAS, 2011

SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation – Συστηματική Εκτίμηση Στεφανιαίου Κινδύνου)

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of total CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status

The chart is a grid with Systolic Blood Pressure (mmHg) on the y-axis (120, 130, 140, 160) and Cholesterol (mmol/L) on the x-axis (4, 5, 6, 7, 8). It is divided into Women and Men sections, each with Non-smoker and Smoker columns. The grid cells are color-coded by risk level: red (13% and over), orange (10% - 14%), yellow (7% - 9%), light green (3% - 6%), and dark green (≤ 2%).

SCORE Legend:

- 13% and over
- 10% - 14%
- 7% - 9%
- 3% - 6%
- ≤ 2%

Επίπεδα κινδύνου

- I. **Πολύ υψηλός κίνδυνος.** Τα άτομα με SCORE $\geq 10\%$
 - » τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο
 - » ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
 - » διαβήτη τύπου II
 - » διαβήτη τύπου I με βλάβη στα όργανα στόχους
 - » χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (μέτρια έως σοβαρή -GFR < 60ml/min/1.73m²)
- II. **Υψηλός κίνδυνος.** Τα άτομα με SCORE $\geq 5\%$ και < 10 %
 - » Τα άτομα με σοβαρούς παράγοντες κινδύνου (η οικογενής δυσλιπιδαιμία, βαριά υπέρταση)
- III. **Μέτριος κίνδυνος.** Τα άτομα με SCORE $\geq 1\%$ και < 5%.
 - » παχυσαρκία κεντρικού τύπου
 - » μειωμένη φυσική άσκηση
 - » χαμηλά επίπεδα των HDL-χοληστερόλης
 - » και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, της hs-CRP, της Lp(a), του ινωδογόνου, της ομοκυστεΐνης και ApoB
- IV. **Χαμηλός κίνδυνος.** Τα άτομα με SCORE < 1%

Θεραπευτικοί στόχοι

Τελικό αποτέλεσμα	Στατιστικό 1. DL-χοληστερόλης	100-155mg/dL	155-190mg/dL	≥190mg/dL	
SCORE % < 1%	Καμία παρέμβαση	Καμία παρέμβαση	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και έναρξη σμηνής εάν δεν γίνει επίτευξη στόχου
1-5 %	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και έναρξη σμηνής εάν δεν γίνει επίτευξη στόχου	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και έναρξη σμηνής εάν δεν γίνει επίτευξη στόχου	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και έναρξη σμηνής εάν δεν γίνει επίτευξη στόχου
5-10%	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και άμεση έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και άμεση έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και άμεση έναρξη σμηνής
10% και άνω	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και άμεση έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και άμεση έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και άμεση έναρξη σμηνής	Υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις και άμεση έναρξη σμηνής

ES/CEAS guidelines for the management of dyslipidaemia, 2011

Θεραπευτικοί στόχοι

Ομάδα κινδύνου	Θεραπευτικός στόχος
Πολύ υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος (ισοδύναμοι παράγοντες) ή SCORE $\geq 10\%$	LDL-χοληστερόλη < 70 mg/dL ή $\geq 50\%$ μείωση της LDL-χοληστερόλης <u>όταν η τιμή στόχος δεν μπορεί να επιτευχθεί</u>
Ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή SCORE $\geq 5\%$ και < 10 %	LDL-χοληστερόλη < 100 mg/dL
Μέτριος καρδιαγγειακός κίνδυνος ή SCORE > 1 % και $\leq 5\%$	LDL-χοληστερόλη < 115 mg/dL

ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemia, 2011

Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες

- Επιγαστραλγία, έμετοι
- Κεφαλαλγία, ζάλη
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- Θάμβος όρασης

Διαταραχές ηπατικών ενζύμων

- Η αύξηση επιπέδων των ενζύμων του ήπατος, συγκεκριμένα της οξαλοξικής τρανσαμινάσης (SGOT) και της πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης (SGPT) αποτελεί μια πολύ καλά γνωστή, δόσοεξαρτημένη και αναστρέψιμη ανεπιθύμητη ενέργεια Συχνότητα: 0,5-2 % (Gillett & Nortell, 2011)
- Οι ασθενείς που λάμβαναν χαμηλής δόσης στατίνες σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν υψηλότερη δόση παρουσίασαν σε μικρότερο ποσοστό διαταραχές της SGOT και SGPT, ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό (placebo) φάρμακο δεν παρουσίασαν σχεδόν καθόλου
Τα ποσοστά : 20-30/1000 ασθενείς, 1-2/1000 ασθενείς και 0,6/1000 ασθενείς αντίστοιχα (Law & Rudnicka, 2006 ; Brown, 2008)
- Τα επίπεδα της γ-γλουταμυλτρανσφεράση (γ-GT), της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και της χολερυθρίνης στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό (placebo) φάρμακο, χαμηλής και σύνθηρης δόσης στατίνες δεν μεταβάλλονται (Armitage, 2007 ; Argo et al., 2008 ; Gillett & Nortell, 2011)
- Οι στατίνες όταν χορηγούνται σε ασθενείς με διαταραγμένες τιμές ηπατικών ενζύμων επί εδάφους ηπατοπάθειας, όπως στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD), στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση ή στην ηπατίτιδα C δεν προκαλούν επιδείνωση της υπάρχουσας τρανσαμινασαιμίας (Argo et al., 2008 ; Tandra & Vuppalanchi, 2009 ; Musso et al., 2011)

Διαταραχές ηπατικών ενζύμων (II)

- Στους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που λάμβαναν αναστολείς της αναγωγής υπάρχει ιστολογική υποχώρηση της φλεγμονής αλλά χωρίς κάποια βελτίωση της ίνωσης (Argo et al., 2008)
- Η ανάλυση Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) έδειξε πως:
 - Η χορήγηση της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με επηρεασμένες τιμές (αυξημένες έως και τρεις φορές) των SGOT, SGPT και γ-GT μετά απο ζετή παρακολούθηση παρουσίαζαν μείωση -35%, -47% και -46% αντίστοιχα
 - Οι ασθενείς με τρανσαμινασαιμία που δεν έλαβαν ατορβαστατίνη παρουσίασαν περαιτέρω επιδείνωση των τιμών
 - Οι ασθενείς με τρανσαμινασαιμία που λάμβαναν ατορβαστατίνη παρουσίασαν κατά 68% μείωση του ποσοστού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, δηλαδή καλύτερη πρόληψη απο αυτούς με φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασαιμίας (Athyros et al., 2008)

Μυοπάθεια

- Η μυοπάθεια αποτελεί την πιο γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια Συχνότητα: 1-5 % (Thompson et al., 2003)
- Η πιθανότητα εμφάνισης αυξάνεται σε περίπτωση χρήσης υψηλής δόσης στατινών ή συγχρήγησης με άλλα φάρμακα (Wortmann, 2005)
- Επιβαρυντικοί παράγοντες: οι υπερήλικες, οι γυναίκες, ο αλκοολισμός, η νεφρική ανεπάρκεια, η ηπατική ανεπάρκεια, το οικογενειακό ιστορικό μυοπάθειας, σοβαρή ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη, πολυτραυματίες, η χειρουργική επέμβαση, η μετεγχειρητική περίοδος και η έντονη σωματική άσκηση (Thompson et al., 2003 ; Joy & Hegele, 2009 ; Chatzizisis et al., 2010)
- Οι ασθενείς που παρουσίαζαν την μετάλλαξη 521T>C του γονιδίου SLCo1B1 εκδήλωσαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μυοπάθεια (Link et al., 2008)

Μυοπάθεια (II)

- Οι ασθενείς με μειωμένα επίπεδα 25(OH)D ορού παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μυοπάθειας (Ahmed et al., 2009)
- Η ανεπάρκεια του συνενζύμου Q10 (CoQ10) έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας υποβοηθητικός για την εκδήλωση μυοπάθειας (Marcoff & Thomson., 2007)
- Η ραβδομυόλυση αποτελεί μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια χορήγησης στατινών. Εμφανίζεται κυρίως μετά την χορήγηση υψηλών δόσεων (Baigent et al., 2005)
- ⊗ Το 2011 ο US Food and Drug Administration (FDA) εξέδωσε προειδοποίηση (warning) για την μακροχρόνια χορήγηση πέραν των 12 μηνών της συμβαστατίνης σε δόση 80 mg

Ανάπτυξη διαβήτη

- ◆ Η θεραπεία με στατίνες σε διαβητικούς ασθενείς με ελεύθερο καρδιαγγειακό ιστορικό θεωρείται ισοδύναμο οφέλους για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων όσο και στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Kearney *et al.*, 2008)
- **Μετα-ανάλυση (13 μελέτες-91.140 άτομα-1994 έως 2009)**
- ◆ Από τους 255 ασθενείς που θα λάβουν στατίνη για 4 χρόνια, 1 θα εμφανίσει ΣΔ
- ◆ Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Μικρή υπερχη κατά την λήψη ροσουβαστατίνης)
- ◆ Για κάθε 1 περίπτωση ΣΔ, οι στατίνες προλαμβάνουν 5 θανατηφόρα ή μη EM & 5 ΑΕΕ ή επεμβάσεις (Sattar *et al.*, 2010)
- **Μετα-ανάλυση (32.752 άτομα-5 μελέτες-1996 έως 2011)**
- ◆ 12% αύξηση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδης διαβήτη σε ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη για διάστημα τουλάχιστον 4,9 έτη, με απόλυτη αύξηση δυο περιστατικών ανά 1000 άτομα ανά έτος μεταξύ ομάδας υψηλής και κανονικής χορηγούμενης δόσης στατίνης (μέση τιμή [SD: τυπική απόκλιση] 18.9 [5,2] έναντι 16.9 [5,7]) (Preiss *et al.*, 2011)

Ανάπτυξη διαβήτη (II)

- ⊗ Το Φεβρουάριο του 2012 ο US Food and Drug Administration (FDA) εξέδωσε προειδοποίηση (warning) για την χορήγηση των στατινών διότι μπορεί να αύξηση τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)
- Συμπερασματικά, υπάρχει μια μικρή πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη μετά από χορήγηση στατινών, η οποία είναι ακόμα μικρότερη σε επίπεδο απόλυτων αριθμών περιστατικών

Νοητικές διαταραχές

- ⊗ Ο FDA το 2012 εξέδωσε προειδοποίηση (warning) για τις στατίνες αναφέροντας πιθανό ενδεχόμενο εκδήλωσης νοητικών διαταραχών
- Δεν σχετίζονται
 - με την μορφή της στατίνης
 - με το χρονικό διάστημα από την έναρξη χορήγησης στατίνης (από την πρώτη μέρα έως και χρόνια αργότερα)
 - με το νοητικό επίπεδο του ασθενούς δηλαδή εάν πρόκειται για ασθενή με φυσιολογικές νοητικές λειτουργίες ή για ασθενή με κάποια μορφή άνοιας

US FDA, 2012

Ενδοκράνια αιμορραγία

- Μετα-ανάλυση Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: μια μικρή αλλά στατιστικά μη σημαντική αύξηση στον αριθμό των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αιμορραγικού τύπου σε ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλής δόσης στατίνες σε σχέση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με χαμηλή δόση στατινών (Baigent *et al.*, 2010)
- Η μελέτη Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL): οι ασθενείς που ελάμβαναν ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα είχαν πιθανότητα 2.1% έναντι των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό (placebo) φάρμακο, οι οποίοι είχαν πιθανότητα εκδήλωσης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 1.4% (p=0.002) (Amarenco *et al.*, 2007)

Ενδοκράνια αιμορραγία (II)

- Ο Hackam και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν πρόσφατα μια μελέτη σχετικά με την χορήγηση στατινών σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (N= 17,872) στην οποία αναφέρεται πως δεν βρέθηκε καμιά συσχέτιση ανάμεσα στην χορήγηση στατινών και στην εκδήλωση ενδοκρανιακής αιμορραγίας μετά από 4.2 έτη παρακολούθησης (Hackam *et al.*, 2012)

Καρκίνος

- Η μελέτη Prospective Study of Statins in the Elderly at Risk (PROSPER) του 2002 ανέφερε 25% αύξηση νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων στους ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη. Όμως η μετα-ανάλυση των αντίστοιχων μελετών δεν απέδειξε στατιστική σημαντικότητα της υπόθεσης αυτής (Shepherd *et al.*, 2002)
- Μια μετα-ανάλυση του 2007 που περιλάμβανε 23 κλινικές δοκιμές με 75,317 ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες που μελέτούσε την σχέση ανάμεσα στην μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης και των ανεπιθύμητων ενεργειών, αναφέρει πως υπάρχει μια στατιστικά σημαντική ($R^2 = 0.43$, $p = 0.003$) αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και στην εμφάνιση καρκίνου (Alsheikh & Karas, 2007)
- Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση Cholesterol Treatment Trialists δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην χορήγηση στατινών και ανάπτυξης καρκίνου ούτε στις μελέτες κανονικής έναντι υψηλής δόσης στατινών αλλά ούτε στις μελέτες χορήγησης στατινών και εικονικού (placebo) φαρμάκου (Baigent *et al.*, 2010)

Συμπεράσματα

- Με τη χρήση των στατινών παρατηρούμε ευθέως ανάλογη συσχέτιση της μείωσης της συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης με την μείωση στην συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αγγειακών επεισοδίων
- Μειώνοντας την συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης κατά 40 mg/dL επιτυγχάνουμε μείωση κατά 20% του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών αποφρακτικών αγγειακών επεισοδίων
- Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στον στόχο για την LDL χοληστερόλη ότι πρέπει σε ασθενείς υψηλού κινδύνου να είναι κάτω από 100 mg/dL, ή ακόμη και κάτω από 70 mg/dL, σε αυτούς με πολύ υψηλό κίνδυνο για καρδιοαγγειακά επεισόδια
- Το ερώτημα : το εάν με την επίτευξη των παραπάνω στόχων οι προσπάθειες για περαιτέρω μείωση της LDL χοληστερόλης μπορούν να χαλαρώσουν ;
- Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις να υποστηρίξουμε ότι η όλο και μεγαλύτερη μείωση της LDL χοληστερόλης ανεξάρτητα από τα επίπεδα που έχουν επιτευχθεί θα οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου για καρδιοαγγειακά επεισόδια

Συμπεράσματα (II)

- Συγκρίνοντας αυτό το όφελος με την αύξηση του κινδύνου παρενεργειών από την διαρκώς αυξανόμενη δοσολογία των στατινών πρέπει να πάρουμε υπ' όψιν μας την
 - = σχετικά μικρή συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας και τον συγκριτικά χαμηλό απόλυτο κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου διαβήτη, ραβδομυόλυσης και πιθανούς ενδοκρανιακές αιμορραγίας
- Τα στοιχεία της έρευνας ευνοούν την χορήγηση της μεγαλύτερης δυνατής δόσης που μπορεί να είναι ανεκτή από τον ασθενή για την μέγιστη προστασία από καρδιοαγγειακά επεισόδια
- ✗ Η επιθετική θεραπεία με στατίνες με στόχο την συνεχή μείωση της LDL χοληστερόλης παρέχει μεγαλύτερο όφελος από τα λιγότερο εντατικά θεραπευτικά σχήματα και στις περισσότερες περιπτώσεις η υιοθέτησή της στην συνολική θεραπευτική τακτική θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο ή με ήδη εγκατεστημένη αθηρωματική αγγειακή νόσο

