

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Αντιμετώπιση του Ηλικιωμένου Ασθενή με Υπερλιπιδαιμία – Σύγχρονοι Προβληματισμοί

ΚΑΛΛΙΠΡΟΗ Ι. ΚΑΛΑΝΤΖΗ, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ Ι. ΜΗΛΙΩΝΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ

Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου:  
Υπερλιπιδαιμία,  
ηλικιωμένοι.Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
17 Οκτωβρίου 2005·  
Ημερ. αποδοχής:  
17 Ιανουαρίου 2006Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Χαράλαμπος  
ΜηλιώνηςΤομέας Παθολογίας  
Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων,  
Τ.Κ. 451 10, Ιωάννινα  
e-mail:  
[hmilioni@cc.uoi.gr](mailto:hmilioni@cc.uoi.gr)

**Τ**α άτομα άνω των 65 ετών αποτελούν ένα συνεχώς αυξανόμενο τμήμα του πληθυσμού. Εκτιμάται ότι τα άτομα αυτά απαρτίζουν το 20 % του πληθυσμού στην Ευρώπη και περίπου το 14% του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ).<sup>1,2</sup> Υπολογίζεται ότι το 2050 τα άτομα ηλικίας άνω των 80 θα αντιπροσωπεύουν περίπου το 25% των ηλικιωμένων και το 5% του πληθυσμού της Αμερικής.<sup>2</sup> Στην Ελλάδα, τα άτομα άνω των 70 ετών αποτελούν το 11,5% του γενικού πληθυσμού.<sup>3</sup>

Οι επιπτώσεις του αυξανόμενου αριθμού των ηλικιωμένων στα δημόσια συστήματα υγείας είναι ιδιαίτερα σημαντικές.<sup>4,5</sup>

**Καρδιαγγειακή νόσος στους ηλικιωμένους**

Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για σημαντικό μέρος της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ηλικιωμένων (ατόμων άνω των 65 ετών).<sup>4</sup> Πράγματι, περίπου 85% των ατόμων που πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο (ΣΝ) είναι 65 ετών ή μεγαλύτεροι.<sup>6</sup> Παρόμοια, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αφορούν κυρίως τους ηλικιωμένους.<sup>7</sup> Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων είναι περισσότερο σοβαρή και εκτεταμένη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.<sup>8,9</sup> Στην ηλικία των 65, η ΣΝ είναι περισσότερο συχνή στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Αντίθετα, στην

ηλικία των 80, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής ΣΝ είναι σχεδόν ισοδύναμη στους άνδρες και στις γυναίκες.<sup>10</sup>

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της ΣΝ, μόνο 10-20% των ατόμων άνω των 65 ετών έχουν κλινικά τεκμηριωμένη ΣΝ. Οι μηχανισμοί που διέπουν αυτή την ασυμφωνία μεταξύ ανατομικής και κλινικής εκδήλωσης της ΣΝ στους ηλικιωμένους δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Στους παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν συμπεριλαμβάνονται: (i) η έλλειψη συγκεκριμένων δεδομένων σχετικά με τη ΣΝ στους ηλικιωμένους (ii) η λανθασμένη διάγνωση της νόσου, (iii) η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης «σιωπηλής νόσου», (iv) η μειωμένη φυσική άσκηση και (v) η μη τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου στους ηλικιωμένους.<sup>1</sup>

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι πολυ-παραγοντικής αιτιολογίας και το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η δυσλιπιδαιμία είναι οι κυριότεροι καλά τεκμηριωμένοι τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου.<sup>11</sup>

Η αύξηση της ηλικίας αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Ο βαθμός στον οποίο η ηλικία αντικατοπτρίζει τη διάρκεια έκθεσης σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου παραμένει θέμα συζήτησης και επιχειρηματολογίας.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου τεί-

νουν να αυξάνονται με την ηλικία.<sup>12</sup> Πρέπει να τονισθεί ότι ο σχετικός κίνδυνος δεν αποδίδει την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου που σχετίζεται με την αυξημένη ολική χοληστερόλη (TC) στους ηλικιωμένους διότι δεν λαμβάνει υπόψη την υψηλή επίπτωση ΣΝ σε αυτή την ηλικία. Αντίθετα ο αποδιδόμενος κίνδυνος (AR, απόλυτος κίνδυνος ατόμων με αυξημένη TC – απόλυτος κίνδυνος ατόμων με μειωμένη TC) αναδεικνύει τη συμβολή της αυξημένης TC στον απόλυτο κίνδυνο μιας ηλικιακής ομάδας). Μελέτες παρέμβασης επισημαίνουν ότι τροποποιώντας τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μειώνεται η επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Πράγματι, η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στους ηλικιωμένους και ειδικότερα σε εκείνους που έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.<sup>13</sup> Ωστόσο, ο αριθμός των μελετών παρέμβασης στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένος (πίνακας 1).

## Η δυσλιπιδαιμία ως τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου στους ηλικιωμένους

### Ολική χοληστερόλη

Η σχέση μεταξύ της δυσλιπιδαιμίας και της εμφάνισης ΣΝ περιγράφηκε ήδη από το 1960 όταν μελέτες παρατήρησης κατέδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης του πλάσματος συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.<sup>14</sup> Μέχρι σήμερα, ικανός αριθμός επιδημιολογικών δεδομένων έχει καθιερώσει την δυσλιπιδαιμία ως σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>15-20</sup> Παρόλα αυτά, η σχέση μεταξύ χοληστερόλης και καρδιαγγειακού κινδύνου στους ηλικιωμένους φαίνεται να είναι διαφορετική. Παρόλο που η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου στους ηλικιωμένους (>65 ετών), αυτή η σχέση φθίνει προοδευτικά σε σημείο όπου τα επίπεδα της χοληστερόλης εμφανίζονται να μη συμβάλλουν στον κίνδυνο καρδιαγγειακής ή ολικής θνητότητας μετά την ηλικία των 70 ετών.<sup>21,22</sup> Στην πολύ μεγάλη ηλικία (>80 ετών) αυτό το «παράδοξο» μπορεί να οδηγήσει σε μια αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση των επιπέδων των λιπιδίων και του κινδύνου θνητότητας. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη χρόνια κατακεκλιμένων ηλικιωμένων ασθενών τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης συσχετίζονταν με αύξηση του προσδόκιμου της επιβίωσης.<sup>23</sup> Επίσης, έχει περιγραφεί ότι τα χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης συ-

σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε άνδρες και γυναίκες 65-95 ετών.<sup>24</sup>

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και της (LDL-C) και της HDL χοληστερόλης (HDL-C) είναι χαμηλά σε ασθενείς με σοβαρά νοσήματα, και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρές οξείες ή χρόνιες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. λοιμώξεις, νεοπλασίες).<sup>25,26</sup> Σε αυτά τα κλινικά πλαίσια, η διαπίστωση πολύ χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης θεωρείται εκδήλωση σοβαρότητας της νόσου και δυσοίωσης έκβασης ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς.<sup>23,27-29</sup>

### LDL χοληστερόλη

Τα επίπεδα της LDL-C του ορού αυξάνονται με την ηλικία,<sup>30</sup> χωρίς να έχουν πλήρως διευκρινισθεί οι υποκείμενοι μηχανισμοί. Υπάρχουν, ωστόσο, ενδείξεις ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η μείωση του ρυθμού καταβολισμού των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας των ηπατικών LDL-υποδοχέων.<sup>31</sup>

### HDL χοληστερόλη

Σε μια μελέτη με πολύ ηλικιωμένους ασθενείς με και χωρίς ΣΝ διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και της εμφάνισης νέων στεφανιαίων επεισοδίων σε 664 άνδρες μέσης ηλικίας 80 ετών και σε 1488 γυναίκες μέσης ηλικίας 82 ετών.<sup>11</sup> Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ενός νέου στεφανιαίου επεισοδίου υπολογίστηκε ότι ήταν ίσος με 1,70 στους άνδρες και 1,95 στις γυναίκες (για μείωση της HDL-C κατά 10 mg/dL.<sup>11</sup> Επίσης, στη μελέτη PROSPER (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) παρατηρήθηκε μια αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ των αρχικών επιπέδων της HDL-C και του κινδύνου εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου (hazard ratio 0,64, 95% CI 0,52-0,80, p=0,0069), ενώ το όφελος από τη χορήγηση πραβαστατίνης αφορούσε κυρίως τα άτομα με τα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα HDL-C (μικρότερα από 43 mg/dL).<sup>32</sup>

### Τριγλυκερίδια (TG)

Σε μια προοπτική μελέτη διερευνήθηκε η συσχέτιση της παρουσίας παραγόντων στεφανιαίου κινδύνου με την εμφάνιση καινούργιων συμβαμάτων σε 192 ηλικιωμένους άνδρες και 516 ηλικιωμένες γυναίκες (μέση ηλικία 82 ± 8 έτη, μέση διάρκεια παρακολού-

**Πίνακας 1.** Μελέτες που εκτιμούν την επίδραση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας στην καρδιαγγειακή νόσο με την επισήμανση του ποσοστού των ηλικιωμένων που συμμετείχαν στη μελέτη.

**(Α) Πρωτογενής πρόληψη**

Μελέτη	Θεραπεία	Πληθυσμός	Ηλικιωμένοι	Μείωση σχετικού κινδύνου	p
1. WOSCOPS	Πραβαστατίνη	6595(45-64)	-	29% ΜΟΣΣ	<0,042
2. AFCAPS/ TexCAPS	Λοβαστατίνη	6605(45-73)	>65 (21%)	23% συνολική θνησιμότητα 40% επίπτωση θανατηφόρου και μη θανατηφόρου OEM	<0,001
3. Cardiovascular Health Study	Στατίνες	1914 (>65)	>65 (100%)	56% καρδιαγγειακή νόσος 44% συνολική θνησιμότητα	
4. CARDS	Ατορβαστατίνη	2838 (40-75)	>70 (12%)	37% καρδιαγγειακά συμβάματα 36% καρδιαγγειακά συμβάματα 31% επεμβάσεις στεφανιαίας επαναγγείωση 48% ΑΕΕ 27% θάνατος	p=0,001 p=0,059 p=0,059 p=0,059
5. ASCOT-LLA	Ατορβαστατίνη	19342 (40-79)	-	36% κύρια καταλη- κτικά σημεία <sup>3</sup>	0,0005

**(Β) Δευτερογενής πρόληψη**

Μελέτη	Θεραπεία	Πληθυσμός	Ηλικιωμένοι	Μείωση σχετικού κινδύνου	p
1. 4S	Σιμβαστατίνη	4444(35-70)	-	35% συνολική θνησιμότητα	<0,00001
2. CARE	Πραβαστατίνη	4159(21-75)	>65 (31%)	24% ΜΟΣΣ	<0,003
3. LIPID	Πραβαστατίνη	9014(31-75)	>65 (36%)	25% ΜΟΣΣ	<0,001
4. LIPS	Φλουβαστατίνη	1677(18-80)	-	20% ΜΟΣΣ	0,006
5. MIRACL	Ατορβαστατίνη	3086(18-80)	-	16% κύρια κατά- ληκτικά σημεία <sup>1</sup>	0,048
6. GREACE	Ατορβαστατίνη	1600 (<75)	-	49% κύρια καταλη- κτικά σημεία(ηλικία 60-70) <sup>2</sup>	0,0042
7. ALLIANCE	Ατορβαστατίνη	2442 (18-78)	-	17% κύρια καταλη- κτικά σημεία <sup>4</sup>	p=0,02
8. TNT	Ατορβαστατίνη	10001 (35-75)	-	22% κύρια καταληκτικά σημεία <sup>5</sup>	p<0,001

**(Γ) Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη**

Μελέτη	Θεραπεία	Πληθυσμός	Ηλικιωμένοι	Μείωση σχετικού κινδύνου	p
1. HPS	Σιμβαστατίνη	>20000(40-80)	>70 (29%)	25-30% ΜΟΣΣ	<0,0001
2. PROSPER	Πραβαστατίνη	5804 (70-82)	>70(100%)	15% στεφανιαία θνητότητα, μη θανατηφόρο OEM, θανατηφόρο ή μη ΑΕΕ	0,014

<sup>1</sup> (θάνατος, μη θανατηφόρο OEM, ανανήπτοσα καρδιακή ανακοπή, ή επανεμφάνιση ισχαιμίας μυοκαρδίου που χρειάζεται επανανοσηλεία)

<sup>2</sup> (θάνατος, μη θανατηφόρο OEM, ασταθής στηθάγχη, καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, επαναγγείωση και ΑΕΕ)

<sup>3</sup> (μη θανατηφόρο OEM, θανατηφόρο ΣΝ)

<sup>4</sup> (καρδιακός θάνατος, μη θανατηφόρο OEM, ανατασόμενη καρδιακή ανακοπή, επαναγγείωση, ασταθής στηθάγχη που χρειάζεται νοσηλεία)

<sup>5</sup> (πρώτο μειζων καρδιαγγειακό σύμβημα, θάνατος που σχετίζεται με ΣΝ, μη θανατηφόρο OEM, ανανήπτοσα καρδιακή ανακοπή, θανατηφόρο ή μη ΑΕΕ)

**Συνομογραφίες:**

- OEM: Οξύ Έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΜΟΣΣ: Μείζονα Οξεία Στεφανιαία Συμβάματα
- WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Trial, AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm trial, 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE: Cholesterol and Recurrent Events trial, LIPID: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, LIPS: Lescol Intervention Prevention Study, GREACE: Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation trial, MIRACL: Myocardial Ischemia Reduction With Acute Cholesterol Lowering trial, ALLIANCE: Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events study, TNT: Treating to New Targets study, HPS: The Heart Protection Study, PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

θησης  $41 \pm 6$  μήνες). Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ως σημαντικούς παράγοντες κινδύνου στους άνδρες και τις γυναίκες με ιστορικό ΣΝ την αύξηση της ηλικίας, το κάπνισμα, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης του ορού, καθώς και της HDL-C και των τριγλυκεριδίων. Επίσης, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων συσχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων σε γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΣΝ.<sup>33</sup>

### Απολιποπρωτεΐνες

Στη μελέτη AMORIS, στην οποία συμμετείχαν 175.553 άτομα, τα αυξημένα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης (Apo) B και οι αυξημένες τιμές του πηλίκου Apo B:Apo A-I είχαν θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM),<sup>34</sup> ενώ η επίδραση της Apo A-I (αντίστοιχα με εκείνη της HDL-C) αποδείχθηκε προστατευτική, ακόμη και μετά την ηλικία των 70 ετών (περίπου 7,5% του πληθυσμού της μελέτης).

### Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης (και ιδιαίτερα της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης) αυξάνεται με την ηλικία,<sup>35</sup> ενώ σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών παρέμβασης σε ηλικιωμένους ηλικίας άνω των 80 ετών παρατηρήθηκε σχετική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ, και εκδηλώσεων ΣΝ κατά 30 % για κάθε 20 mmHg μείωσης της αρτηριακής πίεσης.<sup>36</sup>

Περίπου το 20% των ατόμων άνω των 70 ετών πάσχουν από ΣΔ. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνεισφορά του ΣΔ στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με άτομα μικρότερης ηλικίας.<sup>37</sup>

Στη μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη (The Large Cohort of Very Elderly Patients With and Without Coronary Artery Disease) σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες καταγράφηκε διπλάσια σχετική αύξηση του κινδύνου νέων στεφανιαίων συμβαμάτων στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.

Τέλος, ψυχολογικοί παράγοντες, όπως η κατάθλιψη και η κοινωνική απομόνωση είναι ιδιαίτερης σημασίας για τους ηλικιωμένους καθώς η συχνότητα και η έντασή τους αυξάνονται με την ηλικία. Ωστόσο, η ποσοτικοποίηση της συμβολής των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου είναι δυσχερής και στην περίπτωση των ηλικιωμένων.<sup>38,39</sup>

### Θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας στους ηλικιωμένους: υπάρχουν ενδείξεις;

Σύμφωνα με τα προηγούμενα, η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε επιλεγμένους ηλικιωμένους ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου θεωρείται δικαιολογημένη.<sup>18,40,41,42</sup> Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, όλες οι μελέτες χορήγησης υπολιπιδαιμικών παραγόντων σε ηλικιωμένους έδειξαν ότι τα φάρμακα είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά στη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας στα ηλικιωμένα άτομα όσο και στους νεότερους. Ωστόσο, η απόφαση της θεραπείας ενός ασθενή με υπερλιπιδαιμία πρέπει να λαμβάνεται με βάση τους γενικούς κανόνες της συνταγογράφησης σε γηριατρικούς πληθυσμούς.

Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η απόφαση για τη χορήγηση θεραπείας σε ηλικιωμένα άτομα με υψηλή ή οριακά υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης στον ορό πρέπει να εξατομικεύεται με γνώμονα τη χρονολογική και τη βιολογική ηλικία. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης εξαιτίας συνυπάρχουσας παθολογικής κατάστασης, δεν αποτελεί λογικά υποψήφιο να πάρει θεραπεία με υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Από την άλλη, σε ένα υγιές ηλικιωμένο άτομο δεν πρέπει να στερούμαι τη χορήγηση θεραπείας με μοναδικό κριτήριο την ηλικία.<sup>43</sup>

Σημαντικούς προβληματισμούς κατά τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών στους ηλικιωμένους αποτελούν η πολυφαρμακία/κόστος και η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (ηπατοτοξικότητα και μυοπάθεια που σχετίζονται με τη θεραπεία με στατίνες).<sup>44</sup>

Πράγματι, ο κίνδυνος μυοτοξικής δράσης από τις στατίνες είναι ιδιαίτερα αυξημένος στους ηλικιωμένους.<sup>45-46</sup> Η επίδραση της ηλικίας στους μυς σε συνδυασμό με την αυξημένη πιθανότητα συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων (π.χ. υποθυρεοειδισμός) ή τη σύγχρονη λήψη και άλλων φαρμάκων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μυοπάθειας.<sup>47</sup> Μια ποικιλία άλλων παραγόντων (π.χ. αντιβιοτικά, β-αποκλειστές, κορτικοστεροειδή) μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια και η συγχορήγησή τους με τις στατίνες είναι δυνητικά επικίνδυνη.<sup>48</sup>

Τα ευρήματα των μελετών δευτερογενούς πρόληψης υποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με εγκατεστημένοι ΣΝ που δεν έχουν σοβαρά συμπαρομαρτούντα νοσήματα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή θεραπεία.<sup>18, 49-51</sup> Συγκεκριμένα, ο κύριος στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στους ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ ή ισοδύναμες καταστάσεις (σακχαρώ-

δης διαβήτη, αθηροσκλήρωση των καρωτιδίων, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής) είναι η επίτευξη επιπέδων LDL-C χαμηλότερων από 100 mg/dL.<sup>42,52</sup> Γενικά, θεωρείται αποδεκτό ότι οι υπερήλικες στεφανιαίοι πρέπει να θεραπεύονται όπως και οι νεότεροι ασθενείς και μάλιστα ο στόχος της LDL-C να είναι σημαντικά μειωμένος σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες, δηλαδή κάτω από 70 mg/dL σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, καθώς και σε ασθενείς με ΣΝ και σακχαρώδη διαβήτη, καπνιστές με ΣΝ και σε ασθενείς με ΣΝ και μεταβολικό σύνδρομο.<sup>53</sup>

### Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας στους ηλικιωμένους

#### Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα

Η θεραπεία με μη φαρμακευτικά μέτρα θεωρείται ως πρώτη γραμμής επιλογή στους ηλικιωμένους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία. Αυτή περιλαμβάνει διαιτητικές παρεμβάσεις και αλλαγές του τρόπου ζωής με σκοπό την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας.<sup>43, 52-56</sup> Συμβουλές για τη διακοπή του καπνίσματος πρέπει να δίνονται ακόμη και στους υπερήλικες. Εκτός από τα άμεσα πλεονεκτήματα από τη διακοπή του καπνίσματος, τα αποτελέσματα μελετών με στατίνες δείχνουν ότι το κλινικό όφελος είναι μεγαλύτερο στους μη-καπνιστές.<sup>57</sup>

Η διαιτητική παρέμβαση που θεωρητικά μπορεί να ωφελήσει αφορά την αντικατάσταση των κορεσμένων λιπών με μονοακόρεστα (ελαιόλαδο) ή πολυακόρεστα λίπη (φυτικά έλαια).<sup>55</sup> Ωστόσο, οι διαιτητικές παρεμβάσεις απαιτούν μέγιστη συμμόρφωση για πολλά χρόνια και μπορεί να έχουν αυξημένο κόστος. Οι περισσότεροι ηλικιωμένοι είναι προσκολλημένοι στις διαιτητικές τους συνήθειες και στον τρόπο ζωής τους και δεν δέχονται ευχάριστα προτάσεις για διαιτητικές αλλαγές.

#### Στατίνες

Οι στατίνες αποτελούν τα κατεξοχήν υπολιπιδαιμικά φάρμακα που αποδεδειγμένα μειώνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα της LDL-C και έχουν σημαντικό κλινικό όφελος στους ηλικιωμένους.

Στο πρόγραμμα CRISP (Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP))<sup>58</sup> διερευνήθηκε κατά πόσον είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί μια μελέτη σχετικά με τη μείωση της χοληστερόλης σε πληθυσμό ηλικιω-

μένων. 431 άτομα ηλικίας >65 ετών με επίπεδα LDL-C 159-221 mg/dL τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν θεραπεία με λοβαστατίνη (20 ή 40 mg ημερησίως) ή με εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που πήραν λοβαστατίνη παρατηρήθηκε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 17% και 20% και της LDL-C κατά 24% και 28% στις ομάδες των 20 mg και 40 mg λοβαστατίνης, αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν διαφορές στις μεταβολές των λιπιδαιμικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών ηλικίας 65-70 ετών και εκείνων >70 ετών.

Οι υπολιπιδαιμικές παρεμβάσεις αποδεδειγμένα συσχετίζονται με σημαντική μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους ηλικιωμένους (Πίνακας). Ωστόσο, η βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών των στατινών δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης. Ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών επιδράσεων των φαρμάκων αυτών στο αρτηριακό τοίχωμα, στο ενδοθήλιο, στους δείκτες της θρόμβωσης και της φλεγμονής (πλειοτροπικές δράσεις) βρίσκονται υπό διερεύνηση.<sup>59</sup>

Στους υπερήλικες ο χρόνος ημίσειας ζωής των στατινών παρατείνεται. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν και άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται στο ίδιο κυτόχρωμα, οπότε είναι φρονιμότερο να δίδονται μικρές έως μέτριες δόσεις στατινών (ως μονοθεραπεία αρχικά ή/και συνδυασμό με εξετιμίμπη) για την επίτευξη της επιθυμητής μείωσης της LDL-C.

#### Νεότερες θεραπευτικές επιλογές

Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων, τα οποία είναι αποτελεσματικά σε μικρότερες δόσεις, έχουν λιγότερες παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα αυξάνουν τις δυνατότητες επιλογής στους ηλικιωμένους. Η ροσουβαστατίνη, ένας ισχυρός αναστολέας της HMG-CoA ρεδουκτάσης, μπορεί να αποβεί χρήσιμη στη θεραπεία των ηλικιωμένων δυσλιπιδαιμικών ασθενών μετά τη διευκρίνιση του θέματος της ασφάλειας σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.<sup>60-63</sup> Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός χαμηλής δόσης στατίνης με εξετιμίμπη μπορεί να αποτελέσει μια ακόμη εξαιρετική επιλογή στους ηλικιωμένους, καθώς μπορεί να βελτιώσει σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ. Μια μετα-ανάλυση τεσσάρων πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων, διπλά-τυφλών μελετών συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μονοθεραπείας με στατίνη σε σχέση με 10 mg εξετιμίμπης σε συνδυασμό με στατίνη σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία. Ο συνδυασμός εξετιμίμπης και στατίνης ήταν καλά

ανεκτός οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων τση LDL C σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με στατίνη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η μείωση της LDL-C, των τριγλυκεριδίων και της HDL-C βρέθηκε ότι ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία.<sup>64</sup>

### Συμπεράσματα

Μελέτες παρέμβασης στους ηλικιωμένους καθώς και αναλύσεις υποομάδων μελετών έδειξαν σταθερή μείωση του κινδύνου της ΣΝ με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής θεραπείας. Παρόλο που μελέτες παρατήρησης επισημαίνουν ότι η προγνωστική αξία της υπερχοληστερολαιμίας είναι περιορισμένη στην προχωρημένη ηλικία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών παρέμβασης, το όφελος από τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της LDL-C είναι παρόμοιο στους μεσήλικες και στους ηλικιωμένους ασθενείς σε διάρκεια 5 χρόνων.

Ζητήματα που αφορούν την ηλικία, το προσδόκιμο επιβίωσης, τις συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και το κόστος επηρεάζουν σημαντικά τις θεραπευτικές αποφάσεις σχετικά με τη χορήγηση ειδικής υπολιπιδαιμικής θεραπείας στην κλινική πράξη.

Η τελική απόφαση για τη θεραπεία του ηλικιωμένου ασθενή με υπερλιπιδαιμία οφείλει να γίνεται με βάση τη σχέση κινδύνου/οφέλους, τη γενική κατάσταση υγείας του ατόμου, τη διάθεσή του να υποβληθεί σε μακροχρόνια/ισόβια και δαπανηρή αγωγή. Ο ρόλος του θεράποντα ιατρού παραμένει κεντρικός.

### Βιβλιογραφία

- Lye M, Donellan C: Heart disease in the elderly. *Heart* 2000; 84: 560-566.
- US Census Bureau: sixty five plus in America.
- Greek Statistical Service: 2001 census.
- Wei JY, Gersh BJ: Heart disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1987; 12: 1-65.
- Chrischilles EA, Foley DJ, Wallace RB, et al: Use of medications by persons 65 and over: data from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Gerontol* 1992; 47: M137-144.
- American Heart Association: 2000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 1999.
- Shepherd J: Issues surrounding age: vascular disease in the elderly. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 601-609.
- Stone PH, Thompson, B, et al: Influence of race, sex and age on the management of unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. The TIMI III registry. *JAMA* 1996; 275: 1104-1112.
- Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al: Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients 75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002; 105: 1735-1743.
- Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes. A 26 year follow up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
- Aronow WS, Ahn C: Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 864-866.
- Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J, et al: Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Stroke* 2005; 36: 1372-1376.
- Tuomilehto J: Impact of age on cardiovascular risk: implications for cardiovascular disease management. *Atheroscler Suppl* 2004; 5: 9-17.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- Cholesterol, diastolic blood pressure, stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, et al: Cholesterol and recurrent events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am J Cardiol* 1995; 76: 98C-106C
- Prevention of cardiovascular events, death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
- Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al: Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994; 272: 1335-1340.
- Kronmal R, Cain K, Ye Z, et al: Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: a report based on the Framingham data. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 1065-1073.
- Forette B, Torrat D, Wolmark Y: Cholesterol as risk factor for mortality in elderly women. *Lancet* 1989; i: 868-870.
- Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, et al: Total cholesterol and mortality in the elderly. *J Intern Med* 2003; 254: 353-362.
- Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, et al: Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119-1123.
- Pekkanen J, Nissinen A, Vartiainen E, et al: Changes in serum cholesterol level and mortality: a 30-year follow-up. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 155-156.
- Hazzard WR, Ettinger WH: Aging and atherosclerosis: changing considerations in cardiovascular disease prevention

- as the barrier to immortality is approached in old age. *Am J Geriatr Cardiol* 1995; 4: 16-36.
28. Noel M, Smith T, Ettinger W: Characteristics and outcomes of hospitalized older patients who developed hypocholesterolemia. *J Am Geriatric Soc* 1991; 39: 455-461.
  29. Ettinger W, Harris T: Causes of hypocholesterolemia. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 854-859.
  30. Kreisberg RA, Kasim, S: Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med* 1987; 82: 54-60.
  31. Ericsson S, Eriksson M, Vitols S, et al: Influence of age on the metabolism of plasma low density lipoproteins in healthy males. *J Clin Invest* 1991; 87: 591-596.
  32. Shepherd J, Blauw GL, Murphy MB, et al, study group: PROspective Study of Pravastatin in Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
  33. Aronow WS, Herzig AH, Etienne F, et al: 41-month follow-up of risk factors correlated with new coronary events in 708 elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 501-506.
  34. Walldious G, Jungner I, Holme I, et al: High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-2033.
  35. Bots ML, Witteman JC, Hofman A, et al: Low diastolic blood pressure and atherosclerosis in elderly subjects. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 843-848.
  36. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
  37. Ezenwaka CE, Offiah NV: Differences in cardiovascular disease risk factors in elderly and younger patients with type 2 diabetes in the West Indies. *Singapore Med J* 2002; 43: 497-503.
  38. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J: Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-2217.
  39. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al: The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-651.
  40. Davidson MH, Kurlandsky SB, Kleinpell RM, et al: Lipid management and the elderly. *Prev Cardiol* 2003; 6:128-33; 134-135.
  41. Papadakis JA, Milionis HJ, Press M, et al: Treating dyslipidaemia in non-insulin dependent diabetes mellitus - a special reference to statins. *J Diabetes Complic* 2001; 15: 211-226.
  42. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
  43. Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, et al: Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1670-1678.
  44. Hazzard R: Dyslipoproteinemia in the Elderly: To treat or not to treat? *Am J Med* 1999; 107: 51-53.
  45. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106:1024-1028.
  46. Rosenson RS: Statins and the risk of rhabdomyolysis. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 577.
  47. Rosenson RS: Current Overview of Statin-Induced Myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408-416.
  48. Sica DA, Gehr TW: Rhabdomyolysis and statin therapy: relevance to the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 48-55.
  49. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
  50. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al, for the Scandinavian Simvastatin Study Group: Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-4218.
  51. Hunt D, Young P, Simes J, et al: Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 931-940.
  52. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
  53. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
  54. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, et al: Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1395-1400.
  55. National Cholesterol Education Program: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
  56. Denke MA, Grundy SM: Hypercholesterolemia in elderly persons: resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 780-792.
  57. Milionis HJ, Rizos E, Mikhailidis DP: Smoking diminishes the beneficial effect. of statins: observations from the landmark trials. *Angiology* 2001; 52: 575-587.
  58. LaRosa JC, Applegate W, Crouse JR, et al: Cholesterol lowering in the elderly. Results of the cholesterol reduction in seniors program (CRISP) pilot study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 529-539.
  59. Milionis HJ, Elisaf MS, Mikhailidis DP: The effects of lipid-regulating therapy on haemostatic parameters. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2425-2443.
  60. Scott LJ, Curran MP, Figgitt DP: Rosuvastatin: a review of its use in the management of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 117-138.
  61. Milionis HJ, Gazi IF, Filippatos TD, et al: Starting with rosuvastatin in primary hyperlipidaemia - Is there more than lipid lowering? *Angiology* 2005; 56: 585-592.
  62. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al: Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004; 94: 882-888.
  63. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, et al: The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice. A postmarketing analysis. *Circulation* 2005; 111: 3051-3057.
  64. Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E; Ezetimibe Study Group: Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs Aging* 2004; 21: 1025-1032.