



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Π.Μ.Σ. «ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Φαρμακοθεραπεία και Πρότυπα Συνταγογράφησης
Στατινών σε Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο στην
Ελλάδα**

Καραβιτάκη Μαριλένα

Φαρμακοποιός

Αθήνα 2017

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Σ. Μαρκαντώνη-Κυρούδη, Καθηγήτρια Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

Ε. Καραλής, Επίκ. Καθηγητής Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Μ. Ράλλης, Επίκ. Καθηγητής Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την εκτίμηση μου προς την επιβλέπουσα της παρούσας εργασίας κα Σ. Μαρκαντώνη – Κυρούδη, Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την πολύτιμη καθοδήγηση, την άμεση και ουσιαστική βοήθειά της καθώς και για τη στήριξή της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια των προπτυχιακών και μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Ε. Καραλή, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, για την πολύτιμη υποστήριξη και βοήθειά του καθώς και για το χρόνο που αφιέρωσε και τη συνεισφορά του στην ολοκλήρωση της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων της εργασίας.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Μ. Ράλλη, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τον έλεγχο και τη βαθμολόγηση της διπλωματικής αυτής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Κ. Ιωαννίδη, Κλινικό Φαρμακοποιό του Διαγνωστικού και Θεραπευτικού Κέντρου «Υγεία» για την πολύτιμη βοήθειά του στο συντονισμό της παρούσας μελέτης και την καθοριστική συμβολή του στην υλοποίησή της. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στις κ. Μ. Βλάχου, Β.Παπαδοπούλου και Β.Παπανδρέου, φαρμακοποιούς του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», στον κ. Ν.Αντωνέλλο, Κλινικό Φαρμακοποιό του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών και στον κ. Ν. Χατζηγεωργίου, φαρμακοποιό του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου και τον αδερφό μου Λευτέρη για την συμπαράσταση και στήριξή τους από τα πρώτα χρόνια των σπουδών μου έως σήμερα, τις φίλες μου Τζένη και Αναστασία για την ηθική τους συμπαράσταση στην ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας και τη φίλη και συμφοιτήτριά μου Πασχαλίνα για τη συνεργασία και στήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μας σπουδών.

Καραβιτάκη Μαριλένα

Αθήνα, Ιούνιος 2017

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
1.1 Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)	6
1.1.1 Παθοφυσιολογία.....	6
1.1.2 Επιδημιολογία.....	9
1.1.3 Αίτια πρόκλησης.....	10
1.1.4 Διάγνωση.....	11
1.1.5 Σημεία και συμπτώματα	12
1.1.6 Επίπεδα λιπιδίων και CRP στο αίμα μετά από ΟΣΣ	13
1.1.7 Επιπλοκές	14
1.1.8 Αντιμετώπιση	15
1.2 Στατίνες	16
1.2.1 Θεραπευτικές χρήσεις στατινών.....	16
1.2.2 Μηχανισμός δράσης και δράσεις στατινών	16
1.2.3 Είδη στατινών.....	18
1.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	20
1.2.5 Φαρμακοκινητική.....	21
1. 2.6 Αντενδείξεις και αλληλεπιδράσεις στατινών.....	22
1.2.7 Άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες	23
1.3 Στατίνες και Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.....	24
1.3.1 Σκοπός χορήγησης στατινών σε ασθενείς με ΟΣΣ	24
1.3.2 Κλινική αποτελεσματικότητα στατινών μετά από ΟΣΣ.....	24
1.3.3 Ασφάλεια χορήγησης υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες.....	27
1.3.4 Κατευθυντήριες Οδηγίες ACC/AHA 2013.....	28
1.3.5 Κατευθυντήριες οδηγίες πριν το 2013.....	30
1.3.6 Αναδρομικές μελέτες για τη χρήση υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες σε ασθενείς με ΟΣΣ.....	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	33
Εισαγωγή	33
Σκοπός της μελέτης	33
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	34
2.1 Ασθενείς	34
2.2 Στατιστική Ανάλυση	35

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	36
3.1 Δημογραφικά και επιδημιολογικά.....	36
3.1.1 Φύλο ασθενών	36
3.1.2 Ηλικία ασθενών.....	37
3.1.3 Κατανομή ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα	40
3.1.4 Διάρκεια νοσηλείας των ασθενών μετά από ΟΣΣ.....	42
3.1.5 Ενδονοσοκομειακή θνητότητα.....	44
3.2 Επίπεδα εργαστηριακών δεικτών: HDL, LDL, Ολική Χοληστερόλη, CRP στο αίμα	47
3.2.1 HDL	49
3.2.2 LDL	51
3.2.3 Ολική Χοληστερόλη.....	53
3.2.4 CRP.....	55
3.3 Φαρμακοθεραπεία και Συνταγογράφηση Στατινών.....	56
3.3.1 Συνταγογράφηση και χορήγηση στατινών σε ασθενείς με ΟΣΣ	56
3.3.2 Είδος στατίνης που χορηγήθηκε στους ασθενείς με ΟΣΣ	57
3.3.3 Κατανομή δοσολογιών κάθε είδους στατίνης	59
3.3.4 Ένταση θεραπείας με στατίνες	65
3.3.5 Ένταση θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς ≤75 ετών	67
3.3.6 Ένταση θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς >75 ετών	69
3.3.7 Χορήγηση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες ανά έτος (2012-2016).....	70
3.3.8 Χορήγηση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες σε δημόσια και ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα	74
3.3.9 Συσχέτιση τιμών LDL με την επιλογή εντάσεως θεραπείας με στατίνες.....	75
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	88
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	92
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	93
ABSTRACT	95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	97
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	104

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

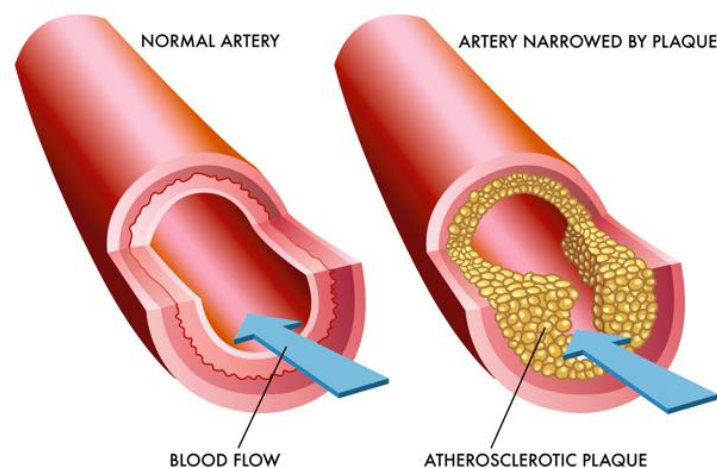
1.1 Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ)

1.1.1 Παθοφυσιολογία

Το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) χρησιμοποιείται ως όρος για ένα φάσμα κλινικών διαταραχών που προκαλείται από την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και περιλαμβάνει την ασταθή στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) χωρίς ανύψωση του ST τμήματος (NSTEMI - Non ST Elevation Myocardial Infarction) και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST τμήματος (STEMI – ST Elevation Myocardial Infarction) (Lloyd –Jones et al., 2009).

1.1.1.1 Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός πρόκλησης ΟΣΣ

Το ΟΣΣ συνδέεται σχεδόν πάντα με ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής στεφανιαίας πλάκας, μίας πάχυνσης του τοιχώματος του αγγείου που προβάλλει προς τον αυλό της στεφανιαίας αρτηρίας (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Απεικόνιση φυσιολογικής στεφανιαίας αρτηρίας (αριστερά) και στεφανιαίας αρτηρίας με αθηρωματική πλάκα (δεξιά).

Κάθε αθηρωματική πλάκα αποτελείται από ένα λιπώδη πυρήνα που περιβάλλεται από μία ινώδη κάψα. Η ρήξη της πλάκας μπορεί και να συνοδεύεται από ταυτόχρονη αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των περιεχομένων της αθηρωματικής πλάκας στο αίμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μερική ή ολική θρόμβωση της σχετιζόμενης με το έμφραγμα αρτηρίας. Συγκεκριμένα, με την απελευθέρωση των περιεχομένων της αθηρωματικής πλάκας προκαλείται μια σειρά γεγονότων:

- σχηματισμός θρόμβων από τα περιεχόμενα της πλάκας.
- ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συσσώρευση τους. Η συσσώρευση αυτή επάγει την περαιτέρω ανάπτυξη του θρόμβου.
- παράλληλα γίνεται ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης με αποτέλεσμα την παραγωγή θρομβίνης. Η θρομβίνη διεγείρει την περαιτέρω πρόσληψη και συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και καταλύει επίσης τον σχηματισμό του ινώδους, το οποίο αποτελεί τη βασική πρωτεΐνη του θρόμβου (Overbaugh, 2009; Mackman, 2008; Hansson, 2005).

Όλα τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση μιας ξαφνικής και κρίσιμης μείωσης στη ροή του αίματος (Hamm et al., 2011). Η παρατεταμένη έλλειψη παροχής αίματος οδηγεί σε νέκρωση του καρδιακού μυϊκού ιστού που αιματώνεται από την αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία και ορίζεται ως έμφραγμα του μυοκαρδίου.

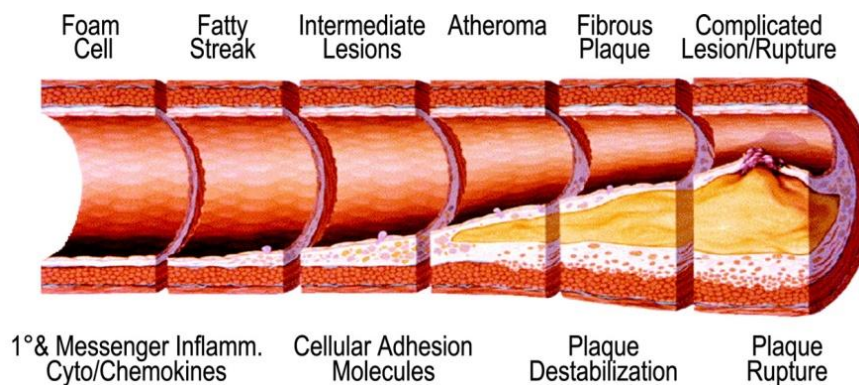
Ο βαθμός του αρτηριακού αποκλεισμού που προκαλείται από τον θρόμβο καθορίζει την ένταση της μυοκαρδιακής βλάβης, τον τύπο και τη σοβαρότητα του ΟΣΣ (Grech, 2003). Έτσι, η ασταθής στηθάγχη χαρακτηρίζεται από μερική-διαλείπουσα απόφραξη στην οποία δεν συνυπάρχει μυοκαρδιακή βλάβη, το NSTEMI από μερική-διαλείπουσα απόφραξη στην οποία συνυπάρχει μυοκαρδιακή βλάβη και το STEMI από ολική απόφραξη σε συνδυασμό με μυοκαρδιακή βλάβη.

Συγκεκριμένα, στο STEMI συμβαίνει ρήξη της αθηρωματικής πλάκας με σχηματισμό μεγάλου θρόμβου που αποφράσει σχεδόν ολοκληρωτικά τον αυλό του αγγείου. Πλήρης απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου συμβαίνει στο 90% των περιπτώσεων. Στο NSTEMI συμβαίνει ρήξη της πλάκας με σχηματισμό μικρών θρόμβων που προκαλούν μικροαγγειακούς εμβολισμούς από συσσωματώματα αιμοπεταλίων (Wang et al., 2009). Στην ασταθή στηθάγχη η διαλείπουσα θρόμβωση και ο δυναμικός αγγειόσπασμος προκαλούν τα συμπτώματα. Η ρήξη της πλάκας μπορεί να συμβεί τόσο σε ηρεμία όσο και σε έντονη προσπάθεια, συγκινησιακή φόρτιση ή μετά από βαρύ γεύμα.

1.1.1.2 Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας

Στην πολύπλοκη διαδικασία που οδηγεί στη ρήξη της πλάκας, η φλεγμονή αποτελεί βασικό παθοφυσιολογικό στοιχείο. Οι αρτηριοσκληρωτικές βλάβες προκαλούνται από μία ανεξέλεγκτη φλεγμονώδη, ινωδο-πολλαπλασιαστική απάντηση του αγγείου σε διάφορα βλαπτικά ερεθίσματα του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος (Ross, 1993).

Συγκεκριμένα, το τοίχωμα μιας αρτηρίας αποτελείται από διάφορα στρώματα. Η εσωτερική επένδυση ή το εσωτερικό στρώμα (ενδοθήλιο) είναι συνήθως ομαλή και συνεχής. Υψηλά επίπεδα της LDL χοληστερόλης στον ορό του αίματος επάγουν την εκκίνηση της διαδικασίας ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας καθώς υπάρχει αυξημένη πιθανότητα συσσώρευσης μορίων LDL στον έσω χιτώνα του αγγείου. Τα μόρια της LDL χοληστερόλης υπόκεινται σε οξείδωση στο εσωτερικό του αυλού (Libby, 2001). Η παρουσία των τροποποιημένων LDL μορίων στον αυλό είναι πιθανό να δώσει το σήμα για τη μετανάστευση και την συσσώρευση λευκοκυττάρων στην περιοχή, καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο την αθηροσκλήρωση μερικώς μια φλεγμονώδη αντίδραση. Η μετανάστευση, ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων μέσα στον αυλό προκαλούν την αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος και την ανάπτυξη ενός λιπώδη πυρήνα. Ο λιπώδης πυρήνας που δημιουργείται μαζί με την ινώδη κάψα που τον περιβάλλει αποτελούν την αθηρωματική πλάκα. Καθώς η πλάκα αναπτύσσεται, μπορεί να σχηματιστούν σταθερές ή ασταθείς πλάκες, οδηγώντας σε στένωση ή απόφραξη του αυλού που εμποδίζει την ομαλή ροή του αίματος (Libby, 2000; Libby, 2001) (Σχήμα 2).

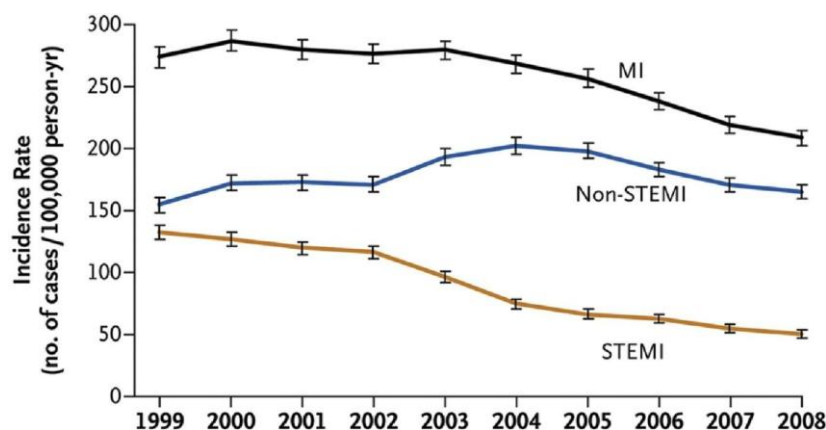


Σχήμα 2: Απεικόνιση πορείας δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας μέχρι την ρήξη της.

1.1.2 Επιδημιολογία

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο κοινή αιτία θανάτου στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α. (Nicols et al., 2012; Sherry et al., 2012). Εκτιμάται ότι μία καρδιακή προσβολή συμβαίνει κάθε 34 δευτερόλεπτα στις Η.Π.Α και κάθε 83 δευτερόλεπτα κάποιος πεθαίνει από ένα μείζον στεφανιαίο επεισόδιο (Go et al., 2014). Το 2011 στις Η.Π.Α., το άμεσο και έμμεσο κόστος που συνδέεται με την καρδιαγγειακή νόσο και προσβολή εκτιμάται ότι ήταν πάνω από 316 δισεκατομμύρια δολάρια (Housholder-Hughes et al., 2017). Παρά τη σημαντική πρόοδο στη διάγνωση και τη θεραπεία, οι θάνατοι από ΟΣΣ παραμένουν αυξημένοι λόγω των καθυστερήσεων στη διάγνωση, της αποτυχίας να εφαρμοστούν οι σύγχρονες ισχυρές φαρμακολογικές και επεμβατικές θεραπείες και της πλημμελούς εφαρμογής των δευτερογενών προληπτικών μέτρων.

Το ποσοστό των ασθενών με ΟΣΣ που προσβάλλονται από STEMI έχει μειωθεί την τελευταία δεκαετία και πλέον αποτελεί το 25%-40% των συνολικών εμφραγματικών επεισοδίων (Fox et al., 2007; Yeh et al., 2010; Mandelzweig et al., 2006). Αυτό πιθανόν συμβαίνει λόγω της μείωσης του καπνίσματος, της ηλικίας των ασθενών και της ευρύτερης χρήσης των στατινών. Το NSTEMI είναι τώρα ο κύριος τύπος ΟΣΣ, με περίπου το 70% των εμφραγματικών επεισοδίων να είναι NSTEMI στις Η.Π.Α. (Go, 2013), και η έκβαση τους μετά την οξεία φάση είναι σημαντικά χειρότερη από ότι στο STEMI (Meier et al., 2013) (Σχήμα 3). Οι ασθενείς με NSTEMI τυπικά έχουν περισσότερες συννοσηρότητες, καρδιαγγειακές και μη, από τους ασθενείς με STEMI.



Σχήμα 3: Διάγραμμα απεικόνισης των ετήσιων περιστατικών ΟΣΣ ανά τύπο για το διάστημα 1999-2008 στις Η.Π.Α. (Πηγή: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction).

Περίπου το 9-19 % των ασθενών με ΟΣΣ πεθαίνουν μέσα στους πρώτους 6 μήνες μετά τη διάγνωσή και περίπου οι μισοί θάνατοι προκύπτουν μέσα στις πρώτες 30 μέρες από το επεισόδιο (Sarkees et al., 2009).

Ο κίνδυνος πρόκλησης καρδιαγγειακής αθηρωματικής νόσου ξεκινάει τη δεύτερη δεκαετία της ζωής και αυξάνεται με την πάροδο των χρόνων (Berenson & Srnivasan, 2005). Συγκεκριμένα, δεδομένα από ευρωπαϊκούς οργανισμούς υποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς > 75 ετών αποτελούν το 27-34% του συνολικού πληθυσμού ασθενών με ΟΣΣ (Wienbergen et al., 2004). Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες υπογραμμίζουν πως οι ασθενείς άνω των 85 ετών με ΟΣΣ θα έχουν τριπλασιαστεί το έτος 2035 (McCune et al., 2015). Αυτή η επιδημιολογική τάση αποτελεί πρόκληση στην αντιμετώπιση του ΟΣΣ καθώς οι περισσότερες μέχρι τώρα κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνουν πληθυσμό ασθενών ηλικίας < 75 ετών με αποτέλεσμα οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπείες που δεν βασίζονται σε αποδεδειγμένα δεδομένα. Πράγματι, οι ασθενείς ≥ 75 ετών αποτελούν μόνο το 10% των ασθενών που λαμβάνουν μέρος σε κλινικές μελέτες (Alexander et al., 2007).

1.1.3 Αίτια πρόκλησης

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο πρόκλησης ΟΣΣ, οι περισσότεροι από τους οποίους μπορούν να τεθούν υπό έλεγχο με επακόλουθο τη μείωση της πιθανότητα εμφάνισής του. Στους τελευταίους συμπεριλαμβάνονται:

- το κάπνισμα
- η υψηλή LDL χοληστερόλη
- η υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- ο σακχαρώδης διαβήτης
- η έλλειψη σωματικής άσκησης
- η διατροφή πλούσια σε trans λιπαρά
- το αυξημένο βάρος σώματος – παχυσαρκία
- το άγχος

Καθένας από τους παραπάνω παράγοντες έχει διαφορετική βαρύτητα και ο συνδυασμός περισσότερων του ενός αυξάνει κατά πολύ την πιθανότητα ένα άτομο να υποστεί ΟΣΣ. Η αντιμετώπιση ή ρύθμιση των παραπάνω καθίσταται ακόμα σημαντικότερη καθώς υπάρχουν

και άλλοι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να συνυπάρχουν σε ένα άτομο και οι οποίοι δεν μπορούν να τροποποιηθούν. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται:

- το φύλο – αυξημένη επιβάρυνση στους άντρες
- η ηλικία – όσο αυξάνεται, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος
- ιστορικό στεφανιαίας νόσου
- κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Sarkees et al., 2009; Longo et al., 2013).

1.1.4 Διάγνωση

Η διάγνωση ενός ΟΣΣ βασίζεται σε 3 βασικούς πυλώνες:

- Ιστορικό ασθενούς – πιθανή προϋπάρχουσα σταθερή στηθάγχη
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
- Δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης

Η κατάταξη των ΟΣΣ κρίνεται από δύο βασικά δεδομένα:

- την ύπαρξη ή όχι ανάσπασης του ST τμήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και
- την ανίχνευση τυχόν μυοκαρδιακής βλάβης, κυρίως μέσω της ανίχνευσης θετικής Τροπονίνης T (TnT) ή I (TnI) αλλά και από τα ένζυμα Κρεατινική Κινάση (CK) και το ισοένζυμο MB (CK-MB) (Longo et al.; 2013) (Πίνακας 1).

Οι μυοκαρδιακοί δείκτες του ορού πρέπει να προσδιορίζονται κατά την προσέλευση του ασθενούς, να επαναλαμβάνονται μετά από 6-9 ώρες και πάλι μετά από 12-24 ώρες. Η διάκριση μεταξύ των ΟΣΣ είναι σημαντική για την ανάπτυξη κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών (Hamm et al., 2011).

Πίνακας 1: Βιοχημικοί δείκτες ορού για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος.

Βιοχημικός δείκτης	Χρόνος για διαγνωστικά επίπεδα (ώρες)	Χρόνος για μέγιστα επίπεδα (ώρες)	Χρόνος επιστροφής στο φυσιολογικό
CK-MB	3-12	24	48-72
Τροπονίνη I (TnI)	3-12	24	5-10 μέρες
Τροπονίνη T (TnT)	3-12	12-48	5-10 μέρες

1.1.5 Σημεία και συμπτώματα

Ασθενείς με STEMI αναφέρουν τα παρακάτω συμπτώματα:

- αίσθημα παλμών
- πόνο, ο οποίος συνήθως περιγράφεται ως πίεση ή αίσθημα καύσου κατά μήκος του προκαρδίου και μπορεί να αντανακλά στο λαιμό, τον ώμο, την πλάτη, τη γνάθο, την άνω κοιλία ή στον άλλο βραχίονα.
- εφίδρωση
- ναυτία από παρασυμπαθητική διέγερση
- μειωμένη ανοχή στην άσκηση.

Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με NSTEMI ή ασταθή στηθάγχη παρουσιάζουν στηθάγχη εν ηρεμία ή με ελάχιστη φυσική δραστηριότητα ή μπορεί να παρατηρήσουν αύξηση της συχνότητας και της έντασης της ήδη υπάρχουσας χρόνιας στηθάγχης. Υπάρχουν ασθενείς με NSTEMI που εκδηλώνουν τα συμπτώματα των ασθενών με STEMI (Cannon et al., 2008).

Ωστόσο, περίπου το 25% των εμφραγμάτων είναι σιωπηρά. Κάποιοι ασθενείς με STEMI, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι ηλικιωμένοι ή έχουν διαβήτη, είναι πιθανό να μην νιώσουν πόνο, και τα συμπτώματα που παρουσιάζουν μπορεί να είναι μόνο δυσκολία στην αναπνοή, πονοκέφαλο, αδυναμία, εφίδρωση ή ναυτία και έμετο (Brieger et al., 2004). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να μην παρουσιάσουν τίποτα από τα παραπάνω αλλά μόνο κάποια αλλαγή στη διανοητική τους κατάσταση μετά από το ΟΣΣ. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις πως οι γυναίκες έχουν συνήθως στεφανιαία επεισόδια χωρίς τα τυπικά συμπτώματα, κάτι το οποίο μπορεί να εξηγήσει την συχνή αδυναμία που υπάρχει στην αρχική διάγνωση του ΟΣΣ στις γυναίκες (Arslanian-Engoren et al., 2006).

1.1.6 Επίπεδα λιπιδίων και CRP στο αίμα μετά από ΟΣΣ

1.1.6.1 HDL, LDL, ολική χοληστερόλη

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, τα επίπεδα των HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα τροποποιούνται μετά από την προσβολή από ΟΣΣ (Balci, 2012).

Σε πρώιμες μελέτες, παρατηρήθηκε μείωση της LDL από -1,7% έως -39%, της ολικής χοληστερόλης από -1,25% έως -47% και της HDL έως και -11% τις πρώτες 7 μέρες μετά την προσβολή από OEM. Αντίθετα, τα τριγλυκερίδια φάνηκε ότι μπορεί να αυξηθούν έως και +50% (Rosenson, 1993). Σε άλλη μεταγενέστερη κλινική μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση της LDL κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών. Στην εισαγωγή, τα επίπεδα της LDL ήταν 136 ± 30 mg/dl, 18 ώρες μετά 134 ± 33 mg/dl ενώ 42 ώρες μετά 127 ± 37 mg/dl ($p= 0,01$) (Siniawski et al., 2010). Ανάλυση δεδομένων από την κλινική μελέτη LUNAR εκτίμησε τις αλλαγές στα επίπεδα των λιπιδίων σε ασθενείς που νοσηλεύονταν με διάγνωση ΟΣΣ, 1-4 μέρες μετά από την εισαγωγή τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα. Τα επίπεδα αυτά μετρήθηκαν πριν την έναρξη της αγωγής με στατίνες. Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση, παρατηρήθηκε μικρή πτώση των επιπέδων της LDL το πρώτο 24ωρο (από 136,2 mg/dl σε 133,5 mg/dl) ενώ μετά από δύο μέρες τα επίπεδα αυξήθηκαν (141,8 mg/dl). Οι αλλαγές αυτές δεν φάνηκαν να είναι κλινικά σημαντικές. Παρόμοιες αλλαγές παρατηρήθηκαν και στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της HDL ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων παρέμειναν σταθερά. Οι αλλαγές αυτές στο διάστημα των τεσσάρων ημερών είναι μικρές και δεν φάνηκαν να είναι ικανές να επηρεάσουν την απόφαση των κλινικών γιατρών για τη λήψη της κατάλληλης αγωγής όταν χρειάζεται (Pitt et al., 2008). Δευτερογενής ανάλυση της μελέτης SPACE ROCKET υποστήριξε ότι οι τιμές της LDL του πρώτου 24ωρου είναι παρόμοιες με τις τιμές βάσης των ασθενών (Barth et al., 2010).

Εν κατακλείδι, οι περισσότερες μελέτες οδηγούνται στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν διακυμάνσεις στις τιμές των λιπιδίων του ορού στο αίμα τις πρώτες μέρες μετά από το στεφανιαίο επεισόδιο αλλά δεν διαφέρουν πολύ από τις τιμές βάσης των ασθενών ώστε να μην μπορούν να αποτελέσουν οδηγό των κλινικών στην εκτίμηση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και στην απόφαση για λήψη θεραπείας.

1.1.6.2 C- Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP)

Η C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (C-Reactive Protein ή CRP) είναι μια από τις κυριότερες πρωτεΐνες οξείας φάσης που συνθέτει ο οργανισμός μας όταν βρίσκεται σε μια φλεγμονώδη κατάσταση. Ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης, δηλαδή εκείνες τις πρωτεΐνες που η συγκέντρωσή τους αυξάνει κατά τουλάχιστον 25% κατά τη διάρκεια της φλεγμονής (Pearson et al., 2003). Η CRP αυξάνεται συνήθως μέσα σε 6 ώρες από το φλεγμονώδες ερέθισμα και τα επίπεδα της επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα εντός περίπου 4 ημερών από τη διακοπή του ερεθίσματος.

Αυτός ο δείκτης φλεγμονής είναι ευαίσθητος αλλά δεν είναι αρκετά ειδικός για να γίνει διάγνωση. Δεν εκφράζει αποκλειστικά την φλεγμονή της αθηρωματικής πλάκας που είναι υπεύθυνη για τη ρήξη της και την πρόκληση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Η CRP υψηλής ευαισθησίας αποτελεί δείκτη για τον καθορισμό του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής και περιφερικής αγγειακής νόσου. Εάν η τιμή της CRP υψηλής ευαισθησίας κυμαίνεται περί το 1 mg/L, τότε ο κίνδυνος για έμφραγμα είναι χαμηλός. Εάν η τιμή της βρίσκεται μεταξύ 1 και 3 mg/L τότε ο κίνδυνος είναι μέτριος, ενώ εάν είναι μεγαλύτερη των 3 mg/L ο κίνδυνος είναι μεγάλος. Τιμές άνω των 8 mg/L αντικατοπτρίζουν οξεία φλεγμονή (Pearson et al., 2003; Sheikh et al., 2012).

Οι στατίνες ελαττώνουν την τιμή της CRP, ανεξαρτήτως της επίδρασης τους στο λιπιδαιμικό προφίλ.

1.1.7 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές του εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορεί να είναι πρώιμες (οξείας φάσης) ή όψιμες (χρόνιας φάσης). Στις πρώιμες περιλαμβάνονται οι παρακάτω: αρρυθμίες, μηχανικές επιπλοκές, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία (shock), έμφραγμα δεξιάς κοιλίας ή περικαρδίτιδα. Στις χρόνιες συνέπειες μπορούν να συμπεριληφθούν η καρδιακή ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες και το ανεύρισμα αριστερής κοιλίας (Longo et al., 2013). Ασθενείς με ΟΣΣ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο υποτροπής καθώς η πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου είναι μεγάλη.

1.1.8 Αντιμετώπιση

Η αρχική αντιμετώπιση του STEMI περιλαμβάνει την άμεση χορήγηση ασπιρίνης και την εκτίμηση της καταλληλότητας του ασθενούς για θεραπεία επαναιμάτωσης [διαδερμική στεφανιαία επαναγγείωση (PCI)] ή ενδοφλέβια χορήγηση θρομβολυτικού φαρμάκου]. Η αρχική αντιμετώπιση του NSTEMI διαφέρει, συγκεκριμένα δεν πρέπει να χορηγείται θρομβολυτική αγωγή.

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν το 2013 από τους American College of Cardiology /American Heart Association (ACCF/AHA), στους ασθενείς με STEMI, ανεξάρτητα από το αν θα γίνει θεραπεία επαναιμάτωσης, χορηγείται άμεσα οξυγόνο με ρινικό καθετήρα, νιτρογλυκερίνη και θειική μορφίνη για την αντιμετώπιση του πόνου, β- αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA), αντιαιμοπεταλιακά και στατίνες υψηλής έντασης. Αντίστοιχη αντιθρομβωτική και αντισχαιμική αγωγή χορηγείται και στους ασθενείς με NSTEMI ή ασταθή στηθάγχη.

Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, θα πρέπει οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ να λαμβάνουν μακροχρόνια φαρμακευτική θεραπεία γιατί υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής του εμφράγματος. Σε αυτή περιλαμβάνονται οι β-αποκλειστές, οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYA) και οι στατίνες. Επιπλέον, πρέπει να ενθαρρύνεται η τροποποίηση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η διακοπή του καπνίσματος, η ρύθμιση της υπέρτασης, του διαβήτη και των λιπιδίων ορού και προοδευτική αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (Longo et al., 2013; Stone et al., 2014).

1.2 Στατίνες

1.2.1 Θεραπευτικές χρήσεις στατινών

Οι στατίνες είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες. Οι επίσημες θεραπευτικές τους ενδείξεις σύμφωνα με το Εθνικό Συνταγολόγιο αλλά και τα SPC (Summary of Product Characteristics) των δραστικών ουσιών είναι οι παρακάτω:

- αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας
- πρωτογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων
- δευτερογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007; Εθνικό Συνταγολόγιο, 2013)

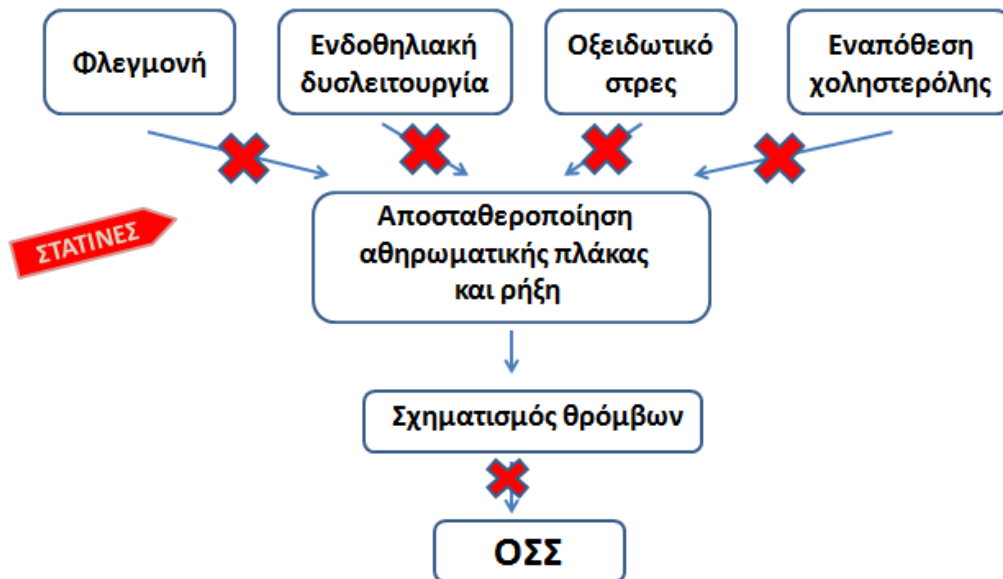
1.2.2 Μηχανισμός δράσης και δράσεις στατινών

Οι στατίνες είναι εκλεκτικοί και ανταγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμου Α (HMG-CoA), ενζύμου που ρυθμίζει την ταχύτητα σύνθεσης της χοληστερόλης από το ήπαρ (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007). Η επαγόμενη μείωση της συγκέντρωσης της ηπατοκυτταρικής χοληστερόλης επάγει την αύξηση της έκφρασης των ηπατικών LDL υποδοχέων, οι οποίοι «καθαρίζουν» την LDL και τα πρόδρομα μόρια της LDL από την κυκλοφορία (Maron et al., 2000).

Οι στατίνες είναι υψηλά αποτελεσματικές στη μείωση της LDL σε σχέση με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες ενώ είναι μετρίως αποτελεσματικές στην αύξηση της HDL και τη μείωση των τριγλυκεριδίων (Εθνικό συνταγολόγιο, 2007). Επίσης, δεν μειώνουν την συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)] και είναι αναποτελεσματικές στο να τροποποιούν το μέγεθος και την πυκνότητα της LDL (Maron et al., 2000).

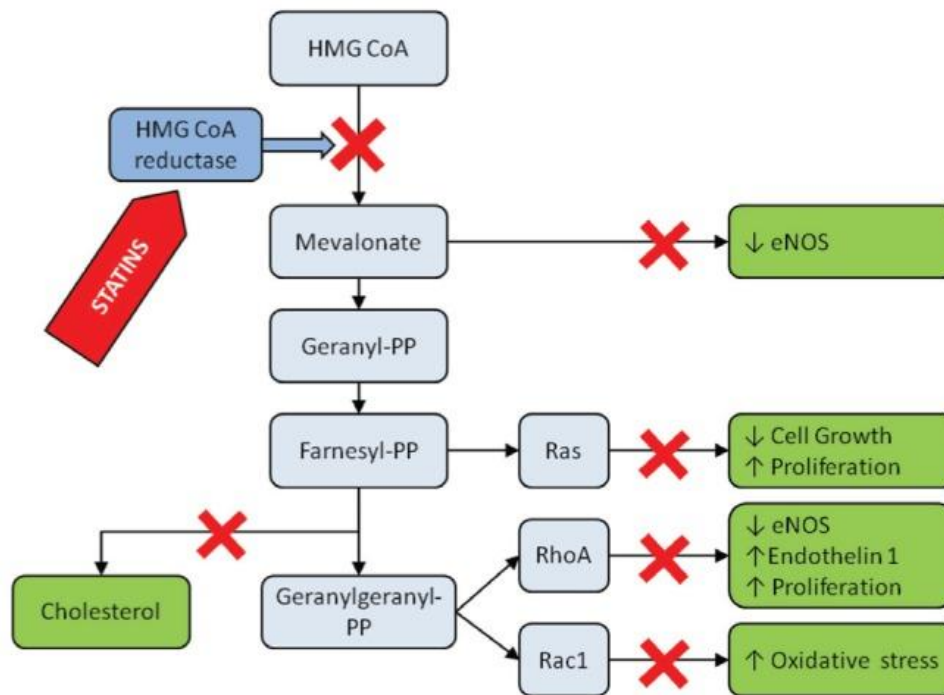
Η χρήση τους στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου δεν βασίζεται μόνο στη δράση τους επί της μείωσης της LDL. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το συνολικό όφελος που παρατηρείται με τη χορήγηση των στατινών εμφανίζεται νωρίτερα από όταν επιτευχθεί μείωση της LDL και είναι μεγαλύτερο από αυτό που δικαιολογείται εξαιτίας της μείωσης αυτής. Η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τις στατίνες οφείλεται, λοιπόν, σε επιπλέον μηχανισμούς, ανεξάρτητους της υπολιπιδαιμικής δράσης οι οποίοι χαρακτηρίζονται από την επιστημονική

κοινότητα ως «πλειοτροπικές δράσεις των στατινών» (Σχήμα 4). Σε αυτές περιλαμβάνονται η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, η αναστολή των φλεγμονωδών αντιδράσεων, η μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, η αυξημένη ινωδόλυση, η μείωση του οξειδωτικού στρες και η αναστολή της θρομβογένεσης (Vasnawala et al., 2015; Davignon, 2004; Pollak & Kramer, 2012).



Σχήμα 4: Υπολιπιδαιμική και πλειοτροπικές δράσεις στατινών.

Συγκεκριμένα, οι στατίνες οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας του μονοξειδίου του αζώτου με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Επίσης, μέσω της αναστολής της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης αναστέλλεται και η σύνθεση του μεβαλονικού οξέος, ενός πρόδρομου μορίου της χοληστερόλης, γεγονός που οδηγεί στη μείωση της σύνθεσης άλλων μη στεροειδών μορίων που συμβάλλουν στην αθηρογένεση (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Απεικόνιση μεταβολικής οδού του μεβαλονικού οξέος και η επίδραση των στατινών σε αυτό (Πηγή: *Ostadal, 2012*)

Πολλές από τις στατίνες κατέχουν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς δράσης ανάμεσα στους οποίους είναι η αναστολή της οξείδωσης της LDL και η αναστολή της ενδοκυττάρωσης της οξειδωτικά τροποποιημένης LDL. Επίσης, οι στατίνες αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες οι οποίες εκκρίνονται από τα μακροφάγα κύτταρα των αθηρωματικών πλακών και με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η καταστροφή και ρήξη του ινώδους περιβλήματος των αθηρωματικών πλακών (Kavalipati et al., 2015; Davignon, 2004; Pollak & Kramer, 2012). Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί δρουν συμπληρωματικά με την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών στην εμφάνιση των προστατευτικών επιδράσεων τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

1.2.3 Είδη στατινών

Οι στατίνες χορηγούνται per os, μία φορά την ημέρα. Είναι πιο αποτελεσματικές όταν χορηγούνται βράδυ γιατί η ενδογενής σύνθεση χοληστερόλης γίνεται κυρίως τη νύχτα. Για το λόγο αυτό προτιμάται να χορηγούνται πριν την βραδινή κατάκλιση. Η επιλογή της στατίνης και η δοσολογία της εξαρτάται από τον θεραπευτικό σκοπό, την ποσοστιαία μεταβολή της

LDL χοληστερόλης που είναι απαραίτητη για την επίτευξη των στόχων της αγωγής, το ιστορικό και τις συννοσηρότητες του ασθενούς.

Οι στατίνες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι οι παρακάτω:

- Ατορβαστατίνη ασβεστιούχος (Atorvastatin Calcium)
 - Λοβαστατίνη (Lovastatin)
 - Πραβαστατίνη νατριούχος (Pravastatin Sodium)
 - Ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος (Rosuvastatin Calcium)
 - Σιμβαστατίνη (Simvastatin)
 - Φλουβαστατίνη νατριούχος (Fluvastatin Sodium)
 - Πιταβαστατίνη (Pitavastatin)
- (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2013)

Η φαρμακοτεχνική μορφή των σκευασμάτων των στατινών είναι τα δισκία και οι ημερήσιες δοσολογίες των στατινών διαφέρουν ανάλογα με την δραστική ουσία που χορηγείται (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Τα σκευάσματα στατινών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα και το ημερήσιο δοσολογικό τους εύρος.

Στατίνη	Δοσολογίες Σκευασμάτων	Οδός χορήγησης/ Φαρμακοτεχνική μορφή	Ημερήσιο Δοσολογικό εύρος
Ατορβαστατίνη	10, 20, 40, 80 mg	p.os / δισκία (tabs)	10 – 80 mg
Λοβαστατίνη	20, 40 mg		20 – 80 mg
Πραβαστατίνη	20, 40 mg		10 – 40 mg
Ροσουβαστατίνη	5, 10, 20, 40 mg		5 – 40 mg
Σιμβαστατίνη	10, 20, 40 mg		10 – 80 mg
Φλουβαστατίνη	20, 40 mg		20 – 80 mg
Πιταβαστατίνη	1, 2 ,4 mg		1- 4 mg

1.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι στατίνες είναι καλώς ανεκτά φάρμακα και δεν υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις ως προς την ασφάλειά τους. Οι περισσότεροι ασθενείς που τις λαμβάνουν εκδηλώνουν ήπιες ή καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις οποίες είναι το κοιλιακό άλγος, τα φουσκώματα, η ναυτία, το εξάνθημα και ο πονοκέφαλος. Σε ασθενείς που έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου είναι πιθανό να αναπτυχθεί και σακχαρώδης διαβήτης.

Οι δύο βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών είναι η επίδραση τους στο ήπαρ και τους μύες. Όσον αφορά την ηπατική λειτουργία, σε περίπτωση που τα επίπεδα των τρανσαμινασών (SGOT, SGPT) αυξηθούν πάνω από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και παραμείνουν σε αυτά τα επίπεδα για παρατεταμένο διάστημα, η χορήγησή των στατινών πρέπει να διακοπεί (Medicines.org.uk, 2017). Τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανέρχονται στα baseline επίπεδα μέσα σε δύο με τρεις μήνες από τη διακοπή της χορήγησής της στατίνης (Maron et al., 2000). Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας, την 6^η και 12^η εβδομάδα μετά την έναρξή της ή μετά από πιθανή αύξηση της δόσης και στη συνέχεια, κάθε 6 μήνες περίπου, σε όλους τους ασθενείς.

Η επίδραση των στατινών στους μύες έχει συχνότητα εμφάνισης 1-10% και μπορεί να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια η οποία είναι δυνατό να εξελιχθεί σε ραβδομύλυση, μία πιθανώς επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση (Medicines.org.uk, 2017). Η ραβδομύλυση χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές κρεατινικής κινάσης (CK) στο αίμα (> 10 φορές τη μέγιστη φυσιολογική τιμή), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Η πρόκληση μυοπάθειας είναι δόσοεξαρτώμενη δηλαδή είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις στατινών ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που αλληλεπιδρούν με αυτές. Η ραβδομύλυση είναι συχνότερη σε περιπτώσεις όπου οι στατίνες λαμβάνονται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που ενέχουν κίνδυνο ραβδομύλυσης ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν την συγκέντρωση των επιπέδων των στατινών στο αίμα. Σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα όπως μυϊκός πόνος ή αδυναμία, έντονη δυσφορία ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ο ασθενής θα πρέπει να επικοινωνήσει με το γιατρό του, η χορήγηση στατινών θα πρέπει ίσως να διακοπεί και είναι ορθό να γίνει άμεση μέτρηση των τιμών της CK (Maron et al., 2000).

1.2.5 Φαρμακοκινητική

Η απορρόφηση των στατινών ποικίλλει από 40-75% με εξαίρεση την φλουβαστατίνη και την πραβαστατίνη που απορροφώνται σχεδόν πλήρως. Όλες οι στατίνες εμφανίζουν έντονο μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ. Το μεγαλύτερο ποσοστό της απορροφούμενης δόσης απεκκρίνεται από τη χολή και τα κόπρανα αλλά και κάποιου βαθμού απομάκρυνση λαμβάνει χώρα και με τα ούρα. Οι χρόνοι ημιζωής τους είναι περίπου 1-3 ώρες με εξαίρεση την ατορβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη που έχουν χρόνο ημιζωής 14 και 19 ώρες αντίστοιχα (Howland et al., 2007; Rang, 2007). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των στατινών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες στατινών (Rosenson, 2003)

	Χρόνος Ημιζωής (ώρες)	Βιοδιαθεσιμότητα (%)	Πρωτεϊνική Σύνδεση (%)	Διαλυτότητα	Ενεργοί μεταβολίτες	Νεφρική απέκκριση απορροφούμενης δόσης (%)	Επίδραση τροφής στην απορρόφηση
Ατορβαστατίνη	15 – 30	12	80-90	Λιπόφιλο	ΝΑΙ	2	Καμία
Λοβαστατίνη	2,9	5	>95	Λιπόφιλο	ΝΑΙ	10	Αύξηση
Πραβαστατίνη	1,3-2,8	18	43-55	Υδρόφιλο	ΟΧΙ	20	Μείωση
Ροσουβαστατίνη	19	20	88	Υδρόφιλο	ΟΧΙ	10	Καμία
Σιμβαστατίνη	2-3	5	94-98	Λιπόφιλο	ΝΑΙ	13	Καμία
Φλουβαστατίνη	0,5-2,3	19-29	>99	Λιπόφιλο	ΟΧΙ	< 6	Αμελητέα
Πιταβαστατίνη	12	51	99	Λιπόφιλο	ΝΑΙ	15	Μείωση

1. 2.6 Αντενδείξεις και αλληλεπιδράσεις στατινών

Οι στατίνες αντενδείκνυται να χορηγούνται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- κύηση ή γαλουχία
 - παιδιά <8 ετών
 - ενεργή ηπατική νόσο
 - μυοπάθεια
 - αυξημένες τιμές CK μετά τη χορήγησή τους (>5 φορές πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή)
 - επίμονα αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών μετά τη χορήγησή τους.
- (Medicines.org.uk, 2017)

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των στατινών είναι αρκετές και για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των φαρμάκων που συγχωρηγούνται με αυτές για την αποφυγή ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων από τη συγχωρήγησή τους (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στατινών (Elisaf et al., 2014)

1. Γεμφιβροζίλη
2. Κουμαρινικά αντιπηκτικά
3. Κυκλοσπορίνη
4. Μακρολίδες
5. Αναστολείς Πρωτεάσης
6. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα
7. Δωδροπυριδίνες
8. Διλτιαζέμη/Βεραπαμίλη (κυρίως με σιμβαστατίνη)
9. Αμιωδαρόνη (κυρίως με σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη)
10. Χυμός grapefruit
11. Φάρμακα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 (φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη)

1.2.7 Άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες

Οι στατίνες αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Εκτός από τις στατίνες υπάρχουν και άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική για τη μείωση της τιμής της LDL, την αύξηση της HDL, τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι ρητίνες (π.χ. χολυστεραμίνη), οι φιβράτες (βεζαφιβράτη, γεμφιβροζίλη και φαινοφιβράτη κυκλοφορούν στην Ελλάδα), το νικοτινικό οξύ και τα παράγωγά του (ασπιμόξη) και η εξετιμίπη (Howland et al.,2007; Εθνικό Συνταγολόγιο, 2007). Ο συνδυασμός των στατινών με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες είναι συχνά σημαντικός για να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο αίμα. Στην Ελλάδα, κυκλοφορούν οι σταθεροί συνδυασμοί σιμβαστατίνης με εξετιμίπη (10/10, 10/20 και 10/40 mg), πραβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (40/145 mg), καθώς και σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (20/145 και 40/145 mg).

1.3 Στατίνες και Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

1.3.1 Σκοπός χορήγησης στατινών σε ασθενείς με ΟΣΣ

Όπως αναφέρθηκε και στις παραπάνω ενότητες, οι στατίνες έχουν υπολιπιδαιμική και πλειοτροπικές δράσεις οι οποίες τις καθιστούν σημαντικές στην θεραπευτική, στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η χορήγηση στατινών μετά από ένα ΟΣΣ έχει ως στόχο τη μείωση του ποσοστού θνητότητας μετά από το επεισόδιο και τη μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης αθηρωματικού καρδιαγγειακού επεισοδίου.

1.3.2 Κλινική αποτελεσματικότητα στατινών μετά από ΟΣΣ

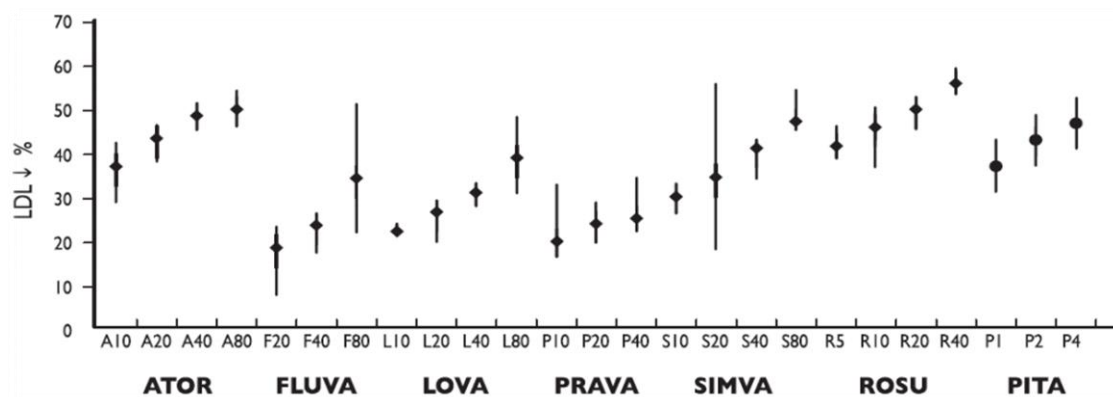
Η χρήση των στατινών στην πρόληψη επανεμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων αποτελεί αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών. Σύμφωνα με αυτές, οι στατίνες μέσω του κύριου μηχανισμού δράσης τους και των επιπρόσθετων πλειοτροπικών δράσεών τους, σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα με αποτέλεσμα τη μείωση της θνητότητας και της πιθανότητας επαναπροσβολής από αθηρωματικό καρδιαγγειακό επεισόδιο. Συγκεκριμένα, κλινική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν οποιαδήποτε θεραπεία με στατίνες μετά από ένα ΟΣΣ, παρουσίασαν μείωση της θνητότητας τον επόμενο χρόνο από το επεισόδιο. Οι ασθενείς που δεν λάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία παρουσίασαν θνητότητα κατά 9,3% ενώ εκείνοι που λάμβαναν κατά 4,0% (Stenestrand et al., 2001).

Η χρήση υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες φαίνεται από πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες να είναι πολύ πιο αποτελεσματική από την χρήση ενδιάμεσης ή χαμηλής εντάσεως θεραπεία στην δευτερογενή πρόληψη των ΟΣΣ (Cannon et al., 2004; Larosa et al., 2005; Larosa et al., 2007). Υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες θεωρείται εκείνη που η ημερήσια δόση στατίνης έχει ως στόχο να μειώσει την LDL κατά περίπου $\geq 50\%$ και περιλαμβάνει την ημερήσια χορήγηση ατορβαστατίνης 40 – 80 mg ή ροσουβαστατίνης 20- 40 mg (Πίνακας 5) (Drozda et al., 2015).

Πίνακας 5 : Υψηλής-, Μέσης-, Χαμηλής- εντάσεως θεραπεία με στατίνες.

Υψηλής Εντάσεως Θεραπεία με Στατίνες	Ενδιάμεσης Εντάσεως Θεραπεία με Στατίνες	Χαμηλής εντάσεως Θεραπεία με Στατίνες
<i>Ημερήσια δόση μειώνει την LDL κατά περίπου ≥50%</i>	<i>Ημερήσια δόση μειώνει την LDL, κατά μέσο όρο, περίπου κατά 30% έως < 50%</i>	<i>Ημερήσια δόση μειώνει την LDL, κατά μέσο όρο, <30%</i>
Ατορβαστατίνη 40 mg ή 80 mg Ροσουβαστατίνη 20 mg ή 40 mg	Ατορβαστατίνη 10 mg ή 20 mg Ροσουβαστατίνη 5 mg ή 10 mg Σιμβαστατίνη 20 mg ή 40 mg Πραβαστατίνη 40 mg Λοβαστατίνη 40 mg Φλουβαστατίνη 40 mg BID	Πραβαστατίνη 10 mg ή 20 mg Λοβαστατίνη 20 mg Σιμβαστατίνη 10 mg

Στο Σχήμα 6 απεικονίζονται οι ισοδύναμες δόσεις στατινών όσον αφορά την ελάττωση της LDL χοληστερόλης (Elisaf et al., 2014).



Σχήμα 6: Ισοδύναμες δόσεις στατινών όσον αφορά την ελάττωση της LDL χοληστερόλης. (Πηγή: *Hellenic Journal of Atherosclerosis* 2014;5(3): 151- 163)

Η υψηλής έντασης θεραπεία μειώνει την LDL κατά 50% τουλάχιστον και είναι πιο αποτελεσματική στη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας σε διάστημα 12 μηνών μετά το στεφανιαίο συμβάν σε σύγκριση με ενδιάμεσης ή χαμηλής έντασης θεραπεία (Housholder-

Hughes et al.,2017). Μετα-αναλύσεις από πολλές μελέτες υποδεικνύουν μία δοσοεξαρτώμενη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου με τη μείωση της LDL. Κάθε 1,0 mmol/L μείωσης της LDL συνδέεται με σχετιζόμενη 20-25% μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (CTT's et al., 2012).

Αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες αποδεικνύουν όφελος των εντατικών σχημάτων στατινών στη μείωση του κινδύνου θανάτου και των δευτερογενών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως διαγνωσθεί με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η κλινική μελέτη «MIRACL» έδειξε ότι στους ασθενείς με ΟΣΣ που λάμβαναν ατορβαστατίνη 80 mg καθημερινά αμέσως μετά την διάγνωση του, παρατηρήθηκε μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων τις πρώτες 16 εβδομάδες σε σχέση με εκείνους που δεν λάμβαναν θεραπεία με στατίνες (Schwartz et al., 2001). Σε αναδρομική μελέτη που συμμετείχαν 49857 ασθενείς με ΟΕΜ στη Σουηδία το διάστημα 2001-2012, το 20,2 % λάμβανε υψηλής δόσης στατίνες και το 47,2% δεν λάμβανε καθόλου στατίνες. Βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης δευτερογενών καρδιαγγειακών αναπτύχθηκε και στα δύο γκρουπ ασθενών αλλά ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς που δεν λάμβαναν στατίνες. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου παρέμεινε σχετικά σταθερός για το γκρουπ που λάμβανε στατίνες ενώ αυξήθηκε για το γκρουπ που δεν λάμβανε στατίνες (Rockberg et al., 2017). Στην κλινική μελέτη «Α to Z» παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και της επανανοσηλείας των ασθενών που λάμβαναν υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες αμέσως μετά τη διάγνωση του ΟΣΣ αλλά η μείωση αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική (de Lemos et al., 2004). Μετα-ανάλυση της «Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration» έδειξε ότι η υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες πλεονεκτεί έναντι της θεραπείας μέσης εντάσεως καθώς συνδέεται με μείωση 15% στην εμφάνιση μείζοντων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με ΟΣΣ για κάθε 18 mg/dl μείωση στην τιμή της LDL στο αίμα (Baigent et al; 2010). Σε άλλη κλινική μελέτη, με 4162 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με ΟΣΣ παρατηρήθηκε ότι εκείνοι που έλαβαν υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες (ατορβαστατίνη 80 mg) είχαν μεγαλύτερη προστασία απέναντι σε πιθανό θάνατο ή επανεμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος απ' ότι εκείνοι που λάμβαναν τη συμβατική θεραπεία (πραβαστατίνη 40 mg) (Cannon et al., 2004). Μελέτη με 507.766 ασθενείς έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες είχαν χαμηλότερο ποσοστό σε θνησιμότητα μέσα στον πρώτο χρόνο από τη νοσηλεία τους για ΟΣΣ. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι όσο πιο υψηλή ήταν η δοσολογία στην υψηλή εντάσεως θεραπεία, τόσο χαμηλότερα ήταν τα ποσοστά θνησιμότητας (Rodriguez et al., 2016). Στη μελέτη «LUNAR», διάρκειας 12 εβδομάδων,

συμπεριλήφθηκαν 825 ασθενείς που λάμβαναν ροσουβαστατίνη 20 ή 40 mg καθημερινά ή ατορβαστατίνη 80 mg καθημερινά. Η λήψη ροσουβαστατίνης 40 mg οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της LDL απ' ό,τι η χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg ενώ η ροσουβαστατίνη 20 mg οδήγησε σε παρόμοια μείωση με την ατορβαστατίνη (Pitt et al., 2012).

1.3.3 Ασφάλεια χορήγησης υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες

Στο κεφάλαιο 2.4 αναφέρθηκαν οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών και κατέστη σαφές πως σε γενικές γραμμές έχουν ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν αποδείξεις που υποδεικνύουν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών και οι σχετιζόμενες με αυτές διακοπές χορήγησής τους είναι δοσοεξαρτώμενες, γεγονός που δημιουργεί προβληματισμό σχετικά με την ασφάλειά της υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες όταν χορηγείται μακροπρόθεσμα για τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη της (Golomb et al., 2008; Bellosta et al., 2004).

Η κλινική μελέτη «IDEAL» εξέτασε το ποσοστό διακοπής της θεραπείας με στατίνες λόγω πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών. Σύμφωνα με τη μελέτη, οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες είναι δύο φορές πιο πιθανό να διακόψουν την αγωγή τους λόγω πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών απ' ό,τι εκείνοι που λαμβάνουν την συμβατική θεραπεία (9,6% vs 4,2%, $p < 0,001$). Μετα- ανάλυση τεσσάρων κλινικών μελετών με 27.000 ασθενείς υπέδειξε ότι η χορήγηση υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες έχει κατά 44% επιπλέον κίνδυνο εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας ενώ κατά 28% αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών που θα οδηγήσουν και σε διακοπή χορήγησης της θεραπείας (Silva et al., 2007). Από την άλλη μεριά, πρόσφατη ανάλυση παραπάνω από 600.000 καρδιαγγειακών ασθενών από το «Veterans Health Administration» έδειξε ότι η μη συνέχιση της θεραπείας με στατίνες λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μόνο μέτρια αυξημένη στους ασθενείς που λαμβάνουν εντατική θεραπεία και η διαφορά αυτή δεν είναι κλινικά σημαντική (Virani et al., 2014).

Από τα παραπάνω δεδομένα, διαφαίνεται ότι η αύξηση της έντασης της θεραπείας πιθανόν αυξάνει και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τις στατίνες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι απειλητικές για την υγεία, είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου και σε περίπτωση εμφάνισης τους, είναι δυνατή η αποκλιμάκωση της θεραπείας σε ενδιάμεσης ή χαμηλής έντασης αλλά και η διακοπή της.

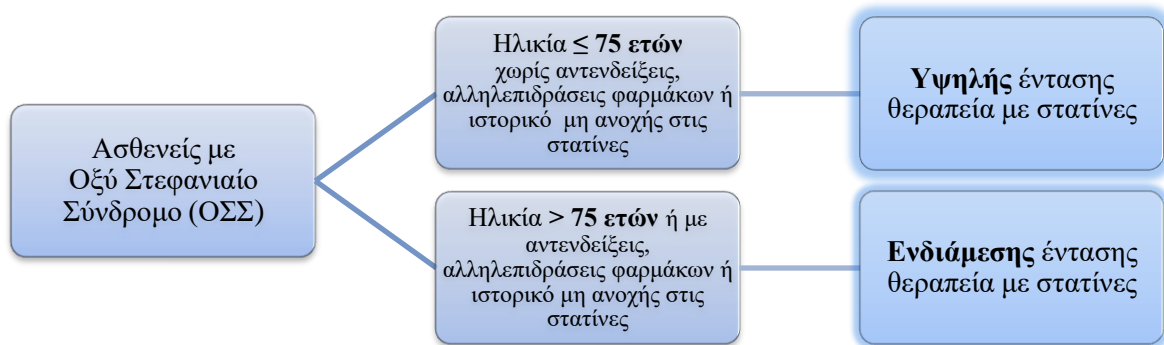
1.3.4 Κατευθυντήριες Οδηγίες ACC/AHA 2013

Οι American College of Cardiology /American Heart Association (ACC/AHA) εξέδωσε το 2013 νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της χοληστερόλης του αίματος με σκοπό τη μείωση του κινδύνου αθηρωματικών καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ενήλικες. Σύμφωνα με τις οδηγίες, προτείνεται η έναρξη υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Stone et al., 2014). Ιδιαίτερα, στους ασθενείς που νοσηλεύονται με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο προτείνεται έναρξη της θεραπείας όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά τη διάγνωση, πριν την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο (Anderson et al., 2007; Stenestrand, 2001; Pitt et al., 2012). Σκοπός της θεραπείας αυτής είναι η πρόληψη πρόκλησης νέου οξέος συμβάντος καθώς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επαναπροσβολής από καρδιαγγειακό επεισόδιο σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς ή εκείνους που έχουν σταθερή στεφανιαία νόσο (Fujisue et al., 2017).

Ως υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες ορίζεται η χρήση θεραπευτικού σχήματος στατινών που οδηγεί σε μείωση της LDL χοληστερόλης $\geq 50\%$ από την τιμή αναφοράς του ασθενούς. Η ημερήσια δόση ατορβαστατίνης 40 ή 80 mg ή ροσουβαστατίνης 20 ή 40 mg ανήκει στη θεραπεία υψηλής εντάσεως (Drozda et al., 2015).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες προτείνεται να χορηγείται μετά από το ΟΣΣ ανεξάρτητα από την τιμή-βάσης της LDL του ασθενούς. Επίσης, δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση υπέρ ή κατά συγκεκριμένων επιθυμητών επιπέδων- στόχων για την LDL και την HDL μετά την χορήγηση στατινών. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την παλαιότερη αντίληψη ότι οι τιμές της LDL έπρεπε να είναι < 100 mg/dl και ιδανικότερα < 70 mg/dl. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν υπάρχουν αποδείξεις από τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν θεραπεία με στόχο την επίτευξη τιμής LDL κάτω από κάποιο επίπεδο. Επιπλέον θεωρείται ότι η ύπαρξη LDL στόχου μπορεί να οδηγήσει σε «υπερ-θεραπεία» των ασθενών με τη χρήση επιπρόσθετων υπολιπιδαιμικών παραγόντων πέραν των στατινών. Το γεγονός αυτό δεν συνεπάγεται και την παράλειψη μέτρησης των τιμών της LDL καθώς είναι ο καλύτερος δείκτης για να αποτιμηθεί το όφελος της θεραπείας με στατίνες και αποτελεί επίσης και έναν αρκετά αξιόπιστο δείκτη συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία (O’Riordan, 2013).

Στις οδηγίες γίνεται σύσταση για την έναρξη ή συνέχιση της χορήγησης υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες σε όλους τους ασθενείς ≤ 75 ετών που έχουν ενεργή αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο εκτός και αν η χορήγησή της αντενδείκνυται. Στους ασθενείς στους οποίους η υψηλής εντάσεως θεραπεία αντενδείκνυται ή σε εκείνους που παρουσιάζονται συμπτώματα που συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών, προτείνεται η εκτίμηση χορήγησης ενδιάμεσης εντάσεως θεραπείας με στατίνες. Τέλος, στους ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, είναι σημαντικό να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους – κινδύνου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι πιθανές αλληλεπιδράσεις για την επιλογή χορήγησης ενδιάμεσης ή υψηλής εντάσεως θεραπείας (Stone et al, 2014) (Σχήμα 7).



Σχήμα 7: Επιλογή έντασης θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Όσον αφορά, την προσθήκη επιπλέον υπολιπιδαιμικού παράγοντα σε συνδυασμό με τις στατίνες για την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης νέου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την χορήγησή του σε περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι είναι πολύ υψηλού κινδύνου. Στους τελευταίους περιλαμβάνονται οι ασθενείς που έχουν τιμές LDL χοληστερόλης ≥ 190 mg/dL ή ασθενείς που έχουν και σακχαρώδη διαβήτη (Stone et al., 2014). Ο υπολιπιδαιμικός παράγοντας που χρησιμοποιείται συνήθως συνδυαστικά με στατίνες είναι η εξετιμίμη λόγω αυξημένης ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας (Lloyd-Jones et al., 2016). Πλέον, κυκλοφορούν σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμό κάποιας στατίνης- ατορβαστατίνη ή σιμβαστατίνη- με εξετιμίμη.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες (2016) από τους European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) για τη διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών. Σε αυτές περιλαμβάνονται και συστάσεις για την χορήγηση στατινών μετά από ΟΣΣ. Συγκεκριμένα, προτείνεται εκκίνηση ή συνέχιση υψηλής δόσης στατινών σε όλους τους ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με ΟΣΣ ανεξάρτητα από την αρχική τιμή της LDL. Συνιστάται να γίνεται μέτρηση των επιπέδων LDL μετά από 4-6 εβδομάδες για να ελεγχθεί αν τα επίπεδα LDL είναι < 70 mg/dl.

1.3.5 Κατευθυντήριες οδηγίες πριν το 2013

Στις κατευθυντήριες οδηγίες των American Heart Association/American College of Cardiology Foundation για την δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων που εκδόθηκαν το 2011, προτείνεται η χορήγηση στατινών στα πλαίσια της μείωσης του κινδύνου επανεμφάνισης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου με στόχο την επίτευξη τιμής-στόχου της LDL < 100 mg/dl και για ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο η τιμή-στόχος για την LDL είναι < 70 mg/dl. Επίσης, προτείνεται η μέτρηση των επιπέδων της LDL νηστείας μέσα στο πρώτο 24ωρο από την εμφάνιση του επεισοδίου (Smith et al., 2011). Δεν υπάρχει κάποια σύσταση για χορήγηση υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες αλλά υπάρχουν δημοσιευμένες κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν την υπεροχή της υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες στην πρόληψη νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων (Cannon, 2006; de Lemos, 2004).

Σε αντιστοιχία και οι οδηγίες που εκδόθηκαν από τους European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) το 2011 για τη διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών προτείνουν, βασιζόμενοι σε κλινικές μελέτες, την εκκίνηση χορήγησης υψηλών δόσεων στατινών μέσα στις πρώτες 4 μέρες από το ΟΣΣ με στόχο την επίτευξη τιμής-στόχου LDL < 70 mg/dl (Reiner et al., 2011).

1.3.6 Αναδρομικές μελέτες για τη χρήση υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες σε ασθενείς με ΟΣΣ

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν αναδρομικές τυχαιοποιημένες μελέτες για τη χρήση υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς που ενδείκνυται, σύμφωνα με τις οδηγίες, να τη λάβουν.

Η μελέτη PALM διεξήχθη το 2016 και συμμετείχαν σε αυτή 5906 ασθενείς που είχαν ένδειξη χορήγησης στατινών. Το 74% του δείγματος λάμβανε στατίνες αλλά μόνο στο 45% χορηγήθηκε η κατάλληλη ένταση θεραπείας. Από το συνολικό αριθμό των ασθενών που θα έπρεπε σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά τους να λαμβάνουν υψηλής εντάσεως θεραπεία, μόνο το 29% την έλαβε. Οι πιθανοί λόγοι μειωμένης χρήσης εντατικών σχημάτων είναι η αδράνεια του ιατρικού προσωπικού, η προϋπάρχουσα χρήση στατινών μικρότερης εντάσεως πριν από το ΟΣΣ από τους ασθενείς και η άρνηση συμμόρφωσης τους με το νέο θεραπευτικό σχήμα. Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν οι τιμές- βάσης της LDL με σκοπό την εξήγηση του υψηλού ποσοστού υποθεραπείας. Ένας στους δύο ασθενείς που δεν έλαβαν την κατάλληλη αγωγή είχαν τιμές LDL > 100 mg/dl, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι ασθενείς δεν είχαν τόσο χαμηλές τιμές LDL που να οδηγήσουν στην απόφαση συνταγογράφησης χαμηλότερης έντασης στατινών σύμφωνα με τις παλαιότερες οδηγίες (Navar et al., 2016).

Το 2015 δημοσιεύθηκε στη Journal of the American College of Cardiology αναδρομική μελέτη, με δεδομένα 8762 ασθενών το διάστημα 2007-2009, για τη μελέτη της χρήσης υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες, σε ασθενείς μετά από νοσηλεία με ένδειξη στεφανιαίας νόσου. Μόνο το 27% των ασθενών έλαβε υψηλής εντάσεως θεραπεία από τους οποίους το 80,7% ήδη λάμβανε υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες πριν την συγκεκριμένη νοσηλεία ενώ το 23,1% δεν λάμβανε πριν καμία είδους θεραπεία (Rosenson et al., 2015).

Τέλος, μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2017 στη Journal of the American College of Cardiology ανέλυσε δεδομένα ασθενών, από ηλεκτρονικές βάσεις δημόσιων και ιδιωτικών ασφαλιστικών φορέων, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν με διάγνωση καρδιακής προσβολής στις Η.Π.Α. το διάστημα 2011-2014. Σκοπός ήταν η διερεύνηση του ποσοστού συνταγογράφησης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες στους ασθενείς αυτούς. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που έλαβαν συνταγή για χορήγηση στατινών μέσα στις πρώτες 30 μέρες από την έξοδο τους από το νοσοκομείο. Η συνταγογράφηση υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες

στους ασθενείς που είχαν ιδιωτική και δημόσια ασφάλιση, ήταν φανερά αυξημένη το έτος 2014 σε σύγκριση με το έτος 2011. Συγκεκριμένα, η χορήγηση της αυξήθηκε από 33,5% σε 71,7% και από 24,8% σε 57,5% στους ασθενείς με ιδιωτική και δημόσια ασφάλιση αντίστοιχα (Rosenson et al.,2017).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Οι στατίνες είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες λόγω της αποτελεσματικότητας και της καλής ανοχής των ασθενών σε αυτές. Χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι θεραπευτικές τους χρήσεις οφείλονται στην υπολιπιδαιμική και τις πλειοτροπικές τους δράσεις με τις τελευταίες να είναι σημαντικές στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 των American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), προτείνεται η άμεση χορήγηση υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες σε ασθενείς που νοσηλεύονται με διάγνωση ΟΣΣ ανεξαρτήτως της τιμής-βάσης της LDL. Η υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες περιλαμβάνει τη χορήγηση ατορβαστατίνης 40-80 mg ή ροσουβαστατίνης 20-40 mg ημερησίως, μειώνει την τιμή της LDL $\geq 50\%$ και μειώνει σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι η μικρότερης έντασης θεραπεία, τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου και την θνητότητα. Αποκλιμάκωση της έντασης της θεραπείας μπορεί να γίνει σε ασθενείς που έχουν αντενδείξει χορήγησης, εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών ή είναι ηλικιωμένοι. Πολυκεντρικές, αναδρομικές μελέτες στις Η.Π.Α., έχουν δείξει χαμηλά ποσοστά στη συνταγογράφηση και χρήση υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες μετά από ΟΣΣ.

Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης ήταν να εκτιμήσει την τάση χορήγησης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες στους ασθενείς που νοσηλεύονται με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο σε νοσηλευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα κατά το διάστημα 2012-2016.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την πραγματοποίηση της παρούσας αναδρομικής μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά και φαρμακευτικά δεδομένα από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν το διάστημα 2012-2016 με την ένδειξη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) στα παρακάτω νοσηλευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα: το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», το Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «Υγεία», το 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας και το Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών. Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε την έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου κάθε νοσοκομείου πριν την έναρξη της μελέτης και την εξαγωγή των δεδομένων.

Τα δεδομένα αντλήθηκαν από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων των νοσηλευτικών ιδρυμάτων. Στα δεδομένα που συλλέχθηκαν συμπεριλαμβάνονται δημογραφικά στοιχεία, η ηλικία και το φύλο των ασθενών, τιμές HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και CRP από μετρήσεις που έγιναν μέσα στα πρώτα δύο 24ωρα από την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο, τύπος χορηγούμενης στατίνης και δοσολογία της, διάρκεια και χρονιά νοσηλείας και θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

2.1 Ασθενείς

Στην αναδρομική αυτή μελέτη συμπεριλήφθηκαν 2708 ασθενείς που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια:

- Ηλικία ≥ 18 ετών
- Ημερομηνία εξιτηρίου από το νοσηλευτικό ίδρυμα στο διάστημα 1/1/2012 – 31/12/2016
- Κωδικός διάγνωσης ICD-10 που αντιστοιχεί σε Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (Παράρτημα 1)
- Διαθεσιμότητα ηλεκτρονικών δεδομένων

Παράλληλα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα με τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Ηλικία < 18 ετών
- Κωδικός διάγνωσης ICD-10 που δεν αντιστοιχούσε σε Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο
- Αδυναμία εύρεσης ηλεκτρονικών δεδομένων
- Κύηση
- Γαλουχία

2.2 Στατιστική Ανάλυση

Στην παρούσα εργασία έγινε παρουσίαση των δεδομένων χρησιμοποιώντας γραφήματα και περιγραφικές μεθόδους στατιστικής ανάλυσης.

Όσον αφορά τα γραφήματα, δημιουργήθηκαν μία σειρά από στατιστικά διαγράμματα για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων ανάλογα με το είδος των δεδομένων που αναλύθηκαν. Συγκεκριμένα, κατασκευάστηκαν ραβδογράμματα και στατιστικές πίτες για δεδομένα σε ονομαστική κλίμακα και ιστογράμματα για δεδομένα σε συνεχή κλίμακα.

Η περιγραφική στατιστική ανάλυση περιελάμβανε στατιστική διερεύνηση με τον υπολογισμό κριτηρίων κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) καθώς και κριτηρίων διασποράς (εύρος, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, συντελεστής μεταβλητότητας).

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών που είναι σε συνεχή κλίμακα (HDL, LDL, total cholesterol). Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των Kolmogorov-Smirnov που αποτελεί μία μη παραμετρική στατιστική μέθοδο και ελέγχει αν η κατανομή του πληθυσμού, από τον οποίο προήλθε το τυχαίο δείγμα, ακολουθεί μία συγκεκριμένη κατανομή πιθανότητας (πχ. κανονική). Από τον έλεγχο κανονικότητας προέκυψε ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, γεγονός που οδήγησε στη χρήση μη παραμετρικών μεθόδων ανάλυσης. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε το κριτήριο Kruskal-Wallis το οποίο είναι ένα μη παραμετρικό κριτήριο που χρησιμοποιείται για να εξετασθεί αν τρία ή περισσότερα δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό, καθώς και το κριτήριο Mann-Whitney που αποτελεί μία μη παραμετρική μέθοδο σύγκρισης δύο ανεξάρτητων δειγμάτων.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS για Windows (έκδοση 23.0; SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο αυτό, παρατίθεται αναλυτικά η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση αυτή.

3.1 Δημογραφικά και επιδημιολογικά

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση των δεδομένων των ασθενών που αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, την κατανομή των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα τους.

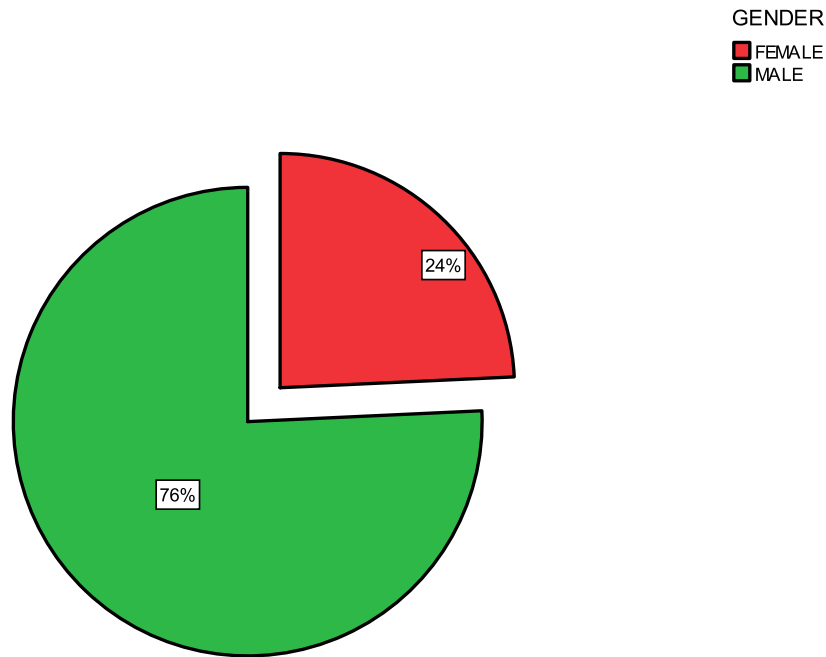
3.1.1 Φύλο ασθενών

Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει τη συχνότητα και το ποσοστό εμφάνισης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ), με βάση το φύλο (ανδρικό ή γυναικείο) του πληθυσμού των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Πίνακας 6: Συχνότητα και ποσοστό ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη ανάλογα με το φύλο.

	Συχνότητα (n)	Ποσοστό (%)
Γυναίκες	657	24,3
Άνδρες	2051	75,7
Σύνολο	2708	100,0

Στο Σχήμα 8 απεικονίζεται αυτή η ποσοστιαία κατανομή σε μορφή διαγράμματος πίτας.



Σχήμα 8 : Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει το ποσοστό των ασθενών αντρικού (male) και γυναικείου (female) φύλου που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Από τον Πίνακα 6 και το Σχήμα 8 φαίνεται ότι το 76% (n=2051) των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ήταν άντρες ενώ το 24% (n=657) ήταν γυναίκες.

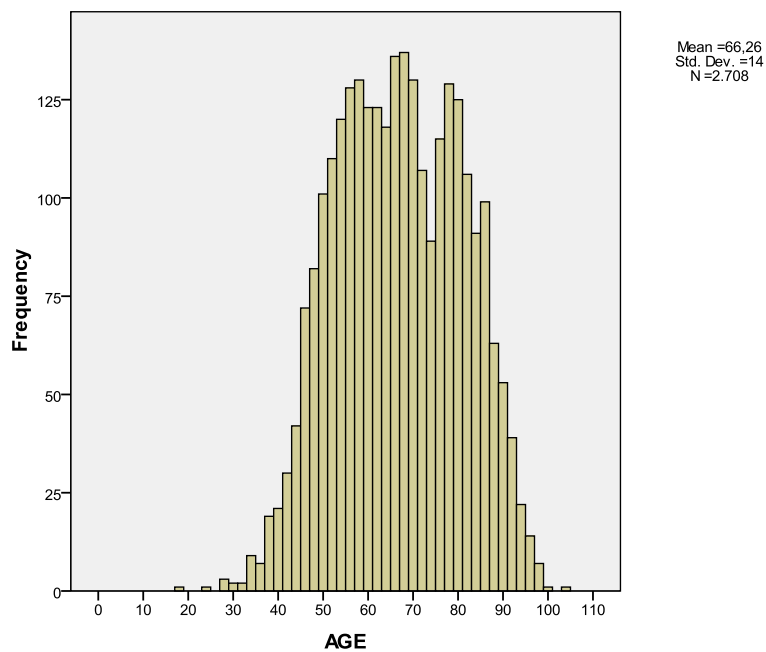
3.1.2 Ηλικία ασθενών

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) καθώς και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) για την ηλικία των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη.

Πίνακας 7: Στατιστικά μεγέθη για τη συνεχή μεταβλητή, ηλικία του πληθυσμού της μελέτης.

Mean	66,26	
Std. Error of Mean	0,269	
Median	66,00	
Mode	70	
Std. Deviation	14,000	
Variance	195,999	
Range	85	
Minimum	18	
Maximum	103	
Percentiles	25	55,00
	50	66,00
	75	78,00

Στο Σχήμα 9 , παρατίθεται ιστόγραμμα συχνοτήτων στο οποίο απεικονίζεται η συχνότητα έκφρασης της νόσου συναρτήσει της ηλικίας των ασθενών. Ο άξονας των y απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που εξετάζουμε και ο άξονας των x απεικονίζει την ηλικία των ασθενών.



Σχήμα 9 : Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Από τον Πίνακα 7 και το Σχήμα 9 παρατηρείται ότι η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 18 - 100+ με μεγαλύτερη εμφάνιση συχνότητας της νόσου στις ηλικίες ανάμεσα στα 55 -85 έτη. Η μέση ηλικία εμφάνισης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου ήταν τα 66 έτη.

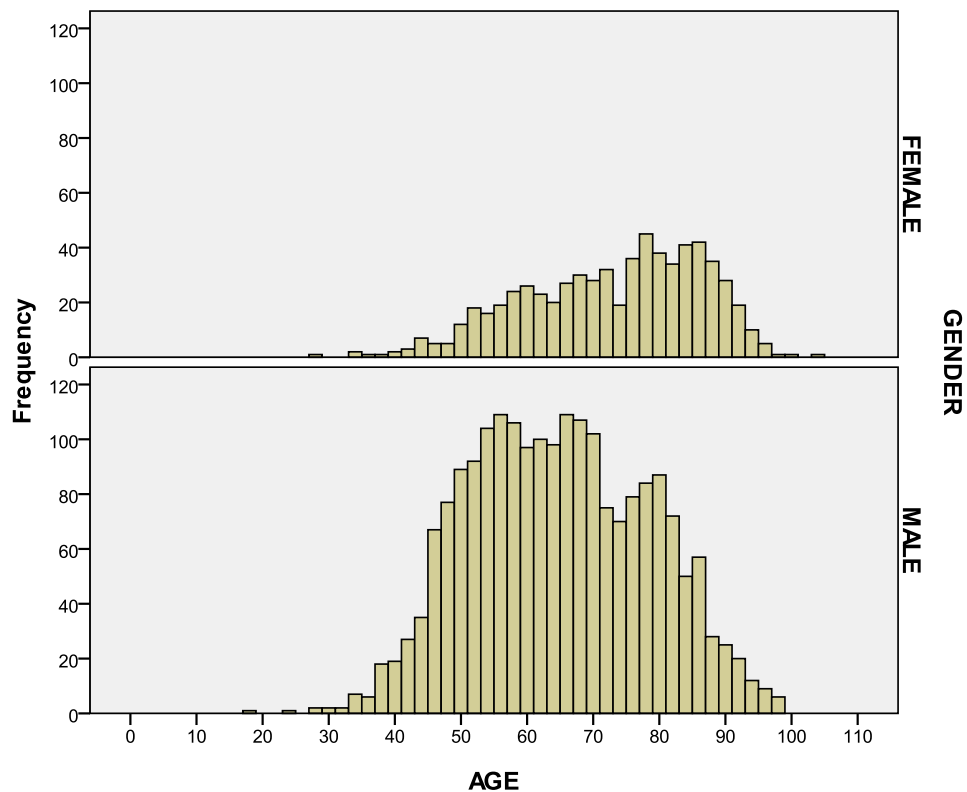
Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αντίστοιχη περαιτέρω διερεύνηση των δεδομένων της ηλικίας των ασθενών με βάση το φύλο τους. Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) καθώς και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) για την ηλικία των ασθενών με κριτήριο το φύλο τους.

Πίνακας 8: Στατιστικά μεγέθη για την ηλικία του ανδρικού (male) και γυναικείου (female) φύλου που συμμετείχαν στη μελέτη.

		Male	Female
N		2051	657
Mean		64,27	72,48
Std. Error of Mean		0,300	0,523
Median		64,00	75,00
Mode		68	83
Std. Deviation		13,603	13,393
Variance		185,034	179,384
Range		80	75
Minimum		18	28
Maximum		98	103
Percentiles	25	54,00	62,00
	50	64,00	75,00
	75	75,00	83,00

Στο Σχήμα 10 , παρατίθεται ιστόγραμμα συχνοτήτων στο οποίο απεικονίζεται η συχνότητα έκφρασης της νόσου συναρτήσει της ηλικίας και του φύλου των ασθενών. Ο άξονας των

γ απεικονίζει τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που εξετάζουμε και το φύλο των ασθενών και ο άξονας των x απεικονίζει την ηλικία τους.



Σχήμα 10 : Ιστόγραμμα συχνοτήτων για την ηλικία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ανάλογα με το φύλο τους.

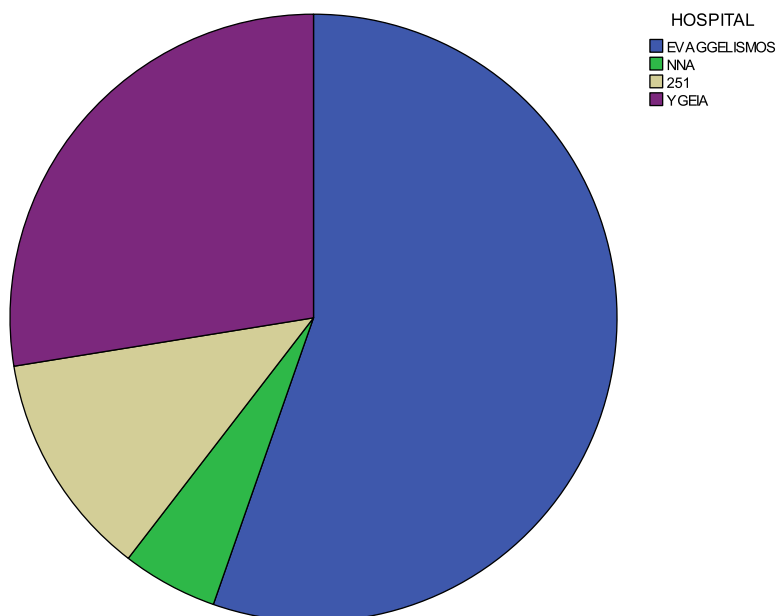
Σύμφωνα με τον Πίνακα 8 και το Σχήμα 10, παρατηρούνται διαφορές στην κατανομή της συχνότητας της ηλικίας των ασθενών με βάση το φύλο. Οι ηλικία των ασθενών αντρικού φύλου παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου μεταξύ 55 – 75 ετών με μέση ηλικία εμφάνισης τα 64 έτη. Οι ασθενείς του γυναικείου πληθυσμού εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου μεταξύ των ηλικιών 70 - 85 με μέση ηλικία εμφάνισης τα 72 έτη.

3.1.3 Κατανομή ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα

Στον Πίνακα 9 και το Σχήμα 11 παρουσιάζονται η κατανομή των ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη στα συμμετέχοντα νοσηλευτικά ιδρύματα

Πίνακας 9: Κατανομή του πληθυσμού των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα.

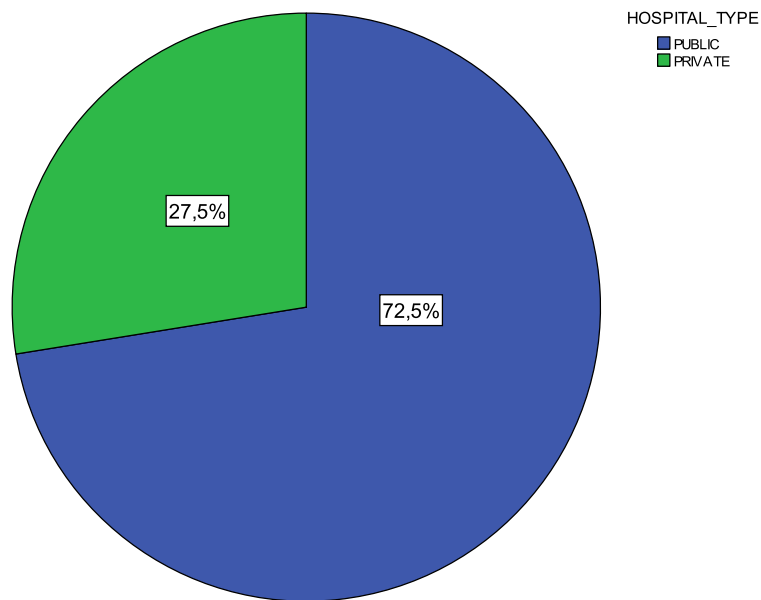
Νοσηλευτικά ιδρύματα	Συχνότητα (n)	Ποσοστό (%)	Αθροιστικό Ποσοστό (%)
ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ	1499	55,4	55,4
NNA	138	5,1	60,5
251	325	12,0	72,5
ΥΓΕΙΑ	746	27,5	100,0
ΣΥΝΟΛΟ	2708	100,0	



Σχήμα 11: Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει την κατανομή του πληθυσμού των ασθενών της μελέτης στα νοσηλευτικά ιδρύματα.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 9 και το Σχήμα 11, το 55,4% των ασθενών προέρχονται από το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», το 27,5% από το Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «Υγεία», το 12% από το «251» Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας και το 5,1% από το Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (NNA).

Στο Σχήμα 12 παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη που προήλθαν από δημόσια και ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα.



Σχήμα 12: Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει το ποσοστό των ασθενών που προήλθε από δημόσια και από ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα.

Σύμφωνα με το Σχήμα 12, περίπου τα $\frac{3}{4}$ των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν νοσηλευτεί σε κάποιο από τα δημόσια νοσηλευτικά ιδρύματα ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν νοσηλευτεί στο ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα που συμμετείχε στη μελέτη.

3.1.4 Διάρκεια νοσηλείας των ασθενών μετά από ΟΣΣ

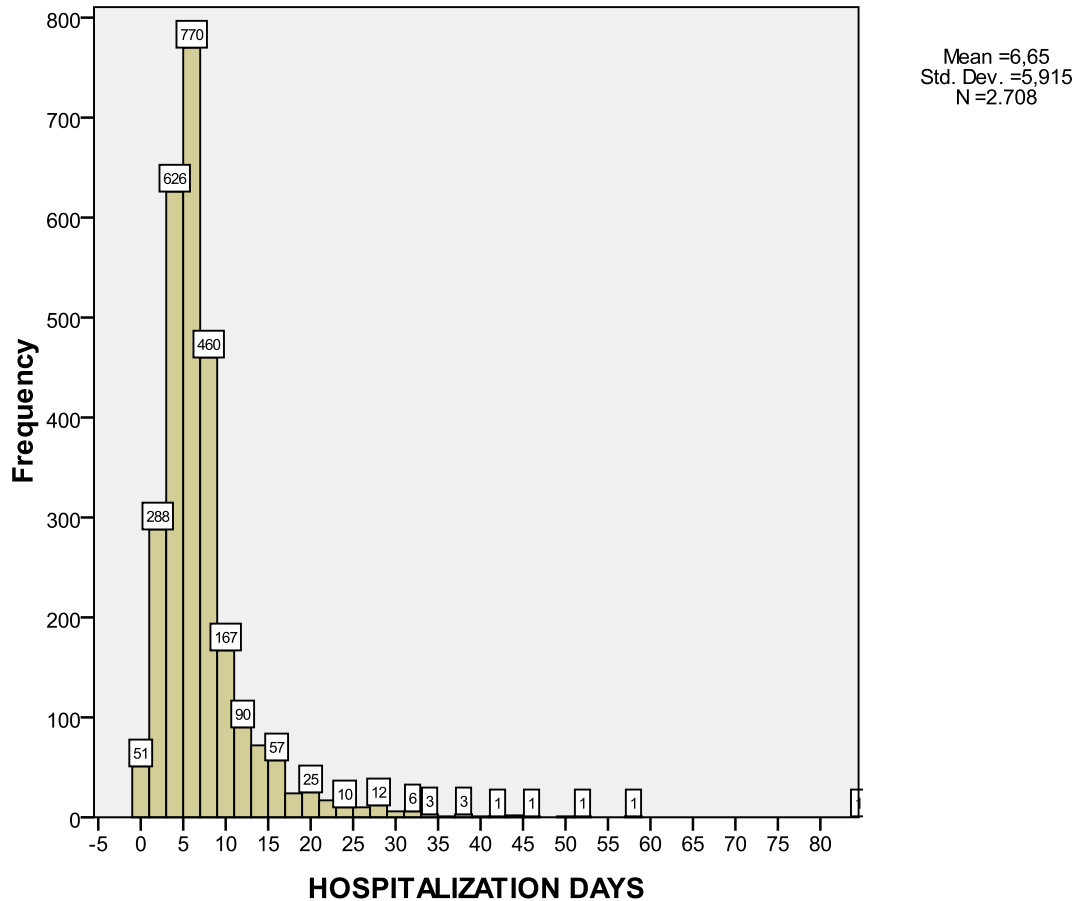
Αρχικά, υπολογίστηκαν τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) για τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα μετά από την είσοδο τους με διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Στατιστικά μεγέθη για τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα μετά από ΟΣΣ.

N	2708	
Mean	6,65	
Std. Error of Mean	0,114	
Median	5,00	
Mode	5	
Std. Deviation	5,915	
Variance	34,991	
Range	105	
Minimum	0	
Maximum	105	
Percentiles	25	4,00
	50	5,00
	75	8,00

Σύμφωνα με τον Πίνακα 10, οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν στα νοσηλευτικά ιδρύματα περίπου 6-7 μέρες κατά μέσο όρο, μετά την εισαγωγή τους σε αυτά με την ένδειξη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Η τιμή που εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στα δεδομένα για τις ημέρες νοσηλείας είναι το 5, δηλαδή οι περισσότεροι ασθενείς νοσηλεύτηκαν για 5 ημέρες. Επιπρόσθετα, το εύρος τιμών για τις ημέρες νοσηλείας κυμαίνεται από 0 μέρες έως και 3 μιση μήνες.

Στο Σχήμα 13, παρουσιάζεται ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα.

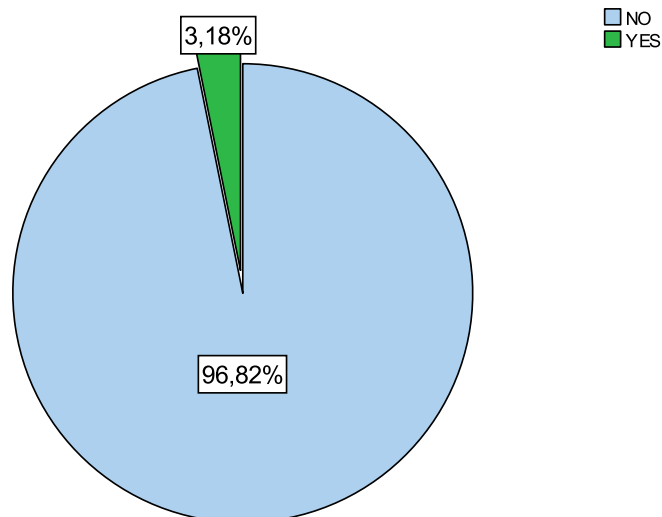


Σχήμα 13: Ιστόγραμμα συχνότητας για τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα μετά από το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Στο Σχήμα 13, παρατηρείται ότι οι περισσότεροι ασθενείς (n ~2100) νοσηλεύτηκαν μετά το στεφανιαίο επεισόδιο, για διάστημα 4-10 ημερών στα νοσηλευτικά ιδρύματα. Μικρός είναι ο αριθμός των ασθενών που ξεπέρασαν τις δύο εβδομάδες νοσηλείας.

3.1.5 Ενδονοσοκομειακή θνητότητα

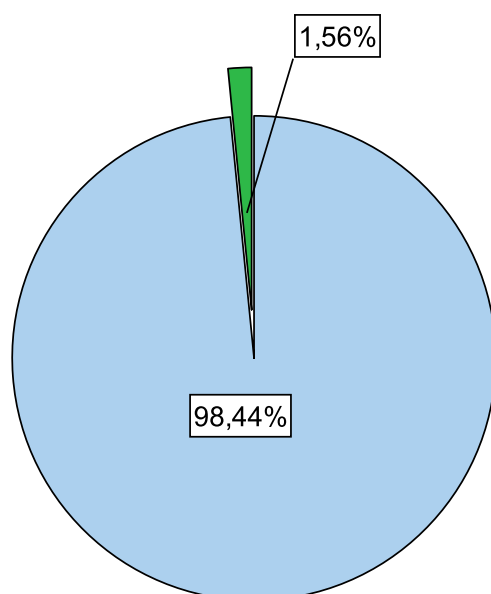
Στο Σχήμα 14 παρουσιάζεται το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.



Σχήμα 14 : Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει το ποσοστό θνητότητας του συνόλου των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Σύμφωνα με το Σχήμα 14, μόνο το 3,2 % των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με την ένδειξη διάγνωσης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου κατέληξε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του.

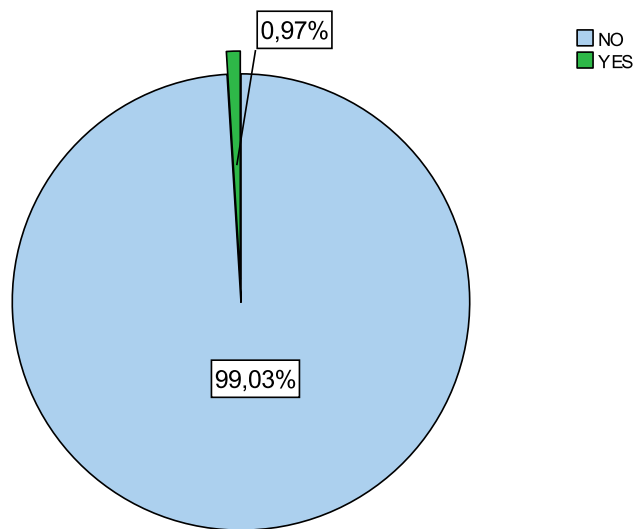
Στη συνέχεια, έγινε διερεύνηση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους όπως φαίνεται στο Σχήμα 15.



Σχήμα 15 : Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει το ποσοστό θνητότητας των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 15, η ενδοσκοκομειακή θνητότητα είναι ακόμα μικρότερη, της τάξης του 1,6%, επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Τέλος, έγινε ανάλυση των δεδομένων της ενδοσκοκομειακής θνητότητας για τους ασθενείς που έλαβαν υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες, η οποία παρουσιάζεται στο Σχήμα 16.



Σχήμα 16 : Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει το ποσοστό θνητότητας των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υψηλής εντάσεως θεραπεία στατίνες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Σύμφωνα με το Σχήμα 16, η ενδοσκοκομειακή θνητότητα για τους ασθενείς που έλαβαν υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες ήταν περίπου 1%.

3.2 Επίπεδα εργαστηριακών δεικτών: HDL, LDL, Ολική Χοληστερόλη, CRP στο αίμα

Από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, έγινε εξαγωγή των εργαστηριακών τιμών των HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και της CRP. Η λήψη του δείγματος αίματος από το οποίο προέκυψαν οι παραπάνω εργαστηριακές τιμές έγινε μέσα στα δύο πρώτα 24ωρα από την είσοδο των ασθενών στο νοσηλευτικό ίδρυμα. Σε κάποιους ασθενείς δεν είχε γίνει μέτρηση των παραπάνω δεικτών και δεν υπήρχαν δεδομένα προς εξαγωγή. Στον Πίνακα 11 φαίνονται τα κριτήρια κεντρικής θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, επικρατούσα τιμή, τεταρτημόρια) και τα κριτήρια διασποράς (εύρος, διασπορά, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, μέγιστη και ελάχιστη τιμή) για τις τιμές των HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και CRP κατά τα πρώτα δύο 24ωρα μετά τη είσοδο τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Πίνακας 11: Στατιστικά μεγέθη για τις τιμές των HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και CRP.

		HDL	LDL	Ολική Χοληστερόλη	CRP
N	Valid	1851	2023	1860	1555
	Missing	857	685	848	1153
Mean		44,34	142,40	190,32	2,786
Std. Error of Mean		,339	2,129	1,190	,1343
Median		42,00	124,00	185,00	,700
Mode		37	87	166	,1
Std. Deviation		14,573	95,740	51,330	5,2953
Variance		212,378	9166,079	2634,789	28,040
Range		134	978	484	56,4
Minimum		4	9	31	,0
Maximum		138	987	515	56,4
Percentiles	25	35,00	92,00	155,00	,300
	50	42,00	124,00	185,00	,700
	75	52,00	165,00	222,00	2,600

Αντίστοιχη ανάλυση έγινε για τις παραπάνω εργαστηριακές τιμές σε συνάρτηση και με το φύλο των ασθενών όπως φαίνεται στους Πίνακες 12 και 13.

Πίνακας 12: Στατιστικά μεγέθη για τις τιμές των HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και CRP για τους ασθενείς ανδρικού φύλου.

		HDL	LDL	Ολική Χοληστερόλη	CRP
N	Valid	1413	1540	1417	1146
	Missing	638	511	634	905
Mean		42,39	143,72	189,74	2,729
Std. Error of Mean		,344	2,461	1,318	,1579
Median		41,00	125,50	186,00	,600
Mode		37	87 ^a	156 ^a	,1
Std. Deviation		12,932	96,564	49,601	5,3445
Variance		167,248	9324,536	2460,299	28,564
Range		131	977	433	56,4
Minimum		7	10	48	,0
Maximum		138	987	481	56,4
Percentiles	25	34,00	93,00	155,00	,300
	50	41,00	125,50	186,00	,600
	75	49,00	164,75	220,50	2,400

Πίνακας 13: Στατιστικά μεγέθη για τις τιμές των HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και CRP για τους ασθενείς γυναικείου φύλου.

		HDL	LDL	Ολική Χοληστερόλη	CRP
N	Valid	438	483	443	409
	Missing	219	174	214	248
Mean		50,63	138,19	192,15	2,944
Std. Error of Mean		,837	4,233	2,686	,2550
Median		49,00	121,00	183,00	1,000
Mode		43	90	173	,1
Std. Deviation		17,514	93,036	56,527	5,1579
Variance		306,751	8655,748	3195,337	26,604
Range		110	951	484	40,3
Minimum		4	9	31	,0
Maximum		114	960	515	40,3
Percentiles	25	39,00	90,00	155,00	,300
	50	49,00	121,00	183,00	1,000
	75	61,00	165,00	227,00	3,450

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας για τις συνεχείς μεταβλητές: HDL, LDL και ολική χοληστερόλη με τη μέθοδο Kolmogorov – Smirnov (Πίνακας 14).

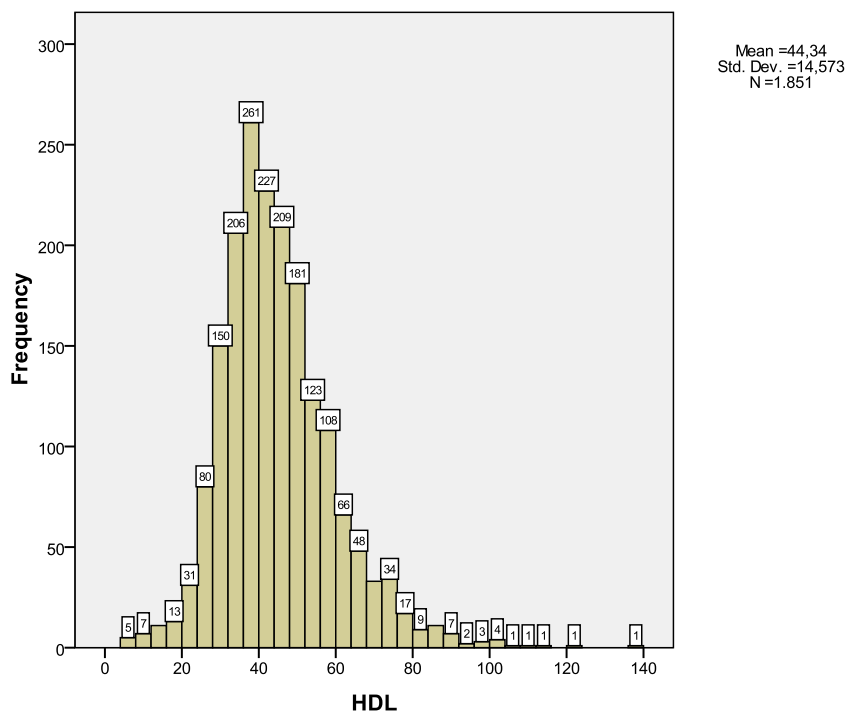
Πίνακας 14: Έλεγχος κανονικότητας για τις HDL, LDL και ολική χοληστερόλη.

	Kolmogorov-Smirnov		
	Statistic	Df	Sig.
HDL	0,082	1810	0,000
LDL	0,106	1810	0,000
TOTAL CHOLESTEROL	0,045	1810	0,000

Σύμφωνα με τον Πίνακα 14 οι μεταβλητές (HDL, LDL, ολική χοληστερόλη) δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ($p < 0,05$).

3.2.1 HDL

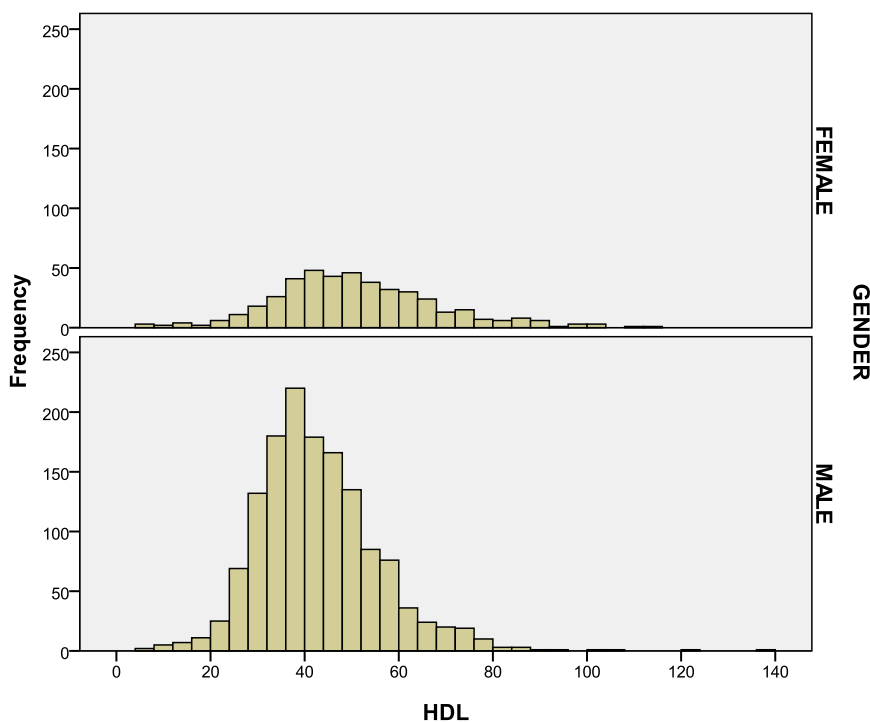
Στο Σχήμα 17 παρουσιάζεται ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της HDL που μετρήθηκαν τα πρώτα δύο 24ωρα από την είσοδο των ασθενών στο νοσηλευτικό ίδρυμα.



Σχήμα 17: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της HDL του συνόλου των ασθενών.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 11 και το Σχήμα 17, ο αριθμός των ασθενών για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα για τις τιμές της HDL ήταν 1851. Η τιμή της HDL με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι περίπου στα 40 mg/dl και το εύρος των τιμών είναι αρκετά μεγάλο (4 -138 mg/dl).

Στη συνέχεια κατασκευάστηκε ιστόγραμμα συχνοτήτων (Σχήμα 18) για τις τιμές της HDL σε συνάρτηση με το φύλο των ασθενών.

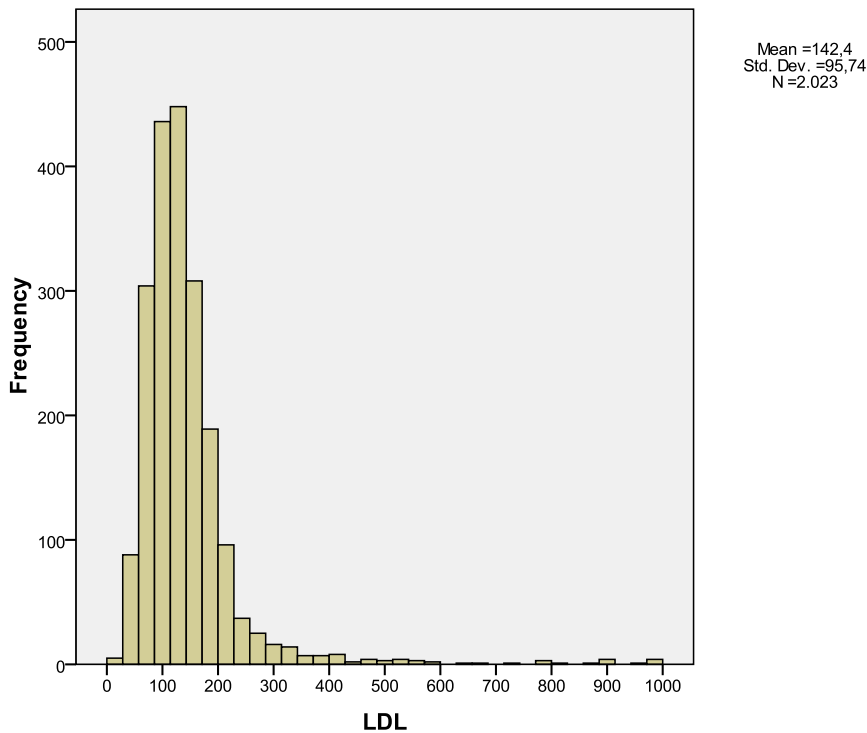


Σχήμα 18: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της HDL σε συνάρτηση με το φύλο των ασθενών.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 13 και το Σχήμα 18 οι γυναίκες είχαν μέση τιμή HDL μεγαλύτερη από τους άντρες (50,63 και 42,39 mg/dl αντίστοιχα).

3.2.2 LDL

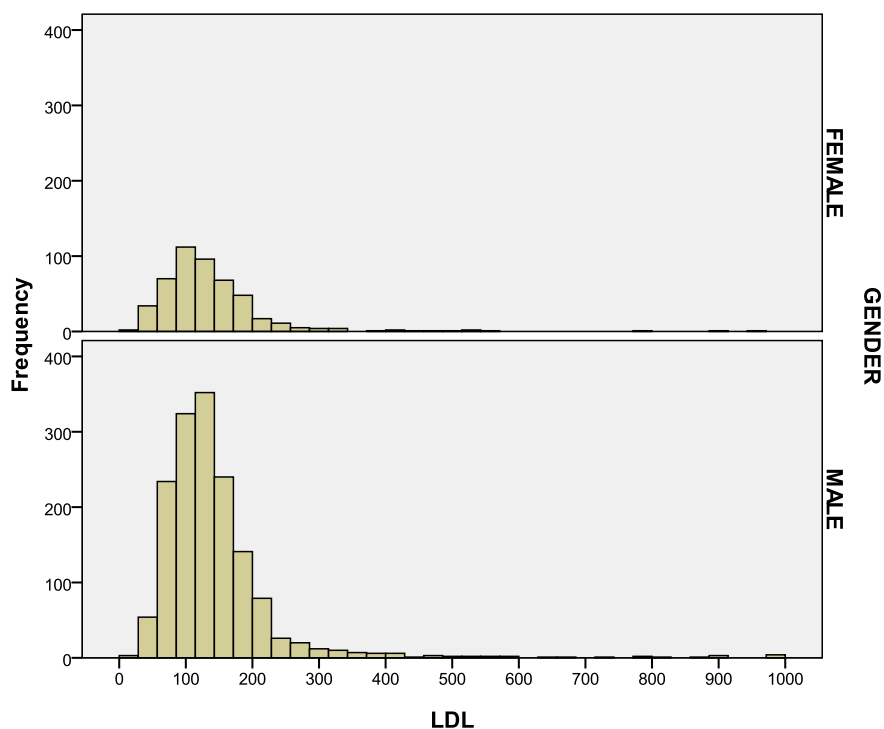
Στο Σχήμα 19 παρουσιάζεται ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της LDL που μετρήθηκαν τα πρώτα δύο 24ωρα από την είσοδο των ασθενών στο νοσηλευτικό ίδρυμα.



Σχήμα 19: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της LDL του συνόλου των ασθενών.

Από τον Πίνακα 11 και το Σχήμα 19 διαφαίνεται πως υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την τιμή της LDL για 2023 ασθενείς. Η μέση τιμή της LDL ήταν 142,4 mg/dl και φαίνεται η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης να βρίσκεται ανάμεσα στις τιμές 80-200 mg/dl. Το εύρος των τιμών ήταν αρκετά μεγάλο, με τις τιμές που είναι αρκετά υψηλές να προέρχονται από αραιωμένο δείγμα αίματος.

Στη συνέχεια κατασκευάστηκε ιστόγραμμα συχνοτήτων (Σχήμα 20) για τις τιμές της LDL σε συνάρτηση με το φύλο των ασθενών.

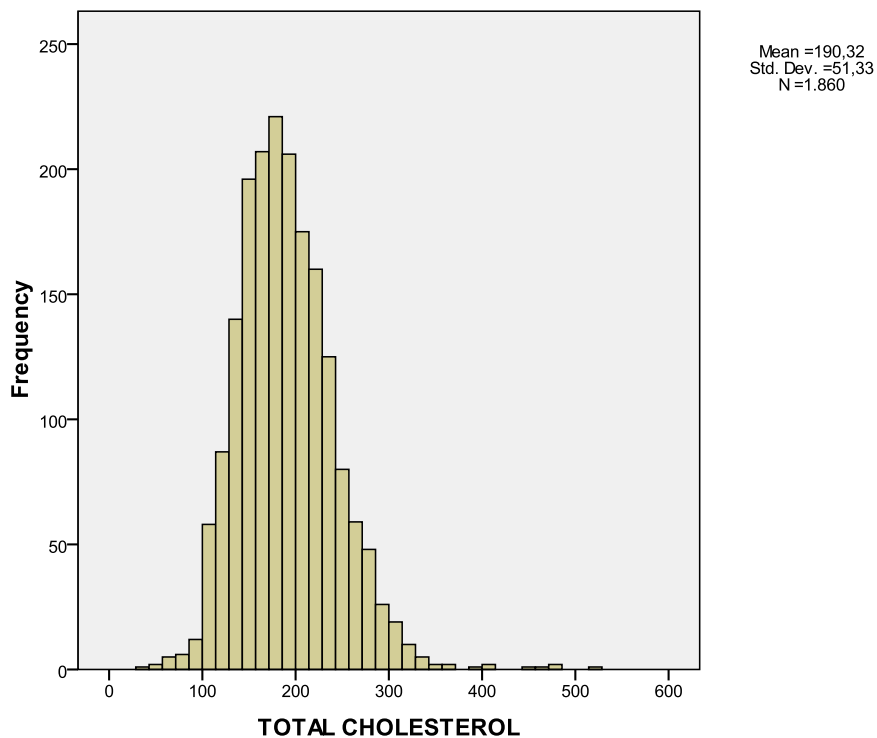


Σχήμα 20: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της LDL σε συνάρτηση με το φύλο των ασθενών.

Στους Πίνακες 12,13 και στο Σχήμα 20 φαίνεται ότι γυναίκες και άντρες έχουν παρόμοιο εύρος τιμών και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης τιμής LDL στην ίδια περίπου τιμή της LDL. Η μέση τιμή της LDL στους άντρες ήταν 143,72 mg/dl ενώ στις γυναίκες 138,19 mg/dl.

3.2.3 Ολική Χοληστερόλη

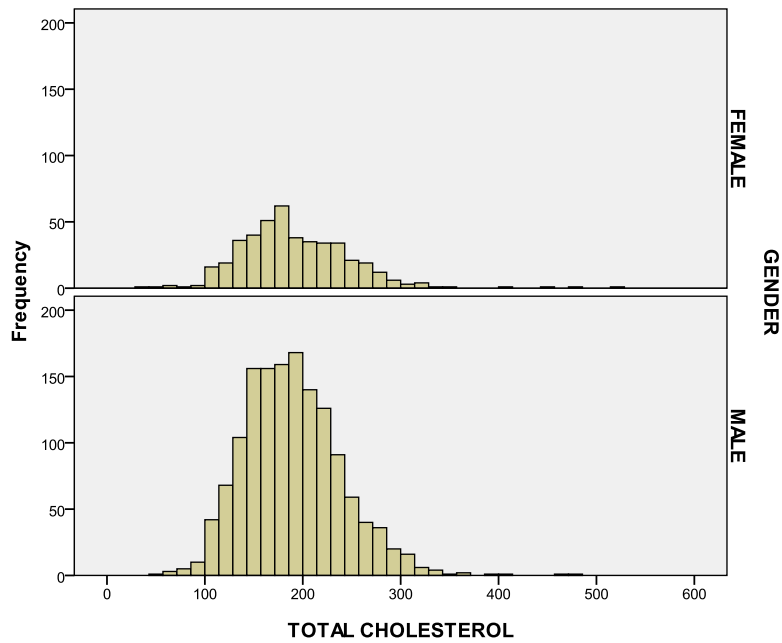
Στο Σχήμα 21 παρουσιάζεται ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της ολικής χοληστερόλης που μετρήθηκαν τα πρώτα δύο 24ωρα από την είσοδο των ασθενών στο νοσηλευτικό ίδρυμα.



Σχήμα 21: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της ολικής χοληστερόλης του συνόλου των ασθενών.

Στον Πίνακα 11 και στο Σχήμα 21 φαίνεται ότι το εύρος τιμών της ολικής χοληστερόλης στο αίμα ήταν μεταξύ 31-515 mg/dl με τη μεγαλύτερη συχνότητα τιμών να βρίσκεται μεταξύ 100-250 mg/dl. Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης για το σύνολο των ασθενών στα οποία είχε μετρηθεί η τιμή της ήταν 190,32 mg/dl με επικρατούσα τιμή 166 mg/dl.

Στη συνέχεια κατασκευάστηκε ιστόγραμμα συχνοτήτων (Σχήμα 22) για τις τιμές της ολικής χοληστερόλης σε συνάρτηση με το φύλο των ασθενών.

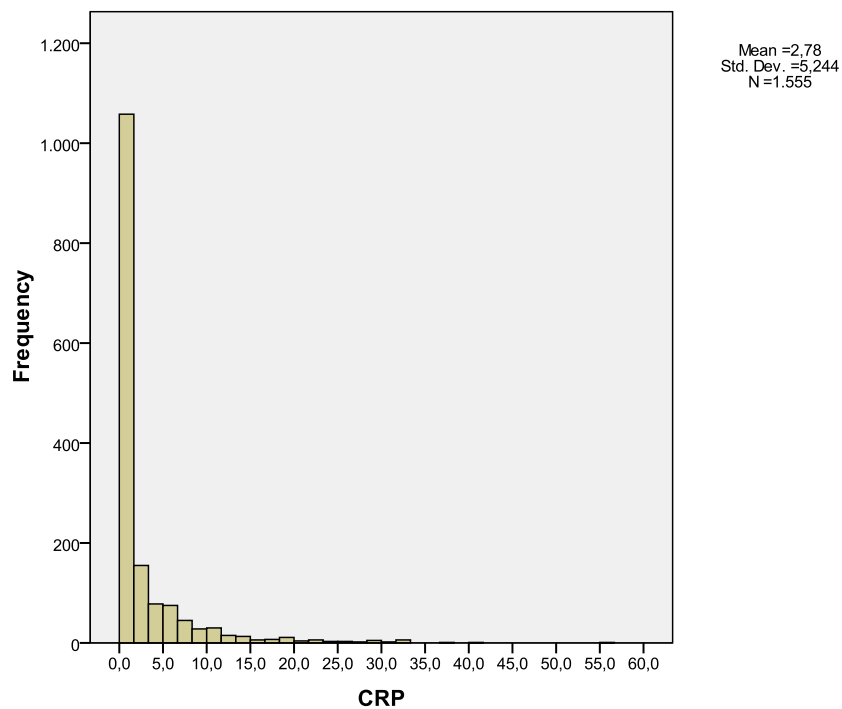


Σχήμα 22: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της ολικής χοληστερόλης σε συνάρτηση με το φύλο των ασθενών.

Σύμφωνα με τους Πίνακες 12,13 και το Σχήμα 22, γυναίκες και άντρες παρουσιάζουν παρόμοια κατανομή των τιμών της ολικής χοληστερόλης τους.

3.2.4 CRP

Στο Σχήμα 23 παρουσιάζεται ιστόγραμμα συχνοτήτων για την κατανομή των τιμών του δείκτη φλεγμονής CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη).



Σχήμα 23: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τις τιμές της CRP του συνόλου των ασθενών.

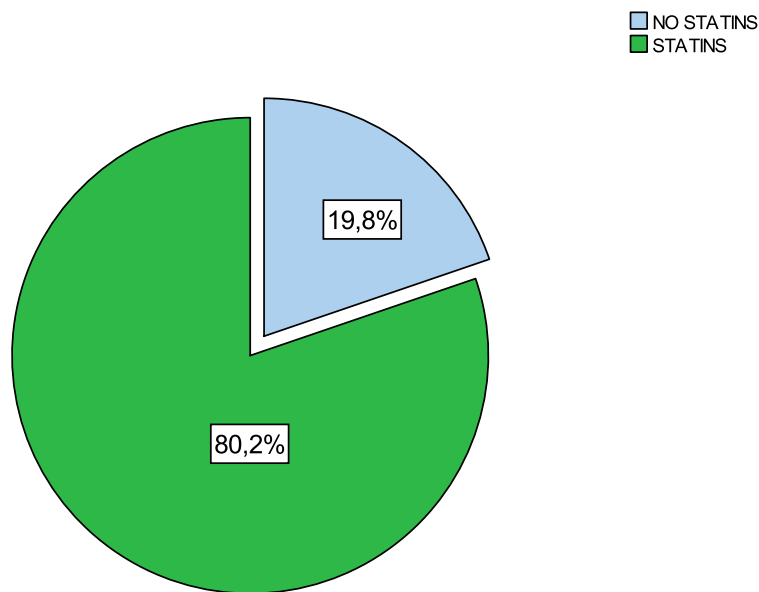
Στον Πίνακα 11 και το Σχήμα 23 φαίνεται ότι υπήρχαν δεδομένα για τον δείκτη CRP για 1555 ασθενείς. Η τιμή της CRP που εμφανίζεται με συντριπτικά μεγαλύτερη συχνότητα ήταν 0,1 mg/L ενώ το εύρος των τιμών της ήταν από 0,00-56,4 mg/L.

3.3 Φαρμακοθεραπεία και Συνταγογράφηση Στατινών

Την ανάλυση των δημογραφικών, επιδημιολογικών και εργαστηριακών δεδομένων, ακολούθησε η διερεύνηση των στοιχείων που αφορούσαν την χορήγηση στατινών στον πληθυσμό των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στα συμμετέχοντα στη μελέτη νοσηλευτικά ιδρύματα με τη διάγνωση Οξείος Στεφανιαίου Συνδρόμου.

3.3.1 Συνταγογράφηση και χορήγηση στατινών σε ασθενείς με ΟΣΣ

Αρχικά, διερευνήθηκε το ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών που έλαβε θεραπεία με στατίνες όπως φαίνεται στο Σχήμα 24.



Σχήμα 24: Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει το ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες.

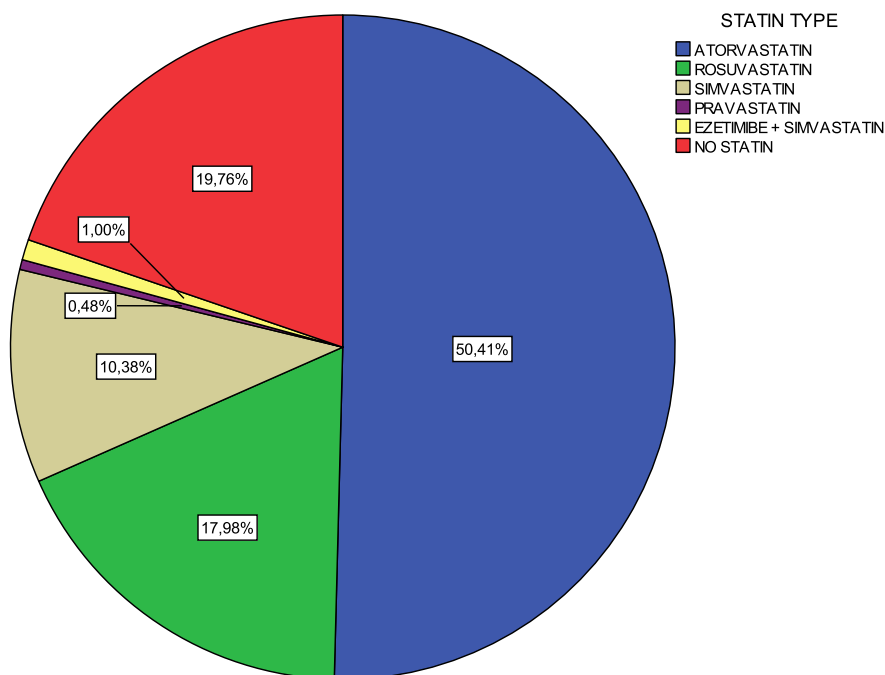
Από το Σχήμα 24 διαφαίνεται ότι κατά προσέγγιση 4 στους 5 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, έλαβαν θεραπεία με στατίνες. Συγκεκριμένα, στο 80,2 % των ασθενών (n= 2173) με ΟΣΣ συνταγογραφήθηκαν και χορηγήθηκαν στατίνες ενώ το 19,8% (n= 535) δεν έλαβε τέτοια θεραπεία.

3.3.2 Είδος στατίνης που χορηγήθηκε στους ασθενείς με ΟΣΣ

Αρχικά, υπολογίστηκε η συχνότητα χορήγησης κάθε είδους στατίνης και το ποσοστό της στον συνολικό πληθυσμό (n=2708) ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Τα παραπάνω δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15 και στο Σχήμα 25.

Πίνακας 15: Συχνότητα και ποσοστό χορήγησης κάθε είδους στατίνης στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών.

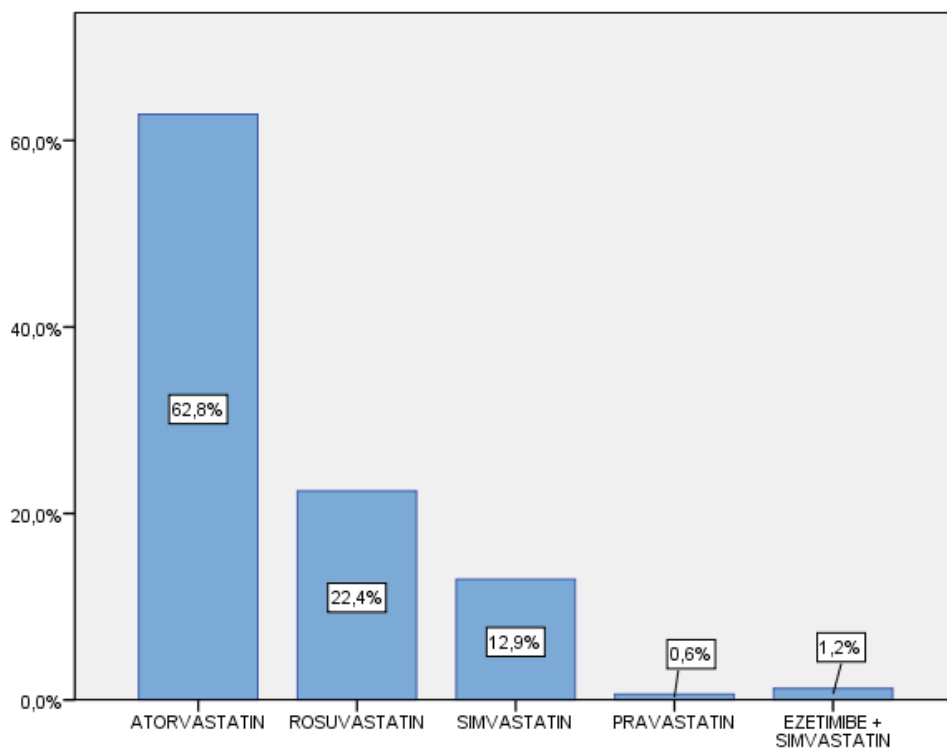
	Συχνότητα (n=2708)	Ποσοστό (%)
Ατορβαστατίνη	1365	50,4
Ροσουβαστατίνη	487	18,0
Σιμβαστατίνη	281	10,4
Πραβαστατίνη	13	0,5
Εζετιμίμη + Σιμβαστατίνη	27	1,0
Καμία στατίνη	535	19,8



Σχήμα 25: Διάγραμμα που απεικονίζει το είδος της στατίνης που έλαβε το σύνολο των ασθενών που έλαβε μέρος στη μελέτη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του.

Από τον Πίνακα 15 και το Σχήμα 25 διαφαίνεται ότι επί του συνόλου των ασθενών που νοσηλεύτηκαν, η πλειοψηφία τους, το 50,4%, έλαβε ατορβαστατίνη. Η ροσουβαστατίνη ήταν η δεύτερη πιο συχνά συνταγογραφούμενη στατίνη, με ποσοστό χορήγησης της τάξης του 18,0% και ακολουθούσε η σιμβαστατίνη σε ποσοστό 10,4%. Τέλος, πολύ μικρή συχνότητα χορήγησης παρουσίασε η συνταγογράφηση της πραβαστατίνης και η συγχορήγηση εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης, με ποσοστά 0,5% και 1% αντίστοιχα. Όπως παρουσιάστηκε και στην προηγούμενη ενότητα, το 19,8% των νοσηλευομένων δεν έλαβε θεραπεία με στατίνες.

Στη συνέχεια, έγινε αναγωγή της συχνότητας χορήγησης κάθε είδους στατίνης επί του συνόλου του πληθυσμού των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες και όχι επί του συνολικού πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη και κατασκευάστηκε το Σχήμα 26.



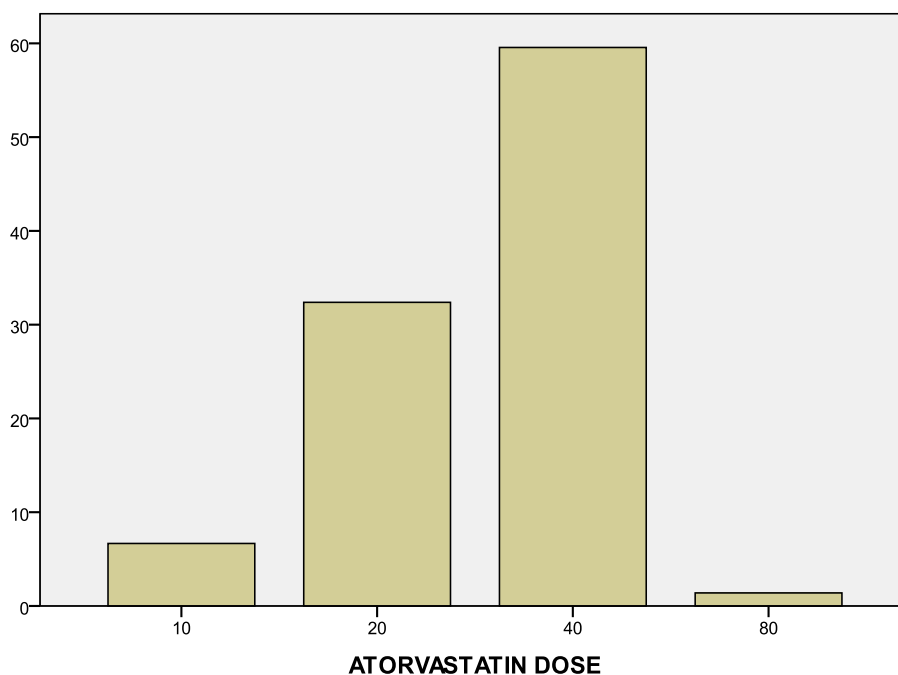
Σχήμα 26: Διάγραμμα που απεικονίζει το είδος της στατίνης που χορηγήθηκε στους ασθενείς που χορηγήθηκε υπολιπιδαιμικός παράγοντας.

Όπως είναι αναμενόμενο, τα ποσοστά χορήγησης του κάθε είδους στατίνης αυξάνονται αναλογικά αφού το συνολικό δείγμα των ασθενών είναι μικρότερο. Σύμφωνα με το Σχήμα 26, η χορήγηση ατορβαστατίνης αποτελεί το 62,8% και ακολουθούν η ροσουβαστατίνη και η

σιμβαστατίνη με ποσοστά χορήγησης 22,4% και 12,9% αντίστοιχα. Τέλος, η πραβαστατίνη χορηγήθηκε μόνο στο 0,6% του πληθυσμού ενώ μόνο το 1,2% έλαβε τον συνδυασμό της εξετιμίμπης με την σιμβαστατίνη.

3.3.3 Κατανομή δοσολογιών κάθε είδους στατίνης

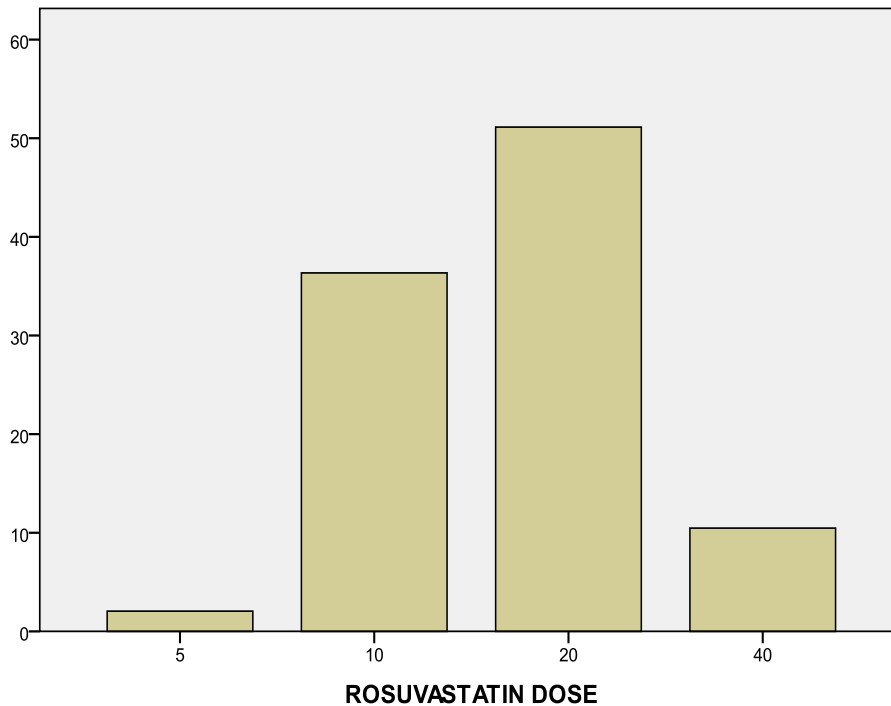
Στο Σχήμα 27 παρουσιάζεται η ποσοστιαία συχνότητα χορήγησης των διάφορων δοσολογιών της ατορβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν ατορβαστατίνη ως θεραπεία.



Σχήμα 27: Ιστόγραμμα συχνοτήτων που απεικονίζει τη σχετική συχνότητα των δόσεων της ατορβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν ατορβαστατίνη.

Από τον Πίνακα 15, παρατηρήθηκε ότι ο συνολικός αριθμός των ασθενών που έλαβαν ατορβαστατίνη ήταν 1365. Σύμφωνα με το Σχήμα 27, από το σύνολο αυτών των ασθενών, περίπου το 60% έλαβε 40 mg ατορβαστατίνη ημερησίως κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του. Σε λίγο πάνω από το 30% των 1365 ασθενών συνταγογραφήθηκαν 20 mg ατορβαστατίνης ενώ η συχνότητα χορήγησης ατορβαστατίνης 10 mg και 80 mg ήταν της τάξης του 7% και 2% αντίστοιχα.

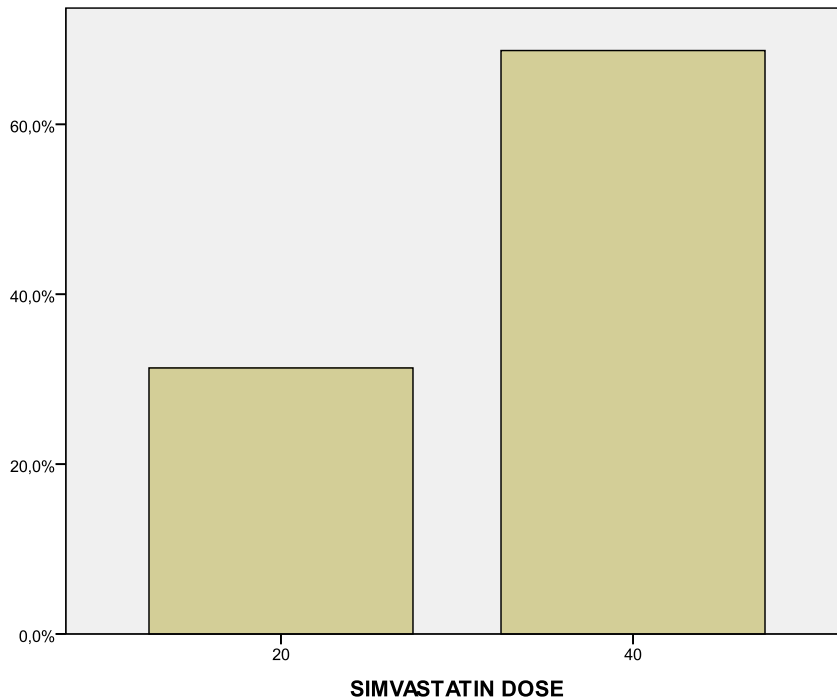
Στη συνέχεια, στο Σχήμα 28 διαφαίνεται η ποσοστιαία συχνότητα χορήγησης των διάφορων δοσολογιών της ροσουβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη ως θεραπεία.



Σχήμα 28: Ιστόγραμμα συχνοτήτων που απεικονίζει τη σχετική συχνότητα των δόσεων της ροσουβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη.

Από τον Πίνακα 15, παρατηρήθηκε ότι ο συνολικός αριθμός των ασθενών που έλαβαν ροσουβαστατίνη ήταν 487. Σύμφωνα με το Σχήμα 28, από το σύνολο αυτών των ασθενών, το 50% έλαβε 20 mg ροσουβαστατίνη ημερησίως κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του και λίγο πάνω από το 35% έλαβε 10 mg ημερησίως. Η συνταγογράφηση ροσουβαστατίνης 40 mg ήταν της τάξης του 10% ενώ η χορήγηση 5 mg ήταν ιδιαίτερα χαμηλή, κοντά στο 2%.

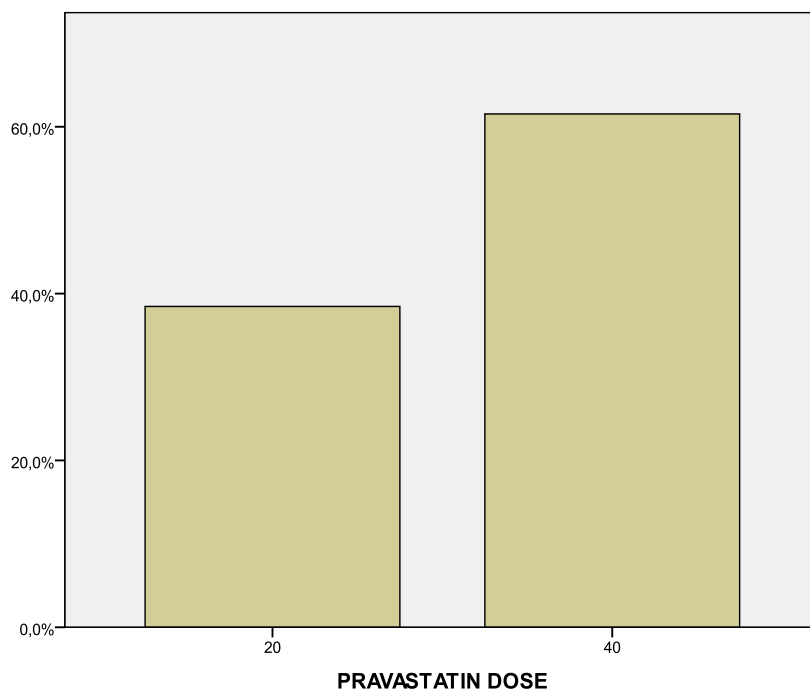
Στο Σχήμα 29 απεικονίζεται η ποσοστιαία συχνότητα χορήγησης των διάφορων δοσολογιών της σιμβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη ως θεραπεία.



Σχήμα 29: Ιστόγραμμα συχνοτήτων που απεικονίζει τη σχετική συχνότητα των δόσεων της σιμβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη.

Στον Πίνακα 15, παρουσιάστηκε ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη ως θεραπεία (n=281). Από αυτούς του ασθενείς, η συντριπτική πλειοψηφία τους, περίπου 70%, έλαβε σιμβαστατίνη σε δοσολογία 40 mg ημερησίως. Ακολούθως, στο 30% χορηγήθηκαν 20 mg σιμβαστατίνης.

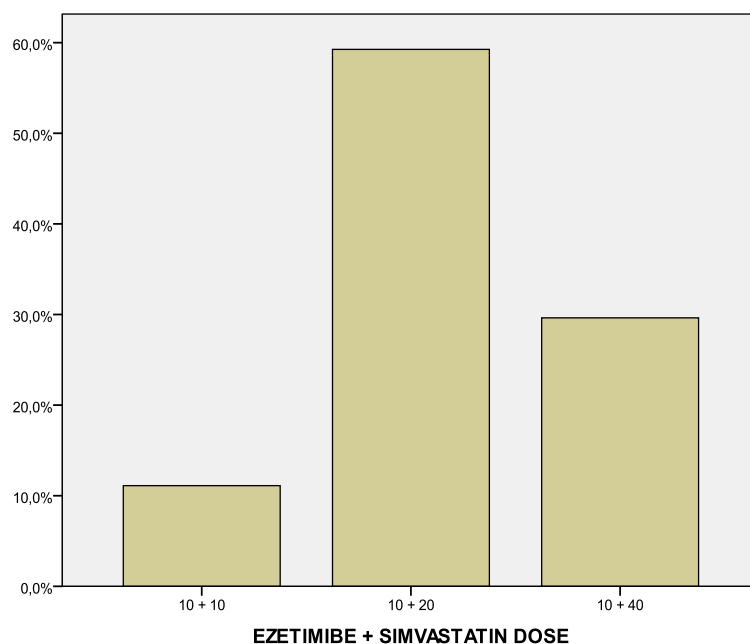
Στη συνέχεια, στο Σχήμα 30 απεικονίζεται η ποσοστιαία συχνότητα χορήγησης των διάφορων δοσολογιών της πραβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν πραβαστατίνη ως θεραπεία.



Σχήμα 30: Ιστόγραμμα συχνοτήτων που απεικονίζει τη σχετική συχνότητα των δόσεων της πραβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν πραβαστατίνη.

Από τον Πίνακα 15, βρέθηκε ότι μόνο 13 ασθενείς έλαβαν πραβαστατίνη. Σύμφωνα με το Σχήμα 30, το 60% των ασθενών αυτών έλαβε 40 mg ενώ το υπόλοιπο 40%, 20 mg πραβαστατίνης.

Τέλος, στο Σχήμα 31, παρουσιάζεται η ποσοστιαία συχνότητα χορήγησης των διάφορων δοσολογιών του συνδυασμού της εξετιμίμπης με την πραβαστατίνη επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό αυτό ως θεραπεία.



Σχήμα 31: Ιστόγραμμα συχνοτήτων που απεικονίζει τη σχετική συχνότητα των δόσεων του συνδυασμού εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό.

Στον Πίνακα 15, βρέθηκε ότι 27 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης. Σύμφωνα με το Σχήμα 31, το 60% των ασθενών αυτών έλαβε 10 mg εξετιμίμπης σε συνδυασμό με 20 mg σιμβαστατίνης, στο 30% χορηγήθηκε ο συνδυασμός 10 + 40 mg και τέλος, μόνο στο 10% συνταγογραφήθηκαν 10+10 mg εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης.

Στον συγκεντρωτικό Πίνακα 16 που ακολουθεί, παρατίθενται η συχνότητα χορήγησης κάθε είδους στατίνης και της δόση της, καθώς και το αντίστοιχο ποσοστό επί του συνολικού πληθυσμού που έλαβε μέρος στη μελέτη αλλά και επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη.

Πίνακας 16: Τύπος και δόση στατινών εκφρασμένη σε συχνότητα, ποσοστό επί του συνολικού αριθμού των ασθενών και ποσοστό επί τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 2173)	% επί του συνόλου των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη (n=2708)
<u>Ατορβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	1365	62,8	50,3
10	91	4,2	3,3
20	442	20,3	16,3
40	813	37,4	30,0
80	19	0,9	0,7
<u>Ροσουβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	487	22,4	17,9
5	10	0,5	0,3
10	177	8,1	6,5
20	249	11,5	9,2
40	51	2,3	1,9
<u>Σιμβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	281	12,9	10,3
20	88	4,0	3,2
40	193	8,9	7,0
<u>Πραβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	13	0,6	0,5
20	5	0,2	0,1
40	8	0,4	0,3
<u>Εξετιμίμπη + Σιμβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	27	1,2	1,0
10 + 10	3	0,1	0,1
10 + 20	16	0,7	0,6
10 + 40	8	0,4	0,3

3.3.4 Ένταση θεραπείας με στατίνες

Στην υποενότητα αυτή περιλαμβάνεται περιγραφική στατιστική ανάλυση των δεδομένων που αφορούν το είδος και τη δόση των συνταγογραφούμενων στατινών μετά από την κατανομή τους σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την ένταση της θεραπείας. Οι τρεις αυτές κατηγορίες περιλαμβάνουν την υψηλής, ενδιάμεσης και χαμηλής έντασης θεραπεία με στατίνες.

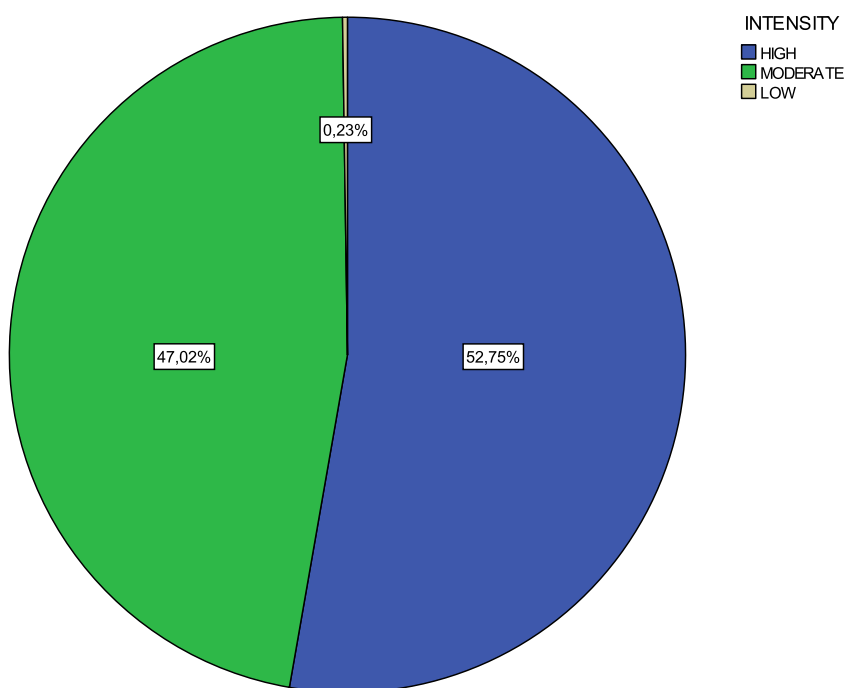
Στον Πίνακα 17, διαφαίνεται η συχνότητα χορήγησης των τριών διαφορετικών εντάσεων θεραπείας με στατίνες. Επίσης, παρουσιάζεται το ποσοστό χορήγησης κάθε εντάσεως θεραπείας επί του συνολικού πληθυσμού των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

Πίνακας 17: Συχνότητα και ποσοστό χορήγησης υψηλής-, ενδιάμεσης-, χαμηλής-εντάσεως θεραπείας με στατίνες επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

	Ένταση θεραπείας με στατίνες	Συχνότητα (n)	Ποσοστό (%)
Έγκυρα	Υψηλή	1132	41,8
	Ενδιάμεση	1009	37,2
	Χαμηλή	5	0,2
	Σύνολο	2146	79,2
Ελλιπή		563	20,8
Σύνολο		2709	100,0

Σύμφωνα με τον Πίνακα 17, το 41,8% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες, δηλαδή χορηγήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς ατορβαστατίνη 40-80 mg ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg. Ενδιάμεσης εντάσεως θεραπεία συνταγογραφήθηκε στο 37,2% του συνόλου των ασθενών ενώ μόνο το 0,2% έλαβε χαμηλής έντασης θεραπεία με στατίνες. Όσον αφορά το ποσοστό που αντιστοιχεί στα ελλιπή δεδομένα, περιλαμβάνει τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με στατίνες. Στο Σχήμα 24 της υποενότητας 3.3.1 φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία με στατίνες ήταν 19,8 %. Το 1% που συμπεριλαμβάνεται στα ελλιπή δεδομένα αντιστοιχεί στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό εξετιμίμπης + σιμβαστατίνης, ο οποίος δεν συμπεριλήφθηκε σε κάποια από τις τρεις κατηγορίες εντάσεως θεραπείας.

Στο Σχήμα 32, απεικονίζεται το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν υψηλής-, ενδιάμεσης- ή χαμηλής- εντάσεως θεραπεία με στατίνες επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες.



Σχήμα 32: Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει την ένταση της θεραπείας με στατίνες επί του συνόλου των ασθενών με ΟΣΣ που έλαβαν στατίνες.

Από το Σχήμα 32, διαφαίνεται ότι το 52,3% των ασθενών με ΟΣΣ στο οποίο χορηγήθηκε θεραπεία με στατίνες, έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία ενώ στο 47% συνταγογραφήθηκε ενδιάμεσης έντασης θεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν χαμηλής έντασης θεραπεία ήταν μόλις το 0,2%.

Στον Πίνακα 18 παρουσιάζονται αναλυτικά η συχνότητα χορήγησης κάθε δοσολογικού σχήματος που ανήκει στην υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες καθώς και τα ποσοστά τους επί του συνόλου των ασθενών και επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν γενικά οποιασδήποτε εντάσεως στατίνη.

Πίνακας 18: Ποσοστά χορήγησης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 2173)	% επί του συνόλου των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη (n=2708)
Οποιαδήποτε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη	1132	52,1	41,8
Ατορβαστατίνη 40 mg	813	37,4	30,0
Ατορβαστατίνη 80 mg	19	0,9	0,7
Ροσουβαστατίνη 20 mg	249	11,5	9,2
Ροσουβαστατίνη 40 mg	51	2,3	1,9

Στον Πίνακα 18, φαίνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες (37,4% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν στατίνες και 30% επί του συνόλου των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη) έλαβαν ατορβαστατίνη 40 mg. Το δεύτερο συχνότερο δοσολογικό σχήμα υψηλής εντάσεως ήταν η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg με ποσοστό χορήγησης 11,5% και 9,2% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν στατίνες και επί του συνολικού αριθμού των ασθενών της μελέτης αντίστοιχα. Τέλος, η χορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg ή ροσουβαστατίνης 40 mg δεν ξεπέρασε το 3% του συνολικού πληθυσμού.

3.3.5 Ένταση θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς ≤75 ετών

Στην υποενότητα αυτή παρουσιάζεται η περαιτέρω ανάλυση των προτύπων συνταγογράφησης στατινών για τους ασθενείς ηλικίας ≤75 ετών. Στον Πίνακα 19 διαφαίνεται η συχνότητα χορήγησης κάθε τύπου στατίνης και κάθε δόσης της.

Πίνακας 19: Τύπος και δόση στατινών για τους ασθενείς ≤ 75 ετών.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών ≤ 75 ετών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 1548)	% επί του συνόλου των ασθενών ≤ 75 ετών που πήραν μέρος στη μελέτη (n= 1843)
<u>Ατορβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	929	60,0	50,4
10	35	2,3	1,9
20	278	18,0	15
40	603	39	32,7
80	13	0,8	0,7
<u>Ροσουβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	397	25,6	21,5
5	6	0,4	0,3
10	133	8,6	7,2
20	210	13,6	11,4
40	48	3,1	2,6
<u>Σιμβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	196	12,7	10,6
20	47	3,0	2,6
40	147	9,5	7,9
60	1	0,1	0,05
80	1	0,1	0,05
<u>Πραβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	4	0,3	0,2
20	2	0,1	0,1
40	2	0,1	0,1
<u>Εξετιμίμπη + Σιμβαστατίνη (mg)</u>			
Συνολικά	22	1,4	1,2
10 + 10	2	0,1	0,1
10 + 20	12	0,8	0,6
10 + 40	8	0,5	0,4

Στον Πίνακα 20 παρουσιάζεται η συχνότητα χορήγησης θεραπείας υψηλής εντάσεως με στατίνες στους ασθενείς ≤ 75 ετών.

Πίνακας 20 : Ποσοστά χορήγησης θεραπείας με στατίνες υψηλής έντασης για τους ασθενείς ≤ 75 ετών.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών ≤ 75 ετών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 1548)	% επί του συνόλου των ασθενών ≤ 75 ετών που πήραν μέρος στη μελέτη (n= 1843)
Οποιαδήποτε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη	874	56,5	47,4
Ατορβαστατίνη 40 mg	603	39,0	32,7
Ατορβαστατίνη 80 mg	13	0,8	0,7
Ροσουβαστατίνη 20 mg	210	13,6	11,4
Ροσουβαστατίνη 40 mg	48	3,1	2,6

Σύμφωνα με τα δεδομένα του Πίνακα 20, το 47,4 % των ασθενών ≤ 75 ετών έλαβε θεραπεία με υψηλής έντασης στατίνες με την συντριπτική πλειοψηφία τους να λαμβάνει ατορβαστατίνη 40 mg.

3.3.6 Ένταση θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς >75 ετών

Στον Πίνακα 21 παρουσιάζεται η συχνότητα χορήγησης κάθε έντασης θεραπείας για ασθενείς >75 ετών.

Πίνακας 21: Ένταση θεραπείας στατινών σε ασθενείς >75 ετών

Ένταση θεραπείας με στατίνες	Συχνότητα (n)	Ποσοστό (%)
Υψηλή	258	29,8
Ενδιάμεση	359	41,5
Χαμηλή	3	0,3
Καμία Στατίνη	240	27,7

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 21, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών >75 ετών λαμβάνει ενδιάμεσης δράσης θεραπεία με στατίνες (41,5%) ενώ μόλις το 29,8% λαμβάνει εντατικό σχήμα θεραπείας.

3.3.7 Χορήγηση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες ανά έτος (2012-2016)

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της χορήγησης υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες ανά έτος, για τα έτη 2012-2016.

Στους Πίνακες 22, 23, 24, 25 και 26 παρουσιάζεται η συχνότητα χορήγησης υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες και η σχετική συχνότητα κάθε δοσολογικού σχήματος για τα έτη 2012, 2013, 2014, 2015 και 2016 αντίστοιχα.

Πίνακας 22: Ποσοστά ασθενών που έλαβαν θεραπεία στατινών υψηλής έντασης το έτος 2012.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 378)	% επί του συνόλου των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη (n=413)
Οποιαδήποτε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη	180	47,6	43,4
Ατορβαστατίνη 40 mg	108	28,6	26,1
Ατορβαστατίνη 80 mg	2	0,5	0,4
Ροσουβαστατίνη 20 mg	58	15,3	14,0
Ροσουβαστατίνη 40 mg	12	3,2	2,9

Πίνακας 23: Ποσοστά ασθενών που έλαβαν θεραπεία στατινών υψηλής έντασης το έτος 2013.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 397)	% επί του συνόλου των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη (n=428)
Οποιαδήποτε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη	177	44,7	41,3
Ατορβαστατίνη 40 mg	112	28,2	26,2
Ατορβαστατίνη 80 mg	1	0,3	0,2
Ροσουβαστατίνη 20 mg	59	14,9	13,8
Ροσουβαστατίνη 40 mg	5	1,3	1,1

Πίνακας 24: Ποσοστά ασθενών που έλαβαν θεραπεία στατινών υψηλής έντασης το έτος 2014.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 539)	% επί του συνόλου των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη (n=677)
Οποιαδήποτε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη	283	52,5	41,8
Ατορβαστατίνη 40 mg	209	38,8	30,9
Ατορβαστατίνη 80 mg	6	1,1	0,9
Ροσουβαστατίνη 20 mg	56	10,4	8,3
Ροσουβαστατίνη 40 mg	12	2,2	1,8

Πίνακας 25: Ποσοστά ασθενών που έλαβαν θεραπεία στατινών υψηλής έντασης το έτος 2015.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 495)	% επί του συνόλου των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη (n=676)
Οποιαδήποτε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη	263	53,1	38,9
Ατορβαστατίνη 40 mg	208	42,0	30,8
Ατορβαστατίνη 80 mg	3	0,6	0,4
Ροσουβαστατίνη 20 mg	42	8,5	6,2
Ροσουβαστατίνη 40 mg	10	2,0	1,5

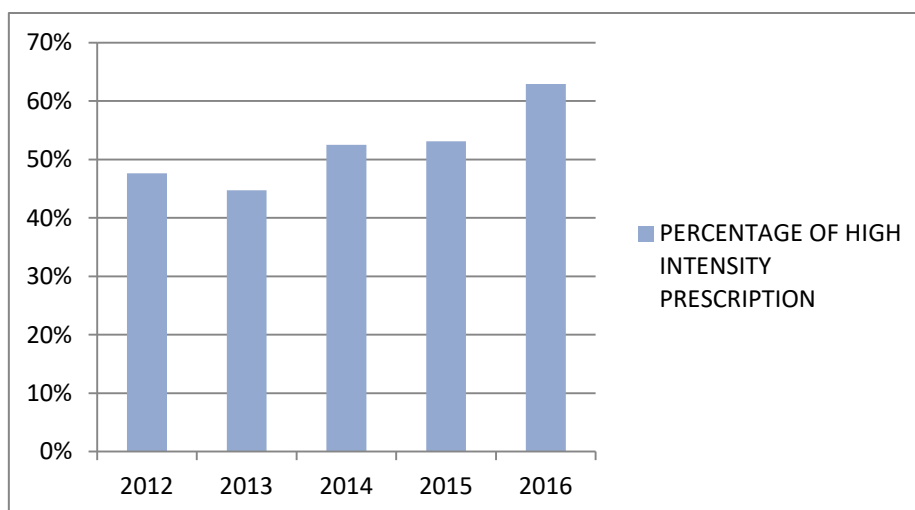
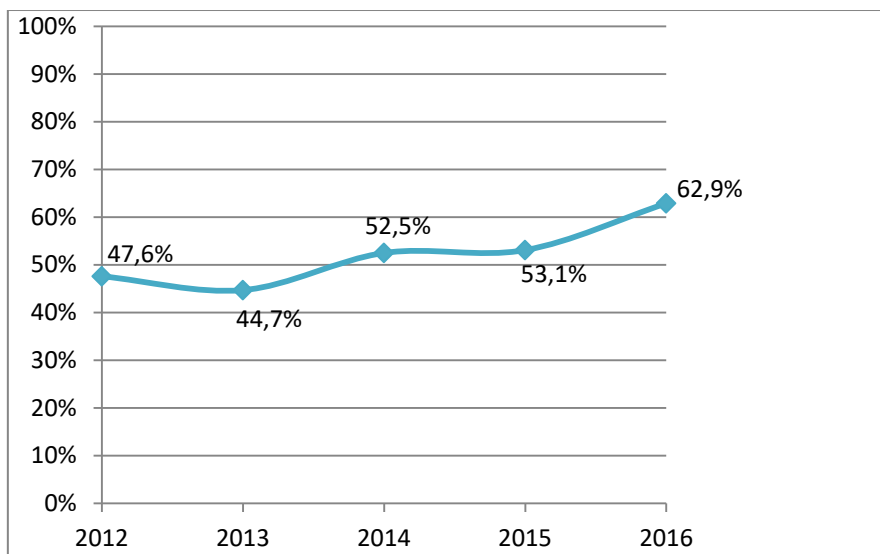
Πίνακας 26: Ποσοστά ασθενών που έλαβαν θεραπεία στατινών υψηλής έντασης το έτος 2016.

	Αριθμός ασθενών	% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνη (n= 364)	% επί του συνόλου των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη (n=514)
Οποιαδήποτε υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη	229	62,9	44,5
Ατορβαστατίνη 40 mg	176	48,4	34,2
Ατορβαστατίνη 80 mg	7	1,9	1,4
Ροσουβαστατίνη 20 mg	34	9,3	6,6
Ροσουβαστατίνη 40 mg	12	3,3	2,3

Από τους Πίνακες 22-26 φαίνεται ότι σε κάθε έτος (2012-2016) η χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg ήταν η επιλογή πρώτης γραμμής ανάμεσα στα σχήματα που περιλαμβάνονται στην

υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες. Δεύτερη συχνότερη στην συνταγογράφηση ήταν η ροσουβαστατίνη 20 mg αλλά σε ποσοστό πολύ χαμηλότερο από εκείνο της ατορβαστατίνης 40 mg. Η επιλογή των υψηλών δόσεων ατορβαστατίνης και ροσουβαστατίνης (80 και 40 mg αντίστοιχα) δεν αποτελούσαν συχνές επιλογές στα θεραπευτικά σχήματα που χορηγούνται.

Στα Σχήματα 33 και 34 παρουσιάζονται γραφήματα που απεικονίζουν την τάση συνταγογράφησης υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες το διάστημα 2012-2016 στην Ελλάδα.



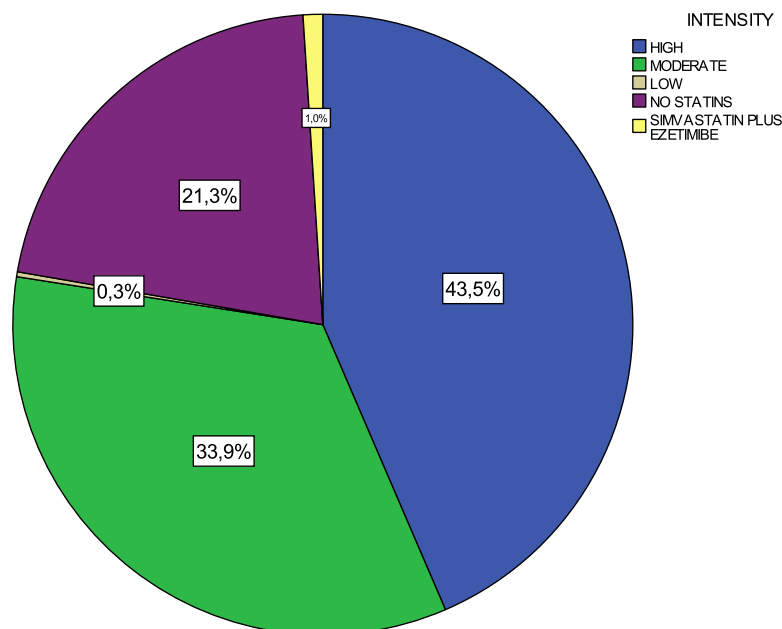
Σχήματα 33 και 34 : Γραφήματα που απεικονίζουν τη διακύμανση του ποσοστού των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες υψηλής έντασης κατά τη διάρκεια των ετών 2012-2016.

Όπως φαίνεται από τους Πίνακες 22-26 και τα Σχήματα 33 και 34, υπήρχε μία αυξητική τάση στη συνταγογράφηση και χορήγηση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες κατά τη διάρκεια των ετών 2012-2016. Το 2013 παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση στο ποσοστό συνταγογράφησης σε σχέση με το 2012, της τάξης του 2,9 %. Από το 2014 έως το 2016 υπήρχε και πάλι αυξητική τάση στο ποσοστό συνταγογράφησης υψηλής έντασης θεραπείας, με αύξηση της τάξης του 10% μεταξύ των δύο αυτών ετών. Συνολικά, η αύξηση στη συνταγογράφηση από το 2012 έως το 2016 ήταν 15,3 %.

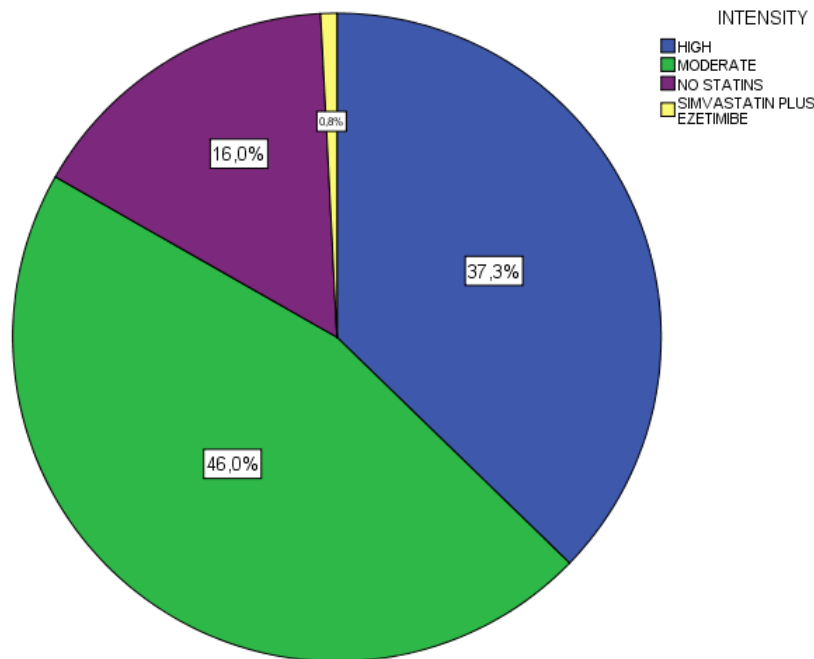
3.3.8 Χορήγηση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες σε δημόσια και ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα

Στην υποενότητα αυτή έγινε διερεύνηση της συχνότητας χορήγησης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες με κριτήριο το είδος του νοσηλευτικού ιδρύματος, δημόσιο ή ιδιωτικό, στο οποίο νοσηλεύτηκαν οι ασθενείς. Στο Σχήμα 12 της υποενότητας 3.1.3 φαίνεται η κατανομή των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα.

Στα Σχήματα 35 και 36 παρουσιάζονται διαγράμματα που απεικονίζουν την τάση συνταγογράφησης στατινών ανά ένταση θεραπείας στα δημόσια και το ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα αντίστοιχα.



Σχήμα 35: Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει τα πρότυπα συνταγογράφησης στατινών στα δημόσια νοσηλευτικά ιδρύματα.



Σχήμα 36: Διάγραμμα πίτας που απεικονίζει τα πρότυπα συνταγογράφησης στατινών στο ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα.

Σύμφωνα με τα Σχήματα 35 και 36, το ποσοστό συνταγογράφησης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες ήταν 43,5% για τα δημόσια και 37,3% για το ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα. Η μέσης εντάσεως θεραπείας αποτελούσε θεραπεία πρώτης γραμμής στο ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα με ποσοστό 46% ενώ δεν χρησιμοποιήθηκαν καθόλου στατίνες χαμηλής δραστηριότητας. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνες κατά τη νοσηλεία τους ήταν ποσοστιαία περισσότεροι στα δημόσια νοσηλευτικά ιδρύματα σε σύγκριση με το ιδιωτικό (21,3% και 16% αντίστοιχα).

3.3.9 Συσχέτιση τιμών LDL με την επιλογή εντάσεως θεραπείας με στατίνες

Στην υποενότητα αυτή διερευνήθηκε η σχέση των τιμών της LDL κατά την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο με την επιλογή της έντασης θεραπείας των στατινών.

Στον Πίνακα 27 παρουσιάζονται τα στατιστικά μεγέθη: μέση τιμή, διάμεσος, τυπική απόκλιση, εύρος για τις τιμές της LDL χοληστερόλης για κάθε ένταση θεραπείας με στατίνες.

Πίνακας 27: Στατιστικά μεγέθη (μέση τιμή, διάμεσος, τυπική απόκλιση, εύρος) για τις τιμές της LDL ανά ένταση θεραπείας με στατίνες.

INTENSITY	N	Range	Median	Mean	Std. Deviation
HIGH	916	958	130,00	153,53	114,502
MODERATE	759	783	127,00	142,25	82,699
LOW	5	147	185,00	185,20	53,709
NO STATINS	324	417	106,00	110,46	48,403
SIMVASTATIN PLUS EZETIMIBE	19	395	132,00	145,42	85,626
Total	2023	978	124,00	142,40	95,740

Στον Πίνακα 28 παρουσιάζονται τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή της LDL για καθεμία από τις εντάσεις θεραπείας.

Πίνακας 28: 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης για τη μέση τιμή της LDL για κάθε ένταση θεραπείας.

	95% Confidence Interval of the Difference					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
HIGH	40,580	915	,000	153,526	146,10	160,95
MODERATE	47,389	758	,000	142,253	136,36	148,15
LOW	7,710	4	,002	185,200	118,51	251,89
NO STATINS	41,079	323	,000	110,465	105,17	115,75

Αρχικά, έγινε ο μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis, ο οποίος αποτελεί ένα μη παραμετρικό κριτήριο που χρησιμοποιείται για να εξετασθεί αν τρία ή περισσότερα δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό. Συγκεκριμένα, εξετάστηκε εάν τα τέσσερα δείγματα που πληθυσμού που ήταν κατηγοριοποιημένα ανά ένταση θεραπείας στατινών προέρχονταν από τον ίδιο πληθυσμό τιμών LDL. Στους Πίνακες 29 και 30 παρατίθενται τα αποτελέσματα του ελέγχου αυτού.

Πίνακες 29 και 30: Αποτελέσματα ελέγχου Kruskal-Wallis

Ranks				Test Statistics	
INTENSITY		N	Mean Rank		LDL
LDL	HIGH	916	1067,65	Chi-Square	76,336
	MODERATE	759	1025,90	df	3
	LOW	5	1539,30	Asymp. Sig.	,000
	NO STATINS	324	755,20		
	Total	2004			

Σύμφωνα με τους Πίνακες 29 και 30, $p = < 0,05$, δηλαδή τουλάχιστον δύο δείγματα (εντάσεις θεραπείας) διαφέρουν ως προς τη μέση τιμή των τιμών της LDL.

Στη συνέχεια, έγινε περαιτέρω διερεύνηση με τη χρήση του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney που αποτελεί μία μη παραμετρική μέθοδο σύγκρισης δύο ανεξάρτητων δειγμάτων. Σκοπός του παραπάνω ελέγχου είναι η διερεύνηση των δειγμάτων ανά δύο για την εύρεση εκείνων των δειγμάτων που προέρχονται από διαφορετικό πληθυσμό, σύμφωνα με το αποτέλεσμα του ελέγχου Kruskal-Wallis. Έτσι, έγινε ο έλεγχος Mann Whitney για τα παρακάτω ζεύγη δειγμάτων: υψηλής έντασης θεραπεία – ενδιάμεσης έντασης θεραπεία, υψηλής έντασης θεραπεία – χαμηλής έντασης θεραπεία, υψηλής έντασης θεραπεία – απουσία θεραπείας, ενδιάμεσης έντασης θεραπεία – χαμηλής έντασης θεραπεία, ενδιάμεσης έντασης θεραπεία – απουσία θεραπείας, χαμηλής έντασης θεραπεία – απουσία θεραπείας.

Στους Πίνακες 31 και 32, παρουσιάζεται η σύγκριση μεταξύ των δειγμάτων: υψηλής έντασης θεραπεία – ενδιάμεσης έντασης θεραπεία με στατίνες.

Πίνακες 31 και 32: Αποτελέσματα ελέγχου Mann-Whitney για υψηλής και ενδιάμεσης έντασης θεραπεία.

Ranks				
INTENSITY		N	Mean Rank	Sum of Ranks
LDL	HIGH	916	853,84	782117,50
	MODERATE	759	818,88	621532,50
	Total	1675		

Test Statistics	
	LDL
Mann-Whitney U	333112,500
Wilcoxon W	621532,500
Z	-1,472
Asymp. Sig. (2-tailed)	,141

Σύμφωνα με τους Πίνακες 31 και 32, $p = > 0,05$, δηλαδή τα δύο δείγματα (εντάσεις θεραπείας) προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό. Άρα, δεν μπορούμε να ισχυριστούμε ότι οι δύο μέσοι διαφέρουν.

Στους Πίνακες 33 και 34 παρουσιάζεται η σύγκριση μεταξύ των δειγμάτων: υψηλής έντασης θεραπεία – χαμηλής έντασης θεραπεία με στατίνες.

Πίνακες 33 και 34: Αποτελέσματα ελέγχου Mann-Whitney για υψηλής και χαμηλής έντασης θεραπεία.

Ranks				
	INTENSITY	N	Mean Rank	Sum of Ranks
LDL	HIGH	916	459,81	421182,50
	LOW	5	679,70	3398,50
	Total	921		

Test Statistics	
	LDL
Mann-Whitney U	1196,500
Wilcoxon W	421182,500
Z	-1,843
Asymp. Sig. (2-tailed)	,065

Σύμφωνα με τους Πίνακες 33 και 34, $p = > 0,05$, δηλαδή τα δείγματα (εντάσεις θεραπείας) προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό. Άρα, δεν μπορούμε να ισχυριστούμε ότι οι δύο μέσοι διαφέρουν.

Στους Πίνακες 35 και 36 παρουσιάζεται η σύγκριση μεταξύ των δειγμάτων: υψηλής έντασης θεραπεία – απουσίας θεραπεία με στατίνες.

Πίνακες 35 και 36: Αποτελέσματα ελέγχου Mann- Whitney για υψηλής έντασης θεραπεία και απουσία θεραπείας.

Ranks				
	INTENSITY	N	Mean Rank	Sum of Ranks
LDL	HIGH	916	671,01	614641,00
	NO STATINS	324	477,71	154779,00
	Total	1240		

Test Statistics	
	LDL
Mann-Whitney U	102129,000
Wilcoxon W	154779,000
Z	-8,351
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Σύμφωνα με τους Πίνακες 35 και 36, $p = < 0,05$, δηλαδή τα δείγματα (εντάσεις θεραπείας) προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς. Άρα, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι οι δύο μέσοι διαφέρουν.

Στους Πίνακες 37 και 38 παρουσιάζεται η σύγκριση μεταξύ των δειγμάτων: ενδιάμεσης έντασης θεραπεία – χαμηλής έντασης θεραπεία με στατίνες.

Πίνακες 37 και 38: Αποτελέσματα ελέγχου Mann-Whitney για ενδιάμεσης και χαμηλής έντασης θεραπεία.

Ranks				
	INTENSITY	N	Mean Rank	Sum of Ranks
LDL	MODERATE	759	381,22	289344,50
	LOW	5	577,10	2885,50
	Total	764		

Test Statistics	
	LDL
Mann-Whitney U	924,500
Wilcoxon W	289344,500
Z	-1,978
Asymp. Sig. (2-tailed)	,048

Σύμφωνα με τους Πίνακες 37 και 38, $p = < 0,05$, δηλαδή τα δείγματα (εντάσεις θεραπείας) προέρχονται από διαφορετικό πληθυσμό. Άρα, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι οι δύο μέσοι διαφέρουν.

Στους Πίνακες 39 και 40, παρουσιάζεται η σύγκριση μεταξύ των δειγμάτων: ενδιάμεσης έντασης θεραπεία –απουσία θεραπείας με στατίνες.

Πίνακες 39 και 40: Αποτελέσματα ελέγχου Mann-Whitney για ενδιάμεσης έντασης και απουσίας θεραπείας με στατίνες.

Ranks				
	INTENSITY	N	Mean Rank	Sum of Ranks
LDL	MODERATE	759	585,80	444621,50
	NO STATINS	324	439,40	142364,50
	Total	1083		

Test Statistics	
	LDL
Mann-Whitney U	89714,500
Wilcoxon W	142364,500
Z	-7,053
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Σύμφωνα με τους Πίνακες 38 και 39, $p = < 0,05$, δηλαδή τα δείγματα (εντάσεις θεραπείας) προέρχονται από τον διαφορετικό πληθυσμό. Άρα, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι οι δύο μέσοι διαφέρουν.

Στους Πίνακες 41 και 42 παρουσιάζεται η σύγκριση μεταξύ των δειγμάτων: χαμηλής έντασης θεραπεία – απουσία θεραπείας.

Πίνακες 41 και 42: Αποτελέσματα ελέγχου Mann-Whitney για χαμηλής έντασης και απουσίας θεραπείας με στατίνες.

Ranks				
	INTENSITY	N	Mean Rank	Sum of Ranks
LDL	LOW	5	288,50	1442,50
	NO STATINS	324	163,09	52842,50
	Total	329		

Test Statistics ^a	
	LDL
Mann-Whitney U	192,500
Wilcoxon W	52842,500
Z	-2,926
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003

Σύμφωνα με τους Πίνακες 41 και 42, $p = < 0,05$, δηλαδή τα δείγματα (εντάσεις θεραπείας) προέρχονται από διαφορετικό πληθυσμό. Άρα, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι οι δύο μέσοι διαφέρουν.

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλής, ενδιάμεσης και χαμηλής εντάσεως θεραπείας διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την απουσία χορήγησης στατινών ως προς τη μέση τιμή της LDL των ασθενών.

Μετά το τέλος των παραπάνω συσχετίσεων, έγινε περιγραφική στατιστική επεξεργασία των δεδομένων με σκοπό την εξαγωγή αποτελεσμάτων σχετικά με την ένταση της θεραπείας με

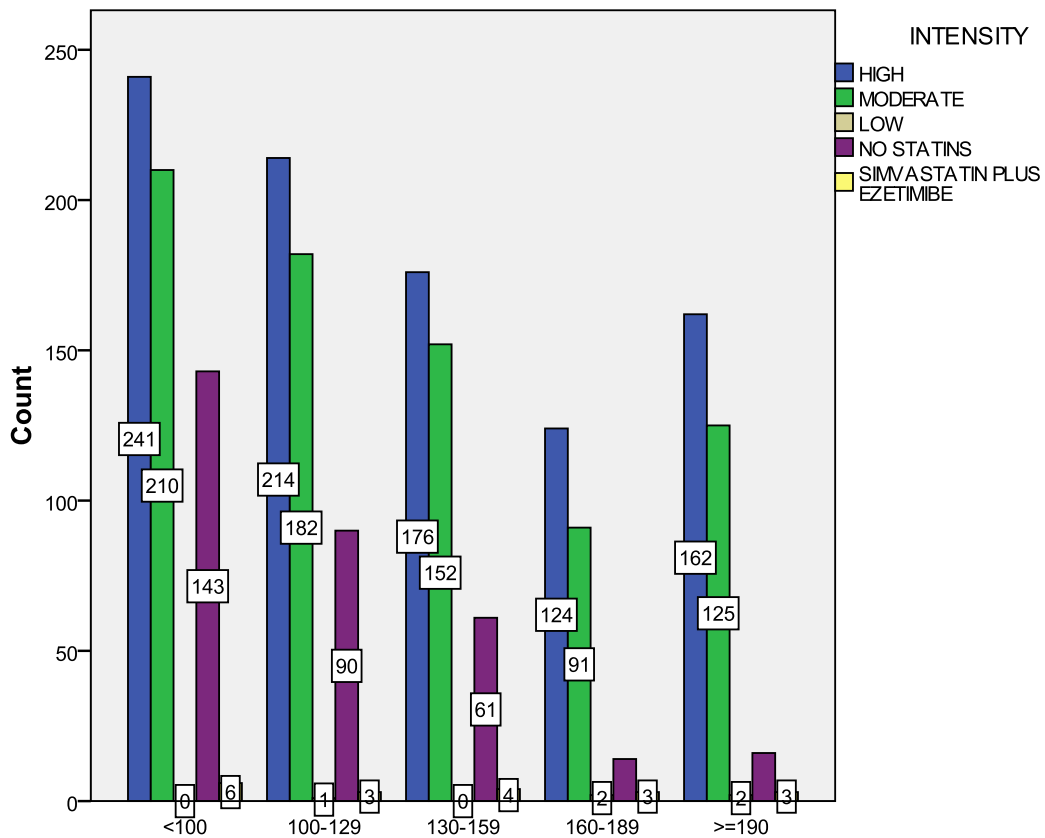
στατίνες σε συνάρτηση με τη δοσολογία της LDL. Στα πλαίσια αυτή της διερεύνησης, οι τιμές της LDL διακρίθηκαν σε πέντε κατηγορίες, σύμφωνα με τα όρια που έχουν οριστεί για τις φυσιολογικές και μη τιμές της LDL (Παράρτημα 2).

Στον Πίνακα 43 παρουσιάζεται η συχνότητα χορήγησης όλων των εντάσεων θεραπείας με στατίνες για κάθε εύρος τιμών της LDL.

Πίνακας 43: Συχνότητα χορήγησης κάθε έντασης στατινών για κάθε εύρος τιμών της LDL.

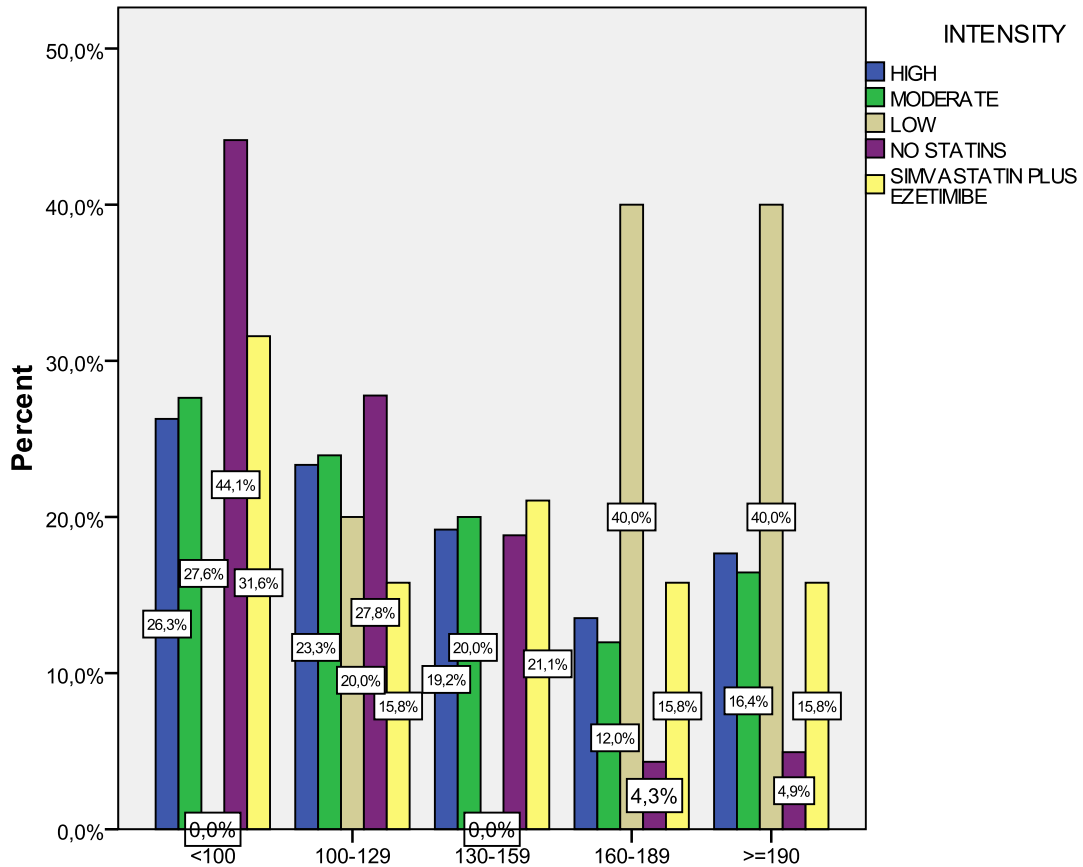
		ΕΝΤΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΕΣ					ΣΥΝΟΛΟ
		ΥΨΗΛΗ	ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ	ΧΑΜΗΛΗ	ΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ	ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ + ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗ	
Εύρος LDL (mg/dl)	<100	241	210	0	143	6	600
	100-129	214	182	1	90	3	490
	130-159	176	152	0	61	4	393
	160-189	124	91	2	14	3	234
	>=190	162	125	2	16	3	308
ΣΥΝΟΛΟ		917	760	5	324	19	2025

Στο Σχήμα 37 παρουσιάζονται με μορφή ιστογράμματος συχνοτήτων τα δεδομένα του Πίνακα 43.



Σχήμα 37: Ιστογράμμα συχνοτήτων για τις εντάσεις της θεραπείας με στατίνες ανά εύρος τιμών της LDL.

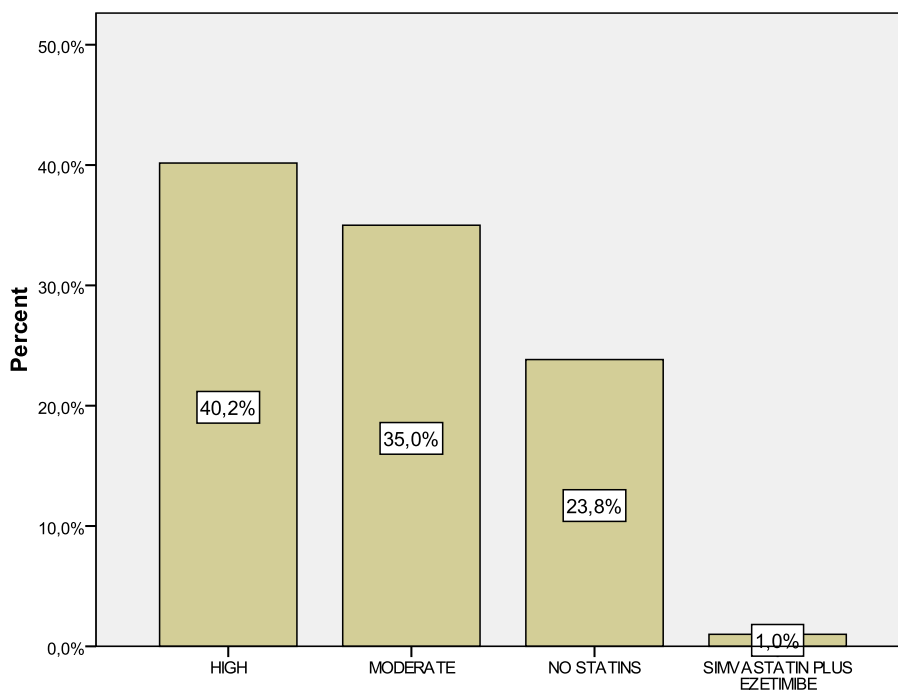
Επιπρόσθετα, έγινε ποσοστιαία απεικόνιση των παραπάνω δεδομένων όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 38. Τα ποσοστά αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν τη συγκεκριμένη ένταση θεραπείας με στατίνες επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν την ίδια ένταση θεραπείας.



Σχήμα 38: Ιστόγραμμα συχνοτήτων εκφρασμένων επί τοις 100 (%) για τις εντάσεις της θεραπείας με στατίνες ανά εύρος τιμών της LDL.

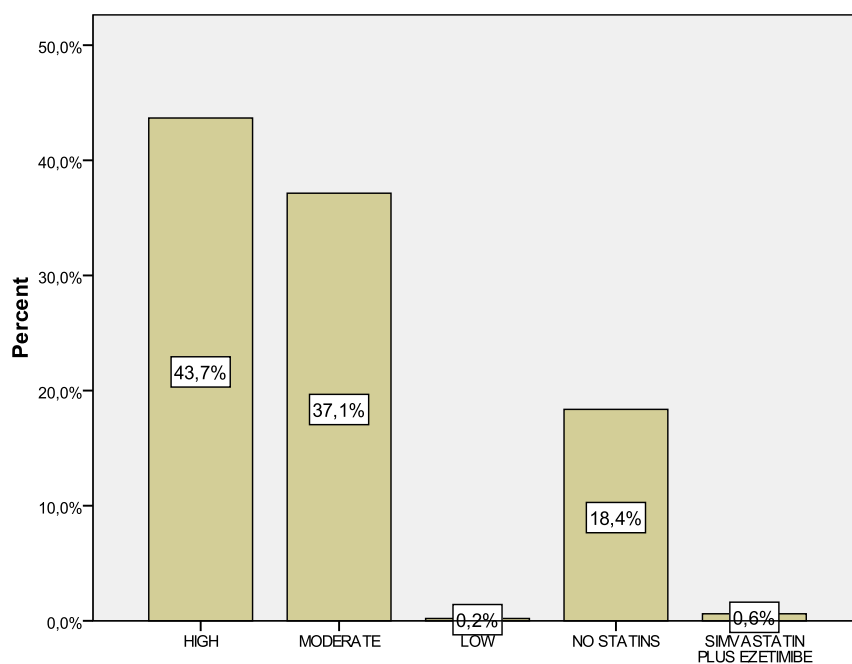
Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 35 και των Σχημάτων 37 και 38 φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με στατίνες είχαν τιμές LDL <100 mg/dl. Παρατηρήθηκε ότι όσο αυξάνονταν οι τιμές της LDL τόσο μειωνόταν και το ποσοστό των ασθενών που δεν έλαβε θεραπεία με στατίνες. Επίσης, σε κάθε εύρος τιμών της LDL οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες. Χαμηλής έντασης θεραπεία παρατηρήθηκε να χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με τιμές LDL >160 mg/dl κάτι το οποίο δεν είναι αντιπροσωπευτικό καθώς μόνο 5 από τους ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα για την LDL, έλαβαν χαμηλής έντασης θεραπεία με στατίνες.

Στη συνέχεια, έγινε ανάλυση των δεδομένων ξεχωριστά για κάθε εύρος τιμών της LDL για να υπολογιστεί το είδος της φαρμακοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε ανάλογα με τις τιμές της LDL. Στα σχήματα 39, 40, 41, 42 και 43 απεικονίζονται τα ποσοστά χρήσης κάθε έντασης στατίνης για τα αντίστοιχα εύρη τιμών της LDL: <100 mg/dl, 100-129 mg/dl, 130-159 mg/dl, 160-189 mg/dl, >190 mg/dl.

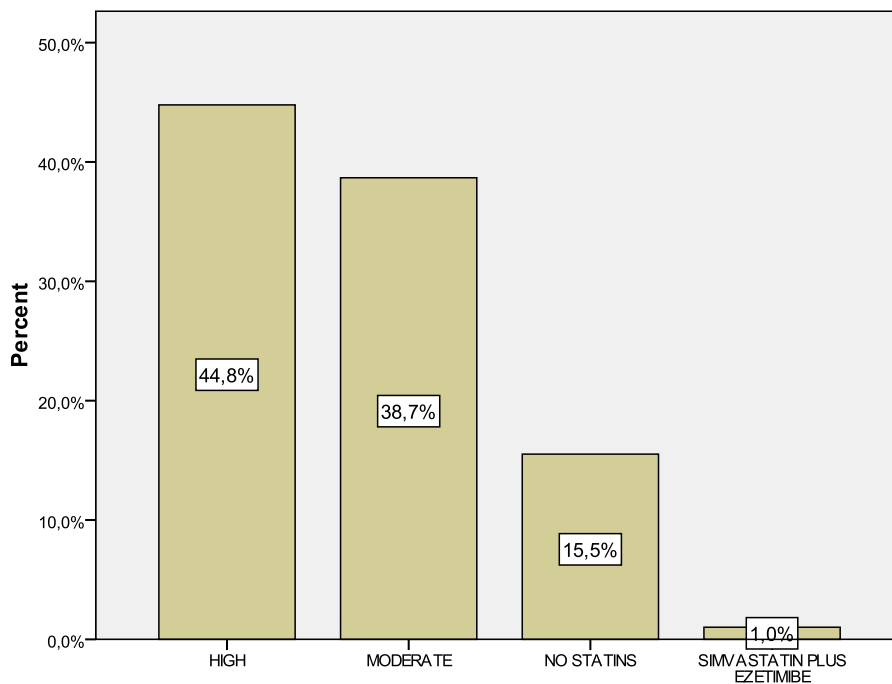


Σχήμα 39: Ποσοστό χορήγησης κάθε έντασης θεραπείας με στατίνες για τους ασθενείς που είχαν τιμές εισαγωγής για την LDL < 100 mg/dl.

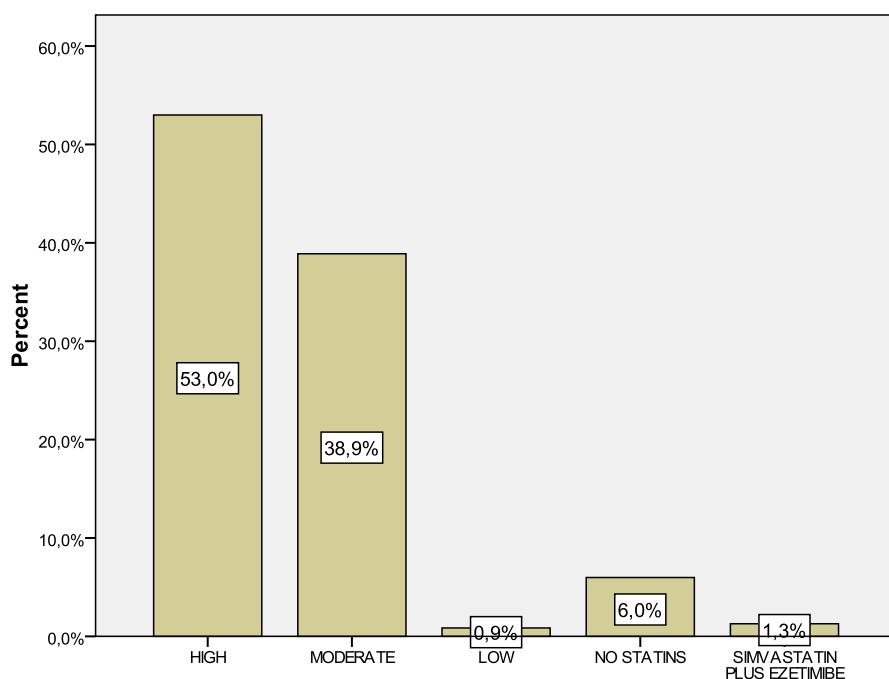
Όπως φαίνεται στο Σχήμα 39, ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν τιμές LDL < 100 mg/dl οι περισσότεροι έλαβαν υψηλής έντασης θεραπεία (40,2%). Μεγάλο ποσοστό, της τάξης του 35%, έλαβε ενδιάμεσης έντασης θεραπείας ενώ σημαντικός αριθμός ασθενών δεν έλαβε καθόλου θεραπεία με στατίνες.



Σχήμα 40: Ποσοστό χορήγησης κάθε έντασης θεραπείας με στατίνες για τους ασθενείς που είχαν τιμές εισαγωγής για την LDL 100-129 mg/dl.



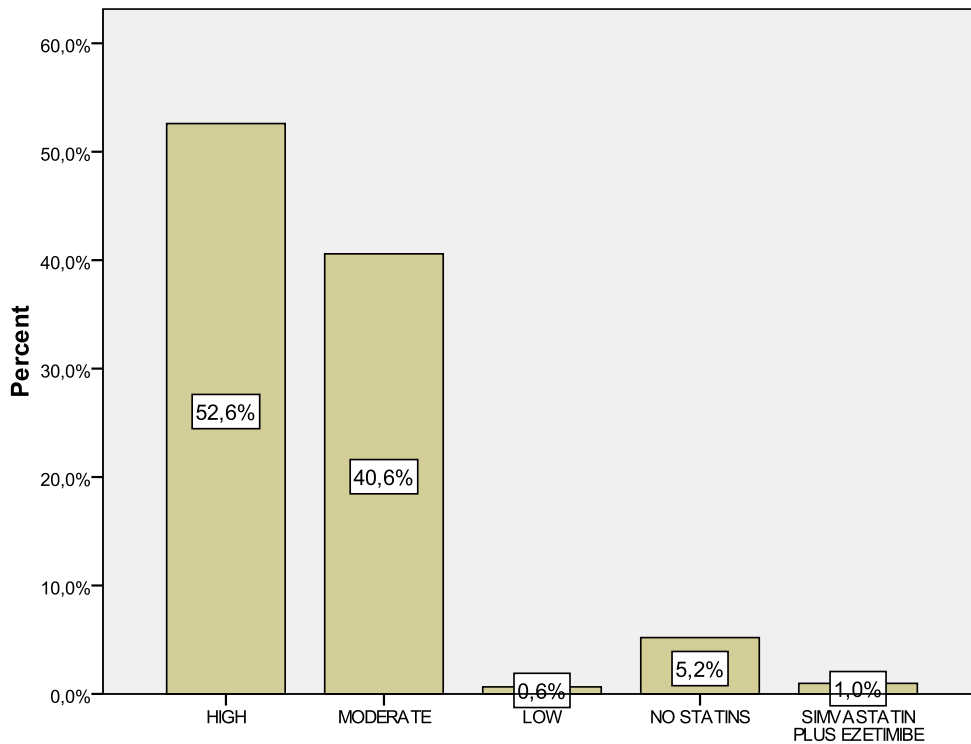
Σχήμα 41: Ποσοστό χορήγησης κάθε έντασης θεραπείας με στατίνες για τους ασθενείς που είχαν τιμές εισαγωγής για την LDL 130- 159 mg/dl.



Σχήμα 42: Ποσοστό χορήγησης κάθε έντασης θεραπείας με στατίνες για τους ασθενείς που είχαν τιμές εισαγωγής για την LDL 160-189 mg/dl.

Στα σχήματα 41 και 42 φαίνεται ότι για το εύρος τιμών LDL 130-189 mg/dl, η χορήγηση υψηλής εντάσεως θεραπεία αποτελούσε πρώτη επιλογή. Με μικρή διαφορά στα ποσοστά,

ακολούθησε η χορήγηση ενδιάμεσης έντασης θεραπείας με στατίνες. Τέλος, παρατηρείται ότι η απουσία χορήγησης στατινών μειωνόταν με την άνοδο των τιμών της LDL.



Σχήμα 43: Ποσοστό χορήγησης κάθε έντασης θεραπείας με στατίνες για τους ασθενείς που είχαν τιμές εισαγωγής για την LDL > 190 mg/dl.

Οι ασθενείς με τιμές LDL >190 mg/dl έλαβαν σε ποσοστό πάνω από 50% υψηλής έντασης θεραπεία, ενώ το 40,6% έλαβε ενδιάμεσης έντασης. Μόνο το 5,2% δεν έλαβε καθόλου θεραπεία με στατίνες.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα πολυκεντρική αναδρομική μελέτη διερευνήθηκε η φαρμακοθεραπεία και τα πρότυπα συνταγογράφησης στατινών σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ), σε νοσηλευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα, την περίοδο 2012-2016. Σκοπός της εργασίας ήταν, συγκεκριμένα, να εκτιμήσει αν ακολουθείται στα ελληνικά νοσηλευτικά ιδρύματα η σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες σύσταση για χορήγηση υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες αμέσως μετά τη διάγνωση του ΟΣΣ. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν 2708, για τους οποίους αντλήθηκαν δεδομένα από τις ηλεκτρονικές βάσεις πληροφοριών των νοσηλευτικών ιδρυμάτων. Στα δεδομένα που συλλέχθηκαν συμπεριλήφθηκαν δημογραφικά στοιχεία, η ηλικία και το φύλο των ασθενών, τιμές HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και CRP από μετρήσεις που έγιναν μέσα στα πρώτα δύο 24ωρα από την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο, τύπος χορηγούμενης στατίνης και δοσολογία της, διάρκεια και χρονιά νοσηλείας και θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Το 75,7% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου ήταν άντρες ενώ το 24,3% ήταν γυναίκες, γεγονός που συνάδει με την επιδημιολογία της νόσου (Andreotti & Marchese, 2008). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΟΣΣ ήταν τα 66 έτη, με παρατηρούμενη διαφοροποίηση στους άντρες και στις γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας των αντρών της μελέτης ήταν τα 64 έτη και των γυναικών τα 72 έτη, αποτέλεσμα που συμφωνεί με τα λεγόμενα των Maas and Appelman (2010) που αναφέρουν ότι η στεφανιαία νόσος εκδηλώνεται στις γυναίκες 7-10 χρόνια μετά απ' ότι στους άντρες. Η μέση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών ήταν οι 6 μέρες με εύρος τιμών από 0 έως 105 μέρες νοσηλείας. Οι Bramkamp et al., το 2007, διερεύνησαν τις ημέρες νοσηλείας μετά από ΟΣΣ, σε πάνω από 10000 ασθενείς στην Ελβετία και βρέθηκε ότι η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη, δηλαδή 9,5 μέρες.

Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν πολύ χαμηλή καθώς το 96,8% των ασθενών (n= 2621) που νοσηλεύτηκαν πήραν εξιτήριο ενώ μόνο το 3,2% (n=87) κατέληξαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Το ποσοστό θνητότητας στην Ελλάδα για το διάστημα 2012-2016 ήταν μικρότερο από εκείνο που παρουσιάστηκε από τους Aguado-Romeo et al. το 2007, για τους νοσηλευόμενους με διάγνωση ΟΣΣ ασθενείς στην Ισπανία το διάστημα 2000-2003 (9,6%).

Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για όλους τους ασθενείς σχετικά με τιμές των λιπιδίων του ορού τα πρώτα δύο 24ωρα από την είσοδο στα νοσηλευτικά ιδρύματα. Συγκεκριμένα, στο 68% είχε μετρηθεί η τιμή της HDL, στο 75% η τιμή της LDL και στο 69% η τιμή της ολικής χοληστερόλης. Η μέση τιμή της HDL βρέθηκε 44 mg/dl για το σύνολο των ασθενών και συγκεκριμένα οι γυναίκες είχαν μέση τιμή 50,6 mg/dl ενώ οι άντρες 42,4 mg/dl. Σύμφωνα και με τη διεθνή κατάταξη του εύρους τιμών των λιπιδίων και οι δύο ομάδες ασθενών βρισκόντουσαν εντός φυσιολογικών ορίων. Η μέση τιμή της LDL βρέθηκε να είναι 142,4 mg/dl, τιμή που αντιστοιχεί σε οριακά υψηλές τιμές. Γυναίκες και άντρες δεν παρουσίασαν μεγάλες διαφορές ως προς την μέση τιμή της LDL. Τέλος, η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν 190 mg/dl, τιμή που συγκαταλέγεται στα φυσιολογικά όρια. Σε πρώιμες μελέτες, παρατηρήθηκε μείωση της LDL από -1,7% έως -39%, της ολικής χοληστερόλης από -1,25% έως -47% και της HDL έως και -11% τις πρώτες 7 μέρες μετά την προσβολή από ΟΣΣ (Rosenson, 1993). Μεταγενέστερες μελέτες σχετικά με τα επίπεδα της LDL κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών, έδειξαν μικρές αυξομειώσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων 24ωρων από την είσοδο των ασθενών στα νοσηλευτικά ιδρύματα αλλά δεν ήταν κλινικά σημαντικές ώστε να επηρεάσουν την επιλογή κάποιας φαρμακευτικής θεραπείας (Siniawski et al., 2010; Pitt et al., 2008; Barth et al., 2010).

Στην παρούσα μελέτη βασικός στόχος ήταν να διερευνηθούν τα πρότυπα συνταγογράφησης των στατινών και συγκεκριμένα η συμμόρφωση των κλινικών γιατρών ή φαρμακοποιών ως προς την οδηγία για χορήγηση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες μετά από ΟΣΣ, ανεξαρτήτως της τιμής βάσης της LDL. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων σχετικά με τη συνταγογράφηση στατινών υπέδειξε αρκετά ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Το 80,2 % (n= 2708) των ασθενών έλαβε θεραπεία με στατίνες οποιασδήποτε εντάσεως ενώ το 19,8% (n= 535) δεν έλαβε καθόλου θεραπεία με στατίνες. Ο αριθμός των ασθενών στους οποίους δεν συνταγογραφήθηκε στατίνη είναι σχετικά μεγάλος και στους πιθανούς λόγους της απουσίας χορήγησης μπορεί να συμπεριλαμβάνονται η ύπαρξη αντένδειξης για χορήγηση στατινών λόγω ύπαρξης κάποιας συννοσηρότητας ή κατάστασης που δεν επέτρεπε τη χορήγησή τους (ενεργή ηπατική νόσος, μυοπάθεια) ή η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο παρελθόν από τη λήψη της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων (αύξηση τρανσαμινασών, CPK, μυοπάθεια). Ενδιαφέρον πάντως παρουσιάζει το γεγονός πως μεγάλο ποσοστό των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία με στατίνες (44,1%) είχε τιμές LDL εισαγωγής < 100 mg/dl, τιμές που αντιστοιχούν στα φυσιολογικά επίπεδα LDL των ενηλίκων. Οι τιμές της LDL εντός των φυσιολογικών ορίων μπορεί να επηρέασαν την απόφαση των κλινικών για χορήγηση

στατινών και ακόμα ειδικότερα για τη λήψη υψηλής εντάσεως θεραπείας, με αποτέλεσμα να παρακάμψουν την επιστημονικά τεκμηριωμένη οδηγία για χορήγηση υψηλής εντάσεως θεραπεία με στατίνες μετά από ΟΣΣ.

Η πιο συχνά συνταγογραφούμενη στατίνη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, ήταν η ατορβαστατίνη σε ποσοστό 50,4%. Ακολούθησαν, η ροσουβαστατίνη (18,0%), η σιμβαστατίνη (10,4%), η πραβαστατίνη (0,5%) και 1% του πληθυσμού της μελέτης έλαβε εξετιμίμπη συνδυαστικά με σιμβαστατίνη. Η χορήγηση εξετιμίμπης συνδυαστικά με τη σιμβαστατίνη αποτελεί θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς που δεν ανέχονται υψηλές δόσεις στατινών. Είναι πολύ πιθανό οι ασθενείς αυτοί να λάμβαναν τον συγκεκριμένο υπολιπιδαιμικό συνδυασμό ως χρόνια αγωγή πριν την είσοδο τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Η ανάλυση των δεδομένων σχετικά με την ένταση της θεραπείας με στατίνες έδειξε ότι το 41,8% των ασθενών έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες, το 37,2% ενδιάμεσης έντασης ενώ μόλις το 0,2% έλαβε χαμηλής έντασης θεραπεία. Μεταξύ των εντατικών σχημάτων θεραπείας, η ατορβαστατίνη 40 mg ημερησίως είναι η πιο συχνά συνταγογραφούμενη (30 %), ακολουθεί η χορήγηση ροσουβαστατίνης 20 mg (9,2%) με την ροσουβαστατίνη 40 mg (1,9%) και την ατορβαστατίνη 80 mg (0,7%) να χρησιμοποιούνται σε πολύ μικρό ποσοστό. Από τα παραπάνω αποτελέσματα διαφαίνεται πως οι υψηλότερες δοσολογίες της ατορβαστατίνης και της ροσουβαστατίνης δεν προτιμώνται στην κλινική πρακτική.

Οι Navar et al. σε αναδρομική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016, διερεύνησαν το ποσοστό χορήγησης υψηλής έντασης θεραπείας σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στις Η.Π.Α και είχαν ένδειξη για λήψη της θεραπείας αυτής. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή μόνο το 29% των ασθενών έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία. Το 2015 δημοσιεύθηκε στη Journal of the American College of Cardiology αναδρομική μελέτη, με δεδομένα 8762 ασθενών με ΟΣΣ που νοσηλεύτηκαν στις Η.Π.Α. για το διάστημα 2007-2009. Μόνο το 27% των ασθενών έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία (Rosenson et al., 2015). Παρατηρείται ότι το ποσοστό συνταγογράφησης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες στην παρούσα μελέτη ήταν υψηλότερο από εκείνα που βρέθηκαν σε παρόμοιες μελέτες στις Η.Π.Α..

Οι λόγοι που ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών της παρούσας μελέτης δεν έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες μετά από το ΟΣΣ, μπορεί να είναι πολλοί. Σε αυτούς είναι

πολύ πιθανό να συμπεριλαμβάνονται η αδράνεια του ιατρικού προσωπικού, η έλλειψη ενημέρωσής του για τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες και κλινικές μελέτες σχετικά με τη χορήγησή τους, η επιλογή της έντασης της θεραπείας με γνώμονα τα επίπεδα της LDL μετά την είσοδο στο νοσοκομείο, η προϋπάρχουσα χρόνια χρήση στατινών μικρότερης εντάσεως από τους ασθενείς καθώς και η αντένδειξη ή αποφυγή χορήγησης υψηλών δόσεων στατινών σε συγκεκριμένους ασθενείς όπως για παράδειγμα στους ηλικιωμένους. Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκε πιθανή συσχέτιση της έντασης της θεραπείας με την τιμή της LDL κατά την εισαγωγή και μελετήθηκαν και οι τάσεις συνταγογράφησης για τους ασθενείς άνω των 75 ετών. Σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση των δεδομένων, οι ασθενείς ≤ 75 ετών λαμβάνουν σε ποσοστό 47,4% υψηλής έντασης θεραπεία ενώ μόλις το 29,8% των ασθενών >75 ετών τη λαμβάνει. Παρατηρείται δηλαδή, πως στους ασθενείς >75 ετών, το ποσοστό συνταγογράφησης υψηλής έντασης θεραπείας ήταν μικρότερο, γεγονός που συμφωνεί με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες προτείνουν πιθανή μείωση της δόσης σε αυτό το υποσύνολο ασθενών. Όσον αφορά τη συσχέτιση των τιμών της LDL με την επιλογή της έντασης της θεραπείας, διαπιστώθηκε ότι η μέση τιμή της LDL των ασθενών που δεν λάμβαναν καμία θεραπεία, διέφερε στατιστικώς σημαντικά από τις αντίστοιχες μέσες τιμές της LDL των ασθενών που λάμβαναν οποιαδήποτε ένταση στατίνης και συγκεκριμένα ήταν χαμηλότερη από εκείνη των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία ($p = < 0,05$). Μεταξύ των διαφόρων εντάσεων θεραπείας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών της LDL ($p > 0,05$). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση σχετικά με τις τιμές της LDL και την απουσία χορήγησης στατινών. Φαίνεται πως οι σχετικά χαμηλές ή φυσιολογικές τιμές της LDL ($LDL < 129$ mg/dl) συνάδουν με την απουσία συνταγογράφησης οποιασδήποτε στατίνης στους ασθενείς με ΟΣΣ. Συγκεκριμένα, 44,1% των ασθενών που δεν έλαβαν στατίνες είχαν επίπεδα $LDL < 100$ mg/dl, 27,8% είχαν 100-129 mg/dl και το υπόλοιπο 28,1% είχε επίπεδα > 129 mg/dl.

Από τη διερεύνηση της χρήσης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες ανά έτος για το διάστημα 2012-2016, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ανοδική τάση στη συνταγογράφηση τους με εξαίρεση το έτος 2013 που παρατηρήθηκε μια μικρή πτώση στο ποσοστό συνταγογράφησης τους. Αυτή η αύξηση που παρατηρήθηκε με την πάροδο των ετών μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην έκδοση Ευρωπαϊκών και Αμερικάνικων Κατευθυντήριων οδηγιών το 2013, που συστήνουν την χορήγησή τους βασισμένες σε επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης, το 41,8% των συμμετεχόντων ασθενών με ΟΣΣ που νοσηλεύτηκαν σε νοσηλευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα το διάστημα 2012-2016, έλαβαν υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες. Το παραπάνω ποσοστό ασθενών είναι συγκριτικά μεγαλύτερο από εκείνο που παρουσιάστηκε σε άλλες μελέτες που διερεύνησαν τη συνταγογράφηση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες στις Η.Π.Α.. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ανοδική τάση στη συνταγογράφηση των εντατικών σχημάτων στο διάστημα αυτό. Ενδιαφέρον συμπέρασμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η ύπαρξη σημαντικού ποσοστού ασθενών (19,8%) στα οποία δεν συνταγογραφήθηκε καμία στατίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να αποδοθεί στην επιλογή της χορήγησης ή μη θεραπείας με στατίνες, με γνώμονα τα επίπεδα της LDL καθώς η πλειοψηφία των ασθενών που δεν έλαβαν στατίνες είχαν φυσιολογικές τιμές LDL κατά την εισαγωγή τους (LDL <129 mg/dl). Τέλος, το ποσοστό των ασθενών ηλικίας >75 ετών που έλαβε εντατικά σχήματα θεραπείας ήταν μικρότερο από εκείνο του συνολικού πληθυσμού και η πλειοψηφία των ηλικιωμένων ασθενών έλαβε ενδιάμεσης έντασης θεραπεία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Οι στατίνες είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες λόγω της αποτελεσματικότητας και της καλής ανοχής των ασθενών σε αυτές. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 των American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), προτείνεται η άμεση χορήγηση υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες σε ασθενείς που νοσηλεύονται με διάγνωση ΟΣΣ ανεξαρτήτως της τιμής-βάσης της LDL. Η υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες περιλαμβάνει τη χορήγηση ατορβαστατίνης 40-80 mg ή ροσουβαστατίνης 20-40 mg ημερησίως, μειώνει την τιμή της LDL $\geq 50\%$ και μειώνει σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι η μικρότερης έντασης θεραπεία, τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου και την θνητότητα λόγω και των πλειοτροπικών δράσεων των στατινών. Πολυκεντρικές, αναδρομικές μελέτες στις Η.Π.Α., έχουν δείξει χαμηλά ποσοστά στη συνταγογράφηση και χρήση υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες μετά από ΟΣΣ.

Σκοπός μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης ήταν να εκτιμήσει την τάση χορήγησης υψηλής εντάσεως θεραπείας με στατίνες στους ασθενείς που νοσηλεύονται με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο σε νοσηλευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα κατά το διάστημα 2012-2016.

Μεθοδολογία

Για την πραγματοποίηση της παρούσας αναδρομικής μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά και φαρμακευτικά δεδομένα από ασθενείς (2708) που νοσηλεύτηκαν το διάστημα 2012-2016 με την ένδειξη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) στα παρακάτω νοσηλευτικά ιδρύματα στην Ελλάδα: το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», το Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «Υγεία», το 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας και το Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών. Στα δεδομένα που συλλέχθηκαν συμπεριλαμβάνονται δημογραφικά στοιχεία, η ηλικία και το φύλο των ασθενών, τιμές HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης και CRP από μετρήσεις που έγιναν μέσα στα πρώτα δύο 24ωρα από την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο, τύπος χορηγούμενης στατίνης και δοσολογία της, διάρκεια και χρονιά νοσηλείας και θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη

μελέτη έπρεπε να είναι ≥ 18 ετών και να έχουν Κωδικός διάγνωσης ICD-10 που αντιστοιχεί σε Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Αποτελέσματα

Έπειτα από στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιώντας περιγραφικές μεθόδους στατιστικής ανάλυσης και τα μη παραμετρικά κριτήρια, Kruskal-Wallis και Mann-Whitney εξήχθησαν τα εξής αποτελέσματα:

Το 41,8% των ασθενών έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες, το 37,2% ενδιάμεσης έντασης ενώ μόλις το 0,2% έλαβε χαμηλής έντασης θεραπεία. Το 19,8% των ασθενών δεν έλαβε καθόλου θεραπεία με στατίνες. Τα εντατικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν η ατορβαστατίνη 40 mg και η ροσουβαστατίνη 20 mg.

Μετά από περαιτέρω διερεύνηση του υποσυνόλου των ασθενών ηλικίας >75 ετών, επισημάνθηκε ότι μόλις το 29,8% των ασθενών έλαβε υψηλής έντασης θεραπεία.

Όσον αφορά τη συσχέτιση των τιμών της LDL με την επιλογή της έντασης της θεραπείας, διαπιστώθηκε ότι η μέση τιμή της LDL των ασθενών που δεν λάμβαναν θεραπεία διέφερε στατιστικώς σημαντικά από τις αντίστοιχες μέσες τιμές της LDL των ασθενών που λάμβαναν οποιαδήποτε έντασης στατίνη ($p = < 0,05$). Μεταξύ των διαφόρων εντάσεων θεραπείας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο μέσων τιμών της LDL.

Τέλος, το ποσοστό των ασθενών με ΟΣΣ που έλαβε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες παρουσίασε αυξητική τάση από το 2013 έως το 2016 (από 44,7% σε 62,9%).

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, διαπιστώθηκε ότι η χρήση υψηλής έντασης θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ είναι ικανοποιητική (41,8%) σε σύγκριση με τα ποσοστά χορήγησής τους στις Η.Π.Α. Παρ' όλα αυτά, ένας αρκετά μεγάλος αριθμός ασθενών δεν έλαβε καμία θεραπεία με στατίνες οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν τιμές LDL < 129 mg/dl. Επίσης, παρατηρήθηκε ανοδική τάση στη συνταγογράφηση των εντατικών σχημάτων στο διάστημα 2012-2016.

ABSTRACT

Introduction

Statins are the most extensively used LDL-C (Low-density lipoprotein – Cholesterol) lowering agents as they are considered to be the most potent and best tolerated. The American College of Cardiology/American Heart Association (ACCF/AHA) 2013 guidelines recommend that all patients with an ACS (Acute Coronary Syndrome) should receive high intensity statin therapy irrespective of baseline LDL-C level. High intensity statin therapy includes atorvastatin 40-80 mg or rosuvastatin 20-40 mg and reduces LDL-C by $\geq 50\%$. These regimens due to their LDL-lowering and pleiotropic effects, reduce the risk of another ACS and the risk of cardiovascular death. Other multicenter retrospective studies have concluded that the majority of ACS patients in the USA are not prescribed high-intensity statins after a major coronary event.

The objective of study

The purpose of the present multicenter retrospective study was to evaluate the prescribing trends of high intensity statins early in the course of an ACS in patients in Greece (2012-2016).

Methodology

Medical and pharmaceutical data of patients with ACS (2012-2016) were retrospectively collected by using electronic pharmacy records. The study was conducted at four hospitals: “Evangelismos” General Hospital of Athens, “NNA” Navy Hospital of Athens “251” Hellenic Air Force General Hospital and “HYGEIA” Diagnostic and Therapeutic Center of Athens. Demographics, baseline HDL, LDL, total cholesterol, CRP, names and dosages of statins prescribed, days of hospitalization and in-hospital mortality were recorded. The patients, who were included, were ≥ 18 years old and were admitted into hospital with ACS and identified from the hospitalisation data sets using relevant ICD-10 codes.

Results

Two thousand and eight (2708) patients met the inclusion criteria. 41.8% of them received high-intensity therapy, 37.2% moderate and only 0.2% low-intensity therapy. About 19.8% of them did not receive any statin therapy during their hospitalization. Of those patients who received high-intensity therapy, atorvastatin 40 mg was the most common regimen prescribed

followed by rosuvastatin 20 mg. Only 29.8% of patients aged >75 received intensive regimens. A significant correlation was found between the decision to prescribe any statin and the baseline LDL levels ($p < 0.05$). Of those patients who did not take any statin medication, the majority had baseline LDL < 129 mg/dl. An upward trend (a 15.3% increase) in high-intensity statin prescription was noted over the period 2012-2016.

Discussion and Conclusions

The majority of ACS patients in the four Greek Hospitals included in the study did not receive high intensity statins but the percentage that did receive these regimens was much higher than those percentages reported in similar studies in USA. Furthermore an upward trend in high intensity statin-use, over the last few years, was noted. However, many patients were not prescribed statins at all.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aguado-Romeo, M., Márquez-Calderón, S. and Buzón-Barrera, M. (2007). Hospital mortality in acute coronary syndrome: differences related to gender and use of percutaneous coronary procedures. *BMC Health Services*
- Alexander, K., Newby, L., Cannon, C., Armstrong, P., Gibler, W., Rich, M., Van de Werf, F., White, H., Weaver, W., Naylor, M., Gore, J., Krumholz, H. and Ohman, E. (2007). Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*, 115(19), pp.2549-2569.
- Anderson, J., Adams, C., Antman, E., Bridges, C., Califf, R., Casey, D., Chavey, W., Fesmire, F., Hochman, J., Levin, T., Lincoff, A., Peterson, E., Theroux, P., Wenger, N., Wright, R., Smith, S., Jacobs, A., Adams, C., Anderson, J., Antman, E., Halperin, J., Hunt, S., Krumholz, H., Kushner, F., Lytle, B., Nishimura, R., Ornato, J., Page, R. and Riegel, B. (2007). ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(7), pp.e1-e157.
- Andreotti, F. and Marchese, N. (2008). Women and coronary disease. *Heart*, 94(1), pp.108-116.
- Arslanian-Engoren, C., Patel, A., Fang, J., Armstrong, D., Kline-Rogers, E., Duvernoy, C. and Eagle, K. (2017). Symptoms of Men and Women Presenting With Acute Coronary Syndromes.
- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670–1681.
- Balci, B. (2012). The Modification of Serum Lipids after Acute Coronary Syndrome and Importance in Clinical Practice. *Current Cardiology Reviews*, 7(4), pp.272-276.
- Barth, J., Jackson, B., Farrin, A., Efthymiou, M., Worthy, G., Copeland, J., Bailey, K., Romaine, S., Balmforth, A., McCormack, T., Whitehead, A., Flather, M., Nixon, J. and Hall, A. (2010). Change in Serum Lipids after Acute Coronary Syndromes: Secondary Analysis of SPACE ROCKET Study Data and a Comparative Literature Review. *Clinical Chemistry*, 56(10), pp.1592-1598.
- Bellosta, S. (2004). Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation*, 109(23_suppl_1), pp.III-50-III-57.
- Berenson, G. and Srivivasan, S. (2005). Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: The Bogalusa Heart Study. *Neurobiology of Aging*, 26(3), pp.303-307.
- Bonow, RO, P, LP (ed.), RO, B (ed.), DL, M (ed.) & DP, Z (ed.) 2007, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition. Elsevier Science, Philadelphia.
- Bramkamp, M., Radovanovic, D., Erne, P. and Szucs, T. (2007). Determinants of Costs and the Length of Stay in Acute Coronary Syndromes: A Real Life Analysis of More Than 10 000 Patients. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 21(5), pp.389-398.

Brieger, D., Eagle, K., Goodman, S., Steg, P., Budaj, A., White, K. and Montalescot, G. (2004). Acute Coronary Syndromes Without Chest Pain, An Underdiagnosed and Undertreated High-Risk Group. *Chest*, 126(2), pp.461-469.

Cannon, C., Braunwald, E., McCabe, C., Rader, D., Rouleau, J., Belder, R., Joyal, S., Hill, K., Pfeffer, M. and Skene, A. (2004). Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 350(15), pp.1495-1504.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2012). 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. *The Lancet*, 380(9841), pp.581-590.

Davignon, J. (2004). Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*, 109(23_suppl_1), pp.III-39-III-43.

de Lemos, J., Blazing, M., Wiviott, S., Lewis, E., Fox, K., White, H., Rouleau, J., Pedersen, T., Gardner, L., Mukherjee, R., Ramsey, K., Palmisano, J., Bilheimer, D., Pfeffer, M., Califf, R., Braunwald, E. and for the A to Z Investigators (2004). Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA*, 292(11), p.1307.

Drozda, J., Ferguson, T., Jneid, H., Krumholz, H., Nallamothu, B., Olin, J. and Ting, H. (2016). 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(5), pp.558-587.

Elisaf, M., Pitsavos, C., Liberopoulos, E., Tziomalos, K., Athyros, V. (2014). Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hellenic Journal of Atherosclerosis* 5(3), pp.151-163

Fox, K., Steg, P., Eagle, K., Goodman, S., Anderson, F., Granger, C., Flather, M., Budaj, A., Quill, A., Gore, J. and GRACE Investigators, f. (2007). Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes, 1999-2006. *JAMA*, 297(17), p.1892.

Go, A., Mozaffarian, D., Roger, V., Benjamin, E., Berry, J., Blaha, M., Dai, S., Ford, E., Fox, C., Franco, S., Fullerton, H., Gillespie, C., Hailpern, S., Heit, J., Howard, V., Huffman, M., Judd, S., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lichtman, J., Lisabeth, L., Mackey, R., Magid, D., Marcus, G., Marelli, A., Matchar, D., McGuire, D., Mohler, E., Moy, C., Mussolino, M., Neumar, R., Nichol, G., Pandey, D., Paynter, N., Reeves, M., Sorlie, P., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T., Virani, S., Wong, N., Woo, D. and Turner, M. (2013). Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 129(3), pp.e28-e292.

Go, A., Mozaffarian, D., Roger, V., Benjamin, E., Berry, J., Borden, W., Bravata, D., Dai, S., Ford, E., Fox, C., Franco, S., Fullerton, H., Gillespie, C., Hailpern, S., Heit, J., Howard, V., Huffman, M., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lichtman, J., Lisabeth, L., Magid, D., Marcus, G., Marelli, A., Matchar, D., McGuire, D., Mohler, E., Moy, C., Mussolino, M., Nichol, G., Paynter, N., Schreiner, P., Sorlie, P., Stein, J., Turan, T., Virani, S., Wong, N., Woo, D. and Turner, M. (2012). Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 127(1), pp.e6-e245.

Golomb, B. and Evans, M. (2008). Statin Adverse Effects. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 8(6), pp.373-418.

Grech, E. (2003). Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ*, 326(7401), pp.1259-1261.

Hamm, C., Bassand, J., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M., Sonntag, F., Uva, M., Storey, R., Wijns, W., Zahger, D., Bax, J., Auricchio, A., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Poldermans, D., Popescu, B., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Windecker, S., Achenbach, S., Badimon, L., Bertrand, M., Botker, H., Collet, J., Crea, F., Danchin, N., Falk, E., Goudevenos, J., Gulba, D., Hambrecht, R., Herrmann, J., Kastrati, A., Kjeldsen, K., Kristensen, S., Lancellotti, P., Mehilli, J., Merkely, B., Montalescot, G., Neumann, F., Neyses, L., Perk, J., Roffi, M., Romeo, F., Ruda, M., Swahn, E., Valgimigli, M., Vrints, C. and Widimsky, P. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32(23), pp.2999-3054.

Hansson, G. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), pp.1685-1695.

Housholder-Hughes, S., Martin, M., McFarland, M., Creech, C. and Shea, M. (2017). Healthcare provider compliance with the 2013 ACC/AHA Adult Cholesterol Guideline recommendation for high-intensity dose statins for patients with coronary artery disease.

Howland, R., Mycek, M., Harvey, R., Champe, P. and Mycek, M. (2006). *Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

LaRosa, J., Grundy, S., Kastelein, J., Kostis, J. and Greten, H. (2007). Safety and Efficacy of Atorvastatin-Induced Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Patients With Coronary Heart Disease (a Post Hoc Analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *The American Journal of Cardiology*, 100(5), pp.747-752.

LaRosa, J., Grundy, S., Waters, D., Shear, C., Barter, P., Fruchart, J., Gotto, A., Greten, H., Kastelein, J., Shepherd, J. and Wenger, N. (2005). Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(14), pp.1425-1435.

Libby, P. (2000). Changing concepts of atherogenesis. *Journal of Internal Medicine*, 247(3), pp.349-358.

Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T., Flegal, K., Ford, E., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S., Ho, M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., Marelli, A., McDermott, M., Meigs, J., Mozaffarian, D., Nichol, G., O'Donnell, C., Roger, V., Rosamond, W., Sacco, R., Sorlie, P., Stafford, R., Steinberger, J., Thom, T., Wasserthiel-Smoller, S., Wong, N., Wylie-Rosett, J. and Hong, Y. (2008). Heart Disease and Stroke Statistics--2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 119(3), pp.e21-e181.

Lloyd-Jones, D., Morris, P., Ballantyne, C., Birtcher, K., Daly, D., DePalma, S., Minissian, M., Orringer, C. and Smith, S. (2016). 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(1), pp.92-125.

- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J. and Loscalzo, J. (2013). Harrison Εσωτερική Παθολογία. 18th ed. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, pp.895-911.
- Maas, A. H. E. M., & Appelman, Y. E. A. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*, 18(12), 598–602.
- Mackman, N. (2008). Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 451(7181), pp.914-918.
- Mandelzweig, L. (2006). The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*, 27(19), pp.2285-2293.
- McCune, C., McKavanagh, P. and Menown, I. (2015). A Review of Current Diagnosis, Investigation, and Management of Acute Coronary Syndromes in Elderly Patients. *Cardiology and Therapy*, 4(2), pp.95-116.
- Medicines.org.uk. (2016). Rosuvastatin 40mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC). [online] Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32490> [Accessed 26 Apr. 2016].
- Meier, P., Lansky, A. and Baumbach, A. (2017). Almanac 2013: acute coronary syndromes.
- Navar, A., Peterson, E., Li, S., Goldberg, A., Virani, S., Roger, V., Robinson, J., Wilson, P., Ellassal, P., Lee, L. (2016). Are clinicians following statin intensity recommendations? Insights in 138 US community practices in the PALM registry. *European Society of Cardiology Congress; Rome, Italy*
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P. and Rayner, M. (2012). European cardiovascular disease statistics.
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P. and Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*, 35(42), pp.2950-2959.
- O'Riordan, M. (2017). New Cholesterol Guidelines Abandon LDL Targets. [online] *Medscape*. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/814152> [Accessed 30 Jun. 2017].
- Ostadal, P. (2012). Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? *Experimental & Clinical Cardiology*, 17(4), 227–236.
- Overbaugh, K. (2009). Acute Coronary Syndrome. *AJN, American Journal of Nursing*, 109(5), pp.42-52.
- Pearson, T. (2003). Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), pp.499-511.
- Pitt, B., Loscalzo, J., Monyak, J., Miller, E. and Raichlen, J. (2012). Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *The American Journal of Cardiology*, 109(9), pp.1239-1246.
- Pollak, A. and Kramer, C. (2012). LDL lowering in peripheral arterial disease: are there benefits beyond reducing cardiovascular morbidity and mortality?. *Clinical Lipidology*, 7(2), pp.141-149.
- Rang, H. (2007). Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Reiner, Z., Catapano, A., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M., Wiklund, O., Agewall, S., Alegria, E., Chapman, M., Durrington, P., Erdine, S., Halcox, J., Hobbs, R., Kjekshus, J., Filardi, P., Riccardi, G., Storey, R., Wood, D., Bax, J., Vahanian, A., Auricchio, A., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hobbs, R., Hoes, A., Kearney, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Poldermans, D., Popescu, B., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P., Tendera, M., Torbicki, A., Vardas, P., Widimsky, P., Windecker, S., Reviewers:, D., Funck-Brentano, C., Poldermans, D., Berkenboom, G., De Graaf, J., Descamps, O., Gotcheva, N., Griffith, K., Guida, G., Gulec, S., Henkin, Y., Huber, K., Kesaniemi, Y., Lekakis, J., Manolis, A., Marques-Vidal, P., Masana, L., McMurray, J., Mendes, M., Pagava, Z., Pedersen, T., Prescott, E., Rato, Q., Rosano, G., Sans, S., Stalenhof, A., Tokgozoglu, L., Viigimaa, M., Wittekoek, M. and Zamorano, J. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 32(14), pp.1769-1818.

Rockberg, J., Jørgensen, L., Taylor, B., Sobocki, P. and Johansson, G. (2017). Risk of mortality and recurrent cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes on high intensity statin treatment. *Preventive Medicine Reports*, 6, pp.203-209.

Rodriguez, F., Maron, D., Knowles, J., Virani, S., Lin, S. and Heidenreich, P. (2017). Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*, 2(1), p.47.

Rosenson, R. (1993). Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(3):933-40.

Rosenson, R. (2003). Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-CoA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 1(4), pp.495-505.

Rosenson, R., Farkouh, M., Mefford, M., Bittner, V., Brown, T., Taylor, B., Monda, K., Zhao, H., Dai, Y. and Muntner, P. (2017). Trends in Use of High-Intensity Statin Therapy After Myocardial Infarction, 2011 to 2014. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(22), pp.2696-2706.

Rosenson, R., Kent, S., Brown, T., Farkouh, M., Levitan, E., Yun, H., Sharma, P., Safford, M., Kilgore, M., Muntner, P. and Bittner, V. (2015). Underutilization of High-Intensity Statin Therapy After Hospitalization for Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(3), pp.270-277.

Sacks, F., Pfeffer, M., Moye, L., Rouleau, J., Rutherford, J., Cole, T., Brown, L., Warnica, J., Arnold, J., Wun, C., Davis, B. and Braunwald, E. (1996). The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*, 335(14), pp.1001-1009.

Sarkees, M., Bavry, A. (2009). Acute coronary syndrome (unstable angina and non-ST elevation MI). *Clinical Evidence (Online)*.

Schwartz, G. (2001). Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes<SUBTITLE>The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial</SUBTITLE>. *JAMA*, 285(13), p.1711.

Sheikh, A., Yahya, S., Sheikh, N. and Sheikh, A. (2012). C-reactive protein as a predictor of adverse outcome in patients with acute coronary syndrome. *Heart Views*, 13(1), p.7.

Sherry, L., Murphy, B., Xu, J., Kenneth, D., Kochanek, M. (2012). Division of Vital Statistics. US Deaths: preliminary data for 2010. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Reports., 60 (4).

Silva, M., Matthews, M., Jarvis, C., Nolan, N., Belliveau, P., Malloy, M. and Gandhi, P. (2007). Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clinical Therapeutics*, 29(2), pp.253-260.

Siniawski, Daniel, Masson, Walter, Navarro Estrada, José L., Giacomini, Mauro, Jaimovich, Guillermmo, Parcerisa, Florencia, De Stefano, Luciano, Sorroche, Patricia, Casañas, Liliana, Krauss, Juan, & Cagide, Arturo. (2010). Variación del perfil lipídico durante los primeros días de la internación en pacientes con síndrome coronario agudo. *Revista argentina de cardiología*, 78(3), 238-244. Retrieved July 01, 2017, from http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482010000300009&lng=en&tlng=.

Smith, S., Benjamin, E., Bonow, R., Braun, L., Creager, M., Franklin, B., Gibbons, R., Grundy, S., Hiratzka, L., Jones, D., Lloyd-Jones, D., Minissian, M., Mosca, L., Peterson, E., Sacco, R., Spertus, J., Stein, J. and Taubert, K. (2011). AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(23), pp.2432-2446.

Smith, S., Benjamin, E., Bonow, R., Braun, L., Creager, M., Franklin, B., Gibbons, R., Grundy, S., Hiratzka, L., Jones, D., Lloyd-Jones, D., Minissian, M., Mosca, L., Peterson, E., Sacco, R., Spertus, J., Stein, J. and Taubert, K. (2011). AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 124(22), pp.2458-2473.

Stenestrand, U. (2001). Early Statin Treatment Following Acute Myocardial Infarction and 1-Year Survival. *JAMA*, 285(4), p.430.

Stone, N., Robinson, J., Lichtenstein, A., Bairey Merz, C., Blum, C., Eckel, R., Goldberg, A., Gordon, D., Levy, D., Lloyd-Jones, D., McBride, P., Schwartz, J., Shero, S., Smith, S., Watson, K. and Wilson, P. (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*, 129(25 suppl 2), pp.S1-S45.

Vasawala, H., Kavalipati, N., Shah, J. and Ramakrishan, A. (2015). Pleiotropic effects of statins. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(5), p.554.

Vasawala, H., Kavalipati, N., Shah, J. and Ramakrishan, A. (2015). Pleiotropic effects of statins. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(5), p.554.

Virani, S., Woodard, L., Akeroyd, J., Ramsey, D., Ballantyne, C. and Petersen, L. (2014). Is High-Intensity Statin Therapy Associated With Lower Statin Adherence Compared With Low- to Moderate-Intensity Statin Therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. *Clinical Cardiology*, 37(11), pp.653-659.

Wang, T., Zhang, M., Fu, Y., Armstrong, P., Newby, L., Gibson, C., Moliterno, D., Van de Werf, F., White, H., Harrington, R. and Roe, M. (2009). Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *American Heart Journal*, 157(4), pp.716-723.

Wienbergen,H., Gitt,A.,Schiele,S., Juenger, C., Heer,T., Vogel, C. (2004). Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am. J. Cardiol.*, 93 pp. 1543-1546.

Yeh, R., Sidney, S., Chandra, M., Sorel, M., Selby, J. and Go, A. (2010). Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 362(23), pp.2155-2165.

Zhao, X., Yang, X., Gao, C., Chu, Y., Yang, L., Tian, L. and Li, L. (2017). Improved Survival of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction 3–6 Hours After Symptom Onset Is Associated with Inter-Hospital Transfer for Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) at a Large Regional ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Program vs. In-Hospital Thrombolysis in a Community Hospital. *Medical Science Monitor*, 23, pp.1055-1063.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1

Στατιστική ταξινόμηση των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων Υγείας ICD-10 που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη.

Κωδικός ICD-10	Νόσος
I20	Στηθάγχη
I20.0	Ασταθής στηθάγχη
I20.1	Στηθάγχη με τεκμηριωμένο σπασμό
I20.8	Άλλες μορφές στηθάγχης
I20.9	Διάφορες μορφές στηθάγχης
I21	Οξύ διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου
I21.0	Οξύ διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσθιο τοίχωμα
I21.1	Οξύ διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, κατώτερου τοίχωμα
I21.2	Οξύ διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου σε άλλες θέσεις
I21.3	Οξύ διατοιχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου σε άλλες θέσεις
I21.4	Οξύ υπενδοκαρδιακό έμφραγμα του μυοκαρδίου
I21.9	Διάφορες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου
I24	Άλλες μορφές οξείας ισχαιμικής καρδιοπάθειας
I24.0	Θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων που δεν καταλήγει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου
I24.8	Άλλες μορφές οξείας ισχαιμικής καρδιοπάθειας
I24.9	Διάφορες μορφές οξείας ισχαιμικής καρδιοπάθειας

Παράρτημα 2

Επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σε ενήλικες

<i>HDL-χοληστερόλη (mg/dl)</i>	<i>LDL-χοληστερόλη (mg/dl)</i>	<i>Ολική χοληστερόλη (mg/dl)</i>
≥ 40 φυσιολογική (άντρες) ≥ 50 φυσιολογική (γυναίκες)	<100 φυσιολογική	< 200 φυσιολογική
< 40 χαμηλή	100-129 ανεκτή	200-239 ανεκτή
	130-159 οριακά υψηλή	≥ 240 υψηλή
	160-189 υψηλή	
	≥190 επικίνδυνα υψηλή	