



Η θεραπευτική αξία της ατορβαστατίνης, σε σχέση με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, σε καρδιολογικούς ασθενείς

Καλαϊτζής Νικόλαος

Νοσηλεύτης T.E., MSc, Υγείας Μέλαθρον

DOI: 10.5281/zenodo.4061588

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανόμενης και της χοληστερόλης.

Σκοπός: Στην παρούσα μελέτη σκοπός ήταν η διερεύνηση της θεραπευτικής αξίας της ατορβαστατίνης σε σχέση με άλλες δραστικές ουσίες σε καρδιολογικούς ασθενείς και η διερεύνηση της κατάλληλης θεραπευτικής δόσης.

Υλικό και Μέθοδος: Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση στην οποία εντάχθηκαν 4 μελέτες. Η αναζήτηση των επιστημονικών άρθρων έγινε στη διεθνή βάση δεδομένων PUBMED και SCOPUS. Αναζητήθηκαν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, σε ασθενείς με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο οι οποίοι ελάμβαναν ατορβαστατίνη. Ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας της θεραπείας βασίστηκε στην καταγραφή ύπαρξης νέων επεισοδίων ή/και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Αποτελέσματα: Η χορήγηση ατορβαστατίνης 10mg έναντι χορήγησης πιταβαστατίνης σε δοσολογία 2mg παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα. Επίσης, η χορήγηση της ατορβαστατίνης σε δοσολογία 80mg ημερησίως παρουσιάζει μεγαλύτερη ασφάλεια και καλύτερα αποτελέσματα στην καταγραφή νέων επεισοδίων ή και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αντίθεση με την χορήγηση ατορβαστατίνης 10mg.

Συμπεράσματα: Από τα επιστημονικά άρθρα που βρέθηκαν και αναλύθηκαν η χορήγηση ατορβαστατίνης σε καρδιολογικούς ασθενείς έχει παρόμοια θεραπευτική αξία σε σχέση με άλλες δραστικές ουσίες. Η χορήγηση ατορβαστατίνης σε δοσολογία 80mg υπερτερεί έναντι της ατορβαστατίνης σε δοσολογία 10mg. Για να υπάρχει μεγαλύτερη σαφήνεια για την αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έναντι άλλων στατινών θα πρέπει να πραγματοποιηθούν σε μεγαλύτερο πληθυσμό και με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης.

Λέξεις Κλειδιά: Ατορβαστατίνη, θεραπεία, στεφανιαία νόσος.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Καλαϊτζής Νικόλαος, Πανόρμου 11, Τ.Κ.12242, Αιγάλεω, e-mail: nikoskalaitzis2@gmail.com

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklipiou" Journal

Volume 19, Issue 4 (October – December 2020)

REVIEW

The therapeutic value of atorvastatin, in relation to other therapeutic methods, in cardiological patients

Kalaitzis Nikolaos

RN, BSc, MSc, Ygeia Melathron

DOI: 10.5281/zenodo.4061588

ABSTRACT

Introduction: Atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the enzyme responsible for converting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzyme A to mevalonic acid, a precursor of sterols, including cholesterol.

Purpose: The purpose of this study was to investigate the therapeutic value of atorvastatin compared to other active substances in cardiological patients and to investigate the appropriate therapeutic dose.

Material and Method: A systematic review was carried out involving 4 studies. The search for scientific articles was made in the international database PUB-MED and SCOPUS. Double blind, randomized clinical trials were sought in patients with diagnosed coronary artery disease who received atorvastatin. Control of treatment efficacy was based on the recording of new episodes and / or other cardiovascular events.

Results: Administration of atorvastatin 10 mg versus 2 mg of pitavastatin is similar. Also, administration of atorvastatin at a dosage of 80 mg daily is safer and results in the recording of new episodes or other cardiovascular events as opposed to administration of atorvastatin 10 mg.

Conclusions: From the scientific articles found and analyzed the administration of atorvastatin to cardiac patients has similar therapeutic value compared to other active substances. Administration of atorvastatin at a dosage of 80 mg

predominates over atorvastatin at a dosage of 10 mg. To be more clear about the efficacy of atorvastatin in patients with coronary artery disease compared to other statins, they should be performed in a larger population and with a longer follow up time.

Keywords: Atorvastatin, treatment, coronary disease.

Corresponding Author: Nikolaos Kalaitzis, Panormou str. 11, Egaleo, e-mail: nikoskalaitzis2@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις ανεπτυγμένες χώρες τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου. Στην Ευρώπη πάνω από τέσσερα εκατομμύρια άνθρωποι αποβιώνουν κάθε χρόνο. Στην ηλικία των 65 ετών και άνω οι γυναίκες κατέχουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, ενώ αντιθέτως κάτω από τα 65 έτη οι άνδρες. Ανάμεσα στα καρδιαγγειακά νοσήματα, υψηλότερη θέση θνησιμότητας κατέχει η στεφανιαία νόσος, παρά τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών που έχουν επιτευχθεί.¹

Με τον όρο στεφανιαία νόσο χαρακτηρίζονται τα επεισόδια αναστρέψιμης, ασύγχρονης μυοκαρδιακής απαίτησης/παροχής, σχετιζόμενης με ισχαιμία ή υποξίας που συνήθως επάγονται από την άσκηση, συγκίνηση ή άλλη μορφή stress και είναι αναπαραγωγίμα, αλλά που μπορούν να συμβούν και αιφνίδια.²

Οι στατίνες αποτελούν ένα μέσο αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και έχουν μελετηθεί περισσότερο για την θεραπευτική τους δράση. Έχει αποδειχθεί ότι οι στατίνες μειώνουν σε μεγάλο βαθμό τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στη πρωτογενή και στη

δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στα δύο φύλα βάσει ερευνών που έχουν γίνει.^{3,4,5} Επίσης, έχει τεκμηριωθεί η επιβράδυνση της εξέλιξης και η προαγωγή υποχώρησης της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης.⁶ Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δραστηριότητα της HMG-Coa (3-υδροξυμεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμου A). Η ατορβαστατίνη, λοβοστατίνη, πιταβαστατίνη, φλουβοστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη και ροσουμβαστατίνη ανήκουν στη κατηγορία των στατινών.¹ Η ατορβαστατίνη είναι η δραστική ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο έναντι των άλλων στατινών.⁷

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου A σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανόμενης και της χοληστερόλης. Η ατορβαστατίνη συντέθηκε το 1985 και η ανάπτυξή της βασιζόταν

κυρίως σε μοριακές συγκρίσεις μεταβολιτών μυκήτων και άλλων συνθετικών αναστολέων.⁸

Η αναγωγή HMG-CoA επηρεάζει το στάδιο περιορισμού της ταχύτητας της σύνθεσης χοληστερόλης. Η μείωση της χοληστερόλης αίματος από την ατορβαστατίνη έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση των υποδοχέων LDL στις ηπατοκυτταρικές μεμβράνες του ήπατος και διέγερση της διάσπασης της LDL. Η απορρόφηση της ατορβαστατίνης γίνεται ταχέως μετά από χορήγηση από το στόμα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος εμφανίζονται εντός μίας έως δύο ωρών.⁹

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της θεραπευτικής αξίας της ατορβαστατίνης σε σχέση με άλλες στατίνες, σε ασθενείς με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο και της κατάλληλης θεραπευτικής δόσης της ατορβαστατίνης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την επίτευξη του σκοπού πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σύμφωνα με τις οδηγίες για τις Συστηματικές Ανασκοπήσεις (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses-PRISMA).

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων: PUBMED και SCOPUS. Οι μελέτες που αναζητήθηκαν ήταν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες έρευνες.

Κριτήρια ένταξης των ερευνών στη μελέτη:

Τα κριτήρια εισαγωγής στην ανασκόπηση βασίστηκαν στη μέθοδο PICO (Population, Intervention, Comparison-Control, Outcomes) και ήταν α) P-Population: ασθενείς με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο, β) I-Intervention: η χορήγηση ατορβαστατίνης γ) Comparison-Control: ασθενείς που έλαβαν άλλη στατίνη ή ατορβαστατίνη σε διαφορετική δοσολογία δ) O-Outcomes: καταγραφή ύπαρξης νέων επεισοδίων ή/και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ε) Χρονικό διάστημα δημοσίευσης: τελευταία δεκαετία (2008-2018), Γλώσσα γραφής: ελληνική ή αγγλική.

Τα ερευνητικά άρθρα για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση αναζητήθηκαν από 01/02/2018 έως 05/02/2018. Τα αποτελέσματα των άρθρων που βρέθηκαν έπειτα από αναζήτηση στη βάση κριτηρίων ήταν 298 (Διάγραμμα ροής 1). Έπειτα από ανάγνωση του τίτλου απορρίφθηκαν 172 άρθρα. Άρθρα που απορρίφθηκαν έπειτα από ανάγνωση της περίληψης ήταν 105. Έπειτα από ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου απορρίφθηκαν 15 άρθρα. Άρθρα που απορρίφθηκαν λόγω διπλοτυπίας ήταν 1.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση μελετήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα επιστημονικά άρθρα (Πίνακας 1). Στη μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση της ατορβαστατίνης 10mg έναντι της πιταβαστατίνης 2mg καταγράφηκαν παρόμοια αποτελέσματα ύπαρξης νέων επεισοδίων ή/και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Οι τρεις από τις τέσσερις μελέτες βασίστηκαν στη κλινική μελέτη The Treating to New Targets (TNT),¹⁰ η οποία δεν συμπεριελήφθη στην ανασκόπηση γιατί πραγματοποιήθηκε πριν το χρονικό διάστημα της αναζήτησης. Η μελέτη TNT ήταν μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία έγινε σύγκριση της ατορβαστατίνης 80mg έναντι της ατορβαστατίνης 10mg σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ο πληθυσμός της μελέτης TNT ήταν 10001 ασθενείς και ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 4,9 έτη. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν μέρος στην κλινική μελέτη ήταν άνδρες και γυναίκες ηλικίας 35-75 ετών με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο, έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, ιστορικό διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PSI) και LDL-C <130mg/dl. Πριν την τυχαιοποίηση οι ασθενείς διέκοψαν την αντιλιπιδαιμική αγωγή για τέσσερις εβδομάδες και στη συνέχεια έλαβαν ατορβαστατίνη 10mg για οκτώ εβδομάδες. Στη συνέχεια, τυχαία κατανεμήθηκαν σε

ομάδες. Έγιναν λήψη ζωτικών σημείων, εργαστηριακές εξετάσεις, καταγραφή ανεπιθύμητων παρενεργειών των ασθενών και συλλογή πληροφοριών για τα φάρμακα για τον πρώτο χρόνο, τη δωδέκατη εβδομάδα, τον έκτο μήνα, τον ένατο και τον δωδέκατο μήνα και για τα επόμενα χρόνια κάθε έξι μήνες. Η αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης 80mg ελέγχθηκε κατά κύριο λόγο με την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ως μείζων καρδιαγγειακό επεισόδιο ορίστηκε ο θάνατος από στεφανιαία νόσο, το μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ανάνηψη μετά από καρδιοαναπνευστική ανακοπή θανατηφόρο ή όχι ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η υπεροχή της θεραπευτικής αξίας της ατορβαστατίνης 80mg έναντι της ατορβαστατίνης 10mg υποστηρίζεται και στις τρεις μελέτες.

Οι Colleen et al.,¹¹ σε επέκταση της κλινικής μελέτης (post hoc) TNT,¹⁰ διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης 80mg έναντι 10mg σε ασθενείς με προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Από τους 10001 ασθενείς οι 5407 ασθενείς με προηγούμενη PCI τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (n=2688) έλαβε ατορβαστατίνη 80mg και η δεύτερη ομάδα (n=2719) έλαβε ατορβαστατίνη 10mg.

Η αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης ελέγχθηκε με τη συχνότητα εμφάνισης

συγκεκριμένων καταστάσεων. Το κύριο κριτήριο ήταν η εμφάνιση ενός σοβαρού καρδιαγγειακού επεισοδίου. Σε όσους έλαβαν ατορβαστατίνη 80mg εμφανίστηκαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε αντίθεση με όσους ασθενείς έλαβαν ατορβαστατίνη 10mg (8,6% έναντι 10,6%, $p=0.008$). Δευτερεύον κριτήριο ήταν οι ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG). Οι ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη 80mg υποβλήθηκαν λιγότερο συχνά σε CABG συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν ατορβαστατίνη 10mg (17,3% έναντι 22,9%, $p=0,0001$). Στους ασθενείς που έλαβαν 80mg ατορβαστατίνη η LDL μειώθηκε κατά 51% ενώ στους ασθενείς με 10mg ατορβαστατίνη η LDL μειώθηκε κατά 38%. Η μελέτη κατέληξε στο ότι η εντατική θεραπεία μείωσης λιπιδίων με χορήγηση 80mg ατορβαστατίνης ημερησίως σε ασθενείς με PCI παρέχει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τη χορήγηση 10mg ατορβαστατίνης την ημέρα. Ωστόσο, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αυξημένων επιπέδων αμινοτρανσφεράσης.

Οι Bangalore et al.,¹² σε επέκταση της κλινικής μελέτης (post hoc) TNT,¹⁰ διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της εντατικής μείωσης των λιπιδίων σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ως ανθεκτική υπέρταση όρισαν την αρτηριακή πίεση $>140\text{mmHg}$ υπό αγωγή

με τρεις αντιυπερτασικούς παράγοντες ή αρτηριακή πίεση $<140\text{mmHg}$ υπό αγωγή με τέσσερις αντιυπερτασικούς παράγοντες και άνω. Από τους 10001 ασθενείς, οι 1112 είχαν ανθεκτική υπέρταση. Οι 553 ασθενείς έλαβαν ατορβαστατίνη 80mg και οι 559 έλαβαν ατορβαστατίνη 10mg. Πριν από την τυχαιοποίηση των ομάδων στην κλινική μελέτη έγινε λήψη αρτηριακής πίεσης στις οκτώ εβδομάδες, στις τέσσερις και στις 2 εβδομάδες. Στην ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80mg υπήρχε σημαντική μείωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 30% σε σχέση με την ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 10mg (14,5% έναντι 19,9%, $P = 0,01$). Στην ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80mg σημειώθηκε μείωση κατά 45% σε σχέση με την ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 10mg (3,4% έναντι 6,1%, $p=0,0361$). Στα δευτερογενή αποτελέσματα η ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80mg καταγράφηκε μείωση κινδύνου κατά 33% σ' ένα μεγάλο στεφανιαίο επεισόδιο (11,2% έναντι 15,9%, $p=0,00167$), κατά 23% μείωση καταγράφηκε σε οποιοδήποτε στεφανιαίο επεισόδιο (34,4% έναντι 42,2%, $p=0,0077$) και κατά 17% μείωση σε οποιοδήποτε καρδιαγγειακό επεισόδιο (43,9% έναντι 50,3%, $p=0,0353$) σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 10mg. Επιπλέον, στην ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80mg υπήρξε μείωση κινδύνου θνησιμότητας όλων των

αιτιών κατά 32% (7,8% έναντι 11,1%, $p=0,0533$).

Ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 10mg και στην ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80mg καταγράφηκε σημαντική μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας, καθώς επίσης και μια τάση μείωσης της θνησιμότητας σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην αντιυπερτασική αγωγή στην ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80mg. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η χορήγηση ατορβαστατίνης σε δοσολογία 80mg υπερέχει της ατορβαστατίνης σε δοσολογία 10mg επειδή υπήρξε μείωση στη καταγραφή ύπαρξης νέων επεισοδίων ή/και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Οι Bangalore et al.,¹³ σε επέκταση της κλινικής μελέτης (post hoc) TNT,¹⁰ διερεύνησαν την μεταβλητότητα της τιμής της LDL-C σε κάθε μέτρηση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Από τους 10001 ασθενείς, οι 9572 ασθενείς με μία τουλάχιστον μέτρηση λιπιδίων συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η χορήγηση ατορβαστατίνης 80mg συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της μέσης, της μέγιστης και της ελάχιστης τιμής της LDL-C σε σύγκριση με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 10mg. Επιπλέον, η χορήγηση ατορβαστατίνης 80mg συσχετίστηκε με χαμηλότερη μεταβλητότητα της LDL-C σε αντίθεση με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 10mg.

Η μελέτη TNT¹³ έδειξε αύξηση κινδύνου οποιουδήποτε στεφανιαίου γεγονότος κατά 13% για κάθε 1 τυπική απόκλιση (standard deviation - SD) αύξηση της LDL-C ($p < 0,0001$). Τα ίδια αποτελέσματα παρουσιάζει και η μέση διαδοχική μεταβλητότητα (ASV) για τον κίνδυνο οποιουδήποτε στεφανιαίου γεγονότος. Βάση της μελέτης για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό γεγονός υπάρχει αύξηση 1 -SD της LDL-C 8% ($p < 0,0001$). 1-SD του ASV της LDL-C αύξηση 17% σε συσχέτιση με το θάνατο ($p < 0,0001$). Για κάθε 1-SD του ASV της LDL-C σε συσχέτιση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου υπάρχει αύξηση 14% σε μη προσαρμοσμένο μοντέλο ($p=0,0002$) και 10% ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της θεραπείας, επιτυγχάνοντας τα επίπεδα της LDL-C στο προσαρμοσμένο μοντέλο ($p=0,13$). Για κάθε 1-SD του ASV της LDL-C στο μη προσαρμοσμένο μοντέλο υπάρχει αύξηση 13% ($p=0,02$) και ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της θεραπείας αύξηση 17% ($p=0,04$).

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε τον Οκτώβριο 2013,¹⁴ έγινε σύγκριση της ατορβαστατίνης 10mg με την πιταβαστατίνη 2mg σε ασθενείς που ανήκαν στη κίτρινη φυλή. Σκοπός ήταν η σύγκριση ανάμεσα στις δυο στατίνες αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα που παρουσιάζουν. Ο πληθυσμός της έρευνας ($n=251$) περιελάβανε άνδρες και γυναίκες ηλικίας είκοσι ετών και

άνω με υπερχοληστερολαιμία με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με LDL-C υψηλότερη από 100 mg/dl σε νηστεία. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν ανάμεσα σε 6 ιατρικά κέντρα της Ταιβάν. Έπειτα από τέσσερις εβδομάδες ειδικής διατροφής οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην έρευνα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η χορήγηση στατινών και φιμπρατών διακόπηκε κατά την περίοδο εισαγωγής στο πρόγραμμα για την εξάλειψη των επιδράσεων. Κατά την διάρκεια διεξαγωγής της κλινικής μελέτης απαγορεύτηκε η παράλληλη χορήγηση φιμπρατών, άλλων στατινών, η προμυοκόλη και η κυκλοσπορίνη. Επίσης, δεν έγιναν αλλαγές στους τύπους ή στις δόσεις φαρμάκων μείωσης λιπιδίων, στους τύπους ή στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υπέρτασης ή του διαβήτη. Οι μόνες αλλαγές που έγιναν ήταν στον τρόπο ζωής των ασθενών, στην άσκηση και στη διατροφή. Κατά την περίοδο διεξαγωγής της κλινικής μελέτης έγινε αιματολογικός έλεγχος την τέταρτη εβδομάδα και την δωδέκατη εβδομάδα. Έγινε εκτίμηση της πρωταρχικής μεταβλητής αποτελεσματικότητας στην επίδραση ελάττωσης της LDL-C, καθώς επίσης και στη δευτερεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας λιπιδίων (στις 4 και στις 12 εβδομάδες) και μη λιπιδίων (στις 4 εβδομάδες), όπως είναι η χοληστερόλη

λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C), τριγλυκερίδια (TG), μη HDL-C, απολιποπρωτεΐνη A1 (Apo A1) και απολιποπρωτεΐνη B (Apo B) και γλυκόζη πλάσματος σε νηστεία, ινσουλίνη νηστείας, κακώς ελεγχόμενος διαβήτης (HbA1c), ελεύθερο λιπαρό οξύ, συμμετρική διμεθυλαργινίνη (ADMA), και τις παραμέτρους αξιολόγησης ομοιοστατικού μοντέλου αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μεταβολή επί τοις εκατό από την αρχική τιμή LDL-C μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν ποσοστιαίες μεταβολές από τις τιμές αναφοράς σε TC, TG και HDL-C. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε από τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων και μη φυσιολογικών εργαστηριακών δεδομένων. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανάμεσα στην ατορβαστατίνη 10mg και της πιταβαστατίνης 2mg ήταν παρόμοια στη καταγραφή ύπαρξης νέων επεισοδίων ή/και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δεν προέκυψε καμία σοβαρή παρενέργεια από τη χορήγηση της ατορβαστατίνης 10mg ή της πιταβαστατίνης 2mg σε καμία από τις δύο ομάδες. Δεν υπήρξε υπεροχή αλλά ούτε και μειονεξία της ατορβαστατίνης 10mg έναντι της πιταβαστατίνης 2mg.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση σκοπός ήταν να διερευνηθεί η θεραπευτική αξία της ατορβαστατίνης, σε σύγκριση με άλλες δραστικές ουσίες, σε ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Επίσης, διερευνήθηκε η βέλτιστη θεραπευτική δοσολογία της ατορβαστατίνης στους συγκεκριμένους ασθενείς. Αναζητήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που έλαβαν ατορβαστατίνη και με ομάδα ελέγχου ασθενείς που έλαβαν διαφορετική στατίνη ή την ίδια σε διαφορετική δοσολογία.

Στη κλινική μελέτη που διεξήχθη σε έξι ιατρικά κέντρα της Ταιβάν ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος ήταν αρκετά μικρός (n=251), καθώς επίσης και ο μέσος χρόνος παρακολούθησης που ήταν 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα δεν μπορούν να είναι αξιοποιήσιμα στην κλινική πρακτική λόγω του μεγέθους του δείγματος και του χρονικού περιθωρίου. Αυτό επισημαίνεται και από τους συγγραφείς της μελέτης και συστήνουν στο μέλλον να γίνουν νέες μελέτες που να καλύπτουν τα υπάρχον κενά της παρούσας έρευνας. Ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι η κλινική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς της κίτρινης φυλής, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα επιστημονικά άρθρα που βρέθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Επίσης, ο

πληθυσμός της μελέτης ήταν ηλικίας είκοσι ετών και άνω καλύπτοντας με αυτό τον τρόπο το μέγιστο δυνατό ηλικιακό εύρος.

Στα τρία από τα τέσσερα επιστημονικά άρθρα που μελετήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν βασίστηκαν στη μελέτη TNT. Στη μελέτη TNT ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος ήταν μεγάλος (n=10001), το ίδιο και ο μέσος χρόνος παρακολούθησης της κλινικής μελέτης (4,9 έτη), γεγονός που επιτρέπει να εξαχθούν ασφαλείς ενδείξεις για τη κατάλληλη δοσολογία ατορβαστατίνης και την εφαρμογή της στη κλινική πρακτική. Οι τρεις μελέτες που βασίστηκαν στη κλινική μελέτη TNT, αναλύουν η κάθε μία ξεχωριστά διαφορετικά μέρη από τη μελέτη TNT, καταλήγοντας και οι τρεις στο συμπέρασμα πως η χορήγηση ατορβαστατίνης με εντατική θεραπεία καταγράφει καλύτερα αποτέλεσμα. Τα κριτήρια καταγραφής νέων επεισοδίων των μελετών αποδίδουν με σαφήνεια την αποτελεσματικότητα χορήγησης και την θεραπευτική αξία της ατορβαστατίνης σε δοσολογία 80mg. Στη κλινική μελέτη TNT ο πληθυσμός των αντρών που συμμετείχαν ήταν κυρίως καυκάσιοι, επομένως τα αποτελέσματα σε άντρες άλλων φυλών μπορεί να διαφοροποιούνται και η χορήγηση ατορβαστατίνης σε δοσολογία 80mg να είχε διαφορετικές επιδράσεις. Στη μελέτη TNT βλέπουμε ότι έχουν γίνει αναλύσεις πολλά έτη μετά την αρχική δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων, εξάγοντας καινούργια

στοιχεία για την αποτελεσματικότερη χορήγηση ατορβαστατίνης ανάμεσα στην ατορβαστατίνη 80mg και στην ατορβαστατίνη 10mg σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Οι Cheuk-Man et al.,¹⁵ στη μελέτη τους καταλήγουν ότι η θεραπεία με υψηλή δόση ατορβαστατίνης (80 mg ημερησίως) υπερέχει στη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με λιγότερο εντατικά σχήματα, όπως η ατορβαστατίνη 10mg ημερησίως ή πραβαστατίνη 40 mg ημερησίως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Τόσο από τη μελέτη των Cheuk-Man et al.,¹⁵ αλλά και από την παρούσα εργασία συμπεραίνεται ότι η εντατική θεραπεία ατορβαστατίνης επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η χορήγηση ατορβαστατίνης σε δοσολογία 80mg είναι πιο αποτελεσματική σε αντίθεση με την χορήγηση ατορβαστατίνης σε δοσολογία 10mg για τη θεραπεία και πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Η χορήγηση ατορβαστατίνης 10mg δεν υπερτερεί, αλλά ούτε μειονεκτεί έναντι της χορήγησης πιταβαστατίνης 2mg. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν είναι εφαρμόσιμα όμως στην κλινική πρακτική καθώς το μέγεθος του πληθυσμού και το χρονικό περιθώριο διεξαγωγής της μελέτης είναι αρκετά μικρά.

Προτείνεται μελλοντική διεξαγωγή διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες θα λάβει μέρος μεγαλύτερος αριθμός πληθυσμού με στεφανιαία νόσο και θα ελεγχτεί η υπεροχή της ατορβαστατίνης.

Στο μέλλον χρήσιμη θα ήταν η διεξαγωγή κλινικών μελετών και με διαφορετικές δοσολογίες χορήγησης ατορβαστατίνης σε ανάλογα μεγέθη πληθυσμού και χρονικής διάρκειας.

Χρήσιμη θα ήταν η διερεύνηση της θεραπευτικής αξίας της ατορβαστατίνης σε διαφορετική δοσολογία και σε πληθυσμούς άλλων φυλών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

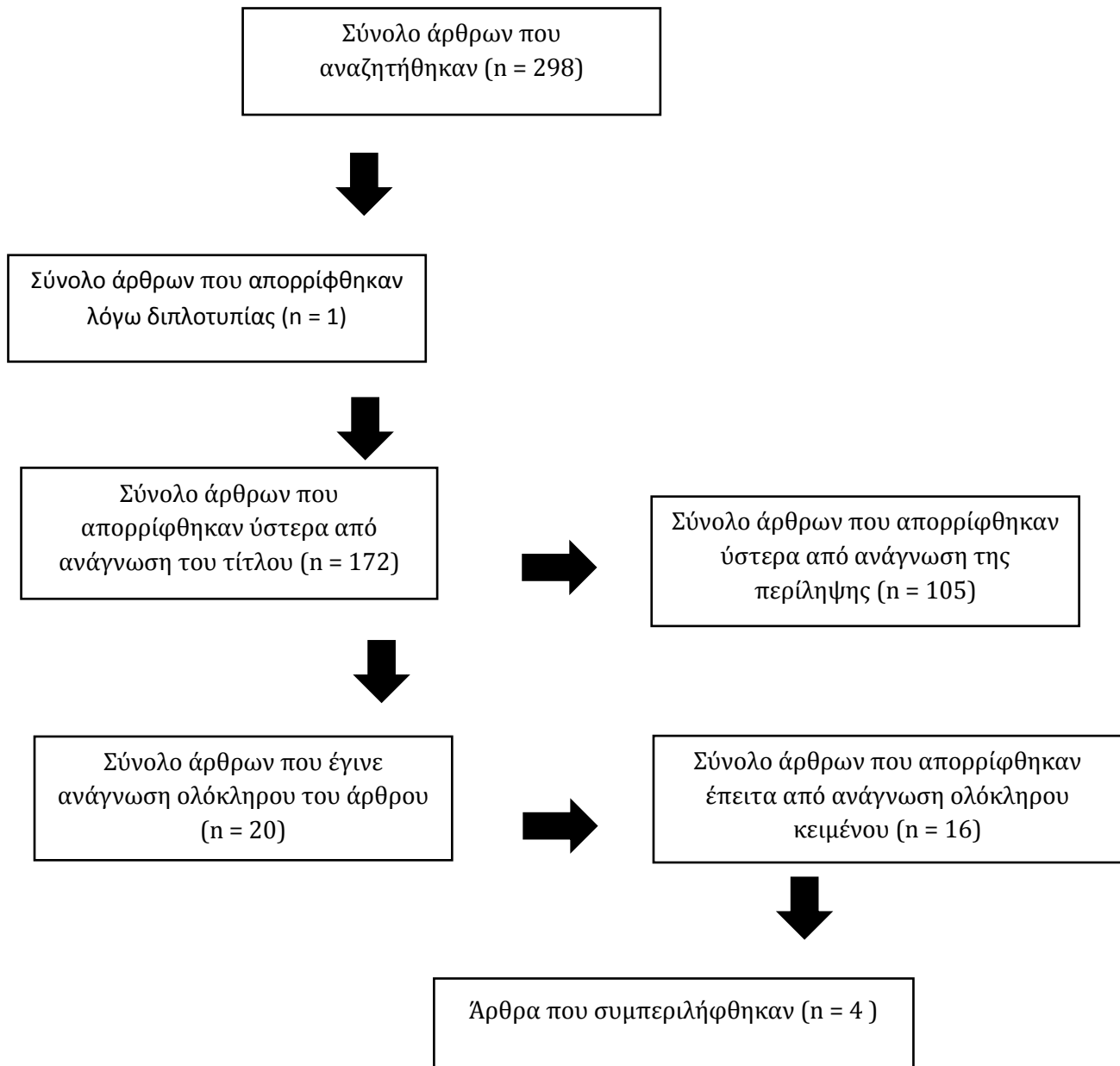
1. Catapano L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M., Drexel H., et al., 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*, 27/08/2016, 37(39), σσ.2999-3058.
2. Rydén L., Anker J., Berne D., Cosentino, C., Danchin, F., Luis, J., ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio.

-
- European Heart Journal, 14/10/2013, 34(39), σσ. 3035–3087.
3. Blackwell C., Emberson L., Holland J., Reith L., Bhala C., Peto, N. et al., Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*, 13/11/2010, 376(9753), σσ. 1670-1681.
 4. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E., et al., The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 11/08/2012, 380(9841), σσ. 581-90.
 5. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., Emberson J., Blackwell L., Mihaylova B., et al., Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet*, 11/04/2015, 379(9753), σσ. 1397-405.
 6. LaRosa J., He J., & Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 22/12/1999, 282(24), σσ. 2340-6.
 7. King, S., The Best Selling Drugs of All Time; Humira Joins The Elite, online, 2013, Forbes, 07 11, 2018, <https://www.forbes.com/sites/simonking/2013/01/28/the-best-selling-drugs-of-all-time-humira-joins-the-elite/#66287f8e5110>.
 8. Ανώνυμος, Ατορβαστατίνη -δραστική ουσία-γενικές πληροφορίες, online, 2018, Γαληνός, 05 05, 2018, <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/atorvastatin>
 9. Tomislav M., Atorvastatin Uses, Interactions & Side Effects,online, 2015, NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES, 05 26, 2018, <https://www.news-medical.net/health/What-is-Lipitor.aspx>
 10. McIver, L. A., & Siddique, M. S., Atorvastatin, online,2017, National Center for Biotechnology Information, 04 20, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/#article-55.s1>
 11. Waters D. D., Gyuton, J. R., Herrington D. M., McGowan M. P., Wenger N. K., & Shear, C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *JACC*, 15/01/2004, 93(2), σσ. 154–158.
-



12. Bangalore S., Fayyad R., Laskey R., DeMicco D., Deedwania P., Kostis B., et al., F. H. Lipid lowering in patients with treatment-resistant hypertension: an analysis from the Treating to New Targets (TNT) trial. *European Heart Journal*, 29/08/2014, 35(27), σσ. 1801–1808.
13. Bangalore S., Breazna A., DeMicco D. A., Wun C.-C., & Messerli, F. H. Visit-to-Visit Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability and Risk of Cardiovascular Outcomes. *JACC*, 17/02/2015, 65(15), σσ. 1539-48.
14. Ping-Yen L., Liang-Yu L., Hung-Ju L., Chien-Hsun H., Yi-Ren H., Hung-I Y., et al., Pitavastatin and Atorvastatin Double-Blind Randomized Comparative Study among High-Risk Patients, Including Those with Type 2 Diabetes Mellitus, in Taiwan (PAPAGOT Study). *PLOS ONE*, 01/10/2013, 8(10).
15. Cheuk-Man Y., Qing Z., Lam L., Hong L., Shun-Ling K., Chan W., et al., Comparison of intensive and low-dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intimal-medial thickness in patients with coronary heart disease. *Heart*, 19/02/2007, 93(8), σσ. 933–939.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



Διάγραμμα ροής 1: Απεικόνιση των βημάτων της συστηματικής ανασκόπησης.

Πίνακας 1: Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης

Ερευνητές	Έτος δημοσίευσης, Χώρα διεξαγωγής	Μελετώμενος πληθυσμός	Ερευνητικό αντικείμενο	Αποτελέσματα
Colleen Johnson et al.	2008 Διακρατικό	Ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και με προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (n=5407)	Σύγκριση ατορβαστατίνης 80mg έναντι ατορβαστατίνης 10mg	Υπεροχή ατορβαστατίνης 80mg
Ping-Yen et al.	2013 Ταϊβάν	Ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (n=251)	Σύγκριση της ατορβαστατίνης 10mg με την πιταβαστατίνη 2mg	Παρόμοια αποτελέσματα στις δύο στατίνες
Sripal Bangalore et al.	2014 Διακρατικό	Ασθενείς με ΣΝ και αρτηριακή υπέρταση (n= 1112)	Σύγκριση ατορβαστατίνης 80mg με την ατορβαστατίνη 10mg	Υπεροχή ατορβαστατίνης 80mg
Sripal Bangalore et al.	2015 Διακρατικό	Ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και με LDL-C <130mg/dl (n= 9572)	Σύγκριση ατορβαστατίνης 80mg έναντι ατορβαστατίνης 10mg	Υπεροχή ατορβαστατίνης 80mg